

## Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo

Christian Omar Ramos-Peñaflie, <sup>1,2</sup> Adolfo Martínez-Tovar, <sup>2</sup> Irma Olarte-Carrillo, <sup>2</sup> Juan Collazo-Jaloma<sup>1</sup>

### RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La cantidad de casos sigue incrementándose, sobre todo en la población pediátrica. Lo más reciente en el ámbito del tratamiento es la quimioterapia dirigida a eliminar la célula tumoral. Esta estrategia ha fallado, a pesar de haberse agregado otras, como los inhibidores de cinasa de tirosina o la inmunoterapia. Una de las teorías que han marcado el desarrollo de la humanidad es la evolución de las especies. La evolución significa: desarrollo, progreso y diferenciación, situación que también cumplen todas las células, incluida la célula tumoral. El darwinismo es una corriente que puede ayudar a entender el éxito de la célula tumoral en el resto de las células.

**Palabras clave:** cáncer, darwinismo, panspermia

**E**l cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. De acuerdo con los datos del Registro Global de Cáncer (GLOBOCAN) del año 2008, se estimó que se diagnosticaron 12.7 millones de nuevos cánceres con una mortalidad de 7.6 millones de personas (63% ocurrieron en regiones no desarrolladas).<sup>1</sup> En cuanto a las neoplasias hematológicas, el linfoma no Hodgkin y la leucemia aguda son las más frecuentes en adultos y niños, respectivamente. En el año 2002, en nuestro país se estimó que las neoplasias hematológicas ocuparon 10.7% de todas las causas de muerte asociada

### ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death around the world. The number of cases continues to increase especially in certain groups such as pediatric patients. The state of the art of treatment is chemotherapy on the basis of kill the tumor cell. This strategy has failed despite the addition of strategies as inhibitors of tyrosine kinase or immunotherapy. One of the theories that have marked the development of humanity is the evolution of species. Evolution means development, progress and differentiation, situation that also fulfills all the cells including tumor cells. Darwinism is a current which can helps us to understand the success of the tumor cells over the other cells.

**Key words:** Cancer, Darwinism, Panspermia

con cáncer; las leucemias agudas fueron las principales causas de muerte (1,564 para leucemia linfoide y 1,129 para mieloide).<sup>2</sup>

Si nos detenemos un momento y reflexionamos ¿por qué debe preocuparnos el cáncer? Una de las primeras respuestas que nos llega a la mente es el incremento en la incidencia. Pérez-Salvidar y colaboradores estimaron que para la Ciudad de México la incidencia estandarizada fue de 57.6 casos por millón de niños. La leucemia linfoide aguda es el subtipo más frecuente y una de las mayores incidencias alrededor del mundo.<sup>3</sup> Semejante a esto, Mejía y colaboradores ya habían estimado que regiones como la delegación Álvaro Obregón mostraban un incremento en el número de diagnósticos de leucemia.<sup>4</sup> En nuestro centro también hemos detectado un incremento en el número de diagnósticos en comparación con el decenio de 1990.<sup>5</sup>

Con base en lo anterior, parece que estamos perdiendo terreno en “la guerra contra el cáncer”, pero, ¿qué estamos haciendo mal? Como nunca antes, conocemos no sólo la identidad morfológica sino la identidad molecular de muchísimas neoplasias de las que se han identificado los subtipos específicos de mal pronóstico (por ejemplo, el cromosoma Philadelphia t(9;22) (q34;q11) o, incluso,

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de México.

<sup>2</sup> Servicio de Biología Molecular, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peñaflie. Camino a Chapultepec 2C Cofradía de San Miguel, Cuautitlán Izcalli 54715 Estado de México. Correo electrónico: leukemiaCHOP@hotmail.com Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñaflie ChO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J. Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo. Rev Hematol Mex 2013;14:47-50.

soñar con la curación de enfermedades como la leucemia mieloide crónica gracias a los inhibidores de tirosinacina. <sup>6</sup> Parece que ya han pasado muchos años desde que el presidente Nixon le declaró la guerra al cáncer con el inicio de una campaña intensa para poder encontrar una “cura”, no prevenir, no controlar, no manipular, sólo erradicar porque el cáncer mata, así de reduccionista.<sup>7</sup>

Quizá sea momento de detener la batalla y sentarnos a pensar si el enfoque que utilizamos es el correcto. Como diría el General Patton: “Un buen plan hoy es mejor que uno perfecto mañana”. Pero ¿qué lleva a una célula a generar un caos y superar en número, capacidad funcional y resistencia a factores inhibidores externos a otras células consideradas “normales” y generar lo que llamamos cáncer? Finalmente, si mata a su huésped lo llamamos cáncer; pero qué pasaría si esa misma célula sufriera el proceso de mutación y diera lugar a una proteína que generara una resistencia cutánea al frío, al calor o a la electricidad. O, en un mejor caso, una mutación que generara mayor cantidad de miosina y brindara mayor fuerza y resistencia: ¿le seguiríamos llamando a esa célula cáncer? ¿Qué le podríamos decir a esa célula tumoral, a la que superó su límite y mostró mejor capacidad de supervivencia que las otras células? o, como dijera el mutante de las tiras cómicas Magneto (X-Men 2): “eres un dios entre insectos. No dejes que nadie te diga lo contrario”.

### Darwin y cáncer

Finalmente, después de considerar la etiología multifactorial (social, genética, ecológica) del cáncer, tal vez la respuesta del porqué hemos fallado en nuestra pandemia nos la dieron hace más de 150 años (Figura 1). Una de las respuestas puede originarse de la medicina darwiniana. La evolución nos dicta acerca de la “arquitectura genética” de la vida. Ésta nos dice que si nos envolvemos en ambientes con una alta mortalidad aparecerán, por ende, ventajas selectivas, principalmente en etapas tempranas de la vida (por ejemplo, la reparación del ADN). En conjunto con el cambio climático, en la actualidad un nuevo tipo de evolución parece unirse al modelo evolucionista, y es la evolución cultural. Este tipo de evolución es, quizás, la influencia más rápida (10,000 años) en la mayor parte de las enfermedades.

Evolución significa, finalmente, competencia; sin embargo, para biólogos como Virchow se considera que todas las células cooperan en un organismo para un fin común



**Figura 1.** El hombre, creación divina o evolución natural

en donde entra el cáncer en este modelo darwiniano o evolucionista. Por sí sólo, el cáncer cumple parcialmente los criterios del darwinismo (inconstancia de las especies, descendencia de un ancestro común, multiplicación de las especies, gradualidad de éstas, selección natural, variantes específicas de la población asociadas con mayor supervivencia). Estas propiedades de crecimiento, diferenciación y selección natural se aprecian, principalmente, en un elemento: la célula madre tumoral (tumoral stem-cell).<sup>8</sup>

### Pangenesis y cáncer

Otro de los postulados de Darwin fue la *pangenesis* en donde se planteaba la existencia de unas partículas denominadas gémulas (moléculas informativas; la forma embrionaria de lo que se conoce hoy como genes). Su teoría sostenía que las gémulas tenían la capacidad de circular a través del cuerpo adentrándose en las células sexuales en donde influían en la dominancia, variación y replicación de las mismas. De acuerdo con esta propuesta, si una célula, en cualquier parte del cuerpo, sufrió algún cambio resultado de la influencia del medio ambiente, modificaba la transmisión de las gémulas.<sup>9</sup> La teoría de la pangenia nunca obtuvo una adecuada aceptación debido a la imposibilidad de ser comprobada.

Al leer ese postulado se nos hace imposible no intentar asociar lo descrito por Darwin con moléculas como los MicroRNAs (miRs). Estas moléculas varían en número de 100 a 50,000 por célula y se encuentran no sólo intra-citoplasmáticamente sino en un estado estable en el plasma, saliva, orina e, incluso, la leche.<sup>10</sup> La expresión aberrante de miRs se ha encontrado en los tejidos, como en el suero de pacientes con diferentes tipos de tumores. Su utilidad ya no es sólo como bio-marcadores sino como posibles estrategias terapéuticas (*antagomirs*).<sup>11</sup>

Otra analogía de la teoría de la panspermia son las metástasis. ¿Qué es lo que decide que una célula tumoral genere una metástasis cerebral, ósea, renal y se convierta en una célula madre tumoral de metástasis (*Metastatic cancer stem cell*)? La respuesta la podemos encontrar en diferentes procesos, como las uniones celulares, factores de crecimiento, moléculas dependientes del contacto mediante vesículas, como la familia *Eph/Ephrin*. Esta familia de moléculas (subtipos A y B) contribuye no sólo a la guía sino también al movimiento de las células a través del microambiente mediante procesos como las modificaciones en el citoesqueleto o coordinar procesos, como la proliferación celular, diferenciación, adhesión, movilidad e invasión.<sup>12</sup>

### **Biología celular del cáncer desde el punto de vista de Darwin**

El concepto del darwinismo celular se origina en los planteamientos de Darwin acerca de la evolución de las especies, en los que señalaba que puede adaptarse a la mayor parte de las células. En la actualidad podemos considerar más que darwinismo otras denominaciones, como la incorporada por Julian Huxley de “biología evolucionista (evolutionary biology)”.<sup>13</sup> Greaves lo considera muy bien “cuando queremos entender que el cáncer es necesario en una situación de evolución y que los cambios genéticos son condiciones *sine qua non* del cáncer”.<sup>14</sup> La evolución, necesariamente, requiere una variación entre las características de las poblaciones, que puede ser heredable. Si quisieramos considerar a un tumor como un solo elemento, como lo proponía Virchow, sería imposible, debido a que existe una gran variabilidad genética, molecular y epigenética en los diferentes estratos celulares de un tumor. Uno de los mejores ejemplos es el carcinoma de colon. Se estima que existen, por lo menos, 11,000 alteraciones genéticas en la clona que origina la célula madre tumoral.<sup>15</sup> La selección natural ocurre, también, en las células neoplásicas debido a que las alteraciones epigenéticas confieren diversas ventajas o desventajas a diferentes células tumorales.<sup>16</sup> Bajo este concepto podemos considerar que diversas alteraciones citogenéticas puedan coexistir en el mismo cáncer, tal y como vemos en alteraciones como la de t(9;22) (q34;q11), en donde no sólo se encuentra implicado el transcripto de fusión BCR-ABL, sino otras alteraciones, como IKAROS, PAX 5, CDKN2A-CKN2B.<sup>17,18</sup>

El número de mutaciones necesarias para poder generar un cambio y causar un cáncer sigue desconociéndose. Diversas estimaciones consideran un rango entre 3-12 mutaciones. Los órganos que cuentan con un recambio celular más rápido requerirán mayor número de mutaciones.<sup>19</sup>

Pero ¿cómo podemos medir la evolución de un tumor? La respuesta puede encontrarse en diversos modelos matemáticos no lineales. Fearon y Vogelstein desarrollaron un sistema lineal basado en la mucosa normal, pólipos de tamaño pequeño, pólipos de gran tamaño y finalmente cáncer invasor. Este tipo de mutaciones se enfoca en la relación entre una célula mutante y su microambiente y le confiere una propiedad denominada “ventaja de crecimiento”.<sup>20</sup> Estos modelos no lineales se han explorado en otro tipo de tumores, como el cáncer de mama.<sup>21</sup>

### **¿Existe espacio del darwinismo, más allá del cáncer, en la hematología?**

Está claro el papel de la selección natural en las células tumorales, pero situaciones no neoplásicas también pueden orientarnos a una selección natural. Tal es el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Este trastorno clonal se caracteriza por una mutación somática en el gen PIG-A en la célula hematopoyética. Diversas circunstancias pueden orillarnos a pensar en un estado de selección natural; como es el caso de la coexistencia de una clona mutante con una clona normal, sin expresar enfermedad en una pequeña proporción de la población y en los subtipos que cursan con falla medular, en donde diversos estímulos suprimen las células normales pero no la clona mutante.<sup>22</sup> En este contexto, hace poco Hiwarkar reportó un caso de desaparición de HbF (inicial: Hb F: 80.7%, HbA: 19%, HbA2: ausente) en un paciente con leucemia mielomonocítica juvenil posterior a la transformación leucémica, lo que sugiere entre las causas del cambio de HbF a eritropoyesis de etapa adulta el proceso de selección natural.<sup>23</sup>

### **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

El cáncer es y seguirá siendo una de las principales causas de muerte. La puesta al día en el tratamiento de las neoplasias hemato-oncológicas sigue siendo el intento indiscriminado de erradicar a las células neoplásicas. Durante las últimas dos décadas, debido a la ausencia de nuevos agentes quimioterápicos, se han incorporado nue-

vos tratamientos, como los inhibidores de señales (cinasa de tirosina) o los anticuerpos monoclonales con la finalidad de volver más preciso el tratamiento oncológico. Por último, y a pesar de todos estos alcances, continuamos perdiendo terreno en la guerra contra el cáncer. Si tomamos los conceptos del darwinismo peleamos continuamente en contra de la evolución, evidenciada por los múltiples mecanismos de defensa de un organismo en contra de los estímulos externos (factores ambientales). Consideramos que mientras no podamos controlar los múltiples estímulos externos nocivos para las células, éstas continuarán sufriendo los mecanismos de evolución tal y como lo consideró Darwin. Otro punto importante a considerar es la adaptabilidad de las especies (por ejemplo, *Daisyworlds*, término introducido por Watson y Lovelock en 1983, para demostrar cómo dos especies pueden regular la temperatura a través de la competencia)<sup>24</sup> ya que parece que la comunidad de células tumorales se adapta continuamente a estímulos externos, como los de la quimioterapia, inmunoterapia o incluso el trasplante de progenitores hematopoyéticos para lograr subsistir (por ejemplo, la disminución del metabolismo celular, expresión de genes de resistencia a multi-drogas, aumento de expresión de moléculas anti-apoptóticas). Finalmente parece que los conceptos de la pangénesis ya no se encuentran tan alejados de la realidad, debido a que existen múltiples moléculas que permiten la comunicación celular influyendo en el desarrollo, proliferación o inclusive invasión de una célula tumoral a un tejido “normal”.<sup>25</sup> En conclusión, el cáncer es un modelo complejo, multifactorial, que ya no puede abordarse de una forma reduccionista (causa-efecto). Tal vez entendiendo las razones por las que una especie evoluciona podremos, finalmente, entender al enemigo y respondernos si el problema es la célula evolucionada o el huésped que no se encontraba preparado para ella.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127: 2893-2917.
2. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología 2007;2:109-120.
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2011;11:355.
4. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidence of acute leukemia in children in Mexico City, from 1982 to 1991. Salud Pública Mex 2000;42:431-437.
5. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaño-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñafl CO. Acute leukemia frequency observed in a reference hospital. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012;50:167-171.
6. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumur I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systemic review. J Blood Med 2012;3:51-76.
7. Erren TC, Groß JV, Koch MS, Erren M, Meyer-Rochow VB. What Do We Know 40 Years After Nixon Declared the ‘War on Cancer’? On the Origin, Prevention and Treatment of Cancer. DOI 10.1007/s13187-012-0411-7
8. Puroshotham A, Sullivan R. Darwin, medicine and cancer. Ann of Oncol 2010;21:199-203.
9. Kuzawa C. Why evolution needs development and medicine needs evolution. Int J Epidemiol 2012;41:223-229.
10. Liu Y, Li X. Darwin’s Pangénesis and molecular medicine. Trends Mol Med 2012;18: 506-508.
11. Osman A. MicroRNAs in health and disease-basic science and clinical applications. Clin Lab 2012;58:393-402.
12. Kandouz M. The Eph/Ephrin family in cancer metastasis: communication at the service of invasion. Cancer Metastasis Rev 2012;31:353-373.
13. Huxley J. Evolution The Modern Synthesis (Allen&Urwin, London, 1942).
14. Greaves M. Cancer: the evolutionary legacy. Oxford University Press, 2001.
15. Khare S, Verma M. Epigenetics of colon cancer. Methods Mol Biol 2012;863:177-185.
16. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. Tumour Biol 2012;33:911-917.
17. Martinelli G, Lacobucci I, Papayannidis C, Soverini S. New targets for Ph+ leukaemia therapy. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:445-454.
18. Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. Dis Mon 2012;58:219-238.
19. Merlo L, Pepper J, Reid B, Maley C. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat Rev Cancer 2006;6(12):924-935.
20. Little MP. Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution. Biol Direct 2010;5:19.
21. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. J Pathol 2011;223:307-317.
22. Vineis P, Matullo G, Manuguerra M. An evolutionary paradigm for carcinogenesis? J Epidemiol Community Health 2003;57:89-95.
23. Hiwarkar P, Rao A. Revisiting Darwinism explains extinction of fetal erythroid progenitors in a leukaemogenic model of a paediatric myeloproliferative neoplasm. BJH 2011;155:2.
24. Sugimoto T. Darwinian evolution does not rule out the gaia hypothesis. J Theor Biol 2002;21:447-455.
25. Bard J. The next evolutionary synthesis: from Lamarck and Darwin to genomic variation and systems biology. Cell Commun Signal 2011;9:30.