

BIOLOGÍA TUMORAL PARA URÓLOGOS

Dra Constanza Lopez Fontana

Investigadora del IMBECU /CONICET

La progresión tumoral es el proceso a través del cual las células normales se transforman en fenotipos neoplásicos. Se produce por una secuencia al azar de mutaciones y cambios epigenéticos que afecta los genes que regulan la proliferación, sobrevivencia y cambios relacionados con un fenotipo maligno.

Los oncogenes, los genes supresores de tumores y/o los genes de reparación del ADN pueden sufrir cambios genéticos como cambios en nucleótidos puntuales, amplificaciones o deleciones. O cambios en la manera de actuar a través de modificación en la metilación y acetilación de histonas. Los oncogenes se activan por hipometilación o hiperacetilación y los genes supresores de tumores se silencian por hipermetilación o hipoacetilación.

Existe evidencia epidemiológica, histológica y genética que indica que la formación de un tumor es un proceso complejo que usualmente se desarrolla durante un periodo de décadas.

Si sabemos que para que se desarrolle un tumor, se necesitan 5 o 6 eventos o cambios genéticos y epigenéticos y que el hecho de que la incidencia de una enfermedad como el cáncer de próstata comienza a aumentar sólo en la séptima y octava décadas de la vida indica que cada uno de estos eventos o cambios genéticos ocurre con una probabilidad muy baja cada año. Más específicamente, cada evento es probable que se produzca, en promedio, una vez cada 10 a 15 años (algunos más rápidos y otros más lentos).

Estos eventos genéticos tienen un paralelismo con los cambios histológicos. Casi todos los tumores epiteliales muestran un crecimiento que incluye hiperplasia, displasia y adenoma siendo precursores benignos del carcinoma. Por ejemplo, el cáncer de próstata inicia con una neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y 10 años después desarrolla un carcinoma latente que progresará a un carcinoma invasor y clínicamente detectable pasados otros 10 años aproximadamente.

El epitelio prostático normal está constituido por acinos epiteliales con una capa basal que contiene 3 tipos de células: células madres o stem cells, células de amplificación transitoria (TA) y células basales más diferenciadas (CB); y una capa de células lumbinales secretoras bien diferenciadas. Los acinos están rodeados por estroma fibromuscular.

En el cáncer se altera la relación entre los diferentes linajes celulares. Hay hipertrofia de las células luminales, hay disminución de las células basales, ruptura o pérdida de la membrana basal, infiltración inflamatoria y estroma reactivo.

Estos cambios en la expresión de genes son largamente responsable de los cambios progresivos del fenotipo de una célula o tejido.

Mediante un modelo matemático se identificó la presencia de eventos genéticos iniciales o *driving mutations* en la primera célula tumoral y una serie de alteraciones adquiridas posteriormente denominadas *passenger mutations*, en los clones tumores.

Por lo tanto, podemos seguir afirmando que la carcinogénesis es un proceso progresivo complejo, de donde surgen dos conceptos importantes: célula de origen y la expansión clonal selectiva

Célula de origen

La célula de origen es una célula normal que sufre una transformación oncogénica a partir de la cual se desarrolla un tumor. Dependiendo de cuál es la célula de origen (luminal o basal stem cells) da lugar a subtipos de tumores.

Por lo tanto, se podrían identificar las células de origen según diferentes marcadores moleculares para poder predecir la respuesta a tratamientos y pronóstico de pacientes.

El primero parte de las células madres tisular que son un grupo minoritario de células pluripotente, (1%), poco diferenciadas, que normalmente tienen una capacidad proliferativa que da una célula progenitoras que puede proliferar y diferenciarse en diferentes tipos de células. así como por sufrir autorrenovación ilimitada, lo que posibilita el desarrollo de pequeñas poblaciones celulares capaces de iniciar y propagar un tumor. Residen en pequeños nichos dentro de medioambiente tumoral, el cual tiene la función de proteger a las células de las diferentes condiciones adversas.

Pero si esta célula madre normal sufre alguna alteración genética y escapa los mecanismos de regulación, se transforma en una celula madre tumoral que tiene la capacidad de autorenovarse y dar células cancerígenas progenitoras que pueden diferenciarse o dediferenciarse gracias a la plasticidad que tienen.

También puede ocurrir que las células diferenciadas, en el caso de la próstata, las células lumbales sufren una mutación oncogénica adquiriendo propiedades de células madres tumorales y también desarrolle un tumor.

Independientemente de cual sea la célula de origen sufren lo que se denomina expansión clonal selectiva.

Pero, ¿para qué es útil identificar cual es la célula de origen? para predecir la respuesta a tratamientos y pronóstico de pacientes. Las stem cells tumorales son resistentes a los tratamientos mientras que las células más diferenciadas (lumbales) son más sensibles. Por lo tanto, los tumores que tienen como origen las stem cells son generalmente más metastásicos.

¿Cómo las podemos identificar? por citometria de flujo con flow sorting donde separa las células que marcan positivo y negativo para algún Las stem cells prostáticas expresan CD44+, CD133+, $\alpha 2\beta 1$ hi integrin.

Expansión clonal: Heterogeneidad y reglas darwinianas

El modelo de evolución clonal asume que cualquier célula puede ser capaz de iniciar y sostener un proceso tumoral. No obstante ambos modelos no son exclusivos y en la mayoría de los tumores coexisten los dos procesos.

El desarrollo tumoral podría ser entendido en términos de un proceso biológico que sigue o respeta la teoría de la evolución darwiniana. Aquí la unidad que evoluciona es la célula compitiendo con otras en una determinada población. Entonces, la tumorogénesis se presenta como una sucesión de expansiones clonales.

La evolución darwiniana implica el aumento del número de organismos que tienen un genotipo y un fenotipo más ventajoso; un esquema similar parecería seguir la progresión de un tumor. Una célula en medio una población sostiene una mutación inicial que le atribuya una proliferativa y / o ventaja de supervivencia sobre las otras células. Con el tiempo, los descendientes clonales de esta célula mutante dominan en una área localizada mediante el desplazamiento de las células que carecen de esta mutación, resultando en la primera expansión clonal.

Cuando este clon se expande a un tamaño lo suficientemente grande (por ejemplo, 10^6 células), una segunda mutación-que golpea, resultando en una célula doblemente

mutado que tiene aún mayor proliferativa y / o ventaja de supervivencia. El proceso de clonal expansión entonces se repite.

Es importante destacar que mientras más mutaciones tiene la célula más inestabilidad genética por lo tanto los eventos genéticos son cada vez más rápidos

A medida que un tumor progresa, el genoma de las células tumoral se vuelve altamente inestable. La tasa de mutación es mayor a la tasa de eliminación de las células menos calificadas del modelo darwiniano. Consecuentemente, la masa tumoral desarrolla varios sectores dentro del tumor con subclones genéticamente diferentes.

Como consecuencia de la inestabilidad genética de las células tumorales, los tumores presentan una gran heterogeneidad. Existen dos tipos de heterogeneidad Intertumoral e intratumoral. La heterogeneidad intertumoral se puede observar entre los tumores que surgen en un mismo tipo tejido o entre distintos pacientes, que puede variar en su pronóstico y / o la respuesta terapéutica. Además, existe la heterogeneidad intratumoral que se puede observar dentro de un solo tumor del paciente.

Los genes alterados durante el proceso tumorogénico van otorgándole diferentes **CARACTERÍSTICAS** a **LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS**. Por ejemplo: una inactivación de los genes supresores de tumores P53 y gen del retinoblastoma inducen un crecimiento descontrolado, inmortalización y frenan la apoptosis.

Por lo tanto, si cada clon tiene diferentes genes alterados, se comporta diferente.

Cambios genéticos y epigenéticos en el CaP

En el CaP existen aberraciones cromosomales estructurales y cromoplexia (fijación de pigmentos) donde ocurren más de un evento genético y epigenético juntos que orquestan la desregulación celular, más que mutaciones puntuales. Sin embargo, deleciones o traslocaciones no tienen una etapa específica donde se producen.

1. Es frecuente encontrar, tumores poseen como eventos iniciadores a la delección de PTEN, metilación de GSTP1 (glutathion S transferasa), fusión de TMPRSS2 (proteasa transmembrana serina 2) con genes de ETS.

Mutaciones en BRCA1 y 2, HPC1 incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Mutaciones en Chk2 y PCSX, son también frecuentes en tumores hereditarios de Cap.

2. La mayoría de los tumores de próstata se desarrolla en la zona periférica de la próstata donde se observan lesiones pretumorales con proliferación de las células luminales tales como atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) y neoplasia intraepitelial

prostática (PIN). La HPB no es una situación pretumoral porque hay hipertrofia de las células basales no lumbales.

El daño al tejido prostático por inflamación lleva a una atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) con hipertrofia regenerativa del epitelio. En esta etapa no hay defectos genéticos todavía pero si se ha observado una upregulación de BCL2 (antiapoptotico) y GSTP1; y downregulación de genes supresores de tumores como PTEN, NKX3.1 Y CDKN1B. En etapas posteriores, estos genes sufren deleciones.

3. Los PIN son lesiones pre tumorales más reconocidas. Se caracteriza por hipertrofia de las células lumbales y características bioquímicas, genéticas y fenotípicas similares al cap pero sin ruptura de la membrana basal.

Los eventos genéticos iniciales más comunes de PIN que luego perduran en el cap son la fusión de TMPRSS2-ETS o mutación de SPOP (que son mutuamente excluyentes), y pérdida por deleción de NKX3.1. hay activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores.

4. Ya en los tumores es frecuente observar los eventos iniciales del PIN sumado a otros eventos pasajeros o posteriores como activación de oncogenes como Ras o myc, deleción de PTEN, perdida del gen supresor RB1 (gen del retinoblastoma) y activación de las telomerasas.

Los telomeros se van acortando en la etapa de PIN. Cuando progresan a CaP se activan las telomerasas en las células lumbales lo que permite la mayor supervivencia de las células lumbales sin embargo en las basales donde no expresan telomerasas, los telomeros se siguen acortando y estas células van muriendo o entran en senescencia explicando el cambio en la relación células lumbales/basales que existe en los CaP

5. En el cáncer avanzado, castración resistente y metastásico, se observa frecuentemente la presencia de inactivación por deleción o mutación de genes supresores de tumores como P53, Rb, KAI 1, ANX 7, E-cad y activación por mutación o amplificación de oncogenes o, mejor dicho, metastogenes como Bcl2, AR amplificado, ras, etc.

Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuáles serían las células de origen en el Cáncer de próstata?
2. ¿Qué diferencia habría entre un CaP de origen luminal con uno de origen basal?
3. ¿La presencia de diferentes grados de Gleason en el tumor muestra heterogeneidad tumoral?
4. ¿Cómo es la biología tumoral de origen de los grados de gleason?