



Coadyuvantes inesperados

Células normales tales como los fibroblastos pueden facilitar la evolución de tumores y dificultar su tratamiento

Carlos Fioravanti y Salvador Nogueira

Desde hace más de un siglo, médicos e investigadores han venido prestando gran atención a los tumores, a los efectos de diagnosticar, tratar y entender el origen y el posible desarrollo de decenas de formas de cáncer. Las células tumorales siguen siendo los actores principales del cáncer; pero, desde hace algunos años, el enfoque se ha venido extendiendo y los coadyuvantes –células normales que pueden facilitar el desarrollo de tumores– empiezan a concitar atención, suministrando pistas acerca de por qué los tumores evolucionan de manera distinta o por qué los tratamientos funcionan de diferente modo en diversas personas.

En São Paulo, equipos de dos instituciones –la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP) y el Hospital A.C. Camargo– están verificando que ciertas células de soporte de diversos tejidos conocidas como fibroblastos pueden encontrarse en el microambiente tumoral y producir factores que favorecen el crecimiento de dichos tumores. “El microambiente tumoral puede ser decisivo en la evolución de un tumor”, dice María Aparecida Koike Folgueira, investigadora de la USP. El microambiente está constituido por las llamadas células estromales –fundamentalmente fibroblastos– y por la matriz extracelular, que se encuentran dentro o alrededor del tumor. En uno de los experimentos, las investigadoras de la USP María Mitzzi Brentani y María Aparecida Koike evaluaron el perfil de expresión génica mediante el cultivo de células cancerosas y fibroblastos extraídos de un tumor mamario y un linfonodo (el centro de producción de células de defensa) comprometido por la enfermedad. Y observaron una influencia recíproca entre las células, que resulta en la alteración de la expresión génica tanto de los fibroblastos como de las células cancerosas. Verificaron también que los fibroblastos aumentan la proliferación y la invasividad de las células del cáncer de mama. Ahora, los equipos paulistas están empeñados en la se-

cuenciación del ARN mensajero de los fibroblastos para develar alteraciones que puedan ocurrir en estas células halladas en el microambiente y que puedan estar involucradas en el pronóstico de la enfermedad. En colaboración con el Hospital del Cáncer de Barretos, evalúan también cuál sería la influencia de las células estromales en la respuesta a la quimioterapia.

En otra línea de trabajo, investigan por qué el cáncer de mama, una enfermedad que se manifiesta fundamentalmente en mujeres de edad avanzada, puede en ciertos casos aparecer en mujeres jóvenes. El cáncer, por ser producto entre otras causas de la acumulación de mutaciones genéticas que hacen que las células proliferen sin control, está normalmente vinculado con el envejecimiento, que a su vez está ligado a la acumulación de defectos en la molécula de ADN.

Denominados supresores de tumores, los genes BRCA1 y BRCA2 participan en la reparación del ADN lesionado. Cuando presentan defectos, estos genes responden por hasta un 10% de los tumores mamarios y un 15% de los de ovarios. Otro gen, denominado TP53, el llamado guardián del genoma, monitorea la proliferación celular y la interrumpe cuando detecta algo anormal, al menos hasta que el sistema de reparación del ADN pueda entrar en acción y hacer las correcciones de rumbo necesarias (*vea la ilustración*). Las mutaciones en este gen pueden desencadenar fallas en su funcionamiento y originar diversos tipos de cáncer.

“Los factores que influyen en el surgimiento del tumor mamario en edad precoz aún son poco conocidos”, comenta Koike. “Estamos examinando las mutaciones y el perfil molecular del tumor para ver si tiene alguna característica que lo diferencie y que ayude a explicar su surgimiento temprano”. Dirce Carraro y Maria Isabel Achatz, del Hospital A. C. Camargo, y Maria Aparecida Koike y Maria Mítzi Brentani, de la USP, están evaluando las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 en mujeres que tuvieron cáncer de mama entre los 20 y los 35 años. Y observaron que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son más a menudo encontradas en pacientes jóvenes que refieren una historia familiar de cáncer, pero la mutación de TP53 es poco frecuente. En una extensión del estudio, junto al Instituto del Cáncer del Estado de São Paulo (Icesp), Koike intenta identificar si los hábitos, los factores ambientales y las mutaciones somáticas (verificadas solamente en el tumor y no hereditarias) podrían constituir otros factores implicados en el desarrollo de la enfermedad en jóvenes.

Otro brazo de la investigación apunta a evaluar los efectos hormonales en el cáncer de mama. Las hormonas sexuales –el estrógeno y la progesterona– actúan como factores promotores del

cáncer de mama al estimular la proliferación de las células mamarias. Otra hormona, la vitamina D, que es producida en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol, por la acción de los rayos UVB, puede tener acción antiproliferante. No obstante, este efecto quedó demostrado solamente para los estudios *in vitro* con linajes celulares expuestos a concentraciones elevadas de la hormona, que pueden tener efectos colaterales indeseables *in vivo*, tales como la hipercalcemia. En vista de estas evidencias, el grupo de la USP, en colaboración con el Instituto Brasileño de Control del Cáncer (IBCC), está estudiando la acción del calcitriol, una forma activa de la vitamina D, en concentraciones no asociadas con efectos colaterales, en la proliferación y en la expresión génica del tumor.

HORMONAS Y VITAMINAS

Luego de verificar que las pacientes con cáncer mamario exhiben una tendencia a la insuficiencia o deficiencia de vitamina D, las investigadoras analizaron los efectos de suplementar con calcitriol durante un corto lapso de tiempo (un mes), antes de la cirugía, a mujeres con cáncer de mama que ya habían entrado en la menopausia. Durante ese período, la enfermedad no progresó, es decir, el tumor no creció. Sin embargo, según verificaron, el análisis del tumor realizado antes y después de suplementar indica que la acción de la vitamina D en la expresión génica es muy sutil. El grupo evalúa ahora, en estudios de xenoinjerto (implante tumoral) en animales, si la inyección intratumoral de vitamina D podría tener un efecto antiproliferante.

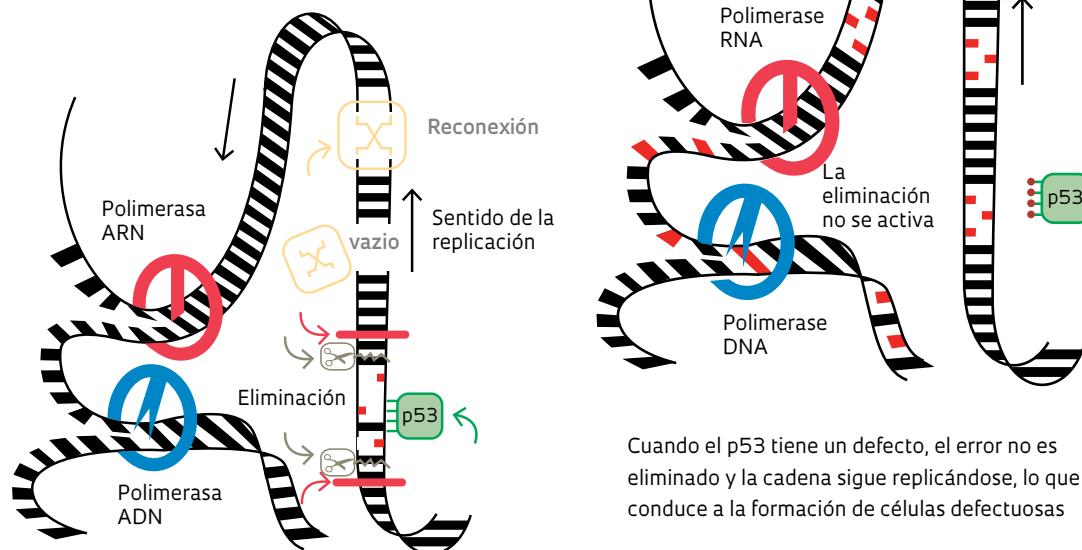
Uno de los trabajos destacados del grupo tiene que ver con la búsqueda de marcadores de respuesta a la quimioterapia. Los equipos de São Paulo creen que podrían evaluar previamente la eficacia de la quimioterapia por medio de marcadores genéticos. La búsqueda de marcadores moleculares de respuesta al tratamiento se ha vuelto más fácil con los llamados *chips* –también denominados microarreglos– de ADN, que permiten el análisis de la expresión de muchos genes simultáneamente.

En 2005, con los *chips* de ADN desarrollados por el Instituto Ludwig de Investigaciones sobre el Cáncer, Brentani y Koike testearon 4.608 genes al mismo tiempo en muestras de ARN extraídas de tumores mamarios de 51 mujeres con edades entre 51 y 67 años, en busca de diferencias que pudiesen indicar algo nuevo sobre la evolución

Ciertos marcadores genéticos podrían evaluar previamente la eficacia de la quimioterapia

Control de calidad

El gen p53 controla la calidad de la cadena de ADN. Cuando detecta un error, interrumpe la replicación del ADN y activa la eliminación de la parte defectuosa



de la enfermedad. En medio de todos esos datos, hallaron un conjunto de tres genes –PRSS11, CLPTM1 y MTSS1– que podrían servir para seleccionar pacientes responsivos o no al tratamiento quimioterapéutico, uno de los grandes problemas que afrontan los oncólogos. Muchos tumores, en los análisis, parecen perfectamente tratables.

Una de las estrategias consiste en empezar por la quimioterapia, a los efectos de provocar la disminución de tamaño de la masa que se extirpará quirúrgicamente, para luego concretar la cirugía propiamente dicha. Sin embargo, no todas las pacientes responden de la misma manera. Mientras que la mayoría presenta, efectivamente, una disminución de la masa tumoral debido al uso de la doxorubicina –el principal componente del cóctel que se emplea en la quimioterapia–, alrededor del 20% parece no reaccionar al procedimiento. Y lo que es más dramático: no hay manera de saber de antemano a quién beneficiará el tratamiento.

UN TEST DE MENOR COSTO

Dos años atrás, Brentani y Koike demostraron que era posible el reemplazo de los microarreglos mediante el empleo de una técnica más barata denominada PCR (sigla de *polimerase chain-reaction*, o reacción en cadena de la polimerasa), que amplifica la señal de genes activados por medio de la multiplicación de las moléculas de ADN, con menor costo que los *chips*. No obstante, en este estudio todavía utilizaron tumores frescos congelados.

Con todo, en los hospitales, la muestra de cáncer es conservada en parafina para su posterior envío a los efectos de realizar los estudios. Por ende, el siguiente paso consistirá en demostrar que es posi-

ble obtener los mismos resultados cuando el ARN es extraído del material parafinado. De lograrlo, será una aplicación médica de un conocimiento generado en laboratorio destinado a detectar y tratar con mayor precisión una enfermedad compleja en sus detalles y sus particularidades. ■

Los proyectos

1. Marcadores moleculares de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer mamario –n° 2001/ 00146-8 (2001-2004); **Modalidades** Línea regular de ayuda al proyecto de investigación; **Coordinadora** María Mitzi Brentani –Facultad de Medicina de la USP; **Inversión** R\$ 515.088,21.
2. Expresión génica de fibroblastos asociados a carcinomas de mama clasificados en subtipos de acuerdo con receptores de estrógeno y progesterona y C-ERBB2 –n° 2009/ 10088-7 (2009-2012); **Modalidades** Proyecto temático; **Coordinadora** María Mitzi Brentani –Facultad de Medicina de la USP; **Inversión** R\$ 515.088,21.
3. Señalización heterotípica entre células epiteliales tumorales y fibroblastos en el carcinoma mamario –n° 2004/ 04607-8 (2005-2008); **Modalidades** Proyecto temático; **Coordinadora** María Mitzi Brentani –Facultad de Medicina de la USP; **Inversión** R\$ 515.088,21.

Artículos científicos

1. BARROS FILHO, M. C. *et al.* Gene trio signatures as molecular markers to predict response to doxorubicin cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Braz J Med Biol Res.** v.43, n. 12, p. 1225-31, 2010.
2. FOLGUEIRA, M. A. *et al.* Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer. **Clin Cancer Res.** v. 11, n. 20, p. 7434-43, 2005.
3. ROZENCHAN, P.B. *et al.* Reciprocal changes in gene expression profiles of cocultured breast epithelial cells and primary fibroblasts. **Int J Cancer.** v. 125, n. 12, p. 2767-77, 2009.

De nuestro archivo

Las primeras señales de alarma, Edición n° 115 –septiembre de 2005; *La mutación de un gen puede definir el pronóstico del cáncer de mama*, Edición n° 26 –noviembre de 1997.