

## ACTUALIZACIÓN DE TEMA

### El cáncer como respuesta adaptativa

#### Cancer as adaptative response

**Dr. Armando Ernesto Pérez Cala, Dr. Eulises Guerra Cepena y Dr. Orestes Dominador Rodríguez Arias**

Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Los adelantos en la biología celular y molecular han permitido una mejor comprensión sobre el significado del cáncer. Muchos investigadores coinciden en cuanto a la ocurrencia de la progresión tumoral de modo ordenado y secuencial en cada uno de los tumores humanos más frecuentes, la presencia de "genes porteros y conserjes" que regulan el sentido de dicha evolución, la naturaleza adaptativa de las mutaciones que subyacen en la carcinogénesis, entre otras. Todo parece indicar que la variabilidad genética inducida y el polimorfismo genético influyen determinadamente en la susceptibilidad para el inicio de las neoplasias.

**Palabras clave:** cáncer, progresión tumoral, carcinogénesis, variabilidad genética inducida, polimorfismo genético.

#### ABSTRACT

Advances in the cellular and molecular biology have allowed a better understanding of the meaning of cancer. Many researchers agree about an orderly and sequential occurrence of tumor progression in each of the most frequent human tumors, the presence of "gatekeeper and caretaker genes" that regulate the sense of this development, the adaptative nature of the mutations underlying carcinogenesis, among others. It seems that induced genetic variability and genetic polymorphism influence decisively the susceptibility for the onset of neoplasia.

**Key words:** cancer, tumor progression, carcinogenesis, induced genetic variability, genetic polymorphism.

#### INTRODUCCIÓN

Cada año se diagnostican en todo el mundo millones de personas que poseen tumores malignos, y millones de muertes por esta causa. Incluso en períodos mucho más cortos, igual número de individuos emigran desde zonas de baja incidencia de la enfermedad hacia otras de mayor en ciertos tipos de cánceres, de modo que adquieren el riesgo establecido en los nuevos territorios que ocupan. Otras neoplasias, sin

embargo, parecen "respetar" a ciertos grupos étnicos independientemente de los movimientos migratorios.<sup>1</sup> De esta manera, la relación ambiente-genoma como factor causal del cáncer ha quedado sólidamente planteada.

No obstante, las interioridades de dicha relación resultan mucho más complejas. En lo concerniente a las bases moleculares del cáncer, la introducción de novedosas "herramientas moleculares" (la microconfiguración, el análisis seriado de la expresión genética -SAGE-, y el Proyecto de Anatomía del Genoma Canceroso Humano) ha permitido reafirmar viejas sospechas y, a la vez, plantearse nuevas interrogantes.<sup>2,3,4</sup>

A pesar de la abrumadora cantidad de evidencias que apuntan hacia la importante función del ambiente en la formación y el desarrollo de la mayoría de los tumores malignos humanos, tampoco quedan dudas de la determinante actividad que desempeñan los genes. Al final, el cáncer puede conceptuarse como: "una alteración genética de la regulación de los procesos de la multiplicación y diferenciación celulares, mediada por la acción de agentes mutágenos exógenos o propiciada por la herencia de mutaciones en ciertos genes claves del ciclo celular".<sup>5</sup>

La mayoría de las observaciones y los resultados obtenidos parecen coincidir en diferentes puntos: la interacción compleja que se establece entre las categorías de genes implicados en las bases moleculares del cáncer y no la simple activación e inactivación de estos, el orden necesario y secuencial de las mutaciones durante el proceso de progresión tumoral, la presencia de genes porteros y conserjes que regulan el sentido de dicha progresión, el carácter adaptativo de las mutaciones que subyacen en la carcinogénesis, la estrecha correlación entre agentes mutágenos y cáncer, entre otros.<sup>5</sup> Un hecho parece evidente: la sumatoria temporal de las mutaciones "adecuadas", bajo la persistencia de la acción mutágena (presión selectiva) son imprescindibles para garantizar el desarrollo "exitoso" de un tumor maligno.

Se trata de un tema tan complejo como la naturaleza misma de las neoplasias, donde la última palabra no ha sido todavía dicha, pero puede buscarse un acercamiento hacia lo que hasta ahora se considera "terreno firme".

## **EL CÁNCER COMO RESPUESTA ADAPTATIVA**

- ¿Constituye el cáncer un fenómeno adaptativo?

El hecho de que una célula comience a multiplicarse de manera descontrolada, al "desobedecer" las señales inhibitorias que a ella arriben, sea incapaz de detectar y arreglar los errores en su genoma, evite la perentoria orden de eliminarse en caso de que dichos errores sean irreparables, rompa las ligaduras que la mantienen unida a sus vecinas, se infiltre e invada los tejidos adyacentes, incluso a los más alejados, no parece corresponderse con lo que habitualmente se conoce como fenómeno adaptativo.

Además, lo excepcional con que aparece una célula que llegará a convertirse en un tumor plenamente desarrollado, entre el innumerable universo de células que constituyen a un organismo, hacen que el cáncer sea precisamente eso, un trastorno del estricto equilibrio que regula el paso de la célula a través del ciclo celular.

En efecto, la formación de un tumor, siempre a partir de una única célula mutada, debe desorganizar el funcionamiento normal de ciertas categorías de genes. A saber:

- Protooncogenes o genes estimuladores de la multiplicación y diferenciación celulares: Se expresan de modo transitorio, circunstancial y bajo una estricta regulación.
- Genes supresores de tumores: Su función radica precisamente en regular la actividad de los protooncogenes al inhibir la acción promultiplicativa de estos. Aun cuando haya mutado uno de los alelos de un gen supresor de tumor cualquiera, su contraparte normal continuará ejerciendo eficazmente su tarea inhibitoria.
- Genes que activan la muerte celular programada (MCP) o apoptosis: Son los encargados de desencadenar el radical, pero muchas veces imprescindible suicidio de la célula en caso de daño riesgoso del ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la replicación, incluidas las mutaciones de los protooncogenes y genes supresores de tumores.
- Genes de la senectud celular: Una vez agotado el "reloj biológico" de la célula en cada división, también activan la apoptosis.
- Genes reparadores del ADN: Son esenciales a la hora de revertir errores acumulados en la molécula matriz del ser humano.

Todavía deben ser "trastornados" otros genes esenciales para mantener la homeostasis celular, tales como los genes que regulan la interacción célula-célula, célula-matriz extracelular, genes antimetástasis, entre otros.<sup>6</sup>

Sin embargo, la aparición de tumores malignos en una de cada 3 personas en el intervalo de edades de 69 a 79 años, hace que la consideración acerca de que la transformación ocurre en una de entre billones de células, no aporte el suficiente consuelo para la humanidad contemporánea. Hace ya mucho tiempo que ha quedado demostrada la estrecha relación que existe entre los cánceres humanos y la interacción continua, casi universal, con carcinógenos ambientales, paradójicamente propiciados por la propia actividad humana.<sup>1</sup>

Todo lo expuesto anteriormente conduce a reformular la pregunta inicial.

- Progresión tumoral: ¿orden o caos?

El proceso mediante el cual una célula se inicia en la vía de la carcinogénesis y va adquiriendo mutaciones que incrementan su fenotipo maligno hasta formar un tumor plenamente desarrollado se denomina progresión tumoral.<sup>7</sup>

Una célula iniciada es altamente y descontroladamente proliferativa, inmortal (pues no responde a las señales de entrar en apoptosis) e incapaz de corregir los errores que se van acumulando en su material genético, y probablemente no envejezca. A partir de ella, y gracias a la transmisión hereditaria de estas cualidades a sus descendientes, se irá formando una masa heterogénea de células agrupadas en varios subclones, cada uno de ellos con características fenotípicas y genotípicas particulares, que finalmente devendrá un irreversible, muchas veces incurable, tumor metastático.<sup>8-10</sup>

Al respecto, un aspecto sí es seguro: todo tumor que haya cumplido el clímax de su madurez debe haber transitado exitosamente por todas las etapas de la progresión tumoral: iniciación, promoción y transformación maligna.<sup>7</sup>

- ¿Ocurre esto al azar?

Contrario a lo que se creía antes, ya muy pocas dudas quedan para aceptar que la progresión tumoral es un proceso ordenado de secuencias y etapas. Es más, la propia secuencia de mutaciones acumuladas determina el sentido de la progresión tumoral.

Este punto de vista y sus implicaciones, adquirieron relevancia a partir de los magníficos trabajos de Kinzler y Vogelstein durante la década de los 90 del pasado siglo.<sup>11</sup> Las observaciones realizadas por dichos autores sobre las etapas del desarrollo del cáncer colorrectal convirtieron a esta neoplasia en paradigma de progresión tumoral ordenada.

Por lo menos 5 mutaciones en las células que conforman el epitelio colónico son esenciales para la progresión tumoral, desde la hiperplasia del epitelio, y a través de la formación de adenomas cada vez más grandes, hasta el cáncer maduro y listo, si no lo ha hecho ya, para metastizar. Cada una de las mutaciones parece vital, pero 3 de ellas, y en su orden estricto, involucran a protooncogenes y genes supresores tumorales claves en la regulación del ciclo celular.

En efecto, la mutación inicial o imprescindible sería la inactivación del gen de la poliposis adenomatosa de colon (APC), localizado en el cromosoma 5q y encargado de regular negativamente la proliferación celular. Seguidamente correspondería la activación del oncogén RAS, en el cromosoma 12p, hecho que incrementaría notablemente la tasa de multiplicación de las células epiteliales, ya previamente desinhibidas, hasta que ocurra la inactivación en el cromosoma 17q del gen P53, indispensable para detener el tránsito de células que hayan tenido alteración durante la replicación del ADN a través del ciclo celular y activar, en caso de no ser corregible el daño, la MCP. A partir de entonces, el genoma de las células mutadas sería permisible a nuevos cambios, incluso letales, en condiciones normales, y estarían listas para cumplimentar etapas "superiores" de la transformación maligna. Cualquier alteración en el orden con que ocurren estas mutaciones conduce a la formación de adenomas incompletos o a la degeneración espontánea del tumor.<sup>12</sup>

Resultados similares muestra el estudio molecular del cáncer de mama. En esta variedad de neoplasia todo parece indicar que la activación precoz del oncogén Myc (*myelocytomatosis*, uno de los promotores genómicos más potentes de la mitosis celular que se han descrito) conduce invariablemente a las células que poseen dicha activación hacia la apoptosis, a menos que previamente haya mutado el gen BCL-2 (balanceadores del ciclo celular), inhibidor del suicidio celular programado.<sup>13</sup>

- ¿Ocurre de este modo la progresión tumoral en el resto de los cánceres humanos?

La respuesta a esta pregunta debe esperar por los resultados de intensas investigaciones que todavía se llevan a cabo, pero tal como parecen apuntar, el fenómeno es sencillamente universal. Lo es a tal punto, que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IACR, por sus siglas en inglés), con sede en Lyon, ha propuesto como hipótesis de trabajo la existencia de genes porteros y genes conserjes encargados de "regular" las vías de la carcinogénesis por "pasos". Nuevamente se reitera el nombre de los biólogos Kinzler y Vogelstein,<sup>11</sup> pioneros en las investigaciones moleculares del cáncer y en plantear la necesidad de la existencia de dichos genes.<sup>14</sup>

Según esta teoría, los genes porteros regularían directamente el crecimiento de los tumores, al propiciar, con sus mutaciones, que la célula adquiera cualidades para

definirla como célula iniciada y en transformación (potencial replicativo ilimitado, insensibilidad a las señales inhibitorias, evasión de la apoptosis y senectud celular).

Por su parte, los genes conserjes, aunque no responsabilizados directamente con la iniciación y transformación maligna, favorecerían la progresión tumoral al afectar, con sus mutaciones, los procesos reparativos del ADN, y crear de esta forma "inestabilidad genética". En consecuencia, propiciarían el cúmulo de nuevas mutaciones, que conllevarían a lo que Loeb<sup>15</sup> ha denominado fenotipo mutante.

Todo parece indicar que tanto protooncogenes como genes supresores de tumores reúnen los requisitos necesarios para ser caracterizados como genes porteros (P53, Rb, APC). Si algo los define de manera concluyente es su exclusividad o, por lo menos, preponderancia de tejidos particulares; tal es el caso del gen de retinoblastoma (Rb) para la retina y APC para el colon. De ser así para el resto aún no identificado, el fenómeno suscitara interesantes cuestiones:

- ¿Qué ventajas adaptativas ofrecería la existencia de genes porteros exclusivos para diferentes tejidos u órganos de la economía humana?
- ¿Habrán sido conservados a lo largo de la evolución como mecanismo adaptativo de las células ante su eventual interacción con mutágenos ambientales?

La presencia de ciertos síndromes de predisposición al cáncer parece explicar la manifestación y el significado de genes porteros en las poblaciones.

De hecho, los individuos con estos síndromes heredan, por vía germinal y de modo autosómico dominante, una copia defectuosa de genes esenciales para el control del ciclo celular. Para ellos sería suficiente una segunda mutación en el alelo normal que les queda, para que el riesgo de comenzar tumores malignos se eleve mucho.<sup>14</sup>

Como se señaló anteriormente acerca de los genes supresores de tumores, es indispensable la inactivación mutacional de ambos alelos para que las células se inicien en el proceso de transformación maligna. Siendo este el patrón de mutación encontrado en los genes porteros hasta ahora descubiertos, no es difícil imaginar el número preponderante de genes supresores de tumores que actúan como genes porteros; a la par que permite suponer que en el caso de los protooncogenes, en los que la alteración de uno de los alelos es suficiente para activar la transformación neoplásica, su mutación debe ir precedida obligadamente por mutaciones previas en otros genes porteros supresores, o en genes conserjes.

Sin dudas, las personas con síndromes de predisposición al cáncer poseen al nacer un genotipo heterocigótico dominante (o funcional, dado en que el alelo normal conservado cumple con éxito su función protectora). La segunda mutación los llevaría a un estado homocigótico (disfuncional) y a la expresión fenotípica de diferentes variedades de tumores; luego es totalmente admisible que la homocidad funcional o, por lo menos, la conservación de la heterocidad funcional en genes porteros constituyen una ventaja adaptativa apreciable.<sup>14</sup>

En lo referente a los genes conserjes, la mayoría de los estudios realizados coinciden en su distribución universal entre los aproximadamente 10 000 genes que conforman el genoma humano. Tampoco parecen exclusivos de la especie humana, puesto que se han descrito genes con funciones análogas, en formas de vida tan sencillas como los virus, y hay autores que proponen incluirlo en la nomenclatura más generalizadora de genes mutadores.

Hasta el momento, los genes mejor caracterizados como mutadores en la especie humana son los encargados de la revisión y reparación del deleción del ADN, específicamente el hMLH1 (*human mutL homologue 1*, en el cromosoma 3p21) y el hMSH2 (*human mutS homologue 2*, en el cromosoma 2p16), cuyas funciones consisten en garantizar que el apareamiento de bases nitrogenadas durante la replicación del ADN ocurra según lo previsto por el orden natural. La mutación de estos genes, documentada en una amplia variedad de tumores, permite el cúmulo de lesiones, desde imperceptibles hasta francamente monstruosas, en el material genético de las células transformadas, y fomentan a su vez la agregación de nuevas mutaciones dirigidas a incrementar el potencial maligno durante la progresión tumoral. Parece que genes como hMLH1 y hMSH2 no solo regulan las mutaciones de cientos, sino miles de locus distintos de todos los cromosomas humanos.<sup>14</sup>

Además de ellos, el p53, "el polizonte molecular", no escapa al proceso evolutivo de la vida en la tierra y mucho menos a la progresión tumoral humana. A parte de su increíble propiedad de detener el curso de las células que hayan tenido daños genómicos al pasar por el ciclo celular, y ordenar la puesta en marcha de la MCP en aquellas cuya lesión no sea reparable, p53 es capaz de activar su propia degradación, una vez concluida su exigente función. Dadas las amplias interconexiones de p53 con otras proteínas del ciclo celular, resulta evidente que su mutación, incluso para sí misma, acarrea modificaciones conductuales en numerosos genes.<sup>16,17</sup>

Si bien los individuos que poseen mutaciones en genes conserjes poseen un riesgo superior de que inicien tumores, aquellos que heredan o adquieren mutaciones en genes porteros duplican, y hasta triplican, las probabilidades de padecerlos. Por otro lado, todo parece indicar que mientras los genes conserjes contribuyen de cierta manera a propiciar la diversidad biológica en los mecanismos de adaptación celular, las mutaciones o lesiones de los genes porteros reducen drásticamente el margen de respuesta adaptativa, o inducen a la eliminación celular, o peor aún, a la carcinogénesis.<sup>14</sup>

- Variabilidad genética inducida

Mientras que los síndromes de predisposición al cáncer explican solo 5 o 10 % de todas las neoplasias humanas, podría cuestionarse qué sucede con la aplastante mayoría del resto, ¿están condicionadas también por una base genética?

Todo parece indicar que sí, aunque en este campo, dada la complejidad de las manifestaciones genéticas poblacionales, el problema no puede ser explicado por las simples leyes mendelianas. Nuevamente, sin embargo, el proceso evolutivo brinda una pista.

Un concepto de actual relevancia, y que viene en apoyo de la excesivamente criticada teoría de Lamarck sobre la herencia de los caracteres adquiridos, es el de la variabilidad genética inducida. Según este concepto, las mutaciones genéticas adquiridas en la población (y no las individuales, como preconizaba el célebre evolucionista antes citado) quedan fijadas y transmitidas a las generaciones subsiguientes, siempre que conserven su valor adaptativo. Su persistencia o desaparición dependen directamente, con las fluctuaciones, del factor ambiental que propició su ocurrencia. El hecho de que cada individuo aporte de manera distinta la "dosis" de estas mutaciones a sus descendientes trae como consecuencia la aparición

del fenómeno de polimorfismo genético, gracias al cual, existen diferentes grados de potencial adaptativo entre los personas que conforman una población determinada, y ante un factor determinado.<sup>18</sup> Ahora bien, ¿cómo contribuye este fenómeno sobre el cáncer?

Algunos investigadores del tema lograron identificar, en 1997, diferencias cualitativas entre los fumadores de raza blanca en cuanto al riesgo de padecer carcinoma pulmonar de células pequeñas. Las personas que tenían tasas de metilación más elevadas para el benzo-a-pireno (potentísimo carcinógeno presente en el humo del cigarrillo) en el citocromo P-450 tenían un riesgo 9 veces mayor de presentar cáncer de pulmón, que aquellos fumadores que carecían de tal variabilidad enzimática.<sup>19</sup>

Estudios recientes han confirmado la estrecha relación existente entre la intensidad de metilación enzimática individual, y las probabilidades de padecer mutaciones que inactiven al gen oncosupresor p53 en fumadores.<sup>20,21</sup> El ejemplo ilustra, sin duda alguna, la importancia del polimorfismo genético como mecanismo favorecedor de la variabilidad genética inducida en poblaciones expuestas a un carcinógeno determinado. Por el momento, no hay razones para considerar distinto la manifestación de los demás cánceres humanos.

Otras cuestiones, además, exigen respuestas: ¿Poseen las mutaciones que se acumulan en las células neoplásicas valor adaptativo para estas? De ser afirmativa la respuesta, ¿para adaptarse a qué?

- El carácter adaptativo de las mutaciones en las células neoplásicas

Las observaciones y los estudios realizados reafirman el hecho de que la mayoría de las mutaciones acumuladas durante la progresión tumoral ocurren precisamente para garantizar la supervivencia de las células transformadas. El aumento de la velocidad e intensidad de la proliferación celular redundan en un mecanismo elemental de adaptación al efecto tóxico ambiental. La hiperplasia constituye la primera respuesta adaptativa ante agresiones físicas, biológicas o químicas. La activación de oncogenes en procesos inflamatorios crónicos, cicatrización e, incluso, en trastornos metabólicos complejos como la aterosclerosis, ha sido ampliamente documentada.<sup>22</sup>

El bloqueo de la MCP deviene un acontecimiento "imprescindible" al resistir a agentes mutágenos de probada letalidad. No resulta casual que la apoptosis se encuentre reprimida en la inmensa mayoría de los tumores humanos, y la mutación de p53 o de otros genes que, por vías alternativas, se le relacionan, sea casi universal. Existen además protoncogenes inhibidores de la apoptosis, como es el caso de la superfamilia BCL-2, cuya mutación ha sido notificada en un elevado número de tumores humanos.<sup>9,10</sup>

Al respecto, el envejecimiento celular contribuye considerablemente en el mantenimiento del equilibrio entre las poblaciones de células que nacen y las que mueren. A nivel molecular, la senectud celular se encuentra mediada por el acortamiento progresivo de los telómeros cromosómicos en cada división. La actividad de la enzima telomerasa, la cual resintetiza el extremo de los cromosomas (telómeros) luego de ocurrir cada mitosis, se encuentra reprimida en la totalidad de las células somáticas. De este modo, y con el paso del tiempo, los cromosomas van acortándose hasta anunciar un estado de envejecimiento, que conlleva a la activación de la

apoptosis. Las mutaciones que hacen a las telomerasas proteínas constitutivas y, por ende, "persistentemente activadas", son atributos de varias formas de cánceres.<sup>23-25</sup>

Perder la capacidad de reparar los daños del ADN puede considerarse una forma "prosaica" de mutación genética; sin embargo, es cierto que eleva sensiblemente el rendimiento adaptativo de las células tumorales en su tenaz lucha por sobrevivir. De esta manera se amplifican, a niveles inconcebibles, las probabilidades de que docenas de otros genes vitales muten para, paradójicamente, almacenar caracteres ventajosos. Después de la multiplicación descontrolada y el bloqueo de la MCP, la imposibilidad de corregir o detectar nuevas mutaciones constituye otro acontecimiento crucial en la progresión tumoral, lo cual explica la amplísima distribución de este tipo de daño en las células malignas de las neoplasias humanas más frecuentes.<sup>26</sup>

Las poblaciones o subclones celulares que conforman a un tumor en evolución tienen, además, las presiones selectivas que impone el huésped. El sistema inmune es activado ante la más mínima señal del equilibrio roto y, no es de extrañar, que el organismo cuente con un efectivo mecanismo de inmunidad antitumoral. Nuevamente, tan demostrada efectividad es quien se encarga de seleccionar a aquellas células mutadas que menos antigenicidad posean. Alternativamente, las células cancerosas pueden producir citoquinas inmunosupresoras, o antígenos que provocan reacciones cruzadas con tejidos normales.<sup>27</sup>

Para garantizar el aporte sanguíneo a una masa que constantemente crece y posee el riesgo de sufrir necrosis, las células tumorales pueden generar sus propias sustancias angiogénicas.<sup>28,29</sup> Buscando ampliar su "espacio vital", secretan diversas enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular y les permite abrirse paso e infiltrar tejidos vecinos. Hasta hace poco tiempo se desconocía la existencia de genes "antimetástasis", pero ya se ha hecho patente no solo su localización en cada una de células del organismo humano, sino que se han comenzado a comprender los imbricados mecanismos moleculares que subyacen en su activación, "cooperación" y "dirección" durante la migración de las células tumorales, desde su masa de origen hasta el asentamiento en órganos distantes, así como la "preferencia" de ciertos cánceres particulares por invadir y aposentarse en órganos específicos.<sup>30,31</sup>

Como puede apreciarse, se está ante un complejísimo fenómeno, en el que las mutaciones "iniciadoras" y aquellas que contribuyen al mantenimiento de un fenotipo mutante son seleccionadas en una exacta "microevolución darwiniana", con el fin de garantizar la supervivencia de las células transformadas, o lo que es igual, de las más aptas.

Ahora bien, ¿las células más aptas deben adaptarse a qué? ¿Quién ejerce presión selectiva sobre las células que fueron normales hasta algún momento de la vida?

- Presión selectiva

Por supuesto, no puede hablarse de carcinogénesis sin hacer mención de los agentes carcinógenos, ampliamente distribuidos en el ambiente, o sea, agentes químicos, físicos y biológicos.

La totalidad de los agentes carcinógenos conocidos alteran la estructura y función de protooncogenes, genes supresores de tumores, genes encargados de regular la apoptosis, senectud celular y reparación del ADN (genes mutadores).



Asimismo, lo esencial radica en el hecho de que dichos agentes, al actuar de manera aislada, no bastan para cumplimentar la evolución de un cáncer y necesitan "cooperar". Desafortunadamente, la interacción y sinergia entre estos es, en el mejor de los casos, habitual, lo cual constituye la regla la mayoría de las veces. Así, por ejemplo, diversos estudios han patentizado la estrecha colaboración existente entre el virus del papiloma humano y los productos derivados del tabaco en la génesis del cáncer cervicouterino.<sup>32</sup>

Tanto los carcinógenos ambientales como los industriales se manifiestan como factores de presión selectiva sobre las células con las que interactúan. Mientras mayor sea el potencial mutágeno de un agente determinado, mayor es también su letalidad.<sup>32</sup> Por supuesto, para aquellos compuestos que cuentan con un elevado poder nocivo, incompatible con los mecanismos de detoxificación celular, no habrá células viables. Es por ello que las lesiones genéticas inductoras del cáncer se califican como no letales, aun cuando amenazan el funcionamiento celular normal y activan mecanismos de MCP. Según el esquema trazado de la carcinogénesis química, las células expuestas pueden seguir 3 vías: sencillamente mueren, ponen en marcha mecanismos de detoxificación y reparación del ADN dañado y sobreviven (acontecimiento continuo durante decenios de exposición), o se inician hacia la carcinogénesis.<sup>33</sup>

En situaciones *in vitro*, como también se ha demostrado que ocurre *in vivo*, las células que logran sobrevivir a los largos períodos de contacto con agentes carcinógenos, son precisamente aquellas que poseen mutaciones que incrementan su capacidad proliferativa, su resistencia a la apoptosis o son incapaces de detectar o corregir el daño acumulativo en su ADN, lo cual las hace poseer un genoma "abierto y tolerante" a nuevas mutaciones. En resumen, sobreviven aquellas células iniciadas o en franco proceso de progresión tumoral.<sup>33</sup>

Un tumor maligno no habrá alcanzado su "madurez evolutiva" hasta tanto el número de células transformadas, viables, que lo compongan no hayan alcanzado la densidad poblacional que supere a la fracción de células que mueren. Una vez desencadenado el fenómeno de progresión tumoral, la dinámica intrínseca a la "supervivencia del más apto" irá seleccionando a las células más capacitadas para adaptarse al ambiente influenciado por carcinógenos. En la larga transformación en tumor, para las células que pretenden adaptarse será obligado superar incontables obstáculos, tanto los provenientes de la agresión mutágena, como los mecanismos de control puestos en marcha por el organismo para contrarrestar esta respuesta adaptativa, sin dudas patológica. La progresión tumoral estará parcheada de intentos infructuosos, incluso de progresiones truncadas o que involucionan luego de un inicio aparentemente exitoso. La persistencia de la acción carcinógena de los mutágenos, sin embargo, propiciará finalmente la aparición de células cada vez más resistentes, más rebeldes a la regulación fisiológica, insuperablemente malignas.

El tiempo de exposición a los carcinógenos debe ser largo antes de la aparición de las primeras células iniciadas. Es casi seguro que sea variable, pero lo necesariamente prolongado como para la aparición de mutaciones "claves" y su transmisión a generaciones celulares sucesivas que vayan "fijando" aquellos cambios que propicien ventajas adaptativas en la tenaz lucha para superar el nocivo efecto de la exposición. Se calcula en décadas aproximadamente, teniendo en cuenta que en algún momento de la progresión el tumor es lo suficientemente autónomo como para completar su "ciclo vital", incluso cuando el incentivo de los agentes carcinógenos haya cesado.

## CONCLUSIONES

Lo peculiar de la evolución humana ha estado indisolublemente ligado a los tipos de enfermedades que nos afectan. Paradójicamente, el ingenio humano y el estilo de vida, son los causantes de la incidencia, cada vez mayor, de aterosclerosis, diabetes mellitus y, por supuesto, de cáncer.<sup>35</sup>

Como bien se refiere sobre las neoplasias:<sup>34</sup> “nadamos en un mar de carcinógenos”. Más de 90 % de estos productos derivan de la actividad industrial del hombre. Quizás el cáncer ponga de manifiesto la existencia de genes porteros y conserjes que han surgido a lo largo de la evolución, precisamente como mecanismos de defensa ante las exposiciones sostenidas a ciertos agentes mutágenos.

De hecho, el cáncer constituye un fenómeno de probabilidades adaptativas. Ya en un orden más concreto, la existencia de un polimorfismo genético más intenso en los individuos mayormente expuestos a carcinógenos, subraya el carácter adaptativo de la variabilidad genética inducida. Solo que dicho mecanismo de adaptación para “convivir con sustancias cancerígenas” se tomaría un tiempo demasiado largo -de cientos de miles de años- antes de que aparezcan, por ejemplo, los primeros fumadores resistentes al cáncer pulmonar inducido por el tabaco. ¿No sería más lógico, más económico y hasta más humano, modificar aquellos estilos de vida que constantemente amenazan con abrir “la caja de Pandora”? De seguro los genes y la evolución lo agradecerían.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(2):106-30
2. Yan H, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic Testing– Present and Future. *Science.* 2000;289(5486):1890-2.
3. Strausberg RL, Greenhut SF, Grouse LH, Schaefer CF, Buetow KH. In silico analysis of cancer through the Cancer Genome Anatomy Project. *Trends Cell Biol.* 2001; 11(11):66-71.
4. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular Classification of Cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286(5439):531-7.
5. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9(4):138-41.
6. Munger K. Disruption of oncogene/tumor suppressor networks during human carcinogenesis. *Cancer Invest.* 2002;20(1):71-81.
7. Tobias ES, Connor M, Ferguson Smith M. The molecular biology of cancer. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. *Emery and Rimoin´s Principles and Practices of Medical Genetics.* 5 ed. New York: Churchill Livingstone;2005.

8. Mc Donnell TJ, Beham A, Sarkiss M, Andersen MM, Lo P. Importance of the Bcl-2 family in cell death regulation. *Experientia*. 1996;52(10-11):1008-17.
9. Reed JC. Double indemnity for proteins of the bcl-2 family. *Nature*. 1997;387:773.
10. Yin C, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Van Dyke T. Bax suppresses tumorigenesis and stimulates apoptosis *in vivo*. *Nature* 1997;385:637-40.
11. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996; 18;87(2):159-70.
12. Hoops TC, Traber PG. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11(4):609-33.
13. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist*. 2004;9(4): 371-77.
14. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeeper and caretakers. *Nature* 1997;386(6627): 761-63.
15. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res*. 1991;51(12):3075-9.
16. Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo-a-pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science*. 1996; 274(5286):430-2.
17. Boyd MT, Vlatkovic N. P53: a molecular marker for the detection of cancer. *Expert Opin Med Diagn*. 2008;2(9):1013-24.
18. Crespi B, Summers K. Evolutionary biology of cancer. *Trends Ecol Evol*. 2005; 20(10):545-52.
19. Baranczewski P, Möller L. Relationship between content and activity of cytochrome P450 and induction of heterocyclic amine DNA adducts in human liver samples *in vivo* and *in vitro*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(6):1071-8.
20. Perera FP. Environment and cancer: Who are susceptible? *Science*. 1997; 278(5340):1068-73.
21. Vineis P. Molecular epidemiology: low dose carcinogens and genetic susceptibility. *Int J Cancer*. 1997;71(1):1-3.
22. Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997;100(Suppl. 1):61-5.
23. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998; 279(5349):349-52.

24. Balasubramanian S, Singh N. Telomeres and telomerase in human cancer. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1996;40(3):199-204.
25. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, Dunham MA, Reddel RR. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomerase length in human tumors and tumor-derived cell lines. *Nat Med.* 1997;3(11):1271-4.
26. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev.* 2007;21(11):1367-81.
27. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:59-73.
28. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000;407(6801):249-57.
29. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanism of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):335-64.
30. Hood JD, Cheresch DA. Role of integrins in cell invasion and migration. *Nat Rev Cancer* 2002;2:1-100.
31. Liotta WR. The hallmark of antimetastatic genes. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology.* 7 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;2005. p. 198.
32. Yuspa SH, Shields PG. Etiology of cancer: Chemical factors. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology.* 7 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;2005. p. 571.
33. Mastrangelo G, Fadda E, Marzia V. Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ Health Perspect.* 1996;104(11):1166-70.
34. Robbins, Contran. *Patología estructural y funcional.* 7 ed. Madrid: Elsevier; 2005.

Recibido: 13 de junio de 2011.

Aprobado: 18 de octubre de 2011.

*Armando Ernesto Pérez Cala.* Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Punta Blanca s/n, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico:kenys@enet.scu.cu