

## Oncología experimental Volviendo a Boveri y Virchow

*Son of man  
You cannot say or guess,  
For you only know  
A heap of broken images*

T.S. ELIOT (1888-1965)

La causa del cáncer es la pregunta del millón. Desde los tiempos de Hipócrates el cáncer ha intrigado a los médicos y son innumerables los textos científicos y de divulgación que intentaron explicaciones. Un libro de reciente publicación llama la atención tanto por su título *El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer*<sup>1</sup>, como por sus 704 páginas; mereció el Premio Pulitzer proyectándolo como *bestseller*. El autor, Siddhartha Mukherjee, médico oncólogo e investigador formado en la Universidad de Harvard, consigue contar la historia de la oncología clínica y experimental en forma amena. Intercala casos de leucemia y otros cánceres en pacientes que atiende personalmente mientras explica los descubrimientos clave que ocasionaron cambios de paradigmas y eventualmente dieron origen a nuevos tratamientos. Con las 82 páginas finales entre glosario, notas y citas bibliográficas, el libro, muy bien traducido, es un verdadero *tour de force* y un éxito no solo para el gran público sino como libro de referencia para los oncólogos tanto clínicos como experimentales. ¡*Chapeau!*

Después de 55 años en oncología experimental<sup>2-4</sup>, encontré en este libro una reivindicación de dos pioneros –Boveri y Virchow– que se adelantaron a su tiempo ofreciendo una respuesta a las dos preguntas que siguen intrigándonos:

¿Por qué se transforma una célula normal en una neoplásica?

¿Por qué crece un tumor si el sistema inmune es capaz de impedirlo?

En cuanto a la primera pregunta, se debe reivindicar a Theodor Boveri (1862-1915), un zoólogo alemán formado en la Universidad de Munich y asistente de Virchow. Estudió los huevos de erizo de mar con el fin de entender la separación cromosómica que resulta de la fertilización del óvulo. Experimentó con una fecundación múltiple, de más de un espermatozoide, y observó combinaciones tan erróneas que concluyó, por una parte, que los cromosomas debían tener una información vital para el desarrollo normal y, por otra parte, que su alteración podría estar asociada con la transformación neoplásica, una audaz conclusión, anticipándose a su tiempo. Al final de su vida, en 1914, Boveri publicó un elegante folleto en el que lanzaba una audaz teoría del cáncer, *Zur Frage der Entstehung Malignen Tumori (Acerca de los tumores malignos)*<sup>1</sup>.

Esta teoría chocó con un problema imprevisto, una dura realidad contradictoria. En 1911, Peyton Rous había demostrado desde el Instituto Rockefeller que en las gallinas, el cáncer podía ser causado por un virus que pronto se llamaría virus del sarcoma de Rous o RSV, descubrimiento que le valió el Premio Nobel 55 años más tarde, en 1966. La teoría de Boveri fue arrinconada mientras se cambiaba de un paradigma a otro<sup>5</sup>. Llegaron años de intensa investigación en cáncer pasando de la teoría viral, al oncogen, al gen supresor para llegar de nuevo a la teoría génica que resucita la de Boveri.

En 2008, Henry Harris reivindica a Boveri en un Editorial del *Journal of Cell Science*<sup>6</sup>, titulado *Standing on Boveri's shoulders* que precede a un *Suplemento*<sup>7</sup> de 82 páginas con la traducción, del propio Harris, de la *Teoría génica del cáncer* propuesta por Boveri. Harris considera este folleto:

*"...a masterpiece of astonishing originality and foresight. It was Boveri who first proposed that malignancy is due to a disorder in the chromosome constitution of the cell, that kariological disorder is initiated most commonly by abnormalities of mitosis and that centriolar malfunction might sometimes be involved. He argued that malignant tumours are clonal outgrowths; that the intrinsic nature of cells is such that they multiply exponentially unless they are restrained; that the restraint is imposed by the process of differentiation; and that malignancy arises when this restraint is impaired. And his discussion of the significance of aneuploidy seems to me to be more profound than some of the views put forward today. The new translation bears a heavy load of annotations. The aim is to draw attention to the cogency of Boveri's ideas to problems that are still being argued about in today's cancer research literature; and, at the same time, to remind readers that if they see further it is by standing on the shoulders of giants".*

Actualmente, la teoría génica ha sido ampliada por Vogelstein<sup>8</sup> y otros que consideran que un cáncer surge como consecuencia de una cascada de eventos en el ADN genómico que involucra tanto activación de oncogenes como delección de genes supresores de tumor lo que, por ejemplo, convertiría paso a paso a un pólipo en adenoma colorrectal y luego en un carcinoma, y así hasta la aparición de metástasis.

En palabras de Michael Bishop<sup>9</sup> –Premio Nobel 1989– *"the seemingly countless causes of cancer –tobacco, sunlight, asbestos, chemicals, viruses, etc. –all these may work in a single way, by playing on a genetic keyboard, by damaging a few of our genes in our DNA"*. Se llega así a la noción de que la transformación neoplásica es consecuencia de una serie de eventos mutagénicos. **¡Boveri tenía razón!**

En cuanto a la segunda pregunta, se debe reivindicar a Rudolf Virchow (1821-1902) un patólogo que en 1863 relacionó el cáncer con la inflamación. Consideraba a la inflamación como una irritación del estroma en el cual surge una célula neoplásica. Sugirió que alteraciones en el tejido conectivo provocaban sitios de "inflamación crónica" capaz de influenciar sobre el desarrollo tumoral. Balkwill y Mantovani<sup>10</sup>, en su artículo titulado *Inflammation and cancer: back to Virchow*, presentan una ingeniosa metáfora: *"If genetic damage is "the match that lights the fire" of cancer, inflammation provides "the fuel that feeds the flames"*. Vale decir que hace falta una "estimulación inflamatoria" del estroma para "despertar" el clon neoplásico y provocar –o no– su proliferación **¡Virchow tenía razón!**

De mis experimentos en oncología experimental, hay uno que recuerdo con especial placer y que hace a un sitio inflamatorio: el llamado "modelo del cilindro de vidrio". Consiste en trasplantar un trozo de tumor en la vecindad del cuerpo extraño implantado subcutáneamente en el flanco del ratón, lo que permite el crecimiento progresivo de un tumor alogeneico (de otra cepa), lo que nunca ocurre en ausencia del artefacto. Este modelo se convirtió pronto en un sistema de balanza que permite el estudio de factores tanto de rechazo como de exacerbación tumoral<sup>11</sup>. Al estudiar histológicamente, día a día, con Daniel Filippa, el tumor alogeneico implantado dentro del cilindro, demostramos que todos los tumores crecen en forma homogénea hasta el día 14, momento clave a partir del cual el 50% van al rechazo mientras que el otro 50% crecen rápidamente<sup>12</sup>. Llama mucho la atención que un mismo tumor alogeneico (AKR) trasplantado en huéspedes que son singeneicos (BALB/c) no dé un resultado de todo o nada, sino que lleva a un resultado del 50%, como si se tratara de un fenómeno librado al azar. Estos resultados nos llevaron a postular que el sistema inmune responsable del rechazo tumoral es también el responsable de su proliferación<sup>11</sup>. Esto implica una llamativa bivalencia con un fino equilibrio, ya que la adición de linfocitos alogeneicos (AKR) al implante tumoral conduce al 100% de rechazo, mientras que linfocitos singeneicos (BALB/c), o el pretratamiento con extractos acelulares del tumor, lleva al 100% de crecimiento tumoral. Se recalca así la importancia del microambiente (el terreno) para "despertar" un clon de células transformadas (la semilla).

Esta interpretación de un sistema inmune bivalente, activando tanto el rechazo como la exacerbación tumoral, tiene cada vez más adeptos. A raíz de los 40 años de la *Guerra contra el Cáncer*<sup>3</sup>, en *Science*, Schreiber *et al*<sup>4</sup> publican un artículo titulado *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*, acompañado por otro trabajo de Hanahan y Weinberg<sup>15</sup>, titulado *Hallmarks of cancer: the next generation*: ambos trabajos hacen énfasis en la co-existencia de una "inflamación" necesaria para la progresión tumoral y una *inmunosurveillance*, definiéndose *el toto* como una "inmunoedición".

Para terminar, y coincidiendo con Henry Harris<sup>6</sup>: "...you may occasionally find that your bright idea was someone else's half a century ago, and that arguments in which you are currently engaged were raging long before you were born, and sometimes with greater acuity. That can be an embarrassment when someone else draws the fact to your attention...".

Como conclusión, quiero enfatizar el papel que cumplen los innumerables investigadores que tratan de dilucidar la causa del cáncer y que muchas veces hacen experimentos similares, en la misma línea de pensamiento, pero que no son "plagios". Cada investigador aporta su grano de arena con el fin de seguir construyendo la "catedral del conocimiento".

Christiane Dosne Pasqualini

e-mail: chdosne@hotmail.com

1. Mukherjee S. El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer. Buenos Aires: Taurus, 2010, 706 pp.
2. Pasqualini CD, Ruggiero RA, Bustuoabad OD, Nepomnaschy I, Piazzon I. Experimental onco-immunology revisited. *CCTR (Current Cancer Therapy Reviews)* 2005; 1: 289-98.
3. Pasqualini CD, Acevedo S. Investigación en cáncer y citogenética. Buenos Aires: EUDEBA, Ciencia Joven, 2007, 100 pp.
4. Pasqualini CD. Etiología del cáncer: del ratón al hombre. *Medicina (B Aires)* 1985; 45: 65-76.
5. Pasqualini CD. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 757-60.
6. Harris H. *Standing on Boveri's Shoulders*. *J Cell Sci* 2008; 121: 3. doi: 10.1242/jcs.017483.
7. Boveri T. Concerning the Origin of Malignant Tumours. Translated and annotated by Henry Harris. *J Cell Sci* 2008; 121: (Suppl.1):1-84; doi:10.1242/jcs.025742.
8. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Med* 2004; 10: 789-99.
9. Bishop JM. Cancer: the rise of the genetic paradigm. *Genes Develop* 1995; 9: 1309-15.
10. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet* 2001; 357: 539-45.
11. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 277-80.
12. Filippa DA, Pasqualini CD. Morphological study of allogeneic tumor growth in mice bearing a glass cylinder. *Medicina (B Aires)* 1975; 35: 29-36.
13. Pasqualini CD. La guerra contra el cáncer. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 496-99.
14. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-70.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Science* 2011; 144: 646-54.

-----

*TERCER PROLOGO. Un aviso para caminantes que no figura en el libro, al menos en formulación directa: "El corrector siempre tiene razón". Se colige que los escritores nunca siguen todos los consejos del corrector o correctora, porque todos han pecado o no alcanzan la perfección editorial. En otras palabras: escribir es humano y corregir es divino..... Y le digo lo de siempre: Chuck has estado divino.*

Stephen King

*Mientras escribo.* Buenos Aires: Debolsillo, 2004