

Cuadernos de Oncología Molecular

Fascículo 3

**El Cáncer según los Conceptos
de Hanahan y Weinberg**

Tomás Koltai

Larry Fliegel



LIBROMEDPANAMÁ

AUTORES

Dr. Tomás Koltai

Centro de Investigación Oncológica
Buenos Aires, Argentina

Larry Fliegel, PhD

Universidad de Calgary
Profesor y Presidente Asociado,
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Alberta
Edmonton, Alberta, Canadá

PREFACIO

Durante muchos años el cáncer fue considerado un proceso anárquico y por ende, desordenado. Hasta los comienzos de los 60s del siglo pasado, la palabra anarquía era infaltable en cualquier definición del cáncer.

Aún hoy en día, la definición de cáncer de la Organización Mundial de la Salud describe el cáncer como un proceso desordenado:

“«Cáncer» es un término amplio utilizado para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y/o se propagan a otros órganos.”

En este cuaderno veremos que el cáncer es mucho menos desordenado que lo que las definiciones clásicas sugieren. El estudio en detalle del proceso maligno sigue reglas de juego, mejor llamarlas algoritmos, que siguen pasos determinados y afortunadamente bastante conocidos, que ya no pueden considerarse anárquicos.

Hanahan y Weinberg, dos científicos destacados en la historia de la biología del cáncer han logrado darnos una descripción clara de la mayoría de los algoritmos involucrados en el desarrollo y la progresión de los tumores malignos. Este cuaderno está basado fundamentalmente en el trabajo meticulado de ordenamiento que estos científicos han hecho.

Cualquier profesional involucrado en el diagnóstico y tratamiento del cáncer necesita una sólida comprensión de los mecanismos subyacentes. Conocerlos, permite la búsqueda y el consiguiente ataque de cualquier “debilidad” que el proceso maligno presenta. Es decir, encontrar los múltiples talones de Aquiles que puedan ser objeto de terapias eficaces.

A pesar de una comprensión cada vez mayor de la genética y la biología molecular del cáncer, la enfermedad se ha vuelto cada vez más compleja de entender. El gran trabajo didáctico de Hanahan y Weinberg en sus reseñas fundamentales en las tres publicaciones del ‘Hallmarks of Cancer’ ha ayudado al entendimiento de como y porque suceden las cosas en los tumores malignos. Asimismo, otros investigadores han agregado nuevos conceptos a este núcleo fundacional. Las seis características iniciales y las dos agregadas luego, han sido el inicio solamente de una larga serie de nuevas características que añadidas a las originales, permiten hoy entender mejor el proceso maligno.

El oncólogo y quien pretenda serlo en el futuro necesitan conocer estas características a fondo y entiendan como se desarrollan los diversos algoritmos involucrados. Resumiremos el tema con las propias palabras de Hanahan y Weinberg¹:

“Un gran desafío para la medicina del cáncer implica la notable variabilidad de la enfermedad, en todos los niveles. Las características del cáncer constituyen un principio organizativo que puede proporcionar una base racional para destilar esta complejidad a fin de comprender mejor los mecanismos de la enfermedad en sus diversas manifestaciones. La conceptualización implica ocho capacidades adquiridas, las características distintivas del cáncer, y dos características genéricas de la enfermedad neoplásica que facilitan su adquisición durante el proceso de múltiples etapas del desarrollo neoplásico y la progresión maligna. La integración de estas capacidades distintivas en la enfermedad sintomática implica múltiples tipos de células que pueblan el microambiente tumoral, incluidas poblaciones heterogéneas de células cancerosas, en particular células madre cancerosas, y tres clases destacadas de células de apoyo del estroma. Una premisa es que las características del cáncer constituyen una herramienta heurística útil para comprender la base mecánica y las interrelaciones entre las diferentes formas de cáncer humano, con aplicaciones potenciales para la terapia del cáncer”.

¹ Hanahan, D., Weinberg R.A. 2016. Chapter 1: The hallmarks of cancer: Perspectives for cancer medicine. En: Oxford Textbook of Medicine pag. 3-10. doi: 10.1093/med/9780199656103.003.0001

CONTENIDO

	<i>Pag.</i>
El Cáncer según los Conceptos de Hanahan y Weinberg	1
Introducción	1
Parte 1: Mantener la Señalización Proliferativa	15
Parte 2: Evasión a Supresores de Crecimiento	27
Gen proteína p53	30
Pten gen y proteína	31
Otros genes supresores de tumores	33
Virus, oncogenes y genes supresores de tumores	34
Parte 3: Resistencia a la Muerte Celular	37
Mecanismos de muerte celular	39
Apoptosis	41
Necrosis	53
Ferroptosis	54
Catástrofe Mitótica	55
Senescencia	58
Anoikis	58
Parte 4: Inmortalidad Replicativa - Reproducirse sin Límites	65
La telomerasa como blanco terapeutico	70
Parte 5: Inducción a la Formación de Nuevos Vasos (Angiogénesis)	75
Respuesta a la hipoxia	76
Tratamientos	81
Parte 6: Activación de Invasión y Metástasis	89
Cómo se inicia la migración	90
Paget y el concepto de semilla y suelo	95
Metastogenes y genes antimetastasis	102
Parte 7: Desregulación Bioenergética	105
Algunos principios básicos del metabolismo tumoral	106
¿Por qué hay cambios metabólicos en el cáncer?	107
Hipoxia	110
p53	113

	<i>Pag.</i>
El balance energético	115
Metabolismo lipido en cancer	121
ACC en cáncer	125
FAS, el fenotipo lipogénico y el cáncer	126
ATP citrato liasa	128
Regulación de las SREBP	128
Metabolismo de la glutamina	128
Parte 8: Evasión de los Ataques Inmunitarios	137
PD1/PD-L1 (CD279/CD274)	146
Parte 9: Inestabilidad Genómica y Mutación	153
Inestabilidad cromosomal	156
Inestabilidad genómica en el cáncer	156
Hipoxia e inestabilidad genética	158
Parte 10: Inflamación Protumoral	163
Inflamación que precede al tumor maligno y puede causarlo	164
Inflamación producida por el tumor maligno y que facilita su progresión	169
Parte 11: Inversión del Gradiente de pH Intracelular / Extracelular	175
Importancia del pH a nivel bioquímico	177
Mecanismos que producen la inversión del gradiente de pH	179
Aumento de la producción de lactato	182
Exportadores de protones	184
Bomba de protones	184
Efectos producidos por la inversión del gradiente de pH	188
Acidez extracelular	188
Resistencia a múltiples fármacos y el microambiente ácido del tumor	188
Alcalinidad intracelular	190
Revirtiendo el pH invertido	191
Parte 12: Conclusiones	201
El estroma tumoral	202
Plasticidad tumoral	202
Reprogramación epigenética	203
El microbioma polimórfico (la microbiota)	205
Las células senescentes	207

Cuadernos de Oncología Molecular

Fascículo 3

El Cáncer según los Conceptos de Hanahan y Weinberg

Tomás Koltai
Larry Fliegel

Introducción

El cáncer es una enfermedad genética¹. Recién en la década de 1960 se alcanzó este conocimiento. En realidad, sería más cercano a la realidad decir que los cánceres tienen un origen genético y no son una sola enfermedad, sino una multiplicidad de enfermedades diferentes que comparten mecanismos comunes que conducen a la proliferación, la invasión de tejidos, eventualmente a la metástasis, y si no se tratan, o incluso con tratamiento, hasta la muerte. Este conjunto común de características de diferentes tipos de cáncer fue resumido de manera didáctica y clara por Hanahan y Weinberg en sus “*Hallmarks of Cancer*”. Seguiremos sus pasos para analizar la biología básica de las células cancerosas a través de sus diferencias con las células normales. La mayoría de las células cancerosas, independientemente de su origen, muestran las características enumeradas por Hanahan y Weinberg. Así, aunque los cánceres sean diferentes, siguen utilizando los mismos mecanismos para llevar a cabo su destino. Diferentes tumores con un genotipo diferente terminan mostrando un fenotipo muy

similar porque todos usan los mismos mecanismos (características distintivas). Cada cáncer, si bien puede compartir características con otros cánceres, es completamente diferente, por lo que no existe un traje de tamaño único que se ajuste a todos los cuerpos. Esto explica la diversidad de tratamientos que deban emplearse, aunque todos ellos converjan sobre fenotipos compartidos. El segundo concepto que enfatizaremos en esta sección es que los tumores no son solo una masa de células transformadas, sino una organización biológica compleja y no caótica que sigue ciertos algoritmos que poco a poco se van develando. Precisamente, las señales de identidad del cáncer son la prueba de estos algoritmos y es necesario un conocimiento profundo de los mismos para poder implementar un tratamiento integral de estas enfermedades. El advenimiento de los tratamientos dirigidos hizo más necesario que nunca que el oncólogo fuera consciente de los mecanismos moleculares del funcionamiento del cáncer. Debido a la complejidad de los temas que aquí se tratan, pensamos que la mejor manera de hacerlos fácilmente comprensibles era mediante el uso de ilustraciones, en algunos casos usando diagramas muy simples y en otros casos usando otros más complicados.

Antecedentes históricos

El cáncer se conoce desde que la humanidad comenzó a registrar la historia. Inicialmente, no era un problema de salud pública, porque en la antigüedad había pocos problemas de salud pública, a excepción de la lepra. La vida promedio era corta, por lo que pocas personas alcanzaban la edad en que se desarrollan la mayoría de los cánceres. Ahora, con la esperanza de vida en aumento constante en la mayoría de las sociedades desarrolladas, el cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte, ligeramente por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En el siglo XXI la proporción de población en riesgo ha aumentado notoriamente y probablemente superará el riesgo cardiovascular en las próximas dos décadas.

Desde hace más de siglo y medio se sabía que los tumores malignos están formados por células y sustancia intersticial. Al principio, solo llamaba la atención el aspecto celular. Sin embargo, en los últimos veinte años se ha demostrado que el estroma (células no malignas y sustancia intersticial) es un tema importante en el desarrollo y progresión tumoral. A estos hay que añadir los aspectos inmunológicos que han mostrado sorpresas terapéuticas positivas en la última década. Tanto las células malignas como el estroma

tienen características diferentes a las que se encuentran en los tejidos normales. Desde la morfología hasta la función, pasando por los mecanismos moleculares, el metabolismo y los resultados de los tratamientos, estas diferencias constituyen la biología del cáncer. Desde sus orígenes, la investigación del cáncer ha sido una búsqueda permanente de estas diferencias con la expectativa de que su identificación permitiría vías terapéuticas eficientes.

Las causas del cáncer siguieron siendo un misterio hasta la década de 1960. Había sustancias químicas, radiaciones y virus que se sabía que producían cáncer, pero se desconocía cómo desencadenaban el cáncer. Fue necesario develar la estructura del ADN en la década de 1950 y los primeros pasos descubriendo cómo funcionaban los genes para finalmente concluir que las sustancias químicas, las radiaciones, los virus, los procesos inflamatorios crónicos y la herencia, inducían el cáncer alterando los genes. Así, el cáncer es un grupo de enfermedades genéticas en las que una serie de “errores” genéticos inducidos o heredados transforman progresivamente las células normales en células tumorales.

La mayoría de los tumores malignos, alrededor del 92%, no son hereditarios y no tienen relación con la herencia. Hay un grupo de aproximadamente un 5 a un 8% (varía según los distintos autores) en el que la herencia juega un papel capital. Ejemplos de cánceres hereditarios son la enfermedad de Li-Fraumeni, el síndrome de Lynch, las mutaciones hereditarias de BRCA1 y BRCA2, la poliposis adenomatosa familiar hereditaria, entre otros. La herencia no es lineal, en el sentido de que no es el cáncer lo que se hereda, sino la predisposición a ciertos cánceres (Ver **Tabla 1** al final del capítulo).

Lo que hace cien años se llamaba cáncer, era una enfermedad caracterizada por la presencia de un tumor, un bulto, es decir, una masa de células. Un paso más allá fue el reconocimiento de algunas enfermedades hematológicas como cánceres en los que no hay tumor sino una red difusa de células malignas como en la leucemia (el bulto es una especie de red difusa). Nuestro próximo paso es entender que cuando un cáncer aparece clínicamente, en realidad es el resultado final de procesos largos y complicados que han cambiado la biología “normal” de una o más células en biología “cancerosa”. Este concepto también incluye la idea básica de que el cáncer no es una enfermedad

sino una multiplicidad de enfermedades que comparten un mecanismo de desarrollo común.

Esencialmente, la biología del cáncer implica dos aspectos:

- a. el estudio de estos mecanismos compartidos utilizados por diferentes tumores: por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas es bastante diferente de un cáncer de próstata; sin embargo, ambos son cánceres, son enfermedades diferentes que comparten un mecanismo común que conduce a un proceso maligno: el cáncer;
- b. el estudio de las alteraciones genéticas que conducen a la activación de estos mecanismos compartidos.

Entonces, ¿qué comparten los cánceres?

Comparten un conjunto común de mecanismos que se ha discutido en los artículos fundamentales de Hanahan y Weinberg sobre las características del cáncer. El cáncer es una enfermedad genética. Diferentes tipos de cáncer pueden tener diferentes genes afectados, pero todos tienen uno o más (generalmente más) genes afectados. Los cambios genéticos en el cáncer determinan un conjunto común de comportamientos como la proliferación, la invasión, la inmortalidad celular, la resistencia a la muerte y todas las características que Hanahan y Weinberg sistematizaron en sus dos publicaciones. (**Figura 1**).

Sin embargo, debe quedar claro que no cualquier mutación induce cáncer. Hay mutaciones específicas que conducen al cáncer, mientras que otras no. Como discutiremos más adelante, estas mutaciones específicas deberían afectar genes conocidos como protooncogenes y/o genes supresores de tumores para desencadenar el cáncer. Una mutación en la parte no codificante o reguladora de un gen no tendrá ningún efecto. Una mutación en alguno de los genes que codifican el color del iris podrá modificar el color pero no desencadenará un cáncer. En cambio una mutación que inactive la función GTPasa del gen RAS tendrá altas posibilidades de inducir un tumor maligno.

La otra condición para el desarrollo del cáncer es la suficiencia de la mutación. (**Cuadro 1**). Esto significa que, en algunos casos, la mutación de un alelo es suficiente

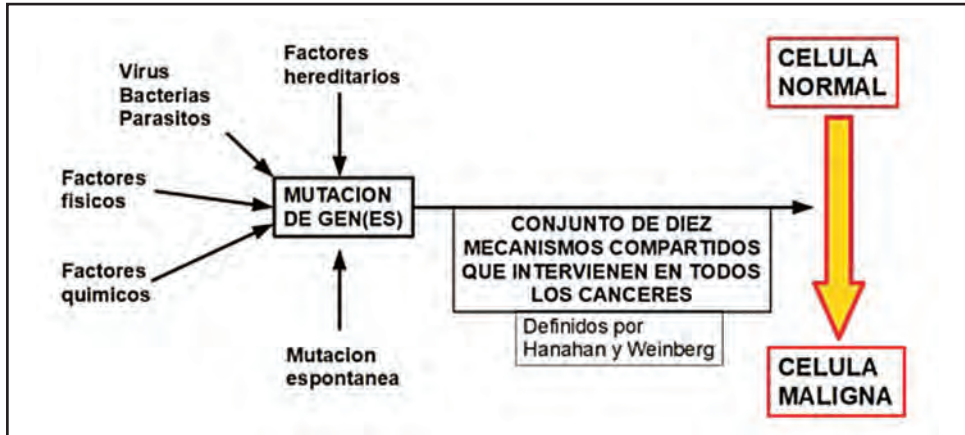
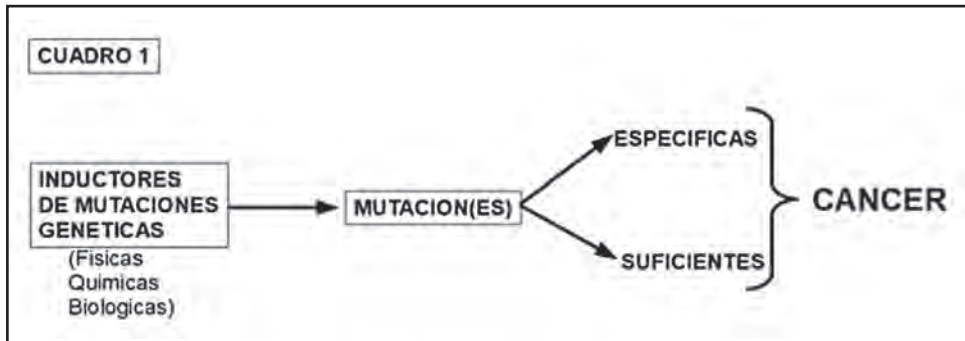


Figura 1. *Hasta la década de 1960, la gran búsqueda era la causa del cáncer. En los últimos cincuenta años se hizo evidente que el cáncer es una enfermedad genética y todas las circunstancias productoras de cáncer actúan a través de los genes. Los diferentes cánceres son todas enfermedades genéticas que comparten el conjunto de mecanismos comunes que transforman una célula normal en maligna. Los cánceres pueden diferir, pero los mecanismos de desarrollo y progresión son compartidos y se agrupan en las diez características descritas por Hanahan y Weinberg.*



Cuadro 1.

para provocar el cáncer (por ejemplo, la mutación RAS), mientras que en otros casos, ambos alelos del gen deben modificarse. Por ejemplo, una mutación de un alelo del gen Rb, que conduce a la pérdida de su función, no es suficiente para desarrollar un retinoblastoma. Sin embargo, si ambos alelos Rb tienen mutaciones de pérdida de función, se desarrollará un retinoblastoma.

Un caso diferente es el cáncer de colon que requiere varios genes mutados para evolucionar hacia la malignidad.

Se ha encontrado que las células normales pueden tener muchas mutaciones silenciosas (sin efecto alguno) o no silenciosas (producen algún efecto, ej. color de ojos) y sin embargo, no devienen en cáncer². Esto se debe a que estas mutaciones no afectan específicamente aquellos genes que participan en una eventual malignización.

Los conceptos de Hanahan y Weinberg

En 1999, Robert Weinberg y Douglas Hanahan, dos prestigiosos y experimentados investigadores del cáncer se reunieron al final de una conferencia y después de una larga conversación llegaron a la conclusión de que la biología del cáncer implicaba un conjunto confuso de conceptos en los que no existía un orden claro prevaleciente. En resumen, la biología del cáncer casi no tenía reglas y menos algoritmos³. Se consideraba que el cáncer era un proceso caótico de proliferación, invasión, metástasis y muerte.

Sin embargo, investigaciones recientes en ese momento habían demostrado que el cáncer no era un proceso caótico y que había ciertas reglas que seguían todos los tumores malignos, sin importar su tejido de origen. En 2001, Weinberg y Hanahan publicaron su influyente revisión: "*The Hallmarks of Cancer*", un conjunto común de reglas que juegan un papel en todos los tipos de cáncer. Diez años después completaron esa primera obra con una segunda publicación^{4,5}. Estos dos artículos no decían nada que no se supiera, pero introducían un orden didáctico que ayudaba a entender qué es el cáncer. Esto significa que introdujeron orden donde prevalecía el caos. Hanahan y Weinberg establecieron ocho características y dos factores habilitadores como actores clave en el desarrollo y la progresión del cáncer. Podemos considerarlos como los diez sellos distintivos.

Pero, ¿qué es un sello distintivo?

Un sello es una característica biológica de la célula cancerosa que permite distinguirla de una célula normal. La mayoría de los tumores, tarde o temprano, exhiben muchas o todas las características de los diez sellos (*hallmarks* en inglés) (Figura 2).

Siguiendo la definición de Fouad y Aanei⁶: “el objetivo de las características distintivas es proporcionar un marco organizativo de las propiedades celulares descubiertas durante la transformación de células (fenotípicamente) normales, ya sea que dicha transformación se detenga en una etapa de crecimiento benigno o continúe en la dirección de un malignidad más evolucionada y amenazante. Por lo tanto, elegimos una perspectiva evolutiva sobre la teoría de la mutación en la que la carcinogénesis es un proceso dinámico que podría iniciarse (y terminar) dentro de la vida útil de las células, con la manifestación de características del cáncer que emergen a lo largo de ese viaje”.

Hanahan y Weinberg no dijeron nada que no se supiera a la fecha de sus publicaciones. Lo que hicieron fue poner orden donde no lo había. Desde el caos se insinuaron una serie de algoritmos compartidos por los diferentes tumores malignos.

Este enfoque algorítmico que se insinúa en sus dos publicaciones, no solo tiene un enorme valor para entender el cáncer desde una visión integradora, sino también planificar el tratamiento acorde a ello.

Conceptos básicos con los que Hanahan y Weinberg fundamentan su enfoque

- El cáncer es una enfermedad que implica cambios dinámicos en el genoma.
- En un futuro próximo habrá un cambio conceptual del cáncer.
- El desarrollo de todos los tipos de células tumorales humanas se rige por un CONJUNTO COMÚN DE REGLAS como las implícitas en las ocho capacidades adquiridas y los dos factores facilitadores enumerados en su revisión.

- Este conjunto común de reglas gobierna la transformación de células normales en cánceres malignos.
- Tal simplificación se deriva directamente de las enseñanzas de la biología celular que prácticamente en todos los mamíferos las células llevan una maquinaria molecular similar que regula su proliferación, diferenciación y muerte.
- Las células tumorales están invariablemente alteradas en múltiples sitios, habiendo sufrido disrupción a través de lesiones tan sutiles como mutaciones puntuales y tan evidentes como cambios en el conjunto cromosómico.
- Las observaciones de modelos humanos y animales muestran que el desarrollo del tumor procede a través de un proceso formalmente análogo a la evolución darwiniana, en el que una sucesión de cambios genéticos, en que cada uno confiere al otro diversas ventajas de crecimiento, conduce a la conversión progresiva de células humanas normales en células cancerosas.

En esta introducción de Hanahan y Weinberg se describe un progreso evolutivo del cáncer a partir de una lesión genética (mutación) en el que se va de malo a peor. Y efectivamente, así sucede en la mayoría de los tumores malignos (evolución Darwiniana de los tumores malignos). Sin embargo existen algunos tumores en los que, al menos inicialmente, el tumor se instala a partir de la mutación y no requiere posteriores cambios para expresar toda su malignidad. Este es el caso del retinoblastoma, donde la mutación de los dos alelos del gen Rb instala plenamente el tumor. Luego en una etapa más tardía, pueden producirse mutaciones accesorias que empeoran la evolución. Pero el tumor puede prescindir de ellas. Podemos considerar al retinoblastoma como la excepción que confirma la regla.