

ENCUENTROS CON LA
CIENCIA
Del macrocosmos al microcosmos



Los contenidos de este libro se publican bajo la licencia
Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 3.0
de **Creative Commons**
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>)

www.encuentrosconlaciencia.es

¿Cómo se desarrolla un cáncer?: la célula fuera de control

Dr. José Lozano Castro, investigador del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Málaga

¿Qué es el cáncer?

El origen de la palabra cáncer se remonta al siglo V a.C. El médico griego Hipócrates (460-370 a.C.), considerado el padre de la medicina moderna, fue el primero en utilizar la palabra *karkinoma*, derivada de *karkinos* ('cangrejo', en griego) para describir unos extraños «bultos» ('tumor', en latín) que observaba en algunos pacientes y que invadían los órganos sanos mediante prolongaciones similares a las patas de un cangrejo. Posteriormente, la traducción del vocablo griego *karkinos* al latín *cancer* originó la palabra que ha permanecido hasta nuestros días.

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, por detrás tan sólo de las enfermedades cardiovasculares. No se trata de una única enfermedad, sino que existen más de 100 tipos de cánceres, todos ellos enfermedades distintas entre sí con causa, evolución y tratamientos específicos para cada una. Ello se debe, principalmente, a la variedad de tipos celulares que existen en nuestro organismo, todos ellos susceptibles de transformarse y dar lugar a un cáncer. A pesar de esta variedad, todos los cánceres tienen una característica común: se originan por el crecimiento descontrolado de las células «anormales» que forman el tumor original. Tras un periodo de tiempo variable, algunas células del tumor diseminan por vía sanguínea o linfática a órganos distantes donde anidan y dan lugar a tumores secundarios o metástasis. El proceso de división celular es absolutamente neces-

rio para la formación de un organismo pluricelular como el nuestro, ya que las células deben multiplicarse para dar lugar a los tejidos y órganos que nos constituyen. También es necesario que se dividan para reemplazar a las células que se pierden por daño físico (heridas) o por envejecimiento. De hecho, en nuestro organismo se producen alrededor de mil millones de divisiones celulares cada día. Por tanto, el proceso de división celular debe estar finamente regulado para que las células se dividan únicamente cuando lo necesitan. Cuando alguno de los mecanismos de control falla y las células se dividen incontroladamente, el resultado final es una masa celular o tumor.

Los tumores se originan a partir de una sola célula con alteraciones genéticas, y su desarrollo es un proceso complejo que transcurre en fases. Se estima que un tumor primario (el que es detectable en la clínica por las técnicas de imagen) tarda unos cinco años en formarse. En el transcurso de ese tiempo, la célula tumoral inicial se habrá dividido entre 25 y 30 veces generando una pequeña masa de aproximadamente un gramo de peso y unos mil millones de células.

Llegados a este punto, es importante recordar que no todos los tumores son cánceres y, por lo tanto, no todos los tumores suponen un peligro para la vida. Hay tumores benignos, como las verrugas o los lunares, que no son cánceres, y tumores más agresivos o malignos, con capacidad metastásica, que suponen un serio peligro para la vida (Fig. 1). La clasificación en una u otra categoría se realiza tras el análisis bajo el microscopio de una biopsia del tumor, en función a su grado de agresividad en el crecimiento. Así, los tumores que crecen localmente sin invadir los tejidos adyacentes son clasificados como benignos, mientras que los que invaden los tejidos cercanos y originan metástasis se identifican como malignos. Entre los extremos de tejido completamente normal y tejido muy maligno existe una gran variedad de estadios intermedios que, generalmente, corresponden a poblaciones de células que evolucionan hacia una mayor capacidad invasiva (mayor malignidad). De hecho, la mayoría de los tumores primarios que aparecen en humanos son benignos y no suponen peligro para la salud, excepto en los raros casos en los que su crecimiento obstruye algún órgano vital. Algunos tumores benignos también pueden causar problemas clínicos al liberar niveles muy elevados de hormonas que

alteran la homeostasis del cuerpo (por ejemplo, un adenoma de pituitaria puede producir un exceso de hormona del crecimiento y provocar acromegalia). En cualquier caso, las muertes provocadas por tumores benignos son infrecuentes. La inmensa mayoría (90%) de las muertes relacionadas con cáncer son consecuencia de la aparición de tumores malignos y, más concretamente, de las metástasis originadas por estos tumores.

Inicialmente, las células del tumor se caracterizan porque se dividen más rápidamente que las células sanas del tejido circundante; sin embargo, morfológicamente, son muy parecidas. Como consecuencia de esta mayor proliferación, aparece una hiperplasia o zona de engrosamiento del tejido por la acumulación de un exceso de células. Las hiperplasias no son malignas y, además, no tienen por qué ser de origen tumoral (por ejemplo, un callo). Cuando, además de una mayor división celular, las células cambian sus características morfológicas y el tejido se desorganiza perdiendo su estructura original, hablamos de displasia. Una lesión displásica supone mayor riesgo que una hiperplásica, pero no es una lesión maligna. Ejemplos de displasia son las verrugas y los pólipos, originados por una hiperproliferación tan excesiva que la masa celular resultante adquiere un tamaño visible a simple vista. Sin embargo, si los miramos al microscopio observaremos que, aunque su estructura tisular está desorganizada (displasia), las células del tumor no llegan a invadir las capas de tejido subyacente.

Esto es muy importante pues, mientras el tumor permanezca en esa situación de «aislamiento» no supone un serio peligro para la salud. El factor crítico que hace que un tumor crezca por encima de los límites mencionados e invada los tejidos sanos que lo rodean es la adquisición de nuevos vasos sanguíneos que le aportan el oxígeno y los nutrientes necesarios para que las células del tumor continúen dividiéndose. Este proceso se denomina **angiogénesis**¹. De hecho, si un tumor no se vasculariza no supone un riesgo para la salud. La angiogénesis tiene una relevancia fundamental en la progresión tumoral ya que, además de proporcionar nutrientes al tumor, facilita la diseminación de células tumorales a través de la sangre o del sistema linfático.

El cáncer puede originarse casi en cualquier parte del cuerpo y, de hecho, los tumores se clasifican según el tipo celular en el que se originan. La mayoría de los tumores humanos se originan a partir de tejido epitelial. Los epitelios son capas de células que recubren las paredes de las cavidades internas de nuestro organismo o, en el caso de la piel, forman la cubierta externa del cuerpo. En los epitelios se originan los cánceres más comunes: los **carcinomas**, responsables de más del 80% de las muertes por cáncer en el mundo desarrollado. En esta categoría se incluyen todos los tumores que se generan en el epitelio del tracto digestivo, así como los de piel, mama, páncreas, pulmón, hígado, ovarios, vesícula y vejiga. La relevancia de este tipo de tumores es muy evidente si tenemos en cuenta que los tres cánceres de mayor incidencia (pulmón, mama y colon) pertenecen a esta categoría, representando casi la mitad de casos a nivel mundial. A su vez, entre los carcinomas, podemos diferenciar los **carcinomas de células escamosas**, que se originan en los epitelios con función protectora (por ejemplo, la piel o el esófago) y los **adenocarcinomas**, que se originan en epitelios especializados en la secreción (por ejemplo, mama o páncreas). El resto de tumores malignos no epiteliales se clasifican, según su procedencia, en tres grupos principales: los que se originan en células del tejido conectivo (por ejemplo, hueso y músculo) se denominan **sarcomas**; los que surgen en los tejidos hematopoyéticos (formadores de sangre) se denominan **leucemias** o **linfomas** -según si las células afectadas son los glóbulos blancos de la sangre o los glóbulos blancos del sistema linfático-; y los que se originan en células del sistema nervioso se agrupan bajo el nombre de **tumores neuroectodérmicos**. En la Fig. 2 se resumen algunos de los tipos de tumores más frecuentes en cada uno de los grupos mencionados.

Aunque la mayoría de los tumores pueden incluirse en una de las cuatro categorías mencionadas (carcinomas, sarcomas, cánceres hematopoyéticos y tumores neuroectodérmicos), existen otros dos tipos cuyas características no encajan bien en ninguna de ellas. Se trata del **melanoma** -cáncer de los melanocitos, las células que producen el pigmento de la piel cuyo origen es, en realidad, neuronal- y el **carcinoma de pulmón de células pequeñas**. En este último caso, las células malignas se parecen más a células neurosecretoras -cuyo origen embrionario es también la cresta neural- que a células epiteliales, como cabría esperar

por su localización. Este cambio en las características de diferenciación de un tipo celular determinado se denomina **transdiferenciación** y tiene una enorme importancia en cáncer, ya que la malignidad de un tumor reside en la capacidad de algunas de sus células de invadir el tejido sano adyacente e infiltrarse en los vasos sanguíneos para viajar a órganos distantes donde asentarse y crecer dando lugar a un tumor secundario o metástasis. Pues bien, para que las células de origen epitelial de un carcinoma sean capaces, por ejemplo, de invadir el tejido vecino, deben alterar sus características celulares mediante la expresión de genes que habitualmente no expresaban y que, sin embargo, sí son expresados por las células no epiteliales del tejido conectivo que rodean al tumor (células mesenquimáticas). Es decir, algunas células tumorales pueden alterar su programa genético de diferenciación para «reprogramarse» en un tipo de célula diferente con capacidad migradora e invasiva. Este cambio en el fenotipo celular se denomina transición epitelio-mesénquima (TEM).

A pesar de estos cambios en su comportamiento, en la inmensa mayoría de los casos las células cancerosas mantienen características morfológicas propias de las células normales de las que proceden. Gracias a ello, es posible determinar el origen de un tumor tras el análisis al microscopio de una biopsia y clasificar el cáncer en uno de los más de 100 tipos que existen. En contadas ocasiones, sin embargo, las células del tumor se han desdiferenciado tanto que el análisis al microscopio no es suficiente para determinar el tipo de cáncer. Estos tumores, que únicamente suponen un 1% del total, se denominan **anaplásicos**.

La base molecular del cáncer: ADN y mutaciones

Las células normales pueden transformarse en células tumorales por la aparición de mutaciones (cambios) en su material genético, es decir, en las moléculas de ADN (ácido desoxirribonucleico) que forman sus cromosomas. Los humanos tenemos 46 cromosomas, 23 procedentes de la madre y 23 del padre. Esto es así en todas las células de nuestro organismo excepto en los óvulos y espermatozoides, que sólo contienen una copia de cada cromosoma. De esta manera, cuando los 23

cromosomas de un óvulo y los 23 de un espermatozoide se fusionan durante la fecundación, dan lugar a una nueva célula (huevo o cigoto) con dos copias de cada gen (46 cromosomas).

La estructura del ADN fue descrita en 1953 por los investigadores James Watson y Francis Crick, que recibieron el premio Nobel por este descubrimiento. Gracias a ellos sabemos que la molécula de ADN está formada por dos cadenas entrecruzadas que constituyen la famosa estructura en doble hélice, fácilmente reconocible por su forma en «escalera de caracol». Siguiendo con este símil, los «peldaños» de la escalera lo formarían la sucesión de unas moléculas particulares denominadas nucleótidos. El ADN de todos los organismos se construye únicamente con 4 tipos de «peldaños» o nucleótidos que, para simplificar, se denominan A, T, G y C. Pues bien, el total de ADN que hay en una célula humana, es decir, la suma del ADN de los 46 cromosomas, es una escalera de unos 3000 millones de peldaños o, dicho en lenguaje científico, el genoma humano está formado por unos 3000 millones de nucleótidos. Por tanto, Las instrucciones necesarias para construir un ser humano están escritas en un libro de 3000 millones de letras.

Hoy sabemos que no todas esas letras son informativas, muchas están mezcladas aleatoriamente en grandes párrafos que, en principio, no significan nada, pero que podrían estar realizando alguna función estructural que no conocemos en profundidad. Por el contrario, una enorme cantidad de nucleótidos están ordenados formando «palabras» en un idioma que la célula entiende: son los genes. Un gen es un fragmento de ADN cuya secuencia de nucleótidos contiene la información necesaria para la síntesis de otras macromoléculas con funciones celulares específicas, por ejemplo proteínas. El gen es la unidad básica de almacenamiento de información. Es también la unidad básica de herencia, al transmitirse de padres a hijos. El conjunto de genes de una especie se denomina genoma.

El cáncer es una enfermedad genética en el sentido de que es producida por alteraciones moleculares en los genes, particularmente en aquellos que están relacionados con la proliferación celular. Esas alteraciones se denominan mutaciones y consisten, esencialmente, en

Tumor benigno	No invade tejidos No metastatiza Bajo riesgo
Tumor maligno (cáncer)	Sí invade tejidos Sí metastatiza Alto riesgo

Clasificación de tumores. No todos los tumores son cánceres

cambios por sustitución, eliminación o adición de nucleótidos en la secuencia de los genes de manera que cambia la información que codifican. En este punto, es importante aclarar que las alteraciones genéticas asociadas a tumores son casi siempre de tipo somático, es decir, se adquieren durante la vida del individuo y no por herencia. Por tanto, aunque el cáncer sea una enfermedad genética, ello no implica que sea hereditaria. De hecho, sólo un pequeño porcentaje de cánceres se debe a la herencia de mutaciones dominantes (aquella que domina sobre la función del gen normal) en genes implicados en el control de la división celular. Así, por ejemplo, se conocen mutaciones hereditarias que predisponen a cáncer de colon (genes APC), de mama u ovario (genes BRCA1, BRCA2 y TP53), de piel (genes p16 y CDK4). Las mutaciones hereditarias, también denominadas «mutaciones de la línea germinal», son heredadas de uno de los progenitores a través de los espermatozoides o de los óvulos y, en consecuencia, se encuentran en todas las células del organismo adulto. Lo más frecuente, sin embargo, es que las mutaciones ocurran de modo espontáneo -durante el proceso de división celular- o por la acción de agentes externos que dañan el genoma de las células. Si la consecuencia final del daño es un cáncer hablamos de agentes carcinógenos. Por el contrario, las mutaciones espontáneas son consecuencia del propio proceso de división celular y ocurren continuamente en nuestro organismo.

Como ya hemos indicado, los órganos se forman por proliferación de células especializadas. En cada ciclo de división, el genoma de una célula debe duplicarse para que la información genética se conserve en la célula progenitora y, al mismo tiempo, se transmita a la descendencia. Es obvio que la fidelidad del proceso de duplicación de las

moléculas de ADN que portan los genes debe ser muy elevada para evitar errores (mutaciones) en las «instrucciones» que se transmiten a las células hijas. Para minimizar esos errores, las células cuentan con dos tipos de proteínas especializadas, denominadas enzimas, enormemente eficientes: unas se encargan de copiar el ADN y otras de corregir los errores que las primeras pudieran cometer. De esta manera, la célula que se va a dividir se asegura de que la información genética que transmitirá a la célula hija es idéntica a la suya. Se ha calculado que la tasa de error durante la división celular es de 10^{-6} mutaciones/gen/división. Teniendo en cuenta que el cuerpo humano adulto consta de unos 100 billones de células y que éstas se dividen unos 10.000 billones de veces a lo largo de la vida, es probable que se produzcan, en cada gen, en torno a 10.000 millones de mutaciones en distintas ocasiones durante el periodo vital de cada ser humano.

A la vista de estas cifras, lo realmente increíble es que la incidencia de cáncer y otras enfermedades de origen genético no sea mayor. Esto es debido, en esencia, a la existencia de las enzimas de reparación ya mencionadas, que son enormemente eficaces en la eliminación de mutaciones espontáneas. También existen mecanismos de control a nivel celular para los casos en los que los sistemas de reparación de daño en el ADN no consiguen eliminar todas las mutaciones. En estas situaciones los denominados genes supresores de tumores juegan un papel esencial, pues impiden la proliferación de células portadoras de mutaciones oncogénicas. El gen supresor de tumores prototipo es p53, conocido como «el guardián del genoma», en virtud de su importante papel en el control del ciclo celular. Así, por ejemplo p53 provoca el suicidio celular o apoptosis en aquellas células en las que el daño genético no puede ser reparado evitando así la proliferación de células susceptibles de dar lugar a un tumor.

Los genes mutados en cáncer se agrupan en las siguientes categorías: i) oncogenes, ii) supresores de tumores y iii) genes de reparación. Los oncogenes son genes cuya función normal es necesaria para el crecimiento normal de las células pero que, al modificarse por la ad-

¹Ver capítulo 11

Células epiteliales	→	CARCINOMAS
Óseas/musculares	→	SARCOMAS
Células de la sangre	→	LEUCEMIAS
Células de la linfa	→	LINFOMAS
Células nerviosas	→	GLIOMAS

Tipos de tumores según su origen celular.

quisición de mutaciones, provocan su división descontrolada. Dos oncogenes frecuentemente mutados en tumores humanos son *Ras* y *Myc*. Los genes supresores de tumores funcionan a la inversa que los oncogenes: frenan el crecimiento de las células que han sufrido una transformación oncogénica. Las mutaciones inactivadoras de los supresores de tumores provocan, por tanto, la pérdida de esta función de «frenado» de los estímulos oncogénicos. Los supresores de tumores más frecuentemente mutados en cáncer son *p53* (en el 50% de todos los tumores), *Rb* y *p16*. Los genes reparadores son los que se encargan de corregir los errores producidos en la secuencia del genoma durante su duplicación o por acción de los carcinógenos. Se han identificado mutaciones en algunos de estos genes que provocan su inactivación y, por tanto, su incapacidad de reparar el daño genético.

Además de mutaciones en estos tres tipos de genes, más del 95% de todos los tipos de cáncer tienen activada una enzima denominada telomerasa (también conocida como la «enzima inmortalizante»). Los telómeros son unas secuencias de ADN que existen en los extremos de los cromosomas y que se van acortando con cada división celular de manera que, cuando se agotan, la célula deja de dividirse. Los telómeros, por tanto, funcionan como una especie de reloj biológico que informa a la célula de cuántas veces se ha dividido. La telomerasa es la enzima que genera los telómeros, y en células sanas está inactivada ya que, en caso contrario, la división celular no tendría límite. Sin embargo, en la inmensa mayoría de las células cancerosas la telomerasa está activa, confiriéndoles inmortalidad y, por tanto, la capacidad de dividirse sin límite.

En resumen, para que una célula se transforme en tumoral se requieren, como mínimo las siguientes alteraciones: mutación oncogénica de *Ras*, inactivación de los supresores de tumores *p53/Rb* y activación de la telomerasa.

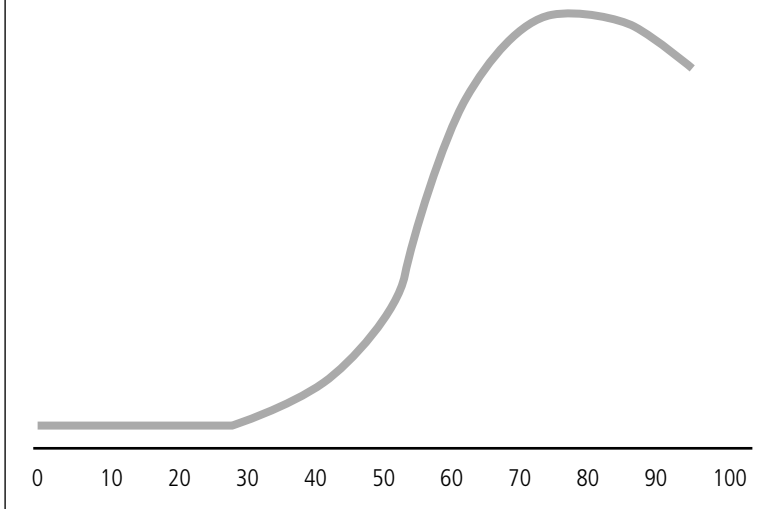
Un poco de historia: el descubrimiento de los oncogenes

A finales del siglo XIX la naturaleza biológica del cáncer era desconocida y, de hecho, algunos científicos llegaron a pensar que se trataba una enfermedad infecciosa. Una de las primeras observaciones que los médicos constataban era que la incidencia del cáncer aumentaba con la edad. Es decir, el cáncer era más frecuente en personas de mayor edad y muy poco frecuente en niños. Para explicar estos datos, el investigador Lewis Thomas (1913-1993) propuso la hipótesis de la «vigilancia inmune». Según esta hipótesis, el sistema inmune de los individuos jóvenes sería capaz de reconocer y eliminar las células cancerosas mientras que, en personas de más edad, el sistema inmune estaría algo debilitado: sería menos eficaz para «luchar» contra el cáncer.

Sin embargo, el estudio de otra enfermedad, la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) hizo que esta hipótesis fuera descartada. A los niños que padecen esta enfermedad también se les conoce como «niños burbuja» ya que, al carecer de un sistema inmune maduro, deben permanecer continuamente encerrados en un ambiente estéril y aislado del exterior para evitar infecciones. Curiosamente, estos niños no sufren una mayor incidencia de cáncer si los comparamos con niños sanos de edades parecidas. Puesto que estos enfermos carecen de sistema inmune funcional, si la teoría de Lewis fuera cierta deberían ser más propensos a desarrollar cáncer. Por tanto, la teoría de la vigilancia inmune no parecía adecuada para explicar el aumento de la incidencia del cáncer con la edad. Para dar una respuesta a esta pregunta, serían necesarios varios descubrimientos claves tanto en el campo de la epidemiología como en el biología molecular.

En 1911, el patólogo Francis Peyton Rous, que trabajaba en el Instituto Rockefeller de Nueva York, identificó el primer virus causante

Cáncer y envejecimiento



Aumento de la incidencia del cáncer con la edad. La incidencia es mayor con la edad, es decir; es más probable padecer cáncer en edad adulta que durante la juventud y más probable en la vejez que durante la madurez. La explicación es sencilla: mientras más tiempo vive un organismo, más ocasiones tiene de estar expuesto a agentes carcinogénicos y de sufrir daño en su genoma. La acumulación de mutaciones no reparadas en genes clave para el control del ciclo celular puede provocar, al cabo de muchos años, la aparición de un tumor. Esta gráfica es esencial para comprender la tremenda importancia que tiene la educación preventiva pues, a la vista de la misma es obvio que el mejor y más sencillo "tratamiento" para el cáncer es adelantarnos a su aparición mediante la práctica de revisiones médicas que nos permitan identificar y eliminar el tumor en sus etapas iniciales.

de tumores. Este hecho, le supuso la concesión del premio Nobel en 1966 (¡con 87 años!) y, además, significó el establecimiento de las bases científicas para el inicio, años más tarde, de una frenética carrera por la identificación del primer oncogén humano en varios laboratorios americanos. Rous estaba investigando unos tumores que aparecían en las gallinas de un amigo granjero cuando se le ocurrió aislar uno de los tumores y triturarlo para separar las células. A continuación filtró el preparado a través de un tamiz o malla muy fina y utilizó el filtrado resultante para inyectar a docenas de gallinas sanas de la misma raza. La malla utilizada era tan fina que ni siquiera las bacterias podían atravesar los huecos de la misma. En consecuencia, todo lo que fuera de tamaño menor que una célula bacteriana atrave-

sería la malla, mientras que las células de la gallina y cualquier resto del tumor de mayor tamaño debía quedar retenido. Para su sorpresa, las gallinas inyectadas con el filtrado desarrollaron tumores similares al tumor original a partir del cual se preparó el inóculo. Rous concluyó que el agente causal de los tumores se encontraba en el propio tumor, y que su tamaño debía ser menor que las bacterias, por lo que podría corresponder a un virus (aunque, inicialmente, Rous lo designó simplemente como «agente tumoral»). En honor a su descubridor, este virus fue más tarde denominado *virus del sarcoma de Rous* (RSV).

Tras el hallazgo de Rous, numerosos oncogenes virales fueron identificados en animales, principalmente como causantes de leucemias y sarcomas. De hecho, muchos científicos aceptaron la idea de que el cáncer era causado por la infección de virus oncogénicos. Había, sin embargo, algunos datos que no cuadraban bien con esa visión, principalmente desde el campo de la epidemiología. Así, la aparición de casos de cáncer en humanos a nivel mundial no seguía en absoluto los patrones de las enfermedades contagiosas sino que, más bien, la distribución era totalmente aleatoria. El descubrimiento, en los años siguientes, de numerosas sustancias químicas con actividad carcinogénica y su relación con alteraciones en la molécula de ADN, cuya estructura había sido recientemente descrita por Watson y Crick, permitió dar una explicación a esta inconsistencia manteniendo, al mismo tiempo, la hipótesis del origen viral del cáncer. Es más, muchos investigadores pensaban que estos virus convivían habitualmente con los humanos, de manera similar a como lo hacen las bacterias sin causar ningún daño, y que en algún momento y de manera desconocida pero probablemente relacionada con la exposición a algún agente carcinogénico, estos virus se transformaban en oncogénicos y provocaban la aparición de un tumor. En realidad, hasta mediados de los años 70, los científicos se dividían entre los partidarios de aceptar un origen viral del cáncer y los que pensaban que los genes causantes del cáncer no procedían del exterior (virus) sino que se trataba de genes propios de las células que habían sido alterados por exposición a carcinógenos.

La solución al problema llegó en 1976 gracias a los trabajos de dos jóvenes investigadores, J. Michael Bishop y Harold Varmus, que continuaron investigando el virus descubierto por Rous. Utilizando las

potentes técnicas de biología molecular que comenzaban a desarrollarse en aquellos años, Bishop y Varmus, demostraron que el gen denominado *src*, perteneciente al genoma del RSV y responsable directo de la capacidad oncogénica del virus, no sólo se encontraba en las células tumorales de las gallinas infectadas, sino también en las células normales, no infectadas. Además, y esto era lo más sorprendente, las células de otros vertebrados, incluido el ser humano, poseían el gen *src* de modo natural en sus células. El gen viral, sin embargo, no era exactamente igual, sino que contenía una mutación en un solo nucleótido. Esa mutación era la que le confería su capacidad oncogénica. Es decir, el origen de los oncogenes virales era celular. Esto suponía una visión radicalmente distinta para la época de la génesis tumoral, e implicaba que durante el proceso de infección algunos virus le «roban» fragmentos de ADN a la célula infectada. En ocasiones, esos fragmentos del genoma celular contienen genes implicados en la proliferación que pueden sufrir mutaciones durante el ciclo vital del virus (de hecho, los virus tienen una tasa de mutación muy elevada). Si alguna de esas mutaciones es oncogénica, la posterior infección de células sanas por el virus provoca su transformación tumoral. El gen susceptible de ser oncogénico por mutación se denomina proto-oncogén.

El descubrimiento del origen celular de los oncogenes supuso, para Bishop y Varmus, la concesión del premio Nobel de Medicina en 1989. Siguiendo el camino iniciado por sus estudios, en los siguientes años se descubrieron numerosos proto-oncogenes relacionados con varios tipos de cáncer descritos en animales: *myc*, *myb*, *ras*, *fos*, *fms*, *fos*, *jun*, etc... Todos ellos correspondían a genes conservados en los animales vertebrados, incluidos los seres humanos. Aunque la función específica de esos genes desde el punto de vista molecular tardaría aún unos años en dilucidarse, la pregunta obvia a mediados de los 70 era: ¿cuál es el oncogén causante del cáncer en humanos?. La respuesta llegaría pocos años después gracias a las investigaciones de tres grupos americanos, uno de los cuales estaba liderado por un científico español.

Tras el descubrimiento de *src*, muchos investigadores razonaron que, de modo similar a lo que ocurría con el virus de Rous, los proto-oncogenes humanos podría sufrir mutaciones inducidas por la exposición

a carcinógenos y transformarse en oncogenes responsables de la aparición de tumores. De este modo comenzaron a analizar numerosas muestras de tumores humanos para estudiar el estado mutacional de *src*. Todos los esfuerzos fueron inútiles en este aspecto y no se obtuvieron evidencias de que *src* estuviera mutado en cáncer humano.

Como ocurre en muchas ocasiones en ciencia, el avance del conocimiento tuvo que ir paralelo al desarrollo de nuevas técnicas experimentales más apropiadas más potentes. En concreto, fueron las técnicas de transferencia de ADN las que permitieron a los investigadores aislar genes de interés e introducirlos en células aisladas y cultivadas en el laboratorio. El estudio de los cambios morfológicos y bioquímicos provocados en la célula receptora permitía asignar una función (o, al menos, un papel) a los genes aislados. En el caso que nos ocupa, los investigadores tomaban ADN de células que habían estado sometidas a la acción de carcinógenos y las introducían en células sanas cultivadas. Increíblemente, observaron que algunas de las células se transformaban y se volvían tumorales. Es decir, el ADN que se había introducido portaba las instrucciones necesarias para iniciar la transformación celular. Utilizando esta técnica, el primer oncogén humano se identificó en 1982 de modo simultáneo en los laboratorios de Robert. A. Weinberg (Massachusetts Institute of Technology, USA), Mariano Barbacid (Nacional Cancer Institute, USA) y Michael Wigler (Cold Spring Harbor Laboratory, USA). Estos investigadores consiguieron transformar células de laboratorio con ADN extraído de un tumor de vejiga humano. Determinaron la secuencia de nucleótidos del gen introducido y comprobaron que era idéntica a la de *ras*, un proto-oncogén que ya había sido identificado por otros investigadores como el causante de sarcomas en ratas (*Harvey sarcoma virus*). Por tanto, en humanos, *ras* era también un proto-oncogén susceptible de ser activado por exposición a agentes carcinogénicos y transformarse en oncogén. Sorprendentemente el cambio o mutación responsable de la activación oncogénica era el mismo en el virus y en el tumor humano y consistía en el cambio de un único nucleótido. La identificación de *ras* como el primer oncogén humano supuso el inicio de una larga lista de oncogenes, algunos de ellos descritos en los meses siguientes (año 1983), mediante aproximaciones similares, en varios tipos de cáncer (*myc* en leucemias, *N-myc* en neuroblastomas, *erb B* en cáncer de mama,

ovario, estómago y cerebro, etc..). Estas investigaciones tuvieron una relevancia enorme, pues supusieron la confirmación de que las mutaciones oncogénicas ocurren en nuestras propias células y en un grupo particular de genes, los proto-oncogenes, implicados en el control de la proliferación celular.

Las mutaciones, inducidas por carcinógenos o por determinados retrovirus, están en la base de la carcinogénesis y su identificación ha tenido una relevancia fundamental tanto en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares implicados en la transformación tumoral como en el diseño de estrategias terapéuticas específicas. Una vez identificados los oncogenes humanos, en los años posteriores las investigaciones se dirigieron a determinar la relevancia funcional de las mutaciones oncogénicas. En última instancia, los genes codifican la información para la síntesis de proteínas específicas que son las que realizan las funciones celulares. Dicho de otra manera, una mutación en la secuencia de un proto-oncogén tiene como consecuencia la síntesis de una proteína ligeramente distinta a la codificada por el proto-oncogén no mutado. Por tanto, es muy relevante comprender cómo afecta ese cambio a la función de la proteína para entender los mecanismos que hacen que una célula normal se transforme en cancerosa, y poder diseñar medicamentos que inhiban ese proceso.