

FUTURO

En busca de una teoría del cáncer

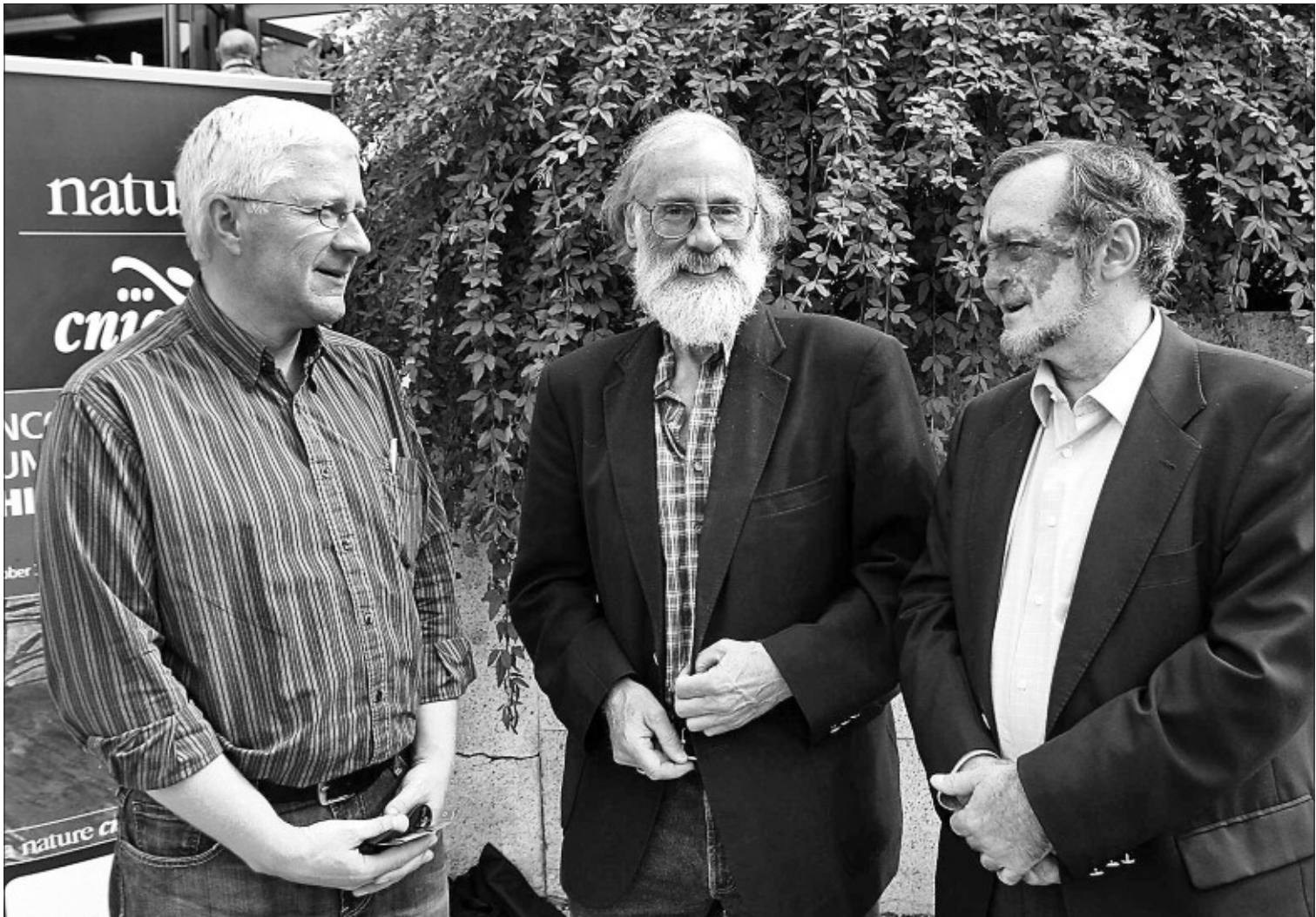
El descubrimiento de los oncogenes, hace 25 años, ayuda a diseñar fármacos específicos

MÓNICA SALOMONE, Madrid
Que el cáncer obedece a alteraciones genéticas es una verdad hoy de libro de texto que empezó a fraguarse hace tres décadas, y que se confirmó con el hallazgo por primera vez de un gen mutado que causa cáncer, un oncogén, en 1982. Ese descubrimiento fue hecho a la vez por tres grupos independientes, y dos de sus líderes, Mariano Barbacid y Robert Weinberg, se reunieron la semana pasada en Madrid junto con otra treintena de investigadores de primera línea mundial en biología molecular del cáncer. En este congreso, organizado por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y la revista *Nature*, ha quedado claro que 25 años de investigación han dado para que se sepa mucho más sobre el cáncer, pero no para comprenderlo del todo ni para ganarle la batalla. Los investigadores buscan todavía el equivalente a una *teoría del cáncer*.

Ahora se conocen más de 360 oncogenes y la lista no está ni mucho menos cerrada. Se sabe también, entre otras muchas cosas, que hay genes supresores del cáncer; que la inmensa mayoría de los cánceres —hay más de un centenar de tipos distintos— obedecen a múltiples mutaciones; que el ambiente tiene un papel determinante —aunque muy a menudo difícil de determinar— en la genética del tumor; que el perfil genético de cada cáncer cambia con el tiempo; y que aunque tumores en personas distintas sean del mismo tipo, sus alteraciones genéticas muy probablemente variarán. Es decir, se ha logrado un grado de detalle tal en el estudio molecular del cáncer, que cada tumor se convierte en un fenómeno único.

Lo bueno, explicaron los expertos reunidos en el congreso, es que este conocimiento se usará —ya se usa— para diseñar fármacos que ataquen dianas precisas, y que además se sabrá a qué enfermos hará efecto cada fármaco. “Dentro de 25 años habrá toda una nueva generación de fármacos diseñados racionalmente, que se usarán de forma combinada para cada paciente y según su perfil genético”, pronosticó Tony Hunter, del Instituto Salk en La Jolla (California, EE UU), experto en genes que regulan el crecimiento celular.

Y lo malo es que, por mucho más que se sepa hoy, aún no basta. “Cuando se descubrieron los oncogenes subestimamos la complejidad de la célula cancerígena”, admite Hunter. “Seguimos sin entender bien cómo funciona la célula normal, y eso es un desafío enorme”, explica Hunter. En una célula hay 20.000 genes, pero el sistema es en realidad mucho más complejo por, entre otras cosas, los múltiples productos de cada gen. “Y un sistema con tantísimos componentes es muy difícil de entender”, dice Hunter, que confía en la emergente biología de sistemas como nueva herramienta de estudio. Barbacid, director del CNIO y uno de los organizadores del congreso, siempre insiste en una idea similar: el cáncer no es una enfermedad, sino tantas como tipos de cáncer se conocen.



Los expertos en oncogenes John E. Dick, Tony Hunter y Mariano Barbacid (de izquierda a derecha) en el congreso celebrado en Madrid. / MANUEL ESCALERA

Otra consecuencia de la explosión de datos sobre la biología molecular del cáncer es que la visión general del problema se vuelve confusa. Hace siete años, Weinberg y Douglas Hanahan pusieron un poco de orden identificando en un artículo las que consideraban las seis *marcas* propias del cáncer, las seis características que comparten todas las células cancerígenas: capacidad de dividirse indefinidamente; de evitar la muerte celular programada —la apoptosis—; de ignorar las señales moleculares inhibitorias del crecimiento; de no depender de señales externas para crecer; de hacerse con nuevos vasos sanguíneos; y de invadir otros tejidos. Weinberg vaticinaba que se acabaría dando con “un número reducido” de principios básicos subyacentes a la complejidad del cáncer.

Tal vez algunos de esos principios estén ya entre los temas abordados en el congreso. Por ejemplo, la relación entre las células madre y el cáncer. El último trabajo del propio Weinberg, publicado en *Nature* la semana pa-

sada, demuestra que las células madre mesenquimales, presentes en la médula ósea, juegan un papel en las metástasis. Lo que hacen es producir una sustancia, las citoquinas CCL5, que a su vez estimulan a las células cancerígenas a viajar por los vasos sanguíneos y establecer nuevas colonias de células tumorales en otros órganos. Se ha demostrado

“En 25 años habrá medicinas que ataquen dianas precisas”, dice Tony Hunter

en el cáncer de mama, pero Weinberg apuesta porque se trata de un mecanismo común en otros cánceres.

También de células madre, aunque probablemente de otro tipo, habló John Dick, de la Universidad de Toronto (Canadá). Hace nueve años este investigador demostró que sólo unas pocas células de las que integran un

tumor tienen el poder de *reiniciar* ese tumor al ser trasplantadas a otro organismo. Dick defiende que tales células selectas son las *células madre del cáncer*, y que es importante aprender a identificarlas y dirigir las terapias contra ellas. La razón es que si se ataca a las demás células del tumor, pero no a sus células madre, “el cáncer seguirá ahí”, dice Dick. “Es como una mala hierba en el jardín; puedes cortar las hojas, pero si quedan las raíces siempre volverán a crecer de nuevo. Tenemos que cortar las hojas y las raíces”.

Si el modelo de este investigador es correcto, los tumores tienen algo en común con los tejidos normales. “Sabemos que muchos tejidos humanos, como el hígado, o la sangre o la piel, se mantienen gracias a que en ellos hay células madre produciendo células que constantemente reemplazan a otras”, explica Dick. Las células madre presentes en los tumores cumplirían esta función de “mantener el cáncer a largo plazo”. Y, por cierto, ¿qué tienen que ver las células madre

del cáncer con las de los tejidos? ¿Son las mismas? Dick cree que no necesariamente. “Hay quien cree que las células madre del cáncer vienen de células madre normales que se han estropeado. Es una cuestión interesante, y hay algunas evidencias de que podría ser así en algunos casos, pero no en todos”, dice.

Los investigadores han identificado varios marcadores que les permiten identificar estas células madre del cáncer, pero necesitan más. El problema con el modelo de las células madre del cáncer es que por ahora se ha demostrado sólo en animales; para el salto a humanos habría que trasplantar a una persona células tumorales de otra, con los consiguientes problemas éticos. Más factible resulta la prueba indirecta de tratar de hacer pronósticos de tumores en función de su contenido en células madre. Cabría esperar, explica Dick, que un tumor con pocas células madre tenga un mejor pronóstico que otro con muchas, porque en este último caso la capacidad del cáncer de mantenerse a largo plazo es mayor.

Envejecimiento y lucha contra tumores

Las células tumorales consiguen dividirse ilimitadamente, una de las seis características comunes a todas las células cancerígenas, gracias a la enzima telomerasa, que evita el acortamiento de los extremos de los cromosomas (los telómeros) con cada división celular.

Investigadores como María Blasco, del CNIO, investigan ahora la relación de la telomerasa con la longevidad en ratones y con el cáncer. Su hipótesis es que la esperanza de vida en ratones se alargará mucho si se administra a los animales telomerasa a la vez que se los protege del cáncer,

gracias a genes supresores de tumores. Pero la comprensión de los mecanismos del envejecimiento de las células proporciona también una nueva estrategia para combatir el cáncer. Se puede, por ejemplo, tratar de inducir la senescencia en la célula, de forma que deje de dividirse. La célula, de

hecho, ya lo hace de forma natural, explica Blasco: “Cuando se activa un oncogén lo primero que pasa es que hay un exceso de división de la célula; eso activa la senescencia, y el tumor se para. Una de las hipótesis es que para escapar de la senescencia, las células mutan los genes supresores de tumores”.

Pero, en paralelo, aunque el tumor escape así a la *vejez*, “se va a encontrar con que los telómeros son muy cortos, debido a las múltiples divisiones. El tumor también logra solucionar eso activando la telomerasa. Por eso la inmensa mayoría de los tumores tienen telomerasa alta”, dice. Ya hay varios fármacos en ensayo basados en inhibidores de la telomerasa, y también de los genes que la activan.