A detailed 3D rendering of cancer cells, showing a dense cluster of irregular, multi-colored spheres in shades of green, blue, purple, and pink, representing the complex and invasive nature of a tumor.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER

Por Luis J. Boya

ETIMOLOGÍA Y ESTADÍSTICAS

El origen de la palabra cáncer confirma la longevidad histórica de la enfermedad; hay testimonios de enfermos cancerosos de más de 500 años antes de C. Se había observado desde la antigüedad que las venas entumecidas en la piel de los órganos con tumores (tumor significó, originariamente, inflamación) recordaban las patas de un cangrejo, y así en el s. II el gran médico Galeno (nacido en Pérgamo, Asia Menor) llamó a esos tumores "cáncer", del griego "karkinos" o cangrejo; la raíz indoeuropea "Kar" significa duro (es la misma raíz de cartílago). En castellano la palabra CÁNCER se asocia a la enfermedad desde 1438. El mismo origen tiene la palabra francesa chancre y que dio lugar al español "chancro", asociado, entre otras, a la sífilis (que es una enfermedad infecciosa bacteriana). El signo del Zodiaco cáncer es el Cangrejo, una cierta constelación de estrellas aparentemente con esa forma. La oncología es la ciencia que estudia el cáncer (oncos = masa tumoral).

El cáncer, con toda su antigüedad, es hoy día causa de gran mortalidad en los países avanzados: la segunda, después de las enfermedades cardíacas, pero aumentando comparativamente; en los países subdesarrollados las gentes mueren

ren más jóvenes, por la mayor letalidad de las enfermedades infecciosas. Parece ser que alrededor de 13% de las muertes hoy en Occidente son de origen canceroso, pero el cáncer puede afectar tarde o temprano hasta un 25% de la población. Según la American Cancer Society, hoy día mueren de cáncer por año unos 7.6 millones de personas en todo el mundo, algo más del 1 ‰ de la población. Hay razones por las que la letalidad debida al cáncer aumentó comparativamente desde el último siglo: las enfermedades infecciosas, durante milenios la primera causa de mortalidad humana, están muy en retroceso debido primero, a los fármacos (desde finales del s. XIX), en particular a las sulfamidas, y desde 1940 a los antibióticos, que han supuesto una verdadera revolución terapéutica (empezando por la penicilina, descubierta por Alexander Fleming (1881-1955) en 1928).

Cierto que hay un rebrote actualmente en las enfermedades infecciosas por adaptación bacteriana, tanto al medio clínico de los hospitales como por la "resistencia adquirida" por mutaciones frente a los medicamentos; por otra parte, el ser humano en las ciudades y otros lugares de concentración está más expuesto a agresiones por tóxicos; además, el fumar continúa (sobre todo en las mujeres), a pesar de las campañas en contra. Se puede afirmar que hasta un 80%

de los cánceres se deben a causas ambientales en sentido amplio (dieta, género de vida, entorno del trabajo, tabaco, otros humos, etc. [1]). Pero el cáncer tiene un periodo de incubación largo: los efectos cancerígenos de las bombas atómicas sobre Japón (6 y 9 de Agosto, 1945) no se notaron hasta cinco o seis años después.

EL FENÓMENO DE LA VIDA

En este ensayo queremos arrojar una mirada al cáncer como un problema biológico, ya que es un fenómeno vital muy singular. Se puede considerar quizá el cáncer como el principal problema biológico de la Medicina. No veremos aquí posibles terapias, claro, sino sólo el puro problema científico, como misterio, como enigma, lo mismo que es misterioso el funcionamiento del ojo o la evolución de los anfibios...

Ante todo, recordemos que la Vida es un fenómeno singular, que se presenta aparentemente como un desafío al segundo principio de la termodinámica. Y lo es: el continuo mantenimiento de la estructura y organización de los seres vivos es un

reto a la física: si todo tiende al equilibrio, al reposo, ¿cómo es que hay seres humanos, que nacen, se reproducen, y viven hasta cien años?, ¿cómo la vida en la tierra se originó al poco de formarse la corteza sólida hace 3.8 miles de millones de años (= 3 800 Ma.), y sigue tan boyante en la actualidad? Porque la Vida es evidentemente el mantenimiento de una situación fuera del equilibrio... al que se acaba por volver: *Pulvis es et in pulverem reverteris*.

No deseamos aquí entrar en la problemática del origen de la vida, que hemos abordado en otro lugar [2]. La vida es un reto temporal a la dominancia del desorden y se sostiene, aunque no indefinidamente, por aporte de energía del exterior, del sol en última instancia: la cadena alimenticia actualmente acaba (o más bien se inicia) con la fotosíntesis. La Vida es el ejemplo paradigmático de lo que Ilya Priogogine (1917-2003; Premio Nobel de Química 1977; ver [3]) ha llamado "estructuras disipativas", o sea, sistemas muy alejados del equilibrio, en los que la formación de estructuras ordenadas es posible, y se mantiene con aporte exterior de energía. Han de crearse

situaciones muy lejos del equilibrio, en régimen no lineal, para que puedan presentarse las condiciones de creación de orden a partir del desorden (caos), siempre mantenido por aporte externo, y con disipación. Las pequeñas perturbaciones alrededor de una situación de equilibrio se rigen por procesos reversibles, lineales, dominados por las llamadas relaciones de Onsager (1938).

Hoy día sabemos que la materia inanimada puede presentar también fenómenos con aparición

“ El precio de la vida es la muerte, desde luego. ”

de estructuras, de simetrías, si bien mucho más primitivas que la vida organizada, en conjunción con determinados compuestos químicos y en ciertas situaciones alejadas del equilibrio, ver e.g. [4]. Ciertos cambios de fase en la materia condensada y algunos procesos más bien raros en fisico-química, como la inestabilidad de Bénard o la reacción de Belousov – Zhabotinski, son ejemplos, muy elementales, de generación de orden por situaciones forzadas fuera del equilibrio, mantenidas por una acción exterior (gradiente térmico, por ejemplo). Naturalmente, hay un largo camino hasta entender completamente así las estructuras biológicas, pero tenemos ya un comienzo...

Simplificando mucho, y prescindiendo de los viroides y virus que quizás jugaron un papel en el principio de la vida organizada [5], los seres vivos se presentan en tres niveles de complejidad: sistemas procariotas, eucariotas unicelulares y eucariotas pluricelulares: metafitas y metazoos; las bacterias, las amebas, las orquídeas y las jirafas son un ejemplo de cada uno de los cuatro tipos. El material genético es siempre el ADN, en forma de millones de bases en las bacterias y miles de millones en nosotros. Las bacterias, procariotas, tienen su material genético lineal, pero enrollado y condensado, sin diferencia clara entre genes y resto, pero sí con una membrana muy definida (y muy diferente, en general, de la de los eucariotas, que hace fácil el ataque con los antibióticos, a los que los metazoos somos inmunes). La célula eucariota, bastante mayor, tiene un núcleo bien diferenciado, con el material genético distribuido en cromosomas, (22+22+2=46 en el hombre) y

orgánulos en el citoplasma, e.g. mitocondrias, cloroplastos, vacuolas, y una membrana plasmática con una bicapa lípida, etc., con una reproducción muy bien programada (mitosis), altamente endoenergética. Los seres pluricelulares más primitivos son algunas algas; los metazoos más antiguos son de unos mil Ma. de antigüedad. Se originan pronto diferenciación de funciones por tejidos y órganos, esencialmente por separación de las funciones de reproducción con las de nutrición y relación, y posterior especialización.

El florecimiento de los eucariotas (mono- y pluricelulares) parece va ligado al aumento del oxígeno en la atmósfera y al aprovechamiento de la oxidación como fuente de energía; un reciente estudio atribuye a la disminución del níquel y el secuestro del metano la aparición del oxígeno atmosférico en el precámbrico hace 2400 Ma., lo que favoreció la organización eucariota a través de la respiración y de la mitosis [6].

SOMA Y GERMEN

El precio de la vida es la muerte, desde luego. Las bacterias mueren por intoxicación, fagocitosis por eucariotas, o por "viejas", y su vida media es muy corta, unos pocos días para la E. Coli; pero en cierto sentido algunos procariotas son inmortales, pues para cuando mueren ya se han reproducido, y de hecho no hay mucha diferencia entre padres e hijos pues no hay gran separación entre soma y germen...

La muerte es inevitable para los seres eucariotas unicelulares (levaduras, por ejemplo); nosotros, los seres pluricelulares, más en concreto los metazoos, somos atacados por un montón de agentes con los que convivimos, como nosotros mismos (antropofagia, guerras), los animales depredadores, los insectos, pero sobre todo las infecciones por virus, bacterias y protozoos; el mundo moderno además recrea sus propios tóxicos, desde los escapes de gasolina al humo del tabaco, etc.

Hay muertes "programadas", por ejemplo la apoptosis: los dedos se forman en el feto por "recorte" de un muñón sin dedos, antecedente de manos y pies; los genes responsables de la apoptosis jugarán un papel importante en nuestra historia. Fragmentos de telómeros (parte final de los cromosomas) que se desprenden cuentan los ciclos vitales que quedan, antes de la muerte de la célula; podría haber una relación entre longevidad y cáncer.

Pero todo esto poco tiene que ver con el cáncer como amenaza de enfermedad y muerte: el cáncer es algo original, genuino de los seres pluricelulares, y es ello lo que lo hace más interesante como fenómeno biológico: el cáncer es una enfermedad mutacional del sistema de control del crecimiento celular en los seres pluricelulares, en particular en los metazoos; representa un pérdida de la homeostasis celular; por ejemplo, las células normales tienen inhibición de contacto: al tocarse dejan de proliferar; esta propiedad desaparece en la célula cancerosa.

LA SINGULARIDAD DEL CÁNCER

Veamos: el cáncer es un fenómeno biológico singular, característico de los seres vivos plu-

ricelulares (hay abundante información sobre los tumores en plantas, pero pensaremos sobre todo en cánceres de metazoos, en particular de humanos); ocurre porque se produce una multiplicación incontrolada de la células de determinados tejidos, generalmente con formación de un depósito sobre el órgano: es el tumor (las leucemias y linfomas son ejemplos de cánceres sin tumor aparente). Eventualmente, el tumor se extiende por el resto del órgano atacado, y al tiempo ese tumor (primario) envía células que colonizan otros órganos (metástasis), hasta que el ser vivo atacado no puede soportar más la agresión y muere. Biológicamente, la clave del cáncer es la pérdida de los controles del crecimiento celular; además el tumor acaba por considerar extraño al individuo sobre el que está, y lo agrede, como un león agrede a un ciervo...

¿Por qué se produce el cáncer? Distingamos, primero, entre iniciación y promoción: la agresión a la célula, quizás una sola (iniciación) consume un tiempo hasta que se expresa en la proliferación celular anómala (promoción). La multiplicación celular está programada, como todo, por los genes, y los hay que cuidan del tamaño de los órganos, determinando cuando la proliferación celular debe terminar. Así que ya desde un principio se sospechó de una estrecha relación entre alteración genética (mutaciones) y cáncer, lo que en la actualidad está plenamente confirmado; pero el mecanismo completo es muy complejo, con intervención de diversas mutaciones en distintos momentos. Los dos procesos cruciales son: la formación

del tumor primario, por descontrol de la reproducción celular, y la colonización (metástasis), en que células agresoras (rejuvenecidas) abandonan el tumor primario para fijarse en otros órganos y formar allí nuevos tejidos. No siempre se produce esta segunda fase: muchas manchas en la piel y las verrugas son tumores pequeños benignos, que quedan fijos, no están destinados a propagarse. Parece evidente que ambos eventos tumorales (formación y metástasis) son procesos controlados por los genes, o más precisamente por mutaciones en ciertos genes.

Esto plantea muchos problemas, no el menor de los cuales es que la mutaciones no deben estar "programadas", sino que ocurren completamente al azar (ver más abajo). ¿Por qué entonces, los tumores (malignos) metastasizan?

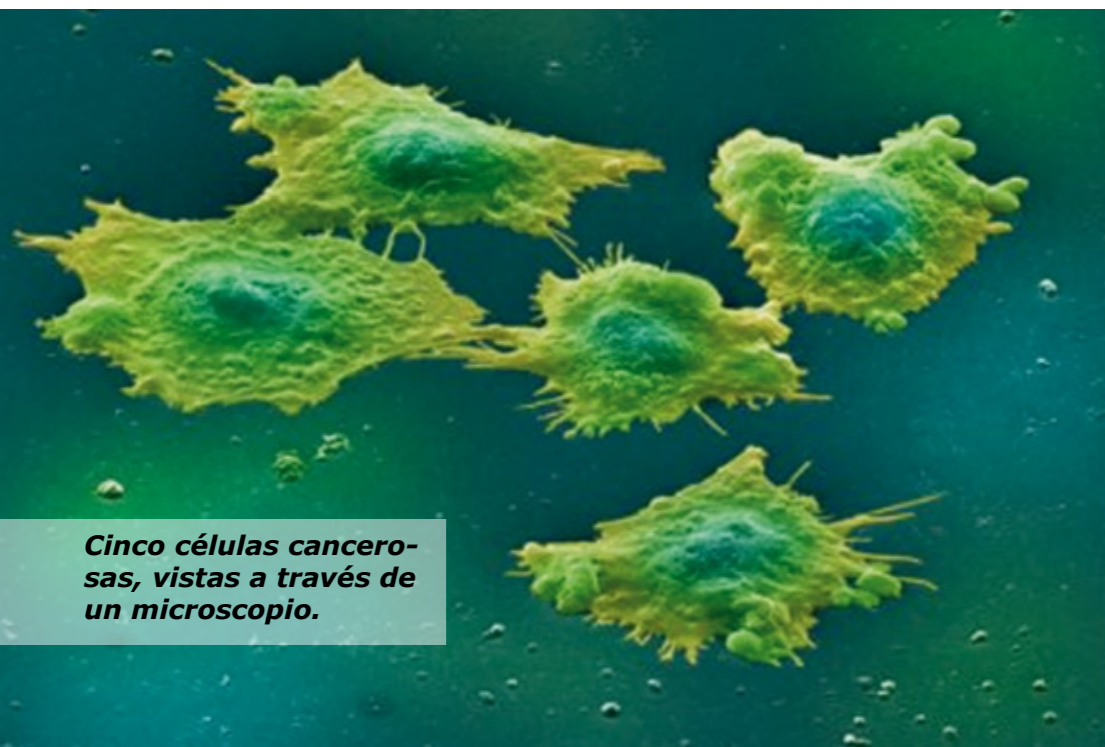
EL TUMOR PRIMARIO

Cuando un tejido normal crece, las células se envían recíprocamente señales de reconocimiento, que acreditan su identidad y fijan el tamaño del órgano: hay controles genéticos que determinan cuándo el crecimiento debe pararse; son esos controles por supuesto los que se alteran en una situación cancerosa. El cáncer es, como hemos dicho, una enfermedad genética, no tanto en el sentido de ser heredada (que no lo es, en general) sino de que son mutaciones somáticas del genoma las que provocan, primero, el relajamiento de los controles del tamaño del crecimiento y, luego, otras mutaciones, de algún modo hechas posibles por las primeras, que generan la situación de metástasis. ¿Por qué mutan los genes? Hay agentes mutágenos, como compuestos químicos tóxicos (benceno o alquitrán, por ejemplo), pero debemos admitir que la mayor parte de las mutaciones ocurre al azar. Quien conoce la microfísica del átomo sabe muy bien, por ejemplo, que la desintegración radiactiva también ocurre al azar y, de hecho, hay una interesante teoría (Per-Olov Lowdin) que atribuye muchas mutaciones a migraciones,

por causas cuánticas (efecto túnel), de protones de una hebra de la doble hélice a la otra...

No tenemos aún una idea completa de la distinción entre genes estructurales, que dirigen la síntesis de proteínas de sostén, formadoras de tejidos y órganos, y genes reguladores, que determinan el tamaño y delimitan, por ejemplo, la altura de las personas. El cuello de la jirafa ha crecido tanto porque los genes que controlan su tamaño mutaron, y se ha alcanzado un nuevo equilibrio en el tamaño actual del cuello. Lo mismo puede decirse de la trompa del elefante... o del tamaño del cerebro humano: hay quien opina que la singularidad de la especie humana (que piensa (!)) se originó por una mutación en los genes que determinan el tamaño del cerebro; sabemos por ejemplo que la mayor diferencia anatómica entre Homo y Pan (chimpanzé) es en la densidad de ciertas células cerebrales... pero sólo se refleja en un 1% del material genético.

Un segundo proceso biológico importante es que el tumor, cuando crece incontrolado, llega a adquirir una identidad distinta del huésped; las células del tumor creciente pierden las funciones para las que estuvieran programadas, y pronto se consideran "diferentes" a las del huésped: el tumor se desidentifica del huésped sobre el que crece y lo considera como extraño. Tampoco sabemos mucho de cómo se produce o qué quiere decir esto, pero es evidente que el tumor es agresivo para el huésped... Una simple verruga en nuestra piel sabemos que es algo extraño a la propia piel. ¿Hay también un control genético de esta etapa de pérdida de la identidad biológica? Es probable, pero faltan datos para asegurarlo. Es posible, pero muy hipotético, que las interacciones de largo alcance en los cromosomas sean las responsables de esa identidad del individuo, y se alteren también con las mutaciones, por lo que se pierde esa importante caracterización del "yo". Es éste uno de los grandes problemas de la biología del cáncer: por qué una parte de nuestro cuerpo se vuelve agresivo contra noso-



Cinco células cancerosas, vistas a través de un microscopio.

tros mismos... pero la razón debe buscarse en la propia biología, por supuesto, y es verosímil que formen parte del aspecto competitivo y agresivo de la lucha biológica por la existencia. Las agresiones tumor-huésped pueden ser muy intensas: en el cáncer de huesos por ejemplo, las células invasoras segregan sustancias que disuelven el calcio de los mismos, provocando su destrucción.

FASE METÁSTASIS

La etapa letal del cáncer es la metástasis. Un tumor que se propaga se dice maligno, o que ha originado una neoplasia (=nuevo tumor) (no siempre ocurre esa fase); el tumor agrede al huésped, se extiende, coloniza nuevos nichos, establece nuevos tumores

(secundarios) y, si no se evita, parasita al huésped hasta su muerte. Desde luego, las metástasis vienen desencadenadas también por mutación(-es) y, en general, son formas más primarias, quizás embrionarias (llamadas a veces formas blásticas), más agresivas, las células que emigran del tumor primario para colonizar nuevos tejidos y órganos: es como un proceso de rejuvenecimiento; la propagación de las células malignas tiene lugar por el sistema linfático o sanguíneo, como es lógico. Se confirma la idea de que el tumor maligno representa el intento de formación de una individualidad distinta, que parasita las funciones del huésped.

Se sabe que los órganos metastasizados pueden ser cualesquiera, pero son peores médicamente hablando las metástasis en el hígado o en el cerebro, por la gran irrigación de estos órganos; es curioso que el sistema inmune está a veces "en suspenso" ante el tumor agresor: se pierden los antígenos tumorales, y el sistema inmune no reconoce a la célula invasora como dañina.

La metástasis debe verse como algo muy natural en biología, forma parte de la lucha por la existencia, y se entiende como una pugna entre dos individualidades: el huésped y el tumor, con su propio "yo" cada uno; la fuerza colonizadora de la vida es realmente impresionante. Pero hay también muchas estrategias de defensa para el huésped, de las que sólo mentamos una: el organismo dispone de unas células NK (= natural

killer) que se encargan de matar las células invasoras; una de las razones de la progresión del cáncer es que hay mutaciones deletéreas en los genes responsables de la generación de células NK; por supuesto, son las células NK las ejecutoras de la apoptosis que hemos mentado, y por ello también tienen su función en la célula normal. Un descubrimiento importante (1979) es el gene p53 (que codifica una proteína de 53 kilo-Dalton), que regula la apoptosis, y por ello es supresora de tumores, pero que puede ser "mutada", reapareciendo el tumor: el 50% de los cánceres tienen mutado el gen p53. En otras palabras, la fase agresiva del cáncer es una lucha biológica, con armas para las dos partes, agresor y defensa del agredido...

Recordemos que hay cuatro terapias generales para el cáncer: quimioterapia, radioterapia, cirugía y... fortalecimiento del propio sistema inmune; pues bien, el sistema inmune lucha espontáneamente contra el tumor, con variadas estrategias, pero suele sucumbir. Es también una moderna vía importante de diversas terapias.

ANGIOGÉNESIS

El tumor parasita al huésped como las bacterias nuestro intestino, pero acaba matándolo: hay que ver eso como un fenómeno (bio-)lógico, en la filosofía de la vida...El tumor se impone al huésped al desviar en su favor funciones biológicas esenciales: en particular, el desarrollo de la angiogénesis es muy interesante, es decir, la formación de un sistema de irrigación sanguínea a favor de la neoplasia (es un fenómeno típico de las metástasis avanzadas); el fenómeno es sugestivo de diversas terapias antitumorales modernas. Similar a cómo un no-nacido desarrolla un sistema circulatorio, ayudado por lo que llega por la placenta de la madre...

“ El fin de la invasión tumoral es la muerte del huésped, por supuesto; pero si mato a la gallina, no pone más huevos. ¿Cómo el tumor creciente no “se da cuenta” de ello y mata al huésped? ”

ONCOGENES Y VIRUS

Decíamos que el cáncer se presenta como una malatía muy distinta de las infecciones tradicionales por bacterias, virus, etc. Sin embargo, en los últimos decenios se ha detectado relaciones importantes entre virus y cáncer humano, y por otra parte se han descubierto genes normales de la célula (protooncogenes) que pueden mutar, convirtiéndose en genes cancerígenos (oncogenes; el español M. Barbacid contribuyó a su descubrimiento, en 1982).

La existencia de protooncogenes es lógica, desde el punto de vista de la biología fundamental: pues las células tienen que tener y tienen mecanismos de reparación, por ejemplo, una herida se cierra haciendo crecer células a su alrededor; los genes que disparan esa acción pueden mutar y dañarse, y entonces hacen proliferar a la célula "fuera de plazo"; se han catalogado hoy día docenas de proto- y oncogenes en el genoma humano. Es notable la ventaja evo-

La tomografía axial computarizada (comunmente conocida como TAC o escáner), es una técnica muy utilizada en medicina para el diagnóstico del cáncer.

lutiva de los "enzimas correctores" asociados a estos mecanismos de reparación: la formación de las primeras bacterias, hace casi 4 000 Ma., fue posible por la síntesis de estos enzimas, que permitieron alargar el genoma de cientos a millones de nucleótidos, sin perder la fidelidad reproductora.

P. Roux fue el primero, allá por 1911, en establecer una relación entre virus (de aves) y cáncer. Para mostrar corta una historia larga, digamos que ciertos virus tienen su genoma de ARN. El ácido ribonucleico ARN precedió en el tiempo al desoxi-, ADN, y representó probablemente un importante estadio en la formación de la vida [7]; de la bacteria para arriba todos los seres tenemos un genoma exclusivamente de ADN, aunque el ARN juega, también en nosotros, papeles catalíticos y de transducción importantes; pues bien, ciertos virus de ARN, al penetrar una célula eucariota, convierten su ARN en ADN por acción de un enzima muy elaborado, llamado transcriptasa inversa, cuyo gen lleva el propio virus; éste de novo ADN puede integrarse en

el genoma del huésped y causar diversas alteraciones, entre otras tumorigénesis; en humanos hay varios casos: el virus VPH (=human papiloma virus), por ejemplo (aunque éste es de ADN). El virus VIH (SIDA ó Aids = Acquired immunodeficiency syndrome) es de ARN y se integra en nuestro genoma como ADN, pero no causa cáncer sino la enfermedad (que se descubrió en 1985, y aun hoy es una gran plaga, sobre todo en África).

MATAR A LA GALLINA

El fin de la invasión tumoral es la muerte del huésped, por supuesto; pero, si mato a la gallina, no pone más huevos. ¿Cómo el tumor creciente no "se da cuenta" de ello y mata al huésped? Porque en biología, científicamente hablando, no hay finalidad: el tumor tiene élan vital y come y se amplía a expensas del huésped, instintivamente, irrespectivo de que así acabe por matar al huésped..., buscando su propia ruina, porque no hay propósito en biología; y el tumor "no sabe" las consecuencias de lo que hace. Otra lección interesante.

CÁNCER Y EVOLUCIÓN

Y eso lleva a otro punto: ¿es posible que el cáncer haya tenido algo que ver con la evolución? O más en concreto: ¿podemos aprender algo de la evolución estudiando la agresión del tumor sobre el huésped? Aquí queremos sólo plantear la cuestión, pues parece un asunto digno de estudio: la fuerza

vital para formación de identidades, que acabará en la diferenciación y formación de nuevas especies, se aprecia ya en el cáncer; quizá análisis genéticos suficientemente precisos de los genes responsables de la tumori-

génesis sean conducivos a entender mejor la posibilidad de evolución de las especies; en la raza humana sería aún más espectacular pues, llevado el estudio hasta el final, nos indicaría, posiblemente, hacia dónde debería evolucionar la especie humana (!), quizás hacia el superhombre... si ignoramos la beneficencia y la medicina.

ESPAÑA

Biología molecular (y física teórica) son dos ramas de la Ciencia muy cultivadas en España desde, digamos, 1960. No es de extrañar pues que últimamente este mismo año 2009 haya habido al menos dos contribuciones en oncología que merecen reseñarse, la primera en Aragón [8, 9].

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SMEDLY, H., y otros: El Cáncer: qué es y cómo se trata. Alhambra 1986
- 2.- BOYA, L.J.- Origen de la Vida y de los primeros seres vivientes. Discurso de entrada en la Academia de Ciencias de Zaragoza (1996).
- 3.- PRIGOGINE, I. y STENGERS, I.- Order out of chaos. Bantam Books 1984
- 4.- HAKEN, H.- Synergetics. Springer 1977
- 5.- BOYA, L.J. y BOYA, P., : Virus and Viroids at the beginning of organized Life. Proc. Trieste Conference (1992). I. Ponomperuna ed.
- 6.- KONHAUSER, K.O. et al., : Oceanic nickel depletion and a methanogen famine before the Great Oxidation Event, Nature 458 (2009), 750.
- 7.- GILBERT, W., : The RNA World. Nature 319 (1986), 618.
- 8.- ANEL, A., PARDO, J. et al. , J. Immunology, February & March, 2009
- 9.- VELASCO, G., BOYA, P. et al., J. Clinical Investigation, May-2009 (on line)

“¿Es posible que el cáncer haya tenido algo que ver con la evolución? O más en concreto: ¿podemos aprender algo de la evolución estudiando la agresión del tumor sobre el huésped?”

Luis J. Boya
Miembro del Senatus Científico
Dpto. Física Teórica
Universidad de Zaragoza