

Del autor de *La vida en cuatro letras* y *El sueño del tiempo*

CARLOS LÓPEZ-OTÍN

Egoístas, inmortales y viajeras

Las claves del cáncer y de sus nuevos
tratamientos: conocer para curar

PAIDÓS

CARLOS LÓPEZ-OTÍN

EGOÍSTAS, INMORTALES Y VIAJERAS

Las claves del cáncer
y de sus nuevos tratamientos:
conocer para curar

PAIDÓS Contextos

1.ª edición, noviembre de 2021

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal). Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

© Carlos López-Otín, 2021

© de todas las ediciones en castellano,
Editorial Planeta, S. A., 2021

Paidós es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.

Avda. Diagonal, 662-664

08034 Barcelona, España

www.paidos.com

www.planetadelibros.com

ISBN 978-84-493-3870-0

Fotocomposición: Realización Planeta

Depósito legal: B. 16.373-2021

Impresión y encuadernación en CPI Black Print

El papel utilizado para la impresión de este libro está calificado como papel ecológico y procede de bosques gestionados de manera sostenible

Impreso en España – *Printed in Spain*

SUMARIO

Introducción	11
1. En el principio, la vida	21
2. Una historia interminable	33
3. Cortar, quemar, envenenar	53
4. Creced y multiplicaos	71
5. No matarás, no morirás.	85
6. Viajar hasta llegar al final	95
7. El hijo del samurái.	109
8. La esencia del mal	119
9. La herencia del mal	135
10. Regalos de vida	151
11. Orden en el caos	165
12. La fuerza interior.	181
13. Prevenir para vivir.	209
14. Ante mí, el infinito.	241
Epílogo	253
Galería de arte	257
Banda sonora	259
Cartelera de cine.	261

Notas.....	263
Bibliografía.....	291
Glosario	293
Agradecimientos.....	299

En el principio, la vida

El origen del cáncer

Estoy vivo. Salgo a la calle, comienzo a caminar, miro a la derecha y a la izquierda, me doy cuenta de que por azar dos personas han acompasado sus pasos con los míos. Los observo, me observan. No los conozco de nada, pero sé que al menos uno de los dos desarrollará un cáncer a lo largo de su vida. Estos son los números de la malignidad. Números que abruman, números que estimulan. Sigo caminando. Dejo de mirar a mi alrededor para no repetir con otros protagonistas los cálculos de la densidad del miedo. Sé que obtendré los mismos resultados. No dejo de pensar. Hace años que aprendí que hubo un tiempo en que el cáncer no existía en el tercer planeta del sistema solar. No tengo nostalgia de aquella época tan lejana porque entonces yo no había nacido todavía. Tampoco habitaba la Tierra ningún otro ser humano. Nuestro planeta acogía ya otras formas de vida, pero la poesía y el alma no habían aparecido aún y la única música que existía era la que interpretaban los astros al desplazarse por la bóveda celeste.¹

Rebobino la película de la Gran Historia. Comienza a sonar el *Albero della vita* de Roberto Cacciapaglia. Contemplo la belleza de *El árbol de la vida* de Gustav Klimt. Recorro hacia atrás más de tres mil quinientos millones de años sin pestañear. Las condiciones ambientales son turbulentas: oscuridad, explosiones, volca-

nes, ríos de lava, olores infernales y calores insoportables. En medio de este caos, tengo el privilegio de observar cómo surge una esperanza de vida. Por puro azar o por pura necesidad, y con la simple ayuda del tiempo del mundo, unas pequeñas moléculas empiezan a unirse entre sí y aprenden a copiarse dentro de una densa sopa primitiva. Desarrollan un sencillo código para poder repetir el proceso sin tener que crearlo una y otra vez desde el principio. Encierran todo este sistema autorreplicativo dentro de una membrana para protegerlo de la toxicidad ambiental. En ese momento nace la primera célula, que mucho tiempo después recibirá el nombre de bacteria. Poco a poco, en su interior empiezan a organizarse múltiples reacciones bioquímicas. Se suceden unas a otras, se acompañan, se enfrentan, se ayudan, se hablan y se escuchan. De pronto, en la cálida intimidad de esa célula primigenia se pone de manifiesto la armonía molecular. La vida ya no tiene vuelta atrás.

Maravillado, observo cómo de una célula surgen dos, y de dos cuatro, y de cuatro ocho, y así hasta llegar a tantos miles de millones de entidades celulares que no somos capaces de concebirlos. Se instaura el reino bacteriano en la Tierra. Sigo contemplando el espectáculo del amanecer de la vida. Continúa mi fascinación. Transcurren los milenios y todo sigue igual. Solo veo bacterias que se limitan a dividirse una y otra vez. Son egoístas. Su único objetivo es crecer para crear otras bacterias iguales. Se instala la monotonía. La vida es clónica y unicelular. La muerte no se ha inventado todavía. La enfermedad no existe. El cáncer es inimaginable. No tiene ni nombre y lo que no se nombra no existe.

Durante más de dos mil millones de años, nada parece cambiar. Sin embargo, me doy cuenta de que poco a poco la Tierra se está intoxicando. Asombrado, percibo que un gas venenoso —cuyo futuro nombre será oxígeno— se está acumulando por todo el planeta. Las grandes y egoístas bacterias no pueden seguir creciendo. Se están asfixiando. Buscan soluciones. Unas bacterias sencillas y diminutas aprenden a convertir el gas tóxico en una

fueron una fuente inagotable de energía química. Las bacterias grandes acogieron en su interior a las pequeñas. Aliviadas, las incitaron a trabajar sin cesar. A cambio, les ofrecieron protección y alimento. La simbiosis triunfa.² La energía sobra. Se utiliza para explorar nuevas ideas. Se inventa la solidaridad celular. Algunas bacterias dejan de ser egoístas y pasan a compartir su vida con otras. El diccionario de la vida incorpora nuevas palabras como altruismo y apoptosis.* Comienza la aventura de la pluricelularidad. Se siembran las semillas del cáncer.

Regreso al tiempo real, dejo de observar y vuelvo a pensar. La adquisición de la multicelularidad fue un indudable logro evolutivo al que debemos nuestra propia vida, pues engendró valiosas y curiosas estrategias de reproducción, diversificación, organización, diferenciación, comunicación y regulación que acabaron con los cerca de tres mil millones de años de existencia exclusiva y aburrida de los seres unicelulares. Sin embargo, el proceso de generación de organismos pluricelulares tuvo que asumir algunos riesgos moleculares que nos regalaron ventajas evolutivas, pero que simultáneamente nos abocaron a la posibilidad de desarrollar procesos tumorales. ¿Cuáles fueron los riesgos que nos vimos obligados a aceptar? ¿Cómo nos llevaron hasta el cáncer?

Las respuestas a estas preguntas surgen de una historia de humores, rumores y tumores que comenzó a escribirse primero con la imaginación y después con la ayuda de microscopios y herramientas moleculares que nos transportaron al mundo minúsculo que late en el interior de cada célula de cada ser vivo. Los griegos carecían de estos instrumentos y tampoco disponían de los conocimientos moleculares precisos, pero poseían una capacidad de pensamiento, introspección e intuición que apenas ha tenido parangón en la historia de la humanidad. Ellos fueron los primeros que reflexionaron sobre la malignidad.

Hace unos dos mil quinientos años, Hipócrates de Cos, pionero de la medicina y de la observación de los tumores malignos, planteó las primeras hipótesis acerca del origen del cáncer. Según

su original propuesta, esta enfermedad se debía a un desequilibrio entre los cuatro humores que componen el cuerpo humano: la bilis negra, la bilis amarilla, la flema y la sangre. Este desajuste humoral provocaba un exceso de bilis negra o atrabilis, que de esta manera se convertía en la fuente principal de la malignidad. Sorprendentemente, Hipócrates consideraba que esta misma bilis negra causaba otra enfermedad además del cáncer, la melancolía, ese estado anímico que pintaron magistralmente Lucas Cranach y Paul Gauguin. El pensamiento hipocrático sobre esta bilis atrabiliaria y viscosa perduró durante muchos años e incluso se expandió todavía más cuando, cinco siglos después, el gran Galeno de Pérgamo —médico de origen griego que pasaba consulta en Roma— impulsó la teoría humoral del cáncer y postuló que la bilis negra se concentraba precisamente en los lugares de invasión tumoral. Además, justificó la idea de Hipócrates de que era mejor no intervenir a los pacientes con cáncer, ya que la bilis negra se hallaba diseminada por todo el cuerpo y, al extirpar el cáncer, la atrabilis volvía a fluir hacia el lugar de donde había emergido.³

Las ideas de Hipócrates y Galeno sobre el origen del cáncer tuvieron una influencia extraordinaria y, de hecho, la mala imagen de aquella supuesta bilis negra se mantuvo durante más de mil años. A principios del siglo XVI, con la llegada de un nuevo pensamiento crítico y científico sobre los dogmas clásicos de la medicina, los rumores sobre los humores de los tumores comenzaron a circular por las salas de disección. Nadie había visto nunca esa bilis negra causante del cáncer y de la melancolía. Si tan importante y abundante era, debería detectarse a simple vista en el cuerpo humano. Andreas Vesalio, un joven belga nacido el último día del año 1514 y experto anatomista formado en las universidades de Padua y París, decidió explorar en profundidad esta cuestión. Tras realizar numerosas autopsias (del griego *autós* y *ópsis*, «ver por uno mismo»), confirmó sin ningún atisbo de duda la presencia de tres de los cuatro humores descritos por Hipócrates y Galeno. Según él, unas estructuras huecas y de forma

tubular conducían el fluido rojo correspondiente a la sangre, que circulaba por el cuerpo impulsado por la palpitación del corazón. El sistema linfático transportaba desde los tejidos al torrente sanguíneo el líquido de color pálido que se llamaba flema. La bilis amarilla se detectaba con facilidad en el hígado de los cadáveres examinados en sus disecciones. En cambio, la búsqueda de la bilis negra fue completamente infructuosa. Vesalio no pudo detectar ni tan siquiera las negras sombras de la bilis negra, «esas negras sombras que me asombran», profundas palabras de Rosalía de Castro que resuenan con más profundidad si cabe en la luminosa voz de Luz Casal.

En 1543, el genial Andreas Vesalio —que sufrió toda su vida un acoso crónico por parte de varios colegas cuyos nombres no puedo citar porque no pasaron a la historia— publicó sus observaciones sobre los humores del cuerpo y describió buena parte del resto de sus hallazgos en un bellissimo libro titulado *De humani corporis fabrica* («Sobre la estructura del cuerpo humano»). Este tratado no solo supuso un cambio radical en la concepción de nuestra anatomía, sino que además constituyó un gran legado médico y artístico cuyo interés aún subsiste. Pese a la decepción que sufrió el propio Vesalio tras su fracaso en la búsqueda de la bilis negra, todavía cabía la posibilidad de que esa misma atrabilis solo fuera observable en pacientes con cáncer o atacados por las fiebres de la melancolía, pues nadie poseería semejante bilis para siempre y, además, únicamente se manifestaría en circunstancias especiales. Algo parecido sucedería con la difícilmente detectable alma humana, porque, tal como aprendí de Wisława Szymborska (Premio Nobel de Literatura de 1996), «alma se tiene a veces, nadie la posee sin pausa y para siempre».

El enigma de los humores de los tumores planteado por Vesalio tardó todavía doscientos cincuenta años en resolverse y, durante todo este tiempo, la teoría del desequilibrio humoral mantuvo su validez en el pensamiento médico. En 1793, el patólogo británico Matthew Baillie estudió a fondo la llamada anatomía

mórbida humana, a fin de completar los estudios vesalianos sobre la arquitectura corporal de la salud. Tras diseccionar numerosos cadáveres de pacientes oncológicos y melancólicos, Baillie siguió sin detectar las fuentes de la bilis negra, ni sus vías de distribución, ni sus depósitos de acumulación. Los humores de los tumores se habían desvanecido para siempre. Llamaba a la puerta el siglo XIX y estábamos como al principio: el origen del cáncer continuaba siendo desconocido. La mera intuición seguida por la observación cuidadosa y atenta de la anatomía humana y de los tumores que en ella surgían no habían sido suficientes para desvelar su origen. Todavía hubo que esperar casi doscientos años más, hasta que, por fin, el desarrollo de nuevos instrumentos y nuevas tecnologías moleculares permitieron romper las barreras impuestas por nuestros sentidos y dar respuestas claras a los enigmas del cáncer. Esta profunda e innovadora mirada dio pie a la definición del concepto de *transformación celular* y a la identificación de las imperfecciones evolutivas que nos vimos obligados a asumir para progresar en la vida pluricelular, pero que inevitablemente nos llevaron a la posibilidad de contraer cáncer.

La historia oncológica de humores, rumores y tumores se convirtió así en una historia de genes, mutaciones y transformaciones. Hoy sabemos, gracias a una amplia recopilación de ideas y experimentos cuyos detalles se irán narrando a lo largo de este libro, que el cáncer surge cuando una sola célula de los muchos billones que componen nuestro cuerpo se transforma, pierde su sentido altruista y se multiplica sin control hasta llegar a destruir el organismo que hasta entonces había contribuido a modelar. El cáncer representa, por tanto, el retorno al caos biológico del cual surgimos, la recuperación del egoísmo unicelular bacteriano que nos precedió en la aventura evolutiva y la pérdida de la armonía molecular que hace posible cada instante que nos regala la vida. En definitiva, el cáncer es uno de los elevados precios que debemos pagar por nuestra privilegiada condición de organismos pluricelulares complejos.

Entre las deficiencias intrínsecas de nuestra naturaleza multicelular —sin duda imperfecta pero genuinamente solidaria— podemos mencionar, en primer lugar, la falta de fidelidad en los mecanismos de copia y reparación del ADN. Esta capacidad de cometer errores durante la copia de nuestro gigantesco material genético, aun siendo prácticamente irrelevante en términos cuantitativos, ha sido un motor decisivo en la evolución de las especies, incluyendo la del *Homo sapiens*. Asimismo, estas imperfecciones replicativas o reparativas han determinado las diferencias existentes entre individuos de una misma especie o incluso de una misma familia. La simple comparación del genoma de dos seres humanos puede mostrar hasta cinco millones de divergencias. Sin embargo, la pequeña tasa de error inherente a nuestra esencia biológica también implica que alguna de nuestras células puede llegar a adquirir las mutaciones que dirigen el proceso de transformación maligna. Así, una situación de imperfección evolutivamente ventajosa nos coloca también en una ruta universal de predisposición al cáncer.

Otro de los grandes riesgos derivados de la transición a un escenario en el que prima la solidaridad entre los billones de células de un organismo pluricelular tiene su origen en la temprana necesidad de construir una red de mecanismos de comunicación entre las distintas células. Cada una de nuestras células está en contacto con otras, semejantes o distintas, con las que debe comunicarse mediante una enorme y diversa colección de señales químicas y físicas cuya complejidad es todavía difícil de aprehender. Este abanico de complejidades hace que podamos sufrir daños en cualquiera de las rutas de señales que participan en nuestro dialógante multiverso celular. No en vano, la práctica totalidad de los procesos tumorales van acompañados de alteraciones moleculares en alguna de las vías que regulan los sistemas de señalización y comunicación celulares. De nuevo, la natural e inevitable imperfección en un mecanismo celular como el de la señalización nos aboca a situaciones en las que no se reciben las señales adecuadas,

ni en el sitio apropiado ni con la intensidad requerida. Las células tumorales aprovechan estos resquicios y acaban por instalarnos en un ámbito atestado de ruido molecular que a largo plazo es incompatible con la supervivencia.

Una imperfección adicional de la pluricelularidad está relacionada con los mecanismos de muerte celular programada, un curioso invento de la evolución que fue decisivo para impulsar la vida. Diversas estrategias moleculares invitan a las células dañadas o caducadas a morir para evitar que sus defectos comprometan la viabilidad de la sociedad celular de la cual forman parte. Estos mecanismos de muerte son muy eficientes y, en un conmovedor ejemplo de solidaridad y altruismo, cada segundo, se suicidan en nuestro cuerpo varios millones de células. Sin embargo, la evolución ha mantenido diversas maneras de evitar la muerte celular con el objetivo de lograr alguna ventaja en ciertas circunstancias. Por ejemplo, todos tenemos una proteína llamada telomerasa,* que solo actúa en las células germinales* (las precursoras de los óvulos y los espermatozoides) para asegurar la integridad del material genético que albergan estas células esenciales para la reproducción. De este modo garantizamos la transmisión a nuestros descendientes de toda la información precisa para construir un ser humano. Curiosamente, las células tumorales, pese a tener una buena colección de alteraciones y mutaciones que las obligaría a abandonar de inmediato el teatro en el que se representa la vida, ponen en escena su afán insolidario y egoísta, reactivan la telomerasa y pervierten los mecanismos de muerte celular para conquistar su anhelada inmortalidad.

Un último riesgo que tuvimos que asumir en nuestra evolución hacia la complejidad fue el mantenimiento en nuestros órganos y tejidos de un pequeño número de células de especial singularidad —las llamadas células *stem** o progenitoras— que poseen un gran potencial de proliferación e invasión. Estas células son necesarias para afrontar procesos fisiológicos tan trascendentales como el desarrollo embrionario. Además, participan en

procesos esenciales para el mantenimiento y la defensa del organismo como son la renovación de los tejidos, la respuesta inflamatoria o la cicatrización de las heridas. La pérdida de los exigentes controles que mantienen la función de las células *stem* en unos límites apropiados para evitar que muestren su lado oscuro conlleva la adquisición de las propiedades mitogénicas e invasivas que son consustanciales a las células malignas. Así, las células progenitoras —extraordinarias e imprescindibles, pero también delicadas y vulnerables— que primero nos regalaron la vida y después nos conceden longevidad y salud, se convierten en semillas del cáncer.

En suma, las células tumorales aprovechan cualquier debilidad de nuestro organismo para medrar. Son infieles en sus mecanismos de división; explotan la imperfección de las estrategias de reparación; crecen sin parar, desoyendo las llamadas a la moderación; hacen caso omiso de las señales de extinción y, al final, consiguen transformarse. Practican así una forma extraña de parasitismo en el mundo celular, en el que —al igual que sucede en la gran película coreana *Parásitos*— se establecen relaciones complejas y de consecuencias imprevisibles para todos sus protagonistas. Afortunadamente, nuestro lento proceso evolutivo llegó a apreciar sus propias debilidades y acabó por proporcionarnos una valiosa colección de mecanismos biológicos que minimizan el potencial tumoral derivado de estas deficiencias. Entre tales regalos evolutivos se encuentra el llamado límite de Hayflick,* concepto que establece la capacidad replicativa finita de las células. Nuestras células tienen estrategias para autocontrolar su potencial de dividirse y solo pueden duplicarse un número limitado de veces antes de que dicha capacidad decaiga. Además, la evolución realizó una cuantiosa inversión en sistemas de corrección de errores replicativos y de reparación de daños genéticos; también poseemos numerosos programas de inducción y ejecución de muerte celular y disfrutamos de un eficaz sistema inmune antitumoral. La conjunción de todas estas actividades hace que la balanza que

oscila entre la salud y el cáncer se incline —en la mayoría de los humanos y al menos durante cierto tiempo— hacia el lado de la vida.

Pese a ello, es una verdad incuestionable que los organismos pluricelulares desarrollan tumores malignos y, en nuestro caso, con una frecuencia que ha venido aumentando en las últimas décadas. ¿Por qué sucede esto? Tres son los motivos fundamentales que pueden ayudarnos a entender la aparente epidemia actual del cáncer. En primer lugar, el espectacular incremento de la longevidad en las sociedades modernas ha multiplicado las oportunidades de que nuestras células puedan dañarse y transformarse en entidades malignas. No en vano, la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer, mientras que la juventud es el mejor antídoto contra esta enfermedad. Además, la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico precoz hace que el número de casos detectados y apuntados en los censos de la malignidad se haya incrementado de manera notable en los últimos tiempos. Finalmente, y como ya hemos comentado, la evolución cultural nos ha proporcionado nuevas y variadas posibilidades —por ejemplo, el consumo de tabaco o la exposición a tóxicos ambientales y nutricionales— de interferir en nuestra propia biología, la cual fue optimizada durante milenios con infinita paciencia y brillante eficacia.

Recapitulando, la elevada frecuencia con que se rompen en las sociedades celulares los equilibrios armonía-caos, altruismo-egoísmo y salud-cáncer —por exposición a agentes externos, pero también mediante la acumulación de mutaciones causadas por errores inherentes a nuestro diseño biológico— ha propiciado la idea de que el cáncer es una enfermedad obscena y maldita inventada por el progreso. Sin embargo, nada más lejos de la realidad. El cáncer no es una epidemia reciente de las sociedades modernas, sino que tiene una historia muy antigua que hunde

sus raíces en épocas remotas de la biografía del mundo. La mejor forma de sostener esta afirmación es retrasar de nuevo el reloj del tiempo y recrear la propia historia del cáncer, una historia interminable.

