

## ¿ES EL CÁNCER UN SALTO FALLIDO EN LA EVOLUCIÓN?

**Emilio Barberá Guillem**

*Catedrático de Histología y Biología celular. Universidad de Valencia.*

**Luis Antonio Castillo Sanz**

*DEA en Ingeniería e Innovación. Universidad Politécnica de Valencia.*

### RESUMEN

Los autores, usando métodos originales, automáticos, de inteligencia artificial, identifican en los cultivos celulares especiales, unas células que crecen más despacio que las que crecen a un ritmo más habitual entre su tipo. Estas células lentas ‘bradikinéticas’ [BKC], se transforman en células reproductoras al margen de las células madre originadas en el periodo embrionario, por lo que se consideran de nueva estirpe (verdaderas neoplásicas).

Los autores aportan pruebas de que las BKC: 1) a diferencia de las células madre, no surgen en nichos organizadores, 2) renacen dispersas en los tejidos, después de su degeneración premortal, 3) pueden formar colonias y sustituir tejidos degenerados, 4) manifiestan transformaciones genéticas y metabólicas que las distinguen de las demás, 5) se dividen por gemación originando diversas aneuploidías y 6) su velocidad de duplicación y los cambios metabólicos desaparecen al terminar su periodo de transformación.

Todas esas transformaciones son compatibles con un salto evolutivo expuesto a la selección natural, lo que identifica al cáncer como un producto natural desagradable de la propia inercia evolutiva biológica.

*"Nada en biología tiene sentido, fuera de la luz de la evolución". Teodosio Grigorievich Dobzhansky (Dobzhansky, 1973).*

### 1. INTRODUCCIÓN

El proceso de la evolución biológica ha sido científicamente aceptado desde la propuesta de Darwin en 1859, sin embargo, nadie ha explicado de manera definitiva su origen. Se ha conjeturado que se trató de una reacción que tuvo lugar en el último antepasado común universal denominado LUCA, utilizando sus siglas en inglés, hace entre 3.000 y 4.000 millones de años, y que comenzó con moléculas autorreplicantes a medida que la selección natural cobraba fuerza. La selección natural favorece a aquellos organismos que poseen rasgos hereditarios que los favorecen en su entorno, propiciando así una descendencia con modificaciones ‘mejores’ para adaptarse a su medio natural.

El alemán Oscar Hertwig descubrió en 1876 el fenómeno de la reducción cromosómica de la meiosis en los óvulos de erizo (Hertwig, 1901) y, el norteamericano Thomas Hunt Morgan Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1933, lo describió en 1910 en su significado genético (Morgan, 1910). La meiosis, como una forma de división especial única que se produce en los gametos, gametogénesis, junto con los complejos sinaptonémicos, constituyen la base de la diversidad en la evolución de los seres de reproducción sexual.

Las funciones de los tejidos varían según los programas recibidos durante el proceso embrionario de diferenciación, lo que da lugar a células madre con una diversidad genética propia de cada tejido. Durante el desarrollo embrionario, se incorporan a las células madre los diversos programas genéticos de cada tejido diferenciado.

Los cánceres se consideran formaciones tisulares nuevas o 'neoplasias', puesto que su diferenciación es posterior a la terminación del desarrollo embrionario y con su diferenciación inicial. En teoría, no debería haber células madre de los tumores, puesto que estos son improvisaciones postembrionarias. Sorprendentemente, a pesar de existir esos conceptos científicos, se ha hipotetizado que los tumores recidivan debido a la presencia de células madre propias de los tumores [CSCs], suponiendo que se formaron durante la oncogénesis (Roberts, 2008) y el oncodesarrollo tras el desarrollo embrionario del paciente (Clarke, 2005). Estas afirmaciones han generado una gran oleada de científicos que buscan las hipotéticas CSCs mediante sofisticados y carísimos medios, con el objetivo de aislarlas, cultivarlas y analizarlas minuciosamente para identificar puntos frágiles a los que apuntar con terapéuticas destructivas, con la esperanza de encontrar un talón de Aquiles que permita su eliminación específica; terapias destructivas porque esa es la forma que hoy asumimos como la más efectiva: matar las células de los tumores.

Otra hipótesis arraigada que llena de esperanza a los científicos clínicos, es la vigilancia inmunológica que debe destruir las células de los tumores desde su origen, según la teoría de la inmunovigilancia, pero que paradójicamente no lo hace (Tamada & Chen, 2004) porque el sistema inmune parece ignorarlas (Ochsenbein, 2005) o incluso, en algunos casos, parece promocionar a los tumores (Nyhus et al, 2001) (Barberá-Guillem et al, 1999); un fallo decepcionante que seguramente es consecuencia de que las células de un ser vivo son propias de cada ser vivo, no son ajenas por muy tumorales que sean; crecieron junto con las del sistema inmune y se "toleraron".

Las células humanas tienen unos 45.000 genes, de los cuales solo el 2% codifican proteínas y se expresan en grupos limitados, con una secuencia, plegamiento, antigenicidad y topografía específicos del tipo de célula y de su estadio funcional. Solo si alguna de esa pequeña proporción específica es capaz de activar los receptores de las células del sistema inmune, éste responde rechazándola.

Hemos imaginado que, accidentalmente, si alguno de esos genes que codifican proteínas sufre una mutación que lo convierte en ajeno, provocaría el rechazo. Eso queda justificado por escasos ejemplos, si bien, es notorio que las células tumorales presentan alteraciones cromosómicas y roturas de algunos de sus cromosomas, relacionadas con su ADN; mutaciones genéticas en definitiva. (Stratton, 2009). Pero las mutaciones también son la base de la evolución, lo que nos plantea un dilema: ¿las mutaciones observadas en los tumores constituyen errores fatales o pasos evolutivos? En cualquier caso, son esencialmente pasos de la evolución. Sólo las circunstancias selectoras decidirán su viabilidad y esas circunstancias son ambientales. Anteriormente comprobamos que las células de los tumores liberadas en el torrente sanguíneo anidan y crecen únicamente en la zona 1 de los lobulillos hepáticos (Barberá-Guillem et al., 1989), hecho que algunos autores atribuyeron equivocadamente a factores mecánicos (Chambers et al., 2002). Un fenómeno de selección ambiental, en cualquier caso.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

Iniciamos la búsqueda de CSCs basándonos en una reconocida característica de las células madre: su división lenta (Wagner et al., 2004). Existen muchos métodos para aislar células que se dividen lentamente. Todos ellos son tediosos y de baja eficiencia; por consiguiente, desarrollamos un nuevo método, no basado en la sincronización del ciclo celular, sino en el índice  $[\eta]$  del tiempo de duplicación [dT] empleando cálculos automáticos por computadora (Reile, 1990) sobre muestras cultivadas y analizadas mediante secuencias de imágenes separadas por intervalos 'time-lapse' de 15 minutos, abarcando el desarrollo de 15 millones de células por colonia.

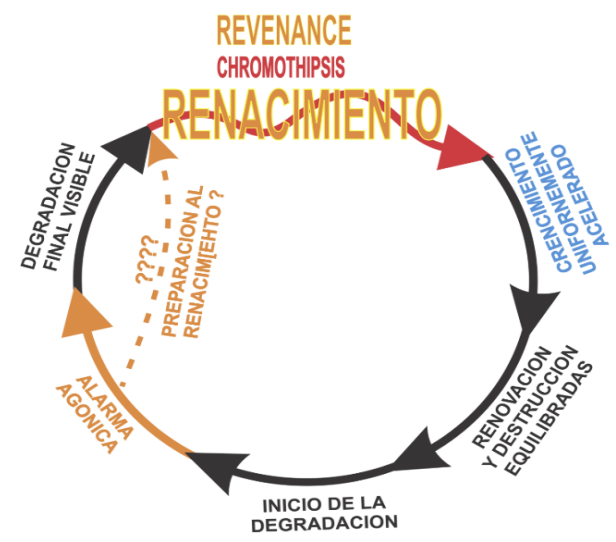
Este método permitió identificar hasta un 50% de células BKC por cultivo, proporcionando para cada célula los datos de  $[\eta]$ , Oxygen Consumption Rate [OCR], Differential Oxygen Consumption Rate [DOCR], su imagen y la cronología de cada dato y evento.

Tomamos muestras de líneas de células Hela, y las cultivamos en superficies de igual área, sometiéndolas a un suministro limitado de oxígeno hasta acercarlo al umbral de hipoxia; este procedimiento ‘Cultivo Bonsái’ limita el crecimiento de las colonias a un máximo de 15 millones, a partir de 5 millones de células HeLa, en un periodo de 50 horas.

### 3. RESULTADOS

Este enfoque nos permitió observar que *in vitro*, las colonias celulares crecen en ciclos (fig. 1) atravesando fases que se repiten con precisión orbital. Durante estas fases, cuando los niveles de oxígeno se aproximan al agotamiento, el proceso puede culminar en un episodio de regresión y muerte.

A partir de los restos moribundos de esas colonias, intrínsecamente desprovistas de células madre, se forman pequeños cúmulos, semejantes a acinis de células vesiculosas e, inmediatamente, de la población celular general emerge un subconjunto de células nuevas, inicialmente de división lenta BKC, capaz de regenerar una colonia del mismo tamaño, repitiendo los ciclos.



*Figura 1.- Fases del ciclo tisular.* #1, fase de asentamiento celular (primeras interacciones entre las células renacidas y el sustrato), retorno, reinicio genético. #2, crecimiento sostenido de la población celular. #3, renovación oculta, las células se renuevan a un ritmo equilibrado, simultáneamente con la proliferación celular. #4, degradación temprana, que conduce al #5, el episodio de alarma preagónica. #6, degradación manifiesta y muerte celular, células con formación de vesículas.

Esas colonias renacen bajo condiciones idóneas, paralelas a las observadas *in vivo* en las metástasis, tales como una elevada presión parcial de oxígeno  $[pO_2]$  en entornos que promueven la angiogénesis, o bien en los suelos apropiados (Barberá-Guillem et al., 2002) como la zona periportal bien oxigenada del lobulillo hepático (Barberá-Guillem et al., 1989), o en ciertas zonas especiales de células endoteliales, o en infiltrados por monocitos atraídos por complejos inmunes (Barberá-Guillem, et al., 1999) (Nyhus et al., 2001).

Estas células presentan características genéticas distintivas, incluida una aneuploidía drástica que se extiende de menos de 1 C a 128 C, así como rasgos metabólicos característicos, consumiendo cientos de veces más oxígeno y glucosa por unidad de tiempo. Sin embargo, carecen de morfología distintiva y, bajo condiciones ambientales básicas, parecen imitar al resto de las células comunes.

Hemos denominado a estas células ‘renacidas’, una reutilización del mítico concepto francés de ‘*revenge*’ para distinguirlas del concepto de ‘resurrección’, dado que las células muertas no resucitan. Por el contrario, las células renacidas se forman de nuevo, como el Ave Fénix, y exhiben mutaciones distintas de las de la población que reemplazan.

#### 4. DISCUSIÓN

Muchos científicos se han adherido a la hipótesis de que las células tumorales se deben a una o más mutaciones (Attolini & Michor, 2009). De hecho, se han descubierto numerosas mutaciones en las células tumorales, lo que parece confirmar esta hipótesis. No obstante, la causa subyacente de estas mutaciones sigue siendo desconocida. Se ha postulado que cada mutación es accidental y que la acumulación de mutaciones es lo que desencadena la malignidad de las neoplasias (Simovic-Lorenz & Ernst, 2025).

Observamos que este fenómeno de regeneración ocurre en todas las colonias celulares tras su cultivo en un medio con limitación sostenida de oxígeno, un punto en el que experimentan una muerte celular masiva, precedida por otro fenómeno: el estrés de muerte o ‘agonía’. Este último fenómeno se manifiesta en todas las líneas celulares estudiadas cuando los niveles de oxígeno rondan los 25 mmHg y siguen dividiéndose, en contraste con los 150 mmHg característicos de la normoxia. En este punto de ‘agonía’, el consumo extra de oxígeno requerido para el crecimiento celular DOCR aumenta (Fig. 2), al igual que la glucólisis, sin embargo, la replicación celular termina por detenerse.

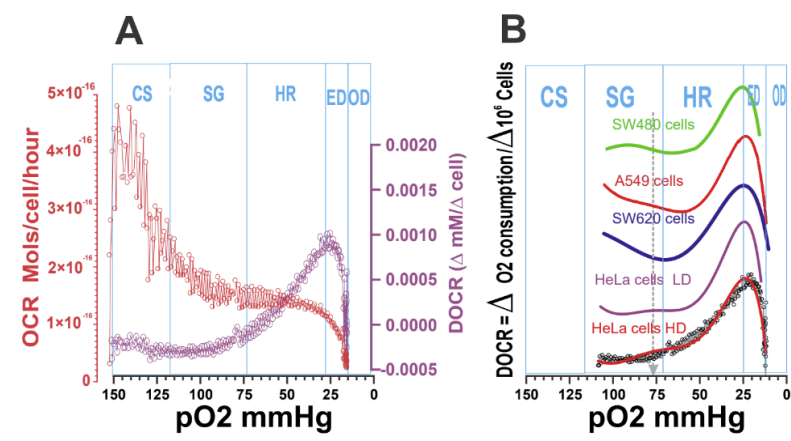
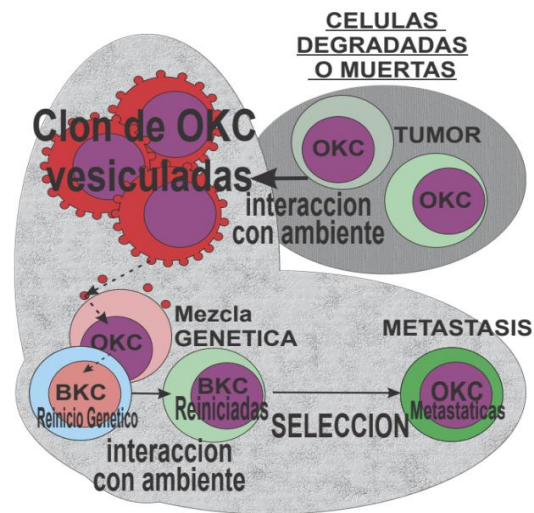


Figura 2.- Episodio de advertencia tisular preagónica. A.- Naturaleza del fenómeno de advertencia ‘warning’: las fases tempranas [CS y SD] presentan una OCR elevada, línea roja, mientras que las fases tardías [ED y OD] presentan una DOCR relativamente alta, línea púrpura. B.- Repetición de un episodio idéntico en una variedad de líneas celulares tumorales a 25 mmHg, en hipoxia leve.

La magnitud y la precisión de este fenómeno sugieren la existencia de un programa genéticamente regulado, vinculado a la regeneración. Proponemos que este fenómeno de ‘agonía’ constituye un proceso biológico que precede a un ‘reinicio genético aleatorio’ forzado tal como el descrito, el cual podría conllevar múltiples alteraciones en la copia y la segregación cromosómica, incluyendo eventos tan drásticos como la chromothripsis (Mitchell et al., 2015) (Cortés-Ciriano et al., 2020) (Krupina et al, 2025) (Forment et al., 2012).

Esto nos hace pensar que la renovación, tras la degradación tisular, implica una regeneración a partir de células renacidas (fig. 3), en un salto evolutivo potencial que puede llevar a un nuevo órgano, si pasa la selección, o a un cáncer condenado a fracasar como un pseudo-órgano patológico, lo que permite hipotetizar que la etapa de variabilidad de la evolución en los ‘metazoos’ se produce órgano a órgano: cuando un órgano degenera, las células supervivientes inician un proceso genéticamente programado de ‘*revenge*’.



*Figura 3.- Esquema del proceso de regeneración de tejidos adultos (postembrionarios). Células ‘ortokinéticas’ [OKC] de desarrollo normalizado dentro de un tipo de tejido. Células ‘bradikinéticas’ [BKC] de desarrollo muy lento.*

Si la variante renacida del órgano encaja en la fisiología del organismo, se tolerará y aparecerá un nuevo rasgo en ese metazoo, por ejemplo, una forma de pico en un ave o una nueva forma de hoja en una planta. Si el nuevo órgano confiere una ventaja en el entorno en el que se desarrolla el metazoo, a lo largo de las sucesivas generaciones se convertirá en un rasgo generacional, grupal o étnico, según su penetración, la cual depende de la meiosis y la fecundación.

## 5. REFERENCIAS

- ATTOLINI, C.S., MICHOR, F., (2009). Evolutionary theory of cancer. *Ann N Y Acad Sci.* Jun; 1168:23-51.
- BARBERÁ-GUILLEM, E., ALONSO-VARONA, A. & VIDAL-VANACLOCHA, F. (1989). Selective implantation and growth in rats and mice of experimental liver metastasis in acinar zone one. *Cancer research*, 49(14), 4003-4010.
- BARBERÁ-GUILLEM, E., MAY JR, K., NYHUS, J. K. & NELSON, M. B., (1999). Promotion of tumor invasion by cooperation of granulocytes and macrophages activated by anti-tumor antibodies. *Neoplasia*, 1(5), 453-460.
- BARBERÁ-GUILLEM, E., NELSON, M. B., BARR, B., NYHUS, J. K., MAY JR, K. F., FENG, L. & SAMPSEL, J. W., (2000). B lymphocyte pathology in human colorectal cancer. Experimental and clinical therapeutic effects of partial B cell depletion. *Cancer immunology, immunotherapy*, 48(10), 541-549.
- BARBERÁ-GUILLEM, E., NYHUS, J. K., WOLFORD, C. C., FRIECE, C. R. & SAMPSEL, J. W. (2002). Vascular endothelial growth factor secretion by tumor-infiltrating macrophages essentially supports tumor angiogenesis, and IgG immune complexes potentiate the process. *Cancer research*, 62(23), 7042-7049.
- CHAMBERS, A. F., GROOM, A. C., & MACDONALD, I. C. (2002). Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*, 2(8), 563-572.
- CLARKE, M. F., (2005). Self-renewal and solid-tumor stem cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(2), 14-16.
- CORTES-CIRIANO, I., LEE J.J., XI, R., JAIN, D., JUNG, Y.L., YANG, L., GORDENIN, D., KLIMCZAK, L.J., ZHANG, C.Z., PELLMAN, D.S., (2020). Structural Variation Working Group; Park PJ; PCAWG Consortium. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet.* 2020 Mar;52(3):331-341. doi: 10.1038/s41588-019-0576-7. Epub 2020 Feb 5. Erratum in: *Nat Genet.* 2023 May;55(5):893.

- doi: 10.1038/s41588-020-0634-1. Erratum in: *Nat Genet.* 2023 Jun;55(6):1076. doi: 10.1038/s41588-023-01315-z. PMID: 32025003; PMCID: PMC7058534.
- FORMENT, J. V., KAIDI, A. & JACKSON, S. P., (2012). Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nature Reviews Cancer*, 12(10), 663-670.
- HERTWIG, O., (1901). Text-book of the Embryology of Man and, 77. S. Sonnenschein.
- KRUPINA, K., GOGINASHVILI, A., BaAUGHN, M. W., MOORE, S., STEELE, C. D., NGUYEN, A. T. & CLEVELAND, D. W., (2025). Chromothripsis and ecDNA initiated by N4BP2 nuclease fragmentation of cytoplasm-exposed chromosomes. *Science*, 390(6778), 1156-1163.
- MITCHELL, L. LEIBOWITZ, CHENG-ZHONG, ZHANG & DAVID PELLMAN, (2015). Chromothripsis: A New Mechanism for Rapid Karyotype Evolution. *Annual Review of Genetics*, 49:27.1–27.29.
- MORGAN, T. H., (1910). Chromosomes and heredity. *The American Naturalist*, 44(524), 449-496.
- NYHUS, J. K., WOLFORD, C. C., FRIECE, C. R., NELSON, B. M., SAMPLE, J. W. & BARBERÁ-GUILLEM, E., (2001). IgG-recognizing shed tumor-associated antigens can promote tumor invasion and metastasis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 50(7), 361-372.
- OCHSENBEIN, AF., (2005). Immunological ignorance of solid tumors. *Springer Semin Immunopathol.* Jun-25 ;27(1):19-35. doi: 10.1007/s00281-004-0192-0. Epub 2005 Jan 27. PMID: 15965711.
- REILE, H., BIRNBÖCK, H., BERNHARDT, G., SPRUß, T. & SCHÖNENBERGER, H. (1990). Computerized determination of growth kinetic curves and doubling times from cells in microculture. *Analytical biochemistry*, 187(2), 262-267.
- ROBERTS, P. E., (2008). Isolation and establishment of human tumor stem cells. *Methods in cell biology*, 86, 325-342.
- SIMOVIC-LORENZ, M. & Ernst, A. (2025). Chromothripsis in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 25(2), 79-92.
- STRATTON, MR., CAMPBELL, PJ., FUTREAL, PA., (2009). The cancer genome. *Nature*; 458: 719–724.
- TAMADA, K. & CHEN, L., (2004). Immunological ignorance in cancer. In *Cancer Immunotherapy at the Crossroads: How Tumors Evade Immunity and What Can Be Done* (pp. 87-99). Totowa, NJ: Humana Press.
- DOBZHANSKY, T. (1973). Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution. *The American Biology Teacher*, 35(3), 125–129.
- WARNER, W., ANSORGE, A., WIRKNER, U., ECKSTEIN, V., SCHWAGER, C., BLAKE, J. & HO, A. D. (2004). Molecular evidence for stem cell function of the slow-dividing fraction among human hematopoietic progenitor cells by genome-wide analysis. *Blood*, 104(3), 675-686.