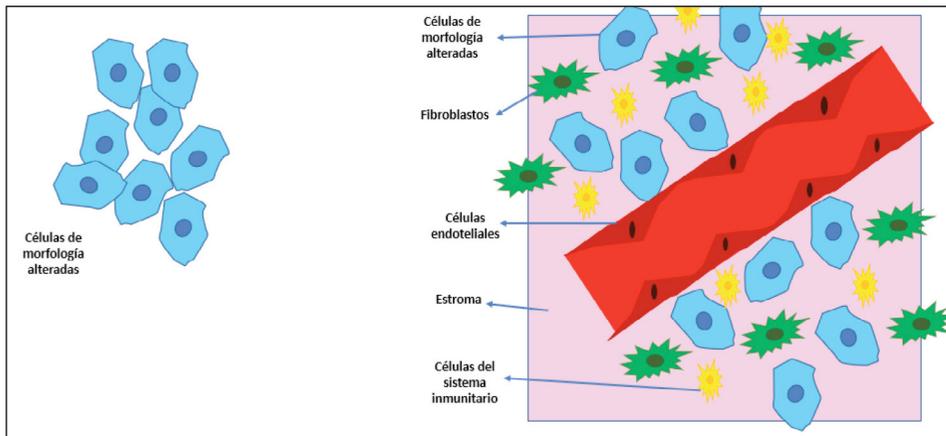


# 1. ¿QUÉ ES EL CÁNCER?

## 1.1. Definición de cáncer

El cáncer es un concepto genérico que se puede definir como un conjunto de enfermedades genéticas diferentes y multifactoriales caracterizadas por presentar un crecimiento celular descontrolado y anómalo desembocando en la pérdida de las características y funciones normales de las células de un tejido determinado. Explicado de otro modo, en condiciones normales, las células sanas tienen un número limitado de divisiones y cuando o bien se lesionan o bien envejecen terminan su ciclo falleciendo mediante una muerte celular programada, también denominada apoptosis. Las células cancerígenas tienen la facultad de evitar este suicidio desarrollando una gran capacidad de crecimiento y división que sobrepasa los límites normales lo que le facilita la capacidad de invasión de los tejidos próximos e incluso la posibilidad de propagación a distancia.

En los primeros tiempos del estudio de esta enfermedad en el siglo XIX, se concebía al cáncer como a un conglomerado celular con morfología alterada y cuya principal causa etiológica radicaba en lesiones de las propias células participantes. Actualmente se conoce que el cáncer es un compleja maquinaria constituida por un agregado celular constituido por las células proliferantes, que conforma el parénquima, y que interacciona junto con un estroma de sostén constituido por vasos sanguíneos, tejido conectivo y otros conjuntos celulares (fibroblastos, células del sistema inmune entre otras) cuya creación ha sido directamente inducida por el propio tumor (figura 1). De este modo, se postula su etiología multifactorial y su funcionamiento simulando un nuevo tejido que se nutre del organismo del sujeto y modifica su fisiología.



**Figura 1.** Constituyentes de un cáncer. Izquierda: Concepto histórico inicial constituido por células aisladas de morfología alterada. Derecha: Concepto actual de nuevo tejido formado por parénquima y estroma propios.

El avance y desarrollo de las nuevas tecnologías ha permitido un mayor conocimiento y estudio en profundidad de esta entidad tanto a nivel celular, como a nivel molecular, metabólico y genético. Todos estos aspectos han abierto un gran campo de estudio y actuación que ofrece mejoras tanto a nivel clínico como a nivel terapéutico, permitiendo predecir la sensibilidad a distintos tipos de tratamientos y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas.

## 1.2. Conceptos básicos

Antes de conocer cómo se originan las células tumorales, proceso que se denomina carcinogénesis, resulta importante definir determinados *conceptos*:

- **Célula:** Es la unidad básica del organismo, por lo general microscópica. Está constituida fundamentalmente por el citoplasma con organelas, un núcleo y la membrana que los rodea.
- **Célula madre:** Son la *materia prima* del organismo, son las poblaciones celulares iniciales; capaces de autorrenovarse, proliferar extensamente y generar todas las demás células con funciones especializadas.
- **Ácido desoxirribonucleico (DNA o ADN):** Es el código de instrucciones que posee cada célula para programar sus funciones, incluyendo su crecimiento y división. Es una estructura de doble cadena helicoidal que posee cuatro nucleótidos o bases (adenina, guanina, citosina y timina)

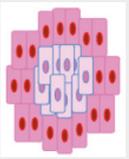
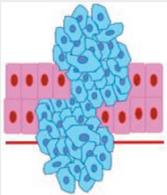
que se unen entre sí de forma específica y, en última instancia, dirige a la célula para producir proteínas.

- *Cromosoma*: El ADN se condensa en el núcleo de la célula enrollado alrededor de proteínas llamadas histonas, que son las que lo sostienen; formando parte de una estructura mayor, el denominado *cromosoma*, que es la estructura encargada de almacenar el material genético.
- *Genes*: Son las partículas del material genético colocados en un orden fijo a lo largo del cromosoma, que gobiernan la producción individual de una proteína. Explicado de otro modo, los genes son un componente del ADN que controla el cómo las células producen las proteínas que el cuerpo necesita para funcionar y el cómo las células se mantienen en equilibrio. *Genoma* se denomina a la colección de 30.000 genes que se contienen en los 46 cromosomas de la especie humana, de los cuales en la actualidad se conoce que 16.000 pueden estar relacionados con diferentes enfermedades o síndromes.
- *Proteínas*: Son moléculas grandes y complejas formadas por cientos o miles de aminoácidos, que se unen entre sí en largas cadenas. Hay 20 tipos diferentes de aminoácidos que se pueden combinar para formar una proteína determinada. La secuencia de aminoácidos determinará la estructura tridimensional única de cada proteína y su función específica, de manera, que se conoce que estas moléculas son los elementos que realmente desempeñan las funciones, como dar estructura, activar o inactivar genes, transporte de otras moléculas, transmitir señales, etc.
- *Mutación*: Todo cambio permanente en la cantidad o en la estructura del material genético de una célula. Las mutaciones pueden tener un efecto favorable (evolución de las especies), ningún efecto o, por el contrario, un efecto perjudicial. Las células sanas se defienden de estos cambios o errores a través de mecanismos reparadores, y cuando el daño es severo, a través de la muerte celular. Pueden subdividirse en tres tipos: molecular (afecta a las bases que forman nuestro ADN), cromosómico (afecta a un segmento del cromosoma, por lo tanto, a su estructura y puede surgir por la pérdida de un fragmento (delección), por la duplicación o por un cambio de lugar dentro del cromosoma) y, por último, genómico (provoca un aumento del número de cromosomas (poliploidía) o reducción de una sola serie (haploidía); aunque también puede afectar al conjunto del genoma).

- *Epigenética*: Son aquellos mecanismos que alteran el funcionamiento de los genes sin alterar su secuencia. Estos cambios pueden ayudar a determinar si los genes están activados o desactivados y pueden influir en la producción de proteínas, por lo tanto son importantes en la progresión del cáncer
- *Apoptosis*: Muerte celular programada o provocada por el mismo organismo.
- *Tumor*: La Real Academia Española de la Lengua (RAE) lo define como *masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales*. En otra acepción lo describe como *hinchazón y bulto que se forma anormalmente en alguna parte del cuerpo*. Por tanto, la palabra *tumor* hace referencia a la tumefacción o aumento de tamaño localizado en un tejido u órgano, es decir se emplea para describir la inflamación o bulto perceptible. Actualmente se puede hablar de *tumores benignos* y de *tumores malignos*, siendo sólo en este último caso, la palabra *tumor* sinónimo de la palabra *cáncer* (sus diferencias quedan reflejadas en la tabla 1).
- *Neoplasia*: Etimológicamente hace referencia a *tejido de nuevo crecimiento* y de nuevo la RAE lo define como la *multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo*. Este concepto se aplica a los tumores malignos, en los que existe un crecimiento desordenado y anárquico celular. No obstante, tras revisar la bibliografía se concluye que también puede emplearse de manera más genérica al describirse como cualquier crecimiento descontrolado celular en el organismo, considerándose en tal caso como un sinónimo de *tumor* y, por lo tanto, se describen de igual modo dos tipos de neoplasias: las *benignas*, equivalentes a tumores benignos y que hacen referencia a crecimientos celulares ordenados, y las *malignas*, similares a las definiciones de tumores malignos y de *cáncer*, y que hacen referencia a crecimientos celulares anárquicos (tabla 1).
- *Cáncer*: Palabra de origen griego *karkinos* y posteriormente traducida al latín como *cancri, cangrejo*. Desde la RAE se describe como *enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada*. Su nombre hace referencia a la forma estridente que adopta la enfermedad en sus etapas avanzadas, en las cual existen ramificaciones que se adhieren a los tejidos próximos adoptando una forma similar al citado animal. Se considera un término sinónimo exclusivamente de la definición de tumor maligno o neopla-

sia maligna (y así deben entenderse los tres nombres a lo largo de este libro).

**Tabla 1.** Diferencias entre tumores o neoplasias benignas y tumores o neoplasias malignas.

Tumor benigno	Tumor maligno
<ul style="list-style-type: none"><li>• Proliferaciones de células que se asemejan en función y forma a las células del tejido sano.</li><li>• Suelen ser células con pocas mitosis, siendo éstas normales, generando lesiones localizadas de lento crecimiento.</li><li>• Estas células suelen desarrollar una cápsula fibrosa que les confiere bordes definidos aptos para la resección.</li><li>• Poseen pocos vasos sanguíneos y ausencia de capacidad de invasión a distancia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Falta de diferenciación en las células proliferantes con respecto al parénquima sano (anaplasia).</li><li>• Presentan células con aumento en número de mitosis, siendo éstas atípicas, generando una importante variación en tamaño y forma celular y nuclear (pleomorfismo).</li><li>• No tienen cápsula fibrosa pero sí disponen de un gran aporte sanguíneo así como de la capacidad de invasión de los tejidos próximos y de los órganos a distancia (metástasis).</li><li>• Suelen presentar crecimientos rápidos, agresividad y capacidad destructiva.</li></ul>
	

Como se ha descrito con anterioridad, todo tumor o neoplasia, estructuralmente está conformado por un parénquima constituido por las propias células proliferantes, y un estroma de sostén formado por vasos sanguíneos y tejido conectivo conformados del propio tumor y que se encuentran en interrelación constante entre sí y con los tejidos sanos próximos. La manera de nominar a los tumores depende de este componente parenquimatoso, aplicando dos *criterios de clasificación*: Primeramente su carácter benigno o maligno, y en segundo lugar el tejido en el que se forman (tabla 2).

**Tabla 2.** Nomenclatura oncológica según el comportamiento de los tumores o neoplasias.

Benignas	Malignas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por regla general, su nombre acaba con el sufijo <i>-oma</i> del tejido sobre el que asienta (ej., lipoma, fibroma, teratoma, mioma)</li> <li>• Si el tumor deriva del tejido epitelial que forma glándulas, el término empleado será <i>adenoma</i> (ej., adenoma tiroideo, adenoma de colon, adenoma hipofisario).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si son tumores de origen epitelial, derivados de cualquiera de las capas germinales embrionarias ecto y endodermo, estos cánceres se denominan <i>carcinomas</i>, pudiendo ser empleado este término como sufijo o como sustantivo inicial a la localización tumoral (ej., carcinoma escamoso, carcinoma de vejiga, adenocarcinoma).</li> <li>• Si derivan de los tejidos mesenquimatosos o mesodermo (donde se incluyen el tejido conectivo, adiposo, cartilago, muscular y óseo), se nombran con el sufijo <i>-sarcomas</i> (ej., liposarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma).</li> <li>• Los derivados hematológicos se definen como <i>leucemias</i> y <i>linfomas</i>, se suele referir a ellos con el nombre de neoplasias no sólidas debido a que no suelen dar lugar a masas tumorales (no se hablará en este libro específicamente de ellos, puesto que son entidades de manejo principalmente en las unidades de hematología).</li> <li>• Otros tumores malignos no cumplen las reglas citadas y se nombran con el sufijo <i>-oma</i>, se trata del melanoma (derivado de la piel), seminoma (derivado de las gónadas), mesotelioma (derivado de las membranas serosas, pleura, pericardio y peritoneo) y glioma (derivado del tejido neural).</li> </ul>

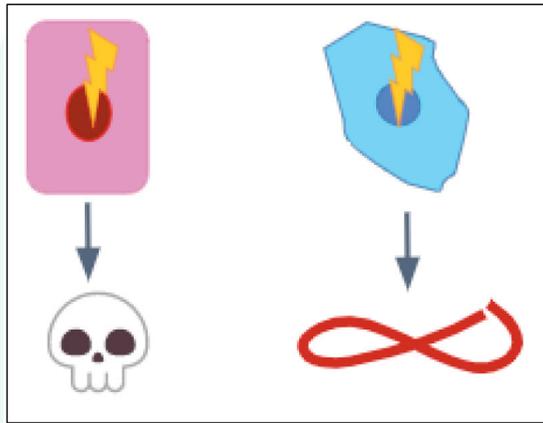
Por tanto, de lo explicado con anterioridad se deduce que no todo tumor es cáncer. No obstante, algunos tumores benignos, aunque carecen de las propiedades invasivas, pueden inducir complicaciones graves en su crecimiento por ejercer un efecto masa con compresión de los órganos donde asientan o bien por inducir una sobreproducción hormonal (ej., adenoma hipofisario, adenoma tiroideo, adenoma suprarrenal), pudiendo requerir en cada caso intervenciones quirúrgicas radicales similares a las de sus equivalentes cancerígenos.

Finalmente, es de presuponer que los tumores pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo humano y, por tanto, pueden dar lugar a múltiples y diferentes *manifestaciones clínicas* dependiendo de su ubicación y de su expansión.

- *Agente cancerígeno o carcinógeno:* La sustancia o mezcla de sustancias que inducen cáncer o aumenta su incidencia.
- *Agente mutágeno o mutagénico:* La sustancia o mezcla que aumenta la frecuencia de mutación en las poblaciones celulares y/o en los organismos.
- *Microambiente tumoral:* Son células normales, moléculas y vasos sanguíneos que rodean y alimentan un tumor.

### 1.3. Ciclo celular

El cáncer es una enfermedad genética producida por una división celular incontrolada, anómala, anárquica y perpetua (figura 2).



**Figura 2.** Diferencia ante un daño genético irreversible entre una célula sana y una tumoral. Izquierda: Célula sana con daño en el ADN, desemboca en muerte celular. Derecha: Célula cancerígena con daño en el ADN propicia que la célula continúe dividiéndose de manera infinita.

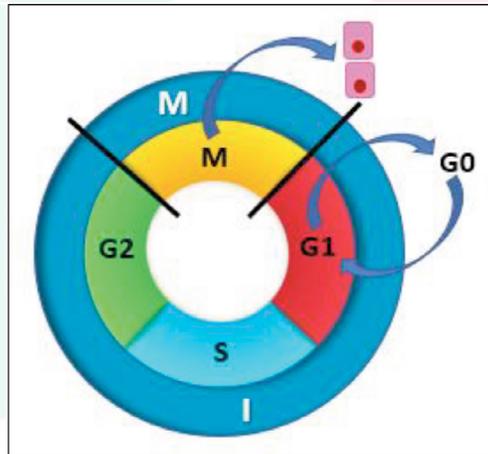
En condiciones normales, las células humanas experimentan en torno a 40-60 series de divisiones antes de perder esta capacidad de duplicarse, envejecer y morir completando así su ciclo celular. Este *ciclo celular*, no es otra cosa que el ciclo vital de la célula y está formado por 2 grandes fases: La más prolongada es la denominada *interfase* (I), en la cual la célula crece y hace una copia de su ADN; y otra más corta llamada *fase mitótica* (M), en la cual la célula separa su ADN en dos grupos y divide su citoplasma para formar dos nuevas células idénticas (figura 3). La duración de este ciclo es diferente entre las distintas células y siempre tiene lugar con un fuerte control y coordinación.

La *fase de interfase*, inicia cuando se forma una célula hija por división de su célula madre. Si esta nueva célula hija desea continuar el ciclo y dividirse, precisa de 3 *etapas* (las tres en su conjunto reciben el nombre de interfase):

- *Fase G1 (GAP o intervalo 1)*: Es la fase en la cual la célula crece hasta lograr un tamaño óptimo, copia los orgánulos celulares y crea los componentes moleculares que precisará en etapas siguientes. Es la etapa más larga y variable. Dispone de un sistema molecular, punto de control, que

impide a las células pasar a la siguiente fase sin haber completado adecuadamente este intervalo.

- *Fase S (síntesis)*: En esta fase, la célula sintetiza una copia completa de su ADN y centrosomas (estructura de organización de microtúbulos que ayudan a separar el ADN en la mitosis) en su núcleo. Se trata de una acción compleja en la que se debe cumplir que se realiza una única réplica del ADN y con los menos fallos posibles, puesto que cualquier error puede acarrear daños letales para las células hijas o para el organismo.
- *Fase G2 (GAP o intervalo 2)*: Más breve que G1, es la fase en la cual la célula crece, sintetiza proteínas y orgánulos celulares y reorganiza su contenido preparándose para la división.



**Figura 3.** Fases del ciclo celular. M: Mitosis. I: Interfase. G1: Intervalo 1. S: Síntesis. G2: Intervalo 2. G0: Estado de reposo.

Posteriormente, acontece la *fase M*, en la cual la célula divide su ADN mediante la mitosis propiamente dicha y su citoplasma, en la denominada *citocinesis*, para generar dos células nuevas idénticas. En la mitosis, que transcurre en 4 etapas (profase, metafase, anafase y telofase), el ADN de la célula se concentra en cromosomas visibles, es separado por el huso mitótico y es repartido para formar los dos núcleos de las células hijas. La citocinesis, presenta un leve solapamiento con la mitosis, iniciando apenas termina ésta, y en esta fase el citoplasma de la célula madre se divide en dos, lo que conforma dos nuevas células hijas independientes e iguales a ella.

Dependiendo del tipo celular, estas células hijas pueden sufrir inmediatamente otra ronda de división celular exactamente igual a lo ya descrito. No obstante, algunos tipos de células simplemente no lo hacen, para ello deben salir de la fase G1 y entrar en estado de reposo o G0, fase en la cual lleva a cabo únicamente su función pero no se está preparando para la división. Es decir, estas células detienen el ciclo celular para otras funciones como pueden ser alcanzar y mantener su diferenciación, para reparar errores, para quedar estáticas durante un tiempo (fenómeno conocido como senescencia) o bien para morir (apoptosis), para esto todas ellas abandonan de igual modo el ciclo en la fase G1 para entrar en fase G0 y algunas pueden volver a entrar de nuevo al ciclo en la fase G1 y continuarlo o quedar en fase G0 de manera perpetua.

La *regularización del ciclo celular* es de vital importancia y se encuentra controlada por dos grupos proteicos: Unos denominados *ciclinas*, con una función reguladora, y otros llamados *quinasas dependientes de ciclinas* (*cyclin dependent kinase* o *CDK* por sus siglas en inglés), con función catalítica, que actúan cooperativamente facilitando y promoviendo el inicio de fenómenos específicos tales como la duplicación del ADN, la ruptura de la membrana nuclear, la formación del huso mitótico y la distribución cromosómica. Estas proteínas se forman de manera ordenada en los distintos puntos de control del ciclo formando un complejo activo ciclina-CDK (C-CDK) que fosforila determinadas proteínas e impide iniciar una fase del citado ciclo si con anterioridad no se ha completado la precedente. Concretamente, se conocen 2 clases principales de ciclinas: Las *ciclinas de fase G1* que se unen a las CDK durante G1 y así se activa el inicio de la fase S; y las *ciclinas mitóticas*, uniéndose a las CDK durante la fase G2 activando la entrada en mitosis (figura 4).

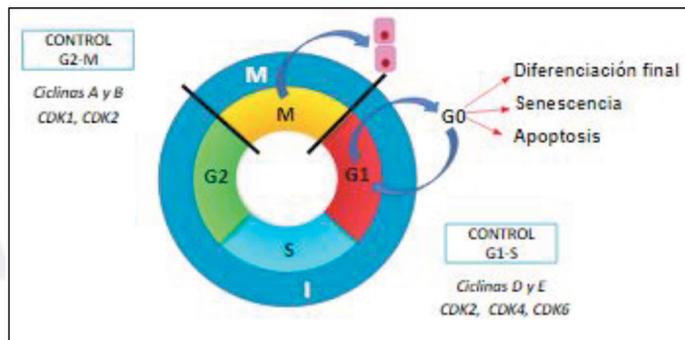


Figura 4. Puntos de control del ciclo y tipos de ciclinas y CDK que participan.

Finalmente, se debe recordar que en el organismo humano hay dos *tipos principales de células*: Somáticas y germinales. Tras lo expuesto con anterioridad, es de entender que cada grupo dará lugar al terminar su ciclo celular a dos células hijas con la misma dotación genética que su predecesora a través de la mencionada mitosis, es decir, de las células somáticas sólo se producirán células somáticas y de las células germinales se producirán células germinales, pero no obstante, estas últimas son las únicas que además pueden dar lugar a gametos por medio de la meiosis.

Los *errores genéticos* que se produzcan en cada línea, afectarán a cada clona respectiva. Explicado de otro modo, el cáncer es una enfermedad de origen monoclonal, de manera que mientras que las células somáticas son inherentes al organismo y afectarán sólo al tejido del sujeto donde asienta, las células germinales por esta peculiaridad, pueden transmitirse a las nuevas generaciones dentro del árbol genealógico familiar.

Para concluir, es necesario no confundir los *tiempos del ciclo celular* con las fases de crecimiento fisiológico. Durante las fases de desarrollo embrionario e infante-juvenil, tiene lugar un importante crecimiento del organismo, motivo por el cual la frecuencia con la que las células entran en el ciclo celular es muy elevada. Logrado el tamaño adulto, las células se detienen o reducen su crecimiento, ajustando sus necesidades al mantenimiento, reparación o supervivencia de los tejidos y órganos, disminuyendo por tanto las entradas en el ciclo celular. No obstante, la duración de cada ciclo será la misma en cada etapa.

En pocas palabras, los errores genéticos, varias veces comentados en este volumen, pueden acontecer en las células y escapar a los mecanismos regulatorios del ciclo en cualquier edad del sujeto, fase del ciclo y etapa vital.

### **1.3.1. ¿Qué sucede con las células cancerosas en el ciclo celular?**

Estas células tienen un comportamiento diferente al de las células sanas al ignorar las señales que deberían parar su división lo que les confiere un estado de *inmortalidad*, es decir, son capaces de replicarse sin control ni límite.

Por otro lado, estas células disponen de un tiempo de paso de la fase G0 hacia la entrada en el ciclo (*tiempo de generación*) más breve que las células sanas y, de hecho, hay menos de ellas en fase G0.

Otra capacidad de las células cancerígenas es su expresión de la enzima telomerasa, proteína que cambia el desgaste de los extremos de los cromosomas (telómeros) que suceden en cada división celular. En condiciones normales, su expresión está presente en las células germinales, tejidos fetales y en las células

madre. Las células somáticas del resto de los tejidos, por el contrario, no disponen de su actividad, lo que implica un acortamiento progresivo de los telómeros tras divisiones celulares repetidas. Actualmente es ampliamente conocido que este enzima está implicada, por tanto, en el mantenimiento de estos denominados telómeros así como en la senescencia celular y su actividad se ha demostrado presente en torno al 90% de las neoplasias malignas<sup>20</sup>.

Por último, las células malignas se vuelven inmunes a los daños del ADN por alteraciones en los mecanismos reguladores del propio ADN y de los mecanismos reguladores del propio ciclo celular (tabla 3).

**Tabla 3.** Mecanismos reparadores del ADN y del ciclo celular (oncogenes y genes supresores).

<p><b>Genes de reparación del ADN</b></p>	<p>Loeb describe que existen cerca de 20.000 eventos que lesionan el ADN diariamente y unos 10.000 errores de replicación en las células sanas. De ahí la importancia de la existencia de los cerca de 153 genes que se encargan de la reparación de estos daños, siendo sus principales <i>mecanismos de acción</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación del mal apareamiento de bases (o <i>missmatch</i>).</li> <li>• Reparación por escisión de bases.</li> <li>• Unión de extremos no homólogos.</li> <li>• Recombinación homóloga.</li> </ul> <p>Mutaciones en estos genes reparadores generan la disfunción de las proteínas que codifican, logrando que las células sean más sensibles a los daños del ADN, adquiriendo y acumulando nuevas mutaciones que favorecen la progresión a la malignidad.</p>
<p><b>Genes estimulantes (oncogenes)</b></p>	<p>Existen genes en las células sanas (denominados <i>protooncogenes</i>) que están relacionados con el crecimiento y proliferación celular, es decir, estimulan la división celular del ciclo celular. Cuando están mutados se denominan <i>oncogenes</i> y ésta suele ser de tipo dominante (sólo requiere que uno de los alelos lo sufra para que la proteína que codifica se active provocando un aumento de proliferación).</p> <p>Estos genes pueden sufrir daño por alteraciones en su estructura, por mutaciones (cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos), por pérdida de algunos segmentos del cromosoma (delecciones) o por traslado de un sector cromosómico a otro cromosoma (translocaciones). Algunos oncogenes se sobreexpresan en varios tipos de neoplasias como el K-RAS y N-RAS y el erb-B 2, relacionándose con mayor agresividad tumoral.</p>
<p><b>Genes supresores de tumores</b></p>	<p>Bloquean la división celular mediante dos <i>caminos</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frenan las ciclinas y dejan más tiempo a las células en fase G1, para dar oportunidad a los mecanismos de reparación del genoma.</li> <li>2. Inducen la apoptosis.</li> </ol> <p>La mayoría de los genes supresores son recesivos, es decir que comprometen un alelo (materno o paterno) proveniente de la línea germinal. Se nace con ese defecto y a lo largo de la vida se puede producir la mutación somática del otro alelo y desencadenarse la neoplasia.</p> <p>El prototipo de este producto es la proteína p53, producto de un gen codificado en el cromosoma 17. Se le conoce como el <i>guardián del genoma</i> puesto que actúa frenando las ciclinas e induciendo la apoptosis. Las lesiones en este gen, inducen mutaciones en esta proteína y esto se ha detectado en más del 50% de las neoplasias malignas, marcando su detección un signo de mal pronóstico.</p>

## 1.4. Carcinogénesis

Para que una célula sana cambie hacia una célula cancerosa deben ocurrir mutaciones genéticas en la misma, las cuales pueden ser heredadas o adquiridas de novo (mutaciones somáticas). A su vez, estas transformaciones genómicas pueden tener lugar mediante dos *mecanismos*:

- *Genéticos*: Inducen alteraciones estructurales del genoma.
- *Epigenéticos*: Generan alteraciones de los sustratos de los genes (ej. ARN, proteínas).

Todo ello tiene lugar tras una exposición prolongada a agentes lesivos, denominados *carcinógenos*. A este fenómeno, se le asocian y suman los errores espontáneos que se suceden tras cada división celular y que se van acumulando, dando lugar en última instancia a modificaciones de los productos que codificarían el gen normal por este gen alterado.

Estas mutaciones facilitan a la célula la capacidad de dividirse a una velocidad muy superior a la normal dando lugar a una descendencia que conserva esta misma mutación y capacidad (los llamados *clones*).

Normalmente, las células del sistema inmunitario son capaces de eliminar a estas células aberrantes, pero estos clones malignos desarrollan además la capacidad de adquirir mecanismos de evasión de este control dando lugar en última instancia al desarrollo de las neoplasias.

Esta formación de los tumores (carcinogénesis) se produce en varias *etapas* que tardan de años a décadas en transformar las células sanas en malignas y en su posterior hallazgo clínico (figura 5):

- *Fase de iniciación*: Los carcinógenos físicos, químicos o biológicos, actúan sobre el conjunto completo de genes (genoma) dando lugar a daños que pueden estar presentes tanto en tumores benignos como malignos. Todas las células son susceptibles de sufrir estos cambios, de ahí que dispongan de mecanismos de reparación y de muerte celular asistida como respuesta a este daño. Si el daño en la expresión génica afecta a estos fenómenos de control y la célula se divide a pesar de ellos, la lesión se convierte en irreversible y la célula adopta la capacidad de poder convertirse en maligna a posteriori, cosa que dependerá de la cantidad y tiempo de exposición al carcinógeno en las siguientes fases.

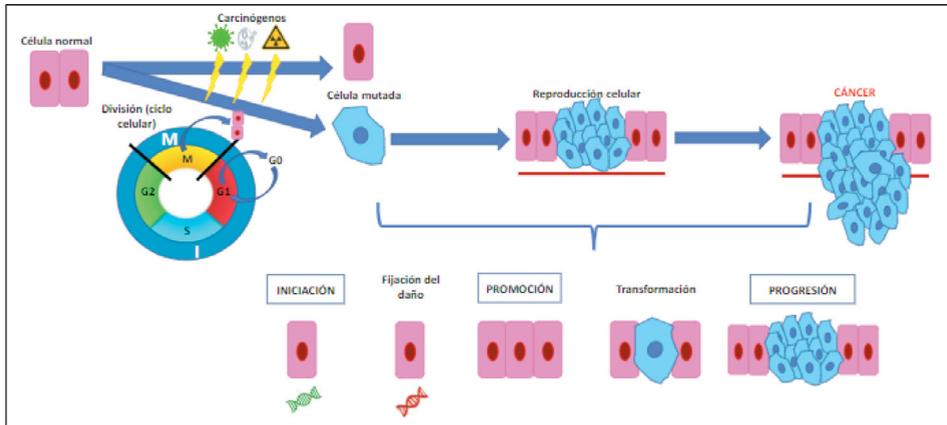


Figura 5. Esquema de la carcinogénesis.

- *Fase de promoción:* Se corresponde con la fase de crecimiento tisular para dar lugar a los tumores (tanto benignos como malignos), es decir, hay un crecimiento selectivo de las células de la fase de iniciación y que morfológicamente son iguales a las células sanas. Se produce gracias a la participación de los factores de crecimiento y sus receptores, la angiogénesis y la ruptura de las matrices extracelulares. En concreto, los factores de crecimiento son proteínas que actúan estimulando la mitosis gracias a que incorporan a la fase S a algunas células que se encuentran en fase G0 o G1 prolongada. Estas proteínas tienen la particularidad además de que se sintetizan en una célula y luego migran al espacio intercelular, ejerciendo sus acciones sobre las células vecinas. En esta fase de promoción, la expansión depende de la estimulación continuada de los carcinógenos, dando lugar a alteraciones y transformaciones de un tipo de señal en otro distinto pero no hay modificación en el ADN, por lo que no se ven alteraciones estructurales y el daño es reversible.
- *Fase de progresión:* Si la célula dañada sigue siendo estimulada y su división es incitada durante largo tiempo, se traducirá en la transformación maligna de manera irreversible. En esta fase, la célula cambiará su morfología y funcionalidad adoptando la capacidad de invadir tejidos vecinos y a distancia. Esta etapa sólo tiene lugar en los tumores malignos.

Toda la carcinogénesis tiene una duración indeterminada pero muy prolongada, de años de duración en muchos casos, y transcurre en la denominada fase preclínica de la enfermedad. Tras su última etapa de progresión, las células cancerosas crecen formando masas que será lo que se detecte en la fase clínica de la patología (figura 6).

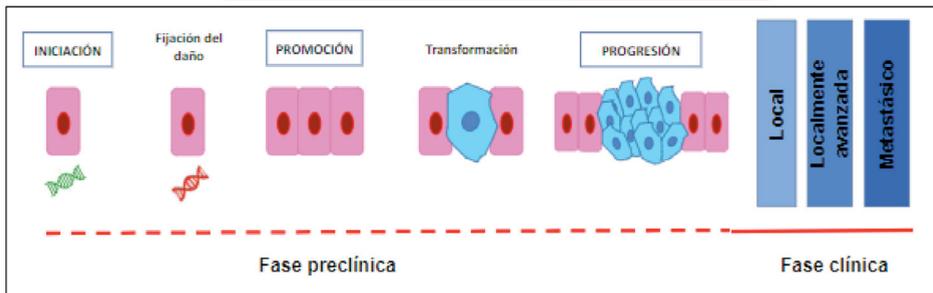


Figura 6. Fases preclínica y clínica de la enfermedad cancerígena a lo largo del tiempo.

## 1.5. ¿Qué es lo que tienen en común todas las células cancerosas?

Si bien hablar de cáncer es hacer referencia a un conjunto heterogéneo de enfermedades, gracias a los estudios de los doctores Hanahan y Weinberg en los años 2000 y 2011, en la actualidad se conoce que todas las células malignas comparten 10 rasgos en común adquiridos a lo largo de su desarrollo, los denominados *hallmarks* del cáncer:

### 1. Inestabilidad genómica

Toda célula cancerosa presenta aberraciones cromosómicas, cambios en los nucleótidos y cambios en la ploidía de manera precoz en su transformación maligna que condicionan una rápida acumulación de mutaciones, lo que le confiere la capacidad de favorecer la progresión y supervivencia celular.

Se conocen al menos dos *vías de génesis* de esta citada inestabilidad en las células cancerosas; por un lado, se puede producir porque los genes reparadores mutados dan lugar a proteínas disfuncionantes y con alteraciones morfológicas que en cada replicación da lugar a fragmentos de microsatélites, generando lo que se denomina *inestabilidad de microsatélites* (MSI), que *per se* predispone a la génesis de tumores. Por otro lado, porque tiene lugar la *pérdida del ADN de los telómeros*, es decir, las secuencias de ADN ubicadas en los extremos de los

cromosomas, fenómeno que genera cambios adicionales en el cariotipo de las células tumorales (deleciones o amplificaciones) generando una nueva fuente de inestabilidad cromosómica.

### *2. Inflamación crónica favorecedora del tumor*

En condiciones normales, las células dañadas son identificadas y eliminadas por las células del sistema inmunitario en lo que se denomina *inmunovigilancia tumoral*. No obstante, esta falla en los tejidos tumorales y se produce un fenómeno de inflamación crónica mediado por macrófagos y mastocitos que interaccionan con el parénquima y estroma tumoral y que promueve *per se* la iniciación de la carcinogénesis al generar un estrés genético que promueve la aparición de nuevas mutaciones, así como la fase de promoción dado que se liberan factores estimulantes que inducen la proliferación celular, y finalmente la progresión al aumentar la formación de nuevos vasos (*angiogénesis*) alrededor del tumor facilitando de este modo la extravasación celular y por tanto, la invasión tisular y la aparición de metástasis a distancia.

### *3. Mantenimiento de la señalización proliferativa*

En condiciones normales, las células sanas se estimulan por señales de proliferación externas que activan receptores de la superficie celular. Éstos contienen dominios de tirosina quinasa intracelular que activan vías de señalización intracelulares que facilita la proliferación y supervivencia celular.

Las células cancerosas presentan mutaciones en los genes que regulan estas vías manteniendo activa la proliferación de manera anormal: O bien estimulan la síntesis de factores de crecimiento, o por otro lado expresan nuevos receptores de membrana que responden a ellos, o bien sintetizan más receptores de tirosina quinasa de la superficie o presentan proteínas aberrantes de las vías de señalización posteriores, siendo cada uno de estos pasos identificados de vital importancia al poder actuar sobre ellos como blancos terapéuticos.

### *4. Insensibilidad a los inhibidores del crecimiento celular*

Las células sanas disponen de genes codificantes de inhibidores del crecimiento celular que actúan en perfecto equilibrio con los factores de proliferación. Las células cancerosas desarrollan una insensibilidad a los estímulos que inhiben el crecimiento, facilitando el desarrollo de una elevada tasa de proliferación.

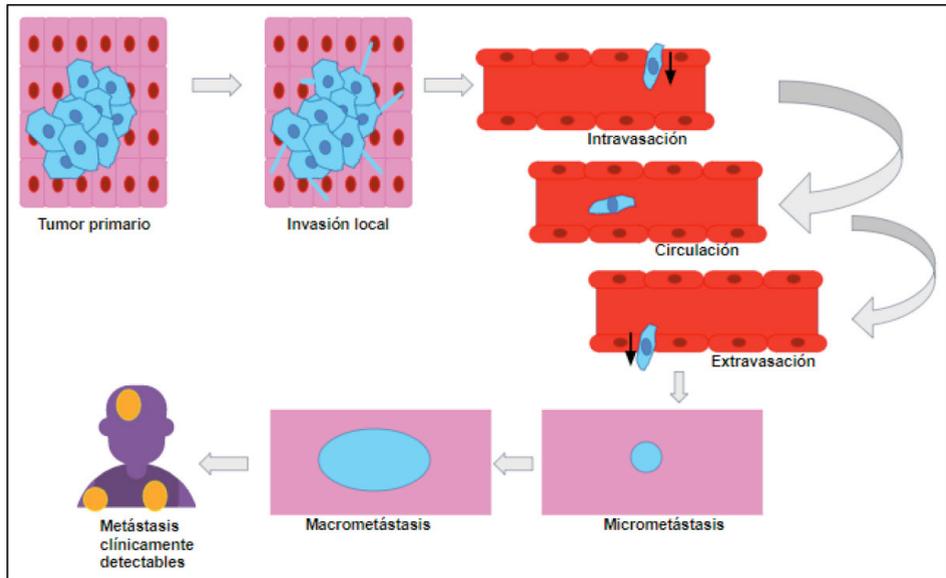
### 5. Resistencia a la muerte celular o apoptosis

El crecimiento de los tumores depende de cuánto se dividen las células y de su baja tasa de muerte celular.

En condiciones normales, las células sanas con daños letales son degradadas por medio de las enzimas caspasas hasta pequeños corpúsculos que finalmente son fagocitados por otras células. Los mecanismos por los que se inicia esta muerte pueden ser debidos o bien por la activación, en la membrana plasmática, de los receptores de la familia del *factor de necrosis tumoral* (TNF) o bien porque, gracias a la presencia de lesiones internas, se active el conjunto de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas dentro de la gran familia de las proteínas Bcl-2. Actualmente se ha identificado que todas las células tumorales presentan la característica y capacidad de evadir la apoptosis debido a la presencia de alteraciones en este balance de proteínas pro y antiapoptóticas, así como a la presencia de una disminución de las caspasas y al hallazgo de lesiones en la señalización de los factores de necrosis tumoral (TNF).

### 6. Activación de la invasión y las metástasis

Es esta capacidad la que confiere la mortalidad supeditada al cáncer. Se conoce que del tumor primario sólo algunas células adquieren las mutaciones que les permite esta capacidad de invasión. Estas escasas células tienen la facultad de cambiar su fenotipo volviéndose más parecidas a las células mesenquimatosas, pierden las uniones adherentes y su anclaje al epitelio. A su vez, aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz extracelular y aumentan su motilidad y de esta manera inician la invasión local. Posteriormente, se prosigue con la extravasación en los vasos sanguíneos o linfáticos de estas células modificadas y su tránsito por esta vía para finalmente salir de éstos y entrar en el parénquima de los tejidos a distancia por extravasación, dando lugar a pequeños tumores (micro-metástasis) que crecerán hasta dar lugar a metástasis clínicamente detectables (figura 7).



**Figura 7.** Activación de las metástasis. Modificado de los Hallmarks del cáncer de Hanahan y Weinberg, 2000 y 2011.

### 7. Facilitación de la inmortalidad

Es conocido que la mayoría de las células pueden pasar por un número limitado de divisiones celulares, denominado *límite de Hayflick*. Cuando las células alcanzan este punto envejecen y fallecen. Tan solo algunas células del organismo (como las células germinales) pueden sobrepasar este límite y dividirse de manera indefinida, fenómeno que también acontece en las células tumorales. Se conoce que en los extremos de los cromosomas de las células se encuentran los telómeros, los cuales se acortan en cada división celular hasta un punto que amenaza la estabilidad celular induciendo su apoptosis. Se ha identificado que en las células tumorales, se expresa de manera funcional la proteína telomerasa, ausente en la mayoría de las células del organismo, que adiciona segmentos repetitivos a los extremos del ADN telomérico evitando su acortamiento, fenómeno que facilita la inmortalidad replicativa de las células tumorales.

### 8. Inducción de angiogénesis

El proceso de angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes) es fundamental en el desarrollo de un organismo con el

fin de aportarle oxígeno y nutrientes a los nuevos tejidos que se están formando, y tiene lugar gracias a un fino equilibrio entre factores pro y antiangiogénicos. En las células cancerígenas, este equilibrio desaparece, estimulándose la capacidad de esta neoformación vascular a partir de células precursoras del linaje endotelial y con la colaboración de los factores del crecimiento del endotelio vascular, que finalmente favorece el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis.

#### 9. *Escape del sistema inmunitario*

Debido a la presencia de neoantígenos que surgen de la inestabilidad del genoma y pueden presentarse en la superficie celular, las células cancerosas pueden ser reconocidas y eliminadas por las células inmunes en el proceso de vigilancia inmune. Sin embargo, estas células malignas son capaces de escapar de esta vigilancia alterando la expresión de los antígenos y secuestrando el sistema inmunológico para favorecer el crecimiento tumoral: A través de la secreción de citoquinas, pueden producir la diferenciación de células supresoras mieloides, que son monocitos inflamatorios capaces de inhibir las actividades de las células T y *natural killers* citotóxicas. Asimismo, las células inmunes innatas, incluidos los macrófagos y los neutrófilos, se infiltran en los tumores y pueden polarizarse hacia un fenotipo protumoral aumentando la secreción de citoquinas proinflamatorias para apoyar, en lugar de suprimir, el crecimiento tumoral.

#### 10. *Reprogramación del sistema energético celular*

Mientras que las células sanas procesan la glucosa hasta su degradación completa a dióxido de carbono en las mitocondrias en condiciones aeróbicas, las células tumorales presentan mutaciones y un medio pobre en oxígeno que genera una glicolisis exagerada anaerobia (*efecto Warburg*) para cumplir las demandas energéticas y biosintéticas del rápido crecimiento. Es decir, las células malignas metabolizan la glucosa de manera incompleta, no por fosforilación oxidativa, satisfaciendo rápidamente sus necesidades energéticas secundarias a su rápido crecimiento y generando productos de desecho que son empleados por las propias células tumorales para sintetizar ADN y otras moléculas necesarias para poder continuar dividiéndose y creciendo sin cesar.

Además de estas 10 señas de identidad típicas y características de las células malignas, desde el año 2022 y gracias a los estudios de Hanahan se deben adicionar 4 *características* nuevas a las células malignas que aún se encuentran en estudio y desarrollo:

### 1. Desbloqueo de la plasticidad fenotípica

En condiciones normales, durante el desarrollo y la organización de las células en los tejidos para asumir sus funciones homeostáticas se precisa de una diferenciación celular, en la que las células progenitoras, a menudo de manera irreversible, dejan de crecer tras la culminación de estos procesos. Como tal, el resultado final de la diferenciación celular es en la mayoría de los casos una clara barrera para la proliferación celular. Las células cancerosas desarrollan *mecanismos* que modulan esta diferenciación, entre los que destacan:

- Las que se originan a partir de una célula sana que había avanzado por una vía asumiendo un estado diferenciado pueden revertir su curso al desdiferenciarse de nuevo a estados celulares similares a los progenitores (es la *desdiferenciación*).
- Por el contrario, las células neoplásicas que surgen de una célula progenitora que está destinada a seguir una vía que conduce a la diferenciación en la etapa final pueden provocar un cortocircuito en el proceso, manteniendo las células cancerosas en expansión en un estado similar al progenitor parcialmente diferenciado (es la denominada *diferenciación bloqueada*).
- Alternativamente, puede suceder que en las células que inicialmente se comprometieron en una vía de diferenciación cambian a un programa de desarrollo completamente diferente, adquiriendo así rasgos específicos de tejido que no estaban predeterminados por sus células de origen sanas (es la conocida como *transdiferenciación*).

### 2. Reprogramación epigenética no mutacional

La característica de la inestabilidad y mutación del genoma es un componente fundamental de la formación y patogénesis del cáncer. Se sabe que las mutaciones en los genes que organizan, modulan y mantienen la arquitectura de la cromatina se detectan y se asocian funcionalmente con las características del cáncer. En la actualidad, se ha descubierto otro modo de reprogramación del genoma que involucra cambios regulados puramente epigenéticamente en la expresión génica: Las propiedades físicas aberrantes del microambiente tumoral pueden causar cambios en el epigenoma, a partir de los cuales se inducen transformaciones en las células que pueden resultar en el crecimiento clonal canceroso con capacidad expansiva y permitir la nueva capacidad distintiva provisional de plasticidad fenotípica discutida anteriormente.

### 3. *Microbiomas polimórficos*

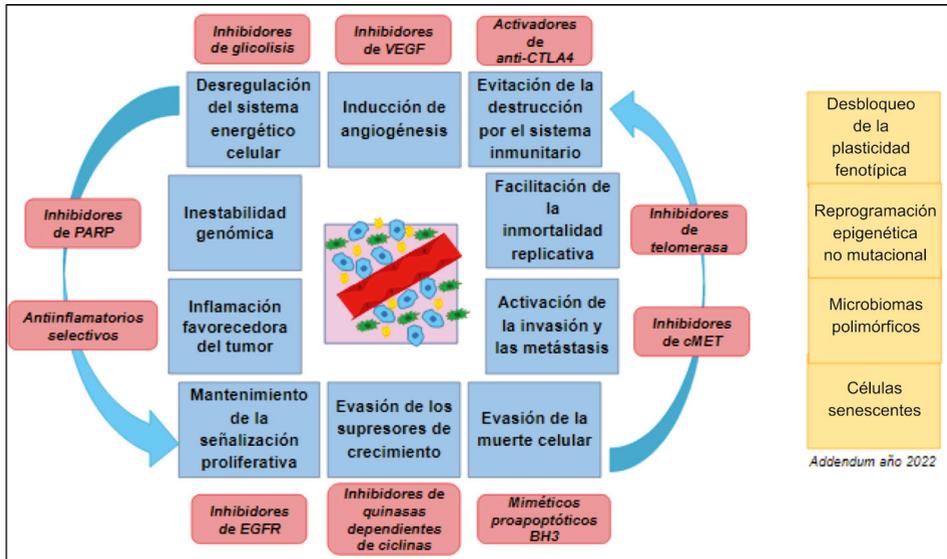
Es conocido que los ecosistemas creados por bacterias y hongos residentes (los llamados *microbiomas*) tienen un profundo impacto en la salud y la enfermedad. Para el cáncer, la evidencia es cada vez más convincente de que la variabilidad polimórfica en los microbiomas entre los individuos de una población puede tener un profundo impacto en los fenotipos del cáncer. Los estudios de asociación en manipulación humana y experimental en modelos de cáncer en ratones están revelando microorganismos particulares, principalmente pero no exclusivamente, bacterias, que pueden tener efectos protectores o perjudiciales sobre el desarrollo del cáncer, la progresión maligna y la respuesta a la terapia (ejemplo, se ha descubierto que determinadas cepas de la bacteria *Morganella morganii* tienen la capacidad de producir moléculas tóxicas que se ven implicadas en el desarrollo in vitro de neoplasia de colon).

### 4. *Células senescentes*

Es una forma irreversible de detención proliferativa, un mecanismo complementario a la muerte celular programada que sirve para inactivar y, en su momento, eliminar células enfermas, disfuncionales o innecesarias. La senescencia puede ser inducida en las células por una gran variedad de condiciones, entre las que se incluyen el estrés microambiental, la privación de nutrientes, el daño del ADN, el daño a los orgánulos y la infraestructura celular, así como los desequilibrios en las redes de señalización celular, todos instigadores per sé de la malignidad. Se ha descubierto en estudios experimentales que las células senescentes contribuyen de diversas formas a la señalización proliferativa, evitando la apoptosis, induciendo la angiogénesis, estimulando la invasión y la metástasis y suprimiendo la inmunidad tumoral.

Otra característica descubierta de los efectos de estas células cancerosas senescentes implica estados de células detenidas transitorias y reversibles, mediante los cuales las células cancerosas suspendidas pueden escapar de su condición no proliferativa y reanudar la proliferación celular y la manifestación de los *hallmarks* del cáncer generando células malignas viables.

Conocer cada una de estas características distintivas de las células malignas ha resultado de vital importancia, puesto que el avance en el conocimiento de esta entidad y de las técnicas disponibles, ha permitido generar blancos terapéuticos que interfieren en la proliferación del cáncer (figura 8).



**Figura 8.** Esquema modificado de los Hallmarks del cáncer de Hanahan y Weinberg, 2011. Descripción de los rasgos característicos de las células cancerosas y algunos de los blancos terapéuticos generados.

Finalmente, es importante destacar que, con el avance de las tecnologías de *secuenciación de nueva generación* (NGS en inglés), los estudios genómicos a gran escala han demostrado que la evolución de las poblaciones de células cancerosas puede ser mucho más complejo de lo pensado originalmente y puede no seguir la clásica evolución darwiniana lineal. En ese sentido, tras analizar miles de tumores humanos de diferentes orígenes, en la actualidad se ha encontrado que el número de mutaciones que se pueden detectar dentro de los tumores primarios y/o en las lesiones metastásicas, varían desde los cientos hasta los miles.

Estos datos argumentan a día de hoy que los tumores pueden contener más de un único clon predominante y sugieren que la heterogeneidad intratumoral surge como consecuencia de la coexistencia simultánea de múltiples poblaciones subclonales. En los últimos años, el desarrollo de la secuenciación de ADN unicelular (*scDNA-seq* en inglés) ha proporcionado una vista de alta resolución de la compleja arquitectura subclonal, validando así el desarrollo del cáncer como un proceso evolutivo dinámico.

A pesar de todo, sigue siendo difícil determinar cómo, en qué etapa del tumor surge y cómo se mantiene el desarrollo de dicha *heterogeneidad intratu-*