

# Historia del Cáncer

Por Tonathiu Rodríguez

## Introducción

El cáncer es una enfermedad que implica numerosos cambios en la fisiología celular. El crecimiento celular anormal (neoplasia o tumor) es el punto biológico final de la enfermedad, en última instancia conducen a la formación de tumores malignos. Los tumores se dividen en benignos y malignos; los tumores benignos no tienen la capacidad de invadir otros órganos por lo cual no son considerados como cáncer. Mientras que los tumores malignos se caracterizan por la invasión de células tumorales a tejidos circundantes y órganos distantes, esta es la principal causa de morbilidad y mortalidad para la mayoría de los pacientes con cáncer [1].

Históricamente el cáncer está estrechamente relacionado con la evolución de las especies, ya que la generación del cáncer se produce por mutaciones y selección natural. Para evitar la generación del cáncer, los organismos han desarrollado mecanismos supresores de tumores, como: la supresión de la división celular, inducción de la apoptosis (muerte celular programada), reparación de daños en el material genético (Ácido desoxirribonucleico "ADN") e inhibición de la metástasis (diseminación de las células cancerosas) [2]. Estos mecanismos se generaron durante la evolución de los organismos multicelulares, volviéndose más importantes a medida que los animales evolucionaron con cuerpos más complejos y vidas largas [3, 4]. Sin embargo, los organismos que se consideran biológicamente longevos (ancianos) han sido relativamente raros, estos tienen poca posibilidad de contribuir al acervo genético, siendo más probable una muerte prematura debido a enfermedades, inanición (debilidad física asociada a la falta de ingesta de alimento), depredadores u otras causas.

Durante el envejecimiento la capacidad de respuesta del sistema inmunológico se reduce, acompañado de cambios en la estructura y función de los tejidos, condiciones que afectan los mecanismos involucrados con el control del desarrollo del cáncer [3, 5].

En este mismo contexto, se ha observado que ratones de laboratorio pueden vivir de dos a cuatro años, sin embargo, tienden a desarrollar cáncer entre el segundo o tercer año de vida [6]. Estas evidencias muestran que el cáncer es una enfermedad que históricamente se ha hecho presente en diversos animales; reportes fósiles del periodo Triásico han documentado osteosarcoma en una tortuga-tallo (del inglés stem-turtle, amniota reptiliano) con 240 millones de años de antigüedad, lo que sugiere que el cáncer no es un defecto fisiológico moderno [7].

### Teorías y observaciones del cáncer

Los primeros escritos del cáncer en el hombre provienen de papiros escritos entre 1500 y 1600 a. C. posiblemente escritos por Imhotep; estos contienen la primera referencia al cáncer de mama (caso 45) donde se menciona que se desarrolló en la parte anterior del tórax, además, se advierte que cuando tales tumores están fríos al tacto, abultados y se han extendido por la mama, ningún tratamiento puede tener éxito. Esta concepción sentó la idea de la existencia de tumores "calientes" y "fríos" por varios cientos de años [8]. El conocimiento actual de la interacción tumor-sistema inmunológico ha mostrado que la densidad y la ubicación de las células inmunitarias dentro del sitio del tumor podían predecir la supervivencia al cáncer. Actualmente, el cáncer es clasificado a partir del tipo de infiltración de células inmunitarias, proponiendo por primera

vez una clasificación de tumores basada en el sistema inmunológico, supliendo a la noción de tumores "calientes" (altamente infiltrados) y "fríos" (no infiltrados) [9].

Tras el declive de Egipto y Grecia, la medicina romana adquirió relevancia por Hipócrates (460-360 a. C.), y su libro "Corpus hipocrático" sobre enfermedades que producen masas (onkos), e incluye la palabra "karkinos" para describir bultos ulcerosos que no cicatrizan y que incluyen lesiones que van desde procesos benignos hasta tumores malignos. Esto llevó al planteamiento de que "Lo que la medicina no cura, el cuchillo con frecuencia lo cura; y lo que el cuchillo no cura, la cauterización suele curar; pero cuando todo esto falla, la enfermedad es incurable". Hipócrates reconoció la progresión de los karkinomas profundos y el efecto a menudo negativo del tratamiento escribiendo: "No se debe molestar a los cánceres ocultos, ya que rápidamente se vuelven fatales. Cuando no son molestados, permanecen en un estado latente por un período de tiempo" [8]. En el siglo XVIII Johannes Müller y colaboradores recolectaron muestras de tejido de cáncer, atribuyéndoles su formación dentro de un órgano enfermo con el potencial de propagarse a otras partes del cuerpo a través de los vasos (metástasis) [10].

Rudolf Virchow 1845 con sus estudios de microscopía describió la patología de la leucemia, declarando: "El cuerpo es un estado celular en el que cada célula es un ciudadano. La enfermedad es simplemente el conflicto de los ciudadanos del estado provocado por la acción de fuerzas externas". Rudolf vinculó el origen de los cánceres a partir de células normales, creyendo que el cáncer es causado por una irritación severa en los tejidos proponiendo "teoría de la irritación crónica" [11]. En el siglo

XVIII los científicos creían que el cáncer era contagioso y se propagaba a través de parásitos. Evidencia reciente indica que ciertos parásitos trematodos como: *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* son agentes que pueden contribuir al desarrollo de neoplasias malignas como el cáncer de vejiga y colangiocarcinoma. Además, parásitos helmintos como *Theileria* están asociados con cánceres [12].

Otros parásitos pueden tener una actividad antitumoral, tal es el caso en la infección por *Echinococcus granulosus* donde se producen anticuerpos para el reconocimiento de células tumorales en cáncer de mama y colon. Además, *Taenia crassiceps* contribuye a regular el proceso inflamatorio en un modelo de cáncer colorrectal asociado a colitis; *Trichinella spiralis* reduce la metástasis pulmonar a través de la expresión de ligandos de quimiocinas CXCL9, CXCL10, IL-4, CXCL1 y CXCL13. Finalmente, *Trypanosoma cruzi* favorece la activación de células CD4+ y CD8+, y la producción de anticuerpos contra el cáncer de mama y colon [13].

Desde finales del siglo XIX hasta principios del XX se propuso la Teoría del trauma, proponiendo que el cáncer era causado por un trauma. Investigaciones sobre el crecimiento del cáncer postraumático, confirman que en pacientes con traumas se generan procesos de acomodación y pérdida de coherencia provocando un crecimiento anormal celular que puede generar cáncer [14]. A mediados del siglo XX Watson y Crick, propusieron el modelo de la estructura helicoidal del ADN, brindando el conocimiento para la comprensión del funcionamiento de los genes, además, se dilucidó cómo las mutaciones podían dañar a los genes. Se identificaron factores que

causaban daño al ADN como: sustancias químicas (carcinógenos), radiación y virus, además, del material genético hereditario como causa del cáncer, así como, el hecho de que las células cancerosas con ADN dañado no morían [15].

En 1943 George Papanicolaou publicó su libro “Diagnóstico de cáncer uterino por frotis vaginal”; describió cambios fisiológicos del ciclo menstrual, la influencia de las hormonas y la malignidad del cáncer en la citología vaginal, demostrando que los frotis normales y anormales tomados de la vagina y el cuello uterino podían verse bajo el microscopio y clasificarse correctamente. Debido a que esta prueba era de bajo costo, fácil realización y precisión en su interpretación, se disminuyó significativamente la incidencia del cáncer cuello uterino [16]. En los años 70’s se encontraron genes relacionados con el proceso de carcinogénesis nombrados como oncogenes, estos activan el crecimiento de las células normales produciendo un crecimiento descontrolado y transformándose en células cancerosas. Los oncogenes contribuyen al desarrollo de un cáncer. En su estado normal, no mutado, los oncogenes son llamados protooncogenes (genes encargados de regular la división celular) [17].

Por su parte, los pseudogenes fueron considerados inicialmente como fósiles genómicos no funcionales, resultantes de la inactivación de mutaciones genéticas durante la evolución, sin embargo, se ha demostrado que estos pseudogenes regulan la expresión de genes asociados con la generación de cáncer, un ejemplo es el caso del adenocarcinoma de pulmón (LUAD) donde se han descubierto 6 pseudogenes denominados como potenciales y como posibles firmas de pronóstico [18].

Así mismo, genes supresores de tumores controlan la división celular, reparación del ADN e informan a las células cuándo morir. Cuando un gen supresor de tumores no funciona correctamente, las células pueden crecer sin control, provocando cáncer. En décadas anteriores, científicos han identificado que el daño por sustancias químicas o radiación a los oncogenes y/o genes supresores de tumores, pueden favorecer la cancerogénesis [19].

De igual manera, descubrimientos recientes han mostrado que existen pequeños fragmentos de Ácido Ribonucleico (ARN) como: microARN, ARN de interferencia, ARN pequeños de interferencia (siARN) y los ARN moduladores pequeños, que controlan la expresión génica a nivel postranscripcional al degradar o reprimir los ARN mensajeros (ARNm) de las células diana. Estos ARNs están codificados individualmente por su propio conjunto de genes, son un componente integral del programa genético, algunos están ubicados en regiones codificantes del genoma, mientras que otros se encuentran en los intrones (regiones no codificantes de genes) que codifican proteínas, los cuales pueden regular procesos en la cancerogénesis [20].

## Carcinógenos modernos

En 1911, Peyton Rous descubrió un tipo de cáncer en los pollos causado por el virus del sarcoma de Rous [21]. Yamagiwa e Ichikawa en 1918 informaron que la aplicación tópica crónica de alquitrán en orejas de conejo producía carcinomas cutáneos, demostrando por primera vez la carcinogénesis química [22]. También se ha demostrado que la nicotina puede promover el desarrollo de cáncer de colon, gástrico y pulmón, induciendo

proliferación y secreción de factores de crecimiento en una variedad de líneas celulares de carcinoma de pulmón y células endoteliales [23]. En la actualidad se han identificado más de 100 carcinógenos (químicos, físicos y biológicos) relacionados con el desarrollo de cáncer [24].

William Bradley Coley en 1891 fue el primero en aprovechar el sistema inmunitario para tratar el cáncer de huesos, sus aportaciones hicieron que hoy en día se le reconozca como el padre de la inmunoterapia. [25]. Además, la invención de la anestesia en 1846 permitió la extirpación de los tumores malignos junto con los ganglios linfáticos, sin embargo, se observó que la cirugía podía favorecer la diseminación del cáncer por metástasis. Fue hasta principios de la década de 70's que se difundió la técnica de la ecografía (sonografía), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN) la tomografía por emisión de positrones (PET) y el uso de cámaras de video en miniatura y endoscopia; que en conjunto facilitaron la extirpación de tumores de colon, esófago y vejiga. Recientemente, se están estudiando formas menos invasivas de destruir tumores sin extirparlos, entre los que se incluye el uso de nitrógeno líquido para congelar y matar las células cancerosas (criocirugía) o el uso de láser fue otra técnica empleada para cortar el tejido tumoral del cuello uterino, la laringe, el hígado, el recto, la piel y otros órganos[26].

Además de las técnicas antes mencionadas a principios del siglo XX, Paul Ehrlich desarrollo medicamentos contra enfermedades infecciosas, lo que hoy conocemos como "quimioterapia" definiéndolo como el uso de químicos para tratar enfermedades, dando

inicio la era de la quimioterapia y la terapia dirigida [27].

Actualmente, se está explorando la edición del genoma mediante el sistema CRISPR-CAS9 tipo II de *Streptococcus pyogenes* (SpCas9), dicho sistema es una endonucleasa de ADN dirigida para inducir roturas de doble cadena (DSB) a través de una guía programable de ARN (del inglés guide RNA, gRNA) molécula que regula el apareamiento de bases complementarias de ADN-ARN. Para que SpCas9 se una y rompa eficientemente el ADN, en la secuencia que se desea eliminar. En investigaciones referentes a cáncer, CRISPR ha ayudado en la realización de pruebas genéticas combinadas, a la mejora de bibliotecas gRNA, en la generación de delección o inserciones de genes (knockout y knockin) para el estudio de las funciones de los genes en el cáncer [28].

## Conclusión

El cáncer es una enfermedad que ha estado presente en la historia de los seres vivos. El conocimiento que se ha generado para comprender los mecanismos biológicos involucrados en su desarrollo, son resultado de la curiosidad, el descubrimiento, el análisis y la suma de esfuerzos de los científicos; conocimiento que ha permitido un progreso notable para el entendimiento, la prevención, el diagnóstico oportuno y el diseño de nuevas terapias.

## Referencias

1. Seyfried, T.N. and L.M. Shelton, Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010. 7: p. 7.
2. Sun, W. and J. Yang, Functional mechanisms for human tumor suppressors. *J Cancer*, 2010. 1: p. 136-40.
3. Grosberg, R.K. and R.R. Strathmann, The evolution of multicellularity: a minor major transition? *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, 2007. 38: p. 621-654
4. Casas-Selves, M. and J. Degregori, How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer. *Evolution (N Y)*, 2011. 4(4): p. 624-634.
5. Laconi, E., F. Marongiu, and J. DeGregori, Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *Br J Cancer*, 2020. 122(7): p. 943-952.
6. Pompei, F., M. Polkanov, and R. Wilson, Age distribution of cancer in mice: the incidence turnover at old age. *Toxicol Ind Health*, 2001. 17(1): p. 7-16.
7. Haridy, Y., et al., Triassic Cancer-Osteosarcoma in a 240-Million-Year-Old Stem-Turtle. *JAMA Oncol*, 2019. 5(3): p. 425-426.
8. Faguet, G.B., A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int J Cancer*, 2015. 136(9): p. 2022-36.
9. Galon, J. and D. Bruni, Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*, 2019. 18(3): p. 197-218.
10. Hajdu, S.I., The first tumor pathologist. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2004. 34(3): p. 355-356.
11. Walter, E. and M. Scott, The life and work of Rudolf Virchow 1821-1902: "Cell theory, thrombosis and the sausage duel". *J Intensive Care Soc*, 2017. 18(3): p. 234-235.
12. Botelho, M.C. and J. Richter, Editorial: Parasites and Cancer. *Front Med (Lausanne)*, 2019. 6: p. 55.
13. Callejas, B.E., D. Martinez-Saucedo, and L.I. Terrazas, Parasites as negative regulators of cancer. *Biosci Rep*, 2018. 38(5).
14. Sumalla, E.C., C. Ochoa, and I. Blanco, Posttraumatic growth in cancer: reality or illusion? *Clin Psychol Rev*, 2009. 29(1): p. 24-33.
15. Weinberg, R.A., Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin*, 1994. 44(3): p. 160-70.
16. Tan, S.Y. and Y. Tatsumura, George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J*, 2015. 56(10): p. 586-7.
17. Croce, C.M., Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(5): p. 502-11.
18. Wei, Y., et al., Identification of potential cancer-related pseudogenes in lung adenocarcinoma based on ceRNA hypothesis. *Oncotarget*, 2017. 8(35): p. 59036.
19. Narod, S.A. and W.D. Foulkes, BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(9): p. 665-76.
20. Chen, C., MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *New England journal of medicine*, 2005. 353(17): p. 1768.
21. Peyton Rous: father of the tumor virus. *J Exp Med*, 2005. 201(3): p. 320.
22. Balmain, A. and S.H. Yuspa, Milestones in skin carcinogenesis: the biology of multistage carcinogenesis. *J Invest Dermatol*, 2014. 134(e1): p. E2-7.
23. Grozio, A., et al., Nicotine, lung and cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 2007. 7(4): p. 461-6.
24. Das, S., et al., Causes of cancer: physical, chemical, biological carcinogens, and viruses, in *Biomaterials for 3D Tumor Modeling*. 2020, Elsevier. p. 607-641.
25. Dobosz, P. and T. Dzieciatkowski, The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 2965.
26. Coffey, J.C., et al., Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *The lancet oncology*, 2003. 4(12): p. 760-768.
27. Shukla, S.K., et al., Cancer 'Chemotherapia Specifica' ninety years after Paul Ehrlich. *Chemotherapy*, 2007. 53(5): p. 309-312.
28. Katti, A., et al., CRISPR in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2022.

Breve semblanza Tonathiu Rodríguez