

BIOLOGÍA DEL CÁNCER

La revista *CELL* en su edición del 4 de Marzo de 2011 publicó una revisión firmada por Douglas Hanahan y Robert Weinberg titulada "Hallmarks of Cancer: The Next Generation" en la que actualizan el esfuerzo sintetizador que realizaron en la muy influyente revisión "The Hallmarks of Cancer", publicada en la misma revista once años atrás. La relevancia y trascendencia de estos trabajos en el campo de la Oncología experimental y básica justifica este espacio que "Encuentros en la Biología" dedica a glorificarlos.

50

Los signos distintivos del cáncer

Miguel Ángel Medina Torres

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Málaga.

medina@uma.es

Los sellos distintivos del cáncer (v1.0)

En una clásica revisión de 2000, Hanahan y Weinberg (*The hallmarks of cancer. Cell* 100: 57-70, 2000) propusieron un modelo que define las seis propiedades que adquiere y caracterizan a un tumor maligno: potencial replicativo ilimitado, auto-suficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a inhibidores del crecimiento, evasión de la apoptosis, angiogénesis mantenida y capacidad de invadir los tejidos y generar metástasis (ver Figura 1).

La angiogénesis y la metástasis son sellos distintivos del cáncer

Aunque buena parte de los avances en el conocimiento se han centrado en los mecanismos moleculares y genéticos de la transformación oncogénica, desde el punto de vista biosanitario el gran problema es la adquisición de un fenotipo invasivo y metastásico, causantes de los mayores porcentajes de morbilidad y mortalidad en oncología. En este contexto, juegan un papel fundamental los dos últimos sellos distintivos del cáncer: angiogénesis (véase Fajardo I. La angiogénesis en la salud y en la enfermedad.

El resultado final es la formación de una nueva red vascular que irriga el tumor, aportándole los nutrientes y el oxígeno que necesita para expandirse. Además del crecimiento tumoral, la angiogénesis es clave para posibilitar la invasión y el crecimiento de metástasis.

Los sellos distintivos del cáncer (v2.0)

A los 11 años de la publicación de su influyente revisión, Hanahan y Weinberg han considerado que había llegado el momento de actualizarla, lo cual se ha materializado en una nueva revisión sobre el tema: Hanahan D, Weinberg R. *Hallmarks of cancer: the next generation. Cell* 144: 646-674, 2011. Los autores defienden que la noción de "sellos distintivos del cáncer" representa un principio de organización para racionalizar la diversidad y complejidad de las enfermedades neoplásicas. En esta extensa revisión los autores hacen un excelente ejercicio sistemático, incorporando progresos conceptuales de la última década, que les lleva a ampliar el esquema representado por la Figura 1. Una primera actualización es el esquema integrador de las redes de señalización intracelular implicadas en la regulación de los distintos procesos relacionados con

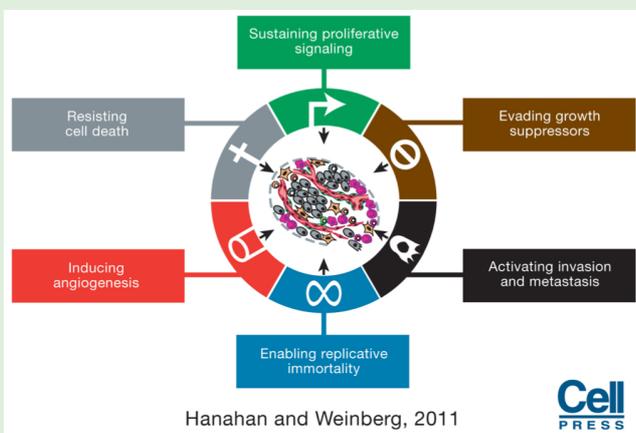


Figura 1. Los originales "sellos distintivos" del cáncer.

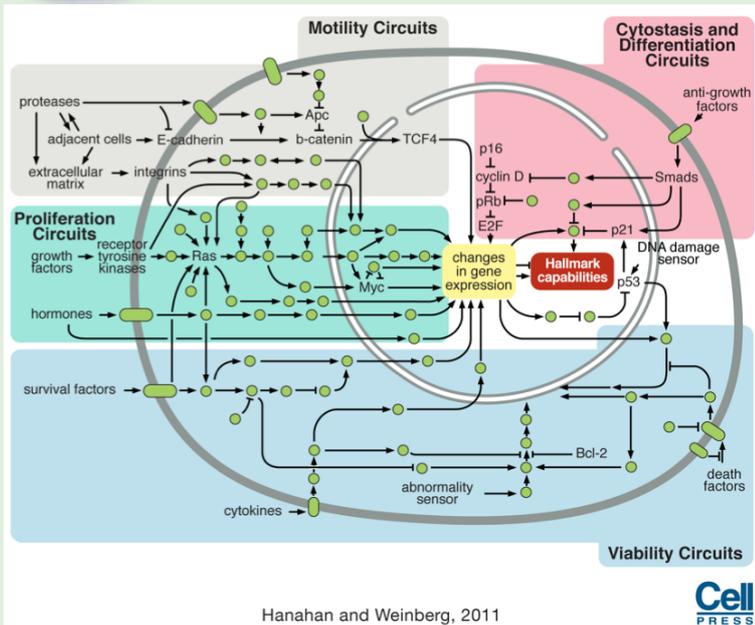


Figura 2. Los circuitos de regulación del cáncer.

esos originales seis sellos distintivos de las células tumorales (véase la Figura 2).

La inflamación es un "nuevo" sello distintivos del cáncer (v1.0)

En su revisión de 2000, Hanahan y Weinberg centraron todo el protagonismo en las células tumorales, aunque reconocieron el papel clave de un segundo tipo celular: las células endoteliales implicadas en el proceso de la angiogénesis tumoral. Para complicar aún más las cosas, hay otro conjunto de células con un papel activo en la evolución tumoral: las células inflamatorias. De hecho, se sabe que hasta un 80% de la masa tumoral puede estar integrada por células estromáticas y células inflamatorias sin lesiones genéticas. Aunque ya en el siglo XIX Virchow postuló una conexión entre cáncer e inflamación, diversas líneas de evidencia han conducido en los primeros años del siglo XXI a la aceptación de que inflamación y cáncer están ligados. De hecho, se ha postulado que la inflamación podría constituir un nuevo séptimo sello distintivo del cáncer y la nueva revisión de Hanahan y Weinberg así lo dan por sentado. Más precisamente, estos autores matizan e identifican la inflamación como una de las dos nuevas "características capacitadoras" (junto con la inestabilidad genómica y mutación) que harían posible la

adquisición de los "sellos distintivos".

Sellos distintivos emergentes del cáncer

En su revisión de 2011, Hanahan y Weinberg incorporan otros dos nuevo "sellos distintivos" del cáncer. Por una parte, reconocen el impacto y la importancia de la adquisición por parte de las células tumorales de la capacidad de evitar su destrucción p o r

el sistema inmune. Por otra parte, reconocen la enorme influencia que está teniendo en oncología el "redescubrimiento" de las alteraciones del metabolismo energético tumoral. De esta forma, el esquema inicial recogido en la Figura 1 queda ampliado y modificado tal como muestra la Figura 3.

El microambiente tumoral

Particularmente relevante en la revisión de Hanahan y Weinberg de 2011 es la extensa sección dedicada a "diseccionar" el microambiente tumoral y la contribución al mismo de diferentes tipos celulares (las propias células tumorales, pero además las células inflamatorias, endoteliales, pericitos y células estromáticas acompañantes). La Figura 4 es un intento que estos autores hacen para representar de forma simplificada el complejo conjunto de interacciones intercelulares en el microambiente tumoral durante la progresión tumoral desde el tumor primario hasta la metástasis.

Visión sistemática de los agentes terapéuticos antitumorales en función de sus dianas concretas dentro del esquema conceptual de los sellos distintivos del cáncer

Aceptando que la noción de "sello distintivo del cáncer" constituye un auténtico principio de organización, puede igualmente emplearse para racionalizar y "ordenar" el conocimiento que posemos acerca de las bases biológicas de la acción

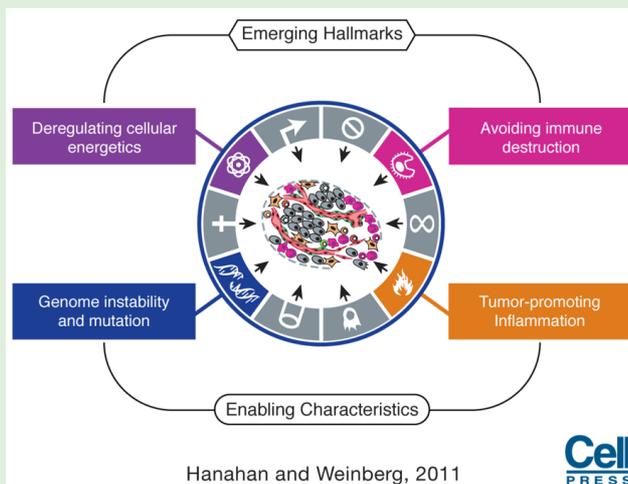


Figura 3. Los actuales "sellos distintivos" del cáncer.



52

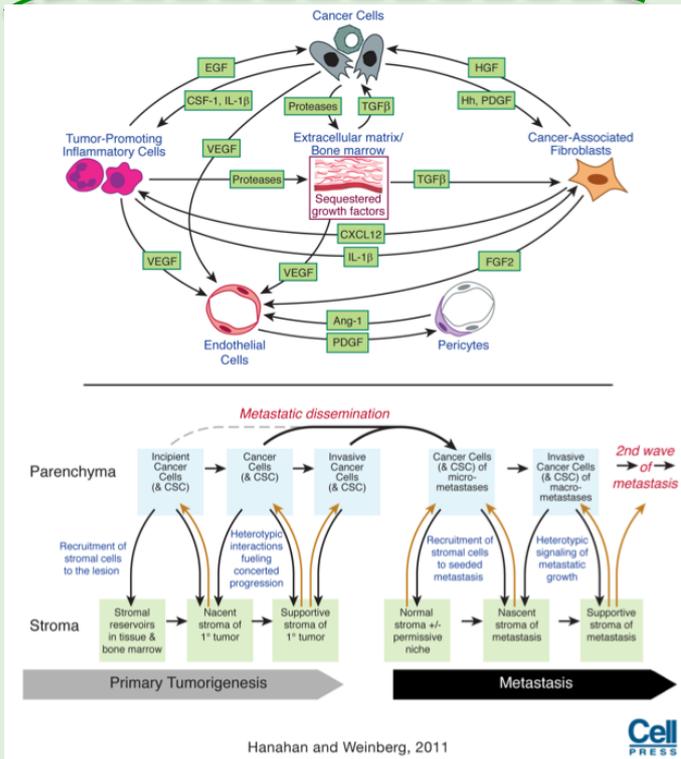


Figura 4. Interacciones en el microambiente tumoral durante la progresión maligna.

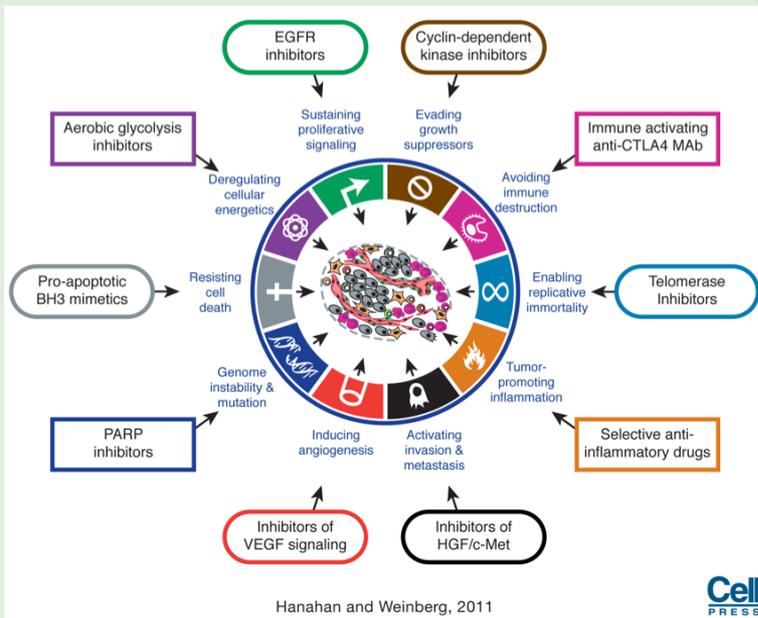


Figura 5. Los "sellos distintivos" del cáncer como dianas terapéuticas.

de la pléyade de compuestos anti-tumorales adoptados en la clínica o en fases de ensayo clínico. Esto es lo que queda ejemplificado en la Figura 5, donde los autores seleccionan grupos de agentes terapéuticos que interfieren en cada uno de los 10 sellos distintivos del cáncer que reconocen en la actualidad.

A modo de conclusión

Robert Weinberg es reconocido internacionalmente como una de las máximas autoridades en las bases genéticas y moleculares del cáncer humano. En 2004, fue galardonado con el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (junto con Judah Folkman, Tony Hunter, Joan Massagué y Bert Vogelstein) "por sus estudios pioneros en la identificación de los oncogenes humanos, realizando aportaciones al conocimiento de los procesos de envejecimiento celular y su relación con el cáncer, así como de los genes supresores de tumores". Pero además de su talla como científico, Weinberg se ha revelado en los últimos años como excepcional docente y divulgador. Su libro relativamente reciente *The Biology of Cancer* (Garland Science, Nueva York, 2007) es en la actualidad de consulta y cita obligada. Sus dos excelentes revisiones (comentadas aquí) en colaboración con Doug Hanahan representan destacadas contribuciones conceptuales que han contribuido y están contribuyendo a una mejor comprensión del cáncer como fenómeno complejo. En conclusión, este artículo ha pretendido ser una breve sinopsis de la reciente revisión de Hanahan y Weinberg y una invitación a su lectura detallada.

Fuente de las ilustraciones: Los autores y la revista CELL han puesto a disposición de los usuarios versiones de las figuras del artículo *Hallmarks of Cancer: The Next Generation* para su utilización en presentaciones sin ánimo de lucro que reconozcan su origen.