

# *El cáncer: progresos y retos*

**GUILLERMO GIMÉNEZ GALLEGO**

**L**a estructura extremadamente complicada de los mecanismos que controlan la proliferación celular y la capacidad de la célula tumoral de hacerse resistente de forma generalizada a los fármacos, parecen barreras infranqueables a la hora de desarrollar medicinas para curar el cáncer atacándolo directamente. En la actualidad se están intentando otras estrategias basadas en impedir que el tumor obtenga del organismo los elementos básicos indispensables para vivir.

## *I. La resistencia adquirida de los tumores a los fármacos: mecanismos y origen.*

El número de muertes anuales por cáncer en los Estados Unidos ronda el millón de personas. Un número muy importante de estos enfermos fue sometido con éxito a quimioterapia, al diagnosticársele la enfermedad. Sin embargo antes o después la enfermedad dio la cara de nuevo y a partir de ese momento cualquier clase de quimioterapia resultó ineficaz. Los tratamientos farmacológicos, que cada día son

mejores y de uso más extendido, se han visto desbordados por un fenómeno nuevo, el de la capacidad de los tumores de hacerse resistentes a los fármacos de forma generalizada.

El desarrollo de los mecanismos de la resistencia a fármacos por las células tumorales consiste en la puesta a punto de sistemas de desintoxicación extremadamente potentes en cuanto a su eficacia y en cuanto a la amplitud de componentes químicos que pueden neutralizar. En los casos mejor caracterizados, consisten en sistemas que bombean hacia el exterior de la célula cualquier producto químico ajeno a su funcionamiento ordinario. Por eso, cuando un fármaco provoca la aparición de resistencia en un tumor, esta resistencia no es frente a este fármaco específico, sino frente a todos los demás.

La aparición frecuente de resistencia a los medicamentos anticancerosos por los tumores es debida a la inestabilidad de su genoma. Esta afirmación a primera vista puede resultar sorprendente pues continuamente se nos habla de la importancia de la fidelidad en la transmisión del genoma de una célula progenitora a sus descendientes para que éstas sean viables. Accidentes a este nivel son la causa de las enfermedades genéticas y de que numerosos embarazos no lleguen a término. Sin embargo, de tiempo en tiempo, surgen células hijas cuya viabilidad no sólo no se ve afectada negativamente, sino que, merced a esos accidentes, adquieren características fisiológicas nuevas que las favorecen. Numerosas propiedades de variantes de determinados organismos, como por ejemplo los árboles frutales que producen frutos sin pepitas, pueden atribuirse a errores en un momento dado de la transmisión del genoma de una célula madre a las células hijas. De igual manera, accidentes de este tipo confieren en determinado momento en la célula tumoral la capacidad de resistir el ataque de los fármacos anticancerosos. Antes de la aplicación del tratamiento, estas células a veces en número muy pequeño, forman parte del tumor como una célula cancerosa más. Tras la quimioterapia, serán las únicas que sobrevivan. Las nuevas células que se deriven de ellas darán lugar a un nuevo tumor que ya no será sensible al tratamiento que lo eliminó la primera vez. La facilidad de las células tumorales que da lugar a células hijas con el genoma alterado, debido a la inestabilidad de éste, aumenta la probabilidad de que a medida que el tumor progresa, se generen células con propiedades que favorezcan su pervivencia, como es la resistencia a la quimioterapia.

*II. La compleja etiología del cáncer: una dificultad añadida para su tratamiento.* El desarrollo de fármacos frente al cáncer tropieza también con el hecho de la multiplicidad de alteraciones que pueden dar lugar al desarrollo tumoral. Nuestro organismo está compuesto de células cuyo funcionamiento está altísimamente integrado y supeditado al conjunto. Pero estas células pueden vivir también solas, como numerosos otros organismos unicelulares procedentes de células que pueblan la naturaleza, Tenemos nuestros laboratorios plagados de estirpes unicelulares procedentes de células que en su día formaron parte de un animal o de una planta. Es obvio que si cada célula de nuestro organismo se dedicara a vivir por su cuenta como lo hace en nuestro laboratorio, nuestro cuerpo acabaría desintegrándose. Por ello en los organismos pluricelulares existen sistemas altamente estrictos de control, que evitan que esto ocurra. El desarrollo de aquellas ramas de la fisiología que tratan del control de la proliferación celular en los organismos pluricelulares ha sido explosivo en los últimos años y ha puesto de manifiesto que se trata de unos mecanismos de una complejidad extrema, algo que no es de extrañar en sistemas químicos de un nivel de sofisticación como el de nuestro organismo, que tras un traumatismo, como un simple rasguño, es capaz de producir nuevas células del tipo sólo de las dañadas, y sólo en el número preciso para regenerar el estado anterior al traumatismo. El que un proceso de este tipo tenga lugar, depende de una serie muy compleja de órdenes que reciben nuestras células que dan lugar a su vez a una complejísima cascada de señales intracelulares. Este

funcionamiento tan sofisticado es obvio que puede dar lugar a un infinito número de averías que tengan como consecuencia el que la célula comience a dividirse incontroladamente. Cuando esto ocurre, de vez en cuando se favorece también que el genoma se convierta en inestable o, al menos, que tarde o temprano adquiera esta condición. En ese momento, nos encontramos ya con una célula cancerosa en potencia. Hoy día en que conocemos las alteraciones bioquímicas que subyacen a numerosas patologías, podemos diseñar compuestos químicos que las compensen, y entender el mecanismo de acción de numerosos medicamentos de nuestra farmacopea tradicional. Sin embargo, la complejidad de los mecanismos de control de la integración celular en nuestro organismo hace difícil imaginar que podamos encontrar un número razonable de compuestos químicos capaces de compensar todas las formas posibles de alteración de estos mecanismos que pueden dar lugar a la célula cancerosa. Es verdad que una serie de estudios recientes sobre el control de la proliferación celular han puesto de manifiesto que hay un reducido número de puntos en el sistema que controla este proceso, que aparecen alterados en todas las células cancerosas, independientemente de cuál haya sido la avería inicial que dio lugar a la pérdida de ese control. Es más, en algún caso parece que se trata de una alteración esencial para acceder a este “status”. Es obvio que ello podría reducir considerablemente el número de blancos a atacar para detener la proliferación de la célula cancerosa. Sin embargo, la capacidad de los tumores de evolucionar hacia formas resistentes a los fármacos, hace bastante sombrías las perspectivas de que compuestos dirigidos contra estos blancos puedan llevar a resultados a largo plazo sustancialmente mejores que a los que llega la quimioterapia actual.

*III. Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer.* Los datos que hemos resumido en los párrafos precedentes hacen obvio que hay que intentar nuevas estrategias de lucha farmacológica contra el cáncer, distintas del ataque directo a la célula tumoral. Una nueva estrategia que ha captado en varias ocasiones, a lo largo de los últimos años, la atención de los medios de comunicación, es aquella dirigida a suprimir la irrigación sanguínea del tumor.

Las células tumorales son células que han escapado al control de la proliferación del organismo. Poseen además, como también hemos mencionado, la capacidad de dar lugar a toda una población de células descendientes con una resistencia excepcional a aquellas sustancias que les puedan resultar tóxicas. Sin embargo hay algo a lo que no pueden escapar y es a la necesidad de nutrientes, de oxígeno, y de que se retiren de su alrededor los subproductos de su metabolismo. Para dar cuenta de estas necesidades, las células tumorales presentan también la capacidad de inducir la formación de una intensa red vascular, una propiedad que no suelen tener desde el comienzo pero que adquieren gracias a la inestabilidad de su genoma, como ocurre con la capacidad de resistencia a fármacos. Hasta que adquiere la propiedad de inducir su vascularización el tumor no sobrepasa el tamaño de una esfera de uno o dos milímetros. El estudio microscópico de la mayoría de los tumores maduros pone de manifiesto que la arquitectura interna del tumor consiste en una red tridimensional de pequeños vasos sanguíneos rodeados de diversas capas concéntricas (generalmente de tres a seis) de células tumorales. El contenido en vasos sanguíneos es tal, en la mayoría de los tumores, que se ha calculado que como media hay una célula endotelial, la célula que constituye la pared del vaso, por cada cien células tumorales. Los estudios recientes han puesto en evidencia, además, que estas células que forman las paredes de los vasos, que durante mucho tiempo se consideraron como meros ladrillos de la pared vascular, poseen actividades endocrinas muy importantes. Los avances en el conocimiento de la biología de las células vasculares y tumorales a lo largo de estos últimos años ha puesto de manifiesto que numerosos tumores se hacen dependientes de estas sustancias de tipo hormonal secretadas por las células endoteliales de sus vasos. Por consiguiente,

parece obvio que si conseguimos eliminar la vascularización del tumor deberíamos afectar seriamente su viabilidad.

Para suprimir la vascularización del tumor contamos con la ventaja de que las células de la pared vascular son células normales del organismo, con todos sus mecanismos de control de crecimiento intacto y con un genoma estable que las hace prácticamente incapaces de dar lugar a nuevas variantes celulares insensibles a los medicamentos. Al mantener intactos los mecanismos de control del crecimiento, las células endoteliales, como cualquier otra célula de nuestro organismo, no comenzarán a multiplicarse para formar nuevos vasos hasta que no reciban las señales adecuadas. Además, si una vez formado el vaso dejan de percibir las señales, pondrán en marcha un proceso de autodestrucción que llevará, lógicamente, a la desaparición del vaso. Las células endoteliales que han dado lugar a los vasos del tumor, si lo invaden profusamente, no es por que hayan pasado a tener un crecimiento incontrolado, sino porque el tumor ha adquirido la capacidad de suministrar las señales necesarias a las de los vasos que están cerca para que den lugar a nuevas ramificaciones. En principio parece, por tanto, posible que interfiriendo adecuadamente con la biología de las células endoteliales se podría impedir que se formen los vasos tumorales y que desaparezcan los ya formados. Con ello el tumor regresaría a ese estado “durmiente” inicial de unos pocos milímetros. Finalmente, hay que señalar también que la red vascular tumoral es invadida muy fácilmente por las propias células cancerosas, lo que permite su diseminación por el organismo. Este proceso, al que se denomina metástasis, constituye el último paso de agravamiento de la enfermedad. Los tratamientos que destruyeran e impidieran la formación de la red vascular tumoral cabe esperar razonablemente que interferirían también con él.

El concepto de que el cáncer podría ser atacado suprimiendo su vascularización fue formulado hace muchos años, en 1971, por J. Folkman, miembro del departamento de cirugía del hospital infantil de la facultad de medicina de la Universidad de Harvard en base a su experiencia como cirujano. La frecuencia con que encontraba los tumores malignos invadidos por una densa red de capilares le hizo concebir la idea de que el crecimiento de las células tumorales y vasculares en el tumor era recíprocamente dependiente, y de que el control de la proliferación vascular podría permitir el del tumor. Esta idea ha sido enormemente fecunda en la biología tumoral y vascular moderna. Entre otras cosas, ha llevado al aislamiento de las principales sustancias mediante las que el organismo controla la proliferación y el mantenimiento de la red vascular, lo que a su vez ha llevado a la síntesis de numerosos compuestos capaces de modular la actividad de esas sustancias que en el futuro podrían dar lugar al desarrollo de nuevos fármacos de aplicación en el tratamiento de otras enfermedades.

A nadie escapa, por muy alejado que esté de la medicina, que los fármacos destinados a impedir la proliferación y viabilidad vascular cabe esperar que tengan efectos secundarios importantes. Así, los enfermos de cáncer tratados con estos fármacos es muy probable que tuvieran grandes problemas de cicatrización de heridas, pues este proceso va siempre precedido del restablecimiento de la irrigación sanguínea. Por supuesto las madres embarazadas no podrían ser tratadas con estos nuevos medicamentos antitumorales tampoco. Además, lo que es aún más grave, los enfermos tratados con este tipo de medicamentos tendrían que tomarlos de por vida, pues de lo contrario, el tumor volvería a reactivarse y a campar de nuevo por sus respetos, puesto que estos fármacos no cabe esperar que acaben con el tumor, sino a lo más, que lo lleven a un estado “durmiente” inicial de unos pocos milímetros. Evidentemente, un tratamiento crónico de este tipo, tiene que tener consecuencias cardiovasculares importantes nada deseables.

La ausencia de otras alternativas con mejores perspectivas de futuro han mantenido a numerosos grupos de investigación en el empeño de intentar compensar los problemas aparentemente inherentes de las terapias antitumorales basadas en dejar sin irrigación sanguínea al tumor. Diversas aproximaciones han conseguido aumentar de forma muy considerable la especificidad del tratamiento — de forma que estos compuestos inhiben de forma casi exclusiva la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos en el tumor— con la subsiguiente reducción de los efectos secundarios. En este momento se encuentran en las fases I y II de ensayo clínico varios de estos tratamientos. Estas pruebas nos demostrarán de forma fehaciente la validez real de la aproximación terapéutica de Folkman al tratamiento del cáncer. Mientras tanto, los estudios del grupo de ese investigador sobre la vascularización de los tumores han suministrado nuevos datos que han abierto perspectivas muy importantes a este tipo de terapia.

*IV. Utilizando los propios inhibidores de la vascularización tumoral del organismo.* Los nuevos datos aportados por el grupo de Folkman se derivan de la observación de que la inducción y mantenimiento de la red vascular del tumor es el fruto del balance entre sustancias que la promueven e inhiben, generadas en el propio tumor. Durante el desarrollo de éste hay un momento en el que el nivel de las sustancias promotoras es mayor que el de las inhibidoras, lo que señala el comienzo de su vascularización. Aunque las células tumorales dan lugar a la síntesis de estas sustancias inhibidoras, no son las únicas responsables de su síntesis. Estas sustancias probablemente forman parte de la defensa del organismo frente a las células tumorales. Parece que las sustancias inhibidoras difunden más hacia el resto del organismo que las promotoras, lo que explica la frecuencia con que, en la clínica, junto con tumores en pleno desarrollo se detecten tumores “durmientes” en otras regiones del organismo, y también la experiencia frecuente en cirugía de que al extirpar un tumor agresivo y totalmente desarrollado se provoque el crecimiento explosivo de todos los otros tumores “durmientes” secundarios. El grupo de Folkman ha aislado ya dos de estas sustancias inhibidoras, las denominadas angiostatina y endostatina. El tratamiento de animales de laboratorio en los que se había inducido tumores de diverso tipo, mediante la inoculación de células tumorales, puso de manifiesto que incluso en el caso de tumores que habían alcanzado ya un peso del 1% del animal, la angiostatina hacía que regresaran al tamaño de un par de milímetros y adquirieran el estado “durmiente”, sin que además se viera afectada la cicatrización de heridas, como en el caso de otros inhibidores de la vascularización. Resultados equivalentes se han obtenido con la endostatina. En este último caso se ha demostrado además que su administración no afecta la viabilidad de los fetos. Estos compuestos, pues, parecen tener una altísima especificidad por las células que dan lugar a la red vascular del tumor, propiedad derivada de que tal vez son generadas por el propio organismo para atacarlo específicamente. En el caso además de la endostatina se ha demostrado en ratones con el carcinoma pulmonar de Lewis, que tras seis ciclos de dormición-regeneración del tumor inducidos por la aplicación y supresión alternativa del tratamiento con endostatina, los tumores entraban en un estado de dormición aparentemente permanente, cuando se suprimía definitivamente el tratamiento.

No es de extrañar que estos resultados del grupo de Folkman trascendieran a la prensa y provocaran un gran revuelo. Unos meses después volvieron a las primeras páginas de nuevo cuando el diario *Boston Globe* publicó que los intentos de otros grupos por repetir estos experimentos habían acabado en fracaso. Hoy día ya hay grupos que han conseguido repetirlos, aunque sólo en condiciones muy específicas, de las que no fueron conscientes Folkman y su grupo cuando llevaron a cabo sus investigaciones. Este hecho pone obviamente de manifiesto que el tratamiento no está aún maduro para los ensayos clínicos. La puesta a punto de tratamientos a base de angiostatina y endostatina va a requerir

todavía bastante investigación básica. En primer lugar hay que descubrir cuál es el mecanismo por el que inhiben la formación de los vasos tumorales para saber qué es lo que nos traemos entre manos. En segundo lugar hay que tratar de averiguar si tienen otras actividades biológicas adicionales. Finalmente, puesto que la angiostatina y endostatina son los dos primeros ejemplos de un nuevo tipo de compuesto bioquímico dentro de la categoría de las proteínas, conviene dedicar importantes esfuerzos de investigación básica a su caracterización. Parte de los problemas de reproducibilidad que han existido en los tratamientos experimentales basados en estos compuestos provienen de su pobre caracterización química. Sin embargo, hoy día no hay duda de que estos últimos resultados de Folkman merecen atención. De las investigaciones en esta dirección es más que probable que se deriven conocimientos importantes para la Fisiología y últimamente para la Medicina, alguno de las cuales puede acabar llevando a nuevos medicamentos para luchar contra el cáncer. Sería una pena que estas perspectivas se malograsen, como ha estado a punto de ocurrir, por publicidad a destiempo y por exceso de prisas en conseguir resultados prácticos.

**NOTA:** Cuando la redacción de este artículo había concluido, apareció publicado un artículo en la revista *Science* que no hay más remedio que comentar, pues los datos que aporta apuntan a que la aproximación al tratamiento del cáncer propuesta por J. Folkman podría tener una aplicación menos amplia de lo previsto. Según este artículo, en una serie de tumores muy agresivos, los vasos que lo irrigan no se forman a partir de las células endoteliales de los vasos que lo rodean, sino de las mismas células tumorales. Ello podría significar que estos vasos tal vez pudieran ser capaces de acabar presentando las resistencias a fármacos típicas de estas células. Al no conocerse con exactitud cómo actúan compuestos como la angiostatina y endostatina, y al ignorarse también qué factores hacen que determinadas células tumorales pasen ellas mismas a convertirse en células vasculares, es difícil evaluar con exactitud, al día de hoy, el impacto en la lucha contra el cáncer de estos descubrimientos que acaba de publicar la revista *Science*.