

## La guerra contra el cáncer

*If I were the czar of cancer research,  
I would give a higher priority to recruiting  
more of our best young scientists to  
decipher the detailed mechanisms of both  
apoptosis and DNA repair, and I would give  
them the resources to do so<sup>1</sup>.*

Bruce Alberts

Hace cuarenta años, Richard Nixon firmó el *National Cancer Act 1971* con el siguiente razonamiento: si pudimos llegar a la Luna y pudimos vencer a la poliomielitis, al adjudicar “muchísimo dinero” *vamos a vencer al cáncer*. De hecho, se multiplicó por diez el presupuesto del *National Cancer Institute* y se dio amplio apoyo a los subsidios correspondientes.

Hoy, al celebrar este aniversario, hay que reconocer que a partir de ese evento hubo un crecimiento exponencial de la investigación básica en oncología: se trabajó mucho, se ganaron varios Premios Nobel y se aprendió mucho, pero la aplicación de estos conocimientos al enfermo de cáncer –la investigación traslacional– no fue proporcionalmente importante. Si bien hubo algunos logros en el tratamiento y se ganaron algunas batallas, no se ha ganado la guerra.

Vale la pena comparar lo que sabíamos en 1971, qué datos se fueron acumulando durante esos años y dónde estamos hoy en cuanto a la causa del cáncer y a su tratamiento.

### **¿Qué sabíamos en 1971?**

El énfasis estaba puesto en un virus como causa del cáncer y Albert Sabin –co-descubridor de la vacuna contra la poliomielitis– apoyaba el proyecto de Nixon con el lema “un cáncer, un virus, una vacuna”. En aves y luego en ratones, se había conseguido trasplantar leucemias y sarcomas con extractos acelulares, postulando la presencia de un virus causal presente a lo largo de la escala zoológica. Pero pronto se demostró que, en ratones, la irradiación por rayos X o el tratamiento con <sup>32</sup>P inducía leucemia. Para dar cabida a esta discordancia, en 1969 Huebner y Todaro propusieron “la teoría del oncogén” según la cual el genoma celular contenía un *oncogén* que podía ser activado por diversos agentes cancerígenos. Había nacido la palabra *oncogén* con clara visión del futuro.

En cuanto a la relación tumor-huésped, se postulaba que la célula transformada era “contraria a la Naturaleza” y que como tal debía ser eliminada: en términos militares, el linfocito T designado como *killer cell* debía matar a la célula ‘extraña’ confirmando el papel del sistema inmune como “defensa” primordial del organismo.

### **¿Qué datos se fueron acumulando en esos 40 años?**

Como relaté con muchos detalles en varias publicaciones<sup>2-5</sup>, a la teoría viral del cáncer le sucedieron la teoría del oncogén, la teoría del anti-oncogén o genes supresores de tumor, la teoría génica y la teoría de la inflamación.

Se demostró que el oncogén era celular y que el virus –portador del oncogén en su genoma– era sólo un vector capaz de transferirlo al entrar y salir del genoma celular mediante la enzima transcriptasa reversa –arn-adn-arn– en contra del dogma adn-arn-proteína. Así aparecieron los retrovirus, por cuyo descubrimiento Temin y Baltimore<sup>6</sup> recibieron el Premio Nobel en 1975 y Bishop y Varmus<sup>7</sup> en 1989. Mientras se acumulaban los retrovirus portadores del oncogén responsable de sarcomas y leucemias a lo largo de la escala zoológica, finalmente en 1981 se encontró en el hombre el correspondiente HTLV (*Human T-cell Leukemia-Lymphoma Virus*). Se trataba de un retrovirus causante de leucemia pero, inesperadamente, era un virus exógeno e infeccioso de transmisión sexual<sup>8</sup>.

El original aporte de Milstein y Köhler<sup>9</sup> con la preparación de los anticuerpos monoclonales, por el que recibieron el Premio Nobel en 1984, parecía una panacea: al encontrar “el antígeno tumoral” se prepararía un anticuerpo monoclonal que lo eliminaría. Eso no dio lo esperado pero estos anticuerpos resultan de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico en cada vez más casos. Gracias al descubrimiento de los retrovirus fue posible la rápida clasificación de un nuevo virus humano que surgió sorpresivamente en 1981, el HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) lo que también significó un Premio Nobel<sup>10, 11</sup>. Este virus no causa leucemia sino que destruye los linfocitos T y sólo indirectamente induce neoplasias en relación con la inmunodeficiencia.

Los oncogenes tienen un efecto positivo o estimulante sobre la transformación neoplásica, mientras que existen genes supresores de tumores o anti-oncogenes cuya delección llevaría a la transformación celular como en el retinoblastoma y otros tumores. Pronto el énfasis recayó en la teoría génica según la cual una cascada de mutaciones llevaría al desarrollo de etapas pre-neoplásicas hacia el cáncer de colon, por ejemplo. Se llegó así a la noción de que la célula normal se transformaba en cancerosa a consecuencia de una serie de eventos mutagénicos, involucrando principalmente errores de ADN no corregidos e inhibición de la apoptosis.

En este proceso de transformación de la célula cobra especial importancia el microambiente y la consecuente inflamación, lo que fue señalado inicialmente en 1863 por Rudolf Virchow<sup>12</sup>, el primero que diagnosticó un caso de leucemia. Vale decir que hace falta una estimulación inflamatoria del estroma para “despertar” el clon neoplásico y provocar su proliferación.

No hay que perder de vista que la transformación neoplásica de una célula no significa el desarrollo de un tumor; es muy probable que esa célula “mutada” sea eliminada, pero si sobrevive y llega a formar un clon transformado también puede permanecer en estado de “tumor dormido” durante mucho tiempo. De hecho, son numerosos dichos tumores latentes de próstata y otros órganos que se descubren en autopsias de fallecidos por otras causas.

Tal estimulación inflamatoria del microambiente o estroma involucra una estimulación del sistema inmune, con alteración de la matriz extracelular y aumento del *crosstalk* (mensajes cruzados) entre las células que forman el estroma, las que incluyen linfocitos, macrófagos, células dendríticas, etc. Estas múltiples reacciones eventualmente conducen al desarrollo de nuevos vasos sanguíneos esenciales para el desarrollo del tumor. En la relación tumor-huésped, el sistema inmunológico tiene una función bivalente: por un lado, es necesaria su estimulación para la iniciación, promoción y neo-vascularización tumoral. Por el otro lado, la tan nombrada vigilancia inmunológica, que sin duda existe, establecería un balance homeostático entre aceptación y rechazo de la proliferación tumoral, con varios factores a favor y varios otros en contra. Esta nueva y más reciente teoría de la inflamación no hace más que complementar la anterior, la teoría génica, acentuando la noción *nature vs. nurture* (génico vs. adquirido) en el sentido de que, si bien hace falta la transformación de la célula, a su vez resulta indispensable la colaboración del microambiente. En este sentido se está dando cada vez más importancia a la neovascularización de los tumores con intentos terapéuticos para impedirla empleando diversos factores anti-angiogénicos como la endostatina y la angiostatina, según proponía Folkman<sup>13</sup>. Estos datos, curiosamente, apoyan la “teoría estimuladora del cáncer” propuesta hace cuarenta años por Richmond Prehn<sup>14</sup>.

### ¿En qué estamos hoy?

El editor de *Science*, Bruce Alberts<sup>1</sup>, sintetiza el complejo problema del cáncer. La célula de origen es una sola, pero cuando se detecta el tumor ya se trata de billones de células transformadas. A través de un proceso de mutación y selección natural de larga data, estas células se alteran de tal manera que les permite escapar a los múltiples mecanismos de protección ejemplificados por la apoptosis y la vigilancia inmunológica. Para empeorar la situación, las células neoplásicas sufren repetidas mutaciones, son heterogéneas, por lo cual se llega a tratamientos con varias drogas complicados por la sucesiva resistencia a cada una de ellas, como sucede con el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con imatinib<sup>15</sup>. Esta situación lleva a Bruce Alberts a concluir con la cita al inicio de este trabajo: se necesita todavía más investigación básica para llegar a la tan publicitada medicina traslacional, más descubrimientos o *breakthroughs*.

La revista *Science* ha dedicado una sección especial titulada *Celebrating an Anniversary. Cancer Crusade at 40*, encabezada con artículos sobre los cambios en la incidencia de los siete cánceres más frecuentes y su respuesta al tratamiento<sup>16</sup>. Los cambios no son nada alentadores en cáncer de cerebro, páncreas e hígado, algo mejores en cánceres de colon, mama, próstata y leucemia pero –manteniendo el optimismo– los editores sólo pueden concluir: “*Looking for progress in cancer can feel like watching the hands of a clock, but things are definitely moving in the right direction*”.

Hay tratamientos con resultados evidentes como el imatinib en la leucemia mieloide crónica y el tratamiento de las leucemias linfoblásticas con 80% de supervivencia en niños<sup>15</sup>. El enorme desarrollo de la quimioterapia y de los protocolos con múltiples drogas –y su alto costo– ha transformado el proceso de agudo a crónico, pero la curación es sólo excepcional. Vale la pena leer los artículos correspondientes.

En el cáncer experimental, sabemos algo más. La vedette del momento es sin ninguna duda “la célula madre” y el paradigma de moda, “la teoría de la célula madre cancerosa” o *cancer stem cell (CSC) theory*<sup>17, 18</sup>. Hay distintas hipótesis y el tema es controvertido. La célula cancerosa de origen sería una CSC presente en el órgano correspondiente o, más complicado todavía, podría tratarse de una célula reprogramada, es decir, una iPS (*induced Pluripotent Stem cell*)<sup>19</sup>. Esa reprogramación obviamente va contra el dogma al atribuirle a la célula diferenciada la posibilidad de volver atrás hacia una célula madre. No se ha definido todavía “el” o los orígenes de “la” primera célula que se transforma –el primer *clic* neoplásico- y hasta se involucraría cada vez más a la iPS, incluso a partir del fibroblasto del estroma.

Si bien las teorías cambian, los resultados de laboratorio retienen su valor. Curiosamente, se ha vuelto a invocar “la teoría del virus” vigente en 1971, al demostrarse que en el hombre tanto el virus de la hepatitis B como el virus del papiloma humano (VPH) son agentes causales del hepatocarcinoma y del cáncer de cuello uterino, respectivamente. El descubrimiento del VPH y su relación con el cáncer también le mereció un Premio Nobel a zur Hausen<sup>10</sup> en el 2008. Se han desarrollado vacunas efectivas en ambos casos. Estos son resultados dignos de celebrar.

De esta fragmentada *mise au point*, se puede concluir que con el infatigable entusiasmo de los oncólogos clínicos y experimentales se hicieron enormes esfuerzos durante estos cuarenta años para entender mejor de qué se trata y cómo mejor atender a los enfermos, quedando mucho más por hacer con la esperanza de que un día se gane la guerra contra el cáncer.

Christiane Dosne Pasqualini  
chdosne@hotmail.com

1. Alberts B. The promise of cancer research. *Science* 2008; 320: 19.
2. Pasqualini CD. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 757-60.
3. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 277-80.
4. Pasqualini CD, Ruggiero RA, Bustuoabad OD, Nepomnaschy I, Piazzon I. Experimental onco-immunology revisited. *Curr Cancer Therap Rev* 2005; 1: 289-98.
5. Pasqualini CD, Acevedo S. Investigación en cáncer y citogenética. Buenos Aires: EUDEBA, 2007.
6. Pasqualini CD. Virus oncogénicos. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1975. *Medicina (B Aires)* 1975; 35: 646.
7. Pasqualini CD. Premio Nobel 1989. Oncogenes y anti-oncogenes en la transformación neoplásica. *Medicina (B Aires)* 1989; 49: 629.
8. Pasqualini CD. Virus oncogénicos asociados a linfomas en primates incluyendo el hombre. *Sangre* 1980; 25: 667-72.
9. Pasqualini CD. Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 475-7.
10. Jaim Etcheverry G. Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2008. Los virus, el cáncer y el sida. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 193-6.
11. Pasqualini CD. Cronología del descubrimiento del HIV como causa de sida. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 183-6.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet* 2001; 357: 539-45.
13. Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004; 427: 787
14. Prehn RT, Lappé MA. An immunostimulation theory of tumor development. *Transpl Rev* 1971; 7: 26-54.
15. Pasqualini CD. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con imatinib. Un caso de medicina traslacional. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 293-6
16. Kibertis P, Marshall E. Celebrating an anniversary. Cancer crusade at 40. *Science* 2011; 331: 1539-70.
17. Rosen JM, Jordan CT. The increasing complexity of the Cancer Stem Cell Paradigm. *Science* 2009; 324: 1670-7.
18. Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature* 2011; 469: 314-22.
19. Pasqualini CD. Reprogramación de fibroblastos humanos a células madre pluripotentes. Nuevo paradigma en medicina regenerativa. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 181-3.

-----

*Le génie génétique a soulevé passion et hostilité. Il est même devenu l'une des principales sources de la méfiance éprouvée à l'égard de la biologie. Pas tellement à cause des dangers que l'on a agité et qui n'excèdent pas ceux que l'on surmonte depuis longtemps avec l'expérimentation sur les bactéries et les virus pathogènes. Mais surtout parce que l'idée que l'on peut prélever des gènes chez un organisme, pour les insérer dans un autre, nous perturbe. La notion de ce que l'on a appelé "manipulations génétiques" ou "ADN recombinant" nous paraît toucher au surnaturel. Elle fait resurgir, de la nuit des temps, certains des mythes ancrés dans l'angoisse de l'homme. Elle évoque la terreur que provoque en nous la vision des monstres, la répugnance associée à l'idée des hybrides, des êtres unis contre nature.*

La ingeniería genética ha levantado pasiones y hostilidad. Incluso se ha convertido en una de las principales fuentes de la desconfianza que se experimenta ante la biología. No tanto por causa de los peligros que se han esgrimido y que no son otros que los superados desde hace tiempo con los experimentos con bacterias y virus patógenos, sino sobre todo porque la idea de que podamos sacar los genes de un organismo para insertarlos en otro nos perturba. La noción de lo que se ha dado en llamar "manipulaciones genéticas" o "ADN recombinante" nos parece que raya en lo sobrenatural. Hace resurgir, de la noche de los tiempos, ciertos mitos anclados en la angustia humana: evoca el terror que provoca en nosotros la visión de monstruos, la repugnancia asociada a la idea de los híbridos, de los seres unidos contra natura.

Francois Jacob (Premio Nobel 1965)

*La souris, la mouche et l'homme.* Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 178  
*(El ratón, la mosca y el hombre,* Barcelona: Critica, 1998, p 147)