

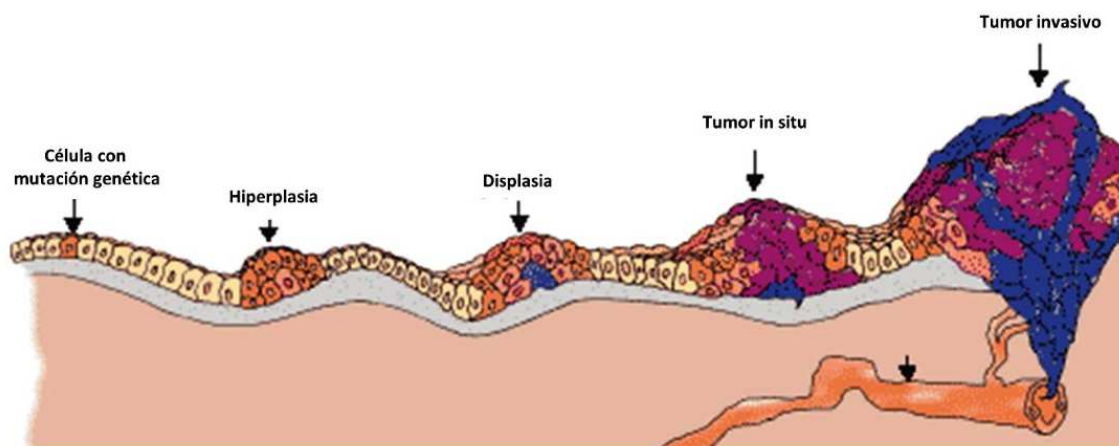
ASÍ SE PRODUCE EL CÁNCER

Robert A. Weinberg

El desarrollo del cáncer ha dejado de ser un misterio. A lo largo de los últimos veinte años, los investigadores han realizado progresos espectaculares en el esclarecimiento de sus bases moleculares. Los descubrimientos son sólidos, resistirán a las futuras generaciones de investigadores y sentarán las bases para tratamientos revolucionarios de la enfermedad. Nadie puede predecir con exactitud cuándo se aplicarán las terapias que saldrán al paso de las alteraciones moleculares operadas en las células cancerosas, ya que la traducción de nuevos conocimientos en práctica clínica es complicada, lenta y cara. Pero se trabaja en ello.

Bajo el término "cáncer" se amparan más de 100 formas de la enfermedad. Casi todos los tejidos del cuerpo pueden llegar a desarrollar un estado maligno, y en algunos casos hasta varios tipos distintos. Aunque cada cáncer tiene características únicas, los procesos básicos que los originan son muy similares. Por esa razón, me referiré en este artículo al "cáncer" en términos genéricos, recurriendo a tipos concretos para ilustrar reglas que parecen ser universales.

Los treinta billones de células que forman un cuerpo normal y sano, viven en un condominio complejo e interdependientes, en el que una célula regula la proliferación de otras. Las células normales sólo se reproducen cuando reciben las instrucciones adecuadas que les envían otras células vecinas. Tal colaboración permanente asegura que cada tejido mantenga el tamaño y la arquitectura adecuada a las necesidades del cuerpo.



Las células cancerosas vulneran este esquema. Ignoran los controles normales de proliferación y siguen sus propias instrucciones internas de reproducción. Gozan de una propiedad incluso más perniciosa: son capaces de emigrar del sitio donde se producen invadir otros tejidos y formar masas en lugares distantes del cuerpo. Con el tiempo los tumores formados por esas células malignas, cada vez más agresivos, se tornan letales en cuanto comienzan a destruir tejidos y órganos vitales.

En los últimos veinte años, la ciencia ha descubierto un ramillete de principios básicos que gobiernan el desarrollo del cáncer. Sabemos ya que las células de un tumor descienden de una célula ancestral común que, en algún momento, inició un programa de reproducción indebido. La transformación maligna de una célula acontece después por acumulación de mutaciones en unos genes específicos. Esos genes son la clave para entender las raíces del cáncer.

Los genes residen en las moléculas de ADN de los cromosomas del núcleo celular. Un gen cifra una secuencia de aminoácidos que deben engarzarse entre sí para formar una proteína particular, que es la que finalmente realiza el trabajo del gen. Cuando se activa, la célula responde sintetizando la

proteína cifrada. Las mutaciones génicas que cambian la cantidad o la actividad del producto proteínico, pueden perturbar el funcionamiento de una célula.

En el cáncer desempeñan un papel fundamental dos clases de genes, que en conjunto constituyen sólo una pequeña proporción de toda la dotación génica del individuo. En sus versiones normales, controlan el ciclo de vida de la célula, esto es, la compleja secuencia de eventos que hacen que una célula crezca y se divida. Los protooncógenes activan el crecimiento, mientras que los genes supresores de tumores lo inhiben. Considerados en su conjunto estos dos tipos de genes son responsables, en buena medida, de la proliferación celular incontrolada que se observa en los tumores humanos.

Cuando mutan, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes carcinogénicos capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora del crecimiento, o una forma hiperactiva de la misma. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando las mutaciones los silencian. La falta de proteína supresora priva a la célula del freno que, en situación de normalidad, impide el crecimiento desmesurado.

Para que un tumor se desarrolle, deben ocurrir mutaciones en media docena o más de genes que controlan el crecimiento de las células fundadoras. Formas alteradas de otras clases de genes participan también en la creación de un estado maligno, permitiendo específicamente que una célula que prolifera se torne invasiva se disemine por todo el cuerpo (metástasis).

Las claves para entender el papel que desempeñan los genes supresores de tumores y los protooncogenes mutados en el desarrollo del cáncer, vienen dadas por el estudio de las funciones celulares que ejercen en condiciones de normalidad es decir de genes no mutados. Dos décadas de investigaciones nos han permitido conocer tales funciones genéticas normales con una claridad y detalles sin precedentes

Muchos protooncogenes cifran proteínas que participan en cadenas moleculares de transmisión de señales estimuladoras del crecimiento. Esas señales se van transmitiendo desde el exterior celular hasta los sitios más recónditos del interior de la célula. El crecimiento de una célula se sale del control cuando en uno de los protooncogenes se produce una mutación que altera una ruta estimuladora del crecimiento, en virtud de lo cuál, la ruta se mantiene permanentemente activa cuando no debiera estarlo.

Esas rutas reciben y procesan señales estimuladoras del crecimiento emitidas por otras células en un tejido determinado. Tal sistema de señales célula-célula suele comenzar cuando una célula libera factores de crecimiento. Una vez liberadas, esas proteínas se mueven a través del espacio intercelular y terminan engarzadas en receptores específicos o moléculas antena que hay en la superficie de otras células cercanas. Los receptores se alojan en la membrana exterior de la célula diana de suerte tal que uno de sus extremos se orienta hacia el espacio extracelular y el otro se introduce en el interior de la célula o citoplasma. Cuando un factor estimulador de crecimiento se une a un receptor, éste transmite una señal de proliferación a otras proteínas presentes en el citoplasma. A su vez, estas proteínas emiten señales estimuladoras a toda una sucesión de proteínas distintas en una cascada que acaba en el corazón de la célula: su núcleo. En el núcleo, otras proteínas, los factores de transcripción, responden activando a un conjunto de genes que son los que coadyuvan a que la célula entre en su ciclo de crecimiento.

Los investigadores han identificado también versiones oncogénicas de genes de receptores. Los receptores aberrantes determinados por estos oncogenes liberan el citoplasma celular un torrente de señales proliferativas, aunque no estén presentes los factores de crecimiento que urgen a la célula a

replicarse. En este orden, las células del cáncer de mama presentan a menudo moléculas receptoras de tipo Erb-B2 que muestran tal comportamiento.

Otros oncogenes perturban la cascada de señales en algún punto del citoplasma. El ejemplo mejor conocido es la familia de oncogenes RAS. Las proteínas que cifran los oncogenes RAS normales transmiten señales estimuladoras de factores de crecimiento, otras proteínas situadas curso abajo de la cascada. Las proteínas cifradas por los genes RAS mutantes, sin embargo, están siempre activas, aunque los receptores de los factores de crecimiento no les estén enviando señales. En casi una cuarta parte de los tumores humanos, incluidos los carcinomas de colon, páncreas y pulmón, se encuentran las proteínas RAS hiperactivas. (Los carcinomas son los cánceres más comunes se originan en las células epiteliales que tapizan las cavidades corporales y forman la capa externa de la piel).

Otros oncogenes, en concreto la familia MYC, alteran la actividad de los factores de transcripción nucleares. En condiciones normales, las células producen factores de transcripción en MYC sólo cuando se estimulan por factores de crecimiento que afectan a la superficie celular. Una vez sintetizadas, las proteínas MYC activan genes que inducen el crecimiento celular. Pero en muchos tipos de cánceres, especialmente los que tienen que ver con los tejidos sanguíneos, los niveles de MYC se mantienen siempre altos aunque falten los correspondientes factores de crecimiento.

El descubrimiento de cascadas de proteínas que portan mensajes proliferativos desde la superficie celular hasta el núcleo, ha supuesto algo más que una satisfacción intelectual. Al ser las responsables de la activación de la multiplicación de las células malignas, se convierten en atractivas dianas para quienes laboran en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Media docena empresas trabajan en drogas diseñadas para bloquear los receptores de factores de crecimiento aberrantes. Al menos otros tres laboratorios farmacéuticos se afanan en la creación de compuestos que bloquean la síntesis de las proteínas RAS aberrantes. Esos dos tipos de agentes pueden frenar el exceso de señales en células cancerosas cultivadas, pero queda por demostrar su eficacia en el bloqueo de la evolución de procesos tumorales en animales y humanos.

Para convertirse en malignas, las células deben hacer algo más que sobreexcitar la maquinaria que promueve el crecimiento. Deben también encontrar la forma de evadir o ignorar las señales de freno emitidas por sus células vecinas normales. Los mensajes inhibidores recibidos por una célula normal fluyen hacia el núcleo, lo mismo que las señales estimuladoras, a través de cascadas moleculares. En las células cancerosas, esas cascadas deben inactivarse, para que la célula haga caso omiso de las potentes señales inhibitoras que llegan a su superficie. Los componentes críticos de esas cascadas moleculares, que son los productos de los genes supresores de tumores, faltan o están silenciados en muchos tipos de células cancerosas.

El factor de crecimiento transformante de tipo beta (TG- beta) puede detener el crecimiento de varios tipos de células normales. Algunas células de cáncer de colon se vuelven indiferentes al TGF- beta porque tienen inactivo el gen que cifra un receptor para esa sustancia secretada. Algunos cánceres de páncreas inactivan el gen DPC4, cuyo producto proteínico actúa curso abajo del receptor del factor de crecimiento y otros cánceres silencian el gen P15 que cifra una proteína que en su versión normal responde a las señales del TG- beta deteniendo la maquinaria implicada en el ciclo de división celular.

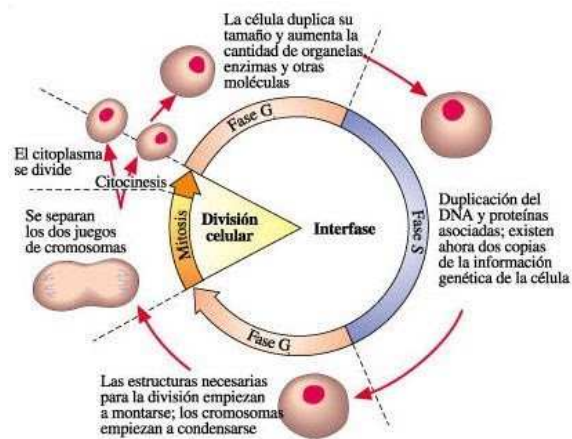
Varios estudios han demostrado que la introducción de un gen supresor de tumores en células cancerosas que carecen del mismo, puede devolver cierto grado de normalidad a las células. Esos resultados sugieren posibles vías para combatir el cáncer suministrando a las células malignas versiones intactas de los genes supresores de tumores que han perdido durante el desarrollo del tumor. Pese al atractivo que rodea dicha idea este tipo de estrategias se ve frenada por las dificultades técnicas con las que todavía tropieza la terapia génica de muchas enfermedades. Con los

procedimientos actuales no se pueden introducir genes en un número suficiente de células de un tumor. Mientras no se remonte ese obstáculo logístico en uso de la terapia génica para curar el cáncer seguirá siendo una idea muy hermosa pero inalcanzable

A lo largo de los últimos cinco años se han ido acumulando datos y observaciones que permiten desentrañar el destino intercelular de las rutas estimuladoras e inhibitoras convergen en el reloj del ciclo celular un aparato molecular que hay en el núcleo. El reloj es el director ejecutivo de la célula, que, por lo que parece, se descontrola en prácticamente todos los tipos de cánceres humanos. En la célula normal, el reloj integra el conjunto de señales reguladoras del crecimiento recibidas por la célula y decide si ésta debe entrar o no en el ciclo de división. Si la respuesta es positiva, el reloj dirige todo el proceso.

El ciclo celular consta de cuatro etapas. En la fase G1 la célula aumenta de tamaño y se prepara para copiar su ADN. El copiado ocurre en la siguiente fase denominada S, durante la cual, la célula duplica con precisión su complemento cromosómico. Una vez que los cromosomas se han replicado, la célula entra en la fase G2 durante la cual se prepara para la última fase, M (mitosis), fase en la que la célula se divide para engendrar dos células hijas, cada una de las cuales recibe una serie completa de cromosomas. Las nuevas células hijas entran inmediatamente en fase G1 y continúan el ciclo de nuevo. En una opción alternativa, pueden detener el ciclo, temporal o permanentemente.

Para programar esta elaborada sucesión de acontecimientos, el reloj del ciclo celular se vale de diversos tipos de moléculas. Sus dos componentes esenciales, las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas, se asocian entre sí e inician la entrada en los diferentes estadios del ciclo celular. En G1, por ejemplo, las ciclinas del tipo D se unen a la CDK-4 o CDK-6, y el complejo que resulta opera sobre una potente proteína inhibidora del crecimiento, la proteína PRB. Esta acción contrarresta el freno impuesto por PRB y permite que la célula progrese hacia el final de la fase G1 y entre por tanto en la fase S.



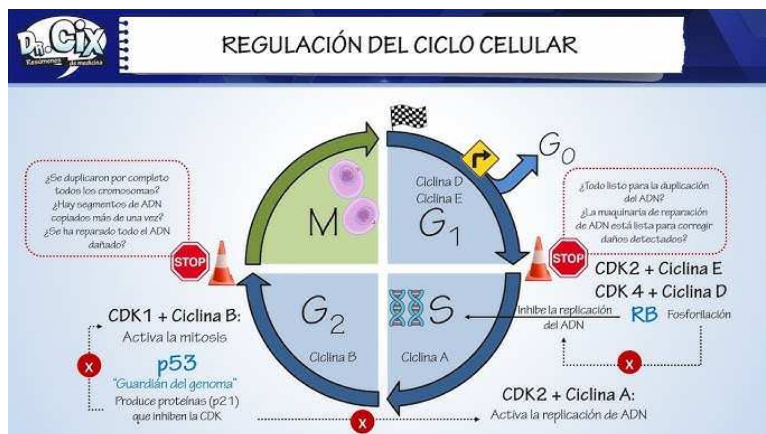
Diversas proteínas inhibitoras pueden reprimir el ciclo celular en alguna de sus fases. Las proteínas p15 y p16 bloquean la actividad de las CDK asociadas a la ciclina D, impidiendo así que la célula progrese de G1 a la fase S.

En muchos melanomas, las células epiteliales han perdido el gen que cifra la proteína p16 encargada de servir de freno. En la mitad de todos los tipos de tumores humanos la proteína p53 no es funcional y en cánceres de cuello uterino producidos por infecciones de un papilomavirus humano, tanto la PRB como la p53 suelen estar desarticuladas eliminando así dos de los principales inhibidores del reloj. El resultado final en todos los casos es que el reloj empieza a correr sin control ignorando cualquier señal de alarma externa que ordene detenerse. Si los investigadores consiguiesen idear estrategias y bloquear las ciclinas y CDK activas se podría detener el avance de las células cancerosas.

Hasta ahora he comentado dos formas de las que se valen, en condiciones normales, nuestros tejidos para detener la proliferación celular y evitar el cáncer. Previenen el exceso de multiplicación privando las células de factores estimuladores de crecimiento o, alternativamente, inundándolas de factores antiproliferación. Sin embargo, como hemos visto, las células, en su camino hacia el cáncer, suelen ignorar esos controles ya que se autoestimulan sin respetar las señales inhibitoras. El cuerpo humano

equipa a sus células para eventualidades con ciertos sistemas auxiliares que protegen contra la división desenfrenada, pero mutaciones ulteriores del repertorio genético de la célula pueden desarmar también esos sistemas de defensa y dejar paso a la tumoración.

Uno de estos sistemas auxiliares presentes en todas las células humanas, provoca el suicidio celular (apoptosis) si alguno de sus componentes esenciales resulta dañado o si sus sistemas de control se regulan. Así, un daño en el ADN cromosómico puede poner en marcha la apoptosis. Investigaciones recientes indican que la creación de un oncogén o la inutilización de un gen supresor de tumores, pueden también inducir esa respuesta. La destrucción de la célula dañada es un hecho grave para la célula implicada, pero explicable si se contempla el cuerpo en su conjunto, ya que los peligros potenciales que las mutaciones carcinogénicas causan al organismo revisten mayor gravedad que el pequeño precio que se paga por la pérdida de una simple célula.



Los tumores que aparecen en nuestros tejidos se producirían, por tanto, a partir de células genéticamente alteradas, muy pocas, que logran evadir el mecanismo de apoptosis conectado a su circuito de control.

En la transformación cancerosa, la célula utiliza varios medios para orillar la apoptosis. Entre sus muchas funciones, la proteína p-53 coadyuva a poner en marcha el suicidio celular. Su inactivación en muchas células tumorales reduce la posibilidad de eliminación de las células genéticamente alteradas. Una producción excesiva de la proteína Bcl-2 en las células cancerosas protege eficazmente contra la apoptosis.

En la transformación cancerosa, la célula utiliza varios medios para orillar la apoptosis.

Los científicos han comprobado que la capacidad para escapar de la apoptosis puede poner en peligro a los pacientes, no sólo porque contribuye a la expansión de un tumor, sino también porque los tumores se vuelven resistentes a la terapia. Antes se pensaba que la radioterapia y muchos fármacos utilizados en quimioterapia aniquilaban directamente las células malignas al provocar estragos en su ADN. Hoy sabemos que los daños que producen el ADN tales tratamientos no suelen ser tan arrasadores, lo que ocurre es que las células afectadas perciben que el daño no puede repararse fácilmente y ellas mismas se suicidan. Este descubrimiento implica que las células cancerosas que han burlado la apoptosis son menos sensibles al tratamiento. También sugiere que una terapia capaz de restaurar la capacidad de las células para suicidarse sería buena para combatir el cáncer y mejoraría la eficacia de las medidas actuales basadas en la radio y quimioterapia.

Nuestras células cuentan además con una segunda defensa contra la proliferación desenfrenada muy distinta de la del programa de apoptosis. Es un mecanismo capaz de contar y limitar el número total de veces que la célula puede reproducirse.

Mucho de lo que se sabe sobre este sistema de protección viene de los estudios con células cultivadas en placas de Petri. Cuando se toman células de un embrión humano y se cultivan, la proliferación se duplica aproximadamente cada día, pero después de un número más o menos fijo de duplicaciones, 50 o 60 en células humanas, el crecimiento se detiene, momento en el cual se dice que las células se tornan senescentes. Esto al menos es lo que sucede cuando las células tienen sus genes RB y p53 intactos. Las células que sufren mutaciones inactivadoras de cualquiera de estos genes continúan

dividiéndose cuanto sus compañeras normales entran en senescencia. Con el tiempo, sin embargo, la supervivientes alcanzan una segunda fase denominada crisis, en que muchas de las células mueren. Ocasionalmente, alguna célula escapa de la muerte y se hace inmortal. Ella y sus descendientes se multiplican sin tasa.

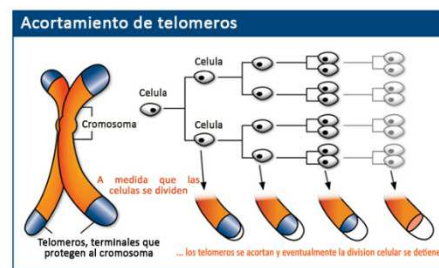
Estos eventos implican la existencia de un mecanismo encargado de contar el número de duplicaciones que experimenta una población celular. En los últimos años, la investigación ha descubierto el mecanismo molecular que lleva a cabo la cuenta. Ciertos segmentos de ADN, denominados telómeros, presentes en los extremos de los cromosomas, son los que computan el número de generaciones de replicación que tienen lugar en una población de células y, en el momento adecuado, inician el proceso de senescencia y de crisis. Así se limita la expansión indefinida de las poblaciones celulares.

Igual que las puntas plastificadas de los cordones de los zapatos, los telómeros protegen de posibles daños los extremos cromosómicos. En la mayoría de las células humanas, los telómeros se van acortando un poquito cada vez que el cromosoma se replica durante la fase S del ciclo celular. Cuando la disminución de los telómeros sobrepasa cierta longitud crítica, suena una alarma que avisa a las células para que inicien la fase de senescencia. Si las células hacen caso omiso, la progresión en el acortamiento de los telómeros dispara la crisis, ya que el excesivo acortamiento de los telómeros provoca que los cromosomas se fusionen unos con otros o se rompan, creando un caos genético que es fatal para la célula.

Si el sistema de conteo basado en los telómeros funcionase adecuadamente en las células cancerosas, su proliferación excesiva se abortaría mucho antes de que el tumor alcanzase un tamaño muy grande. La expansión peligrosa sería cortada por el programa de senescencia o, si la célula evadiera ese bloqueo, por el caos cromosómico que se produciría en la fase de crisis. Pero esta última defensa se rompe durante el desarrollo de la mayoría de las células cancerosas, a la activación de un gen que cifra una telomerasa.

Esta enzima, virtualmente ausente en la mayoría de las células sanas, pero presente en casi todas las células tumorales, reemplaza sistemáticamente los segmentos teloméricos que se pierden en cada ciclo celular. La telomerasa mantiene así la integridad de los telómeros y permite que las células se repliquen sin fin. La inmortalidad celular que resulta puede ser problemática por dos razones. Primera, porque hace que los tumores sean mayores lo que es obvio. Segunda, que da tiempo para que las células precancerosas o ya cancerosas acumulen mutaciones adicionales que incrementarán su capacidad replicativa, invasora y, finalmente, de metástasis.

Desde el punto de vista de la célula cancerosa, la producción de una sola enzima en una forma es una forma inteligente de derribar la barrera de la mortalidad. Sin embargo, la dependencia de una sola enzima puede convertirse en su talón de Aquiles. Si se pudiese bloquear la telomerasa en las células cancerosas, sus telómeros volverían a cortarse en cada división celular, las células entrarían en crisis y morirían. Esa es la razón de que varios laboratorios farmacéuticos traten de desarrollar drogas dirigidas contra la telomerasa.



Para que un tumor incipiente acumule todas las mutaciones que requiere su desarrollo maligno han de transcurrir, por lo común, varias décadas. En algunos individuos, sin embargo, ese intervalo temporal se acorta mucho, y contraen cierto tipos ciertos tipos de cáncer mucho antes de lo que suele ser habitual en los tumores en cuestión. ¿Cómo se puede acelerar la formación de un tumor?

En muchos casos, esta temprana aparición se explica porque el paciente hereda de alguno de sus progenitores un gen mutante causante del cáncer. Cuando un óvulo fecundado empieza a dividirse y replicarse, todo el conjunto de genes que aportan óvulo y espermatozoide distribuyendo a todas las células del cuerpo. De esta manera, un evento raro, como es una mutación en un gen crítico encargado de controlar el crecimiento, se convierte en ubicuo. La mutación acaba implantándose en todas las células del cuerpo y no sólo en algunas al azar. En otras palabras, el proceso de formación del tumor se acelera, porque no hay que esperar a que se produzcan sus primeras etapas, las más lentas. En consecuencia, el desarrollo tumoral, que suele requerir tres o cuatro décadas para llegar a su fin, puede culminarse en sólo una o dos. Como esos genes mutantes pasan de generación en generación, muchos miembros de una misma familia pueden desarrollar un cáncer prematuramente.

Paradigmático de ello es una variante hereditaria de cáncer de colon. La mayoría de los casos de cáncer de colon ocurren esporádicamente, como resultado de eventos genéticos aleatorios. Que se producen durante la vida de una persona. En ciertas familias, sin embargo, muchos individuos se ven afectados por tumores colónicos prematuros, producidos por un gen heredado. En los casos esporádicos, una mutación rara silencia a un gen supresor de tumor, denominado APC, en células epiteliales del intestino. La proliferación de estas células mutantes produce un pólipo benigno que puede convertirse en un carcinoma maligno. En ciertas familias, algunas formas defectivas de APC pasan de padres a hijos. Los miembros de esas familias desarrollan cientos e incluso miles de pólipos durante las primeras décadas de sus vidas, y algunos de ellos se convierten en carcinomas.

Va creciendo la lista de síndromes cancerosos familiares que pueden ya relacionarse con la herencia de un gen supresor de tumores mutado. A este respecto, versiones defectivas del gen de la PRB, suelen provocar el desarrollo de cáncer de ojo, o retinoblastoma, en niños. Esas mismas mutaciones, más adelante, incrementan el riesgo de contraer osteosarcomas (cánceres óseos). Versiones mutantes heredadas del gen supresor de tumores p53 producen tumores en múltiples sitios, en lo que se conoce como síndrome de Li-Fraumeni. Otros genes recientemente aislados son responsables de los casos de cáncer de mama de tipo familiar, que constituyen un alto porcentaje de los cánceres de mama premenopáusicos y una proporción también importante de los cánceres de ovario de tipo familiar.

La aparición temprana de tumores puede explicarse también por mutaciones en otra clase de genes. Como he dado por sentado, en la mayoría de la gente el cáncer no aparece hasta bien tarde o no se desarrolla nunca, porque vienen al mundo con genes “sanos”. Con los años, sin embargo, nuestros genes se ven atacados por carcinógenos presentes en el ambiente y por agentes químicos que producen nuestras propias células. También se pueden introducir errores genéticos cuando las enzimas que replican el ADN durante el ciclo celular cometen errores. En la mayoría de los casos, esos errores los corrige rápidamente un sistema de reparación que poseen todas las células. Sí el sistema no repara el error, la mutación correspondiente se perpetúa en las siguientes generaciones celulares.

La alta eficacia reparadora del sistema constituye una de las razones de que puedan pasar muchas décadas antes de que todas las mutaciones necesarias para que se desarrolle un tumor se reúnan, por azar, en una misma célula. Ciertos defectos hereditarios, sin embargo, pueden acelerar el desarrollo de un tumor impidiendo que las proteínas encargadas de reparar los daños del ADN actúen con eficacia. La consecuencia de ello es que las mutaciones que de suyo se acumularían muy lentamente, aparezcan con una frecuencia alarmante por todo el ADN de las células. Entre los afectados están, inevitablemente, los genes que controlan la proliferación celular.

Ese es el caso de otro tipo de cáncer de colon hereditario, no polipósico. Los individuos afectados fabrican versiones defectuosas de una proteína implicada en el mecanismo de reparación de los errores causados por el mecanismo de replicación del ADN. Debido a ello, las células de colon

acumulan mutaciones muy deprisa, acelerándose el desarrollo del cáncer unas dos décadas o incluso más. Las personas afectadas por otro síndrome canceroso familiar, el xenoderma pigmentosum, le dan una copia defectuosa de un gen que dirige la reparación del ADN dañado por la radiaciones ultravioleta. Estos pacientes son propensos a varios tipos de cánceres de piel inducidos por la luz solar.

En los próximos diez años, la lista de genes de susceptibilidad al cáncer crecerá de manera espectacular con el desarrollo de técnicas de análisis de ADN cada vez más poderosas. El conocimiento de esos genes nos permitirá predecir que miembros de las familias propensas al cáncer correrán riesgo de contraerlo y cuáles serán los afortunados que han heredado copias intactas de esos genes.

Aunque es mucho ya lo que sabemos de las bases genéticas de la proliferación celular incontrolada, apenas conocemos los rudimentos de los genes mutantes que contribuyen a los estadios posteriores del desarrollo tumoral, en particular de los que permiten a las células tumorales atraer a los vasos sanguíneos para nutrirse, para los tejidos adyacentes y para llevar a cabo la metástasis. Pero las investigaciones en estas áreas están progresando con celeridad.

Estamos ya cerca de poder escribir la historia pormenorizada de muchos tumores humanos, desde el comienzo hasta su final fatal, biografías que se escriben en el lenguaje de los genes y las moléculas. Conocemos ya con bastante precisión la sucesión de eventos que integran esa compleja transformación de células normales malignas.



La cantidad de información acumulada en las dos últimas décadas sobre los orígenes del cáncer no tiene parangón en la historia de la investigación biomédica. Parte de esos conocimientos se están ya aprovechando para el desarrollo de herramientas moleculares que nos permitan detectar y determinar la agresividad de ciertos tumores. No obstante, a pesar de tantos progresos, resulta difícil pensar en nuevas terapias curativas. Una de las razones es que las células tumorales difieren muy poco de las sanas. Sólo una pequeña parte de las decenas de miles de genes que tiene una célula sufren daños durante la transformación maligna. Significa ello que el amigo normal y el enemigo maligno están hechos de la misma madera, y los disparos dirigidos contra el adversario pueden lesionar también al compañero.

Pese a todo, el signo de la batalla está cambiando. Las diferencias entre células normales y cancerosas, aunque sutiles, son reales. Y algunas características únicas de los tumores son excelentes dianas para ciertos fármacos de creación reciente.