

El matemático que lucha contra el cáncer: así salvarán vidas los algoritmos

Víctor Manuel Pérez dirige un laboratorio de oncología donde une matemáticas y ciencia médica para investigar tumores cerebrales y leucemias con ecuaciones y estadística



Víctor Manuel Pérez García, catedrático y director del Instituto de Matemática Aplicada a la Ciencia y la Ingeniería de la UCLM (P.R)

PATRICIA RUIZ GUEVARA

10.09.2017 — 05:00 H.

Cuando se abren las puertas del [MôLAB](#), en la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM), se ven pizarras llenas de ecuaciones y fórmulas, pantallas de ordenador que muestran inmensas tablas de datos y simulaciones, y un grupo de matemáticos muy concentrados en lo que se traen entre manos. No investigan sobre álgebras abstractas ni sobre geometrías no euclidianas, sino que su

estudio ataca un concepto lamentablemente mucho más cercano para todo el mundo: el cáncer.

[Víctor Manuel Pérez García](#) (Sevilla, 1968) lidera el Laboratorio de Oncología Matemática (Mathematical Oncology Laboratory o MôLAB) del Instituto de Matemática Aplicada a la Ciencia y la Ingeniería de la UCLM, un campo de investigación poco explotado y al que el grupo lleva tomándole el pulso desde 2009. Antes de eso, trabajaba en [física matemática](#), pero sintió que necesitaba guiar sus esfuerzos hacia algo con una aplicación social más directa y rápida, y apostó por la oncología. "Fue duro **pasar de un campo donde tienes contribuciones reconocidas a otro en el que no se te conoce** y que casi nadie entiende, pero ha merecido la pena", explica.

En realidad, la idea es sencilla, aunque su desarrollo es extremadamente complejo: se trata de utilizar [herramientas matemáticas](#) para describir y entender el cáncer, y poder mejorar los tratamientos existentes, así como crear nuevos. Para ello, en el MôLAB **utilizan modelización matemática, que simula desde cómo crece un tumor hasta qué efecto tiene sobre un paciente una determinada terapia**, y matemáticas aplicadas: ecuaciones diferenciales, métodos numéricos, optimización y estadística, entre otras.

El cáncer no es una sola enfermedad, sino cientos, y abordar el estudio de cada uno de sus tipos resulta una tarea casi infinita

El problema es que el cáncer no es una sola enfermedad, sino cientos, y abordar el estudio de cada uno de sus tipos resulta una tarea casi infinita. Las matemáticas pueden ayudar a acotarla. Con una gran cantidad de [publicaciones científicas](#) a sus espaldas, Pérez y su equipo, formado por cuatro profesores del departamento de Matemáticas de la UCLM, doctorandos, becarios posdoctorales, y estudiantes de grado y máster que realizan sus

trabajos finales, tienen varias líneas de investigación abiertas para lograr esa titánica meta.

Curar el cerebro devanándose los sesos

'Glioblastoma' es una palabra que es mejor no escuchar jamás. **Se trata del tipo de tumor cerebral primario más frecuente, y también del más agresivo**, pues tiene la tendencia de volver a generarse incluso cuando los cirujanos han extirpado toda la superficie tumoral visible. Este tipo de intervención es muy invasiva, y retirar demasiado tejido cerebral puede causarle al paciente un daño muy serio. Si ni la cirugía, ni la quimioterapia, ni la radioterapia pueden parar este tipo de cáncer, y su índice de supervivencia **es muy bajo**, ¿qué hacemos?

La propuesta del MôLAB es definir un protocolo sobre **cómo actuar para que la cirugía sea, dentro de lo que cabe, óptima**. "Gracias a modelos matemáticos y técnicas estadísticas, nos dimos cuenta de que, en los glioblastomas que presentan un aspecto muy irregular, es muy difícil conseguir la recesión, sin importar cuánto tejido tumoral quites; mientras que, en los más redonditos, cuanto más pueda eliminar el cirujano mejor", explica Pérez. Para poder establecer un criterio, "hemos medido parámetros geométricos de la superficie utilizando resonancias de los pacientes en alta resolución, reconstruido la superficie de los tumores en 3D, y calculado un parámetro para la regularidad: cociente entre el área que tiene el tumor y el área que tendría si fuera una esfera", detalla el investigador. El resultado, que va a ser publicado en '**Radiology**' en breve, clasifica los tumores según su irregularidad, y puede serle útil a los neurocirujanos para decidir si deben ser o no más agresivos con un tumor.

Las matemáticas pueden ser útiles a los neurocirujanos para decidir si deben ser o no más agresivos con un tumor

Análogamente, en un estudio en colaboración con el **Instituto Valenciano de Oncología**, quieren encontrar un razonamiento parecido para entender

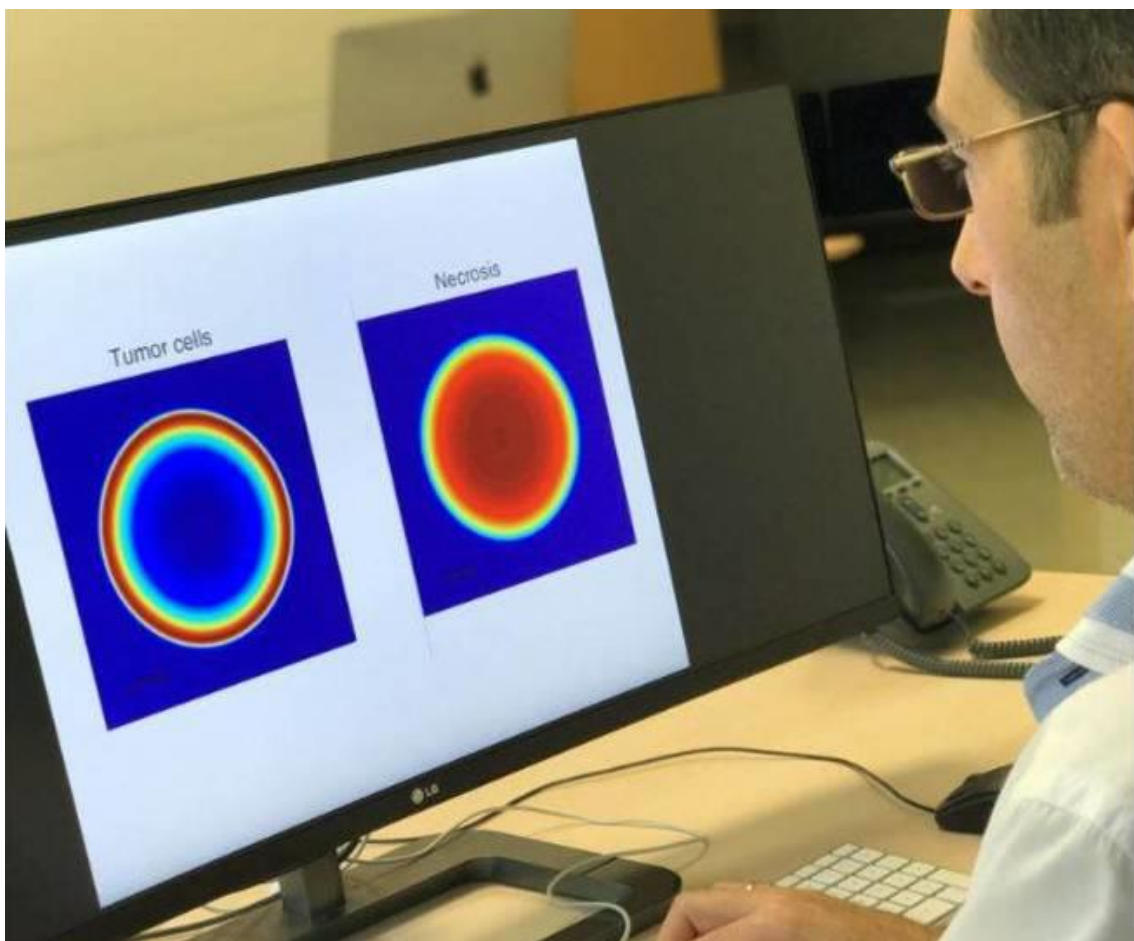
la [metástasis cerebral](#), un tipo de tumor cerebral secundario causado por otro cáncer (sobre todo de pulmón o de mama) que se extiende al cerebro, y que suele tratarse con radiocirugía. "A partir de modelos evolutivos que ilustran el **crecimiento de los tumores basados en ecuaciones diferenciales ordinarias y ecuaciones en derivadas parciales**, y con [estudios estadísticos](#), nos hacemos varias preguntas: cuál será la superficie óptima para radiar; si la regularidad del tumor influye; cuánto se deben espaciar las dosis; si ya es tarde para que la terapia funcione, o si el tumor va a avanzar muy lento y se debe tratar", dice Pérez.

Hay una clara ventaja en esta modelización: si funciona, permite averiguar, sin necesidad de experimentos clínicos, mucha información sobre la terapia. En medicina, utilizar el método de ensayo y error para buscar la mejor forma de hacer algo implica realizar pruebas al paciente administrándole diferentes dosis hasta ver a cuál reacciona mejor. En cambio, optimizando con un modelo matemático, se pueden adivinar pautas para saber cuál es el mejor tratamiento sin experimentar. Esto no sólo mejora la situación del paciente, sino que también optimiza los recursos económicos y materiales, y puede extrapolarse a otras áreas.

Refinería de datos tumorales

La leucemia es el [cáncer infantil más frecuente](#) y, aunque se ha avanzado mucho en su tratamiento y se [curan aproximadamente un 80%](#) de estos tumores, el porcentaje restante no tiene una segunda oportunidad. "**Los médicos necesitan saber qué pasa con ese 20%**, por qué el tratamiento no ha funcionado en esos niños", dice Pérez. "Los pacientes de leucemia infantil se clasifican en grupos de riesgo y, según el pronóstico, se trata de una manera u otra, o incluso se considera el trasplante de médula", explica. Estas terapias son muy agresivas y el trasplante es demasiado peligroso, por lo que no es una decisión que pueda tomarse a la ligera. "Puede que en ese 20% la elección del tratamiento no fuera la correcta".

En su búsqueda incansable de respuestas, en el MòLAB están investigando modelos matemáticos evolutivos para intentar predecir el comportamiento del tumor y explotar el petróleo del siglo XXI: los datos. “En leucemias se tiene una cantidad inmensa de información de los pacientes. Por ejemplo, con la técnica de la citometría de flujo, cada mes se toman datos de un millón de células del afectado y se las caracteriza con ocho marcadores. **Así se obtiene una nube de datos temporal valiosísima**”, detalla el investigador. Cuando esta información está refinada, puede dar estimaciones sobre recaídas y sobre el éxito del tratamiento.



Para investigar los tumores cerebrales, analizan imágenes de resonancias de pacientes afectados, y buscan patrones con técnicas matemáticas (P.R)

A Pérez le brotan las buenas palabras sobre los médicos que van a hacer posible este estudio. "Su actitud es maravillosa. Tenemos videoconferencias donde nos explican en detalle todo lo que necesitamos y nos van a facilitar bases de datos de leucemia infantil. La idea surgió en colaboración con el Hospital de Jerez de

la Frontera y, a partir de ahí, hemos contactado con Barcelona, Murcia, Salamanca y otras ciudades", explica. De hecho, para el matemático una de las cosas más gratificantes del MòLAB es que, **en general, los expertos (médicos, neurocirujanos, radiólogos, biólogos) están deseando colaborar** y compartir puntos de vista. Y es que, entenderse es crucial.

Cuando medicina y matemáticas comparten idioma

"Hay un tema clave: hablar el mismo lenguaje", sintetiza el investigador. Para ello, Pérez cree que, en la [investigación multidisciplinar](#), **el primer papel del matemático es ser alumno**: comprender la medicina, identificar cuál es el problema que tiene el oncólogo, asimilarlo, y después pasar a las matemáticas para ofrecerle soluciones que él debe corroborar si le encajan o no. Para esto es necesaria una comunicación permanente.

Afortunadamente, "hemos encontrado médicos que se han sentado con nosotros a la mesa, y nos hemos explicado mutuamente nuestra materia durante años", relata. "Cuando compartes un idioma y un interés común, que es mejorar la vida de los pacientes, los oncólogos te ven como alguien de los suyos que va en la misma dirección y todo funciona". Hoy en día, tienen más de 50 colaboradores en 10 hospitales.

"Los oncólogos te ven como alguien de los suyos", dicen los matemáticos

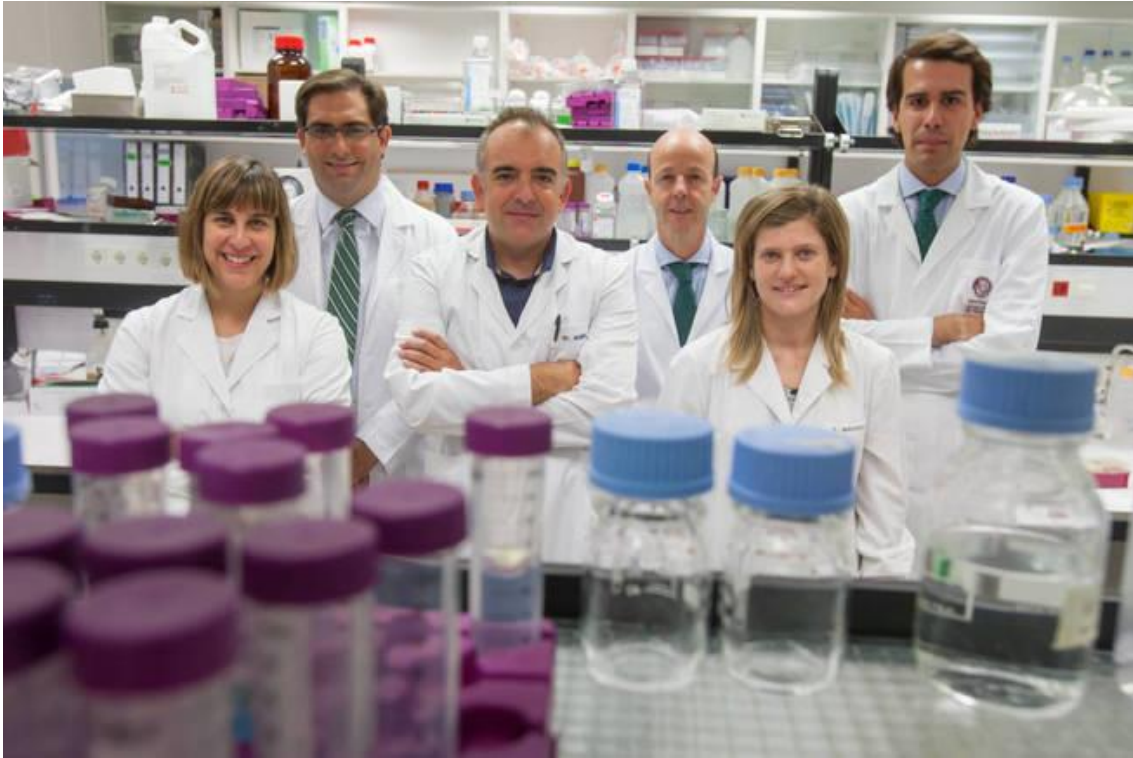
Uno de esos colaboradores es el radiólogo del Instituto Valenciano de Oncología [Estanislao Arana](#), quien está encantado con la cooperación y asegura que, **cuando oyó hablar por primera vez de matemáticas aplicadas al cáncer, pensó: "Por fin"**. Arana da apoyo a la investigación en metástasis cerebrales y glioblastomas, y cree que "si las matemáticas sirven para mandar a un hombre a la Luna y poner un satélite en el espacio, también tienen que aplicarse en la oncología, donde hay líneas de investigación muy estancadas que no dan resultados", dice. "Tengo la esperanza de que, conforme haya una

imagen más precisa y detallada de los tumores, los matemáticos puedan investigar mejor y ayudar al médico a decidir qué tratamiento aplicar”.

Desde el [Hospital Regional de Málaga](#), el doctor Manuel Benavides destaca que este enfoque "es un modelo de investigación diferente al habitual, que ha conseguido integrar de forma multidisciplinar a todas las especialidades implicadas a través de las matemáticas". Una de esas diferencias es "la posibilidad de tener en cuenta una mayor cantidad de factores involucrados en fenómenos graves del cáncer, como la metástasis, que de forma sencilla no se pueden manejar", apunta por su parte Pedro Lara, oncólogo del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín y secretario de la [Sociedad Española de Oncología Clínica](#), que también colabora con el grupo de Víctor.

Otros enfoques con algoritmos y teoría de grafos

Manejar la **gran cantidad de factores y de datos que implica el cáncer precisa de modelos a gran escala**, como los que ha desarrollado un grupo de investigadores del [Centro de Ingeniería Biomédica](#) de la Universidad de Navarra (formado por ingenieros de [Tecnun](#) y [CEIT-IK4](#), y por científicos del [Centro de Investigación Médica Aplicada](#) y de la [Clínica Universidad de Navarra](#)), que esta semana publicaba en la revista 'Nature Communications' un nuevo enfoque para atacar la enfermedad: [algoritmos matemáticos para identificar vulnerabilidades](#) en el metabolismo de los tumores, que si son eliminadas pueden impedir que las células malignas sigan desarrollándose.



Investigadores del Centro de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Navarra.

"Lo que hacemos es **localizar las reacciones metabólicas que ocurren dentro de una célula** y las modelamos desde el punto de vista matemático, como si fueran grafos", explica el profesor de la Escuela de Ingenieros Tecnum e investigador principal del trabajo [Francisco J. Planes](#). Entonces, según los genes activos en un determinado tumor, identifican cómo se producen los compuestos imprescindibles para su crecimiento, encuentran sus flaquezas y las atacan "como si quisieran desconectar ciertas partes de una red de carreteras, analizando el tumor como un mapa", explica.

El planteamiento, que se ha aplicado con éxito para analizar el [mieloma múltiple](#) (un tipo de cáncer de la sangre incurable actualmente), representa "un problema de optimización combinatoria, así que, cuando la red va aumentando, el número de posibilidades explota y no se puede calcular de forma numerativa. Lo hemos resuelto creando un algoritmo que encuentra los puntos a cortar para desacoplar la red y desabastecer zonas", indica el ingeniero. De esta manera, **impiden a la célula tumoral fabricar los compuestos con los que se alimenta**, y ponen en jaque su supervivencia.

Sea con modelos, grafos u optimización, el número de diferentes enfoques para atacar el cáncer con matemáticas es incalculable.

Un triste denominador común: la falta de financiación

Hay un factor problemático, muy común en España, que aparece cada vez que el MôLAB quiere abrir o continuar con una línea de investigación: no hay (suficiente) dinero. Por eso, la mayoría de las iniciativas del grupo de Pérez no han podido pasar de la fase teórica.

La modelización para la leucemia infantil es esperanzadora, pero "el proyecto está parado porque necesitamos financiación y una persona a tiempo completo para que empiece a rodar", explica resignado el matemático. Sobre las metástasis cerebrales, el siguiente paso es comprobar si los resultados teóricos obtenidos funcionan, comparándolos con los datos del paciente, y afinar el modelo, y "para ello necesitamos contratar a una persona más".

De momento, hasta 2019, cuentan con una subvención del Ministerio de Economía y Competitividad y, mínimo hasta 2018, con la ayuda de la Fundación norteamericana James S. McDonnell, que en 2015 los nombró responsables de la red "Optimización de terapias en glioblastoma: un enfoque integrativo basado en datos humanos usando modelos matemáticos". **Con estos ingresos están costeando varios estudios**, pero una ayuda más grande les dejaría respirar tranquilos un tiempo; por eso, ahora aspiran a la concesión de un proyecto ERC. "Si tuviéramos más financiación podríamos hacer muchísimas más cosas y perder menos tiempo pidiendo aquí y allá, rebañando de aquel departamento o de aquel proyecto. Podríamos centrarnos sólo en trabajar", indica Pérez.

Toda ayuda es poca cuando se trata de luchar contra el cáncer, pero hay que pasar de la teoría a la práctica, como hizo la estudiante de doctorado e investigadora del MôLAB Araceli Henares. "Las matemáticas están en todos los ámbitos de la vida, y **en campos como la oncología se puede ver su verdadera aplicabilidad**. Trabajar en este tema codo con codo con médicos,

radioterapeutas, cirujanos y biólogos es un placer", dice la matemática. "Juntos somos capaces de plantear el problema de forma más global y así buscar alternativas mejores contra la enfermedad". En la lucha contra el cáncer, cuantos más apoyos, ya sean académicos o económicos, mejor.