



Al cabo de todos los siglos transcurridos desde que la humanidad hace ciencia, nos hemos percatado de que aplicar la perspectiva humana a la problemática biológica suele conducir a severos errores conceptuales. Términos como *finalidad*, *justicia* o *inmolación*, que tienen sentido para describir la conducta de las personas, no lo tienen para entender el comportamiento de organismos biológicos no humanos. ¿O sí? Por décadas los biólogos han especulado sobre la justificación evolutiva del altruismo, empezando por el mismo Charles Darwin. Desde la publicación de *El origen de las especies* sabemos que los rasgos o comportamientos que incrementen las posibilidades de sobrevivir o dejar descendencia prevalecerán por sobre aquellos que no tengan ese efecto. Ello se debe a una cuestión meramente lógica: los individuos con genes que les confieren esos rasgos tendrán más descendencia y, por ende, se incrementará la proporción de sus genes en la población. Pero, entonces, ¿cómo explicar que no haya desaparecido el altruismo, ya que este pone en jaque la propia supervivencia y capacidad de dejar descendencia en pos de mejorar las de otro? Por lo general se busca responder a esta pregunta indicando que el altruismo suele apuntar sobre todo a quienes tienen algún grado de parentesco con

El gen altruista

quien adopta esa conducta, que puede hasta sacrificar su vida para salvar la de su pariente y, en consecuencia, facilitar la transmisión de los genes de este. Pero los genes de nuestros parientes son también los nuestros: cada uno de nuestros hijos lleva copias exactas de la mitad de nuestros genes, y -en promedio- hay un número similar de copias en cada uno de nuestros hermanos. Asimismo, compartimos el 25% de nuestros genes con nuestros tíos, y la mitad de ese valor con nuestros primos. En las palabras del genetista británico John BS Haldane (1892-1964), *daríamos la vida por dos hermanos u ocho primos* (en ambos casos se alcanza el 100% de nuestro acervo genético). Estas simples relaciones matemáticas explicarían actos de altruismo entre parientes, incluso el caso extremo de la inmolación de las abejas, capaces de sacrificar su vida en aras de la seguridad de la colmena. Técnicamente, cada abeja que se inmolaba está salvando a miles de hermanas, con las que -igual que otros insectos gregarios, como avispas u hormigas- comparte el 75% de sus genes, por lo que de esta manera salvará buena parte de su acervo genético. Pero ¿cómo entender el altruismo entre individuos no emparentados, como se suele dar en nuestra especie? Los humanos forjamos intensos lazos de amistad y no faltan ejemplos de situaciones en las que ponemos en riesgo nuestro cuello para favorecer las perspectivas de supervivencia de nuestros amigos. Una investigación de Nicholas Christakis (de la Universidad de Yale) y James Fowler (de la Universidad de California en San Diego), que comentamos en una gragea anterior (CIENCIA HOY, 145: 16), analizó casi 500.000 genes en cerca de 2000 individuos, tanto amigos como

desconocidos, y concluyó que los amigos compartían en promedio más genes entre ellos que con cualquier persona tomada al azar de la misma población. Esto sugiere que existiría cierto egoísmo escondido en los cimientos de muchos comportamientos altruistas, pues al inmolarnos por nuestros amigos estamos beneficiando la proporción de nuestros genes que ellos también llevan en sus células.

Posiblemente esto no esclarezca las múltiples formas de altruismo observadas en nuestra especie, para muchas de las cuales preferimos explicaciones de tipo psicológico o moral. Pero quizá convenga tener en cuenta, al lado de esta clase de explicaciones, que los estudios de Christakis y Fowler han llevado a que se desdibujen hasta cierto punto los límites que separan la familia biológica de la comunidad. En otras palabras, el altruismo fuera de la familia podría considerarse un comportamiento hasta cierto punto troyano, pues la inmolación propia en beneficio de alguien ajeno a la familia de sangre pero que comparte buena parte de nuestro genoma lleva escondida la salvación de esa buena parte de nuestros genes. El debate sigue abierto dado que todavía resta mucho por investigar para llegar a una comprensión biológica profunda del curioso fenómeno de dar. Mientras tanto, simplemente sigamos disfrutándolo. **CH**

Leandro Martínez Tosar
lmartinez@fbmc.fcen.uba.ar

Más información en CHRISTAKIS N & FOWLER J, 2014, 'Friendship and natural selection', *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 111, 3: 10796-10801, accesible en http://www.pnas.org/content/111/Supplement_3/10796.full.pdf

La extinción de los dinosaurios: ¿meteorito o volcán?

Los dinosaurios aparecieron en la evolución de la vida hace bastante más de 200 millones de años, pero entre esa fecha, que marca el comienzo del período geológico Jurásico, y el fin del Cretácico (hace 66 millones de años) fueron los vertebrados terrestres dominantes. Hacia la última fecha se extinguieron, junto con muchos otros grupos de animales, como amonites, plesiosaurios, pterosaurios y muchos mamíferos, aunque no las aves, descendientes de los dinosaurios, cuyo linaje por ello sigue presente hoy en la Tierra. En las últimas décadas hubo creciente acuerdo entre los paleontólogos sobre la causa principal (pero no única) de la extinción: se habría debido a las consecuencias de la caída de un gigantesco meteorito, un asteroide que habría chocado con nuestro planeta en ese momento. La hipótesis del impacto del meteorito fue formulada en 1980 por el físico y premio Nobel norteamericano Luis Álvarez junto con su hijo geólogo Walter. En 1981 los geofísicos Glenn Penfield y Antonio Camargo, que trabajaban para Pemex, descubrieron el posible lugar de impacto de ese gran meteorito, en Chicxulub, Yucatán. En 1992 lo estudió el geólogo holandés Jan Smit y lo describió como un cráter de 300km de diámetro dejado por la colisión de un asteroide de 10km de largo. Los efectos de ese choque, que habrían causado dicha gran extinción, habrían sido tanto un violento aumento de la temperatura, dado el calor disipado por el impacto, como un drástico enfriamiento posterior debido al reflejo de los rayos solares por las nubes de polvo levantadas.



Foto surfzone, Flickr.com

Por otro lado, se sabe que hace 66 millones de años, en la meseta del Decán, que cubre buena parte del centro y sur de la actual India, tuvo lugar uno de los episodios volcánicos más intensos de la historia del planeta. Se estima que duró 750.000 años y que el magma que produjo cubrió una superficie de cerca de tres veces la de Francia. También se piensa que lanzó a la atmósfera suficiente CO_2 como para que su efecto invernadero calentara significativamente la Tierra, lo mismo que emanaciones de azufre que acidificaron los océanos. Ambas cosas podrían haber causado, a lo largo de ese período y en contraste con lo instantáneo del choque del meteorito, la muerte del 75% de las formas de vida terrestre, entre ellas los dinosaurios. Esta hipótesis podría explicar el hecho de que muchas formas vivientes se habían extinguido

o declinado bastante antes de la caída del asteroide en Chicxulub. Hace unos meses la geocronóloga Gerta Keller, de la Universidad de Princeton, que cuestiona la hipótesis de los Álvarez, halló con su equipo de colaboradores suficiente evidencia en el basalto del Decán (en cristales de circon con átomos de uranio atrapados) como para datar la erupción volcánica principal unos 250.000 años antes del momento en el que los dinosaurios y otros animales desaparecieron de la superficie terrestre, lo que es argumento a favor de la hipótesis volcánica. Y la discusión sigue... **CH**

Más información en SCHOENE B *et al.*, 2015, 'U-Pb chronology of the Deccan Traps and relation to the end-Cretaceous mass extinction', *Science*, 347:182-184; KELLER G y SMIT J, 2004, 'Le cratère de la discordance', *La Recherche*, 379: 29, y STONE R, 2014, 'Back from the dead', *Science*, 346: 1281-1283.



CÁNCER

Pelear sin frenos contra el cáncer

La inmunoterapia como tratamiento del futuro

Nuestro sistema inmunológico (es decir, la defensa natural del cuerpo contra las infecciones) no siempre reconoce las células cancerosas como nocivas. En los últimos treinta años se ha desarrollado la inmunoterapia, un tipo de tratamiento que ayuda a 'liberar' a las células del sistema inmunológico para luchar contra el cáncer. El pionero en este campo, James Allison, recibió en septiembre de este año el prestigioso premio Lasker, considerado como el Nobel americano. En 2013 los editores de la revista *Science* eligieron la inmunoterapia del cáncer como el logro científico del año argumentando que estaban frente a un nuevo paradigma que había consolidado su potencial y persuadido a los

escépticos (<http://www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full>). Y también porque encontraron aquí una lección a ser aprendida en el proceso de transformar conocimiento biológico en drogas que salvan vidas: el éxito de esta terapia surgió de una cuidadosa decodificación de la base biológica, que llevó años. Allison dio los primeros pasos al encontrar, en la superficie de un tipo de glóbulo blanco llamado células T, una molécula que actuaba como freno impidiendo la reacción de defensa del cuerpo. 'Bloquear lo que bloquea' fue la consigna a comprobar. En una serie de estudios en modelos preclínicos, Allison demostró que bloqueando la molécula que cumple una función inhibitoria (llamada CTLA-4) con anticuerpos terapéu-

ticos se podía liberar al sistema inmune para que destruyera el cáncer. Pero hacer esto lleva tiempo. La molécula CTLA-4 fue descubierta en 1987. En 1996 Allison demostró que la aplicación de anticuerpos contra las moléculas de CTLA-4 eliminaba tumores en ratones. En 2010 la compañía biofarmacéutica que había adquirido los derechos para producir el anticuerpo reportó que pacientes con melanoma metastásico vivían un promedio de diez meses tras la aplicación del anticuerpo, contra seis meses para quienes no lo habían recibido. En 2011 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el tratamiento anti CTLA-4 para el melanoma metastásico. En 2012 se dieron a conocer resultados para una nueva terapia con anticuerpos llamada anti-PD-1 en cerca de trescientos pacientes. En diciembre de 2014 el anti-PD-1 fue aprobado por la FDA para pacientes con melanoma avanzado. El desarrollo de nuevas terapias para ayudar al sistema inmunológico a eliminar las células cancerosas empezó con los inspirados estudios de Allison en el bloqueo de la CTLA-4 en modelos de ratones. Expandir el potencial de la inmunoterapia dependerá de la posibilidad de acceso de los pacientes a las drogas y de los resultados a largo plazo.

José Antonio Peñas, www.agenciasinc.es

Así funciona la nueva inmunoterapia contra el cáncer

1. Trabajo normal del sistema inmunitario

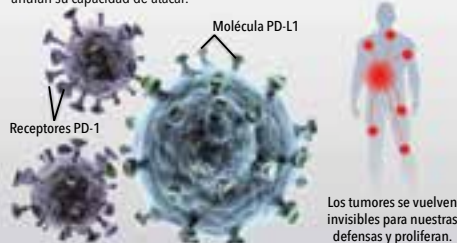
Los linfocitos T son las células del sistema inmunitario encargadas de identificar como extrañas a las células tumorales y destruirlas.



Los linfocitos impiden que el tumor se desarrolle.

2. Camuflaje de las células tumorales

Algunas células tumorales se arman con un escudo de moléculas llamadas PD-L1. Los linfocitos poseen receptores PD-1 que, al unirse a esas trampas, anulan su capacidad de atacar.



Los tumores se vuelven invisibles para nuestras defensas y proliferan.

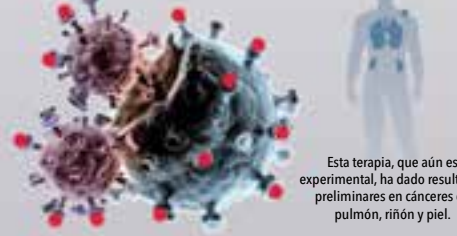
3. Acción de los nuevos fármacos inhibidores

Los nuevos fármacos basados en anticuerpos bloquean los PD-1 de las células del sistema inmunitario o los PD-L1 de las tumorales para impedir su unión fatal.



4. Resultado de la inmunoterapia

Los linfocitos, una vez liberados de su ceguera por el fármaco, recuperan su poder de defensa. Reconocen el cáncer y lo reducen.



Esta terapia, que aún es experimental, ha dado resultados preliminares en cánceres de pulmón, riñón y piel.

Más información en 'Releasing the brakes on cancer immunotherapy', *The New England Journal of Medicine*, doi: 10.1056/NEJMp1510079

Julio Gervasoni
jgervasoni@dc.uba.ar

CÁNCER

Linfocitos a control remoto

En los últimos años, ha existido una creciente esperanza en el uso de células modificadas genéticamente como agentes terapéuticos, en especial para enfermedades como diabetes y cáncer. En este último, muchos esfuerzos se han focalizado en las inmunoterapias, que se basan en utilizar las armas del sistema inmune para reconocer a las células cancerígenas como 'extrañas' y eliminarlas.

Una de estas estrategias consiste en extraer de la sangre del paciente un tipo de célula inmune, los linfocitos T, y modificarlo genéticamente de manera tal de que posea en su superficie sensores específicos (llamados CARs). Los CARs son receptores que se unen específicamente a moléculas que se encuentran mayoritariamente en el tumor. Así, una vez que se reinsertan en la sangre estos linfocitos T modificados, pueden encontrar al tumor y activarse, desarrollando respuestas para eliminarlo. Esta práctica ya demostró eficacia en estudios clínicos de fase I, especialmente contra leucemias. Sin embargo, los efectos secundarios pueden ser muy serios, relacionados tanto con efectos tóxicos cuando algún tejido sano presenta esa misma molécula blanco, como con respuestas inflamatorias excesivas.

En este sentido, se dio a conocer recientemente un novedoso desarrollo que podría ayudar a atenuar estos efectos adversos. Este sistema se basa en una modificación adicional en estas células T que les permite llegar y contactarse con las células tumorales, como en la estrategia convencional, pero no pone en marcha ningún mecanismo de eliminación, a menos que se administre una droga especial que las activa.

De esta forma mostraron, con videos muy ilustrativos, que solo cuando esta sustancia llega a las células modificadas se convierten a un estado *on*, y cuando la droga ya no está presente se revierten a su posición *off*. Sin dudas, este *control remoto* ayudará a regular los efectos secundarios de las terapias actuales.

Más información en <http://www.sciencemag.org/content/early/2015/09/23/science.aab4077.abstract>

Joaquín M Pellegrini
joaquinmpellegrini@gmail.com



SÁBADOS
11.30 hs.

