

Álvaro Ruibal Morell

LA BIO LOGÍA



EN LA MEDICINA
NUCLEAR E IMAGEN
MOLECULAR ONCOLÓGICA





Álvaro Ruibal Morell

Catedrático de Radiología y Medicina Física USC

Jefe del Servicio de Medicina Nuclear
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia:
Sillón de Medicina Nuclear e Imagen Molecular



Dedicatoria

A mis maestros: los Profesores Cristóbal Mezquita Pla, Miguel Dalmau Ciria y José Monné Domenech, por mostrar y ayudarme a sentar las bases fisiopatológicas de mi andadura profesional.

A los “pioneros” de la Medicina Nuclear: Dres. Francesc M. Domènech Torné, José Ortiz Berrocal, Angel Belmonte, José Manuel Pérez Vázquez, Alfredo Cuarón y Antonio M. Baptista por su apoyo y afecto desde siempre.

Al Dr. Armando Tejerina Gómez por sus enseñanzas de la patología mamaria.

A mis colaboradores/discípulos a lo largo de los años.

A GE por creer en este proyecto y lograr que fuese una realidad.

A mi mujer e hija por su paciencia y comprensión.



PRÓLOGO

Después de 45 años trabajando en diferentes Servicios de Medicina Nuclear del país y habiendo vivido la evolución de esta Especialidad, creo que es el momento de reflexionar y centrarnos en aquello que le ha permitido alcanzar las altas cotas que tiene en la actualidad: **la biología**. Siempre he defendido, ya desde Residente, que si no prestamos atención a la biología, no seremos capaces de avanzar y competir con otras Especialidades. Ahora, que finalizo mi andadura profesional, constato que estamos viviendo un momento en el que esa disciplina ocupa un lugar destacado en la imagen médica y somos testigos de cómo ella va a condicionar nuestro ejercicio profesional. Efectivamente, la biología es la que nos va a indicar que tipo de técnica de imagen debemos solicitar en la rutina clínica y, asimismo, la imagen nos puede dar idea de la biología de un proceso. En una palabra, esta interrelación nos facilitará hacer las cosas bien en **“ese paciente”** que tenemos delante.

Paralelamente, las bases biológicas y el porqué de las enfermedades nos va permitir avanzar en el desarrollo de nuevas exploraciones y tratamientos, que cada vez serán más específicos, con lo que nos iremos acercando a la ansiada medicina personalizada. Esto es justamente la base del teradiagnóstico.

También el profundizar en la biología nos ayudará a comprender mejor las exploraciones de Medicina Nuclear-Imagen Molecular, pues complementará nuestra formación y **“el enfoque médico”** que nunca debemos olvidar. No podemos correr el riesgo de ser exclusivamente “tecnólogos”, pues ello empujará nuestra posición en el mundo profesional que nos rodea.

Este enfoque es el que me ha guiado toda mi vida y no solo he intentado plasmarlo en mi faceta profesional, sino también en mis clases, abriéndoles a los alumnos ese mundo fascinante que guía nuestra Especialidad.

Creo que esta obra, que busca ser un Manual en el que se muestren diferentes aspectos biológicos que considero fundamentales, puede ayudar a complementar la formación de mis colegas de Especialidad y, por ello, espero y deseo que les sea de utilidad, especialmente a los jóvenes, así como los alumnos de las diferentes Facultades, mostrándoles ese mundo que es la base y motor de los avances que van a ver y disfrutar en el presente y en el futuro.

Santiago de Compostela, 20 de mayo de 2020.

ÍNDICE

Dedicatoria.....	05
Prólogo.....	07
Introducción.....	15

1

BIOLOGÍA DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

1. Bases físicas de interés de las radiaciones ionizantes.....	18
1.1 Definición de radiación ionizante.....	18
1.2 Concepto de isótopo radiactivo.....	18
1.3 RELACIÓN N/Z (neutrones/protones).....	19
1.4 Tipos de isótopos radiactivos.....	19
1.5 Tipos de radiaciones ionizantes.....	20
1.6 Periodo de semidesintegración.....	22
1.7 Fuentes de irradiación.....	22
2. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.....	24
2.1 Interacción radiación ionizante-célula.....	24
3. Otros conceptos físicos de interés.....	26
3.1 Transferencia lineal de energía (LET).....	26
3.2 Respuesta adaptativa.....	27
4. Radiofármacos.....	29
5. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.....	29
5.1 Interacción de la radiación ionizante con el ser vivo.....	29
5.2 Los radicales libres.....	31
5.3 El oxígeno tisular.....	32
5.4 El daño en el ADN.....	32
5.4.1 Rotura de una simple cadena del ADN.....	32
5.4.2 Lesión en las bases nitrogenadas del ADN.....	32
5.4.3 Rotura de la doble cadena del ADN.....	32
5.4.3.1 ATM.....	34
5.4.3.2 BRCA1 (<i>BREAST CANCER 1</i>).....	36
5.4.3.3 BRCA2 (<i>BREAST CANCER 2</i>).....	38
5.4.3.4 Anemia de Fanconi.....	38
5.4.3.5 p53.....	39
6. Finalización del proceso de reparación del ADN.....	40
7. Conclusiones del proceso de reparación.....	40
8. Aspectos químicos de interés.....	42
8.1 La metformina.....	44
8.2 Los miARN.....	44

9. Radiosensibilidad	46
9.1 Aspectos biológicos de la radiosensibilidad	47
9.2 La edad.....	47
9.3 Los telómeros	48
9.4 Los papilomavirus humanos (HPV)	50
9.5 Los miARN	52
9.6 Otros hechos	53
9.7 Biomarcadores de radiosensibilidad.....	53
10. Respuesta al estrés celular en la radioterapia	55
11. Efectos secundarios clínicos de la radioterapia y sus bases biológicas	56
11.1 Las lesiones cutáneas	56
11.2 La fibrosis pulmonar	56
11.3 Disfunciones cardíacas.....	58
12. Impacto clínico de la radiosensibilidad	59
13. Base genética y evidencia clínica de la radiosensibilidad	59
14. Subgrupos de riesgo a las exploraciones con radiaciones ionizantes	61
15. Exposición de la glándula mamaria a la radiación y cambios genéticos	62
16. Dosimetría	62

2

LA BIOLOGÍA TUMORAL

17. Propiedades biológicas de la célula tumoral	70
18. Fases evolutivas de un tumor	70
19. Heterogeneidad tumoral	72
20. Célula en célula (CIC)	73
21. Inactividad tumoral	74
21.1 Células tumorales circulantes.....	74
21.2 Células tumorales diseminadas.....	75
21.3 Células madre tumorales.....	75
21.4 Inactividad/latencia unicelular.....	75
21.5 Inactividad/latencia micrometastática.....	76
21.6 Fenómenos prometastáticos e inactividad/latencia.....	76
21.7 Nicho premetastático.....	76
21.8 Metabolismo	76
21.9 Ejemplos de inactividad/latencia	76
22. Transición epitelio-mesénquima y mesénquima-epitelio	77
23. Cascada bioquímica de la señal celular mediada por el TGFb	78
24. Epigenética	78
25. Genes	79
26. La membrana celular	81

26.1 Receptores	82
26.1.1 Asociados a proteínas G	83
26.1.2 Tirosinquinasa	85
27. Anticuerpos monoclonales	87
28. Componentes de la membrana celular con interés en medicina nuclear.....	89
28.1 Colina	89
28.2 Fosfatidilserina	89
28.3 PSMA.....	89
28.4 Receptor alfa del ácido fólico	90
28.5 Transportador de norepinefrina	90
28.6 CD20	91
28.7 Receptores tirosinquinasa.....	91
28.7.1 erbB2/HER2	91
28.7.2 c-Kit	92
28.7.3 EGFR.....	92
28.7.4 VEGFR	93
28.7.5 FGFR.....	93
28.7.6 PDGFR	93
28.7.7 RET	93
28.7.8 HGFR/MET.....	94
28.7.9 IGFR-1.....	94
28.7.10 Receptores tirosinquinasa imagen PET	94
28.7.11 Mecanismos de resistencia a los inhibidores de receptores tirosinquinasa	94
28.8 Receptores relacionados con la proteína G	95
28.8.1 Receptores de dopamina	95
28.8.2 Receptores de somatostatina.....	96
28.8.3 Receptores A2B.....	96
28.8.4 Receptores del ácido lisofosfatídico.....	97
29. Mecanismos de transducción de la señal celular relacionados con el cáncer	97
29.1 Vía MAPK (proteínquinasa activada por mitógenos): Ras/Raf/MEK/ErK1-2.....	97
29.2 PIK3/Akt.....	97
29.3 JAK/STAT	97
29.4 Proteínquinasa C (PK3-C).....	98
30. Conceptos básicos relacionados con el ADN	99
30.1 Estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN).....	99
30.2 Procesos biológicos.....	99
30.3 Mutaciones	100
30.4 Síntesis de nucleótidos.....	100
30.5 Metionina	101
31. Células STEM.....	101

32. Microambiente tumoral	103
33. Macrófagos asociados a tumores	105
33.1 Nuevos aspectos interesantes de los macrófagos asociados a tumores	108
34. Hipoxia	109
35. Acidez tisular	112
36. Angiogénesis	113
37. Apoptosis	115
38. Senescencia-actividad telomerasa	117
39. La reprogramación metabólica celular	118
40. Transportadores de glucosa	119
40.1 SGLTS	120
40.2 GLUTS	120
41. La glutamina (ácido glutámico)	121
42. Plasticidad metabólica	122
43. Moléculas de adhesión celular	122
43.1 Adhesión célula-matriz extracelular	123
43.2 Adhesión célula-célula	124
43.2.1 Caderinas	124
43.2.2 Selectinas	124
43.2.3 Superfamilia de las inmunoglobulinas	124
43.2.4 Otras moléculas de adhesión	125
44. Proteasas	125
44.1 Serinproteasas	125
44.2 Cisteinproteasas	126
44.3 Aspartilproteasas	126
44.4 Treoninproteasas	126
44.5 Metaloproteasas de matriz	126
44.6 El degradoma de proteasas	127
45. La metastatización ganglionar	128
46. La metastatización hepática	130
47. Biología del sistema óseo	131
47.1 Marcadores bioquímicos óseos	132
48. Las metástasis óseas	133
49. Importancia de la matriz extracelular ósea	136
50. Metástasis óseas de origen prostático	137
51. Metástasis óseas de origen mamario	138
52. Metástasis óseas de origen pulmonar	138
53. Células del sistema inmune y progresión/metástasis tumorales	139
54. La regulación neural del cáncer	140
55. <i>Cancer genome landscapes</i> (Paisajes del genoma del cáncer)	141

3

HECHOS DE INTERÉS BIOLÓGICO EN EL CÁNCER DE MAMA

56. La unidad ductolobulillar de la mama	152
57. Clasificación molecular del cáncer de mama	154
58. Densidad mamaria.....	155
59. Microcalcificaciones mamarias.....	157
60. Receptores de hormonodependencia	158
61. Síntesis de estrógenos en la menopausia	161
62. Secreciones mamarias.....	162
63. El linfedema	163
64. Vía androgénica y cáncer de mama.....	164
65. Cáncer de mama en el varón.....	164

4

OTROS HECHOS BIOLÓGICOS DE INTERÉS EN MUCHOS TUMORES

66. La obesidad.....	170
67. Los disruptores endocrinos	173
68. Sensores de ADN	175
69. La melatonina	175
70. Interfase macro-metástasis/órgano diana (MMPI).....	176
71. Edad, cáncer e inmunidad.....	176
72. Transportadores ABC (<i>ATP-binding cassette (ABC) transporters</i>).....	177
73. Galectinas	178
74. Biopsia líquida.....	178

5

CÁNCER TIROIDEO Y LA DESDIFERENCIACIÓN

75. El cáncer de tiroides	186
76. El cáncer de tiroides y los estrógenos.....	188
77. El transportador de yodo (NIS)	189
78. miARN en la pérdida de la diferenciación tiroidea.....	190
79. TGF β y la pérdida de la diferenciación tiroidea.....	190
80. Carcinomas tiroideos pobremente diferenciados.....	191
81. Carcinomas tiroideos indiferenciados	192
81.1 Biología.....	192
81.2 Otros hallazgos genéticos	193
81.3 MICROARN (miARN)	194
82. La biología y las opciones terapéuticas en los carcinomas anaplásicos.....	195
83. ¿Por qué captan 18F-FDG los indiferenciados?	196

6

LA CAPTACIÓN DE 18F-FLUORDEOXIGLUCOSA (18F-FDG) POR LA CÉLULA TUMORAL: NUEVOS ASPECTOS BIOLÓGICOS

202

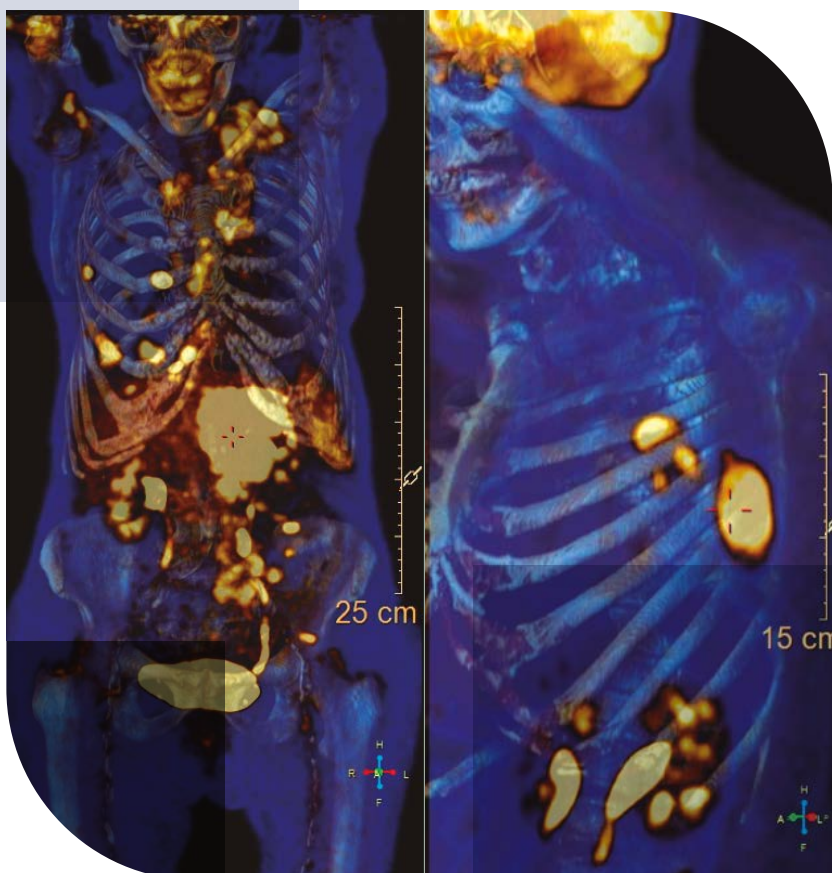


Imagen izquierda: 18F-FDG PET/CT de una mujer de 80 años con un linfoma.

Imagen derecha: 18F-FDG PET/CT de un varón de 71 años con un nódulo pulmonar maligno y acúmulos a distancia.

Ambas fotos: Servicio de Medicina Nuclear. CHUS. Santiago de Compostela.



INTRODUCCIÓN

Desde siempre, la Medicina Nuclear ha estado ligada a la fisiología y, con el paso de los años, hemos ido progresando lentamente hasta llegar a la bioquímica, que nos ha permitido plasmar, en una imagen aspectos moleculares asociados a una enfermedad. Es lo que, hoy en día, conocemos como **imagen molecular**, que puede definirse como “visualizar, cuantificar y caracterizar los procesos biológicos a nivel celular y molecular en los seres humanos y otros sistemas vivos”. Se trata de un nuevo enfoque biomédico, en un nuevo contexto (evidenciar algo *in vivo*), interdisciplinario y con un nuevo propósito: plasmar, en una imagen, el inicio y no el efecto final de un proceso como estábamos acostumbrados.

Partimos de que la imagen molecular considera que la enfermedad es un proceso biológico, que ella no es solo diagnóstica, sino que es la base para nuevas, y actualizadas en el tiempo, opciones terapéuticas, y que, si detectamos una enfermedad a nivel molecular, podremos solucionarla teóricamente antes de que aparezca la clínica, o al menos retrasarla. La medicina está cambiando de dirección y debemos ir acostumbrándonos a conocer las causas y no los efectos de una enfermedad.

¿Cuál es el reto al que nos enfrentamos? El médico nuclear debe hacer un esfuerzo para estudiar y entender la biología de las enfermedades. Una vez precisada/caracterizada la de un proceso determinado, deberá centrar su esfuerzo en plasmarla en una imagen, que podrá llegar a ser específica, y permitirá sentar las bases para una terapia más acorde con la enfermedad. Pero lo anterior va a ser un proceso dinámico; es decir, deberá ir analizando esa peculiar biología a lo largo de la evolución de la enfermedad. Solo de esta manera comprenderá al paciente y su labor será la adecuada, dándose cuenta por qué muchos actos médicos pueden terminar en un fracaso sin esta nueva visión.

Lo anterior nos va a permitir diagnósticos precoces, específicos, caracterizar biológicamente las enfermedades, sentar las bases para terapias más adecuadas bajo una óptica dinámica y conocer muy rápidamente si un tratamiento es o no eficaz. El médico nuclear deberá ser el abanderado del estudio bioquímico-molecular en los hospitales y llevarlo a la imagen; ese será su importante y decisivo papel. El “**cancer genome landscape**” (ver más adelante) es una necesidad imperiosa, si no queremos quedarnos atrás. No perdamos la ocasión.



Arthur Holly Compton,
físico estadounidense galardonado
con el premio Nobel de Física en 1927
y descubridor del efecto que lleva su nombre

1



PRIMERA PARTE

BIOLOGÍA DE LAS
RADIACIONES IONIZANTES



01

BASES FÍSICAS DE INTERÉS
DE LAS RADIACIONES IONIZANTES (RI)

Su conocimiento es de gran importancia para explicar los efectos biológicos de las RI. Por ello, vamos a repasar algunos conceptos muy relevantes.

1.1 DEFINICIÓN DE RADIACIONES IONIZANTES

Las radiaciones ionizantes (RI) son agentes físicos (vectores de energía) que cuando interactúan con un ser vivo producen la ionización y/o excitación de un átomo.

El proceso en el cual la energía mueve un electrón desde una capa a otra de mayor energía, pero no sale del átomo, recibe el nombre de **excitación**; pero, si sale, lo denominamos **ionización**. En consecuencia, el átomo que ha ganado o perdido un electrón se llama **ion**; si gana un electrón, gana carga negativa y se denomina anión; si pierde un electrón, pierde carga negativa (gana carga positiva) y se llama **catión**. La presencia de iones negativos causa una sensación agradable de frescura, relax y bienestar, y este ambiente se suele dar en bosques, balnearios, junto a cascadas y

cerca del mar. Cuando en el ambiente predominan los iones positivos, como ocurre en el momento previo a las tormentas, el ser humano se siente ahogado, agobiado y agresivo.

Estas RI se utilizan en medicina, tanto en el diagnóstico (radiodiagnóstico y medicina nuclear), como en el tratamiento (medicina nuclear y oncología radioterápica) y en la prevención de enfermedades.

Las RI pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: **corpúsculares** (partículas) como los electrones, protones, etc. y **electromagnéticas** (rayos X y gamma). Esta diferencia conlleva diversidad de propiedades, distintos campos de aplicación y diferente peligrosidad.

1.2 CONCEPTO DE ISÓTOPO RADIATIVO

El átomo es una estructura compuesta por un núcleo y una corteza. En el núcleo están los **protones** (carga positiva) y los neutrones (sin carga), mientras que en la corteza se sitúan los **electrones** (carga negativa). Los diferentes elementos químicos de la Tabla Periódica se diferencian entre sí por el número de protones que hay en su núcleo.

Decimos que un átomo es isótopo de otro, cuando tienen en su núcleo el mismo número

de protones, pero distinto de neutrones; en consecuencia, tienen las mismas propiedades. Pero no todos los isótopos son radiactivos. Cuando la suma de protones y neutrones alcanza un número que no es compatible con la estabilidad (número de protones > 83), el átomo la busca emitiendo una radiación procedente del núcleo y se convierte en un isótopo radiactivo (radionúclido).

1.3 RELACIÓN N/Z (neutrones/protones)

Esta relación es muy importante para la estabilidad de un núcleo; si la relación N/Z es muy alta, los neutrones son convertidos en protones vía “decay beta”; si la relación es muy baja, los protones se convierten en neutrones vía emisión de positrones o captura electrónica.

Los neutrones juegan un relevante papel en la estabilidad del núcleo; así, para Z entre 1 y 20, la relación N/Z es 1; para Z entre 20 y 40 es de 1,25; para Z entre 40 y 80 es de 1,5, y para $Z > 83$, el núcleo del átomo no es estable.

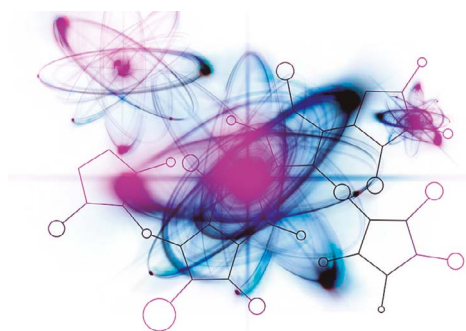
En consecuencia, los núcleos estables no tienen exceso de energía, mientras que los núcleos inestables sí la tienen y la causa es el balance alterado entre los neutrones y protones del núcleo. El exceso de energía se libera como radiación ionizante.



1.4 TIPOS DE ISÓTOPOS RADIATIVOS

Pueden ser naturales (familias del torio, uranio, actinio y neptunio) o artificiales (producidos por el hombre en reactores nucleares, ciclotrones, etc.). Estos radionúclidos artificiales son los utilizados en Medicina Nuclear.

Su producción en los reactores nucleares se basa en hacer incidir neutrones sobre los núcleos atómicos estables; si aquellos son lentos (térmicos) serán captados por el núcleo y se obtendrá el radionúclido; si el bombardeo es con neutrones rápidos, el núcleo bombardeado emite un protón, lo que lleva un descenso en una unidad del número atómico. En los ciclotrones se utiliza el bombardeo con partículas cargadas y los isótopos radiactivos obtenidos poseen mayor pureza. Este método es el empleado para obtener isótopos radiactivos para PET.





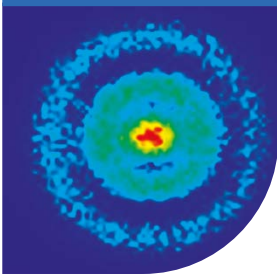
Entre los diferentes tipos de radiaciones, nos interesan las siguientes:

RADIACIÓN ALFA



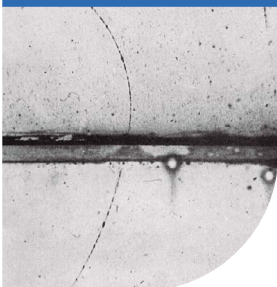
Son núcleos de Helio (2 protones y 2 neutrones), con carga positiva por los protones, las para el papel, tienen una alta ionización específica (número de ionizaciones/unidad de longitud) y por ello son altamente peligrosas, si las inhalamos o digerimos. Su radio de acción es muy reducido, del orden de 30-80 micras y, en consecuencia, no salen del organismo. Se utilizan en ciertas terapias.

RADIACIÓN BETA NEGATIVA

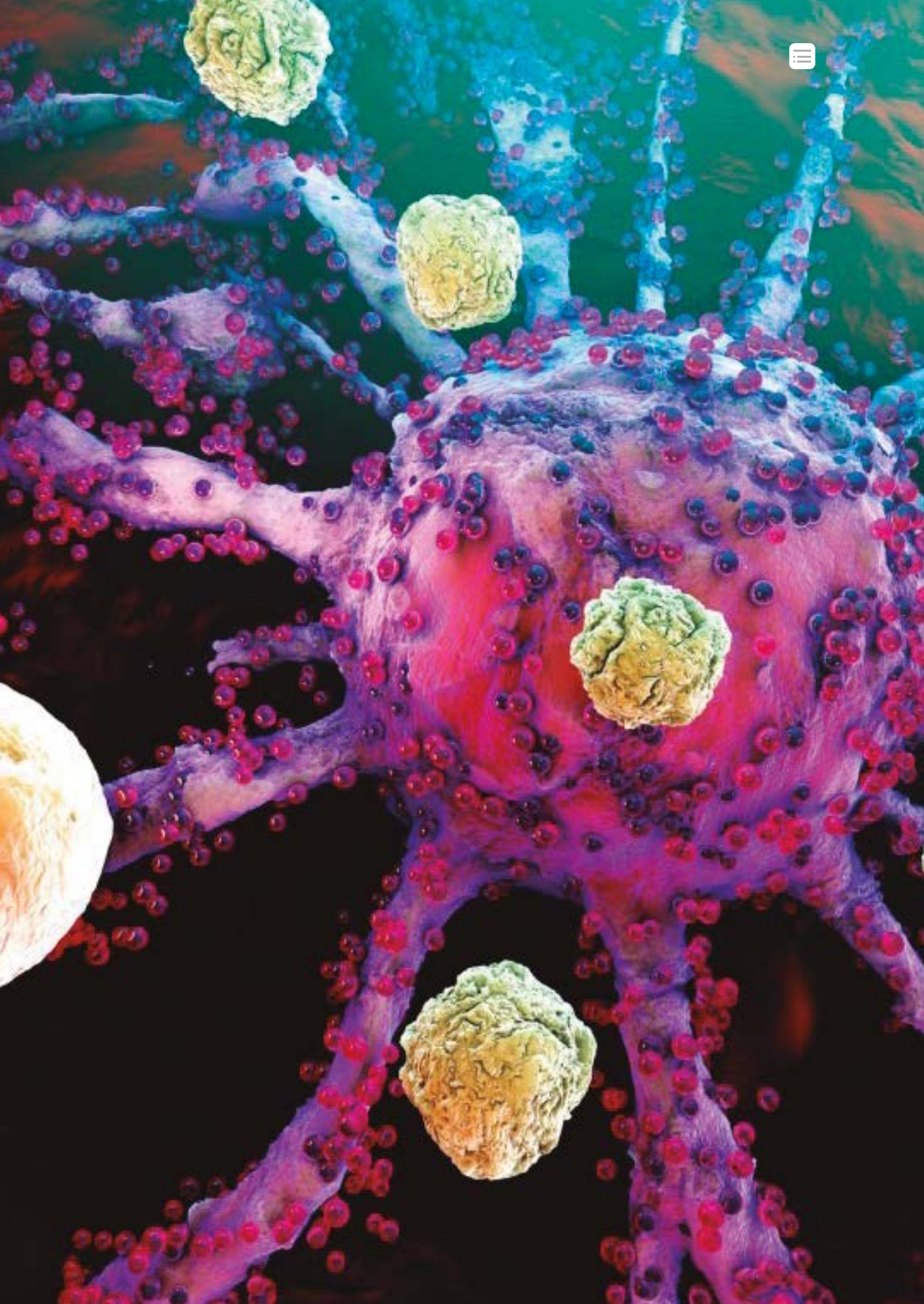


Es el electrón y por ello tiene carga negativa. Procede de la conversión de un neutrón en un protón. La para el plástico y su ionización específica es unas 1.000 veces menor que la alfa y su radio de acción es del orden de 1 cm. Se emplea también en las terapias.

RADIACIÓN BETA POSITIVA

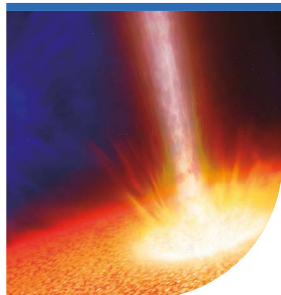


Es el positrón, y es emitido al pasar un protón a un neutrón. Al formarse un positrón, este se une a un electrón vecino y se produce el fenómeno de la “aniquilación de la materia”, transformándose ambos en dos fotones de 0,511 MeV en la misma dirección y sentido contrario. Se emplea en la tomografía por emisión de positrones (PET).



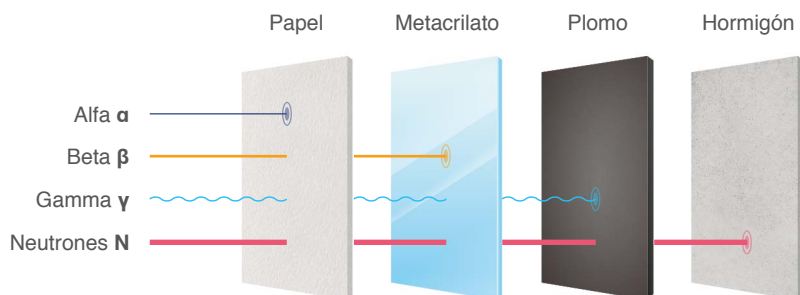


RADIACIÓN GAMMA



Al contrario de las anteriores que son corpusculares, la radiación gamma es electromagnética, la para el plomo u hormigón, sale del organismo y se emplea en el diagnóstico (gamma-grafías). Esta radiación gamma ioniza el átomo mediante el efecto fotoeléctrico (se gasta toda la energía en la ionización, el electrón es de capas profundas, siendo emitidos rayos X al pasar un electrón de una capa más superficial a una más profunda). La interacción fotoeléctrica es la dominante a bajas energías, por debajo de 100 keV, con tejidos biológicos) o por efecto Compton (el electrón es de capas superficiales y no toda la energía se gasta en la ionización, quedando una parte que ionizará otro/otros átomos). Esta radiación es la que posee menor ionización específica y con ello, mayor capacidad de penetración (**Ver Figura 1**).

▲ Figura 1: Tipos más importantes de radiaciones ionizantes



Adaptado de:

<https://losmundosdebrana.com/2014/01/24/radioactivo-man-en-que-son-la-radiaciones-ionizantes/>

1.6

PERIODO DE SEMIDESINTEGRACIÓN

Es el tiempo que transcurre para que la actividad de un radionúclido se reduzca a la mitad. Su valor es específico para cada isótopo radiactivo.

1.7

FUENTES DE IRRADIACIÓN

El hombre está sujeto a fuentes de irradiación, que pueden clasificarse en dos grandes grupos: naturales y artificiales (**Ver Figura 2**).

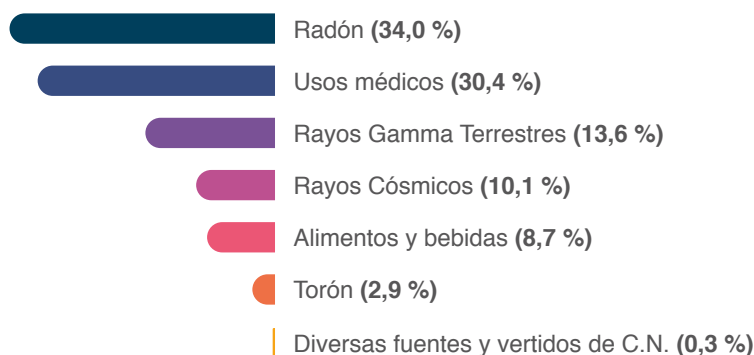


Las primeras provienen del cosmos y de la tierra en la que estamos, mientras que las artificiales proceden preferentemente del uso médico de dispositivos o aparatos que utilizan radiaciones ionizantes. La dosis de los rayos cósmicos se incrementan con la altitud, siendo a nivel del mar de 0,26 mSv; por cada 2000 metros que aumente la al-

titud, la dosis se dobla. Como consecuencia de las fuentes de radiación de fondo, en cada segundo se producen unas 15,000 ionizaciones. En relación con el tabaco, se sabe que los pulmones de un fumador de 1 paquete/día recibe una dosis de 80 mSv al año, preferentemente como consecuencia de ^{210}Pb y ^{210}Po .

▲ Figura 2: **Dosis media anual de RI en España (CSN)**

Dosis media anual en España (3,5 mSv)



Las fuentes que provienen del terreno se relacionan con las familias radiactivas del ^{40}K , ^{232}Th y ^{226}Ra , y las tres tienen en su cadena de desintegración un elemento gaseoso denominado **radón**, siendo el más importante el ^{222}Ra , que se genera por la desintegración del ^{226}Ra , elemento de la familia del ^{238}U . El ^{222}Ra es un gas incoloro e inodoro, con un período de semi desintegración de 3,832 días y su exposición es un importante problema de salud, ya que es un carcinógeno motivado por el efecto de la radiación alfa emitida durante la transformación radiactiva de sus descendientes ^{217}Po y ^{214}Po . El radón se considera carcinógeno desde el año 1998, es la segunda causa de cáncer de pulmón entre los no fumadores y el responsable del

3-14 % de los cánceres pulmonares, determinando, asimismo, 15,000-20,000 muertes anuales por este tumor maligno en los EEUU. Se ha establecido que el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón depende de la exposición al radón y su concentración, del consumo de tabaco (se potencia con el anterior) y la susceptibilidad individual. A este respecto se ha podido demostrar que la presencia de ciertas enzimas (glutación S-transferasa (detoxificador de metabolitos hidrofílicos)) reduce el riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón (HR: 1,48 vs 2,64).

Existen isótopos radiactivos en el cuerpo humano, destacando el ^{40}K (1/10,000 átomos de K es ^{40}K), ^{210}P , ^3H y ^{14}C .



02

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

Pueden ser clasificados de diferentes maneras:

- A** | **Por el tiempo de aparición.**
Precoces (eritemas cutáneos, náuseas, etc.) y tardíos (mutaciones genéticas, cáncer radioinducido).
- B** | **Por sus efectos biológicos.**
Somáticos (se manifiestan en el sujeto que recibió la RI) y genéticos (se presentan en los descendientes).
- C** | **En función de la dosis.**
Determinísticos (hay una dosis umbral, la relación dosis-respuesta no es lineal, la severidad de la respuesta aumenta con la dosis, siendo ejemplos el síndrome de irradiación agudo o el daño local tisular) y estocásticos o aleatorios (sin dosis umbral, la relación dosis-respuesta es lineal, la incidencia de la respuesta aumenta con la dosis, siendo los cánceres un ejemplo de ellos). Cuando se reciben dosis de RI crónicas (A) y agudas (B), la respuesta final puede ser: sinérgica: $AB > A+B$; aditiva: $AB = A+B$; adaptativa: $AB < A+B$. Volveremos luego a este punto.

2.1

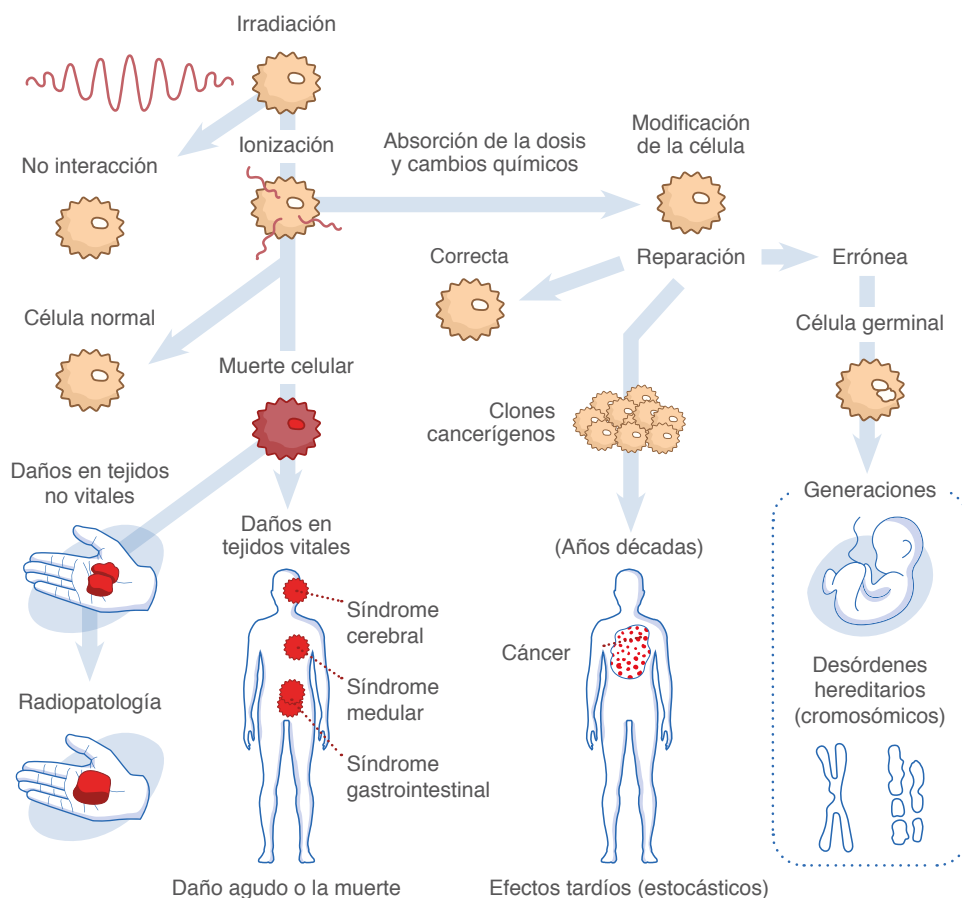
INTERACCIÓN RADIACIÓN IONIZANTE-CÉLULA

La interacción RI-célula se caracteriza por ser:

- A** | **Aleatoria.**
Es una probabilidad y ocurre al azar; puede interaccionar con una célula u otra, dañarla o no, y el blanco puede ser cualquier estructura de la misma.
- B** | **El depósito-transferencia de energía es muy rápido.**
Lo veremos más adelante.
- C** | **No es selectiva.**
No tienen predilección por nada en concreto.
- D** | **La lesión es inespecífica.**
Puede ser similar a la causada por otra causa.

E Hay un período de latencia variable, que puede oscilar entre ser muy corto (segundos) o muy largo (años). Paralelamente, en esta interacción puede ocurrir que no pase nada, que haya un daño que se repara, que el daño no pueda repararse adecuadamente (lo más grave) o que el daño conlleve la muerte celular (**Ver Figura 3**).

▲ **Figura 3: Interacciones RI con el ser vivo y sus posibles efectos**



Adaptado de:
<https://twitter.com/operadornuclear/status/1032133415225700354>

La célula es más sensible a las radiaciones ionizantes en la fase final de G2 y en M; asimismo, son más sensibles las células que se dividen activamente y las más indiferenciadas (**Ley de Bergonié and Tribondeaus**

(1906)). Hay dos tipos de muerte celular: interfase (se muere antes de la próxima división) y reproductiva (mueren la célula y sus hijas después de una o más divisiones).



03

OTROS CONCEPTOS FÍSICOS DE INTERÉS

Destacan los siguientes:

3.1 TRANSFERENCIA LINEAL DE ENERGÍA (LET)

La radiación absorbida en un material biológico no se distribuye al azar, sino que lo hace siguiendo un patrón que depende del tipo de RI. Es lo que se llama LET y refleja la energía transferida por unidad de longitud (kiloelectrón/micrometro). Si lo hace en poca longitud, hablamos de alta transferencia lineal de energía (las RI corpusculares); por el contrario, si lo hace en un trayecto más largo, decimos baja transferencia li-

neal de energía (los RX y rayos gamma). Este hecho, no solo, tiene interés didáctico, como lo acabamos de exponer, sino también biológico, pues las RI con alta LET dañan el ADN de un modo directo, mientras que las de baja LET lo hacen preferentemente a través de un mecanismo indirecto: los radicales libres. Relacionado con lo anterior podemos destacar:

A

Ionización específica.

Complementa al anterior y se refiere al número de pares de iones que se producen por unidad de longitud. Es interesante resaltar que en cada ionización se libera energía (33 eV) y que para que se produzca la rotura de un enlace C-C se requieren 4,9 eV. Así se explica algunos daños bioquímicos que conllevan las ionizaciones. La RI más ionizante es la alfa, seguida de la beta y, por último, de la gamma, que es la menor ionizante y, por ello, difunde más.

B

Hormesis.

Hace referencia al fenómeno físico en el cual el efecto final es opuesto con bajas y altas dosis de radiación.

C

Tipos de efectos.

Siempre se ha considerado que los efectos de las radiaciones ionizantes eran consecuencia del daño producido en las células que recibieron la radiación (**efecto directo**), pero en la actualidad se ha visto que hay más efectos, destacando los siguientes: efecto bystander, abscopal y cohort. El **efecto bystander** fue descrito en 1992 al comprobar que el daño cromosómico tras radiación alfa se producía en el 30 % de las células, cuando solo el 1 % la habían recibido. Se puede definir como el daño consecuencia de las células que están al lado de que las que recibieron la radiación. Ello ocurre, porque las células blanco de la RI liberan una serie de sustancias que inciden en las vecinas y son estas las que determinan el efecto final (**Ver Tabla I**). Hay, pues, una interconexión célula-célula y célula-matriz extracelular, siendo mediadas



por citocinas inflamatorias, ligandos de muerte celular, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y factores de crecimiento. Los efectos bystander determinan daño en el ADN, inestabilidad cromosómica, mutaciones, apoptosis y muerte celular, inducción de genes, transformación celular y respuesta adaptativa. El **efecto abscopal** es un efecto consecuencia de células que están alejadas de las que recibieron la radiación y en ella interviene predominantemente el sistema inmune. No se conoce claramente su mecanismo de acción, pero se cree que está mediado por un mecanismo inmunológico, dependiente de citocinas, daño directo de leucocitos, linfocitos CD4 o CD8, células natural killer y células dendríticas, secundario a la RI que se manifestaría en una mayor expresión antigénica y en una mayor capacidad de reconocimiento y destrucción de tejido tumoral por las células del sistema inmune. El **efecto cohort** no es consecuencia de la energía recibida, sino de modificaciones en la comunicación intercelular.

▲ Tabla I: **Moléculas involucradas en el efecto bystander**

INTRACELULARES	INTERCELULARES
p53	ROS (especies reactivas de oxígeno)
p21	NO (óxido nítrico)
MAPK	5-OH-triptamina
DNApK	Glicina
ATM	Nicotina
	IL8
	RNS (especies reactivas de nitrógeno)
	TGFb1
	TNFa

3.2 RESPUESTA ADAPTATIVA

Ocurre cuando exponemos unas células a bajas dosis de RI y luego a altas, observando que el daño genético es menor respecto al esperado. Existe una inducción de mecanismos de reparación celular en la exposición a bajas dosis, y el fenómeno está precedido por un descenso precoz de p53 y un aumento de ROS (*reactive oxygen spe-*

cies) intracelular y NO (óxido nítrico), que inducen radiorresistencia (incremento de la supervivencia, menor daño en el ADN, reparación del ADN acelerada y menor riesgo de transformación tumoral). Otros hechos biológicos son un sistema de detoxificación de radicales libres más eficaz, aumento de los sistemas de reparación del ADN, induc-



ción de nuevas proteínas, mayor producción de antioxidantes, regulación del ciclo celular y potenciación de la apoptosis.

El efecto bystander y abscopal, la inestabilidad del genoma inducida por las RI y consecuencia de una menor reparación del daño en el ADN, y la respuesta adaptativa son los factores que explican biológicamente muchos de los efectos observados

tras terapias con RI (**Ver Tabla II**), destacando los efectos secundarios (bystander), riesgo de un segundo cáncer (bystander e inestabilidad del genoma), células tumorales mutadas, radiorresistencia, riesgo de segundo cáncer y recidivas tumorales (inestabilidad), recidivas y radiorresistencia (respuesta adaptativa), efectos secundarios distantes y riesgo de un segundo tumor (abscopal).

▲ Tabla II: **Efectos de las RI**

EFECTOS BYSTANDER (NO DIRECTOS)	EFECTOS DIRECTOS
Inestabilidad del genoma	Muerte: Necrosis Apoptosis
Apoptosis	
Respuesta adaptativa	Supervivencia: Inestabilidad del genoma Reparación
Necrosis	



04 RADIOFÁRMACOS

Los “contrastes” utilizados para las exploraciones diagnósticas o terapéuticas en Medicina Nuclear se denominan radiofármacos, si bien, al carecer de efecto farmacológico, deberían recibir el nombre de radiotrazadores. Pueden estar constituidos por el isótopo radiactivo exclusivamente (es muy raro y solo se podrán emplear los del yodo para visualizar/tratar procesos tiroideos) o bien por una sustancia no radiactiva que va al lugar que queremos analizar y a la que unimos el isótopo radiactivo para evidenciarla. Esta opción es la más frecuentemente empleada en la práctica clínica. La elección del radionúclido se basa en la dosis de radiación que recibe el paciente (debe ser la menor posible) y que la radiación emitida

pueda ser fácilmente detectada por la gammacámara. Asimismo, la forma química del radiofármaco debe permitir llegar al órgano diana y ser eliminado de la circulación lo más rápido posible. Los mecanismos biológicos de los radiofármacos son muy variados, destacando, en gammagrafías, el transporte activo, la fagocitosis, secuestro celular, bloqueo capilar, difusión simple, adsorción fisicoquímica y la localización compartimental. En el Área PET son todos aquellos que definen la patología a estudiar (propiedades biológicas de la célula tumoral), las reacciones antígenos/receptores-anticuerpos, ligados de receptores-anticuerpos, perfusión, metabolismo, síntesis de membranas, etc.

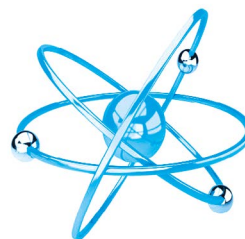
05 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

5.1 INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON EL SER VIVO

En la interacción RI con un ser vivo, podemos distinguir académicamente tres etapas:

A. FÍSICA

Es inmediata, ocurre muy rápidamente (10^{-15} , 10^{-16} segundos), se produce la excitación y/o ionización de los átomos, y cualquier componente de la célula puede ser la diana.





B. QUÍMICA

Se lleva a cabo la radiólisis del agua, que dará lugar a los radicales libres; ello ocurre a los 10^{-11} - 10^{-14} segundos, la concentración tisular de oxígeno es fundamental, pues aumenta la vida media y el daño de los radicales libres, y otras sustancias generadas van a ser de gran valor clínico como veremos más adelante. Las reacciones de los radicales libres con otros componentes

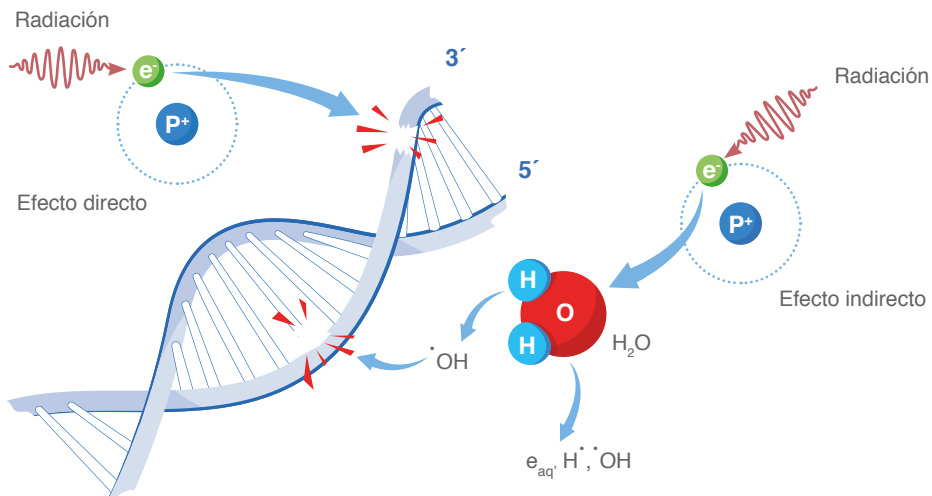
celulares ocurren a los 10^{-3} - 10^{-6} segundos y dan lugar a moléculas alteradas que favorecerán el daño celular. A modo de ejemplo, podemos señalar la rotura de uniones específicas (S-H, O-H, N-H, C-H) que se aprecian a los 10^{-14} segundos, y un poco después (10^{-12} segundos) la formación de ROS (superóxido y agua oxigenada) y RNS (anión peroxidonitrito y ácido peroxinitroso).

C. BIOLÓGICA

Se va a producir un daño que podrá ser o no reparado adecuadamente. El tiempo de aparición es variable, pues puede ser en segundos o bien tardar años en manifestarse. Es importante resaltar que el daño celular se lleva a cabo de un modo secuencial a lo largo del tiempo. De todos los posibles da-

ños celulares, nos interesa, por su interés clínico, el producido en el ADN. Debemos recordar que, en función de la LET de la RI, el daño sobre el ADN puede ser directo (radiaciones con alta LET; las corpusculares) o indirecto a través de los radicales libres (baja LET; los RX y gamma) (**Ver Figura 4**).

▲ Figura 4: Efectos de las RI sobre el ADN en función de su LET



Adaptado de:

<https://twitter.com/operadornuclear/status/1032133415225700354>

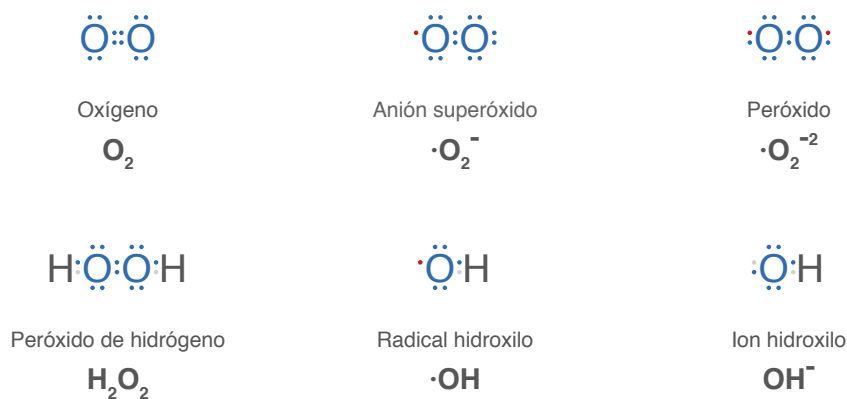


5.2 LOS RADICALES LIBRES

Son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado con capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos, recorriendo el organismo con la finalidad de robar un electrón de las moléculas estables, y lograr con ello su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido robar el electrón que necesita, la molécula estable, que se lo cede, se convierte a su vez en un radical libre, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células. Se generan y propagan en el agua, derivan del oxígeno o nitrógeno, su vida media es muy corta (10^{-10} segundos) y no son exclusivos de las RI, pues nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Los radicales libres producidos por el cuerpo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizados fácilmente por

unas enzimas denominadas catalasas o dismutasas). A nosotros nos interesan fundamentalmente el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), responsable este último de más de los 2/3 del daño en el ADN por la radiación ionizante (**Ver Figura 5**). Debemos recordar que los radicales libres intervienen también en otros procesos como daño inflamatorio inmune, cáncer, génesis de cataratas, envejecimiento, aterosclerosis, etc. Asimismo, queremos resaltar que, dada su pequeña vida media, si los radicales libres no están cerca del ADN (2-3 nm) no pueden ejercer su acción destructiva sobre aquel. Existen productos que reducen el efecto de las RI (radioprotectores), destacando el amifostina, nitróxidos, antioxidantes (glutatión, vitaminas A, C, D), cisteína y cisteínamina, melatonina, superóxido dismutasas, etc.

▲ Figura 5: Radicales libres de interés



Adaptado de:

<https://blog.antiaging.com/iron-oxygenation-free-radicals/>



5.3 EL OXÍGENO TISULAR

Su concentración es fundamental, porque modifica las reacciones químicas, creando otros radicales con mayor estabilidad y vida media. Además, fija las lesiones en el ADN, que son mucho más difíciles de reparar, con lo que el efecto destructor es mayor. Sin oxígeno, ciertos radicales no pueden formarse (H_2O_2). Debemos resaltar que a partir de determinados radicales libres, es posible la síntesis de O_2 en el tejido. De todo lo anterior se deduce que la hipoxia tisular (poco O_2) se asocia con menor respuesta a la radioterapia, siendo ese hecho de gran interés práctico, preferentemente, en los tumores pulmonares y de cabeza-cuello.

5.4 EL DAÑO EN EL ADN

Aunque son numerosas las lesiones que se pueden producir en el ADN tras las RI, merecen destacarse tres, si bien una sola tiene gran relevancia clínica.

Estas lesiones son:

5.4.1 ROTURA DE UNA SIMPLE CADENA DEL ADN

Se produce en el enlace fosfodiéster, entre el fosfato y la desoxirribosa, o más frecuentemente entre la base nitrogenada y la pentosa. Tras ello, las cadenas de ADN se separan, penetra el agua y se rompen los puentes de hidrógeno entre las bases. Es una lesión frecuente (por Gy y por célula se producen entre 500 y 1000 roturas), ocurre más frecuentemente (3-4 veces) en las cé-

lulas bien oxigenadas frente a las hipóxicas y es una lesión subletal, pues no se relaciona con la muerte celular. En su reparación interviene la PARP-1, miembro de la superfamilia de la poli-ADP-ribosa) polimerasa, que activa los puntos de control del ciclo celular, los bloquea y estimula la reparación de la lesión. La hebra reparada será unida al ADN mediante una ligasa.

5.4.2 LESIÓN EN LAS BASES NITROGENADAS DEL ADN

Consiste en la pérdida de una o más bases, la modificación química de alguna de ellas y la ligadura entre dos bases contiguas, formando dímeros. Es frecuente (800-1000 por Gy), existe una escala de radiosensibilidad (timina > citosina > adenina > guanina) y son lesiones susceptibles de reparación,

que si no ocurre adecuadamente determinará una mutación puntual, cuya consecuencia clínica dependerá de su ubicación. A veces (60 por Gy) se asocia a rotura de una simple cadena del ADN. En el mecanismo de reparación intervienen una glicosidasa, endonucleasa, polimerasa y una ligasa.

5.4.3 ROTURA DE LA DOBLE CADENA DEL ADN

En esta situación, no existe una cadena intacta de ADN que pueda ser utilizada como modelo para la reparación. Es un fenómeno complejo, que frecuentemente se asocia a errores o mutaciones que pueden llevar a la muerte de las células. No es muy frecuente

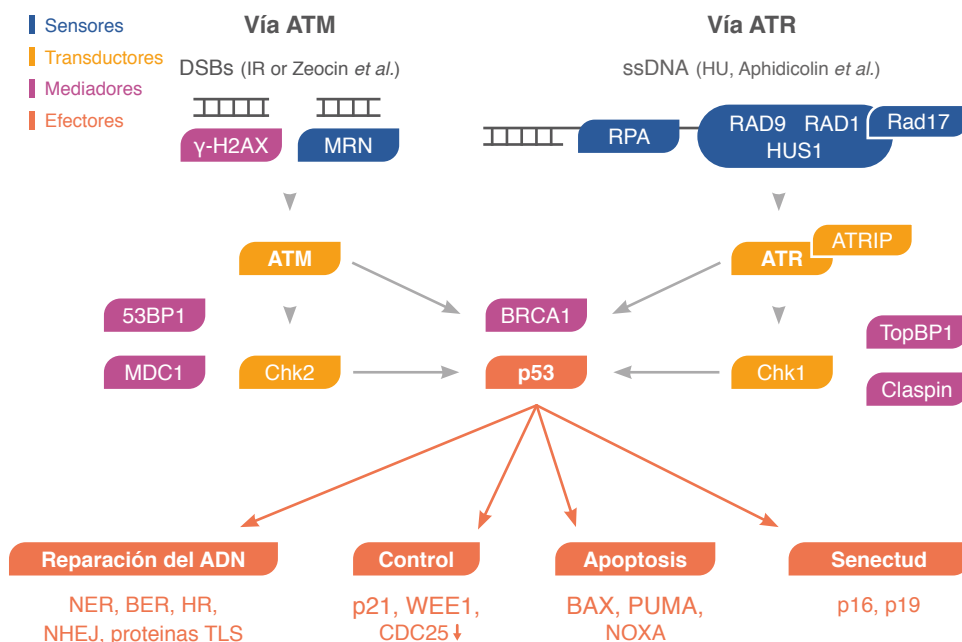
(30-40 roturas/gy/célula) y existen dos mecanismos de reparación: no homóloga (*non homologous end-joining* (NHEJ: *DNA-pKcs dependent* (D-NHEJ; *alternative/backup* NHEJ (B-NHEJ)) y homóloga (*homologous recombination repair* (HRR)). El que se utilice una

u otra depende de la fase del ciclo celular, estado de la cromatina (eu o heterocromatina) y la complejidad del daño. La **no homóloga** nos interesa poco aquí y tan solo debemos resaltar que interviene en muchas fases del ciclo, que algunos componentes (Ku70, Ku80) pueden ser utilizados en la clínica como indicadores de la radiosensibilidad, y que no es muy buena en cuanto al resultado final, ya que es indiscriminada y puede conllevar una unión alterada que puede inducir una inestabilidad del genoma.

Nos interesa la **recombinación homóloga** (HRR), pues la reparación es completa, solo es activa en las fases S y G2 del ciclo, muchos de sus componentes son expresados de forma anómala en ciertos tumores, el au-

mento de su actividad se relaciona con la radiorresistencia y, porque es una diana para nuevas opciones que mejoren la eficacia de los tratamientos con radiaciones ionizantes. En la **Figura 6**, se exponen los mecanismos bioquímicos que se incluyen en este proceso de reparación, pero vamos a hacer hincapié solo en aquellos que tienen una relevancia clínica práctica. Para una mejor comprensión del proceso, podemos recordar tres grupos de parámetros bioquímicos: **SENSORES**, que señalan el lugar de la rotura y que actúan sobre los **TRANSDUCTORES** y éstos sobre los **EFFECTORES**, que incidiendo en los puntos de control del ciclo, en los mecanismos de reparación y en la apoptosis, culminarán con éxito o no en la normalización del ADN.

▲ **Figura 6: Principales mecanismos biológicos involucrados en la recombinación homóloga tras el daño en el ADN producido por las RI**



Adaptado de: <https://www.semanticscholar.org/paper/DNA-Damage-Response-in-Plants%3A-Conserved-and-to-Yoshiyama-Sakaguchi/79e94ec3d55d5d58ea1be6628b0571ebc367f391>



Vamos a destacar los siguientes componentes:

5.4.3.1 ATM

Es el gen que cuando se muta da lugar a la enfermedad conocida como ataxia telangiectasia. Su producto es una serina-treonina proteinquinasa, que constituye el principal sensor-transductor, yendo a los sitios de rotura del ADN, desde donde fosforila (activa) otras sustancias, que son muy importantes en la respuesta al daño en el ADN y en el control del ciclo celular.

El proceso se inicia con la acetilación de la histona H4, lo que determina la relajación de la cromatina y la movilización de la HP1 (*histone protein 1*) unida a la histona 3 (H3). Esto lleva a la H3 a interaccionar con la TIP60 (proteína de 60 kD) y ambas se incorporan al complejo MRN (Mre11, Rad50, NBS1; un amplificador de la señal para la ATM) que activa a la ATM y a la histona H2a (H2AX). El MDC1 (*Mediator of DNA Damage Checkpoint 1*) se incorpora al proceso, es fosforilado por el ATM y facilita que el proceso pueda extenderse.

En la activación de ATM hay dos procesos bioquímicos: autofosforilación y acetilación, y aquella constaría, según Yongfeng L y cols. de las siguientes fases:

- A)** La radiación causa un daño en el ADN y la producción de ROS (estrés oxidativo).
- B)** El daño en el ADN induce una relajación local de la cromatina que activa el ATM (pasando de dímero a monómero).
- C)** Los ROS permiten la autofosforilación de los dímeros de ATM.
- D)** La ATM activa fosforila ATF2 (factor activador de la transcripción tipo 2) para que se

libere de Tip60 (gen que codifica la histona acetiltransferasa KAT5).

- E)** La ATM activa fosforila KAP-1 (regulador del genoma) en el lugar del daño en el ADN que aumenta la relajación global de la cromatina .

- F)** CK2 (caseinquinasa 2) fosforila HP1beta (proteína heterocromatina homólogo beta 1) en la cromatina relajada liberándose de H3K9me3.

- G)** El Tip60 se une a H3K9me2 (proteína de empaquetamiento de ADN Histona H3 y activa la HAT (acetiltransferasas de histonas).

- H)** ATM es acetilada por Tip60 y también autofosforilada, lo que permite el paso de dímero a monómero, que es la que va al ADN.

- I)** El ATM va al lugar del daño y el MRN aumenta su presencia en aquel lugar.

El gen ATM codifica una proteína de 350 kD y 3,056 aa y pertenece a una superfamilia de PIKK3 (*phosphoinositol-3-kinase-related kinases*). El ATM es importante, además, porque activa numerosas sustancias, controla estrechamente la reparación del ADN, determina el paro en el ciclo celular, tiene otras funciones biológicas y se relaciona con la actividad telomerasa, merced a la fosforilación de TRF1. Forma dímeros en el citoplasma que pasan a monómeros tras su fosforilación yendo al núcleo donde ejerce su efecto biológico. Un fallo en este proceso es el responsable de la aparición de la radiosensibilidad como veremos posteriormente (**Ver figuras 7 y 8**). **De todo**

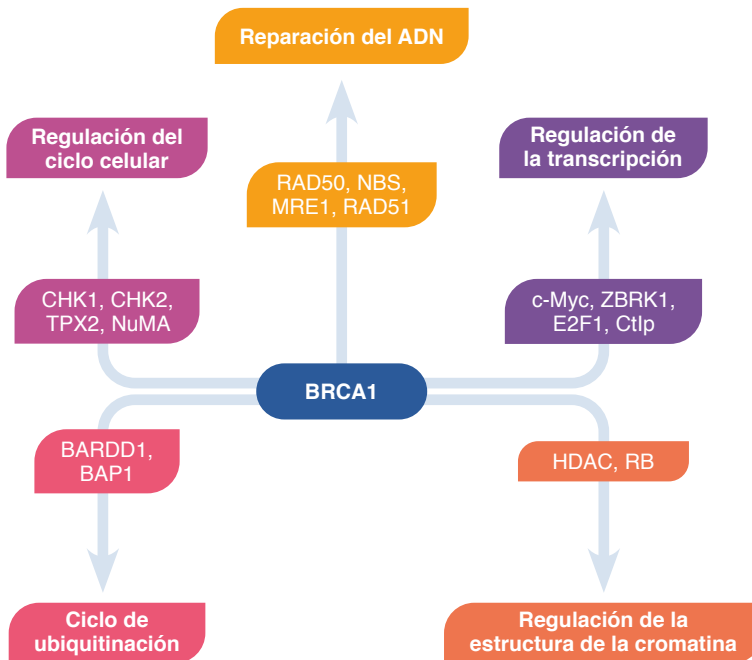


5.4.3.2 BRCA1 (BREAST CANCER 1)

Es un gen ligado, cuando está mutado, al cáncer de mama hereditario y se localiza en el cromosoma 17. Se transmite de forma autosómica dominante y se han descrito más de 500 mutaciones en el mismo. Es fosforilado por el ATM y tiene numero-

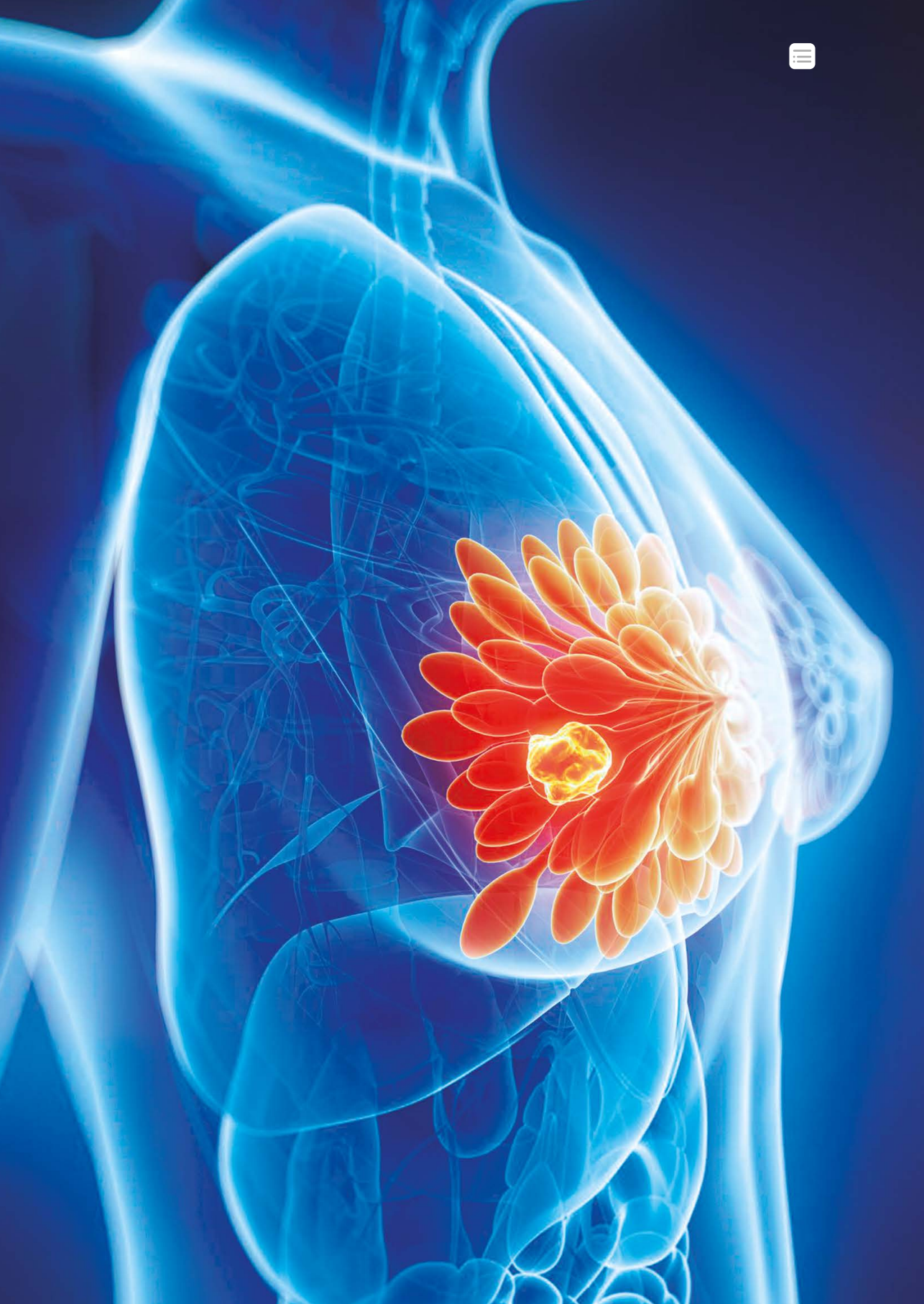
sas funciones biológicas en condiciones normales como la señalización del ciclo celular, control de la transcripción, remodelación de la cromatina, inactivación del cromosoma X, degradación de proteínas y reparación del ADN (Ver Figura 9).

▲ Figura 9: Funciones del BRCA1



ESTABILIDAD DEL GENOMA

Adaptado de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00016/full>





5.4.3.3 BRCA2 (BREAST CANCER 2)

Es otro gen ligado, cuando se muta, al cáncer de mama hereditario y se localiza en el cromosoma 13. También de trasmite de forma autosómica dominante y se han descrito más de 300 mutaciones en él. Interacciona directamente con RAD51, que es la molécula efectora en la reparación del daño en la doble cadena del ADN. Es también el gen FANCD1 de la enfermedad anemia de Fanconi.

Ambos BRCA intervienen, pues, activamente en la reparación del ADN, y, por ello, cuando están mutados, dicha capacidad de reparar está reducida, lo que confiere mayor radiosensibilidad. Asimismo, ambos genes se comportan, al igual que el ATM, como genes tumor supresores cuidadores (caretakers), cuyas funciones en condiciones normales son la protección de la integridad del genoma y la corrección de los errores en el ADN. De este modo se explica el por qué algunos pacientes con radiosensibilidad aumentada pueden presentar asociados tumores malignos. En el caso de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, las mu-

jerres con propensión al cáncer de mama hereditario deben ser seguidas con RM y no con mamografía como se hacia hasta ahora, especialmente antes de los 30 años. Se ha visto que en las células con reducida expresión de BRCA1 y BRCA2, la recombinación homóloga está reducida y que existe un descenso de RAD51 siguiendo una irradiación y un mayor número de anomalías cromosómicas (micronúcleos), lo que sugiere una mayor posibilidad de transformación tumoral tras la exposición a radiaciones diagnósticas o terapéuticas. Se considera que estos dos genes intervienen en la regulación de las células stem tumorales.

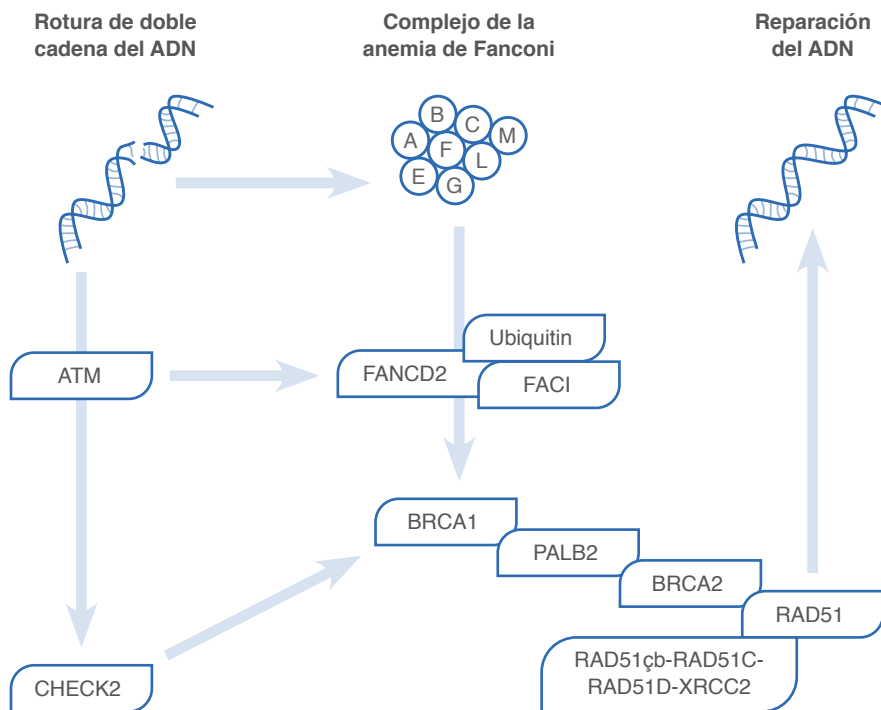
Los cánceres de mama en mujeres con mutaciones en BRCA1 suelen ser tipo basal (61 %) y luminal B (27 %), mientras que los de mujeres con mutaciones en BRCA2 suelen ser luminal B (73 %) y luminal A (14 %). Debemos recordar que las mutaciones en BRCA2 deben hacer sospechar un cáncer de mama en el varón y que las mutaciones en ambos genes BRCA solo explican el 40 % de los cánceres de mama hereditarios.

5.4.3.4 ANEMIA DE FANCONI

Es una enfermedad de los niños en los que, además de una anemia, destaca un gran riesgo de desarrollar tumores especialmente a partir de los 20 años de vida. Las mujeres sufren tumores de la esfera ginecológica, y ambos sexos de cabeza, cuello y esófago. Es una enfermedad genética y hay un grupo de genes involucrados en la misma, cuya función es intervenir en la reparación del ADN. Así, cuando ocurre la rotura de la doble cadena, ATM, ATR y CHECK3 fosforilan BRCA1 que es estabilizado por BARD1. Al mismo tiempo,

un complejo de proteínas de la anemia de Fanconi (A, C, D2, E, F y G) ubiquitinizan FANCD2 y la consiguiente interacción entre ella y BRCA1. BRCA2 lleva a RAD51, el enzima de la recombinación, al lugar donde el ADN está dañado (**Ver Figura 10**). También es de importancia biológica el RAD52. *En una palabra, genes de la anemia de Fanconi intervienen activamente en la reparación del ADN, por lo que su alteración puede ayudar a explicar la presencia de diferentes tumores y una mayor radiosensibilidad en aquellos pacientes.*

▲ Figura 10: Genes de la Anemia de Fanconi y reparación del ADN



Adaptado de:
<https://www.wikiwand.com/en/PALB2>

5.4.3.5 p53

Es activada por la ATM, se separa de su inhibidor mdm2 y a través de la p21 induce el paro del ciclo celular, a través de GADD45 la reparación del ADN, y a través de diferentes vías la apoptosis. La p53 se comporta como un gen tumor supresor guardian (*gatekeepers*), siendo sus funciones en condiciones normales el control del crecimiento celular y de los puntos de control, y la promoción de la apoptosis. Así, podemos explicar la existencia de diferentes tumores en los

sujetos portadores de mutaciones en este gen (S. Li Fraumeni).

Queremos señalar un nuevo aspecto de la reparación de la rotura de la doble cadena del ADN, que es el **papel del ARN**. Este intervendría por diferentes vías y se ha visto, además, que hay factores que llevan a cabo dicho proceso, que son capaces de unirse al ARN, y lo mismo hace un nuevo grupo de proteínas involucradas en ese papel reparador.



06

FINALIZACIÓN DEL PROCESO DE REPARACIÓN DEL ADN

Después de todo el proceso, puede ocurrir que la reparación sea completa y continúa el ciclo celular, o que no lo sea, produciéndose la muerte celular (por apoptosis, necrosis, senescencia, catástrofe mitótica, autofagia), o bien la inestabilidad del genoma, que puede conllevar otras alteraciones

07

CONCLUSIONES DEL PROCESO DE REPARACIÓN

De todo el proceso de reparación que acabamos de describir, podemos concluir:

- A** Definiendo pacientes con una mayor radiosensibilidad a las RI, consecuencia de que poseen alterados genes que juegan un papel fundamental en aquel proceso, destacando la enfermedad de ataxia telangiectasia, pacientes con mutaciones en BRCA1 y BRCA2, anemia de Fanconi, etc.
- B** Sabiendo que hay mayor propensión a tumores por la inestabilidad del genoma, consecuencia de una mala reparación del daño en el ADN (**Ver Tabla III**).
- C** Constatando que ciertos factores (CHAF1B (subunidad beta 1 del factor organizador de la cromatina)) inducen radiorresistencia por potenciar los mecanismos de reparación del ADN e inhibir la apoptosis mediante un mecanismo dependiente de ADN-pK, mientras que algunos fármacos (apatinib) potencian el efecto de la irradiación suprimiendo la vía bioquímica de PIK3/AKT en ciertos tumores.
- D** Que los inhibidores de la reparación del ADN aumentan la eficacia de la radioterapia.
- E** Que ciertos componentes del ciclo celular (ciclina D1) se asocian con la radiosensibilidad de algunos tumores (triple negativos de mama) sometidos a próton terapia y que inhibiendo el VEGFC se logra aumenta la radiosensibilidad de los tumores de la nasofaringe.

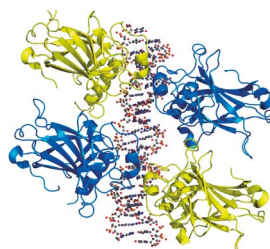
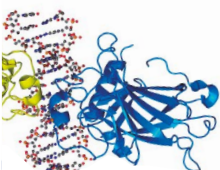
Esto es de gran utilidad clínica, dado el gran número de exploraciones con RI que se realizan habitualmente en los hospitales, debiendo prestarse atención especialmente a los niños, niñas en pubertad, y a la radiación de las mamas por otras exploraciones cercanas.



Las mamas de una niña en pubertad son 20-30 veces más sensibles a las RI que las de una mujer adulta.

▲ Tabla III: **Síndromes de predisposición al cáncer y genes responsables**

Poliposis Adenomatosa Familiar APC	Neoplasia Endocrina Múltiple, tipo 1 MEN1	Poliposis Atenuada AXIN2, MYH
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé BHD	Carcinoma gástrico familiar CDH1	Hiperparatiroidismo con tumores mandibulares HRPT2
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel GPC3	Neurofibromatosis tipo 2 NF2	Exóstosis múltiple hereditaria EXT1, 2
Ataxia telangiectasia ATM	Síndrome de Gorlin PTCH	Síndrome de Bloom BLM
Predisposición a meduloblastoma SUFU	Cáncer de mama y ovario hereditario BRCA1, 2	Leiomiomatosis hereditaria FH
Anemia de Fanconi FANCA, C, D2, E, F, G	Paraganglioma familiar SDHB, C, D	Síndrome de roturas de Nijmegen NBS1
Síndrome de von Hippel-Lindau VHL	Síndrome de Rothmund-Thompson RECQL4	Síndrome de Li-Fraumeni TP53
Síndrome de Werner WRN	Tumor de Wilms familiar WT1	Cáncer colorrectal no polipósico hereditario MSH2, 6, MLH1, PMS2
Síndrome de Peutz-Jeghers STK11	Xeroderma pigmentosum XPA, C, ERCC2-5, DDB2	Síndromes de Cowden/BRR/Proteus PTEN
Tumor gastrointestinal estromal familiar KIT, PDGFRA	Esclerosis tuberosa TSC1, 2	Carcinoma renal papilar hereditario MET
Melanoma familiar CDKN2A, CDK4	Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 RET	Retinoblastoma hereditario RB1
Síndrome de Currarino HLBX9	Neurofibromatosis tipo 1 NF1	Trastornos linfoproliferativos ligados al X SH2
Poliposis juvenil SMAD4, BMPR1A	Síndrome de Sotos NSD1	





08

ASPECTOS QUÍMICOS DE INTERÉS

Durante la fase química de la interrelación RI con el ser vivo, se producen numerosas reacciones químicas y la génesis de diferentes sustancias. Las membranas biológicas, mediadores específicos entre célula-célula y el microambiente, sufren cambios de permeabilidad, de conducción eléctrica y la liberación de enzimas lisosomales. Surgen citocinas y quemocinas (subclase de citocinas, con cuatro grupos: CXC, CC, C y CX3C) que se unen a receptores de membrana ejerciendo diferentes efectos. Destacan la **proteína C reactiva** y la **interleucina 6** (IL6), secretadas en grandes cantidades, el **TNF α** (**factor de necrosis tumoral alfa**), que estimula la actividad citolítica de las células NK, las **ILs 1b, 8 y 10**, y sobre todo el **factor de crecimiento tumoral beta (TGF β 1)**, potenciador de los radicales libres y con acciones sobre la angiogénesis, fibrosis, metástasis, inmunidad y transición epitelio-mesénquima. Es el más potente supresor del sistema inmune, mediante la estimulación de CD44+ que se diferencian a células T reguladoras (Tregs), infiltración de fibroblastos y diferenciación hacia fibroblastos asociados a tumores y la polarización de los macrófagos hacia el tipo 2. Todo lo determina la supresión de linfocitos T CD8+ y células NK. Por su interés, será tratado más detenidamente al hablar de la radiosensibilidad. Otra sustancia de interés es la **osteopontina**, fosfoglicoproteína expresada por muchos tumores, cuyo silenciamiento incrementa la radiosensibilidad de los tumores mamarios merced a una menor expresión de HIF1 y VEGF.

Se ha visto que los **flavonoides**, compuestos derivados de las plantas, sensibilizan las células tumorales a la radiación. El **óxido nítrico** (NO) ejerce diferentes funciones en función de su concentración; a bajas puede inhibir la apoptosis, generar mutaciones y favorecer la transformación tumoral, pero a altas puede ser dañino para las células tumorales, especialmente, si al mismo tiempo están expuestas a las RI. En esta acción, la NO sintetasa (enzima que sintetiza el NO) se origina en los macrófagos, pero también los monocitos, neutrófilos y fibroblastos pueden hacerlo.

Relacionados con las membranas celulares, debemos destacar el **receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)** por su activo papel en la reparación del ADN (NHEJ) y el **receptor del factor de crecimiento insulínico 1 (IGFR-1)** por su acción en la apoptosis/senescencia celular tras RI.

Otros parámetros celulares relacionados con las radiaciones son las **conexinas**, (Cx) proteínas de enlace gap, que forman una familia de 21 proteínas estructurales de la membrana y que se unen entre sí en grupos de 6 para formar hemicanales (conexiones); dos de ellos pueden combinarse para formar un enlace gap. Estas conexiones son esenciales para muchos fenómenos fisiológicos e intervienen también en la respuesta al estrés y a las RI. Destacan la Cx26 y 32 relacionadas con una menor y mayor supervivencia celular a las RI respectivamente.



También como consecuencia de las RI se producen cambios:

En los **mecanismos de transducción de la señal celular ligados a la membrana celular (JNK y p38)** y consecuencia de la peroxidación lipídica, que modifican la permeabilidad, composición proteica y transporte de sustancias a su través. Otros cambios afectan a la **ceramida**, cuya síntesis está incrementada, lo que favorece la apoptosis. Hay modificaciones que afectan a la recombinación de **ceramida y metabolitos del ácido araquidónico (HNE)** que promueven la proliferación celular e inflamación, protegiendo a la célula de la apoptosis y favoreciendo la radio-resistencia tumoral.

A nivel **mitocondrial**: su daño por la RI genera una síntesis de radicales libres que las van a dañar, generando una inestabilidad del genoma mitocondrial, mal funcionamiento y finalmente la apoptosis por liberación de citocromo C.

Retículo endoplasmático: se altera la síntesis de proteínas de membrana y el almacenamiento de calcio, activándose las vías PERK, ATF6 e IRE1, que incrementan la actividad chaperona y la autofagia. Ello es una vía de radiorresistencia por aumentar la supervivencia celular. La autofagia contribuye a la supervivencia celular en condiciones adversas y limita la efectividad de la radioterapia.

Metabolismo de la glutamina: el gen de la glutamina sintetasa está altamente expresado en las células tumorales resistentes a las radiaciones y su efecto, independiente del metabólico, es debido a que favorece la recuperación del paro en G2/M causado por aquellas.

Vesículas extracelulares: tienen un diámetro de 50-5000 nm, son secretadas al espacio extracelular de forma activa por las células, contienen numerosas sustancias (diferentes tipos de ARN, proteínas, receptores, lípidos, etc.), regulan diversas funciones celulares y se comportan como mediadores intercelulares a corta y larga distancia. Nos interesan porque modulan la respuesta a las radiaciones ionizantes, potenciando la inmunidad.

Cambios en propiedades en las células irradiadas que afectan a la **apoptosis, paraptosis y autofagia**: estos son los mecanismos mediante los cuales actúa el 125I cuando se utiliza en braquiterapia.



8.1 LA METFORMINA

Este fármaco antidiabético (diabetes tipo 2) inhibe la fosforilación oxidativa y en consecuencia la producción de ATP mitocondrial. También reduce el daño en el ADN (estimula las vías de reparación anteriormente citadas), elimina los radicales libres que son producidos por diferentes agentes genotóxicos como son las RI, aumenta la actividad de enzimas antioxidantes, inhibe otras de acción opuesta y reduce la respuesta inflamatoria. Es pues, un protector frente a la inestabilidad del genoma. Se sabe que activa AMPK, que a su vez inhibe el crecimiento tumoral y la supervivencia a través de mecanismos bioquímicos en los que la familia de proteínas p53 (p53, p63, p73) juegan un

papel muy importante, de forma que son posibles dianas para opciones terapéuticas. Asimismo, la metformina inhibe la transición epitelio-mesénquima inducida por TGF β 1 a través de la vía Smad o Akt/mTOR.

También aumenta el efecto de ciertos quimioterápicos (cisplatino) en los carcinomas de mama triple negativos, regulando negativamente la expresión de RAD51 y con ello la reparación del ADN. Otro mecanismo antitumor es que induce la fosforilación de YAP y por ello la actividad transcripcional mediada por ella. Se han realizado estudios PET con ^{11}C -metformin en pacientes con cáncer de mama.

8.2 LOS miARN

Descritos a principios de los años 90 del siglo pasado, los miARN son secuencias de 21-25 nucleótidos, no codifican proteínas, representan el 1 % del genoma y su diana son los ARN mensajeros. El primero fue descrito en una leucemia linfática crónica y en la actualidad se conocen más de 2,000 en la especie humana. Sus acciones se centran en regular genes (30 % de todos los humanos) y están involucrados en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Se sintetizan en el núcleo y luego pasan al citoplasma para ejercer su acción, pudiendo, además, manifestarlas a distancia merced a ser vehiculizados por exosomas. Intervienen en numerosas funciones celulares normales (apoptosis, proliferación, control del ciclo celular, fibrosis, remodelación de la matriz extracelular, adhesión, inflamación, angiogénesis, transducción de la señal celular, transición epitelio-mesénquima, metabolismo, remodelación de la matriz extracelular, etc.) merced a tres mecanismos: inhibición de la traslación, degradación y mayor expresión de ARNm. También están

involucrados en numerosas enfermedades como el cáncer, algunas relacionadas con la edad, procesos cardíacos, neurológicos, inmunes, en la radioterapia y en la radiosensibilidad. Su interés clínico radica en que pueden ser detectados en cualquier tejido y líquido biológico, comportándose como biomarcadores de diferentes patologías, y como parámetros pronósticos y predictivos. Su uso en la clínica diaria está en continuo aumento. Así, en los tumores mamararios pueden ser de utilidad para conocer el riesgo, el grado de diferenciación celular, las diferentes fases evolutivas hasta la metastatización, precisar el paso desde tejido normal a tumor, distinguir los subtipos moleculares, la hormonodependencia, para predecir la respuesta a la terapia (quimio y radioterapia), o como parámetro sérico específico y en relación con el tamaño (miARN-195), o predictivo (miARN-210).

Estudios de meta-análisis han demostrado la existencia de 7 miARN (150, 29a, 29b, 30c, 200b, 320a y 30a) en el suero, que



se correlacionan significativamente con la dosis total de irradiación. Otros (150, 320a, 200b, 30c) lo hicieron con el tiempo transcurrido desde la misma. El 32-5-p regula la radiosensibilidad, migración e invasión de los carcinomas colo-rectales. Por todo ello, pueden utilizarse como biomarcadores.

Otro tipo de ARN son los **lncARN**, un grupo de ARN de 200-100,000 nucleótidos, no codificantes de proteínas y clasificados en cinco categorías. Se localizan en el núcleo (regulan la arquitectura de la cromatina y la expresión de genes) o citoplasma (regulan genes merced a un mecanismo competitivo) y están involucrados en numerosos

procesos, así como en la progresión de diferentes tumores. Se ha visto que intervienen en la radiosensibilidad a través de diversos mecanismos biológicos como la reparación del daño en el ADN, paro del ciclo celular, apoptosis, regulación de las células stem tumorales, transición epitelio mesénquima y autofagia. Ejemplos clínicos son el ZFAS1, que está sobreexpresado en los carcinomas nasofaríngeos y se asocia con una mayor radiorresistencia, y el LINC00958 que interviene en la proliferación, migración e invasión de los adenocarcinomas pulmonares. También los ARN circulares, otra clase de ARN no están involucrados en la carcinogénesis.





09

RADIOSENSIBILIDAD

La vida en la tierra ha estado siempre bajo el efecto de las RI, y sabemos que 2,4 mSv de los 3,7 que es la dosis máxima permitida en España, provienen de fuentes naturales. Lo llamativo es que el 31 % de la dosis máxima corresponde al uso médico de RI. En EEUU y los años 80 del siglo pasado, el uso médico de RI representaba el 15 % de la dosis recibida por las personas, pasando en el año 2006 al 48 %, lo que conllevó pasar de una dosis efectiva por individuo de 3,6 a 6,2 mSv. Entramos en una nueva era: la **epidemiología de la radiación a bajas dosis**. Una baja dosis es definida como una dosis de RI por debajo de 100 mGy (10 rem, 100 mSv). Alta dosis es por encima de 1 Gy y una dosis intermedia entre 100 mGy y 1 Gy. Nos encontramos ante un nuevo enfoque de la biología de las RI y debemos cambiar nuestra mentalidad, pues ahora tenemos que prestar atención a los efectos crónicos, no a los agudos como estábamos acostumbrados, sin olvidar los tumores. A este respecto, recientes trabajos, realizados en Corea, señalan un posible mayor riesgo de desarrollarlos (leucemias agudas mieloides y linfoblástica, mama y tiroides) los pacientes que recibieron RI a bajas dosis, especialmente TACs. Los factores que determinan la respuesta a la RI son los físicos, biológicos y los ambientales.

A ellos hemos hecho referencia en apartados anteriores. Podemos definir la **radiosensibilidad** como “la probabilidad de una célula, tejido u órgano de sufrir un efecto por unidad de dosis”. Ello se puede manifestar a **nivel celular** (mayor número de roturas cromosómicas no reparadas, mayor número de focos ATM o H2AX en el ADN linfocitario que señalan las roturas, reducción en la desaparición de estos indicadores, fallo en las proteínas reparadoras del ADN, activación insuficiente de los puntos de control (S y G2M), tras el daño en el ADN, etc) o a **nivel clínico**, que no siempre se manifiesta, aunque la celular exista. Lo importante es señalar que la radiosensibilidad existe en la clínica diaria y que debemos tenerla presente, considerando los efectos determinísticos o estocásticos. Vaya por delante que 1 mSv incrementa el riesgo de cáncer a lo largo de la vida en 1/20,000 personas, mientras que el riesgo de cáncer de la población general es 1/4. Son numerosos los mecanismos de defensa (respuesta adaptativa, hormesis (sistema inmune y hematopoyético), efecto bystander) involucrados, pero destaca la reparación de la rotura de la doble cadena del ADN, pues la radiosensibilidad celular está condicionada por ella.

En el momento actual y en relación con la radiosensibilidad, merecen destacarse los siguientes hechos:



Todos somos diferentes.
Ello se ha visto analizando efectos estocásticos y determinísticos.



Hay diferencias por sexo en ciertos órganos (mamas)



Hay evidencias acerca de la existencia de una heterogeneidad en la radiosensibilidad.



Hay una base genética importante.



Ciertos genes se asocian a mayor riesgo de desarrollar tumores tras RI. La Comisión Internacional de Protección Radiológica considera que el 5-15 % de la población es portadora de mutaciones genéticas que le confieren mayor radiosensibilidad.



Hay síndromes asociados a una mayor radiosensibilidad, que veremos más adelante.



Los mecanismos biológicos pueden ser similares, pero no idénticos, con bajas y altas dosis de radiación.



Es mayor en las personas de edad, fumadoras, con diabetes y enfermedades del colágeno, y no hay suficiente evidencia de que el sexo, etnia, índice de masa corporal y el consumo de alcohol influyan.

Debemos recordar que son más sensibles a las RI, los niños (lo son en relación con los efectos estocásticos (cáncer), pues tienen más tiempo de desarrollo y ello afecta preferentemente a las niñas, pero son más resistentes a los efectos determinísticos, pues la capacidad regenerativa tisular disminuye con la edad), las niñas en pubertad y el feto.

9.1

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIOSENSIBILIDAD

Por su relevancia, vamos a analizar ciertas situaciones:

9.2

LA EDAD

La gente mayor es más sensible a las RI por:



Una mayor respuesta inflamatoria.



Por pérdida en el equilibrio oxidantes/antioxidantes, pues conforme aquella aumenta hay menor actividad antioxidante, por lo que el daño de los radicales libres es más acentuado. Al mismo tiempo, hay mayor riesgo de transformación tumoral.



Afectación de los telómeros: su longitud disminuye con la edad y ello determina un escape en las señales de senescencia, así como una mayor inestabilidad del genoma. Hay una relación inversa y significativa entre a longitud de los telómeros y la radiosensibilidad, por lo cual aquella puede ser utilizada como un factor predictor.



Menor respuesta al daño celular: los mecanismos de reparación del ADN funcionan peor cuali y cuantitativamente frente al daño en el mismo.



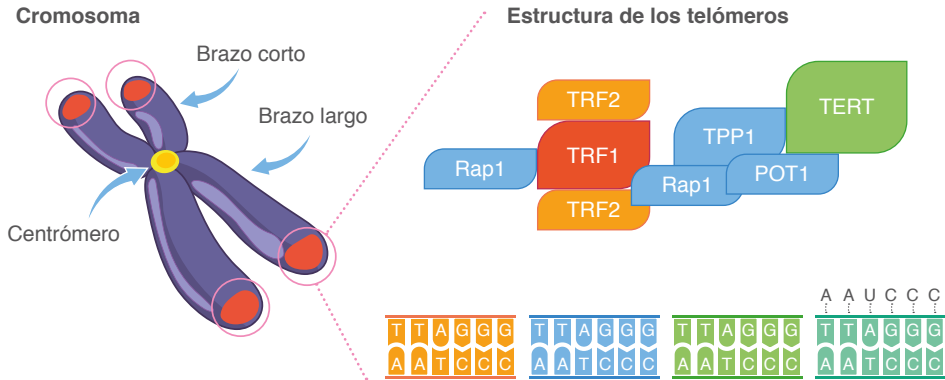
Un deterioro en la organización del núcleo celular: hay cambios en la organización del núcleo, con acúmulos de laminina A y una disfunción que determina una menor respuesta al daño en el ADN.

9.3 LOS TELÓMEROS

Son las partes terminales de los cromosomas (**Ver Figura 11**) y son altamente sensibles a la RI. Su alteración determina una inhibición de la reparación del ADN (NHEJ) y una inestabilidad cromosómica que incrementa el riesgo de una carcinogénesis. Un acortamiento de los telómeros se asocia a una mayor sensibilidad a las RI, estando involucradas la senescencia y la apoptosis vía p53/p16. Así pues, los telómeros cortos determinan una mayor radiosensibilidad y ello se acompaña de una

menor expresión de gH2AX, lo que sugiere una peor reparación del ADN, así como una mayor resistencia a las nucleasas, reflejando una cromatina más compacta y un menor acceso de la ATM a los focos del ADN dañado. Debemos recordar, asimismo, que los telómeros se relacionan con los genes BRCA1/2 y ello puede explicar el por qué los tumores en portadores de esa mutación presenten tumores mamarrios mucho antes (10 años) que el resto de pacientes.

▲ **Figura 11: Estructura y función de la telomerasa**



Adaptado de:

https://www.researchgate.net/publication/49674404_Biologic_function_and_clinical_potential_of_telomerase_and_associated_proteins_in_cardiovascular_tissue_repair_and_regeneration/figures?lo=1



MEDICAL



9.4 LOS PAPILOMAVIRUS HUMANOS (HPV)

Son unos virus involucrados en la génesis de ciertos tumores humanos, especialmente los de cervix uterino, vulva y cavidad oral. Existen muchos subtipos, destacando el 16 y 18, constan de diferentes regiones, entre las cuales merecen especial mención la E2, que controla la transcripción del virus, y la E6 y E7 por ser oncogénicas. La E6 se une a la p53 y la degrada, con lo que se pierde su función tumor-supresora; la E7 se une a la

proteína del retinoblastoma, liberando su ligando, el factor de transcripción E2F, que propiciará la proliferación celular. De este modo se explica el papel oncogénico de esas dos regiones virales. Recientemente se ha visto, que el mecanismo de acción de la E6 y E7 puede ser diferente según el tumor considerado; así y analizando el subtipo 18 en líneas celulares de tumores de esófago y lengua, la diana de la E6 fue la p21, y de la E7 la p130.

Se sabe que los tumores HPV+ tienen mejor evolución, mayor supervivencia tras quimio y radioterapia, y que son más sensibles a las RI. Este último hecho se explica por los siguientes mecanismos biológicos:

- A** ***Menor respuesta al daño en el ADN.***
Los mecanismos de reparación del daño en el ADN funcionan peor como consecuencia de las alteraciones motivadas por las regiones E6 y E7; hay una alteración en el control del ciclo celular, de tal manera que presentan mayor número de células en G2/M (mayor sensibilidad celular a la radiación), por activarse el punto de control del ciclo celular que allí radica. También hay importantes cambios metabólicos con mayor estrés oxidativo y fosforilación oxidativa mitocondrial.
- B** ***Son menos hipóxicos.***
Los radicales libres son menos fijados, por lo que el daño de las RI será mucho menor.
- C** ***Hay una transformación de los macrófagos hacia los de fenotipo M1.***
Exosomas liberados por los tumores HPV+ lo facilitarían, jugando en ello un importante papel el miARN-9, que es transportado por aquellos hasta dichas células.
- D** ***Mayor inmunidad.***
Los tumores HPV+ tienen una mayor inmunidad, presentación de antígenos virales, más anticuerpos anti E6 y E7, y superior expresión de PDL-1 por acción de la E7, que se une a la PD1 de los linfocitos T peritumorales. Estas dos proteínas son la base para una moderna opción de la inmunoterapia para ciertos tumores. Los tumores HPV+ tienen una respuesta inmune muy activa asociada a un ambiente inflamatorio, que permite clasificarlos en cuanto a su radiosensibilidad: tipo inmune activo (67 %) y tipo inmune exhausto (5 %).

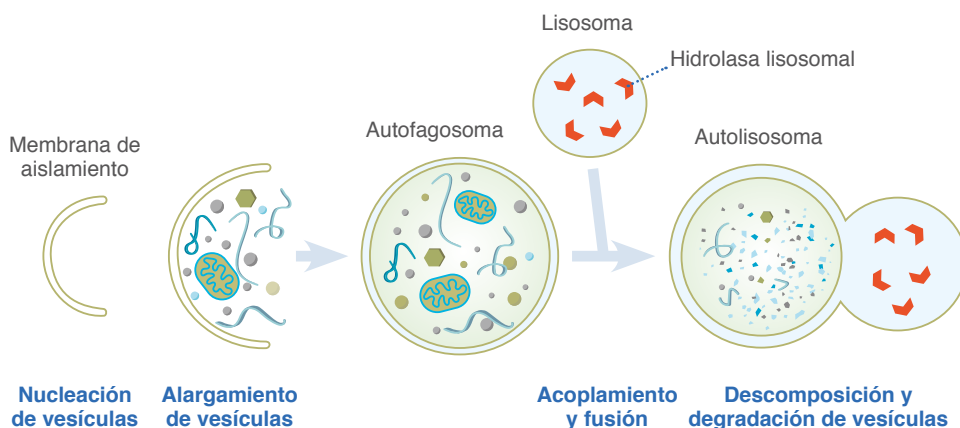
- E** | **Menor capacidad mitótica** de las células HPV+ tras la radiación, evidenciada por una correlación negativa con la expresión de EGFR (los HPV- tienen mayor EGFR fosforilado o activo).
- F** | **Alta reducción de células stem tumorales** (CD44 y CD98) que son las de reserva del tumor.
- G** | **Mayor apoptosis** como efecto de la E6 sobre la p53.

Es conveniente resaltar que la **autofagia** es un mecanismo utilizado por los HPV para sobrevivir en el entorno celular en el que se encuentran, aprovechándolo en su beneficio (Ver Figura 12).

Así pues, los tumores HPV+ presentan aumento de E7, de E6 que activa vías apoptóticas dormidas, descenso de Rb, ciclina D1 y RAD51, delección frecuente en 11q (conteniendo ATM) y en TRAF3 (involucrado en la inmunidad innata), alta expresión de p16 que suprime la ciclina 1, impide la recombinación homóloga y aumenta la sensibilidad a las RI, y muy raramente mutaciones en p53, ya que está degradada por la E6. El papel de la positividad para la p16 es fundamental en la supervivencia, intervalo libre de enfermedad y en la eficacia de la radio y quimioterapia.

Otros efectos biológicos de interés son la anulación de la señal mediada por el TFGb que incide en una menor capacidad de reparación del ADN, la unión de la E6 al gen XRCC1 (necesario para la reparación del daño en el ADN, y la potenciación de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por las proteínas del HPV).

▲ Figura 12: **Etapas de la autofagia**



Adaptado de:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116074/figure/autophagy_figure1/

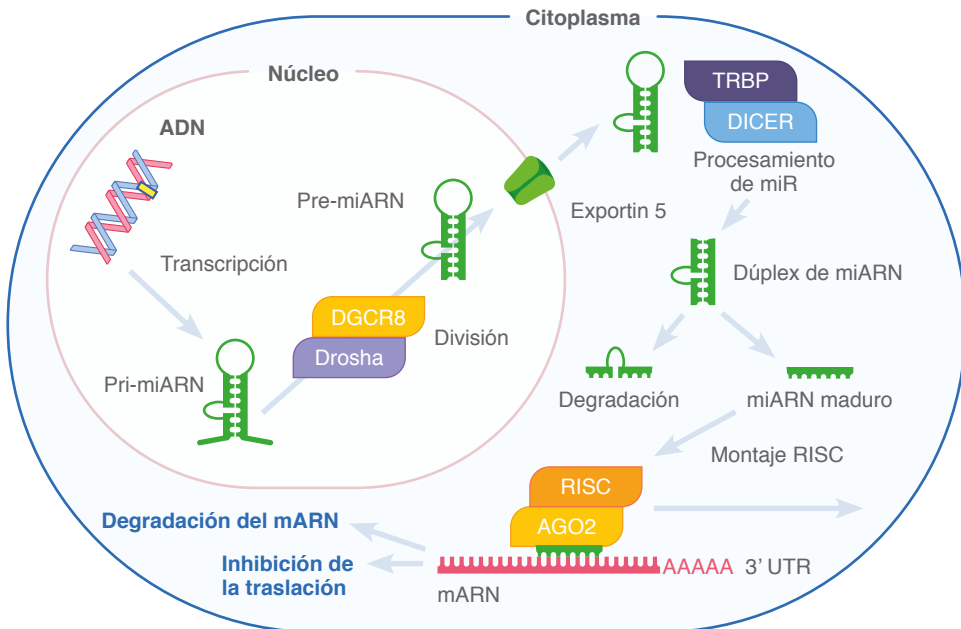
9.5 LOS miARN

Hemos hecho referencia anteriormente a los miARN que intervienen en numerosas etapas de la carcinogénesis y están involucrados en diferentes funciones biológicas (**Ver Figura 13**). Entre ellas está la **radiosensibilidad**, actuando en la reparación del daño en el ADN, en los puntos de control del ciclo celular, la apoptosis, en las señales de transducción ligadas a la radiación, en el microambiente tumoral y en las recombinaciones homóloga y no homóloga. Así, pueden actuar:

- A** | **Inhibiendo la ATM** (miARN 101 y 421), lo que determina una menor reparación del ADN y un mayor daño celular.
- B** | **Inhibiendo la p53** (192, 215, 34a/b/c), que incide sobre la proliferación celular, (125b, 504, 221,143, 145,132, 34a) sobre el paro celular y la apoptosis.
- C** | **Actuando sobre otros mecanismos bioquímicos inducidos por las RI** (21, 26, 221, 222, 486, etc.) que inciden en la apoptosis y el control del ciclo celular.

Tras las RI se ha visto que muchos miARN cambian su expresión, estando involucrados, además de la regulación de la apoptosis y ciclo celular, en la defensa contra el estrés exógeno, la citotoxicidad, la defensa de la hipometilación inducida por la radiación y en la modulación de la

▲ Figura 13: Síntesis de los miARN



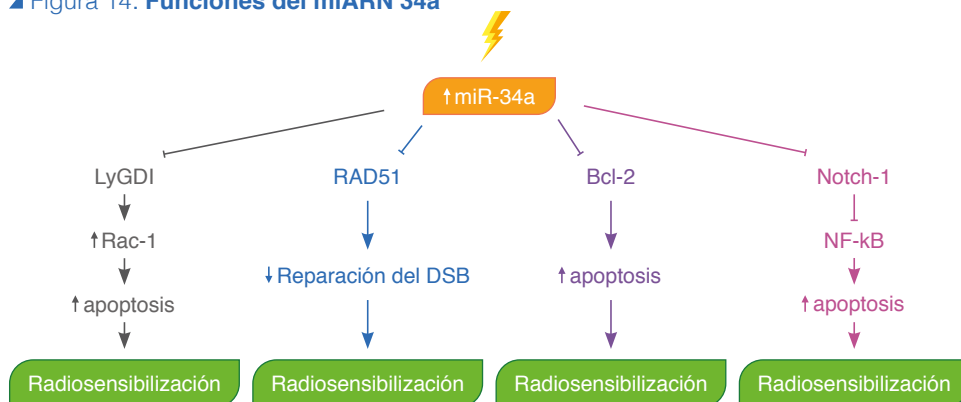
Adaptado de:

<https://www.intechopen.com/books/antisense-therapy/mirna-based-therapeutics-in-oncology-realities-and-challenges>

expresión de dianas en la reparación del daño en la doble cadena del ADN (**H2AX**: miARN-24; **ATM**: miARN-421; **DNA-pK**: miARN-101; **p53**: miARN-125b; **EGFR**: miARN-7; **PTEN/akt**: miARN-221, 222; **K-ras**: lin28-let7, y **cancer stem cells**: miARN-34a y miARN-145).

Es interesante recordar, que en muchos tumores, algunos miARN aumentan o disminuyen, relacionándose con la radiosensibilidad. Todo lo anterior hace que empiecen a ser utilizados en la clínica para personalizar la radioterapia. Un ejemplo es el miARN-34, que a través de diferentes mecanismos favorece la radiosensibilidad y diversos efectos secundarios de las RI (**Ver Figura 14**).

▲ **Figura 14: Funciones del miARN 34a**



Adaptado de:
Lacombe J cols. 2017

9.6 OTROS HECHOS

También se ha constatado, con RI a dosis bajas, la sobreexpresión de genes relacionados con el sistema inmune, incluyendo quemocinas (CXCL1, CSCL2 y CXCL5) y ciertas interleucinas (IL1b, IL11, IL6, IL15 e IL7), así como de otros relacionados con la presentación y procesamiento de antígenos (CIITA, HLA-DQB1 y KIF26A), que tienen el comportamiento opuesto en los casos de altas dosis.

9.7 BIOMARCADORES DE RADIOSENSIBILIDAD

El estudio de radiosensibilidad es una necesidad en la clínica diaria y existen diferentes técnicas que nos pueden ayudar a precisarla en fibroblastos o linfocitos. Nos interesa resaltar el valor de la **H2Ax fosforilada en la serina 139**, que aumenta en los focos de rotura del ADN linealmente con la dosis con un máximo a la ½ hora y con una mayor expresión en G0/G1, y la **ATM fosforilada**, que aumenta en los focos linealmente con

la dosis con un máximo a la ½-4 horas, siendo su mayor expresión en G2/M. El análisis de H2Ax es el método más sensible para detectar daño en el ADN inducido por las RI en exposiciones menores de 2 mGy. Estudios en voluntarios sometidos a un PET con 18F-FDG (4,3 MBq/Kg) se ha visto que la dosis absorbida por los linfocitos a los 60-120 minutos tras la administración del radiofármaco varió ente 1,5 y 3.3 mGy, apreciando



se en este periodo de tiempo, un incremento significativo del 28 % en el número de linfocitos con al menos un foco de H2Ax.

Otros biomarcadores son el CDKN1A, BBC3, CCNG1, DDB2, FDXR, la caspasa 3, trastuzumab y sobre todo el factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGFb1). Este último es una citocina multifuncional, producida por el tumor y las células estromales asociadas, que se activa vía ROS, en respuesta al daño tisular y potencia los radicales libres y la fibrosis tisular. Su interés clínico radica en que sus concentraciones plasmáticas son un marcador de riesgo de fibrosis con una sensibilidad y valor predictivo positivo cercanos al 100 %. Otras sustancias de interés son la proteína C reactiva y la interleucina 16 (secretadas en grandes cantidades tras las radiaciones ionizantes y relacionadas con la inmunidad (linfocitos T CD4 helper), el factor de necrosis tumoral (TNF α) y la adenilato quinasa 2 (AK2). Recientemente, se ha descrito que el marcador tumoral CA15.3 parece ser también un indicador de la fibrosis tras la radiación. La búsqueda de marcadores es un campo abierto y muy apasionante, resaltando últimamente el papel del estrés oxidativo (NOX4) y de ciertas proteínas consecuencia de cambios transcripcionales.

Otros marcadores de radiosensibilidad son los siguientes: PARP1: su inhibición, combinada con la de PIK3, aumenta la radiosensibilidad de tumores de mama triple negativos y con mutaciones en BRCA1; Ku80: su supresión sensibiliza ciertos tumores (osteosarcoma) a la radioterapia y ello se relaciona con una menor longitud de los telómeros: SDH5 (succinato dehidrogenasa 5): menores concentraciones en sangre (mARN) y tejido tumoral se asocian con mejor respuesta a la radioterapia. Ello se relaciona con la inhibición de la degradación de la p53; SMAD3: su descenso reduce la

expresión de p21, lo que aumenta la proporción de células en G2/M y la radiosensibilidad de los adenocarcinomas pulmonares; TC1 (*thyroid cancer 1*): es una proteína de 106 aa sobreexpresada en los carcinomas papilares de tiroides. En condiciones normales incrementa la proliferación, el crecimiento celular independiente del anclaje e inhibe la apoptosis. Se ha descrito en diferentes tumores. En carcinomas no microcíticos de pulmón, su ausencia sensibiliza las células a la radioterapia a través de la vía Wnt/beta-catenina; HER2: la inhibición de este receptor tirosinquinasa incrementa la radiosensibilidad y disminuye el potencial metastático en líneas celulares de cánceres de pulmón. IGFBP-3: esta proteína unidora del factor de crecimiento insulínico es un indicador de la respuesta a la radioterapia en tumores escamosos de la cavidad oral, ya que su ausencia en las células tumorales reduce la fosforilación de la ADN-PKcs (subunidad catalítica de la proteinquinasa dependiente de ADN), que es necesaria para la reparación de la rotura de doble cadena del ADN mediante la reparación no homóloga.

Un aspecto de enorme interés biológico es el papel de las **CÉLULAS MADRE**, pues sería la radiosensibilidad de las células stem intestinales, las que determinarían la sensibilidad del órgano. Se busca lograr:

- A) Marcadores genómicos de respuesta a la radiación que puedan predecir la sensibilidad a la misma.
- B) Ensayos de polimorfismos en nucleótidos que indiquen que la radioterapia está contraindicada.
- C) Análisis de ADN libre en sangre que reflejen el daño celular tras la irradiación.
- D) Ensayos y metabólica/lipodómica que indiquen el riesgo de efectos adversos.

10

RESPUESTA AL ESTRÉS CELULAR CON LA RADIOTERAPIA

Una pequeña parte del oxígeno que respiramos se transforma en el interior de la célula en un radical libre que genera una oxidación, pero cuando hay un exceso de ellos se produce el **estrés oxidativo**, lo que conlleva cambios estructurales y funcionales. Nos interesa, porque interviene en todas las fases evolutivas de los tumores. Así, en la **iniciación**, el nivel de estrés oxidativo es bajo, pero determina la activación del factor Nrf2 que induce la respuesta celular de genes antioxidantes, así como un daño celular que favorece la inestabilidad del genoma; en la **promoción** el nivel aumenta y surgen la activación de factores de transcripción como NF-κB y AP-1, así como la inhibición de fosfatasa, lo que promueve la supervivencia y proliferación celular, apreciándose daños en los diferentes componentes celulares; en la fase de **progresión**, se alcanzan altos niveles de estrés que estabilizan el HIF1a, favoreciéndose la angiogénesis, y activan a las

diferentes metaloproteasas que remodelan el tejido circundante tumoral.

En la regulación del efecto de los radicales sobre la célula interviene la p53, la cual, a bajas concentraciones de aquellos, favorece la formación de enzimas antioxidantes y la detoxificación. Pero cuando aquellas son altas, la p53 activa la vía JNK que es responsable de aumentar la regulación de genes pro-oxidantes como PUMA (modulador de la apoptosis) y p67 fox, induciendo la muerte celular por mecanismos que hemos visto anteriormente.

La exposición a la radioterapia induce **estrés celular**, de forma directa o indirecta, como consecuencia de la generación de radicales libres (**Ver Tabla IV**). Muchas células van a morir, pero otras sobreviven, mostrando una radiorresistencia y la posibilidad de recidivar de una forma más agresiva.

▲ Tabla IV: **Respuesta celular a la radioterapia y radiorresistencia tumoral**

RESPUESTA CELULAR	MECANISMO
Radicales libres	+++ regulación de antioxidantes Adaptación a la hipoxia e inhibición de la producción de radicales libres
Daño en el ADN	Mejoría en los mecanismos de reparación
Respuesta subcelular	Producción de metabolitos lipídicos bioactivos Reprogramación glicolítica y mal funcionamiento mitocondrial Activación señal UPR
Autofagia	Protección celular

UPR: unfolded protein response

Adaptado de:
Kim W y cols. 2019



11

EFECTOS SECUNDARIOS CLÍNICOS DE LA RADIOTERAPIA Y SUS BASES BIOLÓGICAS

Merecen destacarse dos: las lesiones cutáneas y la fibrosis.

11.1 LAS LESIONES CUTÁNEAS

Aparecen en el 95 % de los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia y se caracterizan por ser úlceras crónicas, telangiectasias, eritemas, etc. Los mecanismos biológicos son dos: el **estrés oxidativo**: hay un aumento muy importante de radicales libres (consecuencia de los ROS, RNA, NOS, COX2, LOX y NADPH oxidasa) y la **inflamación**: numerosas citocinas proinflamatorias (IL2, IL3, IL5, IL6, TNF α , COX2, MCP1),

el TGF β , quemocinas (exotoxina, IL18) y otras (RTK, ICAM1, E-selectina, proteína de adhesión vascular), determinan una mayor concentración de eosinófilos y neutrófilos en la zona afecta, lo que perpetúa el daño tisular. Estudios genéticos han evidenciado una asociación entre 9 SNPs en ATM, CHEK1, RAD5c, TGF β 1 y ERCC2 con las reacciones adversas cutáneas a la radioterapia en mujeres con cáncer de mama.

11.2 LA FIBROSIS PULMONAR

La fibrosis pulmonar es una complicación frecuente (16-28 %) tras la radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón y mamarío. Es un complejo clínico heterogéneo caracterizado por disnea que se va incrementando, deterioro de la función pulmonar, acúmulo de líquidos intersticiales y fallo respiratorio, no existiendo tratamiento médico. Es un proceso que afecta al epitelio y fibroblastos. Empieza mediante la activación de miofibroblastos (derivan de fibroblastos estromales, fibrocitos derivados de la médula ósea, y células epiteliales alveolares tipo II) que liberan citocinas y otras sustancias que favorecen la síntesis y depósito de componentes de la matriz extracelular que culminan con la fibrosis. Especial mención tiene el TGF β 1 que sufre los siguientes procesos previos: El LAP (*latency associated peptide*) se une al TGF β 1 anclado en la MEC en forma latente; la integrina α v β 6 se une al LAP, el complejo LAP/TGF β 1 se libera de la célula; el TGF β 1 que está en forma latente,

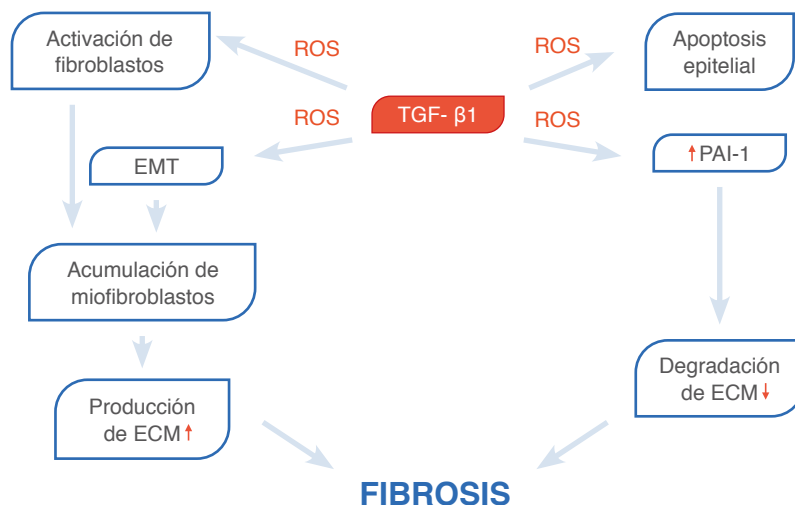
se activa y se une a su receptor iniciando el proceso de la fibrosis. Este factor favorece una alteración del balance redox, pues aumenta la producción de ROS (alterando la función mitocondrial e induciendo enzimas productores de ROS (MADPH oxidasas) y disminuye la defensa antioxidante, reduciendo la expresión de enzimas como catalasas y superóxido dismutasa).

Así pues, el TGF β 1 es un factor importantísimo en la génesis de la fibrosis (**Ver Figuras 15 y 16**) y media la relación entre células tumorales y los fibroblastos asociados a tumores, estimulando a aquellas a producir CTGF (*connective tissue growth factor*) que tiene efectos pro-fibrosis. Otros factores ligados a la biología de la fibrosis son el PDGF, HIF2, que potencia el TGF β 1 y las células CD4+ T helper (Th), especialmente las Th 2. El alelo C-509T del TGF β 1 es un indicador del riesgo de fibrosis en los pacientes con cáncer de mama.

Así pues, podemos decir que en la fisiopatología de la neumonitis y fibrosis pulmonar se producen como consecuencia de la radiación ionizante:

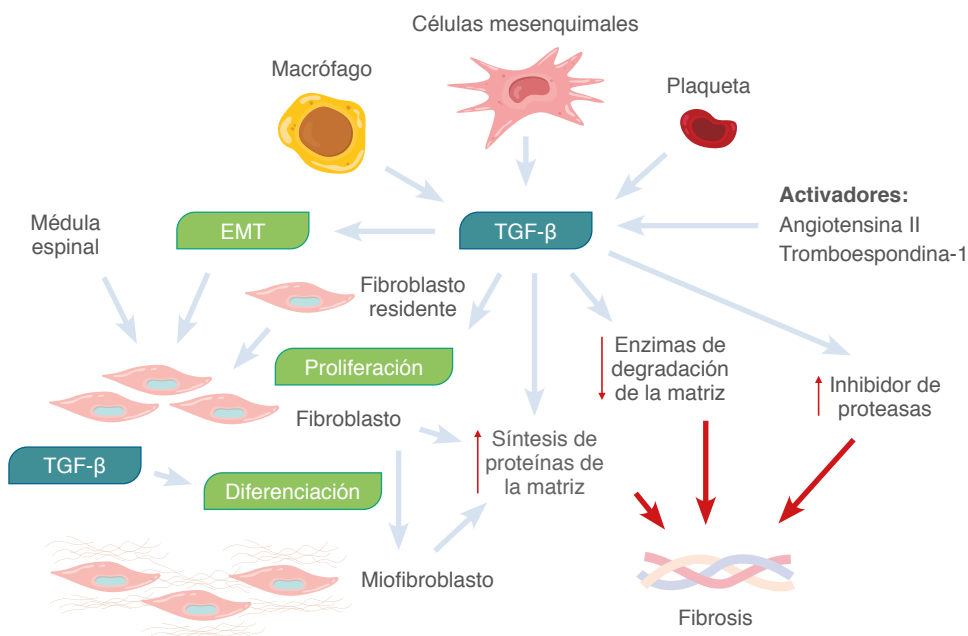
A	Daño en el ADN.
B	<p>Génesis de radicales libres que determinan:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estrés oxidativo: generación de ROS y RNS (especies reactivas de oxígeno y nitrógeno). -Daño vascular, cambios en la permeabilidad capilar. -Respuesta inflamatoria: liberación de citocinas y factores de crecimiento.
C	Lo anterior conlleva un daño en las células endoteliales vasculares (edema pulmonar, daño isquémico, apoptosis y transición epitelio-mesénquima) y en las células epiteliales alveolares (infiltración de células inmunes, macrófagos, neutrófilos, linfocitos y transición epitelio-mesénquima).
D	<p>Daño pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reversible: neumonitis. - Irreversible (citocinas, factores de crecimiento, proliferación de fibroblastos, miofibroblastos y síntesis de componentes de la matriz extracelular) fibrosis pulmonar.

▲ Figura 15: TGF β y fibrosis



Adaptado de:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231715001202>

▲ Figura 16: TFGb y fibrosis



Adaptado de:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231714000275>

La fibrosis inducida por plutonio (alfa) se caracteriza por la existencia de un gran aumento en la síntesis de colágeno V. Se ha visto recientemente que la imagen PET con alfa-v- beta 6 integrina puede ser de gran valor para controlar los pacientes con fibrosis pulmonar inducida por radiación.

11.3 DISFUNCIONES CARDÍACAS

Otro efecto secundario de la radiación tóxicas por cánceres de mama y pulmón son ciertas **disfunciones cardíacas**, como pericarditis, afectación de las arterias coronarias, fenómenos isquémicos y defectos en la conducción eléctrica o en el sistema valvular. La base fisiopatológica es una alteración de las mitocondrias, que sufren, por efecto directo de la radiación, una modificación de su ADN (deleciones preferentemente). Asimismo, aquella altera indirectamente su funcionalidad por la producción

de ROS y la modificación de la cadena de transporte de electrones, un menor metabolismo de los ácidos grasos por un aumento de la vía ERK/MAP que, a su vez, inhibe la PPAR-alfa, y la activación de la vía intrínseca de la apoptosis por estimulación de BAX y liberación de citocromo C. Asimismo, la producción de ROS altera la homeostasis intracelular a través de cambios que afectan a los componentes proteicos, lipídicos y el ADN.



12

IMPACTO CLÍNICO DE LA RADIOSENSIBILIDAD

El mejor conocimiento de la radiosensibilidad ha hecho que deba tenerse presente en la clínica y que su estudio empiece a ser necesario. Todo lo que hemos visto hasta ahora ha permitido avanzar en el campo biológico (radiosensibilidad intrínseca), en el sector médico (precisar los beneficios de la radioterapia (RT) y obviar daños), en el diagnóstico (reducir las exploraciones con RI en grupos de riesgo), en el ocupacional (evitar riesgo en mujeres y jóvenes por ser más sensibles, y grupos de riesgo), de las emergencias (precisar riesgos tras exposición a las RI), público (tabaco, radón) y ético (buena praxis). Ojo a los TACS en gente, especialmente en mujeres menores de 45 años, pues su uso “poco controlado” parece favorecer la existencia cánceres de tiroides

y leucemias. El futuro nos obligará a conocer la radiosensibilidad del paciente y del tumor, adecuar la RT al enfermo, evitar los efectos secundarios y buscar la INDIVIDUALIZACION. Por eso, han surgido modelos matemáticos que buscan precisar el riesgo a la radiación, usando información suministrada por técnicas de genotipado y el empleo de polimorfismos en nucleótidos (SNP).

Otros conceptos a tener presente son: **RA-DIOSENSIBILIDAD** que hace referencia a cualquier daño celular o clínico consecuencia de la radiación y que determina una muerte celular. **RADIOSUSCEPTIBILIDAD** que hace referencia a todo lo atribuible a una transformación celular como es un cáncer.

13

BASE GENÉTICA Y EVIDENCIA CLÍNICA DE LA RADIOSENSIBILIDAD

Existen numerosos datos que apoyan la base genética de la radiosensibilidad. Así:

- A Respuesta y reparación al daño en el ADN (BRCA1, XRCC5, PARP1 y XRCC1).
- B Detección daño ADN (ATM: mayor radiosensibilidad e incidencia de cáncer).
- C Regulación ciclo celular (CHEK (*checkpoint kinase*): 1 y 2: fosforilan una serie de sustancias, BRCA1 y BRCA2, CDC27 (*cell division cycle 27*): regula la respuesta a la RI en los TN de mama, P21-p53)).
- D Recombinación homóloga (RAD51).



E	Recombinación no homóloga (Ligasa IV; su deficiencia determina el Síndrome LIG4 ligado a extrema radiosensibilidad)
F	Reparación excisión bases (XRCC1, XRCC3, XRCC4, XRCC5: reparación daño celular; MSH2, MSH3, APEX1, HMGB1, XPC, ERCC2)
G	Estrés oxidativo (HIF1A, SOD2, MPO, NOS3, NEFE2L2, GSTA1, GSTP1)
H	Apoptosis (BCL2 y BCL2L1, CAS9, p53)
I	Fibrosis: (TNF, IL1A, IL6, TGFb1- CTGF-VEGFA (activación de miofibroblastos), FN1, CD4, IL4, IL13, CXCL8, NFKB1, MIF)

Asimismo, numerosos genes se relacionan con los efectos adversos de las RI como fibrosis, telangiectasias, toxicidad general, inflamación, fatiga, 2º cáncer, reacciones cutáneas severas, recidiva tumoral y neumonitis (**Ver Tabla V**). Existe también una base metabólica tras la exposición a las RI.

▲ Tabla V: **Genes y efectos adversos de las RI en diferentes tumores**

EFEECTO	GENES
Fibrosis	GSTA1, GSTP1, SOD2, XRCC1, XRCC3
Telangiectasias	XRCC3, p53
Toxicidad general	NRK11, TNF
Inflamación	CRP
Fatiga	CRP, CDKN1A
2º tumor	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2
Reacción cutánea	MH2, MSH3, XRCC1, XRCC3
Recidivas	HIF1A, NFKB1, RELA, RELB
Neumonitis	APEX1, XRCC1, BRCA1, IL1A, IL4, IL8, IL13, TGFb1, VEGFA, LIN28B
Dermatitis	FDXR
Dolor	SESN1
Prurito	XPC, ZMAT3, ATM, BCL2/BAX

 Adaptado de:
Pavlopoulou A y cols. 2017

De lo expuesto anteriormente, podemos deducir que el mayor conocimiento de las RI y sus efectos biológicos, nos permiten definir subgrupos de pacientes que son más sensibles a las radiaciones ionizantes, pues genes que intervienen activamente en la reparación del ADN están mutados en ellos. Algunas están **ligadas a defectos en la reparación no homóloga** (mutaciones en DNA-Pk, DNA ligasa IV, Artemis, Cerunnos); otras **a defectos en la recombinación homóloga** (mutaciones en, FNACD1 (BRCA2) m FAND2, FANCI, FANCN, Rad51 y BLM; Anemia de Fanconi y fenotipos clínicos Fanconi-like, S. de Bloom); otras **a genes relacionados con el reconocimiento y reparación del daño en el ADN** (ATM, ATM-like, *Nijmegen breakage syndrome* (NBS), NBS-like, S. de Riddle) y **otras a la cohesión de cromátides** (S. de Cornelia de Lange (NIPBL), S. de Roberts (ESCO2), S. de Warsaw (DDX11)). Las más interesantes desde un punto de vista clínico son la anemia de Fanconi, S. de Bloom, ataxia telangiectasia, S. de Li Fraumeni, neurofibromatosis, S. de Nijmegen y el retinoblastoma.

Podemos resumir diciendo que:

A) Se conocen más de 15 enfermedades con mayor sensibilidad a las RI.

B) Excepto el Cornelia de Lange son recesivas.

C) Hay células que tienen mayor radiosensibilidad por un método que por otro.

D) La mayor radiosensibilidad celular puede asociarse o no a una superior radiosensibilidad clínica.

E) Hay mayor riesgo de cáncer asociado a RI en ciertas enfermedades hereditarias (retinoblastoma, S. Li Fraumeni, NF1).

F) Hay evidencias de que variantes del ATM se asocian con un mayor riesgo de segundos cánceres tras radioterapia en adultos.

Otros hechos a resaltar son la mayor incidencia de cáncer (tiroides y cabeza-cuello) en niños irradiados por hongos (*tinea capitis*) y de tiroides en la población que recibieron la RI tras el accidente de Fukushima. También se ha descrito un mayor riesgo de tumores (RR: 9,2) en marinos de un portaviones nuclear americano tras un seguimiento de 2,5 años.





15

EXPOSICIÓN DE LA GLÁNDULA MAMARIA A LA RADIACIÓN Y CAMBIOS GENÉTICOS

El tejido mamario es muy sensible a los efectos de las radiaciones ionizantes, especialmente en la pubertad, y por ello se considera que aquellas pueden ser responsables de tumores mamarios. Estudios experimentales en glándula mamaria del ratón sometida a radiación (2 Gy) demostraron, dos meses después, cambios en 737 genes respecto al grupo control. El 67 % (433) estaban relacionados con la proliferación y vías bioquímicas involucradas con el cáncer (ERK/MAPK; CDK5, stathmin1 y HER2) y otros con genes tumor-supresores

(GPRC5A, ELF1, NAB2, ACPP, etc.). Todo ello puede contribuir a conocer mejor el efecto nocivo de las RI sobre la glándula mamaria y apoya que intentemos obviar en la clínica diaria las irradiaciones innecesarias que las citadas glándulas reciben cuando se realizan exploraciones radiológicas (TAC) de otras zonas. Ello es de gran valor en las niñas en pubertad, pues, como hemos dicho anteriormente, su radiosensibilidad mamaria es mucho mayor que en las mujeres adultas.

16

DOSIMETRÍA

El uso masivo de las exploraciones de las RI en la práctica diaria ha impulsado la necesidad de que conozcamos las magnitudes entre las que nos movemos y podamos conocer lo que irradian las diferentes técnicas y comparar nuestros resultados. Lo primero que debemos conocer es la **exposición** (la energía enviada) y luego: **dosis absorbida (D)**, que mide la energía depositada por cualquier tipo de radiación en un determinado medio. No es igual que la exposición y se define como la energía depositada por unidad de masa del medio, representándose por julio/Kg o GRAY (Gy). **La dosis equivalente (H)** mide el efecto biológico de los distintos tipos de RI sobre los tejidos vivos y se define como la dosis absorbida promediada en un órgano o tejido multiplicada por un factor de ponderación de la radiación. La unidad es el SIEVERT (Sv) y como el factor de ponderación es 1

para las principales RI usadas en la clínica (fotones y electrones), la dosis absorbida y equivalente es igual (1Gy es igual a 1 Sv). A bajas dosis, que es donde nos movemos en la práctica diaria, se acepta que existe una correlación entre la dosis equivalente en un determinado tejido y el riesgo de inducción de efectos estocásticos en el mismo (por ejemplo un cáncer de mama), surgiendo un nuevo parámetro denominado **dosis glandular**, que se refiere a la dosis media en el tejido glandular, aceptando que es el tejido glandular y no el adiposo el más sensible a los efectos de la radiación. Permite comparar las diferentes opciones de imagen. Pero cuando se quiere comparar el riesgo entre diversas exploraciones en las que se irradian diferentes órganos y tejidos se busca una nueva magnitud que exprese el riesgo global y surge la **dosis efectiva (E)**, que valora el riesgo de efectos estocásti-



cos (cáncer, malformaciones genéticas). Se define como una suma ponderada de las dosis equivalentes de los tejidos irradiados donde los factores de ponderación representan la contribución de cada órgano

y tejido individual al resultado final. Se representa como Sv y en la rutina clínica es del orden de milisiverts (mSv) (Ver Tablas VI, VII y VIII).

▲ Tabla VI: **Valores representativos y rangos de dosis efectivas (mSv) de algunos exámenes radiológicos**

EXAMEN	DOSIS EFECTIVA PROMEDIO	RANGOS LITERATURA
Dental intraoral	0,005	0,002-0,01
Tórax PA	0,02	0,007-0,05
Mamografía	0,4	0,1-0,6
TAC cráneo	2	0,9-4,0
TAC tórax	7	4,0-18
TAC abdomen	8	3,5-25
Angioplastia coronaria	15	6,9-57

 Adaptado de:
Mosquera J y Pombar M, 2018

▲ Tabla VII: **Valores típicos de actividades administradas y dosis efectivas en exploraciones de Medicina Nuclear (mSv)**

EXAMEN	DOSIS ADMINISTRADA (MBQ)	DOSIS EFECTIVA
Perfusión pulmonar (Tc-MAA)	185	2,0
Renal (Tc-DTPA)	370	1,8
Ósea (TcMDP)	740	4,2
SPECT cardíaco (Tc-tetrofosfim)	1100	8,1
PET cuerpo entero (18F-FDG)	370	7,0



▲ Tabla VIII: **Dosis en un Mammi PET (db-PET) y otras exploraciones mamarias**

Dosimetría: Pacientes

COMPARACIÓN DE DOSIS					
DOSIS	MAMOGRAFÍA		db-PET	CT ABDOMEN	RX ABDOMEN
	CR	Directo digital			
Efectiva (mSv)	1,0	0,5	2,0	9,0	0,7
Mama (mGy)	4,0	2,0	1,1	0,3	0,0
Ovarios (mGy)	0,0	0,0	2,0	17,0	1,5
Útero (mGy)	0,0	0,0	2,6	25,0	1,5

Técnica	Mamografía		db-PET	
	Proyecciones	2	Actividad (mCi)	3
Mama #	2			

1 rad=10 miligray (mGy)

- Datos promedio para mama estándar de 5 cm bajo compresión
- Cálculo sobre el modelo cinético fantasma de la mujer adulta Stabin. Tomado de doseinfo-radar.com
- Datos aproximados, depende de la técnica, longitud y tamaño de la paciente.
- Datos aproximados, depende de la longitud y tamaño de la paciente.

Adaptado de:
Dr. Manuel Sánchez García. Servicio de Física y PR. CHUS. Santiago de Compostela

BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Antunes L, Bento MJ, Sobrinho-Simoes M, Soares P, Boaventura P: Cancer incidence after childhood irradiation for tinea capitis in a portuguese cohort. *Br J Radiol* 2020;93:20180677

Bader AS, Hawley BR, Wilczybska A, Bushekk M: The roles of RNA in DNA double-strand break repair. *Br J Cancer* 2020;122:613-23

Baert A, Palermo MF, van Heetvelde M, Verstrate B, Depuydt, Viersraete J, *et al.*: Decreased DNA double-strand break repair and enhanced chromosomal radiosensitivity in irradiated non-tumorigenic human breast epithelial cells with partial BRCA1 or BRCA2 knockdown. *World Academic of Sciences Journal* 2020;2:19-27

Brix G, Günther E, Rössler U, Endesfelder D, Kamp A, Beer A, *et al.*: Double-strands breaks in lymphocyte DNA of humans exposed to 18F-fluorodeoxyglucose and the static magnetic field in PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imag Research* 2020;10:43

Busby C: High cancer risk in US naval personnel serving in nuclear powered ships. *Cancer Invest* 2020; 38:143-9

Choi C, Park S, Cho WK, Choi DH: Cyclin D1 is associated with radiosensitivity of triple-negative breast cancer cells



to proton beam irradiation. *Int J Mol Sci* 2019;20(19), pii:E4943

Di M, Wang M, Miao J, Chen B, Huang H, Lin C, *et al.*: CHAF1B induces radioresistance by promoting DNA damage repair in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019;123:109748

Du L, Ma N, Dai X, Yu W, Huang X, Xu S, Liu F, *et al.*: Precise prediction of the radiation pneumonitis in lung cancer: an explorative preliminary mathematical model using genotype information. *J of Cancer* 2020;11:2329-38

Farood B, Khodamoradi E, Hoseini-Ghafarokhi M, Motevaseli E, Mirtavoos-Mahyari H, *et al.*: TGFb in radiotherapy: mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury. *Pharmacol Res* 2020;155:104745

Foray N, Bourguignon M: Comment on "Considerations on the use of the terms radiosensitivity and radiosusceptibility" by Wojcik *et al.* Letter to Editor. *J Radiol Prot* 2019; 39:309-12

Hanania A, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M: Radiation-induced lung injury. *Chest* 2019;156:150-62

Hong JY, Han H, Jung JH, Kim JS: Association of exposure to diagnostic-low-dose ionizing radiation with risk of cancer among youths in South Korea. *JAMA Network Open* 2019;2(9):e1910584

Ji K, Wang Y, Du L, Xu Ch, Liu Y, He N, *et al.*: Research progress on the biological effects of low-dose radiation in China. *Dose-Response* 2019;17(1):1559325819833488

Kim W, Lee S, Seo D, Kim D, Kim K, Kim EG, *et al.*: Cellular stress responses in radiotherapy. *Cells* 2019;8:1105

Lacombe J, Brengues M, Mangé A, Bourgier C, Gourgou S, Pelegrin A, *et al.*: Quantitative proteomic analysis reveals AK2 as potential biomarker for late normal tissue radiotoxicity. *Radiation Oncology* 2019;14:142

Lee E, Eum SY, Slifer SH, Martin ER, Takita C, Wright JL, *et al.*: Association between polymorphisms in DNA damage repair genes and radiation therapy induced early adverse reactions in a breast cancer population: a polygenic risk score approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:948-57

Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D: Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Molecular Cancer* 2020;19:30

Liang H, Tang Y, Zhang H, Zhang C: MiR-32-5p regulates radiosensitization, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting TOB1 gene. *Oncotargets Ther* 2019;12:9651-61

Lin W, Xu Y, Chen X, Liu J, Weng Y, Zhuang Q, *et al.*: Radiation-induced small extracellular vesicles as "carriages" promote tumor antigen release and trigger antitumor immunity. *Theranostics* 2020;10:4871-84

Livingston K, Dchlaak RA, Puckett L, Bergom C: The role of mitochondrial dysfunction in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:20

Malachowska B, Tomasik B, Stawiski K, Kulkarni S, Guha C, Chowdhury D, *et al.*: Circulating microRNAs as biomarkers of radiation exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 106:390-402

Martin ML, Adileh M, Hsu KS, Lee SG, Li Ch, Fuller JD, *et al.*: Organoids reveal that inherent radiosensitivity of small and large intestinal stem cells determines organ sensitivity. *Cancer Res* 2020; doi 10.1158/0008-5472. CAN 19-0312

Martinez Marignac VL, Mondragon L, Favant JL. Sources of ionizing radiation and their biological effects: An interdisciplinary view, from the physics to cell and molecular biology. *Clin Cancer Investig J* 2019;8:129-38

Mosquera J, Pombar M: Bases físicas de las técnicas de imagen. En: Manual de Imagen diagnóstica de la mama. Editorial Académica Española. Madrid. Pag 95-132. Editores M. Herranz y A. Ruibal. 2018

Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea A: The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019;3:457-78

Niu H, Huang Y, Yan L, Zhang L, Zhao M, Lu T, *et al.*: Knockdown of SMAD3 inhibits the growth and enhances the radiosensitivity of lung adenocarcinoma via p21 in vitro e in vivo. *Int J Biol Sc* 2020;16:1010-22

Nogueira A, Fernandes M, Catarino R, Medeiros R: RAD52 functions in homologous recombination and its importance on genomic integrity maintenance and cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1622

Ozcan-Wahlbrink M, Schiffers Ch, Riemer AB: Enhanced radiation sensitivity of human papillomavirus-driven head and neck cancer: focus on immunological aspects. *Front Immunol* 2019;10:2831



- Pavlopoulou A, Bagos P, Koutsandrea V, Georgakilas AG: Molecular determinants of radiosensitivity in normal and tumor tissue: a bioinformatic approach. *Cancer Letters* 2017;403:37-47
- Ping Z, Peng Y, Lang H, Ziyong C, Zhivi Z, Xiaocheng W, Hong Z, Liang S: Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxis Med Cell Longev* 2020;2020,3579143
- Powzorek T, Malecka-Massalska T: miRNA and lung cancer radiosensitivity: a mini-review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:8422-8
- Prasanna PGS, Narayana D, Zhang K, Rahbar A, Coleman CN, Vikran B: Radiation biomarkers: Can small businesses drive accurate radiation precision medicine?. *Radiat Res* 2020; doi 10.1667/RR155530
- Proctor L, Hoang L, Moore J, Thompson E, Leung, Natesan D, et al.: Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:100-6
- Shao Y, Tsai K, Kim S, Wu Y, Demissie K. Exposure to tomographic scans and cancer risks. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkz072. doi:10.1093/jncics/pkz072
- Skrzypek M, Wdowiak A, Panasiuk L, Stec M, Szczygiel K, Zybala M, et al.: Effect of ionizing radiation on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med* 2019;26:606-16
- Son JC, Jeong HO, Lee EK, No SG, Park D, Chung HY: Identification of specific gene expression after exposure to low dose ionizing radiation revealed through integrative analysis of cDNA microarray data and the interactome. *Int J Radiat Res* 2019;17:15-23
- Stanta G, Bonin S: Overview on clinical relevance of intra-tumor heterogeneity. *Front Med* 2018;5:85
- Sychugov G, Aziziva T, Osovers S, Kazachkov E, Revina V, Grigoryeva E: Morphological features of pulmonary fibrosis in workers occupationally exposed to alpha radiation. *Int J Radiat Biol* 2020;96:448-60
- Szatmari T, Hargitai R, Saifraný G, Luminczky K: Extracellular vesicles in modifying the effects of ionizing radiation. *Int J Mol Sci* 2019;20:5527
- The DOE ionizing radiation dose ranges chart. Office of environment, health, safety and security. *Information brief* December 2017
- Tien Y, Tsai ChL, Hou WH, Chiang Y, Hsu FM, Tsai Ych, et al: Targeting human epidermal growth factor receptor 2 enhances radiosensitivity and reduces the metastatic potential of Lewis lung carcinoma cells. *Radiation Oncology* 2020;15:58
- Tong F, Map X, Zhang S, Xie H, Yan B, Wang B, et al.: HPV+ HNSCC-derived exosomal miR-9 induces macrophage M1 polarization and increases tumor radiosensitivity. *Cancer Lett* 2020;478:34-44
- Tiwari P, Mishra KP: Flavonoids sensitize tumor cells to radiation: molecular mechanisms and relevance to cancer radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2019;2:1-10
- Wang F, Peng L, Wang Y, Liu X: Silencing vascular endothelial growth factor C increases the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells. *J Cell Biochem* 2020;212:1182-91
- Wang H, Wang B, Wei J, Meng L, Zhang Q, Qu Ch, et al.: Molecular mechanisms underlying increased radiosensitivity in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020;16:1035-43
- Wang C, Li TK, Zeng CH, Fan R, Wang Y, Zhu GY, et al.: Iodine-125 seed radiation induces ROS-mediated apoptosis, autophagy and paraptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cells. *Oncol Rep* 2020; apr3; doi:10.3892/or.2020.7576
- Wei J, Meng L, Hpu X, Qu Xch, Wand B, Xin Y, Kiang X: Radiation induced skin reactions: mechanisms and treatment. *Cancer Management and Research* 2019;11:16777
- Weider A, Liggin ME, Zuniga BI, Tezak AL, Wiesner GL: Breast cancer screening implications of risk modeling among female relatives of ATM and CHEK2 carriers. *Cancer* 2020;126:1651-55
- Wojcik A, Harms-Ringdahl M: Radiation protection biology then and now. *Int J Radiat Biol* 2019;95:841-50
- Yamamoto H, Hayashi K, Scherb H: Association between the detection rate of thyroid cancer and the external radiation dose-rate after the nuclear power plant accidents in Fukushima, Japan. *Medicine (Baltimore)* 2019;93:e17165



Yao SY, Fan YN, Lam EWF: The FOXO3-FOX1 axis: a key cancer drug target and a modulator of cancer drug resistance. *Seminars in Cancer Biology* 2018;50:77-89

Yi Y, Zhang W, Yi J, Xiao ZX: Role of p53 family proteins in metformin anti-cancer activities. *J of Cancer* 2019;10:2434-42

Yongfeng L, Cucinotta FA: Mathematical model of ATM activation and chromatin relaxation by ionizing radiation. *Int J Mol Sci* 2020;21:1214

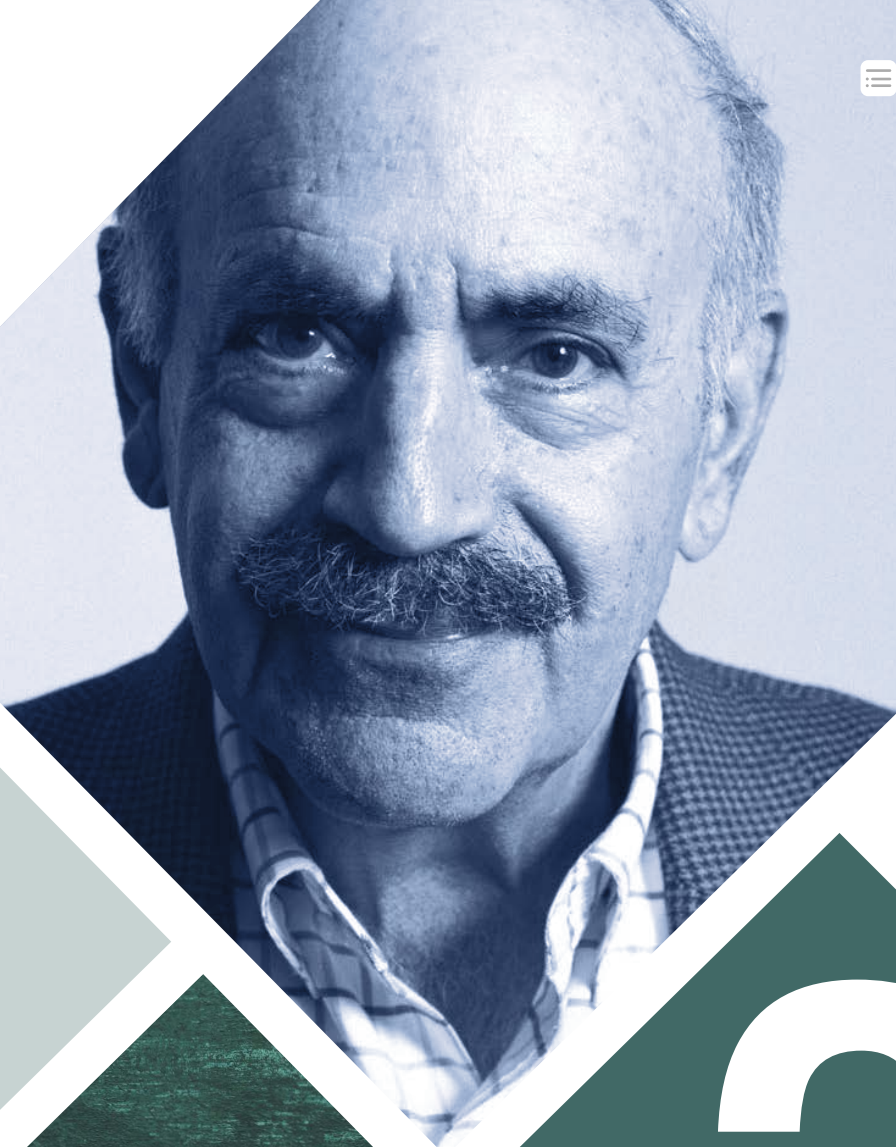
Yoshida J, Ishikawa T, Endo Y, Matsumura S, Ota T, Mizushima K, *et al.*: Metformin inhibits TGFb1 induced epithelial-mesenchymal transition and liver metastasis of pancreatic cancer cels. *Oncol Rep* 2020;44:371-81

Zhan Y, Fan S: Multiple mechanisms involving in radioresistance of nasopharyngeal carcinoma. *J of Cancer* 2020;11:4193-4204

Zhou J, Tang LY, Zhang XH, Wang J, Yang LC, Wu SG: Increasing radiosensitivity by the combined inhibition of PARP1 and PIK3 in BRCA1-mutated triple negative breast cancer. *Int J Radiat Res* 2020;18:280-293

Zhu J, Chen S, Yang B, Mao W, Yang X, Cai J: Molecular mechanisms of lncRNAs in regulating cancer cell radiosensitivity. *Bioscience Reports* 2019;39:BSR20190590

Zong Y, Li Q, Zhang F, Xian X, Wang S, Xia J, *et al.*: SDH5 depletion enhances radiosensitivity by regulating p53: a new method for noninvasive prediction of radiotherapy response. *Theranostics* 2019;9:6380-95



Robert Allan Weinberg,
oncólogo estadounidense pionero
en la comprensión de la genética del cáncer
y galardonado con el Premio Príncipe de Asturias 2004
de Investigación Científica y Técnica

2



SEGUNDA PARTE

LA BIOLOGÍA TUMORAL

17

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA CÉLULA TUMORAL

En dos estudios con 10 años de diferencia, Hanahan y Weinberg definieron las propiedades biológicas de la célula tumoral. Son las siguientes: mantenimiento de señales proliferativas, inestabilidad del genoma, evasión de los mecanismos supresores del crecimiento, escape del sistema inmune, permitir la inmortalidad replicativa, potenciar la inflamación tisular, capacidad para invadir y metastatizar a distancia, inducir la angiogénesis, resistir la muerte celular y la

desregulación energética. Las propiedades van adquiriéndose y no existe un orden predeterminado. Recientemente, se ha señalado la importancia del ácido hialurónico en la regulación de todas ellas. Su conocimiento nos ha permitido conocer la biología de los tumores (**Ver Tabla IX**), precisarlos, sentar las bases para más efectivas terapias y, sobre todo, evidenciarlas en una imagen, que es, como hemos visto anteriormente, uno de los objetivos de la imagen molecular.

▲ Tabla IX: **Mecanismos biológicos ligados al cáncer**

ADN	
Transcripción	GENÓMICA
Replicación: Cromatina	EPIGENÓMICA
ARN	
Traducción: proteínas	TRANSCRIPTÓMICA
Metabolismo	METABOLÓMICA
Enzimas	DEGRADOMA
Cáncer	FENOTIPO

18

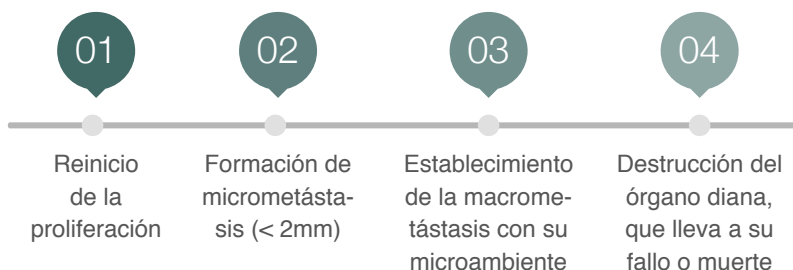
FASES EVOLUTIVAS DE UN TUMOR

La célula tumoral se origina en un lugar determinado y comienza a crecer y multiplicarse. Cuando alcanza un determinado tamaño, debe crear su propio aporte sanguíneo (angiogénesis); sin él no puede seguir evolucionando. Posteriormente se produce la

transición epitelio-mesénquima, mediante la cual la célula tumoral cambia de forma y propiedades, e inicia la invasión de los tejidos que lo rodean, pasando directa o a través de los linfáticos a la circulación. En esta, la mayoría de las células tumorales son

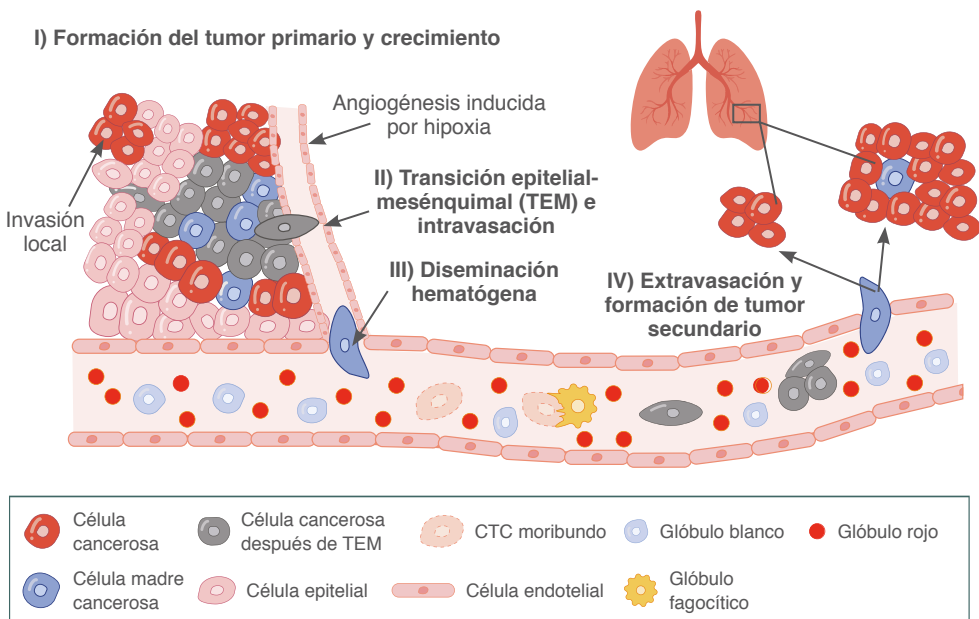
destruidas y solo un pequeñísima fracción celular sale del torrente circulatorio y llega a los órganos diana, sufriendo la **transición mesénquima-epitelio** para poder crecer en

el órgano diana. Las células llegan al órgano diana y comienza el proceso de colonización que conlleva las siguientes fases:



Debemos resaltar que la mayoría de células tumorales que llegan salen del lugar primitivo no van a poder completar el proceso, pues son destruidas en el camino. Otras pueden ir a la fase de latencia (ver más adelante) y otras si completarán el ciclo.

▲ Figura 17: **Proceso evolutivo de un tumor**



Adaptado de: Satre J, 2018; SEOM 2016. <https://slideplayer.es/slide/17519227/>



Este proceso evolutivo no es tan sencillo y surgen otras situaciones que debemos conocer para entender qué es y cómo se desarrolla un tumor (**Ver Figura 17**). Vamos a referirnos a las que más se relacionan con el tema de este libro.

19

HETEROGENEIDAD TUMORAL

La creciente incidencia del cáncer y su alta mortalidad en determinados tumores indica que los parámetros que utilizamos no son muy adecuados y ello es debido, en parte, a su heterogeneidad, ya sea en el momento del inicio como también a lo largo de su evolución. Sin embargo, no solo los tumores contribuyen a esa heterogeneidad (origen clonal, origen multiclonal ramificado, células stem tumorales), sino también los diferentes componentes del microambiente, estableciéndose una íntima interrelación biológica-molecular. Por ello, se considera que la biología de los tumores es más compleja que una simple enumeración de los pares de bases de su ADN.

Podemos distinguir dos tipos de **heterogeneidades: espacial y temporal**. La primera refleja la coexistencia de subpoblaciones de células tumorales que difieren en sus características genéticas, fenotípicas y de comportamiento. Sabemos que las distintas áreas morfológicas de un tumor coinciden con diferentes paneles de aberraciones genéticas, que los tumores monogenómicos se caracterizan por la presencia de una subpoblación clonal mayor con un genoma estable y que los cánceres poligenómicos muestran diferentes subpoblaciones genéticas distintas que pueden situarse en la misma o distintas localizaciones anatómicas. Una consecuencia de ello es la existencia de competiciones entre las diferentes células que configuran un tumor. La heterogeneidad temporal es la experimentada a lo largo de la progresión de un tumor. Las metástasis sincrónicas suelen ser

muy similares en las alteraciones genéticas a los tumores primitivos, mientras que el 31 % de estos y sus metástasis metacrónicas son diferentes genéticamente. Las metástasis pueden surgir de uno o varios clones celulares del primitivo o pueden surgir de otros no presentes en el primitivo. La heterogeneidad es el mayor problema para poder aplicar el concepto de la medicina personalizada y a ella contribuyen también los tratamientos, pues tras ellos surgen clones celulares resistentes que se pueden evidenciar de diferentes maneras. Así, en los tumores mamarios, tras el tratamiento con lezetrol se han visto poblaciones celulares con mayor componente de células madre y otras positivas para la vimentina, marcador mesénquimal que refleja células más “agresivas”. Tras paclitaxel y doxorubicina, se han detectado células tumorales con mayor expresión de indicadores de transición epitelio-mesénquima (*snail 1 y 2*, *twist*, etc.). En los casos de fallo al tratamiento con taxanos se han apreciado altas concentraciones de CSF1 (factor 1 estimulante de colonias), que conllevan el reclutamiento de macrófagos, supresión del efecto tumor-inhibidor de los linfocitos T e inhibición del de los taxanos.

La heterogeneidad tras tratamiento ha sugerido la posibilidad de que debamos cambiar nuestra forma de actuar. Partiendo de que una pequeña proporción de células resistentes pueden existir antes del tratamiento, que el desarrollo de la resistencia es energéticamente costosa y, por ello, las células sensibles a las terapias predominan en un tumor



no tratado, y que la terapia actual, buscando una mayor agresividad destructora, es un error, porque potencia el rápido crecimiento de células resistentes, se ha propuesto una nueva forma de tratar: la **TERAPIA ADAPTATIVA** (*CONTAINMENT STRATEGY*), con menores dosis, intermitentes, etc., que lograría reducir al tumor a una mínima expresión y posiblemente cronificarlo.

Entre las vías bioquímicas relacionadas con la heterogeneidad merecen destacarse la del **FOXM1** y **FOXO3**, que se comportan como un oncogen (favorece la tumorigénesis, proliferación, metástasis, angiogénesis, quimiorresistencia y la progresión tumoral) y un gen tumor-supresor (paro ciclo celular, muerte celular, senescencia y sensibilidad a las terapias) respectivamente. La menor expresión de FOXO3 potencia la supervivencia celular, migración, invasión y resistencia a docetaxel en pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, en tumores hepáti-

cos parece tener un efecto contrario, estimulando la tumorigénesis. También se considera de gran valor la **relación EIF4E/4E-BP1** para mantener las características oncogénicas de la célula transformada.

El estudio de esta heterogeneidad ha evidenciado una cooperación clonal, la génesis de la agresividad tumoral y, asimismo, permitido establecer tres subtipos de tumores mamaros triple-negativos con aspectos biológicos definidos, algunos de los cuales pueden ser dianas terapéuticas.

En resumen, la heterogeneidad no puede ser definida solo por la histología, sino que necesita nuevas plataformas que incluyan el tumor y su microambiente: genómica, proteómica, transcriptomas, proteasoma, degradoma, etc. Es decir, necesitamos profundizar a nivel molecular para conocer los mecanismos responsables de la heterogeneidad inter e intrapacientes, a nivel tisular y genético.

20

CÉLULA EN CÉLULA (CIC)

Es un término utilizado por los patólogos para describir el fenómeno caracterizado por una célula completa que se localiza en el interior de otra. La célula externa suele aparecer alargada, con un núcleo en forma de media luna y con múltiples nucleolos. Ello puede ocurrir a través de diferentes mecanismos y pueden ser dos o más células del mismo origen (dos tumorales: homotípicas) o diferente (una inmune dentro de una tumoral: heterotípica). En ocasiones, son marcadores de estadio y aparecen merced a señales extra e intratumorales que estimulan o inhiben su formación. Los principales tipos son: **Canibalismo**: La célula externa extiende protusiones alrededor de la otra; recuerda a la fagocitosis,

puede ser homo o heterotópica, es menos energética que la entosis y puede conllevar a la inactividad tumoral y a la resistencia a las diferentes opciones terapéuticas.

Emperiopoesis: una célula es engullida por otra y muere. Se trata de un mecanismo de escape del sistema inmune y se asocia a cambios en el citoesqueleto celular. **Entosis**: es un proceso eficiente desde un punto de vista energético y lo activan ROS, EGF e IL8; la célula es internalizada activamente y suele morir; representa un mecanismo para suprimir células enfermas dentro de un tejido y biológicamente requiere cambios en el eje caderina-catenina-actina, lo que permite la adaptación de una célula a otra.

El canibalismo inhibe el crecimiento tumoral y la invasión-metástasis, pero potencia la aneuploidía. La entosis facilita la heterogeneidad celular, la aneuploidía y su in-

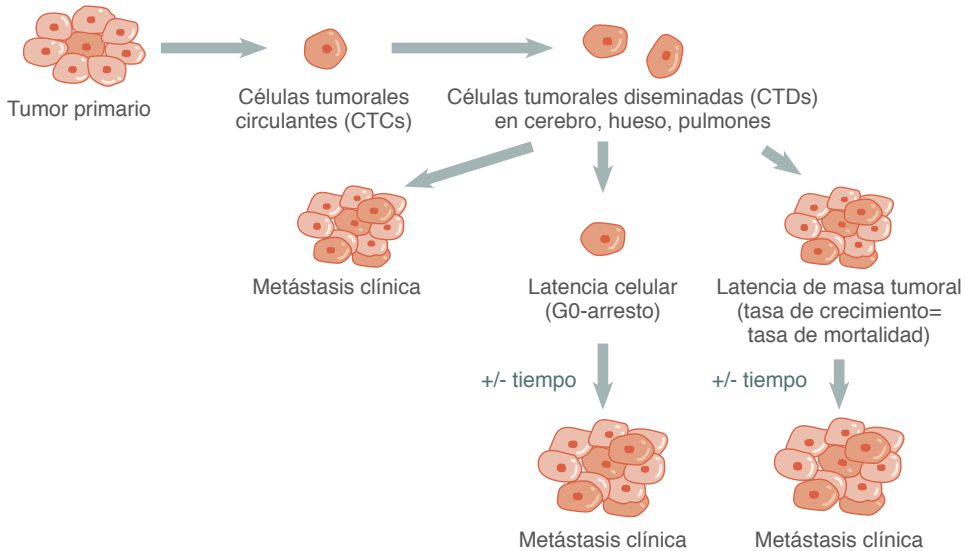
fluencia en el crecimiento tumoral puede ser potenciándolo o inhibiéndolo. La emperipoiesis estimula la aneuploidía y la evasión del sistema inmune.

21 INACTIVIDAD TUMORAL

Conocida también como latencia tumoral, puede definirse como el estado prolongado de inactividad en el que las células tumorales están presentes en un organismo, pero la progresión no es clínicamente evidente. (Ver Figura 18). Estas células tienen la capacidad de sobrevivir después de un tratamiento aparentemente exitoso, persistiendo durante años y ser, finalmente,

las causantes de las recidivas. Este proceso es de gran importancia práctica, porque explica que tumores “aparentemente curados” recidiven después de un período variable corto o muy largo. Son tres los tipos de células relacionadas con la latencia: células tumorales circulantes (CTC), células tumorales diseminadas (CTD) y células stem o madre tumorales (CMT).

▲ Figura 18: Inactividad tumoral



Adaptado de:
Gomis RR y Gawrzak S, 2017

21.1 CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

Son las que se desprenden del tumor primitivo; muchas son apoptóticas, pues han

perdido el contacto con el estroma; pueden ser detectadas en la sangre de los pacien-



tes (10-80 % de los cánceres de mama) y solo un 0,1 % son capaces de sobrevivir y colonizar a distancia (metástasis). Por ello se dice que el proceso de metastatización

es biológicamente ineficaz. Su presencia no indica metástasis, lo que sugiere que muchas de ellas se encuentran en un estado latente.

21.2 CÉLULAS TUMORALES DISEMINADAS

Son las que han salido de la circulación y se alojan en un lugar distante. Un ejemplo es el cáncer de mama donde un 40 % de ellos tienen células tumorales en la médula ósea en el momento del diagnóstico. Un hecho biológico de gran relevancia en este

proceso (salida de las células tumorales desde el torrente circulatorio) es la ciclooxigenasa 2 (COX2), cuyo gen está altamente sobreexpresado en las células tumorales en suspensión y cuya inhibición suprime su migración, suspensión y la invasión tumoral.

21.3 CÉLULAS MADRE TUMORALES

Presentan dos características; alta plasticidad, lo que les confiere mayor capacidad de invasión y posibilidad para inactivarse temporalmente en condiciones adversas (hipoxia, déficit nutrientes, estrés postquimioterapia, etc.). Entre sus efectos están: la potenciación de la expresión de transportadores ABC, que favorecen el flujo de fármacos y con ello la citotoxicidad de la quimioterapia, la producción de IL4,

que inhibe la apoptosis, la autofagia y la síntesis de ROS, que confieren resistencia a la radiación. Pueden identificarse (CD44, CD133, ALDH, EpCAM), pero estos marcadores los expresan también las células circulantes y diseminadas, lo que induce a pensar en que están íntimamente relacionadas. Son indicadoras de mayor agresividad y peor pronóstico.

21.4 INACTIVIDAD/LATENCIA UNICELULAR

Es uno de los dos tipos de inactividad tumoral. Se caracteriza por ser reversible, con mínima proliferación y mortalidad. Se puede constatar en muchos seres vivos y es una estrategia frente a un microambiente hostil o deteriorado. Las células tumorales aisladas se desprenden del primitivo y llegan al órgano metastático, entrando en un estado prolongado de paro mitótico (las células están detenidas en fase G0-G1 y son negativas para marcadores de proliferación (Ki67/PCNA)). Son numerosos los mecanismos biológicos involucrados en este proceso,

destacando el bloqueo de la apoptosis, la hipoxia (redes vasculares desestructuradas, con poca difusión y consumo de O₂) con expresión de genes de latencia (NR2F1, DEC2, p27) y de supervivencia (uARP, ERK/p38 MAPK), autofagia, ciertos miARN involucrados en la latencia (23B, 190), transición epitelio-mesénquima (200b y 200c) y metástasis (21), la regulación negativa del Wnt y el estrés celular (< PIK3-AKT y > p38/ERK), siendo este último el más interesante como definidor del proceso.



21.5 INACTIVIDAD/LATENCIA MICROMETASTÁTICA

Está causada por un equilibrio entre proliferación y apoptosis, y biológicamente está motivada por una angiogénesis deficiente

(hay muchos supresores del proceso, destacando la trombospondina¹) y un aumento de la vigilancia del sistema inmune (CD8+T).

21.6 FENÓMENOS PROMETASTÁTICOS E INACTIVIDAD/LATENCIA

Va a jugar un importante papel el **estroma tumoral**, que, según como sea, tendrá uno u otro efecto, y las **fluctuaciones de las células tumorales diseminadas** entre los es-

tados de transición epitelio-mesénquima, y transición mesénquima-epitelio, que facilitarían la reactivación celular tumoral, así como la evasión inmunológica y farmacológica.

21.7 NICHOPROMETASTÁTICO

Ya hemos hecho referencia a lo que representa al hablar de la biología tumoral. Aquí queremos resaltar que es el tumor primitivo el que determina a que órganos irán las células, siendo numerosas las sustancias in-

volucradas. La ocupación de un nicho u otro depende de los rasgos que adquirieron las células durante la cascada metastática, interacción de las células y entorno de acogida.

21.8 METABOLISMO

En la inactividad tumoral, el metabolismo celular es similar al de la célula tumoral activa; es decir, predomina la glucólisis anaeróbica y el de la glutamina, aunque a un ritmo mucho más reducido. Merece destacarse que las células iniciadoras de metástasis expresan en su superficie receptores para ácidos grasos y son muy sensibles a la grasa circulante, lo cual enlaza con la obesidad y sobrepeso.

Se ha visto recientemente que la **MSK1** (proteínquinasa activada por mitógenos y el estrés) juega un papel importante en la inactividad/latencia de los carcinomas mamarios receptores de estrógenos positivos, de tal modo que su ausencia determina un mayor riesgo de recidiva más precoz.

21.9 EJEMPLOS DE INACTIVIDAD/LATENCIA

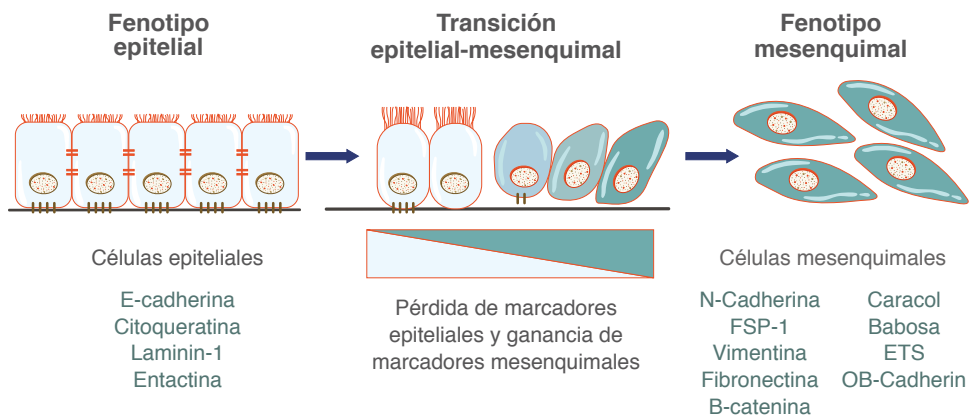
Los diversos tumores tienen una latencia diferente; unos corta (pulmón) y otros más larga. Un ejemplo más claro son los de origen mamario; así, los RE- presentan picos de recaída alrededor de los dos años, con porcentajes más bajos pasados los cinco. Los tumores RE+ tiene poco riesgo los primeros cinco años, pero luego aquel va aumentan-

do y no presenta grandes diferencias con los RE-. Son aquellos en los que podemos ver recaídas pasados veinte años. y los que presentan mayor heterogeneidad durante el proceso metastático. Parece ser que los tumores más agresivos presentan latencia micrometastática, mientras que los más indolentes tienen latencia unicelular.

La transición epitelio-mesénquima es el proceso mediante el cual las células epiteliales pierden sus conexiones célula-célula y la polaridad basal, para adquirir un fenotipo mesénquimal caracterizado por cambios en la plasticidad, movilidad, invasión, resistencia a la anoikis y a la quimio/radioterapia, multipotencialidad, capacidad de regeneración, evasión del sistema inmune y resistencia a la apoptosis (**Ver Figura 19**). Este fenómeno le permite invadir los tejidos vecinos e iniciar el proceso de diseminación hasta llegar a la metástasis a distancia. Son numerosos los factores que intervienen en dicho proceso, siendo el **factor de crecimiento tumoral beta (TGFb)** el más importante, al incidir positiva o negativamente sobre la proliferación, diferenciación, adhesión, apoptosis e invasión, amén de modificar el microambiente. Las **proteínas óseas morfogénicas (BMPs)** mantienen la integridad epitelial y antagonizan el efecto del TGFb, habiéndose

se observado que la **gremlina 1**, sintetizada por los fibroblastos por acción del TGFb y otras citocinas inflamatorias secretadas por las células tumorales, anulan el efecto de las BMPs, con lo que se facilita la transición epitelio-mesénquima y consecuentemente la invasión tumoral; lo mismo ocurre con el **ZNF24 (zinc finger protein 24)** en los tumores prostáticos. Otros factores son wnt (que incide en la resistencia a la quimioterapia), notch (que repercute en el pronóstico y quimio-resistencia), hedgehog y ciertos factores de transcripción como snail/slug, twist, smads, Zeb1/2 y algunos microARNs (34, 93-5p y 200s). También influyen el factor de crecimiento tumoral 2 (FGF2), la hipoxia y la edad. Una vez la célula tumoral llega a su lugar de metastatización a distancia, se produce el fenómeno inverso: transición mesénquima-epitelio, con lo que puede lograr colonizar y crecer en el tejido.

▲ Figura 19: **Transición epitelio-mesénquima**



Adaptado de:
 Ezkiizmir G y Ozgür E, 2018. <https://www.intechopen.com/books/cancer-metastasis/epithelial-mesenchymal-transition-in-tumor-microenvironment-induced-by-hypoxia>



En la actualidad tiene relevancia la comunicación entre las células stem estromales y las epiteliales en la inducción de este proceso biológico, merced al efecto de muchas sustancias vehiculadas a través de vesículas extracelulares (los exosomas tienen un tamaño entre 40 y 150 nm, mientras que en las microvesículas oscila entre 40 y

2,000 nm) como miARN, siARN, ADN, etc, que reprograman a las células receptoras de estos mensajes e inducen la transición epitelio-mesénquima. Esta no es exclusiva de los tumores, pues existe durante la embriogénesis, en la fibrosis y en la diseminación de las células neuroendocrinas desde la cresta neural.

23

CASCADA BIOQUÍMICA DE LA SEÑAL CELULAR MEDIADA POR EL TGF β

Este proceso se inicia cuando el factor (TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3) se une a su receptor, localizado en la membrana celular y con actividad serinquinasa. La unión del ligando forma una estructura heterodimérica que contiene 2 receptores tipo II (TGFBR2) y 2 tipo I (TGFBR1). Aquel fosforila el TGFBR1 en residuos serina, lo que induce la fosforilación de las proteínas SMAD2 y SMAD (R-SMADS), y la formación de un complejo

heterotrimérico (SMAD2/3 y SMAD4), que va al núcleo y se une a una región específica del ADN activando factores de transcripción. La SMAD7 es un regulador negativo de esta vía bioquímica, interaccionando con R-SMADs y bloqueando su translocación celular. Otro factor es SMUR1/2, que ejerce su efecto post translacionalmente ubiquitinizando las proteínas SMAD y sus receptores, con lo que se degradan.

24

EPIGENÉTICA

Hoy día sabemos que todos los tumores humanos tienen un componente genético y otro epigenético. El primero lo conocemos como cambios en los genes, mientras que el segundo afecta a la **expresión de los mismos**. La epigenética se ha definido como el estudio de los cambios hereditarios en la expresión genética causada por mecanismos diferentes a los relativos con la secuencia de ADN. “La genética sería el alfabeto y la epigenética, la puntuación y acentuación de ese alfabeto”. Existen muchos factores epigenéticos que controlan nuestros genes. Algunos son modificaciones químicas del ADN, como es el caso de la adición de un grupo metilo (CH $_3$) a las citosinas

(**metilación del ADN**); otros afectan a las proteínas que cubren nuestro ADN, merced a las modificaciones químicas de **metilación y acetilación de las histonas**. Estos dos fenómenos son los más estudiados en la clínica diaria. La metilación de un promotor hace que el gen no se exprese y ello es de gran utilidad clínica: hay un silenciamiento transcripcional anómalo y es uno de los mecanismos de inactivación de los genes tumor-supresores. Además, a diferencia de las alteraciones genéticas, que son irreversibles, la naturaleza reversible de estos dos fenómenos epigenéticos (metilación del ADN y acetilación de las histonas) y la disponibilidad de agentes inhibidores



de dichos procesos, han permitido que la epigenética empiece a ser utilizada en ensayos clínicos y en la rutina diaria.

En los carcinomas mamarios RE positivos, la hipermetilación de RASSF1, BRCA, PITX2, CDH1, RARB, PCDH10, y PGR, se correlacionó estadísticamente con un peor comportamiento y evolución. Otro ejemplo práctico es la metilación del gen BRCA1 en el cáncer de mama y/o ovario (que, en el subtipo triple negativo, si está metilado conlleva un mayor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global a los 10 años), así como de genes de los receptores de esteroides y glicoproteínas, (receptor de progesterona (PR) y caderina E, respectivamente), que se asocian a cánceres HER2/Neu-positivo.

La hipermetilación de la región rica en GC, y la pérdida de expresión en casi un 80 % de los carcinomas invasivos lobulillares e *in situ*, indican la importancia de la metilación del promotor del gen de la caderina 1 (CDH1) en la patogénesis del cáncer de mama. También, el carcinoma ductal *in situ*, puede evidenciarse de forma temprana mediante el estudio de la metilación de un panel de genes supresores de tumores u otros genes

tumorales. Asimismo, en el cáncer de mama se han descrito genes con alteraciones en su metilación (hipermetilados: ADAMTS9, FOXC1, TRAPPC), AGAP1, ARHGEF10, ATPO11A, HDAC4, PTPRD, PRR4 y TBCD; hipometilados: AMIGO3) que se relacionan con la respuesta a la radioterapia. Otros genes de interés clínico son el del receptor del ácido retinoico beta (RAR-beta), que es un fenómeno precoz en los tumores *in situ*, ductal o lobulillar; el de la caderina P (CDH3), cuyo silencio se relaciona con la invasión y metástasis; el del receptor de estrógenos (ESR1), de la ADP-ribosa-aceptor hidrolasa (ARH1), de la peptidil-prolil-cis-trans isomerasa (CYPB1) que influyen en la respuesta al tratamiento hormonal.

El análisis de la metilación de diferentes genes en el lavado ductal/líquido de secreción del pezón, se ha utilizado para el diagnóstico precoz de cáncer de mama (SCCB3A1, CDH13, RARB, IGFBP7). Especial interés tiene el miembro 1 de una familia asociada al ras (RASSF1A), cuya metilación se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, citología atípica, patologías benignas que requieren biopsia y el diagnóstico precoz de aquel tumor.

25

GENES

Podemos distinguir dos grandes grupos de genes: oncogenes y genes tumor-supresores o antioncogenes. Los primeros son genes que existen en condiciones normales y que intervienen en el crecimiento y diferenciación celular. Cuando se alteran, a través de diferentes mecanismos (mutaciones, amplificaciones, sobreexpresión), inducen la transformación maligna; es decir, se trata de un efecto directo, necesiéndose generalmente más de un oncogen para que aquella

ocorra (**Ver Tabla X**). Los productos de los oncogenes pueden ser cualquier elemento de la cadena de transducción de la señal celular: el factor de crecimiento, factor de transcripción, el receptor o un paso bioquímico, remodelación de la cromatina y reguladores de la apoptosis. Así, el tumor puede producir los factores, expresar más y estimular de un modo continuo los receptores, potenciar el crecimiento vía autocrina o activar los mecanismos bioquímicos intercelulares.



▲ Tabla X: Principales mecanismos de actuación de los receptores de la familia HER

HER 1	HER 2	HER 3	HER 4
Amplificación	Sobreexpresión	Mutaciones	Sobreexpresión
Sobreexpresión		Activación independiente del ligando	Mutaciones
Ausencia de dominios I y II			
Mutaciones			

Destacan por su interés los genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2 (EGFR, HER2/neu/erbB2), del factor de crecimiento fibroblástico (FGF1/FGF4), del factor de crecimiento tumoral alfa (TGFA), bcl y c-myc.

Los genes tumor-supresores determinan la transformación tumoral por un mecanismo indirecto (se mutan o dejan de expresarse) y pueden ser clasificados en dos grandes grupos: **guardianes** (*gatekeepers*), que intervienen en condiciones normales en el control del crecimiento celular, de los puntos de control del ciclo celular y en la promoción de la apoptosis; un ejemplo de ellos es la p53. El segundo grupo es el de los **cuidadores** (*caretakers*), que intervienen normalmente en la protección de la integridad del genoma y en la corrección de los errores del ADN, siendo representantes de los mismos el BRCA1, BRCA2 y el ATM. Podemos incluir, además, otros genes que modulan ciertas propiedades del tumor que inciden en su pronóstico, algunos de los cuales configuran las modernas plataformas genómicas de uso práctico. En relación con el cáncer de mama, se ha visto que las mujeres de raza blanca poseen, frente a las de raza negra, menor expresión del gen de MUC1 (buen pronóstico) y mayor de GSTT2, PSPHL, SOLE y TYMS (peor pronóstico), lo que ayudaría a explicar su biología y comportamiento.

Son numerosos los genes involucrados en diferentes tumores, destacando el APC (gen tumor-supresor; poliposis adenomatosa familiar), bcl2 (oncogen, linfomas; leucemias); blm (reparador del ADN, S. de Bloom); BRCA1 (tumor-supresor; mama, ovario, próstata, colon); BRCA2 (tumor-supresor, mama, páncreas, mama varón, leucemia); HER2 (oncogen; mama y ovario); myc (oncogen; L. de Burkitt); p16 (tumor-supresor; leucemia, melanoma, páncreas, mieloma); p53 (tumor; colo-rectal, S. Li Fraumeni); ras (oncogen; páncreas, colo-rectal, vejiga, mama, riñón, pulmón, leucemia, mieloma); retinoblastoma (gen tumor-supresor; retinoblastoma); Sis (oncogen; dermatofibrosarcoma, meningioma, cutáneos); Xp (reparación ADN; xeroderma pigmentoso). Los mecanismos bioquímicos alterados con los genes antes citados son la regulación de la transcripción, apoptosis, angiogénesis, reparación ADN, control del ciclo celular, actividad tirosinquinasa, inhibición de quinasas dependientes de ciclinas, crecimiento celular, etc. Por último, debemos señalar que también existen genes que predisponen al cáncer, algunos de los cuales hemos visto en la primera parte de este libro en relación a la biología de las radiaciones.

Recientemente, han adquirido notable interés clínico los **TRANSPOSOMAS**, que son definidos como secuencias de ADN capaces de moverse de un sitio a otro del genoma,

provocando cambios en el mismo. Se localizan en todos los organismos y ocupan una parte muy importante del genoma. Su movilización se denomina transposición o retrotransposición, dependiendo del tipo de intermediario utilizado para que aquella se lleve a cabo. En los eucariotas se clasifican en dos tipos: clase I y clase II. El retrotransposoma pertenece a la clase I y su activación se realiza transcribiéndose a ARNm y luego este pasa a ADN por transcripción

inversa. La copia del ADN se inserta en el genoma, pero en un sitio distinto. Su efecto final es modificar la expresión de genes tumor-supresores, o determinar translocaciones o duplicaciones. En oncología tienen gran valor fisiopatológico los **L1-retrotransposomas**, pues constituyen la variación estructural somática más frecuente en adenocarcinomas de esófago y la segunda en tumores de cabeza y cuello y colo-rectales.

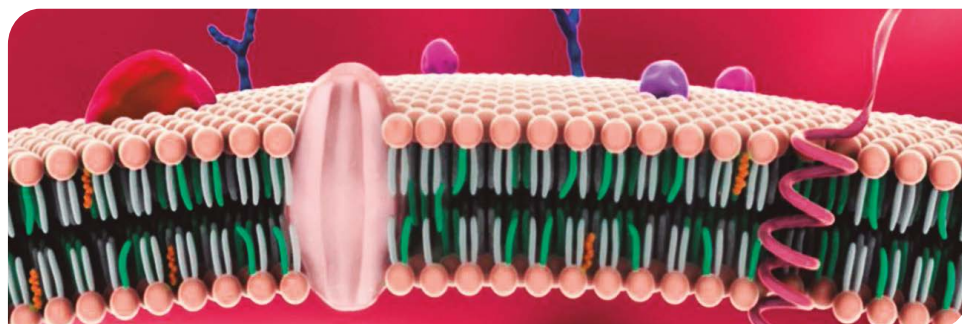
26

LA MEMBRANA CELULAR

Es una estructura compuesta por: **A) lípidos** (40 % del total celular), como fosfolípidos, glicolípidos y esteroides. Su cantidad depende del tipo celular, pero predominan los fosfolípidos (en la monocapa externa la fosfatidilcolina y esfingomielina, mientras que en la interna lo hacen la fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina); **B) hidratos de carbono** (10 % del total) en forma de glicoproteínas y glicolípidos (cerebrósidos y gangliósidos); la glicosilación es preferentemente en la superficie externa; y **C) proteínas** (50 % del total), que son responsables de diversas funciones biológicas. En oncología nos interesa destacar los glicolípidos y glicoproteínas, pues se asocian predominantemente a marcadores tumorales. En relación con estos últimos, requieren especial

atención las **mucinas**, que intervienen en el crecimiento aberrante e invasión, en la reprogramación de la señalización celular, en la adhesión célula- célula y célula-matriz extracelular, en la supresión del fenotipo de las células NK, en la inhibición del sistema del complemento, en la adhesión a células mesoteliales, en la invasión del parénquima en lugares distantes y en el establecimiento de células metastásicas. Suelen estar hipoglicosiladas en la célula tumoral vs la normal y algunas son marcadores tumorales usados frecuentemente: CA15.3 (muc1) y CA125 (muc16).

Los lípidos tienen también un gran interés, pues intervienen activamente en la regulación de la señalización celular y en





el control de la homeostasis. Asimismo, están implicados en la patogenia de muchas enfermedades como aterosclerosis, hipertensión, diabetes tipo 2, etc., y en la de muchos tumores (lisofosfolípidos en los de ovario, glicerofosfolípidos en los hepáticos, acilcarnitinas, glicerofosfolípidos en los prostáticos, y esfingolípido 1-fosfato en los de ovario, glioma y mama), así como en el desarrollo de las metástasis (lípidos conteniendo colina y fosfolípidos). En relación con el colesterol debemos destacar que está presente en la membrana celular (25 % del total de los lípidos) y que tiene un efecto dual sobre la viscosidad de la bicapa lipídica, pues la aumenta o disminuye cuando se incorpora a regiones en fase cristalina o líquido-desordenado respectivamente. Como consecuencia de todo lo anterior, surge un nuevo concepto: la **lipidómica**, definida como “la caracterización completa de las especies

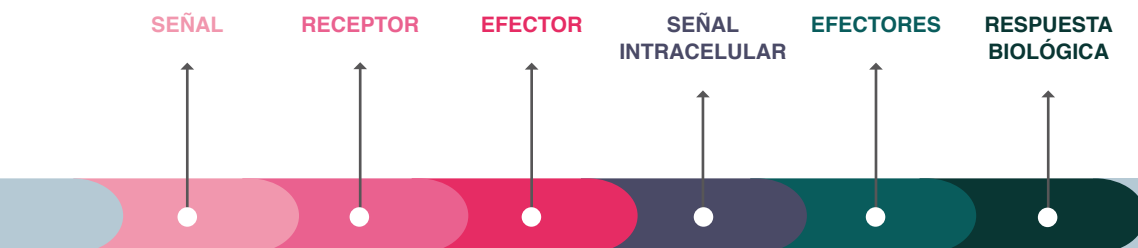
moleculares de naturaleza lipídica presentes en un sistema biológico, así como de sus funciones con respecto a la expresión de las enzimas y proteínas implicadas en su metabolismo y a su regulación génica (Spener F, *et al.* Eur J Lipid Sci Technol 2003;105:481-2)”. Se utiliza actualmente mediante su análisis con espectrometría de masas, con finalidad diagnóstica y pronóstica, pudiendo precisar subgrupos dentro de un mismo tumor, por ejemplo el mamario. Es interesante resaltar que la composición de los lípidos se modifica con el pH bajo como consecuencia de la mayor expresión de genes relacionados con la elongación, desaturación acil y transferencia de fosfolípidos. Un grupo español de la Universidad de Lleida ha descrito la presencia de determinados lípidos en sangre que podrían predecir la longevidad de las personas.

26.1 RECEPTORES

También podemos apreciar **receptores** (Ver Figura 20), que, en función de su localización, se pueden clasificar en dos grandes grupos: **A)** los que se insertan en la membrana plasmática y desde allí llevan a cabo sus funciones, y **B)** los que están en citoplasma y núcleo, por ser solubles

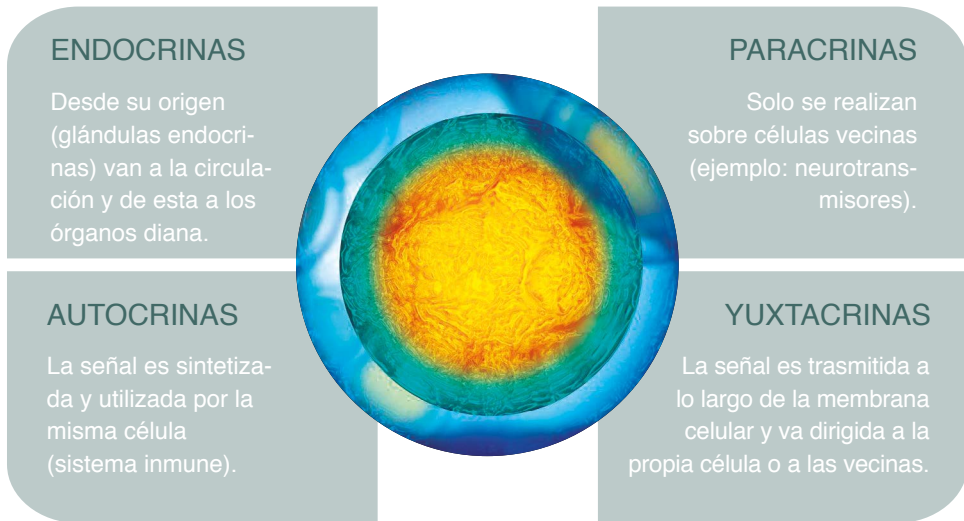
(de hormonas sexuales, tiroideas, vitamina D, ácido retinoico). Los de la membrana pueden ser clasificados en tres subgrupos: los de tipo canal de transporte activo y con gasto energético, y de transporte pasivo con difusión pasiva o facilitada.

▲ Figura 20: **Receptores y señales. Mecanismo de acción**





Debemos recordar que las señales intercelulares pueden clasificarse del siguiente modo:



En nuestro contexto, nos interesan los siguientes:

26.1.1 ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

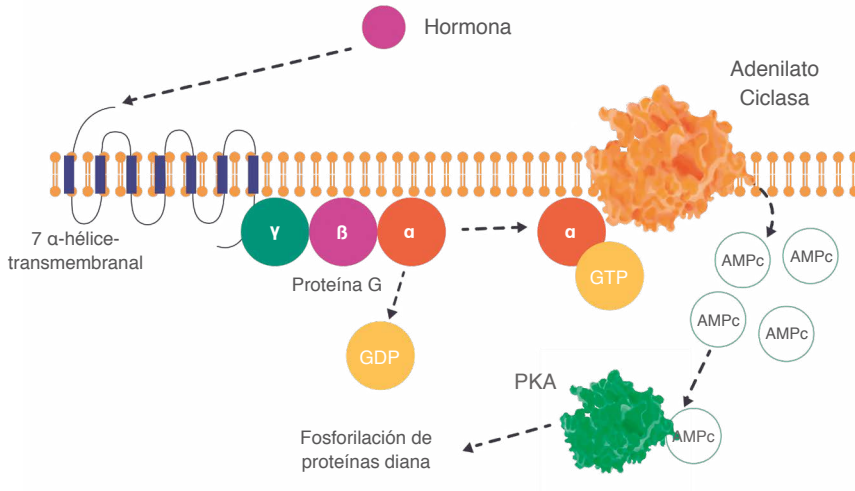
Denominados también receptores de siete dominios transmembrana por su estructura, se activan merced a un gran número de estímulos externos.

Después de la activación del receptor, la proteína G intercambia GDP por GTP, lo que determina la disociación de las subunidades alfa y beta/gamma unidas al GTP y la cascada de señalización (**Ver Figura 21 y 22**), merced a la activación de diferentes enzimas como la adenilciclase, que facilita la formación de AMP cíclico, y la fosfolipasa C, que cataliza la formación de segundos mensajeros: el inositol 1,4,5 trifosfato y el diacilglicerol. Merecen destacarse las proteinquinasa A y C como efectoras de cada una de las dos rutas señaladas. Las proteínas G se comportan como un interruptor

molecular al oscilar entre dos estados conformacionales: activo e inactivo. También se activan las distintas cascadas de quinasas activadas por mitógenos (ERK/MAPK, JNK, p38, ERK5). Ejemplos de este tipo de receptores son los dopaminérgicos, GABA, adrenérgicos, opioides, prostaglandinas, leucotrienos, serotoninérgico, el muscarínico de la acetilcolina, hormona tiroestimulante (TSH), luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH), vasopresina, angiotensina II, oxitocina, histamina, etc.

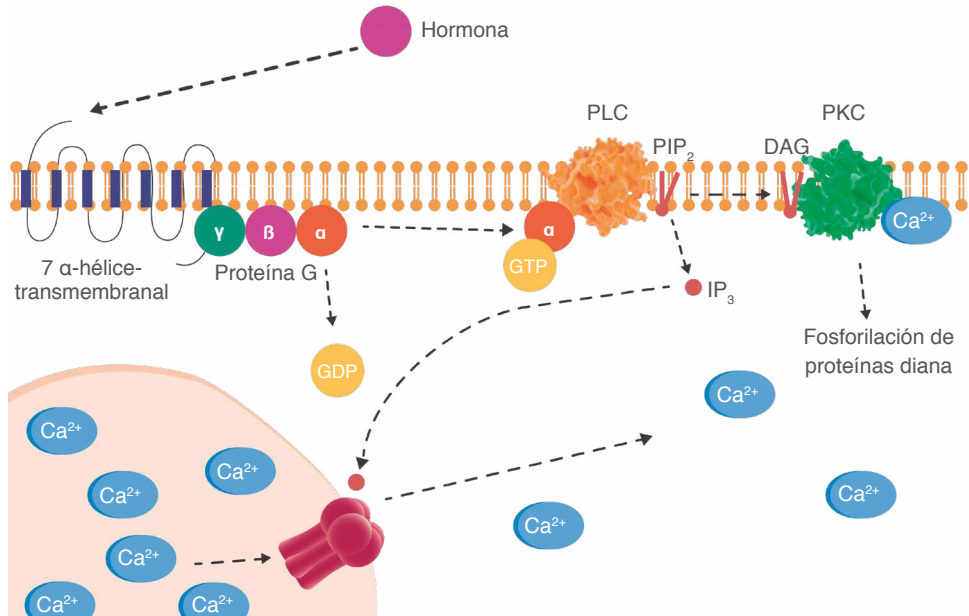
Se sabe que juegan un importante papel en la adhesión celular a la matriz extracelular y en la comunicación célula-célula, procesos alterados en la transformación tumoral, por lo que cada vez tienen mayor interés en oncología.

▲ Figura 21: **Receptores asociados a proteínas G-adenilciclasa**



Adaptado de:
<https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/01/12/sistemas-de-receptores-acoplados-a-proteinas-g-primera-parte/>

▲ Figura 22: **Receptores asociados a proteínas G-PLC-IP3-DAG**



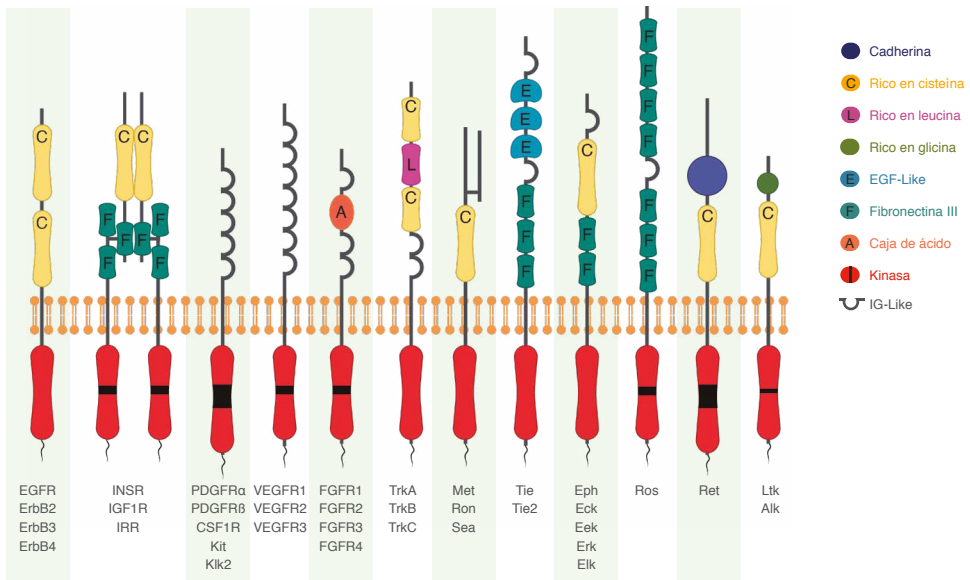
Adaptado de:
<https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/01/12/sistemas-de-receptores-acoplados-a-proteinas-g-primera-parte/>

26.1.2 TIROSINQUINASA

Se caracterizan por tener actividad tiro-sinquinasa en su dominio citoplasmático y ejercen múltiples funciones sobre la diferenciación, proliferación, supervivencia, metabolismo y migración celular (**Ver Figuras 23 y 24**). Asimismo, intervienen activamente en determinadas enfermedades y en numerosos tumores. Se han descrito 50 receptores de este tipo, que se clasifican en 20 subfamilias y constan de tres dominios

estructurales: extracelular o de unión al li-gando, transmembrana y citoplasmático (en la parte cercana a la membrana es donde radica el dominio tirosinquinasa). Las vías bioquímicas utilizadas en la transducción de la señal son: MAPK/ERK, PI3K/Akt/mTOR y PLCG1/PKC y regulan la transcripción de numerosos genes involucrados en muchos procesos celulares.

▲ Figura 23: **Receptores tirosinquinasa**



Adaptado de: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/signal-transduction-sp.php>

Nos interesa destacar los siguientes receptores y ligandos siguiendo a Wintheiser y cols.:

- c-kit** | Miembro de la subfamilia del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), interviene en procesos de proliferación, migración y supervivencia celular, merced a la unión con su ligando (factor de crecimiento de las células madre; SCF). Es expresado por los tumores GITS.
- Eph (ephrin)** | Es el único en el que receptor y ligando están en la membrana celular y tiene un importante papel en la migración celular.



FGF	Factor de crecimiento fibroblástico. Modula la diferenciación de condrocitos y osteoblastos, la proliferación y apoptosis, tras su unión con su receptor.
RET	Reorganizado durante la transfección. Se une al factor neurotrófico derivado de una línea celular DNF y es necesario para el desarrollo del sistema nervioso entérico.
Tie	Su ligando es angiopoyetina 1 y tiene un importante papel en la formación de vasos.
Trk	Esta familia consta de tres receptores e interviene, tras su unión a neurotrofinas, en la diferenciación neuronal, desarrollo y supervivencia.
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular. Consta de varios miembros y receptores a los que se unen, e intervienen en la formación de vasos sanguíneos y linfáticos como luego veremos.
Axl	Consta esta familia de dos miembros (Axl y Mer), se unen a Gas6 y proteína S/ProS y se relaciona con el sistema inmune.
Ins/ IGF1	Insulina y factor de crecimiento insulínico. Se une a su receptor y regulan la homeostasis de la glucosa, estimulando su captación, glucogénesis y lipogénesis.
MuSK	Se une a la agrina y tiene un papel en las uniones neuromusculares.
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Interviene en la remodelación vascular, síntesis de colágeno inducida por fibroblastos y en la migración de células musculares lisas. Hay varios ligandos y receptores (PDGFR).
erbB	Factor de crecimiento epidérmico/EGF/neuregulinas. Con acciones en numerosos tejidos. Haremos referencia posteriormente a algunos de sus receptores por su gran valor en oncología.

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con estos receptores son: **mutaciones** en sus genes codificadores (mutaciones puntuales, deleciones, inserciones) que pueden determinar una mayor afinidad por el ligando, mayor capacidad de dimerización o la existencia de zonas hiperactivas. Un ejemplo de ello es el c-kit y el sarcoma gastrointestinal; **amplificaciones** que determinan una sobreexpresión como ocurre con el erbB2 en el cáncer de mama;

rearrreglos cromosómicos: que llevan a fusión de genes con receptores activos como el RET y el carcinoma papilar de tiroides. También pueden activarse algunos de los componentes de transducción de la señal celular como las mutaciones en PIK3CA (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad catalítica alfa) en diferentes tumores. (Para más detalles ver Du y cols.). Todos estos cambios pueden ser dianas terapéuticas.

Hasta su descubrimiento, los anticuerpos se obtenían mediante las clásicas técnicas de inmunización en ratones y eran heterogéneos y en pequeñas cantidades, recibiendo el nombre de anticuerpos policlonales. En el año 1975, Köhler y Milstein, trabajando en Cambridge, descubrieron los anticuerpos monoclonales, específicos y en grandes cantidades (inmortales), denominándose la técnica del hibridoma. La génesis de anticuerpos monoclonales (Acm) comprende los siguientes elementos: **A)** en 1970 se descubrió una línea de mieloma múltiple capaz de producir anticuerpos, pero no específicos de un determinado antígeno. Pero este mieloma tiene un “fallo”: **ha perdido la capacidad de sintetizar hipoxantina-guanina-fosforibosil transferasa (HGPRT)**, un enzima necesario para una de las vías de la síntesis de ácidos nucleicos (de recuperación o salvamento); **B)** células B del bazo de ratones inmunizados por la vía clásica (anticuerpos policlonales); **C)** génesis del hibridoma: gracias al polietilenglicol presente en un medio de cultivo, es posible la fusión de las células B inmunizadas con las del mieloma; **D)** el medio tiene también HAT (hipoxantina, aminopteprina y timidina), lo que va a permitir que solo crezcan las células fusionadas porque:

las células del mieloma no fusionadas mueren, ya que no tienen la vía HGPRT y tampoco pueden usar la vía *de novo* de la síntesis de purinas, pues la aminopteprina (un análogo del ácido fólico inhibe la dihidrofolato-reductasa (DHFR)) bloquea esa vía de síntesis.

las células esplénicas no fusionadas no pueden vivir indefinidamente y al poco tiempo mueren.

Las células del hibridoma son las únicas que sobreviven, se diluyen y los diferentes clones de anticuerpos se separan en pocillos, se analizan y caracterizan, de modo que al final tendremos cantidades ilimitadas de anticuerpos muy específicos.

Los primeros anticuerpos monoclonales fueron obtenidos en ratones y podían dar reacciones alérgicas en los humanos o bien generar anticuerpos anti-ratón. En 1988 Greg Winter desarrolló técnicas para humanizar los Acm que eliminarían esas reacciones adversas. Desde el inicio, los Acm se han utilizado *in vivo* como elementos diagnósticos y terapéuticos (solos o conjugados con otros fármacos). Así, los primeros Acm eran **murinos** (5 % humanos) y recibieron el sufijo OMAB; luego surgieron los Acm **quiméricos** (65 % humanos, XIMAB), posteriormente los **humanizados** (> 90 % humanos, ZUMAB) y finalmente los Acm **humanos** (100 % humanos, UMAB). Obviamente, su potencial inmunogénico ha ido disminuyendo conforme se hacían humanos (**Ver Tabla XI**).

El empleo de los Acm ha permitido definir marcadores tumorales en la membrana de las células tumorales, la radioinmunoterapia, el inmunoPET y el PET con inhibidores tirosínquinasa (**Ver Tabla XII**). La utilización de Acm en imagen tiene problemas por el gran PM de los mismos (150 kda) que alarga su tiempo de circulación y llegada al tumor, por lo que se están utilizando alternativas como los “**affibody**”, proteínas capaces de unirse a gran número de ligandos imitando a los Acm; se consideran miembros de una familia de anticuerpos miméticos. Otras alternativas



son los “*nanobodies*” que tienen la capacidad de unir selectivamente un antígeno específico, una rápida biocinética y excre-


ción renal, menor dosis efectiva para el paciente, y radiactiva en la exploración y una mejor calidad de imagen.

▲ Tabla XI: Ejemplo de anticuerpos monoclonales utilizados en terapia oncológica

TIPO Acm	NOMBRE GENÉRICO	INDICACIÓN
Quiméricos	Rituximab	LNH CD20+
	Cetuximab	Colon
	Dinutuximab	Neuroblastoma
Humanizados	Trastuzumab	Mama HER2+
	Bevacizumab	Colo-rectal
	Pertuzumab	Mama HER2+
	Elotuzumab	Mieloma
Humanos	Panitumumab	Colo-rectal
	Ipilimumab	Melanoma
	Nivolumab	Melanoma
	Necitumumab	Pulmón no microcítico
	Avelumab	Carcinoma de células Merkel
No clasificado	Cemiplimab	Carcinoma escamoso piel

▲ Tabla XII: Radionúclidos utilizados en radioinmunoterapia

Isótopo	V/2 (horas)	Radiación	Energía máx (keV)	Rango
¹³¹ Iodo	183	Beta y Gamma	610	2,0
⁹⁰ Ytrio	64	Beta	2,280	12
¹⁸⁶ Renio	91	Beta	1,080	5,0
¹⁸⁸ Renio	17	Beta y Gamma	2,120	11,0
⁶⁷ Cobre	62	Beta	577	1,8
²¹³ Bismuto	77	Alfa	> 6,000	< 0,1
²¹¹ Astatina	7	Alfa	7,450	0,1

 Adaptado de:
Ng D, 2006



28

COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR CON INTERÉS EN MEDICINA NUCLEAR

28.1 COLINA

Es un componente esencial de la dieta y su amina cuaternaria es muy importante para la integridad estructural y funcional de la membrana celular. Es la principal fuente de grupos metilo de la dieta e interviene activamente en la neurotransmisión colinérgica y en el transporte/metabolismo de los lípidos. Asimismo, está relacionada con la carcinogénesis y es un indicador de ciertos tumores como gliomas, próstata, etc.

A nosotros nos interesa, porque es fundamental para la síntesis de ciertos fosfolípi-

dos (fosfatidilcolina y esfingomielina) que son componentes estructurales muy importantes de la membrana celular. Por ello, se considera un marcador de la proliferación celular, la integridad y la síntesis de membrana celular; es decir, un reflejo de la expresión y actividad de la colinquinasa (permite el paso de colina a fosfocolina), que está aumentada durante el proceso de la transformación tumoral. También la expresión de transportadores de colina (CTL1 y OCT3) se incrementa durante aquella.

28.2 FOSFATIDILSERINA

Se localiza usualmente en la monocapa lipídica interior de la membrana plasmática. Cuando se produce la apoptosis, la enzima que la fija en la membrana (flipasa) deja de

actuar, y la fosfatidilserina va a la parte externa de la membrana, lo que permite que sea reconocida la célula y se inicie el proceso de la apoptosis.

28.3 PSMA

El antígeno prostático específico de membrana o folatohidrolasa I, es una glucoproteína transmembrana tipo II que se sobreexpresa en los cánceres de próstata, con una región homóloga al receptor de transferrina. Su gen se localiza en dos regiones cercanas en el cromosoma 11p (11p11.2 = PSMA, y 11p14.3 = PSMA-like), pero este último es una proteína citosólica, pues carece de dominio transmembrana y no interfiere con el PSMA. Tiene un PM de 100kD y se presenta en forma monomérica o dimerica en la superficie apical celular y tiene dos funciones enzimáticas: folato-hidrolasa y

NAALADasa. Posee otras funciones biológicas como **A)** endocitosis, inclusive de su propio anticuerpo monoclonal, hecho que se utiliza en Medicina Nuclear para exploraciones diagnósticas y terapéuticas, **B)** génesis tumoral y **C)** angiogénesis de tumores no prostáticos, pero no en estos últimos.

Antes de la transformación tumoral, el PSMA se localiza en el citoplasma y en la parte apical del epitelio prostático. Cuando se produce aquella, pasa a la superficie luminal de los ductos prostáticos y su expresión se incrementa notablemente, siendo



cientos de veces mayor que en condiciones normales. Se manifiesta en casi todos los tumores prostáticos (incluso con PSA negativo) y en las metástasis, siendo mayor en los dediferenciados, metastáticos y refractarios al tratamiento hormonal. No es exclusivo de la próstata, pues puede apreciarse en el cerebro, glándulas salivares e intestino delgado, así como en algunos procesos benignos.

La diferenciación neuroendocrina de los cánceres de próstata se asocia con una pérdida del gen del PSMA (FOLH1) y una amplificación del receptor de somatostatina 2, lo que abre la posibilidad de que estos pacientes puedan ser seguidos con otras pruebas y no con el PSMA. En pacientes con cánceres de próstata metastático en tratamiento con ^{177}Lu -PSMA, el antígeno específico prostático, la fosfatasa alcalina ósea, lactatodehidrogenasa y péptido li-

berador de progastrina se correlacionaron con la supervivencia global tras análisis uni y multivariante, por lo que pueden ser utilizados como marcadores tumorales en la clínica diaria. Estudios recientes en pacientes prostatectomizados y con sospecha de recidiva bioquímica, un valor de PSA de 1,24 ng/ml fue el dintel mejor para predecir exploraciones positivas o negativas con ^{68}Ga -PSMA PET/TC (52 % con PSA < 1,24 vs 87 %, con PSA \geq 1,24), mientras que en los pacientes tratados previamente con radioterapia, el dintel fue de 5,75 ng/ml (86 % vs 94 %).

El PSMA también ha sido utilizado para realizar terapias CART en pacientes con cánceres de próstata. Se ha sugerido que el PSMA podría ser considerado como una diana para el tratamiento isotópico de los carcinomas mamarios triple negativos.

28.4 RECEPTOR ALFA DEL ÁCIDO FÓLICO

Se localiza en la membrana celular y puede activar la vía STAT3 a través de GP130. Asimismo, el receptor puede sufrir un proceso de endocitosis e ir al ADN actuando como un factor de transcripción. El fólico puede unirse también al portador de fólico reducido (RFC) y al transportador de fólico unido a protones (PCFT) siendo finalmente metabolizado a través de mecanismos ligados al

citosol y a la mitocondria. Su expresión se correlaciona con el grado y estadio tumoral y se observa en el 40 % de tumores epiteliales como pulmón, mama y ovario. Se ha utilizado como diana terapéutica. También se puede analizar la expresión del receptor alfa en las células tumorales circulantes y, en personas mayores, y se comporta como un biomarcador tumoral.

28.5 TRANSPORTADOR DE NOREPINEFRINA

Lleva a cabo la recaptación de la norepinefrina (noradrenalina) extracelular, fenómeno que es dependiente del Na^+/Cl^- . Puede también ejercer el mismo efecto con la dopamina. La norepinefrina es un neurotransmisor de la respuesta adrenérgica y una catecolamina, cuya síntesis se inicia en

las suprenales, sistema nervioso central y neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático, a partir de la tirosina; luego se almacena en vesículas simpáticas, liberándose en la sinapsis, donde se une a sus receptores (adrenérgicos alfa y beta) o es recaptada. En las neuronas do-



paminérgicas la l-tirosina acaba en dopamina, mientras que en otras la dopamina se hidroxila y pasa a nor y luego a adrenalina. El transportador puede localizarse en el SNC y en neuronas simpáticas periféricas como la médula adrenal, pulmón y conduc-

to deferente, pero nos interesa aquí, porque está sobreexpresado en los neuroblastomas (más del 90 % de sus células son positivas). Es la base para la exploración con MIBG.

28.6 CD20

Es una molécula incluida en la membrana celular que funciona como un canal de calcio transmembrana, teniendo un importante papel en el desarrollo y diferenciación de las células B. Se sobreexpresa en más del 90 % de los linfomas B no Hodgkin y se ha utilizado en radioinmunoterapia, pues cumple los criterios de un antígeno ideal y

los resultados han sido buenos, cambiando la historia natural de esas neoplasias hematológicas. Hay otros antígenos de membrana que se están probando como dianas terapéuticas mediante el uso de anticuerpos monoclonales unidos a un fármaco o un isótopo radiactivo beta o alfa.

28.7 RECEPTORES TIROSINQUINASA

Los más comunes se agrupan en 7 clases: I (EGFR, HER2, HER3), II (receptor de insulina y del IGF1), III (PDGFR y c-kit), IV: (VEGFR), V (FGF), VI (HGF, SC o receptor

del factor de dispersión) y VII (de la familia neurotrofina (TRK) y receptor NGF). Merecen destacarse los siguientes:

28.7.1 erbB2/HER2

Es un receptor de membrana que se comporta con un oncogen. Es una glucoproteína transmembrana con actividad intrínseca tirosinquinasa. Genéticamente nos interesa su **sobreexpresión** (de la proteína) que puede ser cuantificada por inmunohistoquímica (IHQ) o FISH. Esta última técnica se utiliza en los casos 2+ por IHQ (indeterminado; tinción débil o moderada; tinción completa). Otro cambio genético es la **amplificación** (del gen). Es diana terapéutica con Acm (trastuzumab y pertuzumab) en los cánceres de mama HER2 positivos y gástricos HER2+ (solo el trastuzumab); por lo tanto, predice la respuesta a estos anticuerpos monoclonales. Junto al PIK3CA, GABA y SRC (protooncogén tirosina-proteína qui-

nasa) interviene en el proceso de metastatización cerebral de los cánceres de mama.

Los cambios en este receptor definen el subgrupo molecular del cáncer de mama llamado erbB2/HER2+ (10-15 % de todos), caracterizado por la expresión de este receptor con negatividad para los receptores de estrógenos y de progesterona, si bien también lo pueden expresar los tumores luminal B/HER2+. Aquel subtipo tumoral tienen sobreexpresados también genes de proliferación. Se han descrito polimorfismos en este receptor que permiten definir candidatos para la terapia con diferentes inhibidores o bien conocer cuales no van a responder al trastuzumab o al lapatinib.



28.7.2

c-KIT

Es un receptor tirosinquinasa, se le conoce también como CD117 y receptor del factor de células madre, y su gen se localiza en el cromosoma 4q11-12), Su ligando es el factor de células madre (SCF: *stem cell factor*) de gran valor en la génesis y proliferación de células sanguíneas. Se expresa anómalamente en ciertos tumores, como el sarcoma gastrointestinal (antes denominados leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomas, y ahora GITS) y el melanoma, potenciando la proliferación, adhesión, apoptosis y diferenciación celular. Los GITS no

expresan marcadores de músculo liso (actinas y desmina), pero si el CD117 y, en un alto porcentaje, también el CD34. Este perfil es similar al de las células intersticiales de Cajal, que juegan un importante papel en el control del peristaltismo gastrointestinal. Por ello, se cree que la histogénesis más probable de estos tumores es esa célula de Cajal. Su interés clínico radica en que puede ser bloqueada su acción biológica merced a ciertos fármacos (imatinib), lo cual modifica el comportamiento que estos tumores tienen *a priori*: de malo a bueno.

28.7.3

EGFR

Es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y se denomina también erbB1/HER1. Es miembro de una familia de receptores en la que se incluyen el erbB2/HER2/neu, erbB3/HER3 y erbB4/HER4. Dado que forman heterodímeros entre ellos, se puede llegar a 28 diferentes combinaciones con efectos biológicos diferentes, destacando la tumorigénesis por cuanto potencian la proliferación, angiogénesis, motilidad celular y metástasis, e inhiben la apoptosis. Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 7q22, tiene 10Kb y 28 exones, y en los casos de sobreexpresión llega a alcanzar 10,000.000 receptores / célula tumoral vs los 40,000-10,000 en una célula normal. Como todo receptor tirosinquinasa, tiene tres dominios estructurales, y en cada uno de ellos pueden localizarse mutaciones. Así, en el glioblastoma están en electodominio, mientras que en los NSCLC la mayoría residen en el dominio quinasa. En este último la mutación puntual L858R es la más frecuente, destacando, asimismo, la mutación en el exón 19 y la T790M. También pueden existir amplificaciones (50 % de los carcinomas colo-rec-

tales, sobreexpresiones (40-80 % de los NSCLC), deleciones (20 % de los glioblastomas en exones 2-7) y existencia de un gran aumento de ligandos. Estos son: el EGF, el factor de crecimiento transformante alfa (TGFA), anfirregulina (AREG), epirregulina (EREG), beta celulina (BTC), factor de crecimiento tipo EGF unidor de heparina (HB-EGF) y epigenina (EPI). El EGF, TGFA y anfirregulina son ligandos específicos solo para el EGFR.

La señal de transducción de la señal celular a través de este receptor se realiza en tres pasos: **A)** unión del ligando al receptor de la familia (HER1, HER2, HER3 y HER4); **B)** formación de un dímero (homodímero HER1/HER1; heterodímero (HER1/HER2, HER1/HER3, HER1/HER4), lo que provoca la fosforilación dependiente de ATP de los residuos tirosina en el dominio intracelular del EGFR; **C)** esta fosforilación determina un complejo sistema de señales en el citoplasma y núcleo que son: vía RAS-RAF-MEK-MAPK que controlan la transcripción de genes, el paso de G1 a S en el ciclo celular y la proliferación de la misma, y la vía



PIK3-Akt, que activa señales anti-apoptóticas y pro-supervivencia celular.

Es diana terapéutica mediante anticuerpos monoclonales anti EGFR (cetuximab y panitumumab) en cánceres de colon metastático, cabeza y cuello (cetuximab), así como de fármacos que alteran la normal fisiología del receptor como el gefitinib y erlotinib en los NSCLC, erlotinib en los de páncreas y lapatinib en los de origen mamario. Especial valor tiene en los adenocarcinomas de

pulmón con ciertas mutaciones en este gen que lo hacen tributario de determinadas terapias (erlotinib, gefitinib, osimertinib, etc.). Así, el gefitinib es eficaz en los NSCLC metastáticos con deleciones en el exon 19 o con mutaciones en L858R.

El tratamiento con inhibidores tirosinquinasa han representado un notable avance en el tratamiento de muchos tumores, especialmente NSCLC, pero pueden aparecer resistencias 1 ó 2 años después.

28.7.4 VEGFR

En el apartado de la angiogénesis hemos hecho referencia a su biología y como en función del/los ligandos y el tipo de receptor, el efecto será uno u otro. Debemos re-

saltar que son diana terapéutica con Acm, con buenos resultados en cánceres avanzados de origen colo-rectal, gástrico y pulmonares no microcíticos (NSCLC).

28.7.5 FGFR

El receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) pertenece a la familia de los receptores tirosinquinasa e incluye 4 subtipos. Por diferentes mecanismos biológicos se asocian a diversos tumores; así, el FGFR1 con NSCLC, mama (20 % de los lobulillares), pulmón (21 % de escamosos),

ovario, páncreas y lengua; el FGFR2 con los de mama, ovario, endometrio y colangiocarcinoma; el FGFR3 con gástrico, colo-rectal, endometrio, vejiga urinaria, uroteliales, mama, mieloma, glioblastoma, linfoma, etc.; y el FGFR4 con mama, ovario, rabdomiosarcoma, adrenocorticales y hepáticos.

28.7.6 PDGFR

El receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) tiene dos subtipos: PDGFRa, con alta afinidad por el PDGFA, B y C, y el PDGFRb, con alta afinidad por el PGDFB y D. El papel oncogénico de estos factores se basa en ser estímulo endocrino de las células tumora-

les, de la angiogénesis y del control de la presión intersticial tumoral. Estos factores y sus receptores están relacionados con muchos tumores, destacando el glioblastoma (PDGFRa), GITS, próstata y NSCLC. También se relacionan con ciertas enfermedades hematológicas.

28.7.7 RET

Mutaciones en este receptor se relacionan con la neoplasia endocrina múltiple tipo 2,

donde destacan los carcinomas medulares de tiroides (el 60 % tiene esas mutaciones).



28.7.8 HGFR/MET

Es el receptor del factor de crecimiento del hepatocito (HGF), involucrado, por diferentes alteraciones genéticas, en ciertas

variantes de los carcinomas renales, pulmonares y gástricos.

28.7.9 IGFR-1

El receptor del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1 o somatomedina C) pertenece también al grupo de receptores tirosinquinasa y juega importantes funciones en diferentes procesos fisiológicos, pero también en tumores, pues parece ser crucial en el crecimiento independiente de anclaje y, además, regula la migración, invasión celular, metástasis y angiogénesis (aumenta al VEGF).

Aquí queremos resaltar el valor del IGFR-1 sobre los astrocitos, pues controla la captación de glucosa, transporte de glutamato y la protección frente al estrés oxidativo. Un menor consumo de este factor de crecimiento por los astrocitos parece relacionarse con la enfermedad de Alzheimer, pues existe una alteración del metabolismo de la glucosa y una mayor captación de beta-amiloide. También se relaciona con el envejecimiento.

28.7.10 RECEPTORES TIROSINQUINASA E IMAGEN PET

La sobreexpresión y/o mutaciones en los receptores tirosinquinasa están relacionados con muchas propiedades de las células tumorales como son el crecimiento, proliferación, diferenciación, apoptosis e invasión celular. Asimismo, pueden asociarse a diferentes tipos/subtipos de tumores y, por ello,

su visualización a través de una imagen puede ser de un gran interés clínico. El uso de anticuerpos o moléculas afines no solo ha permitido verlos, sino también conocer su funcionalidad biológica merced al marcaje de sus ligandos. Esto es lo que dado origen al InmunopET y al teragnosis

28.7.11

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE RECEPTORES TIROSINQUINASA

Hemos visto anteriormente que los receptores tirosinquinasa juegan un importante papel en la biología de los tumores. Asimismo, ciertos tumores expresan mutaciones en estos receptores, lo que les hacen susceptibles a determinadas terapias con inhibidores específicos. Nos interesa destacar los NSCLC que muestran alteraciones en el EGFR. Así, el 93 % de todas las mutaciones ocurren en los exones 19 y 21, las deleciones en el exón 19 en el 45 %, y las mutaciones L588R en el exón 21 en el 40 %.

La primera generación de inhibidores tirosinquinasa (gefitinib, erlotinib) o la segunda (efatinib y dacomitinib) son efectivas terapias, pero todos los pacientes experimentan recidivas después de 1 ó 2 años, consecuencia de una resistencia adquirida. Tras los inhibidores de primera generación, la principal causa de resistencia es la **mutación T790M** en el exón 20 del EGFR (57 % de los casos), que inhibe la unión del fármaco al lugar de unión al ATP, por lo que la señal celular no es inhibida y el tumor sigue creciendo.



Esta mutación puede ser negativa al inicio del tratamiento y desarrollarse con la evolución tumoral. Otras causas menores de resistencia son las amplificaciones en MET (3 %) y HER2 (6 %). La segunda generación de inhibidores se unen irreversiblemente a un residuo tirosina del EGFR y retrasan la aparición de la expresión de T790M, pero esta se constata en el 36-48 % de los pacientes tratados con afatinib. Los inhibidores de tercera generación (osimertinib) se unen irreversiblemente a un residuo cisteína en el codón 797 y bloquean su actividad, siendo efectivo en aquellas situaciones en las que existen las alteraciones genéticas que hemos descrito previa-

mente. Sin embargo, la resistencia a estos inhibidores es consecuencia de otras alteraciones destacando la **mutación puntual C797S** (16 %) en el exón 20 del EGFR y surge al año de tratamiento. Otros factores ligados a la resistencia son la ampliación del receptor (10 %), la pérdida de T790M y de otras mutaciones activadas (45 %). Existen ciertas vías alteradas en los casos de resistencia a inhibidores tirosinquinasa como son la ampliación del gen MET y HER2, la sobreexpresión de HGF, de IGF, la activación de nuevas vías (AXL), la mutación en RAS, BRAF, PIK3CA, y la delección de PTEN y NF1.

28.8 RECEPTORES RELACIONADOS CON LA PROTEÍNA G

Podemos destacar los siguientes:

28.8.1 RECEPTORES DE DOPAMINA

Son una superfamilia de receptores relacionados con la proteína G, que se divide, a su vez, en dos subfamilias: D1 y D2. Estas son codificados por cinco genes: DRD1 y DRD5 (para el D1 y D5, que son tipo D1) y DRD2, DRD3 y DRD4 (para el D2 largo, D2 corto, D3 y D4, que son tipo 2).

Intervienen en numerosas funciones biológicas, pero aquí queremos resaltar el cáncer, destacando los D2 al respecto. Se ha visto que intervienen en la regulación de la proliferación, invasión y migración de las células tumorales, así como de procesos relacionados con la muerte celular como la apoptosis, autofagia, ferroptosis (tipo de muerte programada dependiente del hierro) y sistema inmune. Esta familia de receptores está más expresada en muchos tumores y un hecho interesante es que se ha constatado un menor riesgo de cáncer en los pacientes en tratamiento con

fármacos dopaminérgicos (esquizofrenia, Parkinson, etc.). A nivel experimental estos fármacos reducen el crecimiento de los tumores, por los mecanismos anteriormente citados y la alteración del metabolismo de los lípidos.

En relación con la dopamina está la **L-aminoácido decarboxilasa**, que, entre sus muchas funciones enzimáticas, está el facilitar el paso de L-dopa a dopamina. Esta enzima es expresada en el SNC, así como en órganos periféricos: hígado, riñón, páncreas y placenta, pero también en ciertos tumores. Un ejemplo de ello, son los tumores neuroendocrinos, que tienen incrementada la actividad de esta enzima y ello hace que pueda ser empleada la dopamina en los estudios PET.



28.8.2 RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

La **somatostatina** es un neuropéptido aislado del hipotálamo que consta de dos formas activas (SST-14 y SST-28). Ejerce numerosas funciones como hormona (en el SNC es liberada desde el sistema porta hipotálamo-hipofisario e inhibe la secreción de hormonas adenohipofisarias; a nivel periférico es secretada en el tubo digestivo e inhibe las secreciones de las hormonas pancreáticas (insulina y glucagón); neurotransmisor (inhibe la actividad de otras neuronas del SNC y sistema nervioso autónomo), o factor paracrino (secreción pancreática y otras funciones digestivas).

Los **receptores de somatostatina**, pertenecen a la superfamilia de los receptores asociados a proteínas G, poseen siete dominios hidrofóbicos α -helicoidales transmembrana, de 20 a 25 aminoácidos de longitud, separados por bucles extra e intracelulares de residuos hidrofílicos, con una secuencia N-terminal extracelular y otra C-terminal intracelular. Hay cinco subtipos, cuyos genes se localizan en diferentes cromosomas: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5, pudiendo un subtipo realizar diferentes funciones. Los subtipos de receptores 1 al 4 (SSTR1-4) se unen con alta afinidad tanto a la somatostatina 14 como a la somatostatina 28, pero el 5 lo hace con mayor afinidad por la somatostatina 28. Estos receptores se lo-

calizan en diferentes órganos, como el cerebro, hipófisis, páncreas, tubo digestivo, placenta, etc. El SSTR2 es el ligado a la inhibición de la hormona de crecimiento y el más frecuentemente expresado en los tumores neuroendocrinos.

Biológicamente, las acciones de la somatostatina se pueden agrupar en dos grandes grupos; **inhibición de la secreción** (realizados gracias a la inhibición de la adenilciclase, estimulación de los canales de K^+ dependientes de voltaje, inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, e inhibición de la exocitosis, mediado por el acoplamiento de los receptores de somatostatina a vesículas de secreción) y la **inhibición de la proliferación celular** (a través de la inhibición de la bomba Na^+ / H^+ , y la estimulación de una fosfotirosina fosfatasa (PTP) de membrana).

Su interés clínico radica en el hecho de que muchos tumores expresan estos receptores: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (75 %), carcinoides (88-96 %), gastrinomas (100 %), insulinomas (72 %), glucagonomas (100 %), feocromocitomas (73-86 %), pulmonar de células pequeñas (57-100 %), medular de tiroides (38-71 %), neuroblastoma (65-81 %), adenomas hipofisarios (55-100 % según subtipo) y paragangliomas (92-100 %).

28.8.3 RECEPTORES A2B

Los receptores de adenosina pertenecen al grupo de los relacionados con la proteína G y vehiculan los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de la adenosina. Entre los receptores destaca el A2B, presente en las células epiteliales alveolares tipo II endoteliales, cromafines, astrocitos

y neuronas. Determina, además de la supresión del sistema inmune (inhibición de la respuesta de las linfocitos T), el crecimiento tumoral, angiogénesis y capacidad de metastatización. La hipoxia potencia su expresión a través del HIF1 y ello puede ser usado para regular la progresión tumoral.



El ácido lisofosfatídico (LPA) es un glicofosfolípido de la membrana celular con numerosas funciones biológicas como promover la proliferación y supervivencia celular, la recombinación del citoesqueleto, síntesis de ADN y el transporte de hierro. Ejerce su efecto a través de 6 receptores (LPAR1-6),

que es vital en los tumores, así como en procesos neurológicos, cardíacos y metabólicos. En aquellos potencia la producción de IL6, IL8 y VEGF. Se ha demostrado su papel fisiopatológico en los cánceres de ovario, mama, pulmón, colon, páncreas, hígado, glioblastoma y melanoma.

29

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL CELULAR RELACIONADOS CON EL CÁNCER

Acabamos de describir someramente algunas vías de transducción de la señal celular mediadas por RTK o proteínas G, ligadas preferentemente a la proliferación. Pero debemos resaltar ciertos mecanismos que se activan con aquellas, como son:

29.1

VÍA MAPK (PROTEINQUINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS): RAS/RAF/MEK/ERK1-2

Al final de la cascada, Erk1-2 activan factores de transcripción (ciclina D1, Fos, Jun, p21) y otros que reconfiguran la cromatina (H3, etc.). La vía MAPK contiene de 3 a 5 tipos de proteinquinasas: MAPKKK (MAP quinas-quinasa-quinasa) que activa a una MAPKK (MAP quinas-quinasa) y una MAPK (MAP quinas), que fosforila serinas y treoninas de

proteínas que inducen la expresión de genes **(Ver Figura 24)**.

Las MAP quinasas transmiten las señales a través de tres mecanismos: ERK, que se divide en dos: ERK1/2 y ERK5), JNK y p38/SAPK. Cada cascada responde a estímulos diferentes y se interrelacionan entre sí.

29.2

PI3K/Akt

Hay 8 tipos de PI3K que se clasifican en tres clases (I, II y III), destacando en oncología la PI3K alfa. La Akt (proteínquinasa B) es una serina-treonina quinasas que es fosforilada y hace que se desencadenen diferentes ac-

ciones como incremento de la supervivencia por menor apoptosis, mayor proliferación y aumento del crecimiento, tamaño y motilidad celular mediados por la proteína mTOR, que se relaciona inversamente con la PTEN.

29.3

JAK/STAT

La JAK (quinasas Janus) es una familia compuesta por cuatro elementos (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que fosforilan las proteínas STAT (transductor de la señal y activador de la transcripción), compuestas por 7

miembros (STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B y 6), tras lo cual, se dimerizan y traslocan al núcleo para activar o reprimir factores de transcripción (myc, Ciclina D1, D2, D3, proteína antiapoptótica BCL-X).

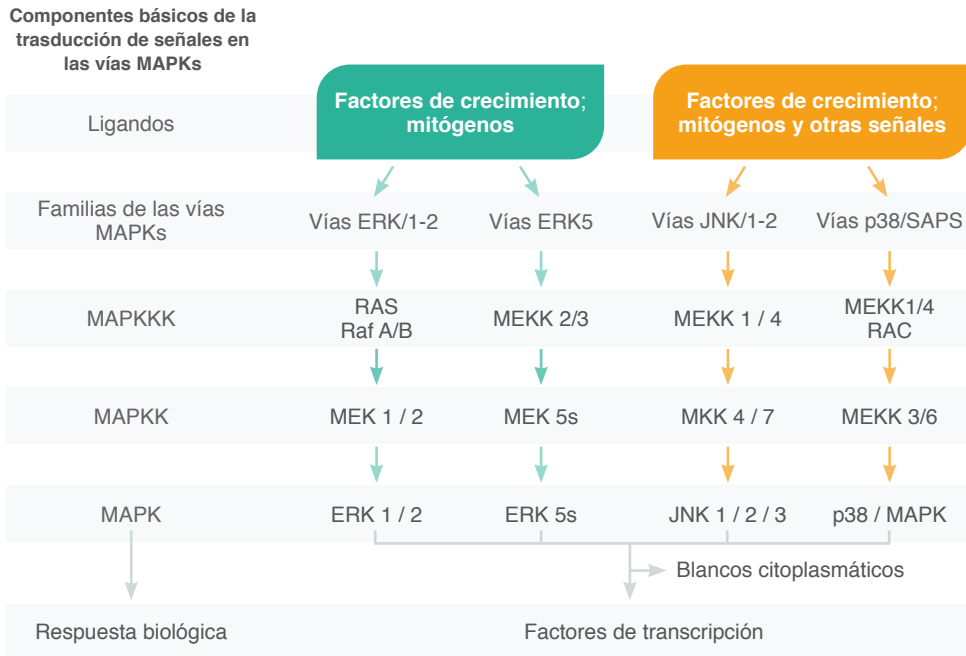


29.4 PROTEINQUINASA C (PK3-C)

Es una familia de serina-treonina quinasas, cuya función se relaciona con su fosforilación. Cuando se activa la fosfolipasa C de la membrana celular por diferentes receptores de factores de crecimiento, se hidroliza el fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2) formando diacilglicerol que activa la PK3C, e inositol 3 fosfato (IP3) que moviliza el calcio intracelular. Luego la PK3C fosforilará otras sustancias y se producirá el efecto biológico.

Asimismo, debemos destacar el papel de las proteínas adaptadoras (sHC, Nck, Crk), transductoras y moduladoras de los RTK (Src, Cbl), las proteínas G monoméricas de la familia ras (H-Ras, K-Ras, N-Ras) y rho/rac/cdc42 (Dbl, Vav, Lbc), la vía del TGFbeta-smads, y otras ligadas a la adhesión celular.

▲ Figura 24: Representación esquemática de los componentes principales de las 4 cascadas de las vías MAPK



Adaptado de:
Valdespino-Gómez VM y cols. 2015

Se considera que las vías de señalización intracelulares que intervienen en la proliferación celular pueden ser agrupadas en cuatro submódulos: **A)** de vías de control del ciclo celular (MAPKs/ERK, Wnt, PI3K/Akt, E2F/DP1/Rb/D.CDK4-6); **B)** de acti-

vación de vías de remodelado del citoesqueleto (MAPKs/Rho/p38/ROCK/PAK); **C)** de vías metabólicas anabólicas (PIK3/Akt/mTOR, HIF1, Myc/PKM1-2) y **D)** de replicación y reparación del ADN (E2F/EJA-CDK2/DNAplo; ATM/ATR/CHK1-2/WEE/PLK1).



30

CONCEPTOS BÁSICOS RELACIONADOS CON EL ADN

Podemos destacar los siguientes:

30.1 ESTRUCTURA DEL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO (ADN)

Es un polímero formado por unas unidades llamadas nucleótidos y en su estructura primaria podemos distinguir: **A)** el ácido fosfórico, que suministra un grupo fosfato; **B)** un azúcar, desoxirribosa (pentosa cíclica (5 carbonos)) y **C)** bases nitrogenadas, que son de dos tipos: purinas (adenina y guanina), derivando de la purina, y pirimidinas (citosina y timina; esta última es sustituida por el uracilo en el ARN), que derivan de la pirimidina. La timina es es-

pecífica del ADN, mientras que el uracilo es del ARN.

La unión de la base a la pentosa se llama **nucleósido**, y la de este al ácido fosfórico se denomina **nucleótido**. Los nucleótidos son los monómeros que forman largas cadenas mediante enlaces fosfodiéster. El modelo estructural del ADN aceptado es el de la doble hélice, propuesto por Watson y Crick.

30.2 PROCESOS BIOLÓGICOS

Resaltamos la **replicación** del ADN, que haremos referencia a continuación, la **transcripción** (consiste en copiar la información de una parte del ADN en un ARN) y la **traducción** (es la copia de la información genética del ARN en una secuencia determinada de una proteína). **REPLICACIÓN DEL ADN:** es el proceso por el cual se copia el ADN de la célula madre para formar el ADN de las células hijas, que será idéntico entre ellos tres. Se trata de una reacción de polimerización; es decir, formar un enlace fosfodiéster entre nucleótidos. Los enzimas que

intervienen son las ADN polimerasas, de las que se conocen tres, siendo la III la más compleja y principal en este proceso. Otros enzimas que intervienen son las helicasas (separan las dos cadenas del ADN origen), topoisomerasas (desenrollan el ADN), proteínas fijadoras de ADN (estabilizan las cadenas separadas), primasas (sinterizan el cebador, que es un pequeño fragmento de ARN, para que puede actuar la ADN polimerasa III) y ADN ligasas (unen los trozos de cadena formados).





30.3 MUTACIONES

Son las alteraciones en la molécula del ADN consecuencia de errores en la replicación. De todos los tipos descritos, destacamos las **silenciosas** (el error no es relevante para el gen, hay un cambio en una de las bases, de tal manera que el triplete de nucleótidos se modifica, pero sigue codificando el mismo aminoácido); **favora-**

bles (conllevan ventajas adaptativas, son raras, pero fundamentales en la evolución) y **deletéreas** (generan una dificultad para crecer y reproducirse, incluso la muerte (**letales**)). En función del cambio que se produce en la molécula de ADN, pueden ser clasificadas como:



Sustitución de una base por otra:

Transición: si el cambio es de una base por otra del mismo grupo.

Transversión: si se cambia una base púrica por una pirimidínica o al revés.



Inserción de un par de bases o de nucleótidos.



Delección pérdida de un par de bases o eliminación de nucleótidos.

Otras interesantes son; **conductoras** (*driver*), que confieren a la célula una ventaja fundamental para que se transforme; **ac-**

cionable, que tienen además un abordaje terapéutico, y **pasajeras**, que no confieren ninguna ventaja a la célula.

30.4 SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS

Las células proliferativas sintetizan ADN durante la fase S del ciclo celular. Hay dos rutas metabólicas para la formación de nucleótidos: **A) de novo:** se efectúa a partir de precursores simples y **B) de recuperación/salvamento:** se utilizan bases y nucleósidos existentes en la células, ya sean provenientes de la dieta o de la degradación de ácidos nucleicos. En Medicina Nuclear nos interesa la timidina que es incorporada al ADN, pero no al ARN, por su relación con el radiofármaco 18F-FLT (18F-fluor 3'-deoxi-3'-L-fluor-timidina), considerado como un marcador de proliferación celular.

En la vía de recuperación la 18F-FLT, como los nucleósidos, entra en la célula de un modo pasivo o bien mediante un transporte dependiente de Na⁺. Luego es fosforilada por la timidinkinasa 1 (TK1) a 18F-FLT monofosfato, difosfato y trifosfato, quedan-

do atrapada en la célula, pero sin incorporarse al ADN, motivado por la sustitución de un OH por un átomo de 18F. La timidina sufre los mismos mecanismos, pero se incorpora al ADN. Existe otra vía metabólica (*de novo*) en la que el deoxiuridina monofosfato (dUMP) pasa directamente a timidina monofosfato, merced a la enzima timidilato sintetasa, y sigue el proceso. Esta vía es la que determina que la 18F-FLT no refleje exactamente la proliferación celular, pues no se relaciona con la misma.

La TK1 es una enzima vital en la vía "salvaje" de la síntesis de ADN y alcanza el máximo de concentración al final de G1 y S. Asimismo, está muy aumentada en las células tumorales, pero su regulación no es siempre dependiente del ciclo celular como ocurre en las células normales.



30.5 METIONINA

Junto a la histidina, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina, la metionina es un aminoácido esencial; es decir, no puede ser sintetizado por el organismo. Juega un importante papel en la síntesis de proteínas y es imprescindible para sintetizar cisteína (el organismo convierte la metionina en cisteína, que es el precursor del glutatión, potente antioxidante), carnitina, creatina fosfatidilcolina y taurina.

Se presenta como dos isómeros estructurales (forma D con gran capacidad antioxidante y no precursor de proteínas y la forma L, que se utiliza en la síntesis de proteínas) y es el principal donador de grupos metilo. Puede ser obtenida a partir de betaína y homocisteína, interviene en el metabolismo lipídico (traslada la grasa hasta las células para ser metabolizada y previene la hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares), disminuye los niveles séricos de histamina y reduce el efecto de los radicales libres.

31 CÉLULAS STEM

El término célula stem se refiere a una pequeña porción de células tumorales (< 0,1 %) que se caracterizan por su capacidad de repoblar un tumor durante mucho tiempo (son capaces de dar lugar a todos los tipos celulares que se encuentran en un tumor) y por retener la habilidad de regenerarse de un modo continuo. Así pues, sus dos principales características son: la autorrenovación y la producción de células progenitoras que pueden diferenciarse en células más maduras y diferenciadas. No son autónomas de un modo total y en sus efectos biológicos juega un importante papel el microambiente tumoral.

Se han involucrado en la génesis de los tumores y el modelo de carcinogénesis de las células stem difiere del clásico modelo “estocástico”, según el cual los tumores serían consecuencia de mutaciones (4-6) al azar y una posterior selección clonal. Así pues, diferentes tipos de células tendrían esa capacidad de transformación relacionada con el microambiente en el que se sitúan.

El modelo de carcinogénesis inducido por las células stem es comparable con el modelo multietapas, donde al menos dos mutaciones son requeridas en la célula stem y en su célula progenitora. Resulta interesante recordar que las células stem se localizan en nichos hipóxicos y para poder sobrevivir utilizan la glucólisis, por lo que tienen las vías bioquímicas PTEN/PIK3/Akt y la FOXO3a muy activas. También tienen muy potenciada la vía p38MAPK y p16 lo que les permite tener una mayor proliferación celular. Muchas células stem pueden ser definidas a través de ciertas peculiaridades antigénicas. Ellas intervienen activamente en la heterogeneidad tumoral y en la resistencia a las terapias y pueden sufrir cambios epigenéticos en su dinámica evolutiva.

En lo referente a la mama, existen estudios que apoyan el hecho de que las células epiteliales luminales y mioepiteliales, componentes estructurales de la unidad ducto-lobulillar terminal de la mama, tengan un origen común a partir de una célula stem o



multipotencial. En el año 2002, se constató que las células stem, presentes en las luminales, pero no en las mioepiteliales, expresaban el antígeno epitelial de membrana (ESA) y eran negativas para la mucina MUC-1. Posteriormente, se han caracterizado por presentar en su membrana el fenotipo CD44+ y CD24-, o el ESA+/CD44+/CD24-. Merece resaltarse que las células CD44+ tienen activado el mecanismo de transducción de la señal mediado por el factor de crecimiento tumoral y ligado a las características embrionarias, la invasión celular y la angiogénesis. Las mamas más densas poseen mayor expresión de células CD44+ y ello potencia la relación densidad y cáncer de mama.

Wicha y cols. han estudiado el patrón celular de aldehído deshidrogenasa y observan que las células stem se caracterizaban por ser CD44+/CD24-/ALDH+. De interés es el hecho de que las líneas celulares basales son aldehído positivas, mientras que las luminales no. Ello podría explicar que los tumores basales y algunos luminales B expresen ALDH, mientras que los luminales A no. Según este autor, los carcinomas triple negativos se originan de células stem RE-; el luminal B de la misma población celular, pero mutaciones en esa células harían que expresasen RE (estos tumores RE+ derivarían de células stem RE-). Los tumores luminal A derivarían de células progenitoras RE+ y ALDH negativas. Sin embargo, lo interesante de estos hallazgos es que las células ALDH positivas tienen una mayor capacidad metastática que las negativas y que la sobreexpresión de HER2 incrementa el número de células stem en los tumores, que disminuirán con tratamiento con trastuzumab.

También, desde el punto de vista biológico, merece destacarse la existencia de una relación entre HER-2 y la vía bioquí-

mica Notch, utilizada esta última, junto a la del Shh, BMI-1 y Wnt por las células stem. Asimismo, se ha observado que las células stem poseen una alta expresión del transportador ABC, ligado al eflujo celular, por lo que son más resistentes a la acción de fármacos, incluidos los quimioterápicos. También estas células son más resistentes a la radioterapia, pues producen menores cantidades de radicales libres y poseen activada la vía de Jagged-1 y NBotch-1. En la actualidad las células stem son utilizadas como dianas terapéuticas.

Otro aspecto de interés es la denominada “resistencia oncogénica”, que describe el hecho de que las recidivas tumorales se caractericen por una mayor malignidad y por la resistencia a la apoptosis y a la terapia de primera línea. Esta requiere un nuevo tipo de células tumorales que se denominan rCSCs (células stem cancerosas recurrentes), que surgirían durante la primera línea de terapia y serían consecuencia de la fusión de diferentes tipos celulares.

Otros indicadores de células stem son: CD133+(glioblastoma, meduloblastoma), CD133+/CD44+/Lin-/ESA+(colon), CD133+(pulmón), CD44+/CD24+/ESA+/CD133+(páncreas), CD34+/Cd38- (tumores hematológicos), etc. (Ver Yang L y cols 2020).

Se puede definir como los componentes celulares y no celulares del nicho donde asienta el tumor, todo lo cual va a condicionar las diferentes propiedades de la célula tumoral. En condiciones normales el estroma es una barrera contra la tumorigénesis, pero en presencia de células transformadas, experimenta cambios importantes que convierten el microambiente en algo crucial para la progresión de las mismas. Destacan los siguientes cambios: reclutamiento de fibroblastos, migración de células inmunes, remodelación de la matriz extracelular y el desarrollo de redes vasculares.

Se establecen interacciones entre las células tumorales y las inmunes, adiposas, neuroendocrinas, fibroblastos asociados, inflamatorias, vasculares, etc. Así, los **fibroblastos asociados a tumores**, derivan del mesénquima (células stem mesénquimales: CSM)) a partir de fibroblastos normales y poseen funciones estructurales tisulares. En el paso de CSM a fibroblastos asociados a tumores juegan un importante papel el TGFb1, el factor derivado de células estromales y su receptor endógeno CXCR4. Se trata de una subpoblación de fibroblastos con un fenotipo miofibroblasto, se activan y así son requeridos para iniciar y promover el crecimiento tumoral. Asimismo, liberan ciertas citocinas que actúan sobre las células T (CCL2), células B (CCL13) y células mieloides (CCL12, 3, 4 y 5). Los fibroblastos asociados a tumores, comparados con los fibroblastos normales, poseen: mayor capacidad de proliferación, superior actividad de glucólisis, mayor producción de la matriz extracelular y posibilidad de secretar citocinas (SDF1 (factor derivado de las células estromales), VEGF,

PDGF, HGF)). Asimismo, intervienen activamente en la tumorigénesis, angiogénesis, metabolismo y en la resistencia a la quimio y radioterapia. Los mediadores de estos procesos son: factores de crecimiento: (TGFb1 y PDGF), ligando Hedgehog, ciertas proteasas (MMPs: MMP11 y MMP3, catepsinas (12 en humanos), serinproteasas (uAP), tenascina C y la anhidrasa IX. Las **células inmunes e inflamatorias**, que van a proteger las tumorales frente a agentes agresores e infecciosos, a erradicar las células dañadas, juegan un importante papel en la iniciación, progresión e invasión y seleccionan las células dominantes que harán progresar al tumor. El **sistema linfático y vascular** que aporta nutrientes favorece la progresión-metastatización. Las células endoteliales de los vasos asociados a tumores van a liberar ciertas sustancias (MADCAM1, CD166), que se unen a 4ab7integrina y CD6 en las células T reguladoras (Treg) potenciando la extravasación de las células tumorales. Las **células adiposas**, que comprenden el tejido adiposo blanco y adipocitos, favorecen un microambiente proinflamatorio y secretan más de 50 citocinas que intervienen en la iniciación del tumor. Las **células neuroendocrinas** influyen en el sistema inmune, modulando la actividad NK, bloqueando la adhesión celular de los linfocitos T y secretando ciertas sustancias que potencian la proliferación celular tumoral. Las **células stem mesenquimales**: son células pluripotenciales que pueden diferenciarse a células osteogénicas, adipogénicas y condrogénicas; no son hematopoyéticas, expresan marcadores estromales (CD73, CD105, CD44, CD29 y CD90), pero no hematopoyéticos (CD34, CD45, CD149), ni endoteliales (CD34,



CD31 y wWF) y suelen localizarse en microambientes tumorales hipóxicos.

El **metabolismo** de las diferentes células juega un papel importante en el comportamiento del microambiente; merece destacarse el hecho de que la glucólisis aeróbica es muy alta en las células estromales, fibroblastos y células T. Existe también una competitividad metabólica que incide en la respuesta de las células T. Si el metabolismo tumoral es muy importante, se consumen nutrientes del entorno y la actividad de las células T decrece, sintetizándose menos citocinas (Interferón alfa) y existiendo una menor respuesta inmune, con lo que se favorece la progresión tumoral.

Por último, **la matriz extracelular** resultante es un dinámico y complicado ambiente que caracteriza las propiedades tisulares, conteniendo todas las citocinas, factores de crecimiento y hormonas secretadas por el estroma y las células tumorales y determinando la heterogeneidad tumoral. Estos factores pueden modular la función de las células dendríticas, lo que va a condicionar la respuesta inmune.

El microambiente tiene tanta importancia fisiopatológica que se considera que es capaz de producir cambios en el ADN que lleven a la transformación neoplásica, siendo, asimismo, responsable de la respuesta a la inmunoterapia. A este respecto, se han descrito diferencias en el microambiente inmune entre carcinomas mamarios ductales *in situ* e invasivos, así como entre los diferentes subtipos de los *in situ*.

Un aspecto novedoso relacionado con el microambiente es el denominado **secretoma de la célula tumoral**, que se define como el conjunto de proteínas solubles y vesículas insolubles secretadas por las células tumorales al espacio extracelular. Es un fenómeno

crítico para la comunicación célula-célula y para modular las funciones celulares, siendo responsable de la quimiorresistencia. Existe un secretoma en condiciones normales formado por citocinas, factores de crecimiento, hormonas, factores de la coagulación, enzimas, glicoproteínas y vesículas extracelulares, y es fundamental para mantener la homeostasis. **Las vesículas extracelulares**, incluyendo **exosomas y microvesículas**, son muy importantes como un mecanismo que coordina la compleja comunicación entre las células tumorales y estromales a lo largo de todas las fases evolutivas de la neoformación maligna. Así, intervienen en la transducción de la señal, en la eliminación de productos de deshecho, en la regulación metabólica y pueden, en muchas ocasiones, ser la base para nuevos biomarcadores (portadores de proteasas activas, miARN, ctADN, reservorios y chaperonas de factores de crecimiento, etc.). En su biología juegan un importante papel los proteoglicanos.

El secretoma interviene activamente en la génesis de las metástasis cerebrales de los tumores. En el caso del cáncer de mama sabemos que aquellas se observan en el 10-20 % de los mismos, suelen surgir después de la afectación a distancia en otros lugares corporales, inciden negativamente en el pronóstico y se asocian a tumores receptores hormonales negativos (HER2+ y triple negativos) y positivos para marcadores basales (CK5) y de células tumorales stem (nestina, CD133 y CD44). Asimismo, su distribución regional se relaciona con el flujo sanguíneo cerebral, localizándose en los hemisferios cerebrales y solo en el 15 % en el cerebelo.

Se sabe que las células tumorales preparan el órgano metastático ya en las fases iniciales de la diseminación, comunicándose con este merced a sustancias solubles y/o vesículas extracelulares que, tras su endocitosis, activan las células distantes, inmunes



y promueven la remodelación de la matriz extracelular, conformando el denominado **nicho premetastático**. Así, merecen destacarse ciertas sustancias (MMP2, BMP2) que activan astrocitos y el miARN 503, que lo hace con la microglía. En la fase de metastatización, las células tumorales atravesarán la barrera hematoencefálica y llegarán al lugar de destino donde proliferarán. Además de las células tumorales, los astrocitos tienen gran importancia como fuente de gran número de factores fisiopatológicos (MMP9, TGFb1, FGFb, IL6, etc.) involucrados en el proceso.

En íntima relación con el microambiente destaca el **ESTRÉS SÓLIDO**, que refleja

las interacciones competitivas por el espacio entre células a través de un proceso mecánico, cuyo resultado final es la eliminación de una población por otra. Este fenómeno de “competitividad celular” fue descrito por Pedro Ripoll y Ginés Morata, y se puede observar en los tumores, tanto en las fases iniciales como a lo largo de su evolución y metastatización, donde células con una alta capacidad proliferativa comprimen y eliminan a las vecinas que son más sensibles a ese efecto mecánico. Este fenómeno se manifiesta con la deformación tisular, capacidad proliferativa e invasiva, fenotipo y determinadas vías de transducción de la señal celular.

33

MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES

Representan la principal población celular inmune del microambiente en la mayoría de tumores. Hasta hace poco tiempo, la presencia de macrófagos en los tumores era considerada como una respuesta del huésped frente al tumor, pero ahora se sabe que juegan un importante papel en la progresión e invasión de los mismos. Así, ellos pueden potenciar la angiogénesis, inhibir la respuesta inmune antitumoral, especialmente la citotoxicidad mediada por linfocitos T, estimular el crecimiento de la célula transformada y secretar diferentes factores que actúan sobre la matriz extracelular remodelándola y favoreciendo la motilidad e intravasación de aquellas.

Derivan de los monocitos inmaduros liberados desde la médula ósea presentes en la sangre que luego van a los tejidos donde sufren una diferenciación final que los convierte en macrófagos e intervienen en la inflamación y mantenimiento de la ho-

meostasis tisular (remodelación y reparación). Poseen una gran heterogeneidad y son capaces de adaptar o alterar su fenotipo al microambiente en el que se localizan. Recientemente, se ha sugerido que existe otra fuente de macrófagos, que es la existencia, en muchos órganos del cuerpo humano, de poblaciones derivadas de precursores embrionarios (saco vitelino, etc.) “residentes”, que se mantienen y renuevan durante la edad adulta. Un ejemplo de ello son los macrófagos alveolares pulmonares que derivan del saco vitelino, las células Kupffer del hígado y la microglía. Estos macrófagos residentes contribuyen al normal funcionamiento tisular, manteniendo la limpieza celular y previniendo inflamaciones innecesarias. Además, intervienen en la respuesta inmune en caso de una infección. Los monocitos llegan a los tumores por acción de una quimioatracción debida a factores secretados por los tumores como las quemocinas CC, CCL2, CCL3, CCL4,



CCL5, CCL8, VEGF, PIGF (factor de crecimiento placentario), CSF1 (factor estimulante de colonias) y SDF1 (factor derivado del estroma). Destaca el eje CCL2/CCR2, cuyo bloqueo determina un importante descenso de la población de macrófagos, pero existen posiblemente otras vías bioquímicas de llegada de aquellos a la zona tumoral. Todas estas sustancias se correlacionan con un peor comportamiento del tumor, excepto la trombospondina 1 que tiene un efecto contrario por movilización de macrófagos tipo 1. Existe otro grupo de moléculas, llamadas alarmistas (HMGB1, S100A8 y S100A9) que también reclutan a los monocitos y otras células mieloides en los tumores.

Cuando los monocitos en los tumores son expuestos a moléculas antiinflamatorias, como IL4, IL10, Pg E2 y TGFb1, se transforman en macrófagos M2. Los M1 son eficien-

tes efectores inmunes con actividad lítica celular y producen grandes cantidades de citocinas inmunoestimuladoras. El fenotipo M2 muestra un perfil molecular y funcional que se caracteriza por reducida expresión de antígenos asociados a diferenciación como la carboxipeptidasa M y CD51 y alta de IL1 e IL6 y baja de TNFa (**Ver Tablas XIII y XIV**).

Esta clasificación en M1 y M2, con funciones opuestas sobre los tumores; (M1 tumoricidas y M2 promotores), parece que no puede mantenerse en la actualidad, pues algunas poblaciones poseen características de ambos subtipos, jugando en ello un importante papel señales inmunes presentes en el nicho donde asientan las propias células tumorales. Se cree, en consecuencia, que la diferencia entre estos dos tipos de macrófagos es más funcional que fenotípica.

▲ Tabla XIII: **Macrófagos M1 a M2 y respuesta inmune**

M1: POTENCIAN LA RESPUESTA INMUNE	M2: INHIBEN LA RESPUESTA INMUNE
INFg	IL4
TNFa	IL13
IL12	IL6
CXCL10	CCL7, CCL8, CCL9, CCL18, CXCL12
NOS	Arginasa-1
	CD206
	Receptores scavenger de los macrófagos

 Adaptado de:
Lin Y y cols. 2019



▲ Tabla XIV: **Paso de macrófagos M1 a M2 (aspectos moleculares)**

PASO DE M1 a M2	PASO DE M2 a M1
CCN3	HDAC3
PGE2	HDAC9
CCL2	DMMT3b
CSF1	JMJD1A
VEGFA (IL4, IL10)	
SIRT2	
JMJD3	
PRMT1	
SMYD3	
miARN 222	
let-7b (miARN)	
HIPOXIA (quemocinas, Grp132, Ang-2)	

 Adaptado de:
Lin Y y cols. 2019

Entre las funciones de los macrófagos asociados a tumores están las siguientes: **angiogénesis**: los macrófagos expresan sustancias potenciadoras de la angiogénesis como VEGF, timidina fosforilasa, factor estimulante de colonias (CSF1), CXCL8 MMP9, activador del plasminógeno tipo uroquinasa semaforina. Se ha descrito una población de monocitos altamente angiogénicos, denominados TEM; **linfangiogénesis**: los macrófagos expresan VEGF-C, VEGFD que se unen a receptores específicos VEGFR3 y estimulan la formación de vasos linfáticos; **invasión y metástasis**: promueven la diseminación tumoral a través de diferentes mecanismos como la angiogénesis, mayor crecimiento y migración e invasión tumoral. Uno de los factores que conlleva la formación de macrófagos M2 en los tumores es la hipoxia tumoral. Los macrófagos segregan EGF, CSF1 (es-

tos dos forman un eje necesario para iniciar el comportamiento metastático) y TNFa que aumenta la invasión e induce la síntesis de sustancias favorecedoras de la producción de MMP2, MMP9 y MMP7 (esta última activa al RANKL que favorece la motilidad y progresión); **evasión y supresión inmune**: los macrófagos son potentes inmunosupresores actuando sobre la IL10, IL12, INFA, TGFb1 y arginasa 1. Asimismo, reclutan en las zonas tumorales poblaciones de células T que carecen de funciones antitumorales lo que facilita el escape inmune; **tratamiento**: los macrófagos pueden proteger a los tumores de la terapia; **interrelación con el microambiente**: los macrófagos expresan otros factores proangiogénicos con FGF2, TNFa, IL1beta, IL8, COX-2, PDGF, MMP7 y MMP12 y la hipoxia es uno de los mayores contribuyentes al fenotipo de los macrófagos



asociados a tumores, que responden potenciando la síntesis de VEGF, FGF2, CXCL8, COX-23, MMP7, HGF, VEGFR1. Hay, pues, una regulación de las funciones de los macrófagos por el microambiente tumoral.

En relación con su interés clínico, podemos señalar que en los carcinomas endometriales los macrófagos asociados a tumores se correlacionan con la invasión vascular y miometrial y en los carcinomas mamarios lo hacen con parámetros de mal pronóstico (alto

grado, negatividad para receptores esteroideos y alto índice mitótico). Debemos resaltar que los macrófagos asociados a tumores pueden ser objetivo de acciones terapéuticas por: **A)** inhibición de su reclutamiento y/o supervivencia en el tumor, **B)** inhibiendo sus efectos sobre la angiogénesis y remodelación tisular, **C)** recuperando su efecto sobre la transducción de la señal mediado por el factor de crecimiento tumoral ligado a las características embrionarias, la invasión celular y la angiogénesis.

33.1

NUEVOS ASPECTOS INTERESANTES DE LOS MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES

Destacan los siguientes:

El cáncer altera las poblaciones de monocitos circulantes y sus transcriptomas.

Los macrófagos asociados a tumores muestran una programación específica tisular.

El patrón genético de los macrófagos asociados a tumores se correlaciona con un peor comportamiento clínico.

Los macrófagos asociados a tumores potencian el potencial maligno de las células tumorales a través de CCL8.

Los macrófagos que promueven el crecimiento tumoral se localizan en un microambiente mesénquimal enriquecido dentro de una matriz extracelular densa y con TGF β . La biología asociada incluye fibrosis, angiogénesis, retención de linfocitos T, supervivencia tumoral y supresión inmune.

Los macrófagos que potencian el sistema inmune se distribuyen en un medio inflamatorio rico en INF α y quimioattractantes de linfocitos T. La biología asociada incluye presentación de antígenos, quimioattractantes, degradación de la matriz extracelular, fagocitosis y citotoxicidad.

Los macrófagos expuestos a citocinas como IL12, TNF, INF γ , MAMPs o receptores tipo Toll adquieren un estado proinflamatorio (M1), pero si lo están a IL4, IL5, IL10, IL13 CSF1, TGF β 1 y PGE2, adquieren el estado antiinflamatorio (M2).

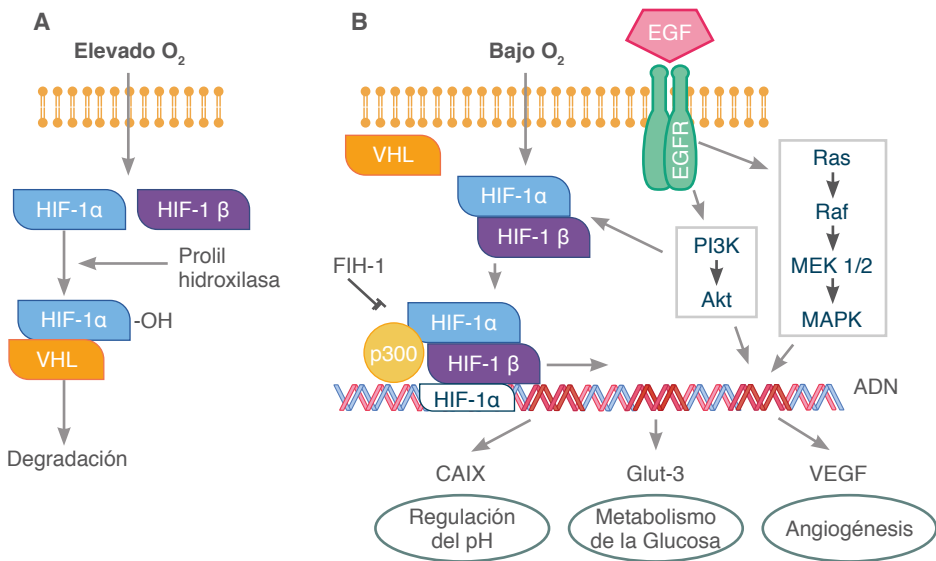
Los M2 poseen un metabolismo glucídico y de glutamina aumentados y ello es consecuencia de una inmunomodulación alterada. Existe una interrelación inmunometabólica entre las células tumorales y los macrófagos asociados a y tumores.

Los macrófagos intervienen activamente en el proceso metastático: los **perivasculares** del nicho promueven la angiogénesis y la intravasación; los **transmisores** co-emigran con las células tumorales y promueven la remodelación de la matriz extracelular, la invasión y la inmunosupresión local; los **premetastáticos** son escogidos del nicho y favorecen la extravasación celular y colonización metastática.

La mayoría de los tumores tienen pO_2 por debajo de las existentes en el tejido primitivo y ello es debido a que la red vascular tumoral está desorganizada y es irregular. La permeabilidad aumenta notablemente, no hay linfáticos funcionales, las células están distantes del aporte ($< 70 \mu m$) y existe un descenso del mismo (Normal: 40-60 mmHg; Anoxia: 0 mmHg; Hipoxia: entre ambos valores (dintel: 10 mmHg) y de nutrientes. La hi-

poxia tumoral es un fenómeno frecuente en muchos tumores y se relaciona directamente con la agresividad, progresión y resistencia a ciertos fármacos quimioterápicos; asimismo, induce la expresión de numerosos genes (GLUT1, GLUT3, Hexoquinasa 1 y 2, LDH, piruvatoquinasa, fosfofructoquinasa, fosfogliceratoquinasa, etc.) a través de los factores de transcripción inducidos por la hipoxia (HIFs) 1 y 2 (Ver figura 25).

▲ Figura 25: HIF1 y concentración tisular de O_2



Adaptado de:
Rademarkers SE, 2008

El **HIF1** es el principal regulador de la respuesta celular a la hipoxia y su expresión está estrictamente controlada a través de su síntesis y degradación. Aunque la hipoxia activa una gran variedad de mensajeros celulares, el HIF1 es el único elemento regulador del ADN controlado exclusivamente

por el oxígeno y está compuesto por dos subunidades: alfa y beta. Las concentraciones tisulares de HIF1alfa están reguladas post-transcripcionalmente por ubiquitinización e interacción con la proteína del gen tumor supresor Von Hippel-Lindau (VHL) para su degradación por el proteasoma 26S.



El HIF1 es el principal sensor del oxígeno a nivel tisular y en situación de hipoxia se transloca al núcleo donde se une a promotores de genes entre los cuales se incluye los de la glucolisis. Sin embargo, esta relación entre glucolisis e hipoxia varía de un tumor a otro, e intervienen, además, numerosos factores de crecimiento (EGF, PDGF) que estimulan al HIF1 alfa. Este factor es el centro en la glucolisis, recibiendo señales de la Akt (estimuladoras) y del oxígeno (inhibidoras). Asimismo, aquel interviene en la proliferación celular, apoptosis, supervivencia, angiogénesis, metabolismo, regulación de la transcripción, composición y características de la matriz extracelular, e interviene, como hemos visto, en la resistencia a los tratamientos. Lo que busca es compensar el “ambiente hostil” para que las células tumorales puedan sobrevivir. Paralelamente, la hipoxia determina una menor capacidad de recombinación del ADN, un descenso en la efectividad de las recombinaciones homóloga y no homóloga, lo que se traduce en una inestabilidad del genoma, un fenotipo mutador y una mayor agresividad del tumor. Debemos recordar, asimismo, que el descenso en la pO_2 potencia la motilidad celular y el fenotipo mesénquimal, mientras que el aumento determina lo contrario: menor motilidad y el fenotipo epitelial. La hipoxia determina los siguientes efectos:

A) Defensa celular frente a un déficit de oxígeno: regula positivamente enzimas involucrados en la glucolisis, potenciando la vía anaerobia. Los ROS (*reactive oxygen species*) estabilizan el HIF1 a través de la activación de la PIK3 e inhiben la apoptosis celular inducida por las mitocondrias. También hay acúmulo citoplasmático de succinato y fumarato que inhiben la actividad de las prolihidrolasas, con lo que se estabiliza el HF1a.

B) Potencia la progresión tumoral: intervienen los factores de transcripción (ETS), genes involucrados en el metabolismo del glutatión.

C) Promueve la inestabilidad genética: actuando sobre los mecanismos de reparación del ADN y los genes que la controlan.

D) Protege de la inducción de la apoptosis: a través del bcl-2, y la activación de la Akt, que se asocia con una mayor expresión de calveolina 1. Se ha visto que los factores de las células pluripotenciales, vía el receptor c-kit, inducen la síntesis de HF1alfa por las células hematopoyéticas en situaciones de normoxia. El HIF1a interviene, además, a través de la lisil oxidasa, en el reclutamiento de células derivadas de la médula ósea que son vitales para la angiogénesis, invasión tumoral y formación de nichos prometastáticos y en la angiogénesis a través de muchos factores, siendo el más estudiado el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se forman nuevos vasos y se restaura el aporte de nutrientes y de oxígeno; asimismo, promueve la eritropoyesis y potencia la actividad de ciertos genes como el c-myc y otros que controlan el ciclo célula (**Ver Tabla XV**). Recientemente, se ha descrito una interrelación funcional entre p53, HIF1alfa y el H19, regulado positivamente por la hipoxia y con propiedades oncogénicas.

Unos aspectos importantes son la relación de la hipoxia con el microambiente (**Ver Tabla XVI**) y la relación de la hipoxia con los macrófagos asociados a tumores y se sabe que aquellos se acumulan en altas cantidades en los áreas hipóxicas/necróticas debido a la liberación tisular de



ciertos quimioattractantes como las EMAP-II, endotelina 2 y VEGF. Ejemplos de la hi-

poxia en diferentes tumores se expone en la **Tabla XVII**.

▲ **Tabla XV: Efectos relacionados con la hipoxia y algunos de los mediadores**

ANGIOGÉNESIS	PROLIFERACIÓN	MUERTE CELULAR	DIFERENCIACIÓN	ERITROPOYESIS
VEGF	IGF2	BNIP3	Myc	Eritropoyetina
TGF-beta3	TGFalfa	BNIP3L/NIX	Galectina 1	Transferrina

▲ **Tabla XVI: Papel de la hipoxia en el microambiente tumoral**

MECANISMO	ACCIÓN FINAL
Formación de radicales libres genoma	Daño en el ADN, inestabilidad
Cambios proteómicos y genómicos	Adaptación de la célula tumoral a la hipoxia
Activación de genes ligados a la progresión	Adaptación metabólica y supervivencia celular
Potenciación vías pro-angiogénicas	Angiogénesis
Inhibición de la apoptosis	Aumento de la masa tumoral y resistencia a la terapia
Inducción transición epitelio-mesénquima	Invasión y metástasis
Regulación negativa de las moléculas de adhesión	Desprendimiento de las células tumorales

 **Adaptado de:**
Gizem Sonogür F y Akbulut H, 2019

▲ **Tabla XVII: Hipoxia tumoral**

TUMOR	HIPOXIA (% O ₂)
Cerebral	1,7
Mamario	1,5
Cervix	1,2
Renal	1,3
Hepático	0,8
Pulmón no microcítico	0,22
Pancreático	0,3
Rectal	1,8

 **Adaptado de:**
Ezkiizmir G y Ozgür E, 2018

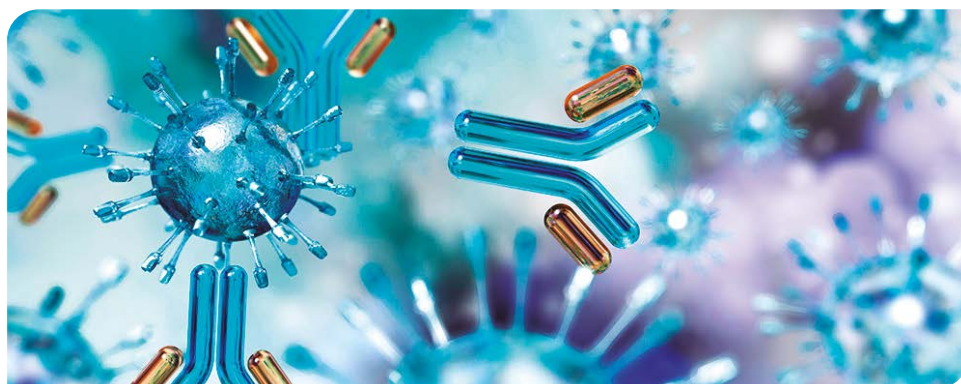
35

ACIDEZ TISULAR

Es una de las mayores características del tejido tumoral, difiere de la hipoxia y es consecuencia de la secreción de ácido láctico producido por el metabolismo de la célula transformada. En su génesis intervienen numerosos mecanismos bioquímicos (transportadores, bombas de iones, etc.) y favorece las metástasis, recidivas tumorales, el escape del sistema inmune (disminuye la activación de las células dendríticas y produce un estado de inflamación crónica del microambiente gracias a la síntesis y liberación de IL17A por las células T y macrófagos), la motilidad celular, la angiogénesis (vía IL8, HIF1 y VEGF) y la radio-resistencia por sus propiedades antioxidantes. Como consecuencia de la acidosis tisular, aumentan la secreción y activación de enzimas lisosomales a pH ácido, y la expresión de genes prometastáticos. Así, se activan proteasas (MMP9, MMP2, MMP8, catepsinas B, L y K, y peptidasas relacionadas con las calicreínas), se expresan genes (MMP9, PDGF, Nos, VEGFA, IL8), todo lo cual determina la destrucción de uniones célula-célula, la degradación de caderina E, mayor motilidad celular, superior potencial metastático, resistencia a la quimio y radioterapia

y activación de sistemas bioquímicos sensibles al pH (canales y bombas). La acidosis incrementa también el metabolismo de la glutamina y la beta-oxidación de los ácidos grasos. Un aspecto muy interesante desde el punto de vista bioquímico es el papel de la p53 en situaciones de acidosis.

Recientemente, se ha señalado la posible relación entre acidez tisular y activación de células mioepiteliales capaces de secretar proteasas degradantes de la matriz extracelular. Asimismo, el bajo pH tumoral favorece el escape del sistema inmune, por pérdida de los Ag HLA-clase I en la célula tumoral, haciéndola invisible a los linfocitos B y actúa como un escudo de protección global, de tal forma que los efectos inmunes antitumor se convierten en aliados. Además, la corrección de la acidez tumoral lleva a restablecer la respuesta inmune fisiológica y la recuperación de múltiples funciones antitumor, y de las células T y NK, así como y a la normalidad de los efectos inmunosupresores de ciertos componentes del estroma. Ello ha sugerido el posible uso clínico de antagonistas de la acidez como una nueva terapia.



36 ANGIOGÉNESIS

Es un proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de otros preexistentes. Si bien existe en condiciones normales (desarrollo embrionario, crecimiento, cicatrización, etc.), es un fenómeno fundamental para que un tumor pueda desarrollarse y crecer, no solo en su lugar de origen, sino también en las metástasis. Así, cuando adquiere un determinado tamaño, debe crearse su propia vascularización para que el aporte de nutrientes sea el adecuado a sus necesidades. La angiogénesis es necesaria para proporcionar oxígeno, nutrientes y células inmunes al tumor y para recoger los detritus celulares. Asimismo, las células tumorales salen del tumor primitivo y pasan a la circulación después de formarse estos vasos y pueden llegar a sus lugares metastáticos donde, asimismo, inducen una angiogénesis que les permite crecer.

Los tumores estimulan la angiogénesis mediante la secreción de ciertos factores de crecimiento que se unen a unos receptores tirosinquinasa presentes en la superficie del endotelio vascular, induciendo su crecimiento. Los más importantes son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGFb). **La familia del VEGF** incluye los siguientes miembros: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE y el factor de crecimiento placentario (PIGF), siendo el primero, conocido como VEGF, el más importante. Los efectos de estos factores varían y así: el VEGFA interviene en la angiogénesis normal y tumoral; el VEGFB en la vasculogénesis y activación de enzimas degradantes en las células endoteliales; el VEGFC en la linfangiogénesis y angiogéne-

sis tumoral; el VEGFD en la angiogénesis y el VEGFE en la angiogénesis y en la mitosis de las células endoteliales.

La angiogénesis conlleva las siguientes etapas: **A)** los factores secretados al exterior celular se encuentran con células endoteliales y se unen a receptores específicos situados en la membrana celular, activando los mecanismos de transducción de la señal que llegan al núcleo, permitiendo la síntesis de una serie de genes cuyos productos son necesarios para el crecimiento de nuevas células endoteliales; **B)** las células endoteliales activadas producen metaloproteasas de matriz (MMPs), que son liberadas al tejido circundante, rompiéndolo y permitiendo que aquellas puedan emigrar y dividirse formando túbulos que progresivamente se convierten en vasos sanguíneos maduros. Estos receptores de membrana tienen actividad tirosinquinasa intrínseca, hay diferentes tipos y según cual su subtipo y ligando, el resultado final será diferente. La interacción del VEGF con su receptor conlleva la activación de una serie de vías bioquímicas intracelulares: **A)** la del RAS que induce la proliferación celular y de ciertos genes; **B)** la de la FAK que conlleva la migración celular; **C)** la de la PI3K que activa la proliferación y supervivencia celular y **D)** la vía de la fosfolipasa delta responsable de la permeabilidad vascular y la proliferación.

El VEGFA se une al VEGFR1 y VEGFR2, mientras que el VEGF-B y el PIGF (factor de crecimiento placentario) solo se unen al VEGFR1. Este receptor puede, también, regular negativamente la angiogénesis. La unión del VEGFA con el VEGFR2 es crucial en la angiogénesis gracias a una señalización



coordinada de la proliferación de las células endoteliales, migración y reclutamiento de células progenitoras de las células endoteliales. El VEGFB parece ser necesario para la supervivencia vascular más que para la angiogénesis. Los factores VEGFR-C y VEGF-D se unen específicamente al VEGFR3 y regulan la linfangiogénesis. Los receptores VEGFR1 y VEGFR2 pueden cooperar y dependiendo del ligando, el efecto sobre la permeabilidad vascular y proliferación de las células endoteliales será distinta. El VEGFR1 induce la liberación de la MMP9 y la formación de metástasis.

En algunos tumores, el mecanismo de la angiogénesis se produce vía autocrina; es decir, la célula tumoral secreta los factores y posee los receptores. Muchos de los componentes involucrados en la angiogénesis tienen interés práctico, tanto desde un punto de vista diagnóstico como terapéutico. Así, el VEGF-C es un reflejo de la linfangiogénesis intra y peritumoral y se asocia con una mayor capacidad de invasión regional y pulmonar en los carcinomas mamarios. Asimismo, en estos últimos, el VEGF-A es expresado antes de la metastatización y así se favorece el transporte de las células tumorales hacia los ganglios linfáticos. Bioquímicamente, los receptores VEGF interrelacionan con las neurofilinas (NRP) 1 y 2. En los tumores mamarios la alta expresión de VEGFR1, VEGFR2 y neurofilina 1 se asocian con un peor comportamiento y evolución.

Otras sustancias relacionadas con la angiogénesis son las siguientes: **A) las angiopoyetinas** son otra familia de moléculas específicas de las células endoteliales que intervienen en el mantenimiento de los vasos, crecimiento y estabilización y unión a los receptores Tie. Existen cuatro tipos de angiopoyetinas: 1, 2, 3 y 4, y de los receptores Tie nos interesa el 2, expresado principalmente por el endotelio vascular y cuyos ligandos son las angiopoyetinas 1 y 2, con efecto estimulador e inhibidor de la angiogénesis respectivamente, y los "notch-cell". Se ha visto que el VEGF también activa al receptor Tie2; **B) el factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** es una familia de proteínas y de ellos el FGFalfa y el FGFbeta son inductores de la angiogénesis, estimulando la proliferación endotelial, migración y producción de colagenasas y activador del plasminógeno; **C) el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)** interviene reclutando pericitos que son necesarios para el desarrollo de capilares en los tumores y su efecto puede ser auto o paracrino; **D) el factor de crecimiento transformante beta (TGFBb)** tiene propiedades pro y antiangiogénica y a bajas concentraciones la potencia estimulando la síntesis de factores angiogénicos y proteasas, mientras que a altas concentraciones la inhibe. Su comportamiento se modifica durante la evolución tumoral.





▲ Tabla XVIII: Ejemplos de factores pro y antiangiogénicos

FACTORES PRO-ANGIOGÉNICOS	FACTORES ANTI-ANGIOGÉNICOS
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Angiostatina
Factor de crecimiento de fibroblastos	Vasostatina
Factor de necrosis tumoral	Endostatina
Factor de crecimiento epidérmico	Angiorestatina
Factor de crecimiento de hepatocitos	Anti-trombina
Angiopoetina-1 y 2	Calreticulina
Interleucina-1 β ,8	PEX
Activador de plasminógeno urocinasa	Trombospondina-1,2
BV8	Semaforina 3F
Integrinas	Interferon-alfa, beta y gamma
Metaloproteasas de la matriz	IL-10, IL-4, IL-12 e IL-18
Factor de crecimiento insulínico tipo 1	Prolactina
Factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1)	Meth1 y 2
mTOR	Inhibidores tisulares metaloproteinasas
VE-cadherina	Factor inhibidor de cartilago
	Angiopoyetina, sNRP, sFLT-1, Fragmento SPARC

 Adaptado de:
Jimeno García E, 2016

37 APOPTOSIS

Es una forma de muerte celular que se caracteriza por afectar a determinadas células, no siempre contiguas o en una área tisular. Su duración depende del tejido, es un fenómeno opuesto a la necrosis, ocurre en el tercio final de G1 (para impedir el paso de ADN dañado a las células hijas) y en G2 (para que células que no llegaron a la madurez puedan entrar en mitosis). La membrana celular no se destruye; es un proceso

silencioso, sin inflamación, hay cambios en el citoplasma y núcleo, los fagocitos captan toda la célula y pueden intervenir las células vecinas. La necrosis, otra forma de muerte celular, es un proceso pasivo, accidental y progresivo, genera un daño irreversible y es desencadenado por cambios ambientales como isquemia, traumatismos o temperaturas extremas (**Ver Tabla XIX**).

▲ Tabla XIX: **Características generales de la muerte por apoptosis y necrosis**

APÓPTOSIS	NECROSIS
Muerte fisiológica	Muerte no fisiológica
Proceso muy regulado y controlado	Proceso no regulado
Se produce durante el desarrollo	No se produce en aquel
Inducida por estímulos intra y extracelulares	Inducida por un daño celular o tisular
Proceso energéticamente activo y requiere la biosíntesis de proteínas	Energéticamente pasivo
Hay un orden específico de procesos: condensación de cromatina, fragmentación internucleosomal del ADN genómico, mantenimiento estructural de orgánulos	La célula se hincha, se lisan los orgánulos celulares y se desintegra de forma desordenada
Mantenimiento de la membrana plasmática, el contenido celular queda englobado en los cuerpos apoptóticos, no hay liberación del contenido celular	Se rompe la membrana, se libera el contenido celular al exterior
No hay inflamación	Hay inflamación
Participación activa de componentes celulares y degradación por las caspasas	Proceso pasivo
Fagocitosis de cuerpos apoptóticos	Lisis celular y daño a las células vecinas



Adaptado de:

Lizarbe Iracheta M^aA, 2007

Biológicamente, la apoptosis puede iniciarse por dos vías: **A)** extrínseca a través de la activación de receptores de membrana que se unen a ciertos ligandos como FAS, TNFalfa, Apo3 y Apo2 y **B)** intrínseca o mitocondrial, donde intervienen una serie de factores entre los que destacan la familia bcl2 y ciertas caspasas. Tras su liberación, a través de la membrana mitocondrial, el citocromo C se une a apaf1 y a la procaspasa 9 (apoptosoma) que activa la procaspasa 9 y el proceso de degradación celular. En la familia bcl2 podemos distinguir las antiapoptóticas (bcl2, bcl-xl, Mcl-1, Bcl-w, A1/BF1, BclB/Bcl2L10) que inhiben la formación de poros en la membrana y las proapoptóticas (Bax, Bak, Bok/Mtd, Bid, Bim, Pma, Noxa,

Bad, Bmf, Hrk, Bik) capaces de producir el poro liberador del citocromo C mitocondrial.

Las **caspasas** son enzimas proteolíticas que se sintetizan y liberan en el citosol en forma de procaspasas (inactivas). Hay varios tipos que se especializan en diferentes tipos de proteínas rompiéndola en los lugares aspartato. En la vía extrínseca se activa la caspasa 8, que estimula la caspasa 7 (deshidratación citoplasmática), la caspasa 3 (formación de cuerpos apoptóticos, fragmentación ADN y condensación de la cromatina), que a su vez estimula la caspasa 6 (fragmentación nuclear). En la vía intrínseca intervienen las caspasas 9 y 3. Especial interés tiene esta última, ya que



activa la endonucleasa CAD, que degradará la cromatina.

Es un fenómeno biológico asociado a numerosos procesos, ya sea cuando está **augmentado** (enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, degeneración cerebelosa; enfermedades hematológicas como anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, linfocitopenia TCD4, daño tisular infarto de miocardio, riñón poliquistico, hepatopatía alco-

hólica; otras: SIDA) o **disminuído** (cáncer: leucemias, linfomas, gliomas, neuroblastomas, colon, ovario, mama, hígado, próstata, hormonodependientes; enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, glomerulonefritis autoinmune, miastenia gravis; enfermedades inflamatorias: asma bronquial, enfermedad inflamatoria intestinal; infecciones víricas: herpesvirus, poxvirus, etc).

Lo importante es que algunos de sus componentes biológicos son factores pronósticos en la clínica diaria (bcl2).

38

SENESCENCIA - ACTIVIDAD TELOMERASA

La senescencia celular se define como la capacidad limitada de las células para poder dividirse más de un número determinado de veces. Cuando se escapan de dicho proceso, las células adquieren la inmortalidad. Para explicarla, adquieren especial relevancia los telómeros cromosómicos, que son estructuras especializadas, situadas en los extremos de los cromosomas y que se acortan con cada división celular, de tal modo que, llegado a un límite, las células ya no pueden dividirse más. Las células de la línea germinal lo solucionan expresando una actividad telomerasa que compensaría dicha pérdida, pero esto no pueden hacerlo las células somáticas. Lo importante es que como consecuencia de la actividad telomerasa se insertan repeticiones teloméricas (TTAGGG) que protegerían el final del cromosoma del reconocimiento para su destrucción y ruptura, por lo cual las células se dividirían indefinidamente, favoreciendo la inestabilidad cromosómica y un posible tumor.

Como integrantes del mecanismo bioquímico merecen destacarse la TEP1, proteína asociada a la telomerasa y la hTERT, que es

la subunidad catalítica (transcriptasa inversa telomerasa). Esta es una proteína grande de 1132 aa y que se expresa en más del 85 % de todos los tumores, mientras que no lo hace o sí a expresiones muy discretas en las células normales. Recientemente se ha visto la existencia de epitopos de la misma en las células tumorales y que puede servir como diana para nuevas opciones terapéuticas. Los telómeros están implicados en numerosas funciones celulares relacionadas con la estabilidad de los cromosomas y la división celular, y como hemos dicho permiten escapar de la senescencia. También, la actividad telomerasa juega un importante papel en la proliferación celular y en la supervivencia bajo condiciones de estrés, donde su presencia en las mitocondrias puede ser vital. Es decir, existen funciones extrateloméricas de la telomerasa. Asimismo, tiene una estrecha relación con la respuesta celular a las radiaciones ionizantes. La edad es fundamental, pero existen patologías asociadas a este proceso biológico como son el cáncer, diabetes, enfermedades cardiológicas, enfermedades inmunes y la disqueratosis congénita. También ciertos factores que se rela-



cionan con el estilo de vida conectan con los telómeros, como son el hábito tabáquico, la obesidad, el estrés, ejercicio y la dieta.

La actividad telomerasa se aprecia en el 73 % de los tumores mamarios *in situ* y en el 100 % de los invasivos.

39

LA REPROGRAMACIÓN METABÓLICA CELULAR

Las células tumorales se caracterizan por mostrar un metabolismo glucídico diferente al de la mayoría de los tejidos como consecuencia de numerosos factores celulares y microambientales. En condiciones normales la glucólisis aeróbica prevalece; sin embargo, en situaciones de hipoxia, se incrementa la glucólisis anaeróbica, que produce 18 veces menos ATP por molécula de glucosa y suele asociarse con una mayor proliferación e inflamación.

En los tumores predomina la glucólisis anaeróbica y su ineficacia energética se compensa con un mayor flujo de glucosa. De acuerdo con Kroemer y cols. existen varias razones por las cuales una captación de glucosa aumentada o la vía anaeróbica constituyen una ventaja para el crecimiento de la célula tumoral. Destacan las siguientes: **A)** las células tumorales generan, entre otros, ácido láctico, el principal producto final de la glucólisis anaeróbica. Esta situación de acidez en el microambiente favorece la inva-

sión tumoral y disminuye la inmunidad frente al tumor. El lactato producido por la célula tumoral también puede ser captado por las células estromales (vía los transportadores MCT1 y MCT2) para regenerar piruvato, que, a su vez, puede ser utilizado para la fosforilación oxidativa. Todo ello genera un micro-sistema en que los componentes anaeróbicos (células tumorales) y aeróbicos (células estromales no tumorales) establecen vías/interacciones metabólicas para que el tumor pueda crecer y sobrevivir; **B)** los tumores pueden metabolizar glucosa a través de la vía de las pentosas para generar NADPH, lo que incide directamente en las defensas antioxidantes del microambiente hostil. Asimismo, el NADPH puede contribuir a la síntesis de ácidos grasos; **C)** las células tumorales pueden usar productos intermedios de la vía glucolítica para reacciones anaeróbicas. Así pues, todo el metabolismo, pero especialmente la glucólisis y el ciclo de Krebs, está reorganizado para aumentar las reacciones ligadas al crecimiento y proliferación tumoral.

La reprogramación metabólica de la célula tumoral determina las siguientes características:

- 1 **Autosuficiencia en las señales de crecimiento:** Principalmente merced a receptores con actividad intrínseca tirosinquinasa y las vías ERK y PIK3. Ambas convergen para activar a mTOR y estimular el crecimiento de la célula tumoral y las reacciones anabólicas como la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos; también se produce la inhibición de la beta oxidación.
- 2 **Evasión de la apoptosis:** Este hecho es crucial para la transformación tumoral y la resistencia a la quimioterapia. La célula tumoral muestra resistencia a la permeabilidad de la membrana mitocondrial y a ello contribuye la hexoquinasa/VADC activada por la Akt.



- 3 **Potencial replicativo ilimitado:** La célula tumoral tiene perdidos o mutados genes inductores de la senescencia, como la p53. Esta alteración génica favorece la glucólisis anaeróbica e inhibe la fosforilación oxidativa.
- 4 **Aumento de la angiogénesis:** Hay sobreexpresión de VEGF como resultado de la activación de las vías de transducción de la señal (ERK y PIK3) y cuyo efecto es potenciado por la hipoxia.
- 5 **Invasión tumoral y metástasis:** En esta característica interviene el HIF1a, cuya activación favorece la pérdida de caderina E, requerida para mantener los contactos intercelulares dentro del epitelio y que desaparece durante la transición epitelio-mesénquima. El HIF1a también potencia la expresión del oncogén met y del TWIST, que modulan la transición epitelio-mesénquima e inducen dos proteínas (CXCR4 y LOX) que juegan un importante papel en las metástasis. Asimismo, la acidificación del microambiente, consecuencia de la alta producción de lactato, potencia la acción de catepsinas y otras metaloproteasas que degradan la matriz extracelular.
- 6 **Escape del sistema inmune:** El microambiente tumoral inhibe la función del sistema inmune como los linfocitos T y las células NK, mientras que atraen células inflamatorias que participan en la progresión tumoral. Merecen destacarse los marcógrafos asociados a tumores que hemos tratado anteriormente.

En conclusión, el metabolismo de la célula tumoral es preferentemente vía glucólisis anaeróbica, productora de lactato, aun en presencia de O_2 tisular adecuado. La ineficacia energética de esta vía (2 mol ATP/mol de glucosa vs 36 mol ATP/mol glucosa de la glucólisis aeróbica), es compensada con una mayor expresión de GLUTS, y una superior captación de glucosa. Asimismo, el 30 % de la energía se logra vía el metabolismo de la glutamina.

40

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

Se realiza a través de dos familias de proteínas de membrana: SGLT y GLUT.
Se caracterizan por:



ESPECIFICIDAD: Cada uno es específico para una sustancia o un grupo muy relacionado entre sí



SATURACIÓN: La capacidad de transporte puede alcanzar la saturación si todos los transportadores están ocupados



COMPETITIVOS: Si transportan varias sustancias, tendrá preferencia la que esté a mayor concentración



40.1 SGLTS

Los **SGLTS** son transportadores de glucosa acoplados a sodio (**co-transportadores de Na⁺ y glucosa**) y se expresan preferentemente en los epitelios que absorben (intestino delgado) y reabsorben (túbulo renal) nutrientes. Hay seis subtipos y el 1 es el principal transportador de monosacáridos (glucosa, galactosa y manosa), estructuralmente forma 14 alfa-hélices que cruzan la membrana otras tantas, se localiza en la membrana apical de la célula intestinal y transporta 2 iones de Na⁺ y una molécula de glucosa a un ritmo de 1,000 moléculas/segundo. El mecanismo bioquímico

se realiza en cuatro fases: **A)** unión de dos iones Na⁺ al cotransportador; **B)** se producen cambios en la conformación del receptor que permiten la unión de una molécula de glucosa; **C)** hay otra reorganización del transportador que lleva el Na⁺ y la glucosa hacia la cara citosólica del transportador y **D)** liberación de glucosa y luego del Na⁺ al citosol. El SGLT 2 y 3 transportan glucosa, el 4 inositol, el 5 yodo y el 6 diferentes vitaminas. El SGLT1 está sobreexpresado en los carcinomas mamarios HER2⁺ y puede considerarse como un nuevo biomarcador de este subtipo tumoral.

40.2 GLUTS

Los **GLUTS** (**transportadores de glucosa**) se expresan en todas las células del organismo y permiten movilizar la glucosa de un lugar a otro, y lo hacen a favor de su gradiente, por lo que se trata de una difusión facilitada. Incluyen numerosos miembros que se agrupan en tres familias: **A)** Clase I: formada por los GLUTS 1, 2, 3 y 4; **B)** Clase II con los GLUTS 5, 7, 9 y 11; **C)** Clase III: con los GLUTS 6, 8, 10, 12, 13 (HMIT 1 ó transportador de mioinositol y 14. Todos los GLUTS tienen algunos hechos comunes como las 12 alfa-hélices transmembrana, ciertas partes glucosiladas y algunos dominios conservados relacionados con la translocación de la glucosa al interior de las células. Los GLUTS 1 y 3 son los transportadores con mayor afinidad por la glucosa y esto hace que se localicen en los tejidos o células que dependen exclusivamente de aquella para su funcionamiento, destacando al respecto el sistema nervioso o las células embrionarias.

Los monosacáridos de la dieta (glucosa, galactosa y fructosa) se absorben en el duodeno y parte superior del yeyuno. El proceso es el siguiente: **1.-** La glucosa y galactosa

entran en las células epiteliales intestinales en contra de sus gradientes de concentración por un mecanismo de co-transporte dependiente de sodio. **2.-** El ion sodio proporciona la fuerza motriz para el movimiento de la glucosa al interior celular y ello se efectúa por la bomba de Na⁺/K⁺ que utiliza ATP (trifosfato de adenosina) como fuente de energía. **3.-** El Na⁺ que entró con la glucosa es bombeado luego al exterior celular, manteniéndose el gradiente de entrada de este ión. **4.-** La glucosa, fructosa y galactosa se mueven posteriormente hacia los vasos sanguíneos intestinales pasando estos por difusión a través del GLUT 2, un transportador de baja afinidad y alta capacidad de transporte, **5.-** La fructosa se absorbe por difusión independientemente de Na⁺ a través del GLUT 5 y pasa a la circulación como los otros monosacáridos.

En la célula tumoral merecen destacarse el GLUT 1 (transportador de glucosa y galactosa, el más ampliamente distribuido en el ser humano, tiene una alta afinidad por la glucosa y puede transportarla a cualquier concentración y es sobreexpresado en mu-



chos tumores), GLUT 3, GLUT 5 (transportador específico de fructosa y muy expresado

en células de cáncer de mama) y GLUT 6 (transportador de glucosa).

41

LA GLUTAMINA (ÁCIDO GLUTÁMICO)

Es el aminoácido más abundante en la sangre y células, representando el 61 % de los presentes en el músculo esquelético. No es un aminoácido esencial, pues puede ser sintetizado por el propio organismo, pero en ciertas situaciones extremas aumenta su demanda y se convierte en esencial, por lo que ha recibido el nombre de aminoácido esencial condicional. Las células del organismo pueden sintetizar glutamina *de novo* gracias a la glutamina sintetasa que cataliza la reacción entre glutamato y amonio para que se forme el aminoácido. Esta enzima se expresa en todos los tejidos, pero especialmente en hígado, cerebro y músculo, y hay muchos factores que la estimulan, resaltando el regulador transcripcional YAP, que hemos visto al hablar de la metástasis ganglionar.

Junto a la alanina transporta la mitad de nitrógeno de los aminoácidos circulantes y es vital en situaciones muy graves del organismo, como la sepsis, etc. Asimismo, es fundamental en el transporte de carbono, el cual junto al de nitrógeno, garantiza los precursores de todas las macromoléculas, como los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Es precursor de la glutatión peroxidasa (enzima antioxidante) y su metabolito alfa-cetoglutarato interviene en el ciclo de Krebs y genera dioxigenasas que modulan la síntesis de proteínas y el ADN.

Nos interesa resaltarla aquí, por su relación con los tumores, pues su metabolismo representa el 30 % de la energía generada por la célula tumoral, existiendo una correlación

directa entre la actividad de la glutaminasa y el grado de proliferación celular neoplásico. Estas incorporan grandes cantidades de este aminoácido con una mayor intensidad y se establecen interrelaciones entre el tumor con el tejido adiposo (libera ácidos grasos), hígado (aporta glucosa y recibe lactato) y el músculo (aporta glutamina). Parece ser que el consumo de glutamina se relaciona inversamente con la disponibilidad de glucosa y de ácidos grasos, aunque en menor medida. Sería pues un mecanismo de supervivencia.

Hay diferentes transportadores de glutamina en la membrana plasmática entre los que se incluyen los receptores SLC (SLC1, SLC6, SLC7, SLC36 y SLC38), siendo el más importante el ASCT2 (SLC1A5), que está sobreexpresado en diversos tipos de tumores, como el triple negativo de mama. Su inhibición farmacológica reduce la captación de glutamina, lo que conlleva un menor crecimiento del tumor, aunque se ha visto que su inhibición determina la inducción de SNAT1 y SNAT2, dos transportadores que mantienen la captación de glutamina en la célula transformada.

Se puede dar como fármaco en pacientes con tumores, pues restaura la función de la células NK y el metabolismo proteico del paciente, y mejora la eficacia de ciertas terapias. Ya se han realizado estudios PET/TAC con 18F-(2S,4R)4-fluoroglutamina en sujetos sanos y pacientes con diferentes tumores con un comportamiento distinto frente a la 18F-FDG y con dinámicas dependientes del tipo de neoformación.



42

PLASTICIDAD METABÓLICA

En el proceso de metastatización intervienen numerosos factores como la transición epitelio-mesénquima, las interrelaciones de las células que se localizan en el estroma, los exosomas procedentes de las células transformadas que contienen diferentes componentes como miARN, ARNm, que perfilan el nicho prometastático, y las propias mutaciones *driver* que tiene la célula tumoral. A todo ello hemos hecho referencia en diversas partes de este libro. Recientemente, se ha visto que el metabolismo y diferentes metabolitos influyen en todo el proceso, surgiendo el concepto de **plasticidad metabólica**, que refleja **1)** la adaptación de ciertas células tumorales iniciales al ambiente que le rodea, donde destacan las células vasculares, los fibroblastos asociados a tumores y las células grasas (adipocitos). Aquella se logra intercambiando metabolitos y se definen las células iniciadoras del proceso metastático; **2)** durante la invasión local y

el paso a la circulación, hay una supervivencia metabólica de ese pequeño grupo de células tumorales que culminarán el proceso metastático; asimismo, liberan a través de exosomas sustancias necesarias para ir preparando el nicho metastático y **3)** las células colonizan los diferentes órganos y mediante adaptaciones metabólicas crecen en ellos. En todo este proceso evolutivo adquiere un gran valor el metabolismo lipídico y la conexión entre ciertos componentes metabólicos y las vías epigenéticas, que inciden directamente en la heterogeneidad de las **células stem tumorales** (síntesis *de novo* de ácidos grasos, de fosfatidil etanolamina y lisoPE).

Muchas de las sustancias que intervienen en el metabolismo pueden ser analizadas como marcadores en lo que se denomina **metabolómica**, donde destaca el papel del colesterol, sus transportadores, metabolitos y enzimas involucrados en el proceso.

43

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Son proteínas localizadas en la superficie celular que intervienen, como su nombre indica, en los diferentes tipos de adhesión celular (célula-célula, célula-MEC (matriz extracelular)), ya sea en condiciones fisiológicas como patológicas. Debemos destacar que estas moléculas sirven, no solo para fijar las células, sino también para que se puedan mover por el tejido (reptando)

y como un medio de comunicación entre ellas, pues poseen la propiedad de transducir señales al interior celular. Asimismo, las células controlan la adhesión modificando el tipo, la cantidad y la activación-inactivación de dichas moléculas. Hay un gran número de ellas, pero la mayoría pertenece a una de estas cuatro familias, basadas en su homología estructural:

43.1 ADHESIÓN CÉLULA-MATRIZ EXTRACELULAR

Incluye las **INTEGRINAS**, receptores de membrana que actúan como puentes en las interacciones célula-célula, pero predominantemente en las existentes entre la célula y la matriz extracelular. Son heterodímeros, con una cadena alfa y otra beta ligadas entre sí de forma no covalente. Cada una tiene tres dominios: intracelular, extracelular globular que se une al colágeno, fibronectina y laminina, y uno intramembrana en íntima conexión con los lípidos de la misma. Una integrina puede unir varios ligandos y un ligando puede unirse a varias integrinas. En su parte citoplas-

mática se relaciona con ciertas proteínas del citoesqueleto (talina y alfa actina), lo que puede modificar el comportamiento celular, y juegan un gran papel en las adhesiones focales.

Forman una gran familia que puede clasificarse en varias subfamilias; cada una tiene una cadena beta distinta y una cadena alfa que es compartida por todas. Destacan las VLA, integrinas leucocitarias y las citoadhesinas (**Ver Tabla XX**) e intervienen en la proliferación, diferenciación y muerte celular.

▲ Tabla XX: Familias de las integrinas

TIPO	LIGANDO
VLA (cadena beta1)	
VLA1	Laminina, colágeno
VLA2	Colágeno, fibronectina
VLA3	Laminina, colágeno, fibronectina
VLA4	VCAM-1, fibronectina
VLA5	Fibronectina
VLA6	Laminina
VLA7	Laminina
Integrinas Leucocitarias (cadena beta 2)	
LFA1	ICAM1, ICAM2, ICAM3
Mac1	ICAM1, fibrinógeno
p150/95	C3bi, fibrinógeno
Citoadhesinas (cadena beta 3)	
VNR	Fibronectina, vitronectina, Von Willebrand
Glicoproteína lib/IIla plaquetaria	Vitronectina, fibronectina, Von Willebrand



43.2 ADHESIÓN CÉLULA-CÉLULA

Las integrinas pueden efectuar este hecho biológico, pero son más importantes las siguientes:

43.2.1 CADERINAS

Son moléculas calcio-dependientes como las integrinas e intervienen en las uniones celulares dentro de un tejido (diferentes capas) y en la migración de las mismas. Forman uniones homotípicas; es decir, reconocen a otras caderinas, pueden asociarse lateralmente, tienen un importante papel en

los desmosomas y se dividen en clásicas y desmosomales. Destacan la N-caderina, que se expresa en el tejido nervioso y la E-caderina, presente en los epitelios y de gran interés en el diagnóstico del carcinoma lobulillar mamario.

43.2.2 SELECTINAS

Son glucoproteínas calcio-dependientes, de localización transmembrana, que intervienen en la adhesión entre células circulantes (linfocitos, células inflamatorias, tumorales, etc.) y el endotelio vascular. Forman uniones heterofílicas, ya que se unen a moléculas de diferente tipo en la otra célula, entre los que destacan ciertos azúcares. Hay tres subtipos: **L-selectina**

(el ligando es GlyCAM1 y se localizan en los leucocitos, neutrófilos y monocitos), **E-selectina** (el ligando es el sialil-hidratos de carbono del grupo Lewis X ó A y se localizan en las células endoteliales activadas por citocinas) y **P-selectina** (el ligando es el mismo que en la E-selectina y se localizan en gránulos de las plaquetas y células endoteliales).

43.2.3 SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Es un amplio grupo de sustancias de la superficie celular y también pueden estar en forma soluble. Comparten un dominio de tipo inmunoglobulina de una longitud de 90-100 aminoácidos y forman uniones homofílicas con inmunoglobulinas presentes en las células vecinas. Incluye los receptores antigénicos de las células T y B, moléculas del sistema de histocompatibilidad I y II, y moléculas de adhesión presentes en los endotelios vasculares (ICAM1, ICAM2, ICAM3, VCAM-1) y la molécula de adhesión de la célula neural (NCAM) entre otras. Tienen un papel principal en la pre-

sentación y reconocimiento antigénico, activación linfocitaria y la respuesta inmune.

Relacionado con esta superfamilia está el antígeno carcinoembrionario (CEA), marcador tumoral utilizado habitualmente en la clínica diaria y con funciones biológicas de adhesión homo y heterotípica, interrupción polarización tisular, inhibición de la apoptosis de células que han perdido el anclaje a la MEC, anoikis (muerte celular por pérdida de la unión a lo que le rodea) e inhibición de las funciones de los linfocitos T y B.



Incluyen las **occludinas y claudinas**, que forman las denominadas “uniones estrechas” y las **mucinas**. Estas últimas ejercen en condiciones normales un papel protector de los tejidos epiteliales, modulando la adhesión y señalización. Se han descrito más de 20 y en su estructura bioquímica destaca un gran número de secuencias repetidas que difieren según cuál sea la mucina. Pueden clasificarse en dos grandes grupos: **A)** de membrana (MUC1, MUC3, MUC4, MUC11, MUC12) y **B)** secretoras

(MUC2, MUC5AB, MUC5B, MUC6, MUC7) y durante la transformación tumoral experimentan cambios (pérdida glicosilación y aberrante) que afectan a la polaridad y adhesión celular, lo que favorece la invasión local y a distancia; por ello, pueden ser utilizadas como biomarcadores. Uno de los más utilizados es la MUC1 (CA15,3) que inhibe la degradación del EGFR y actúa como un cofactor transcripcional con la expresión aberrante de ciclina D1, siendo muy útil en los carcinomas mamarios.

44

PROTEASAS

Conocidas también como peptidasas, son enzimas que rompen proteínas mediante la hidrólisis de sus enlaces peptídicos. Sabemos que el gen de la proteasa se transcribe a su ARNm, luego este se traduce dando el zimógeno y, por último, este se activa surgiendo la proteasa, que puede ser activa o bien inactivarse (mediante los inhibidores) o degradarse por proteólisis. Su número oscila entre 600 y 700 en un ser superior y representan el 1-2 % de todo el genoma. Sus funciones son muy variadas y en los últimos

años se han incrementado notablemente, relacionándose muchas con el cáncer. Pueden ser extracelulares (solubles o unidas a la membrana), intracelulares e intramembrana.

Se pueden clasificar, en función del residuo o cofactor esencial en la catálisis, del siguiente modo: serinproteasas, cisteinproteasas, asparticoproteasas, treoninproteasas y metaloproteasas, que luego han sido subdivididas en familias y subfamilias. (<http://merops.sanger.ac.uk>).

44.1

SERINPROTEASAS

Se relacionan estrechamente con el crecimiento y diferenciación, destacando los **activadores del plasminógeno** (tipos uroquinasa y tisular), la **matriptasa** y la **tripsina**. Recientemente, se ha visto que las proteasas pericelulares pueden comunicarse directamente con las células merced a

la activación de un tipo de receptores transmembrana relacionados con la proteína G y que se denominan receptores activados por proteasas (PAR). Uno de ellos es el PAR2, sobreexpresado en tumores avanzados y que se activa por una serinproteasa tipo tripsina.



44.2 CISTEINPROTEASAS

Se localizan en los lisosomas (**catepsinas B, L, H y S**) o en el citosol (**calpaínas**), y pueden ser secretadas en determinadas condiciones. Actúan en el metabolismo proteico intracelular y en la activación de moléculas de ciertas vías de señalización celular y en la degradación proteica extracelular.

Muchas son utilizadas en oncología. Sus inhibidores son las cistatinas, destacando la C, de valor en ciertas situaciones clínicas inflamatorias y tumorales. Participan en la destrucción y remodelación del tejido conectivo y la membrana basal.

44.3 ASPARTILPROTEASAS

El representante más conocido de estas enzimas es la **catepsina D**, de localización lisosomal, que degrada proteínas a un pH ácido y ampliamente utilizada como biomarcador en los carcinomas mamarios. Otras funciones son el procesamiento de antígenos, proliferación y renovación tisular y la activación de prohormonas.

Podemos destacar el **pepsinógeno C**, con distribución más restringida y presente en el 40 % de los carcinomas mamarios, comportándose como un marcador de buen pronóstico, y la **proteína del líquido quístico mamario 15** (GCDFP-15), cuyo sustrato es fibronectina y con utilidad como marcador de diferenciación apocrina.

44.4 TREONINPROTEASAS

Degradan proteínas a través de un complejo sistema bioquímico. Se llaman proteasomas

y la más conocida es la 26S.

44.5 METALOPROTEASAS DE MATRIZ

Denominadas matrixinas, se conocen más de 200, e intervienen en numerosas funciones biológicas relacionadas con los tumores, pues pueden degradar todos los componentes de la matriz extracelular. y lo interesante es que algunas (MMP1, MMP9, MMP10, MMP11 y MMP13) están sobreexpresadas en casi todos ellos, mientras que otras (MMP3, MMP7, MMP12 y MMP14) lo están en un porcentaje medio-alto de los mismos; otras (MMP2, MMP7, MMP23B, MMP27 y MMP28), por el contrario, están

infraexpresadas en determinados tumores. (Ver **Tabla XXI**). Es decir, no siempre un aumento de la enzima se asocia directamente con la carcinogénesis.

Su expresión es heterogénea y se pueden definir patrones que agrupan a algunas de ellas. Las metaloproteasas forman parte de una gran familia (metzincinas) que incluyen además las astacinas, ADAMs, serralisinas y meprin. (Para más detalles, ver Bond y cols.).



▲ Tabla XXI: **MMPs y cáncer**

DENOMINACIÓN	MMP
Colagenasas	1, 8 y 13
Matrilisinas	7, 26
MetaloeLASTasa	12
Estromelisinias	3, 10 y 11
Gelatinasas	2,9
Enamelisina	20
Tipo membrana	14, 15, 16, 17, 24 y 25
Otras	19, 21, 23A, 23B, 27 y 28

 Adaptado de:
Gobin E y cols. 2019

Merece destacarse que: **A)** la MMP1 y MMP13 están altamente expresadas en la mayor parte de los cánceres; **B)** la MMP7 lo está en los cánceres de colon; **C)** la MMP28 está hipoexpresada en muchos tumores (escamosos y adenocarcinomas pulmonares; **D)** tienen valor diagnóstico MMP11 y MMP12 (escamoso de pulmón, esófago), MMP11, MMP28 y MMP7 (colon) y **E)** los polimorfismos de la MMP3 como marcadores pronósticos.

Sus inhibidores se llaman TIMP y se han descrito cuatro tipos: TIMP1, TIMP2, TIMP3

y TIMP4, siendo ellos y ciertas MMPs de utilidad en la nefropatía diabética, aneurismas aórticos, cáncer, inflamación, procesos pulmonares crónicos obstructivos, malaria, enfermedades del SNC, cardíacas e infecciosas. En relación con los inhibidores de los diferentes tipos de proteasas, merece destacarse que pueden actuar sobre varias proteasas y, por ello, su número es inferior al de aquellas: 105 vs > 600. En ocasiones, ciertos miARN actúan sobre algunas MMP e inhiben su efecto; por ejemplo el miARN 125b y la MMP11 en el cáncer de mama.

44.6

EL DEGRADOMA DE PROTEASAS

Fue definido por López Otín y Overall en el año 2002 y hace referencia al repertorio completo de proteasas presentes en el genoma de un organismo dado, siendo las metaloproteasas las más abundantes (33 %), seguidas de las serin (31 %) y cistein (27 %), y a mucha distancia de las treonin (5 %) y aspartilproteasas (4 %). En clínica tiene in-

terés su comparación entre sujetos normales y con ciertas patologías, en aras de un diagnóstico, pronóstico o terapéutico, incluidas enfermedades hereditarias, de las que se han descrito más de 100. Hay una web sobre la base de datos del degradoma: <http://degradome.uniovi.es>



45

LA METASTATIZACIÓN GANGLIONAR

En los pacientes con tumores, los vasos linfáticos experimentan cambios que afectan a su formación (linfangiogénesis) y a su remodelación- alargamiento, hechos que facilitan la metastatización. El objetivo de la célula tumoral es escapar del sistema inmune y obviar su destrucción. En el proceso metastático ganglionar podemos distinguir académicamente tres fases:

- A) Inmunosupresión.
- B) Linfangiogénesis.
- C) Preparación del ambiente (nicho premetastático).

A En la fase de **inmunosupresión**, el tumor libera moléculas que buscan la inmunosupresión de las células de los linfáticos de drenaje del tumor, células dendríticas, T efectoras, propias del tumor y de los ganglios linfáticos, modificando la adhesión celular. Entre las moléculas involucradas en esta fase, merecen destacarse la **SP1** (esfingosina 1-fosfato), presente en las células

endoteliales linfáticas, secretada a la linfa y que potencia la salida de linfocitos, y cuyo bloqueo suprime las metástasis, y la **PDL1** (ligando de muerte programada 1), que se une a PD1 (receptor inhibitor de las células T), y potencia la tolerancia a los antígenos tumorales, merced a un menor efecto de los linfocitos T CD8.

B En la fase de **linfangiogénesis**, el tumor sintetiza y libera factores solubles que van a unirse a receptores tirosinquinasa presentes en la membrana de las células endoteliales linfáticas, provocando la formación de nuevos vasos, la remodelación de los existentes y un aumento del flujo intersticial, lo que provoca una mayor migración de células tumorales a los vasos linfáticos. El mecanismo bioquímico conlleva: la liberación de sustancias (nos interesan resaltar los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), unos receptores tirosinquinasa (VEGFR) moleculares que determinan la proliferación (vía RAS), migración celular (Fak), migración y supervivencia (PIK3) y permeabilidad vas-

cular (fosfolipasa). En la formación de vasos linfáticos intervienen el VEGFR3 y los VEGF C y D. El VEGFC determina un aumento de los linfáticos colectores y del flujo linfático, y protege a las células tumorales del sistema inmune, mientras que el VEGFD potencia un aumento de los linfáticos colectores de drenaje. También ambos potencian la densidad de vasos linfáticos en los ganglios, la formación del nicho linfovascular y el transporte de las células tumorales al ganglio linfático. Otro factor importante es el VEGFA que moviliza células derivadas de la médula ósea y su acúmulo en los nichos metastáticos merced a la inducción de citocinas proinflamatorias como la S100A8 y S100A9.

Paralelamente, hay otros fenómenos biológicos de gran valor: la existencia de ciertos receptores expresados por las células tumorales u otras y la liberación de quemocinas desde las células endoteliales y ganglios linfáticos, que facilitan los movimientos aquellas. Así, el VEGFC potencia la síntesis de la quemocina **CCL21** por las células endoteliales linfáticas y esta potencia la atracción de células tumorales, T y dendríticas CCR7+. También incrementa la síntesis de **CXCL12** por las células endoteliales linfáticas y esta la migración de células CXCR4 +, y CCR8+ que controlan el paso de células tumorales a los linfáticos. Los factores VEGFD y VEGFA determinan un aumento de los linfáticos colectores de drenaje, que es necesario para la metastatización ganglionar y a distancia. A nivel práctico, sabemos que

el VEGFC, VEGFD, la proliferación endotelial linfática y la densidad de vasos sanguíneos son marcadores de metástasis linfáticas con utilidad clínica. En la activación del VEGFC interviene muy activamente el TGFb1.

La inhibición del VEGFR3 paraliza la formación de nuevos linfáticos y reduce la formación de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia. Otros factores que tienen una acción linfangiogénica son el PDGF-BB, FGF2, VEGFA, IGF1, HGF y COX2. También se ha visto que el VEGFR2 incrementa el diámetro de los vasos linfáticos, que la célula progenitor linfática se caracteriza por ser CD34+/CD133+/VEGFR3+ y que los macrófagos CD11b+/LYVE-1+ pueden contribuir a formar vasos linfáticos.

En la **formación del nicho prometastático**, la célula tumoral secreta sustancias, vía exosomas, que acondicionan el nicho donde la célula tumoral va a metastatizar. Entre estos factores, podemos destacar el VEGFC, VEGFD, células reticulares fibroblásticas de ganglio linfático, citocinas que se unen a ciertos receptores celulares, tipos de colágenos, células del sistema inmune, una hiperproliferación de célula B paralela a las vías promotoras de tumores, adhesión celular, remodelación de la MEC, motilidad celular y reparación del ADN. También las moléculas de adhesión juegan un importante papel, especialmente la E-selectina, L-selectina, P-selectina, VCAM, integrinas y caderinas. En el paso de célula tumoral inactiva a activada es muy importante la vía de Zeb1, potenciando la transición epitelio-mesénquima. Recientemente, se ha

resaltado el papel del metabolismo de los lípidos, de tal modo que las células tumorales utilizan la oxidación de ácidos grasos, lo que favorece el nicho metastático. Destaca la YAP (yes asociada proteína) que es regulada positivamente y cuya inhibición suprime la metástasis ganglionar. El mecanismo bioquímico donde está involucrada la YAP es el denominado HIPPO. Asimismo, la YAP/TAZ activada potencia la expresión de glutamina por mayor acción de GLUL (glutamina sintetasa) y la de glutamina (GLS1), cuyo efecto final es un mayor metabolismo celular.

En los tumores mamarios se ha visto que la invasión linfovascular no se asocia con linfangiogénesis, densidad linfática o respuesta inmune, sino que lo hace con la expresión de genes relacionados con la proliferación.

46

LA METASTATIZACIÓN HEPÁTICA

El hígado es uno de los lugares donde más frecuentemente asientan las células tumorales en la fase de diseminación a distancia y, por ello, constituye un atractivo campo de investigación en el que se pone de relieve la interacción célula tumoral-microambiente. El microambiente hepático es único por:

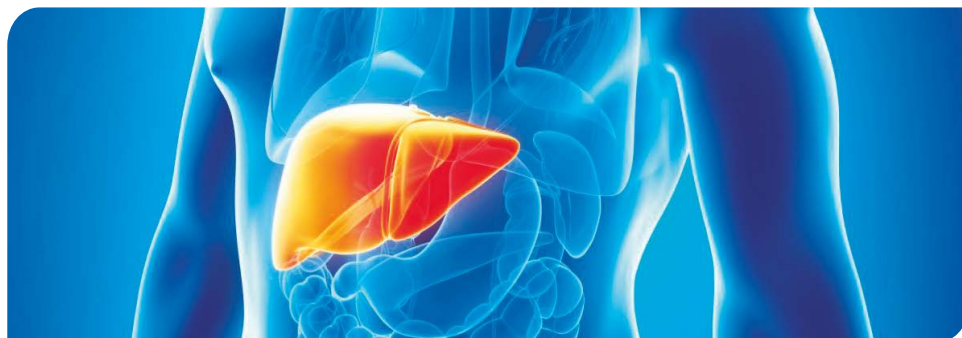
Es tan importante el microambiente, que permite establecer tres estadios en el proceso metastático, con repercusión en el tamaño, impacto clínico, interacción con las células hepáticas, impacto intrahepático y posibles dianas terapéuticas.

A Sus células endoteliales y macrófagos específicos (células de Von Kuppfer) ricos en oligosacáridos en su superficie, proteínas de adhesión y con mecanismos endocíticos mediados por receptores, todos los cuales son inducibles por citocinas.

B Sus células de defensa que incluyen macrófagos, células dendríticas, células mast, NK y linfocitos T, que pueden responder a la respuesta inmune, pero que son mantenidas, en condiciones normales, en un estado de inmunotolerancia.

C Su heterogénea población celular, que incluye parenquimatosas (hepatocitos y colangiocitos) y estromales no parenquimatosas (fibroblastos portales y estrelladas perisinusales).

En la mayoría de los casos, la circulación intrahepática y el paro celular en los microvasos son suficientes para determinar una reacción inflamatoria local que conlleva la apoptosis celular y la citotoxicidad mediada por el estrés oxidativo y las células NK hepáticas. Sin embargo, algunas células resisten o desactivan estos mecanismos, adheriéndose al endotelio de la microcirculación a través de procesos mediados por citocinas proinflamatorias. Aquellas células responden a factores estimulantes de la proliferación liberados por los hepatocitos activados por el tumor y las células sinusales, produciéndose la micrometástasis avascular en las áreas periportales de los lóbulos hepáticos. Posteriormente, diversas células (hepatocitos, miofibroblastos y las hepáticas estrelladas activadas) definen un microambiente que permite el desarrollo celular a través de factores proangiogénicos y estimulantes de la pro-





liferación y migración. Asimismo, los factores solubles de los hepatocitos activados por el tumor y los miofibroblastos modulan la expresión de genes que pueden ser estudiados y permiten conocer que células podrán asentar y crecer en el hígado, pudiendo diferir de los expresados por el tumor primitivo.

A modo de ejemplo, deseamos resaltar los factores proinflamatorios inducidos por el tumor que regulan la adhesión de las células del melanoma al endotelio de los sinusoides hepáticos antes de la metastatización:

Fase I:	El VEGF secretado por el tumor induce la producción de IL18 por las células endoteliales vía TNF α e IL1beta.
Fase II:	La IL18 induce a las células tumorales y sinusoidales a producir H ₂ O ₂ .
Fase III:	El H ₂ O ₂ induce la activación de VLA-4 por la célula tumoral y la expresión de VCAM-2 por la célula endotelial.
Fase IV:	Adhesión tumor-endotelio vía VLA-4/VCAM-1.
Fase V:	El H ₂ O ₂ induce la proliferación celular tumoral dependiente de VEGF.

47

BIOLOGÍA DEL SISTEMA ÓSEO

El tejido óseo realiza una serie de funciones biológicas de gran importancia; así, es soporte y protector de las partes blandas, sustento del movimiento mediante anclaje de los músculos, reservorio de minerales y lugar donde se sitúa la médula ósea, fuente

de la sangre. Es un sistema enormemente dinámico y para ello necesita mantener su calidad, que incide en el grado de mineralización, microarquitectura y capacidad para restaurar las lesiones. Consta de dos tipos de componentes



EXTRACELULAR: Constituido por una fase mineral sólida (60 %) donde predomina la hidroxiapatita, unida a una matriz orgánica (40 %) formada por colágeno I (90-95 %) y no colágeno (albúmina, glucoproteínas, osteonectina, osteopontina, sialoproteínas, trombospondina, etc.)



CELULAR: Incluye a los osteoblastos (sintetizan y secretan la matriz orgánica), los osteoclastos (destruyen el hueso y con origen hematopoyético) y osteocitos (derivan de los osteoblastos, son las células maduras y mantienen la homeostasis de la matriz y del calcio). El colágeno I es muy importante, porque durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de procolágeno, que pasan a la circulación, pudiendo ser dosificadas.



El esqueleto contiene un 98 % del calcio; del restante, alrededor de la mitad se halla presente en el líquido extracelular y lo que falta en diferentes sitios, especialmente, en el músculo esquelético. El calcio interviene, no solo en la mineralización del esqueleto, sino también en numerosos procesos biológicos como la coagulación de la sangre, conducción neuro-muscular, síntesis de sustancias y excitabilidad del músculo esquelético y cardíaco. La concentración de calcio en el suero está regulada por las concentraciones de paratohormona (PTH), calcitonina y vitamina D preferentemente. El calcio es absorbido por transporte activo, en el duodeno, fenómeno potenciado por la vitamina D, hormona de crecimiento y un medio ácido intestinal. El cortisol y una alta alcalinidad intestinal reducen la absorción.

En su homeostasis, intervienen preferentemente la paratohormona que incrementa el calcio sérico (por resorción ósea), la reabsorción renal de calcio y la síntesis renal de dihidroxicolecalciferol y la calcitonina que ejerce el efecto contrario. Además,

existen otros factores que ejercen su efecto, pero deseamos citar a los estrógenos, cuyo déficit (menopausia) incrementa la diferenciación de los osteoclastos, la sensibilización del hueso a los efectos de la PTH y la actividad osteoclástica vía la producción de TGF β . En una palabra, favorece la osteoporosis. Otro factor importante es la edad, que determina menor actividad osteoblástica y reduce la captación de calcio en el tubo digestivo. Desde la tercera década de la vida la resorción ósea excede a la formación de hueso, y las mujeres pierden el 30-40 % del hueso cortical y el 50 % del trabecular, mientras que en los hombres este descenso es menor (15-20 % y 25-30 % respectivamente). La arquitectura externa refleja el **volumen óseo**, mientras que la interna es definida por la **calidad ósea** (geometría, microarquitectura, remodelado óseo, acúmulo de microlesiones, mineralización, calidad de la matriz/colágeno) y **densidad ósea**, que representa la cantidad de componente mineral por cm² de los huesos. Ambos términos: calidad y densidad óseas definen la **resistencia ósea**.

47.1

MARCADORES BIOQUÍMICOS ÓSEOS

Hemos visto que en la estructura ósea intervienen numerosas sustancias, ya sea favoreciendo su formación como su destrucción. Ello ha dado lugar a la posibilidad de utilizarlos como marcadores de la "situación" del sistema óseo, conocida como remodelación ósea. Clásicamente, se han definido dos grandes grupos: **A) Formación ósea**, que incluye la fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, péptidos del colágeno I amino (PINP) y carboxiterminal (PICP), que se relacionan con


los osteoblastos. **B) Resorción ósea** con la fosfatasa ácida tartrato resistente, telopeptidos carboxi (CTX) y aminoterminales (NTX), piridinolinas, hidroxiprolina y calciuria, que lo hacen con los osteoclastos.

Ahora los apartados han aumentado e incluso forman parte de ella ciertos microARN (21m, 23a, 24, 93, 100, 122a, 124a, 125b y 148a) que se pueden medir en el suero de los pacientes. Para más detalles **Ver Tabla XXII**.



▲ Tabla XXII: **Biomarcadores del metabolismo óseo**

Específicos	Mineralización	Formación	Resorción	Estrés Oxidativo	En estudio
Testosterona	Calcio iónico	Fosfatasa alcalina total	TRACP5b	Homocisteína	Boro?
TSH	Calcio total		ICTP	Óxido nítrico	Sr?
Cortisol	Ca/Creatinina	Fosfatasa alcalina ósea	CTX	Superóxido dismutasa (SOD)	RANKL/OPG
	Calcio orina 24h		NTX		miARN
	Magnesio total	Osteocalcina	Sialoproteína	Fólico	
	Fósforo	PINP	Catepsina K	Poder antioxidante total (TAP)	
	PTH	PICP	Hidrolisina		
	Calcitriol		Hidroxiprolina	8-OH-2-deoxiguanosina	
	Deoxipiridolina total y libre		Ca/Creatinina	Productos oxidación proteínas (AOPPs)	
	Reabsorción tubular de P		Piridolina total libre	Peroxidasa de glutatión (Gpx)	
			RANKL/OPG		
				OPG: osteoprotegerina	
				PINP: propéptido N-terminal del colágeno I	
				PICP: propéptido C-terminal del colágeno I	
				ICTP: telopéptido C-terminal del colágeno I de la región alfa 1	
				CTX: telopéptido C-terminal colágeno I	
				NTX: telopéptido aminoterminal colágeno I	

 Adaptado de:
Vielma JR y cols. 2019

48

LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas constituyen un hallazgo frecuente en los pacientes afectos de tumores malignos y el 80 % se originan en

la próstata, mama y pulmón. Otros cánceres asociados a ellas, pero en un porcentaje menor, son vejiga urinaria, riñón, tiroides,



linfomas y sarcomas. Afectan a la supervivencia del paciente de un modo variable (más en el pulmón y menos en próstata) y se manifiestan como una simple lesión o múltiples, así como solas o asociadas a metástasis viscerales. Pueden ser osteoblásticas, osteolíticas o mixtas. Recientemente, se ha visto que los pacientes con una sola metástasis ósea y sin metástasis

viscerales, los sitios más afectados son los cercanos al tumor primitivo.

Existen trabajos que analizan la fisiopatología de estas metástasis y se acepta que la teoría “*seed and soil*” tiene validez para explicar su formación. Como hechos relevantes podemos destacar los siguientes puntos:

A Receptor de quemoquinas CXCR4 y su ligando CXCL12 para facilitar la migración de las células tumorales a la médula ósea y la repoblación de células stem.

B Integrina alfa beta 3 y caderina 11 que facilitan la adhesión de las células tumorales a la matriz extracelular o células estromales de la médula ósea.

C CXCL5 y su receptor CXCR2: aquella quemoquina y su receptor son suficientes para promover la proliferación y colonización del hueso. Este hecho puede ser anulado con un antagonista de la misma.

D Eje osteoprotegerina-RANKL-RANK: la osteoprotegerina (OPG) es una citocina expresada en numerosos tejidos, incluido el hueso, donde es producida por los osteoblastos y células estromales. El RANKL es sintetizado por los osteoblastos, células estromales y linfocitos T activados, siendo un potente inductor de la formación osteoclástica, mientras que el RANK se localiza en la membrana de las células osteoclásticas y dendríticas y se considera un receptor controlador de la osteoclastogénesis y del metabolismo cálcico. Si la OPG se une al RANK, se bloquea la señal RANK-RANKL y se inhibe la diferenciación del precursor osteoclasto en osteoclasto maduro.

E Factores que regulan la formación y destrucción ósea, destacando los siguientes: FGFs, IL8, IL1, IL6, TNF α y endotelina 1. Un factor muy importante es la INTERLEUCINA 6 (IL6), cuyo interés clínico se ha incrementado en los últimos años y a la que se le concede un gran papel fisiopatológico. Es producida por el microambiente tumoral (osteoblastos, monocitos, macrófagos y células mesénquimales) y tiene una alta capacidad tumorigénica mediada a través de las vías bioquímicas STAT-3, Erk1/2 y Pk β /Akt. Estimula la expresión de numerosos genes relacionados con la supervivencia, proliferación, diferenciación, angiogénesis, inmunomodulación y osteogénesis/osteolisis, incide sobre diferentes células (tumorales, osteoblastos, osteoclastos, endoteliales, mesénquimales, linfocitos, etc.) e induce los siguientes efectos: proliferación y supervivencia tumoral, proliferación y maduración de los osteoblastos, activación de los osteoclastos y osteolisis, producción de citocinas y factores de crecimiento, proliferación de las células endoteliales y el escape del sistema inmune. Por todo lo anterior, se considera una diana terapéutica. Se ha sugerido que esta interleucina interviene, además, no solo en las metástasis óseas, sino también en las pulmonares, cerebrales y hepáticas.

La supervivencia y proliferación de las células tumorales en el hueso se realiza merced a interacciones entre aquellas y el microambiente óseo que facilitan la liberación de gran número de factores desde la estructura ósea donde están inmovilizados. Entre ellos tienen especial relevancia el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1) que promueve la proliferación e inhibe la apoptosis celular tumoral; el P04 fosfato y su receptor en la proliferación y diferenciación de las células tumorales en el hueso; la interacción entre el factor de crecimiento tumoral beta (TGFb) y su receptor, los receptores de calcio y la proteína relacionada con la hormona paratiroides (PTH-rP) y el (receptor activador del factor kB (BANK) en la promoción de la resorción ósea y en el establecimiento de un círculo vicioso entre ellos y los osteoblastos, precursores de osteoclastos y los osteoclastos, lo que potencia y perdura su efecto. Otros factores son los de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFs) y las proteínas morfogénicas óseas (BPMS), algunas de las cuales pueden ser usadas como marcadores tumorales óseos.

La osteoclastogénesis como primera etapa de las micrometástasis: las células tumorales inducirían la maduración del pro-osteoclasto en osteoclasto maduro a través del eje OPG-RANKL-RANK y ello determinaría una resorción ósea, la liberación de factores y la progresión tumoral.

ETAPAS DE METÁSTASIS



intravasación



diseminación



embolia



extravasación



crecimiento de la metástasis

METÁSTASIS OSTEABLÁSTICAS

En este tipo de metástasis, las células tumorales producen factores osteoblásticos (ET1, TGFb, FGF, IGF-1, IGF2, TNF α , PDGF, BMPs, IL1b) que actúan sobre los osteoblastos; estos interactúan con las células tu-

morales y activan la vía Wnt, lo que aumenta la formación de hueso. Es la proliferación de los precursores osteoblásticos en la médula ósea y los lugares metastáticos los que determinan la lesión osteoblástica

METÁSTASIS OSTEOCLÁSTICAS

En las metástasis osteolíticas, que son más frecuentes que las osteoblásticas, las células tumorales sintetizan factores (PTH/PTHrP, IL6, IL8, IL11, TNF, CSF) que actuarían sobre los osteoblastos incrementando la síntesis y liberación de RANKL, que se uniría al RANK presente en las células osteoprogenitoras que pasarían a osteoclastos maduros y comenzaría la resorción ósea. La OPG podría intervenir

bloqueando la apoptosis (TRAIL) e incrementando la supervivencia de las células tumorales que metastatizarían en el microambiente óseo. Otras sustancias que se originan en las células tumorales y favorecen ese proceso son IL1, IL6, IL11, PDGF, MIP1a, TNF y M-CSF, que estimulan el crecimiento metastático en hueso y establecen un círculo vicioso: adhesión-proliferación-destrucción ósea.



49

IMPORTANCIA DE LA MATRIZ
EXTRACELULAR ÓSEA

Ya hemos visto anteriormente la composición del hueso y como en condiciones normales la actividad osteoblástica y osteoclástica mantiene el funcionamiento fisiológico del mismo. En los tumores este mecanismo se altera y son las propias células transformadas las que utilizan los componentes fisiológicos de la remodelación como fuente de energía para crecer y progresar. Un ejemplo es el colágeno I, que, por iniciativa de la célula tumoral, es remodelado por fibroblastos u osteoblastos, lo que lleva a una desorganización de la matriz. Asimismo, las células tumorales secretan lisil-oxidasa (LOX) que contribuye a la rigidez ósea, la cual favorece la colonización y evolución tumoral.

Las células tumorales inducen a los osteoblastos a secretar mayores cantidades de RANKL, que se une a su receptor RANK presente en las células progenitoras de osteoclastos para iniciar su diferenciación. El mayor número de esos precursores conlleva una superior colonia de osteoclastos maduros. Hay, pues, una degradación ósea y una menor secreción de osteoprotegerina que pueda unirse a RANKL, con lo que se incrementa la diferenciación osteoclástica. Es importante resaltar que la presencia de células tumorales en la matriz ósea altera la comunicación entre osteoblastos y osteoclastos.

Entre los componentes no colágeno de la matriz extracelular ósea a los que hemos hecho referencia anteriormente, debemos destacar por su interés:

Osteopontina y sialoproteína ósea, que favorecen la proliferación, migración e invasión de las células tumorales. En las de origen mamario hay un alta expresión

de osteopontina y menor de sialoproteína ósea, todo lo contrario de lo que ocurre en las de origen prostático. Ello induce a considerar que son marcadores selectivos de los dos tipos de metástasis: osteolíticas en la mama y osteoblásticas en los tumores prostáticos.

La fibronectina es otra glicoproteína de la matriz ósea, con diferentes funciones celulares (adhesión, migración y diferenciación), y con dos isoformas: plasmática (soluble y producidas preferentemente por el hígado) y celular (bastante insoluble con diferente origen) que es célula-específica. En el hueso es secretada por los fibroblastos, pero en la matriz son los osteoblastos. En las metástasis óseas, las células tumorales inducen a las estromales a producirla, pues ellas no pueden hacerlo. Ese hecho determina una matriz desorganizada.


Metaloproteasas de matriz (MMPs): son enzimas proteolíticas que degradan la matriz ósea. Unas son secretadas, mientras que otras están unidas a las membranas celulares. Destacan la MMP3 y MMP19 que actúan sobre ciertos proteoglicanos y fibronectina, MMP8 y MMP14 que lo hacen sobre el colágeno I, y la MMP9 que degrada el colágeno desnaturalizado. Los osteoblastos producen MMP1, MMP2, MMP13 y MMP14, mientras que los osteoclastos solo sintetizan MMP9.

Sistema inmune: interviene activamente a través de los linfocitos T, células NK, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y células supresoras derivadas de mieloides (**Ver Tabla XXIII**).



▲ Tabla XXIII: **Ejemplos de proteínas asociadas a metástasis, presentes en el microambiente tumoral y relacionadas con diferentes hechos biológicos**

Adhesión	Metaloproteasas de matriz	Receptores de factores de crecimiento	Factores de crecimiento y reguladores
Protocaderina beta 1	MMP2	Receptor del FGF	TGFb1
Caderina 6, 13, 22	MMP9	R54 ligado a proteínas G	VEGF
Contactina 3	MMP10	Receptor de la IL8	Proteína 1 asociada al retinoblastoma
Molécula de adhesión celular neural	MMP13	Receptor tirosinquinasa tipo FMS	Nucleósido-difosfatoquinasa
Molécula de adhesión endotelial plaquetaria	ADAM 22	Receptor de laminina	Proteína supresora de metástasis MTSS
Conexina GJAS	Integrinas alfa 6 y alfa 2	Receptor asociado a la TSH	
	Anexina A8	Receptor 2 de somatostatina	
	Colágeno IV, alfa 3	Receptor del C-MET	

 Adaptado de:
Mizejwski GJ, 2019

50 METÁSTASIS ÓSEAS DE ORIGEN PROSTÁTICO

Pueden ser de cualquier tipo, pero predominan las osteoblásticas. Dentro de su biología y siguiendo a Kolb y cols. podemos destacar lo siguiente:

Las células transformadas se localizan en el lugar de mayor actividad ósea, activando el metabolismo y estimulando la colonización y crecimiento de las mismas.

El TGFbeta es un mitógeno para la formación de hueso y la pérdida de su vía bioquímica en los osteoblastos potencia la metastatización.

La osteonectina, proteína de la matriz que une colágeno, está sobreexpresada en estas metástasis y estimula la migración e invasión de las células metastáticas, aunque otros grupos constatan lo opuesto.

Hay cambios estructurales producidos por las propias células tumorales a través de la acción de ciertas sustancias como MMPs y CCL5.



51 METÁSTASIS ÓSEAS DE ORIGEN MAMARIO

También pueden ser de cualquier tipo, pero suelen predominar las osteolíticas. Al llegar las células tumorales al hueso, hay una reactivación de la actividad osteoclástica y se rompe el equilibrio osteoblástico-osteoclástico. Sabemos, además, que:

El TGFb induce la secreción de PTHrP por las células tumorales y de RANKL por los osteoblastos para potenciar la formación de osteoclastos. Con esto de forma un círculo vicioso que potencia el fenómeno.

Hay un incremento de la expresión de colágeno estromal, fibronectina y MMPs. La MMP9 se asocia con la destrucción ósea a través de la activación de la p38 y catepsina K.

La rigidez del hueso, potenciada en el proceso, facilita la adquisición de un fenotipo celular destructor de hueso merced a genes activados (Gli2 y PTHrP) y a la vía bioquímica del TFGb.

Durante el crecimiento de las metástasis óseas hay cambios genómicos que afectan a las células tumorales y al microambiente que las rodea.

El receptor tirosinquinasa TIE2 induce la inactividad de las células de cáncer de mama e inhibe el desarrollo de las metástasis óseas osteolíticas.

52 METÁSTASIS ÓSEAS DE ORIGEN PULMONAR

En este tipo de metástasis se produce:



Una interacción de las células tumorales con el estroma, osteoblastos y osteoclastos, interviniendo el PDGFRbeta, promoviendo la colonización. Otros factores involucrados son el TGFb, MCAM, SUSD5, PRKD3.



El eje SDF1-CXCR4 interviene en la atracción de las células tumorales al hueso y refleja una mayor agresividad tumoral, relacionándose con la MMP9.



Las metástasis suelen ser osteolíticas, aunque, a veces, son mixtas. La sialoproteína ósea, colágeno tipo I y osteopontina pueden ser usados como marcadores de las mismas.



53

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y PROGRESIÓN/METÁSTASIS TUMORALES

Ciertos componentes celulares del sistema inmune pueden potenciar o inhibir los tumores. Así, de acuerdo con Xiang y cols., podemos destacar lo siguiente:

Linfocitos T CD8+: reconocen y eliminan las células tumorales (anti-tumor).

Tregs: las linfocitos T reguladores suprimen la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos y células NK, lo que favorece la supervivencia de las células tumorales y las metástasis (pro-tumor).

Células NK: reconocen y eliminan las células tumorales (anti-tumor).

Macrófagos: matan las células tumorales directamente; intervienen en la presentación de antígenos (anti-tumor), pero también pueden tener funciones inmunosupresoras; así, los asociados a tumores favorecen la supervivencia de las células tumorales y la angiogénesis (pro-tumor).

Células dendríticas: intervienen en la presentación de antígenos a las células T y estimulan la respuesta inmune (anti-tumor). Pero pueden también suprimir la actividad citotóxica de los linfocitos T y el reclutamiento de células inmunes, promoviendo la progresión tumoral (pro-tumor).

MDSCs: las células supresoras derivadas de la línea mieloide son una población heterogénea de células mieloides inmaduras y suprimen la función de los linfocitos T, regulan la inmunosupresión y estimulan la angiogénesis y linfangiogénesis.

Neutrófilos: atacan las células tumorales merced al reconocimiento de antígenos (anti-tumor), pero también liberan factores protumorales como CXCR4, VEGF y MMP9 que favorecen las metástasis.

Recientemente, el Grupo de Joan Massagué en el Instituto Sloan Kettering de Nueva York han descrito un nuevo mecanismo de las metástasis en los carcinomas colo-rectales. Según ellos, las células aprenden a sobrevivir en un ambiente extraño y son una entidad completamente diferente del tumor en el que se originaron. Una molécula (L1CAM; molécula de adhesión celular L1) es necesaria para culminar el proceso, de tal modo que, a diferencia de los tejidos normales que no suelen producirla, los cánceres avanzados si la sin-

tetizan. Ella favorece la adhesión intercelular y que las células transformadas pueden adherirse al tejido diana e iniciar todo el proceso metastático. Es decir, utilizan un mecanismo que en los tejidos sanos es beneficioso: la regeneración tisular cuando hay roturas (heridas, inflamación, etc.). Este mecanismo se ve también en los tumores de mama, pulmón y riñón. (Para más detalles ver Ganesh y cols.).

Todo lo que hemos visto relacionado con la metástasis ha determinado definir un nuevo



término: **metastasoma**, que incluye todos los cambios a diferentes niveles biológicos que

hacen diferentes a las metástasis de los tumores primitivos.

54

LA REGULACIÓN NEURAL DEL CÁNCER

Dado que el sistema nervioso está íntimamente relacionado con ciertos procesos fisiológicos como el desarrollo, crecimiento, hemostasis y reparación tisular, se ha considerado la posibilidad de que también juegue un importante papel en las diferentes fases evolutivas de un tumor. Apoya lo anterior el que los pacientes con un cáncer pueden presentar síntomas y signos a nivel sistémico como depresión, alteraciones en el sueño, cambios en los ritmos circadianos, en la microbiótica, trastornos cognitivos, alteraciones endocrino-metabólicas y pérdida de peso. Asimismo, los tumores son capaces de modificar los contenidos de macronutrientes a nivel local, lo que puede contribuir a cambios en la función inmune y a una inflamación sistémica no fisiológica. También aquellos liberan sustancias que promueven la inflamación y modifican la función de órganos distales como el propio cerebro, que puede, vía nerviosa o humoral, potenciar cambios inmunes y metabólicos asociados al tumor, favoreciendo su crecimiento, diseminación u otros cambios asociados.

Las vías bioquímicas involucradas en esta íntima relación entre tumor y cerebro son: **A)** Área hipotalámica lateral, hipocretina/orexina; afectando al sueño. **B)** Núcleo supraquiasmático-GABA, ritmos circadianos. **C)** Área ventral tegmental-dopamina, efecto tumor-supresor. **D)** Parabraquial CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), metabolismo y balance energético. Asimismo, estos mecanismos pueden incidir directamente en los tratamientos y su eficacia, así como ser dianas para

obviar y paliar trastornos asociados como déficits metabólicos y la caquexia.

Sabemos que hay una estrecha relación entre el sistema nervioso y los nichos de células stem en diferentes lugares del cuerpo humano, como el intestino o los folículos pilosos. Lo interesante es que también esa relación existe con los **nichos tumorales**, lo que explica, entre otras cosas, que algunos cánceres se extiendan a lo largo de los nervios, hecho que suele asociarse con un peor comportamiento y evolución. Asimismo, sabemos que factores secretados (factor de crecimiento nervioso; NGF) por las células tumorales favorecen la síntesis de axones y el comportamiento de la neoformación, como es el caso, a nivel experimental, de los de próstata, y que la inervación simpática beta adrenérgica es necesaria en las fases iniciales del desarrollo de aquel tumor, mientras que en las posteriores interviene el parasimpático colinérgico. Esta relación se ha constatado también en tumores gastrointestinales y del sistema nervioso central. Hay una serie de hechos que apoyan la relación cáncer-sistema nervioso, destacando como dice Gillespie y cols., los siguientes: **A)** La influencia del sistema nervioso sobre las células tumorales es recíproca, ya que estas secretan factores que modifican la función neural. **B)** En el sistema nervioso central, las células del glioma secretan factores que potencian la excitabilidad neuronal, mientras que en localizaciones extracerebrales secretan factores (NGF) que facilitan el crecimiento axonal en el microambiente tumoral. **C)** Las



neuronas liberan sustancias (neurotropinas, neurotransmisores (glutamato, acetilcolina y neopinefrina)) que promueven la progresión tumoral (gliomas, gástricos y pancreáticos respectivamente). **D)** En gliomas de alto grado se han evidenciado sinapsis glutamínérgicas entre las neuronas y las células tumorales. **E)** El impacto del sistema nervioso sobre el crecimiento y evolución tumoral varía se-

gún el tipo y el microambiente. **F)** Existe un círculo entre sistema nervioso simpático, vía hipotálamo-hipofisis-suprarrenal y los tumores, similar al del estrés.

Todo lo anterior apoya el posible papel del sistema nervioso y abre una interesante y atractiva línea de investigación.

55

CANCER GENOME LANDSCAPES (PAISAJES DEL GENOMA DEL CÁNCER)

En el año 2013, Vogelstein y cols. definían el paisaje genómico de la mayoría de cánceres como un pequeño número de montañas (genes alterados en un alto porcentaje de ellos) y un gran número de colinas (genes poco alterados, pero frecuentemente). Luego se han ido conociendo cada vez más cosas y, siguiendo al propio grupo, podemos destacar lo siguiente:

La mayoría de los cánceres humanos son causados por 2-8 alteraciones genéticas secuenciales que se desarrollan en un período de 20 a 30 años.

Cada una de estas alteraciones incrementa directa o indirectamente la relación entre nacimiento/muerte celular. Es decir, cada alteración determina una ventaja selectiva en el crecimiento celular y no tienen un efecto en el proceso neoplásico.

Las mutaciones “*passanger*” ocurren en la fase preneoplásica, mientras que mutaciones “*driver*” son las responsables de la capacidad invasiva y metastática.

Existen unos 140 genes cuyas mutaciones intragénicas contribuyen al cáncer (*mut-driver genes*). Hay otros genes (*epi-driver genes*) que están alterados por mecanismo epigenéticos y favorecen un crecimiento selectivo celular.

Los genes *driver* ejercen sus efectos mediante una docena de vías bioquímicas de señal celular que regulan tres procesos fundamentales: precisar el destino celular, la supervivencia celular y el mantenimiento del genoma.

Cada tumor considerado individualmente, incluso del mismo subtipo histopatológico que otro, es distinto respecto a sus alteraciones genéticas, pero los mecanismos afectados en diferentes tumores son similares.

La heterogeneidad genética dentro de las células de un determinado tumor existe siempre e incide en la respuesta a la terapia.

El estudio del genoma se utilizará para mejorar los métodos de prevención y detección precoz, lo cual será esencial para reducir la morbilidad y mortalidad.



Las mitocondrias intervienen activamente en numerosos procesos celulares y, si se alteran, pueden facilitar la transformación neoplásica. Se han descrito alteraciones genómicas en las mismas que inciden positiva o negativamente en la evolución de los adenocarcinomas pulmonares.

La edad puede ser un factor biológico importante en la caracterización de los tumores. Así, en pacientes jóvenes (≤ 35 años), los adenocarcinomas pulmonares presentan unos genes *driver* alterados distintos a los de los otros adenocarcinomas, que se correlacionan con la diferenciación (EGFR, ERBB2, TP53, ALK) y pronóstico (ALK y EGFR).

El estudio de la biología molecular del cáncer se ha traspasado a la imagen y, por ello, es fundamental su conocimiento como hemos expuesto anteriormente y ver como esas alteraciones inciden en aquella, aportando una información nueva y útil para un mejor control del paciente. Recientemente, Alessandri-

no y cols., hacen referencia en un trabajo a este nuevo aspecto, y, del mismo, podemos deducir que no siempre un cambio biológico se traduce en algo de la imagen, que se conocen más asociaciones con el TAC y RM, pero también la Medicina Nuclear las pone de manifiesto. Destacamos las siguientes:

MUTACIONES EN EL GENOMA: El paso de un linfoma folicular indolente a un linfoma de células B agresivo ocurre merced a una serie de mutaciones, entre las cuales destacan las que afectan a la p53. Ello puede ser sospechado con un aumento desproporcionado de un ganglio frente al resto, con cambios de densidad en TAC y RM, y por un aumento de la captación de 18F-FDG en el PET. En los carcinomas no microcíticos de pulmón, las mutaciones *driver* (AKL, EGFR), confieren cambios bioquímicos que se manifiestan en el TAC con unos patrones específicos (mayor retracción pleural, menor tamaño, etc.). Lo mismo se puede aplicar a los valores de SUV en aquellos tumores con mutaciones en el EGFR. También se ha visto que las alteraciones genómicas de los carcinomas prostáticos en pacientes chinos diferían notablemente de las observadas en países occidentales, presentando específicamente mutaciones en el gen FOXA1 (41 %) y deleciones en ZNF292 y CHD1 (13 %).

MUTACIONES EN EL GENOMA MITOCONDRIAL: pueden explicar el comportamiento de adenocarcinomas pulmonares estadio I.

VÍAS METABÓLICAS: son 10 las vías metabólicas activadas por los genes *driver*, que actúan sobre tres procesos celulares (ver antes).

DESTINO CELULAR: se altera la diferenciación celular. Un ejemplo son los RE y RP en el cáncer de mama, cuya positividad se asocia con una mayor propensión a las metástasis óseas en gammagrafías y cambios en la RM (tamaño menor, bordes irregulares, etc.); la negatividad de aquellos receptores se asocia a una mayor tendencia a metástasis viscerales. En los cánceres de próstata resistentes a la castración, el aumento de metástasis óseas esclerosantes se correlacionan con menores valores de SUV.

SUPERVIVENCIA CELULAR: los carcinomas no microcíticos pulmonares con mutaciones en EGFR presentan cambios en TAC, así como diferente metabolismo glucídico evaluado por el 18F-FDG PET. Los cánceres de mama HER2+ tienen predilección por las metástasis cerebrales y hepáticas. Los GIST con mutaciones en c-kit (exón 11), suelen iniciarse en el estómago, tienen mejor respuesta por imagen y menor tasa de recidivas cuando se tratan con imatinib comparado con las mutaciones en el exón 9, que suelen surgir en el intestino delgado. La resistencia al tratamiento se relaciona con mutaciones en el exón 13 ó 17. En el cáncer de colon, la mutación en BRAF se asocia con una menor respuesta a los inhibidores de EGFR. Esto lo podemos ver con el PET.

MANTENIMIENTO DEL GENOMA: los cánceres de mama con mutaciones en BRCA1 suelen ser triple negativos, cosa que no ocurre en los casos con mutaciones en BRCA2. Conocemos la asociación entre 18F-FDG y diferentes parámetros moleculares de esos tumores.

DESARROLLO DE METASTASIS Y HETEROGENEIDAD TUMORAL:

- 1) Heterogeneidad intratumoral, con el GIST como ejemplo más representativo. Los mayores de 5 cm suelen ser heterogéneos y con una mayor capacidad metastásica. Los estudios de RADIOMICS son muy interesantes en estos casos.
- 2) Heterogeneidad intermetastática: se refiere a la evidenciada entre las diferentes metástasis y puede explicar la distinta respuesta al tratamiento.
- 3) Heterogeneidad intrametastática: evidenciada en la evolución de los tumores en tratamiento.
- 4) Heterogeneidad interpaciente: es la manifestada por un mismo tumor en diferentes pacientes.

Lo anterior enlaza con **RADIOMICS**, un nuevo campo de la imagen médica que tiene como objetivo extraer grandes cantidades de datos a partir de las imágenes de pacientes. La tecnología pretende apoyar la evaluación cualitativa y visual de las imágenes mediante la combinación de diferentes parámetros cuantitativos en un modelo predictivo que genere información clínica relevante.

Las técnicas para extraer datos de las imágenes son muy diversas y dependientes de cada aplicación de la imagen en particular. Esta técnica se emplea principalmente en el campo de la oncología, en donde se usan

métodos de cuantificación basados en texturas para procesar imágenes de PET/TAC en pacientes con cáncer de pulmón, tumores de cabeza y cuello, colon, linfoma, etc. En este caso, se extraen parámetros convencionales como el volumen de un tumor, metabolismo promedio y metabolismo máximo y también nuevos parámetros relacionados con la heterogeneidad del tumor, como los parámetros de texturas, que miden variaciones espaciales del metabolismo.

El reto está lanzado y nosotros tenemos la obligación de recordarlo a la hora de indicar e informar nuestras exploraciones. En ello radica la idea inicial del presente libro.



BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Alexandrino F, Smith DA, Tirumani SH, Ramaiya NH: Cancer genome landscape: a radiologist's guide to cancer genome medicine with imaging correlates. *Insights into Imaging* 2019;10:111

Allgayer H, Leupold JH, Patil N: Defining the "metastosome": perspectives from the genoma and molecular landscape in colorectal cancer for metastasis evolution and clinical consequences. *Seminars in Cancer Biology* 2020; 60:1-13

Alvarez Viejo M.^a: Mesenchymal stem cells from different sources and their derived exosomes: a preclinical perspective. *World J Stem Cells* 2020;12:100-9

Alzubi MA, Turner TH, Olex AL, Sohail SS, Tobin NP, Recio SG, *et al.*: Separation of breast cancer and organ microenvironment transcriptomes in metastasis. *Breast Cancer Res* 2019;21:36

Ansari SR, Jundial Z, Wu X, Liu X, Chen MY, Ansari KI: Synergistic inhibition of SCR1 and erBB2 driven brain metastatic breast cancer cells. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:20

Armet B: Tumor microenvironment. *Medicina* 2020;56:15, doi:10.3390/medicina56010015

Asaoka M, Patnaik SK, Zhang F, Ishikawa T, Takabe K: Lymphovascular invasion in breast cancer is associated with gene expression signatures of cell proliferation but not lymphangiogenesis or immune response. *Breast Cancer Res Treat* 2020, apr 13; doi 10.1007/s10549-020-05630-5

Bakt M, Derecichel J, Ferraiuolo RM, Dunning M, Oh SW, Hussein A, *et al.*: Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocrine Related Cancer* 2019;26:131-146

Been LB, Suurmeijer AJH, Cobben DCP, Jager PL, Hoekstra HJ, Elsinga PH: 18F-FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1659-72

Bensch F, Brouwers AH, Lub-de-Hooge MN, de Jong JR, van der Vegt B, Sleijfer S, *et al.*: 89Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER-2 status cannot be determined by standard work up. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2018;45:2300-2306

Bercovici N, Guerin MV, Trautmann A, Donnadieu E: The remarkable plasticity of macrophages: a chance of fight cancer. *Front Immunol* 2019;10:1563, doi:10.3389/fimmu.2019.01563

Bighetti-Trevisan R, Sousa LO, Castilho RM, Almeida LO: Cancer stem cells: powerful targets to improve current anticancer therapeutics. *Stem Cells International* 2019; ID: 9618065, 15 pag.

Bond JS: Proteases: history, discovery, and roles in health and disease. *J Biol Chem* 2019;294:1643-51

Borniger JC: Central regulation of breast cancer growth and metastasis. *J Cancer Metastasis* 2019;5:23

Cai WL, Greer CB, Chen JF, Amal-Estapé A, Cao J, Yan Q, *et al.*: Specific chromatin landscapes and transcription factors couple breast cancer subtype with metastatic relapse to lung or brain. *BMC Medica Genomics* 2020;13:33

Caon I, Bartolini B, Parnigoni A, Caraá E, Moretto P, Viola M, *et al.*: Revisiting the hallmarks of cancer: the role of hyaluronan. *Seminars in Cancer Biology* 2020;62:9-19

Carvahlo R, Paredes J, Ribeiro AS: Impact of breast cancer cells' secretoma on the brain metastatic niche remodeling. *Seminars in Cancer Biology* 2020;60:294-301

Cassetta L, Fragkogiani S, Sims AH, Swierczak A, Forrester LM, Zhang H, *et al.*: Human tumor-associated macrophages and monocyte transcriptional landscape reveal cancer-specific reprogramming, biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Cell* 2019;35:588-602

Cassim S, Pouysseur J: Tumor-microenvironment: a metabolic player that shapes the immune response. *Int J Biol Sci* 2020;21:157



Cerezo-Magaña M, Bång-Rudesnsta A, Belting M: The pleiotropic role of proteoglycans in extracellular vesicle mediated communication in the tumor microenvironment. *Seminars in Cancer Biology* 2020;62:99-107

Chen Z, Teng X, Zhang J, Huang K, Shen Q, Cao H, *et al.*: Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients. *BMC Cancer* 1019;19:777

de Ruijter TC, Van der Heide F, Smits KM, Aarts MJ, van Engeland M, Heijnen VCG: Prognostic DNA methylation markers for hormone receptor breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res* 2020;22:13

Desuky O, Ding N, Zhou G: Targeted and non targeted effects of ionizing radiation. *J Radiat Res Applied Sci* 2015;8:247-54

Drescher F, Juarez P, Arellano DL, Serafín-Higuera N, Olvera-Rodríguez F, Jiménez S, *et al.*: TIE2 induces breast cancer cell dormancy and inhibits the development of osteolytic bone metastases. *Cancers* 2020;12:868

Du Z, Lovky M: Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer* 2018;17:58

Eiriksson FF, Nehr MK, Costa M, Bödvarsdóttir K, Ogmundsdóttir HM, Thorsteinsdóttir M: Lipidomic study of cell lines reveals differences between breast cancer subtypes. *PLoSOne* 2020;15:e0231289

Endo H, Inoue M: Dormancy in cancer. *Cancer Science* 2019;110:474-480

Ezkiizmir G, Ozgür E: Epithelial-mesenchymal transition in tumor microenvironment induced by hypoxia. DOI 10.5772/Interchopen 78717. Openbook

Feng X, Sezia M, Huang S, Yuan Ch, Zeng Z, Zhang L, *et al.*: Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signalling pathways, genomics and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases* 2018;5:77-106

Gad AA, Balenga N: The emerging role of adhesion GPCRs in cancer. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:29-42

Gaibar M, Beltran L, Romero-Lorca A, Fernández-Santander A, Novillo A: Somatic mutation in HER2 and implications for current treatment paradigms in HER2 positive breast cancer. *J Oncol* 2020;6375956

Ganesh K, Basnet H, Kyguzuz Y, Laughney AM, He L, Sharma R, *et al.*: L1CAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer. *Nature Cancer* 2020;11:28-45

Gillespie S, Monje M: The neural regulation of cancer. *Ann Rev Cancer Biol* 2020;4:371-90

Gizem Sonogür F, Akbulut H: The role of tumor microenvironment in genomic instability of malignant tumors. *Front Genet* 2019;10:1063

Gobin E, Bagwell K, Wagner J, Mysona D, Sandirasegarane S, Smith N, *et al.*: A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential. *BMC Cancer* 2919; 19:581

Gomis RR, Gawrzak S: Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 2017;11:62-78

Grinde MT, Hilmarsdóttir B, Tunset HM, Henriksen IM, Kim J, Haugen MH, *et al.*: Glutamine to proline conversion is associated with response to glutaminase inhibition in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019;21:61

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70

Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74

Hernández Caballeo ME: Molecular mechanisms of metastasis: epithelial-mesenchymal transition, anoikis and loss of adhesion. *Carcinogenesis*. Kathryn Tonisse. IntechOpen. doi:105772/55399.

Hoffman MA, Buchholz HG, Weier HJ, Miederer M, Rosir F, Fischer N, *et al.*: PSA and PSA kinetics thresholds for the presence of 68Ga-PSMA-11 PET/CT-detectable lesions in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Cancers* 2020;12:398

Holotiyuk VV, Kryhanivskiy AY, Churpiy IK, Tataryn BB, Ivasiutyn DY: Role of nitric oxide in pathogenesis of tumor growth and its possible application in cancer treatment. *Exp Oncol* 2019;41:215

Hsu Mch, Pan MR, Hung WCh: Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells* 2019;8:270



- Huang X, Liu N, Xiong X: ZNF24 is upregulated in prostate cancer and facilitates the epithelial-to-mesenchymal transition through the regulation of twist 1. *Oncology Lett* 2020;19:3593-601
- Jezequel P, Kerdraon O, Hondermarck H, Guérin-Charbonnel C, Lasla H, Gouraud W, *et al.*: Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications. *Breast Cancer Res* 2019;21:65
- Jimeno García E: Bases moleculares de la angiogénesis tumoral: papel del VEGF. Trabajo Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 2106.
- Kappelhoff R, Puente XS, Wilson CH, Seth A, López Otín Cm Overall CM: Overview of transcriptomic analysis of all human proteases, nonproteolytic homologs and inhibitors: organ, tissue and ovarian cancer cell line expression profiling of the protease degradome by the CLIP-CHIP DNA microarray. *BBA-Molecular Cell Research* 2017;1864:2210-19
- Kim M, Chung YR, Kim HJ, Woo JW, Ahn S, Park SY: Immune microenvironment in ductal carcinoma in situ: a comparison with invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2020;22:32
- Kletukhima S, Nestroeva O, James V, Rizvanov A, Gomzikova M: Role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Sci* 2019;20:4813
- Kolb AD, Bussard KM: The bone extracellular matrix as an ideal milieu for cancer cell metastases. *Cancers* 2019;11:1020
- Koltai T: Tumor heterogeneity: an overlooked issue in cancer therapeutics. *Integr Cancer Sci Therap* 2017;4:1-4
- Kroemer G, Pouyssegur J: Tumor cell metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell* 2008;13:472-482
- Lau AN, Vander Hiden MG: Metabolism in the tumor microenvironment. *Ann Rev Cancer Biol* 2020;4:17-40
- Laviron M, Boissonnas A: Ontogeny of tumor-associated macrophages. *Front Immunol* 2019;10:1799
- Lee CK, Jeong SH, Jang C, Bae H, Kim YH, Park I, *et al.*: Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation. *Science* 2019;363:644-9
- Lee E, Piranioglu R, Wicha MS, Korkava H: Plasticity and potency of mammary stem cell subsets during mammary gland development. *Int J Mol Sci* 2019;20:(9), pii E2457
- Lee JH, Choi SY, Jung NCh, Song JY, Seo HG, Lee HS, *et al.*: The effect of the tumor microenvironment and tumor derived metabolites on dendritic cell function. *J of Cancer* 2020;11:769-75
- Levalle OA, Lalosa S: Implicancias fisiopatológicas del receptor androgénico, mutaciones, polimorfismos y patologías asociadas. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2015;52:79-107
- Levayer R: Solid stress, competition for space and cancer: the opposing of mechanical cell competition in tumor initiation and growth. *Seminars in Cancer Biology* 2020;63:69-80
- Li J, Xu C, Lee HJ, Ren S, Zi X, Zhang Z, *et al.*: A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature* 2020;780:93-99
- Li N, Zhong D, Chen H, Huang Tm Hou P, Zhang Y, *et al.*: The utility of folate receptor-positive circulating tumor cell in cancer diagnosis in the elderly population. *Cancer Manag Res* 2019;11:4097-4107
- Lim SCh, Kee KH, Lee MJ, Hong R, Han SI: Extracellular acidity-induced expression of kalikrein-related peptidases 7 and 8 is involved in increased invasiveness of gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2020;43:1705-13
- Lin Y, Xu J, Lan H: Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J Hematol & Oncology* 2019;12:76
- Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler R: Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies and applications. *Stem Cell Reviews and Reports* 2020;16:3-32
- Lizarbe Iracheta M^a A: La apoptosis. *Rev R. Acad. Cienc. Exact.Fis. Nat (España)* 2007;101:1-33
- Lu M, Hatmann D, Braren R, Gupta A, Wang B, Wang Y. *et al.*: Oncogenic Akt-FOXO3 loop favors tumor-promoting models and enhances oxidative damage-associated hepatocellular carcinogenesis. *BMC Cancer* 2019;19:887
- Mackay HL, Muller PAJ: Biological relevance of cell-in-cell in cancers. *Biochemical Society Transactions* 2019;47:725-



732. doi:10.1042/BST20180618

Madden EC, Gorman AM, Logue SE, Samali A: Tumor cell secretome in chemoresistance and tumor recurrence. *Trends in Cancer* 2020;6:489-505. doi:10.1016/j.trecan.2020.02.020

Martinez Marignac VL, Mondragon L, Favant JL. Sources of ionizing radiation and their biological effects: An interdisciplinary view, from the physics to cell and molecular biology. *Clin Cancer Investig J* 2019;8:129-38

Mauro Lizcano, M: Papel del metabolismo de la glutamina en el control de la sensibilidad a TRAIL de las células tumorales de mama. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 2018

McKinley ET, Ayers GD, Smith RA, Saleh SA, Zhao P, Washington MK, *et al.*: Limits of 18F-FLT PET as a biomarker of proliferation in oncology. *PLoS One* 2013;8:e58938

Merino Pérez J, Noriega Borge M^ªJ: Fisiología general. Universidad de Cantabria., Open Course ware.

Migyú Z, Xin L, Yuan Q, Soling H, Yingjian Z, Wentao L, Xiaoyan Z, *et al.*: Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis. *J Bone Oncol* 2019;15:100219

Mizejwski GJ: Breast cancer, metastasis and the microenvironment: disabling the tumor cell-to-stroma communication network. *J Cancer Metast Treat* 2019;6,35

Monteran L, Erez N: The dark side of fibroblasts: cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2019;10:1835

Muir A, Danai LV, Matthew G, Vander Heisen G: Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: implications for experimental design and translational studies. *Disease Models & Mechanisms* 2018;11 (dmm03758.doi >: 10.1241/dmm.035758)

Muñoz López M, García Pérez JL: DNA transposons: nature and applications in genomics. *Curr Genomics* 2010; 11:115-28

Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y: Mechanism of resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and a potential treatment strategy. *Cells* 2018;7,212

Ng D: Radioimmunotherapy: a brief overview. *Biomed Imaging Interv J* 2006 Jul;2(3):e23

Nogueira A, Fernandes M, Catarino R, Medeiros R: RAD52 functions in homologous recombination and its importance on genomic integrity maintenance and cancer therapy. *Cancers (Basel) Es*: 2019;11(11):1622

Nomikos NN, Nikolaidis PT, Sousa CV, Papalois AE, Rosemann T, Knechtle B: Exercise, telomeres and cancer: The exercise-telomere hypothesis. *Front Physiol* 2018;9:1798

O'Kefee DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston DW: A perspective on the evolving of PSMA biology, PSMA-based imaging and endotherapeutic strategy. *J Nucl Med* 2018;59:1007-13

Oliver AJ, Davey AS, Kean SP, Mardiana S Chan JD, von Scheidt B, *et al.*: Tissue-specific tumor microenvironments influence response to immunotherapies. *Clin Transl Immunology* 2019;8:e1094

Ortega MA, Fraile Martínez O, Asúnsolo A, Bujan J, Garcia-Honduvilla N, Coca S: Signal transduction pathways in breast cancer: the important role of PIK3/Akt/mTOR. *J Oncology* 2020; Art ID 9258396, 11 pag

Pak KH, Park KCh, Cheong JH: VEGF.C induced by TGFb1 signaling in gastric cancer enhances tumor-induced lymphangiogenesis. *BMC Cancer* 2019;19:799

Parks SK, Mueller-Klieser W, Pouysségur J: Lactate and acidity in the cancer microenvironment. *Ann Rev Cancer Biol* 2020;4:141-58

Pascual G, Dominguez D, Aznar Benitah S: The contributions of cancer cell metabolism to metastasis. *Disease Models & Mechanisms* 2018;11:dmm 03920

Pawar NR, Buzza MS, Antalis TM: Membrane-anchored serine proteases and protease-activated receptor 2 mediated signaling: co-conspirators in cancer progression. *Cancer Res* 2019;79:OF1-OF9

Peixeoto J, Lima J: Metabolic traits of cancer stem cells. *Disease Models & Mechanisms* 2018;11,dmm033464



- Pérez-Silva JG, Español Y, Velasco G, Quesada V: The degradome database: expanding roles of mammalian proteases in life and disease. *Nucleic Acids Research* 2016;44:D351-5
- Pinheiro Ferreira PM, Pessoa C: Molecular biology of human epidermal receptors, signaling pathways and targeted therapy against cancers: new evidences and old challenges. *Braz J Pharm Sci* 2017;53 (2):e16076
- Prager BC, Xie Q, Bao S, Rich JN: Cancer stem cells: the architects of the tumor ecosystem. *Cell Stem Cell* 2019;3:41-50
- Rademarkers SE, Span PN, Kaanders JHAM, Sweep FCGJ, van der Koged AJ, Bussink J: Molecular aspects of tumour hypoxia. *Mol Oncol* 2008;2:41-53
- Raghv L, Chang YH, Hsu YCh, Li YCh, Chen ChY, Yang TY, *et al.*: Landscape of mitochondria genome and clinical outcomes in stage 1 lung adenocarcinoma. *Cancers* 2020;12:755
- Rivera Sánchez L, Borriello L, Entenberg D, Condeelis JS, Oktay MH, Karagiannis GS: The emerging roles of macrophages in cancer metastasis and response to chemotherapy. *J Leuc Biol* 2019;1-16
- Rizzo S, Raimondi S, de Jong EEC, van Elmpt W, de Pioano F, Petrella F, *et al.*: Genomics of non-small cell lung cancer (NSCLC): association between CT-based imaging features and RGFR and -RAS mutation in 122 patients-an external validation. *Eur J Radiol* 2019;110:148-55
- Rodriguez Martín B, Alvarez EA, Baez Ortega A, Zamora J, Supek F, Demeulemeester J *et al.*: Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nature Genetics* <https://doi.org/10.1038/s41588.019-0562-0>
- Rong Ch, Meinert EFRC, Hess J: Estrogen receptor signaling in radiotherapy: from molecular mechanisms to clinical studies. *Int J Mol Sci* 2018;19:713
- Romero-Moreno R, Curtis KJ, Coughlin TR, Miranda-Vergara MC, Dutta S, Natarajan A, *et al.*: The CXCL5/CXCR2 axis is sufficient to promote breast cancer colonization during bone metastasis. *Nature Communications* 2019;10:4404
- Schoenfeld AJ, Yu HA: The evolving landscape of resistance to osimertinib. *J Thor Oncol* 2019;15:18-21. (Editorial)
- Shen E, Wang X, Liu X, Lv M, Zhang L, Zhu G, *et al.*: MicroRNA-93-5p promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by repressing tumor suppressor AHNAK expression. *Cancer Cell Int* 2020;20:76
- Shen Z, Zhou L, Zhang X_iCh, Xu J: Reduction of circular RNA FOXO3 promotes prostate cancer progression and chemoresistance to docetaxel. *Cancer Letters* 2020;468:88-101
- Sorrentino C, Morello S: Role of adenosine in tumor progression: focus on A2B receptor as potential therapeutic target. *J Cancer Metastasis Treat* 2017;3:127-38
- Srinivas N, Rachakonda S, Kumar R: Telomeres and telomere length: a general overview. *Cancers* 2020;12:558
- Timperi E, Vissio E, Marchio C, Romano E: The immune landscape in women cancers. *Cancer Treat Res* 2020;180:215-49
- Tsubakihara Y, Moustakas A: Epithelial -mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor beta. *Int J Mol Sci* 2018;19:3672
- Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo M, Valdespino-Castillo E: Interacción de las vías de señalización intracelular participantes en la proliferación celular. Potencial blanco de intervencionismo terapéutico. *Cirugía y Cirujanos* 2015;83:165-74
- Vella A, Eko EM, del Río Hernández A: The emergence of solid stress as a potent biomechanical marker of tumor progression. *Emerging Topics in Life Sciences* 2018;2:739-49
- Vielma JR, PicónBorregales D, Lara N, Gutierrez – Peña L: Biomarcadores de metabolismo óseo y su utilidad en la osteoporosis. *Acta Bioclinica* 2019;0:155-187
- Vitale I, Manic G, Ciussens LM, Kroemer G, Galluzzi L: Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism* 2019;30:36
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou Z, Dias LA, Kinzler W: Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546-58



Wang D, Shao Y, Zhang X, Lu Gmm Liu B: IL23 and PSMA targeted duo CART cells in prostate cancer eradication in a preclinical model. *J Trans Med* 2020;18:23

Wang J, Ji H, Niu X, Yin L, Wang Y, Gu Y, *et al.*: Sodium-dependent glucose transporter 1 (SGLT1) stabled by HER2 promotes breast cancer cell proliferation by activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in HER2+ breast cancer. *Dis Markers* 2020;apr 21:6103542

Wang L, Xu C, Liu X, Yang Y, Cao L, Xiang G, *et al.*: TGFb1 stimulates epithelial-mesenchymal transition and cancer associated myoepithelial cell during the progression from in situ to invasive breast cancer. *Cancer Cell Int* 2019;19:343

Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, *et al.*: Role of tumor microenviroment in tumorigenesis. *J of Cancer* 2017;8:761-73

Wei W, Dalong N, Ehterding EB, Luo QY, Cai W: PET imaging of receptor tyrosine kinases in cancer. *Molecular Cancer Therapeutics* 2018;17:1625-36

Wei J, Meng L, Hpu X, Qu Xch, Wand B, Xin Y, Kiang X: Radiation induced skin reactions: mechanisms and treatment. *Cancer Manag Res* 2019;11:16777

Wen SS, Zhang TT, Xue DX, Wu WL, Wang YL, Wang Y, *et al.*: Metabolic reprogramming and its clinical application in thyroid cancer (review). *Oncol Lett* 2019;18:1579-84

Wintheiser G, Silberstein P: Physiology, tyrosine kinase receptors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538532/?report=printable>

Xiang L, Gilkes DM: The contribution of the immune system in bone metástasis pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2019;20:999

Xiang H, Lu Y, Shao M, Wu T: Lysophosphatidic acid receptors: biochemical and clinical implications in different diseases. *J of Cancer* 2020;11:3519-35

Xiao Z, Locasale JW, Dai Z: Metabolism in the tumor microenvironment: insights from single-cell analysis. *Oncimmunology* 2020;99(1):e17265556

Xu X, Zhu H, Zhang Y, Yang J, Zhang L, Xie Q, *et al.*: Dynamic PET/CT imaging of 18F-(2S, 4R)4-fluoroglutamine in heathy volunteers and oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;mar 12; doi:10.1007/s00259-019-04543-w

Yan F, Zhao H, Zeng Y: Lipidomics: a promising cancer biomarker. *Clin Trans Med* 2018;7:21

Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Preng W, Zhang J, *et al.*: Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020;5:8

Yang L, Wang Y, Cai H, Wang S, Shen Y, Ke Ch: Application of metabolomics in the diagnosis of breast cancer: a systematic review. *J of Cancer* 2020;11:2540-51

Yao S, Yuen-Nam Fan Y, Lam EWF: The FOXO-3-FOXO1 axis: a key cancer drug and a modulator of cancer drug resistance. *Seminars in Cancer Biology* 2018;50:77-89

Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldman G, Brossart P, Fimmers R, *et al.*: The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing 177Lu-PSMA therapy. *Prostate* 2020;80:17-27

Zakeri K, Narayanan D, Evans G, Prasanna P, Buchsbaum JC, Vikran B, *et al.*: Advancing targeted radionuclide therapy through the National Cancer Institute's small business innovation research pathway. *J Nucl Med* 2019;60:41-49

Zaroff S, Tan G: Hybridoma technology; the preferred method for monoclonal antibody generation for in vivo applications. *BioTechniques* 2019;67:90-92

Zhang X, Zhao H, Li Y, Xia D, Yang K L, Ma Y, Li H: The role of YAP/TAZ activity in cancer metabolic reprogramming. *Molecular Cancer* 2018;17:134

Zhong X, Zhang H, Zhu Y, Liang Y, Yuan Z, Li J, *et al.*: Circulating tumor cells in cancer patients: developments and clinical applications for immunotherapy. *Molecular Cancer* 2020;19:15



Tomas Robert Lindahl,
médico y biólogo sueco especializado en la
investigación del cáncer, laureado con el Premio
Nóbel de Química en 2015 por sus estudios
respecto a la reparación del ADN

3



TERCERA PARTE

HECHOS DE INTERÉS BIOLÓGICO
EN EL CÁNCER DE MAMA

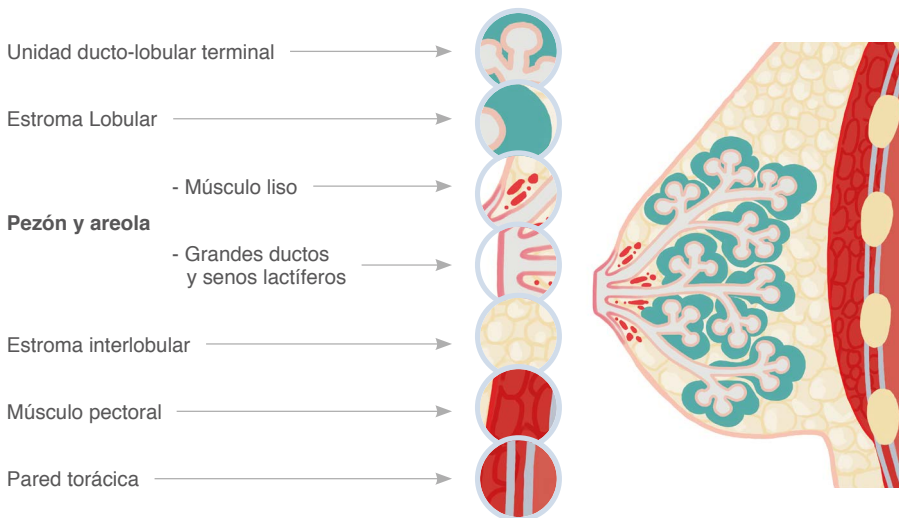
56

UNIDAD DUCTOLOBULILLAR DE LA MAMA

La mama es una glándula sudorípara modificada y su unidad morfo-funcional es una estructura compleja que se puede dividir, siguiendo a T. Álvarez Gago, en dos partes: **A)** unidad lobulillar ductal terminal (TDLU) y **B)** sistema de grandes conductos. La TDLU está constituida por el lobulillo y el conducto terminal y representa la porción secretora de la glándula. Los conductos intralobulillares terminales finalizan en los dúcstulos o acinis, y están conectados con un conducto subsegmentario. La TDLU tiene una arquitectura característica y se encuentra rodeada por un tejido conectivo intralobulillar o perilobulillar mixoide y sin fibras elásticas. El estroma conectivo que se localiza entre los lobulillos se denomina interlobulillar, es más denso e hipocelular y, a partir de los 18 años, se transforma progresivamente en tejido adiposo.

El sistema ductal y lobulillar se encuentra revestido por dos hileras de células; **A)** La capa interna es simple, se denomina **epitelio mamario** y tiene funciones de secreción y absorción. Se tiñe con varios tipos de citoqueratinas, con el antígeno de la membrana epitelial (EMA), el antígeno relacionado con la membrana de los glóbulos grasos de la leche (RMFGMA), la alfa lactoalbúmina, mammaglobina y proteína del líquido quístico mamario 15 (GCDFP 15); asimismo, su núcleo muestra receptores de estrógenos y progesterona (RE y RP). **B)** La segunda capa o externa se denomina **células mioepiteliales**, que las trataremos más detenidamente a continuación. Todo el sistema epitelial está aislado del resto de la mama por una membrana basal continua, evidenciada por inmunohistoquímica con la laminina y el colágeno IV.

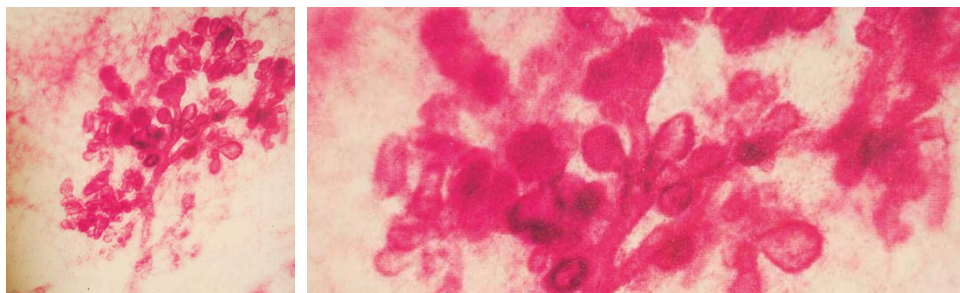
▲ Figura 26: Estructura de la mama



Adaptado de:

<http://maximocosentino33.blogspot.com/2013/09/cancerde-mama-el-cancer-de-mama-es-el.html>

▲ Figura 27: **Unidad ductolobulillar de la mama**



Fuente:

<https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/18.-%20Diagn%C3%B3stico%20por%20Im%C3%A1genes%20en%20le%20Mama.%20Normal%20y%20principales%20patolog%C3%ADas.pdf>
Radiología de la mama (Prof. Guillermo Jorge Pepe) UDLT de la mama. Histología en 3D

Las mioepiteliales recuerdan morfológicamente las células del músculo liso, pero muestran características de las células epiteliales como son filamentos de citoqueratinas específicos (5/6). Se han descrito numerosos marcadores histológicos para definirlos (proteína S-100, calponina, caldesmón, etc.), pero los más interesantes son la maspina y p63 (nuclear). Intervienen en la síntesis de la membrana basal anexa (colágeno IV, laminina 1, laminina 5 y fibronectina), modulan la expresión de metaloproteasas de matriz (MMPs), especial la MMP19, y son vitales para mantener la polaridad de las células luminales merced a la producción de laminina 1. Su principal función biológica, a nivel mamario, es facilitar la salida de la leche como efecto de la oxitocina.

En nuestro contexto, debemos resaltar que estas células se comportan como **supresores tumorales naturales**. Así, modulan la expresión de MMPs a través de la síntesis del inhibidor TIMP1, de maspina, activina, conexina, trombospondina, nexina 2 proteasa, alfa1 antitripsina, neogenina, etc. Debemos destacar las siguientes:

La maspina es uno de los más importantes supresores de tumores, es miembro de la fa-

milia de serpinas (inhibidores de serinproteasas) e inhibe la tumorigénesis, angiogénesis, migración celular y las metástasis. Es secretada en grandes cantidades por las células normales, pero no por las tumorales. **Citoqueratinas 5/7**, cuya pérdida de expresión, se asocia con un peor comportamiento en ciertos tumores. **Relaxina**: estimula la síntesis de óxido nítrico, potente antitumor, que inhibe la proliferación y potencia la diferenciación celular. **Trombospondina 1**: potente inhibidor de la angiogénesis. **MEPI** (inhibidor de serinproteasas derivado del mioepitelio) con gran interés en la génesis de los tumores mamarios. **Neogenina**: miembro de la familia de moléculas de adhesión celular N-CAM. **CD44**: las células mioepiteliales favorecen la génesis de formas solubles de CD44 que bloquean la adhesión de las células tumorales (metastatización) al ácido hialurónico, presente en muchas membranas celulares. De todo lo anterior, podemos resaltar el gran interés práctico del estudio de estas células en el diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e invasivo, o entre ciertos procesos benignos y malignos. También estas células son una defensa activa contra las metástasis del cáncer de mama y en ello parece jugar un importante papel el twist 1.



La relevancia clínico-biológica de la TDLU es que en ella se originan los cánceres de

mama y que la rotura de la membrana basal es indicadora de su invasión.

57

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Incluye cuatro tipos principales:

A

Luminal A

Es el más frecuente (50-60 %), se caracterizan por una alta expresión de receptores de estrógenos y de progesterona (RE, RP), la ausencia de HER2 y una baja proliferación ($ki67 < 14\%$). Tienen un patrón que recuerda el epitelio luminal de la mama con citoqueratinas luminales (8/18), bcl2, GATA3 y genes asociados como LIV1 y CCND1. Suelen presentar un bajo grado histológico y un buen pronóstico.

B

Luminal B

Representa el 10-20 % de los carcinomas mamarios y se caracterizan por presentar receptores hormonales con $RP < 20\%$, y una proliferación alta ($ki67 > 14\%$), así como expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), HER2 y ciclina D1. Un grupo puede mostrar HER2 (luminal B/HER2+). Tienen un alto riesgo de recidivas, son menos sensibles a la terapia hormonal y se benefician de la quimioterapia adyuvante.

C

HER2

Representan el 10-15 % y cursan con una alta expresión de HER2 y ausencia de receptores hormonales y genes luminales. Suelen ser poco diferenciados, altamente proliferativos, más agresivos, pero tributarios de inhibidores específicos (trastuzumab), y en un 40 % tienen mutaciones en p53.

D

Tipo basal

Recuerdan la expresión de las células epiteliales basales y mioepiteliales. Así, son positivos para diferentes citoqueratinas (CK5, CK6, CK14, CK17), caderina P, vimentina, caveolinas 1 y 2, nestina, CD44 y EGFR. Representan el 10-20 % de los cánceres de mama. Por inmunohistoquímica son RE-, RP- y HER2-, y por ello se les denomina triple negativos, asociándose a mutaciones en BRCA1. Suelen ser muy agresivos y tener mutaciones en p53. No todos los tumores tipo basal son triple negativos, pues un 9 % expresan receptores hormonales y un 10 % HER2. Suelen darse en mujeres jóvenes.

58 DENSIDAD MAMARIA

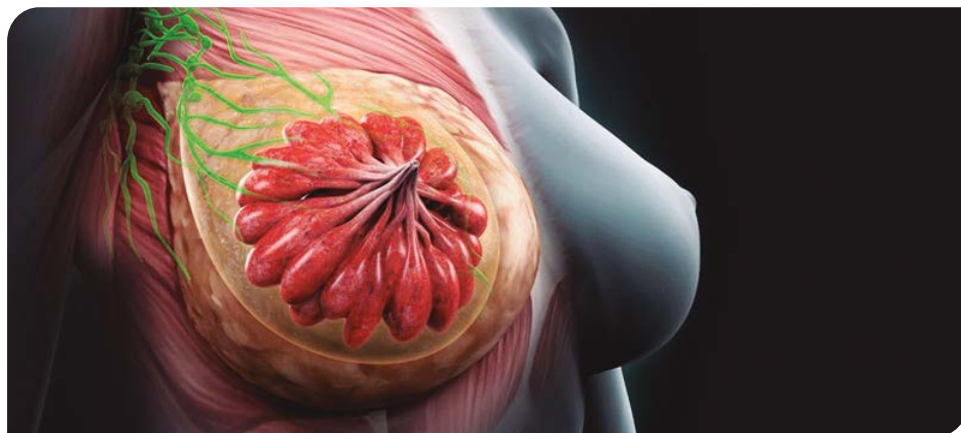
La densidad mamaria en las exploraciones radiológicas es un indicador del riesgo de cáncer, de tal modo que este pasa de < 5 % al ≥ 75 % en los cinco estadios en los que aquella se clasifica. En los estudios epidemiológicos, la densidad mamaria se asocia a un RR de 1,62 a 2,04, y en radiología reduce la sensibilidad y especificidad de la mamografía, siendo, además, causa de falsos negativos en la resonancia magnética. Se ha descrito que una mayor densidad se asocia estrechamente con los carcinomas HER2+ y que, si aquella es reducida, existe un mayor riesgo (2,53) de asociarse con un carcinoma triple negativo. En Medicina Nuclear nos interesa conocerla, porque la imagen multimodal está utilizándose en la clínica diaria y puede ayudarnos en la práctica, no estando influida por aquella. Es interesante resaltar que un largo período de tiempo entre la telarquia y la menarquia se asocia con una mayor densidad mamaria en mujeres jóvenes.

Biológicamente, existe una **microorganización del colágeno periductal**, con remodelación de las fibrillas de colágeno a fibras de mayor tamaño, una mayor regulación de moléculas organizadoras del colágeno, muchas de las cuales se han identificado como marcadores del cáncer de mama y sus metástasis, y con mayor valor que simple marcadores de riesgo de ese tumor. Esta microorganización favorece ciertos mecanismos de mecano-transducción asociados a tumores en la población de células epiteliales. El análisis proteómico ha revelado una serie de sustancias que pueden estar incrementadas conforme lo hace la densidad como son: **apolipoproteína D** (relacionada con el receptor de andróge-

nos y expresada en el cáncer de mama), **la proteína inducida por la prolactina** (PIP, aspartilproteasa expresada en los cánceres de mama receptor de andrógeno positivos), **receptor de inmunoglobulinas poliméricas** (PIGR, biomarcador del cáncer de mama metastático), **Zn-alfa2-glicoproteína** (AZGP1, asociada al cáncer de mama), **cadena alfa 1 del colágeno XVI** (COL16A1) y **periostina** (POSTN), reguladoras ambas de la matriz extracelular y controladoras de las interacciones de las fibras del colágeno.

Entre las proteínas asociadas a baja densidad mamaria destacan la **mieloperoxidasa** (MPO, marcador tumoral), **S100A8 y S100A9** (reguladoras proinflamatorias que intervienen en la metastatización), **C5** (producto de degradación del complemento), **S100A11** (facilitan la diferenciación de los queratinocitos), **apolipoproteína C1** (APOC1, que promueve la inflamación crónica y el cáncer de mama), **glucoproteína rica en histidina** (HRG, que inhibe la vascularización), **glucosa 6-fosfato isomerasa** (GP1, que modula el fenotipo de la célula tumoral), **apolipoproteína 44** (AP044, cuyas concentraciones son menores en los pacientes portadores de mutaciones en BRCA1), **subunidad beta 2 de la lamina** (Lamb2, implicada en la angiogénesis tumoral), **serpina B6** (SERPINB6, inhibidor de proteasas de la matriz extracelular) y **la cadena A del factor XIII de la coagulación** (F13A1, que inhibe la degradación de precursores del colágeno). De este modo podemos entender el papel de la densidad mamaria en el riesgo del cáncer de mama.

Los **miofibroblastos** son el mayor regulador celular de la remodelación fibrótica y



desmoplásica y, por ello, de las propiedades mecánicas tisulares. Son altamente contráctiles y se unen a la matriz extracelular rica en fibronectina y colágeno I, determinando la densidad tisular. El TGF β 1, citocina proinflamatoria aumentada tras la obesidad, puede iniciar la diferenciación miofibroblástica en células mesenquimales, incluidas las células stem adiposas (ASCs). La obesidad incrementa la fibrosis intersticial en la grasa mamaria a través de cambios moleculares y celulares en la matriz extracelular, aumenta el fenotipo profibrótico de las ASCs y altera las propiedades mecánicas del tejido adiposo intersticial, variando los depósitos anatómicos. Las nuevas propiedades fisicoquímicas de la matriz extracelular del tejido adiposo intersticial favorecen el mayor contenido de miofibroblastos en el tejido adiposo obeso, las ASCs asociados a obesidad estimulan el crecimiento mecano-sensible del cáncer mamario y la MEC asociada a obesidad promueve el potencial tumorigénico de las células epiteliales mamarias pre malignas.

Otra base biológica involucra a las **células stem**. Sabemos que la densidad es reflejo de la cantidad de tejido adiposo, conectivo y epitelial de la mama; que el tejido mamario experimenta notables cambios a lo largo de la vida de la mujer, y que la arquitectura

de la glándula mamaria se realiza merced a una población de células stem, únicas capaces de acumular todas las alteraciones oncogénicas. Por ello, las mamas grandes, deberían tener un mayor cantidad de células stem. Esto último se ha comprobado objetivándose una superior expresión de células positivas para el CD44, que definen a las stem, en las mamas más densas.

También destacan los **cambios metabólicos**. Se sabe que las células de tumores mamaros que crecen en un ambiente de alta densidad de colágeno muestran un descenso en el consumo de oxígeno y de glucosa, produciéndose concomitantemente un **gran aumento del metabolismo de la glutamina**.

Se han descrito **genes asociados a la densidad mamaria**, destacando el **ZNF365**, que interviene en la respuesta al daño en el ADN y en la recombinación homóloga, previniendo la inestabilidad del genoma. Su menor expresión favorecería la transformación tumoral. Otros genes son el **LSP1 (proteína 1 específica de linfocitos)** y el **FGFR2 (receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico)**.

La **CCL2** (proteína quimioatrayente de monocitos) es una citocina que se relaciona



con el tejido adiposo y cuya expresión aumentada en el epitelio mamario determina un aumento de macrófagos, de la densidad estromal, del colágeno, así como de ARNm que codifican enzimas remodeladoras de la

matriz extracelular (lisil oxidasa) e inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIM3). Por ello, su expresión mamaria induce un estado de inflamación crónica que conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama.

59

MICROCALCIFICACIONES MAMARIAS

El calcio iónico es un segundo mensajero que interviene en numerosas funciones biológicas como la proliferación, migración y control del ciclo celular, apoptosis, etc. A nivel mamario se relaciona, estrecha e independientemente de su concentración tisular, con la biología de los tumores, por lo que es objeto de investigaciones muy interesantes, que sugieren que, de aquella, dependería el subtipo tumoral.

Las **microcalcificaciones** son depósitos cálcicos de pequeño diámetro (entre 0,01 y 0,1 mm) que pueden aparecer como único signo o asociadas a un nódulo (40 % de ellos) en la mamografía de pacientes afectas de un proceso mamario maligno; sin embargo, no son exclusivas de un cáncer y por ello se considera que: “cinco o más calcificaciones, cada una de ellas menor de 0,5 mm de diámetro, aisladas en un pequeño volumen de la mama y proyectadas en 1 cc de la mamografía, requieren una evaluación cuidadosa” (Armando Tejerina y cols.). Las típicamente **benignas** son cutáneas vasculares, distróficas, groseras, en palomitas de maíz, en forma de vara, redondeadas, con centro radiotransparente, en cáscara de huevo y en lechada cálcica; las de **sospecha intermedia** son indiferenciadas, heterogéneas groseras; y las **altamente sospechosas de malignidad** son pleomórficas finas, lineales finas y lineales ramificadas. Las microcalcificaciones en mamografías se asocian con tumores de mayor tamaño, con la afectación

ganglionar, tendencia a las recidivas, tanto en casos *in situ* como en invasivos; asimismo, las microcalcificaciones malignas se relacionan con los carcinomas ductales *in situ* puros (64 %) o con focos invasivos (32 %), pero raramente con el carcinoma invasivo (4 %), por lo que se utilizan para el diagnóstico diferencial entre procesos benignos y carcinoma *in situ*, así como entre los diferentes tipos de estos últimos. La sensibilidad de la mamografía en el despistaje del carcinoma de mama en relación con las microcalcificaciones es de 45 %, y su especificidad del 99,5 %. Se ha visto, recientemente, que la quimioterapia neoadyuvante reduce las microcalcificaciones, especialmente las pleomórficas/lineales.

Las microcalcificaciones son cristales compuestos generalmente de fosfato de calcio, carbonato de calcio, oxalato de calcio o fosfato de magnesio. Aquellas se desarrollan en estructuras benignas o malignas del tejido mamario, pero usualmente se creía que no era posible deducir su malignidad basándose únicamente en la composición química. Sin embargo, en función de sus características, se han clasificado como de tipo I (compuestas por oxalato cálcico; $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$) y tipo II (formadas por hidroxapatita; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Las primeras se han asociado preferentemente a lesiones mamarias benignas o carcinomas lobulillares *in situ*, mientras que las segundas pueden verse en procesos benignos o malignos.



nos, que pueden diferenciarse mediante espectroscopia Raman. La idea más aceptada es que la malignidad se asocia a la presencia de hidroxiapatita y la benignidad con oxalato cálcico. A nivel experimental se ha visto que la hidroxiapatita incrementa la expresión de interleucina 8 que es pro-tumorigénica, lo que explicaría su relación con la malignidad. Usando difracción de RX, se ha comprobado que la microestructura de las calcificaciones refleja el microambiente tisular mamario.

La explicación biológica de las microcalcificaciones se basa en que, bajo determinados estímulos, las células epiteliales adquieren características mesénquimales con un fenotipo tipo osteoblasto y contribuyen a las microcalcificaciones. Así, en presencia de oxalato cálcico y monocitos activados, las células tumorales mamarias experimentan la transición epitelio-mesénquima, y también adquieren un fenotipo osteoblástico que les lleva a producir hidroxiapatita. También las células tumorales adquieren esas características mesénquimales por la acción de TGF β y NF κ B, que posteriormente pasan a un fenotipo tipo osteoblástico por efecto de factores osteogénicos presentes en el microambiente como son ciertas proteínas morfogenéticas óseas (BMP2) y PTX3. Luego estas células sintetizan y secretan los componentes de las microcalcificaciones de hidroxiapatita. Merece destacarse que la presencia de magnesio sustituyendo a la hidroxiapatita (Mg-HAp) se observa solo en los tumores, se detecta (69 %) en las mamografías y

se asocia con el desarrollo de metástasis óseas a los 5 años del diagnóstico, cosa que no ocurrió con otros dos factores de inducción de osteoblastos (BMP 2 y pentaxina 3). También cierto gen (SPP1; fosfoproteína 1 secretada, osteopontina y sialoproteína ósea) se asocia estrechamente a las microcalcificaciones y a la capacidad metastática de los tumores. Para algunos autores, la expresión de BMP2 en el tejido mamario es indicadora de las microcalcificaciones, y la presencia de ambas determina un peor comportamiento y evolución.

Es interesante resaltar que sería el microambiente el que condicionaría la composición y características de las microcalcificaciones, de modo que en condiciones benignas predominarían la normoxia, altas concentraciones de carbonato (A y B), menor tensión estructural y cristales de tamaño menor, *versus* hipoxia, baja concentración de carbonato (tipo B), mayor tensión estructural y mayor tamaño en los procesos malignos.

Se ha sugerido que la técnica de ^{99m}Tc -SestaMIBI con SPECT detectaría tumores mamarios ricos en células tipo osteoblástico y que la de ^{64}Cu -DOTA-alendronato permitiría evidenciar las microcalcificaciones de hidroxiapatita.

Recientemente, se ha descrito que la mamografía, usando energía dual, podría ayudar a establecer el diagnóstico diferencial de las microcalcificaciones respecto a su posible malignidad.

60

RECEPTORES DE HORMONODEPENDENCIA

Son numerosos los tumores que poseen una base hormonal, pero aquí nos interesa resaltar unos receptores intracelulares (de

las hormonas esteroideas), incluidos en el mismo grupo que los de los retinoides y hormonas tiroideas.

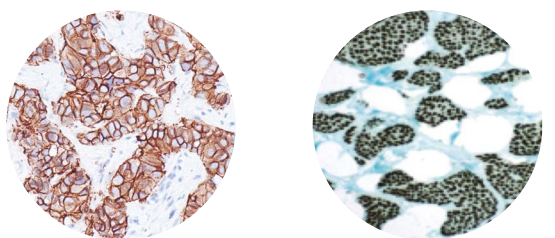
A

RECEPTOR ESTROGÉNICO (RE).

Hay dos tipos de RE: alfa (595 aa) y beta (530 aa) con distinta expresión tisular y funciones. En general, se acepta que el beta tiene una tendencia a atenuar o inhibir las acciones del alfa. Este último es el habitualmente estudiado en la clínica diaria y a nivel mamario se sobreexpresa en lesiones proliferativas benignas, mientras que el aumento del beta se asocia con el mantenimiento del endotelio, un descenso de la proliferación e invasión, y tumores hormonoindependientes. Su inactivación se asocia estrechamente con la de la p53.

El **SPEN** (*split ends*) es un co-represor del RE alfa y se coexpresa con una serie de genes involucrados en la biología del “cilio primario”, estructura celular que interviene en la regulación de la proliferación celular, diferenciación y migración, descendiendo su expresión conforme avanza la transformación y ello parece ser muy importante en los tumores hormonoindependientes como un indicador de diseminación a distancia.

▲ Figura 28: Expresión inmunohistoquímica de los RE en el tejido mamario normal y en un cáncer de mama



Mama normal

Carcinoma ductal infiltrante

Tinción para el Receptor Estrogénico alfa



Fuente:

Gentileza del Prof. Tomás Álvarez Gago. Universidad de Valladolid

Sabemos que los estrógenos juegan un importante papel en la génesis de numerosos tumores, entre ellos el de mama. A nivel bioquímico ejercen su acción, no solo a través del mecanismo clásico merced a su unión a los ERE (elementos de respuesta a los estrógenos) del ADN, (conocido como mecanismo genómico), sino también por otro independiente de los ERE o mecanismo no genómico, que se lleva a cabo vía un receptor de membrana para el estradiol que estimula la vías de la MAP quinasa y PIK3, interrelacionándose con los mecanismos de transducción de la señal a través de receptores tirosinquinasa. En los últimos años se ha visto que los estrógenos pueden inducir especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que determina una inestabilidad del genoma, así como la eficacia de la radioterapia. Además, modifican componentes de la reparación no homóloga y homóloga, lo que explica que se relacionen con la radio-resistencia/radiosensibilidad.



B RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP).

Hay dos tipos A y B y su gen está regulado por los estrógenos, por lo que su expresión tisular es variable y dependiente de aquellos. Su positividad es un indicador del correcto funcionamiento de la cadena de transducción estrogénica. El RPA parece tener una distribución más amplia, y el RPB se cree que es más específico del cáncer de mama.

C RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y DE PROGESTERONA.

Son factores pronósticos y predictivos, y su determinación es obligatoria en todos los pacientes con cáncer de mama y otros hormonodependientes. El de progesterona puede perderse al inicio o con la evolución del tumor. La técnica inmunohistoquímica es el método rutinario utilizado y los dos parámetros que se evalúan son el número (%) de células tumorales teñidas y la intensidad de la tinción, combinándose en un sistema de puntuación. En general, la expresión de estos dos receptores suele ser mayor en los tumores bien diferenciados y se correlaciona inversamente con el grado histológico y la proliferación celular. Es importante resaltar que la positividad de uno de los dos receptores se asocia con un mejor comportamiento y evolución en relación a los dos negativos y peor que si ambos receptores son positivos. En el momento actual contamos con exploraciones PET que evidencian los dos tipos de receptores. Junto con la edad, tamaño y proliferación celular, los receptores hormonales fueron, tras análisis multivariante, factores pronósticos en los cánceres de mama sin afectación ganglionar axilar.

D RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (RA).

Los efectos biológicos de los andrógenos se llevan a cabo a través de un receptor, miembro de la familia de los receptores esteroideos, que une testosterona y dehidrotestosterona y se encuentra en múltiples tejidos como los órganos sexuales, músculo esquelético, sistema nervioso central, tejido adiposo y óseo, etc. Ciertas mutaciones en este receptor se asocian con determinadas enfermedades como el cáncer de próstata, el síndrome de ovario poliquístico, la infertilidad masculina, el síndrome de Klinefelter, etc. El gen del receptor se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-12) y está constituido por 8 exones que codifican una proteína de 919 aminoácidos. El exón 1 presenta dos repeticiones polimórficas (CAG y GGN) que codifican segmentos variables de poliglutamina y poliglicinas respectivamente, ubicadas en el extremo amino terminal que constituye el dominio de transactivación independiente del ligando del receptor.

Estas dos regiones polimórficas están separadas por una secuencia no polimórfica de 248 aminoácidos. CAG es una repetición de longitud variable (entre 8-35 repeticiones) y su longitud se correlaciona inversamente con la actividad del receptor. Recordemos que un polimorfismo es una variación frecuente en la secuencia de bases de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población, presentes en más del 1 % de dicha población. Así, corta longitud de CAG se asocia a alta actividad del receptor y ello lleva a un mayor riesgo de cáncer de próstata; conforme aumenta la longitud del polimorfismo y va disminuyendo la actividad del RA se puede ver alopecia con patrón androgénico o hirsutismo en mujeres, posteriormente



una alteración de la espermatogénesis, un mayor riesgo de cáncer de mama en portadores de BRCA1 , y cuando la longitud del CAG es muy alta y la actividad del RA muy reducida, la existencia de atrofia muscular bulbar espinal. A nivel mamario, se ha descrito una expresión histoquímica en el 88 % del tejido normal, que disminuye en los carcinomas *in situ* (73 %) y en los invasivos (60 %). Dentro de estos últimos, los triples negativos tienen menor expresión de este receptor. Considerados los carcinomas mamarios de forma global, el RA se asocia al de RE y RP, baja proliferación y bajo-intermedio grado histológico, así como un mejor comportamiento y evolución. Su expresión en los triples negativos parece asociarse con un peor comportamiento. Un hecho muy interesante es que hay una concordancia del 60 % en la expresión de este receptor entre el cáncer de mama primitivo y las metástasis, lo cual abre una nueva vía terapéutica con inhibidores del mismo (bicalutamida, enzalutamida, apalutamida). Recientemente, se ha descrito que la expresión de este receptor y su molécula reguladora Lin28 se asociaba al subtipo HER2+, y lo mismo ocurre entre el RA con valores elevados séricos del antígeno prostático específico (PSA) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama.

61

SÍNTESIS DE ESTRÓGENOS EN LA MENOPAUSIA

Durante esta última y a nivel mamario, se pueden constatar que los lóbulos involucionan, las mamas se aplanan y desaparece la actividad secretora. Con el tiempo, se reduce el epitelio secretor y se producen cambios en el tejido conectivo que se vuelve denso y se convierte en estroma, parte del cual es reemplazado por grasa.

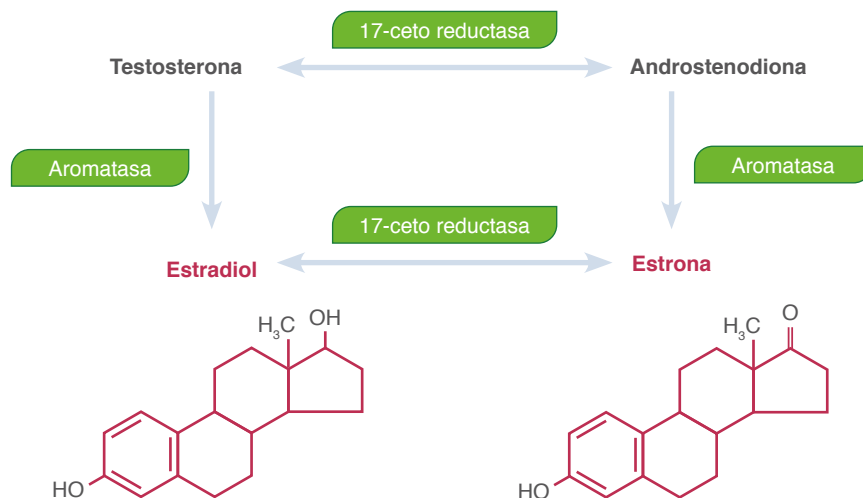
La falta de estrógenos de origen ovárico es suplida por la transformación en las suprarrenales de los andrógenos en estrógenos, merced a la acción de la aromatasa (**Ver Figura 29**). Esta es la principal fuente de las hormonas sexuales en la menopausia. Además de ella, hay otra transformación en el tejido adiposo de la mama, pues

las células mamarias expresan también aquella enzima; de este modo pueden autoabastecerse. Paralelamente, las células mamarias expresan más receptores de estrógenos y se acostumbran a vivir en un ambiente pobre de estrógenos. Todo lo anterior hace que siempre haya células epiteliales en la mama.

Podemos concluir señalando que las reacciones de adaptación de las células epiteliales a la falta de estrógenos son: **A**) producción local de estrógenos y **B**) sobreexpresión de receptores estrogénicos. Ambos hechos son esenciales para que pueda producirse la carcinogénesis dependiente de hormonas.



Figura 29: **Síntesis de hormonas femeninas a partir de hormonas masculinas por acción de la aromatasa**



Adaptado de:

<https://themedicalbiochemistrypage.org/es/steroid-hormones-sp.php>

62

SECRECIONES MAMARIAS

Las secreciones mamarias y/o el lavado de los ductos mamarios son una potencial fuente de marcadores para el diagnóstico precoz de la transformación tumoral, habiéndose descrito numerosas sustancias con una utilidad interesante, destacando el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno prostático específico (PSA), erbB2 y componentes bioquímicos del metabolismo del hierro. También estudios epigenéticos han mostrado un interés clínico. No obstante, quiero resaltar que el estudio electroforético de las secreciones ha permitido definir dos tipos:

A) Tipo I, que presenta alfa 2-Zn gluco-proteína, apolipoproteína D y la proteína 15 del líquido quístico mamario (GCBSP15).

B) Tipo II que es definido por lactoferrina, lisozima, alfa-lactoalbúmina.

El tipo I se observa en el 93 % de los sujetos normales, 88 % de los procesos benignos y el 43 % de los cánceres mamarios, mientras que el tipo II se constata en el 7 % de los sujetos normales, 12 % de los procesos no tumorales y el 57 % de los tumores mamarios. Lo interesante de estos hallazgos es que las proteínas detectadas en el tipo I están reguladas por los andrógenos, se localizan en los quistes mamarios y se comportan como parámetros de buena diferenciación y mejor evolución de los cánceres mamarios.

63 EL LINFEDEMA

Es una complicación/secuela seria e incurable del cáncer de mama y se caracteriza por ser un acumulo de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial. Se puede constatar en el 23 % de las pacientes tras la disección axilar y en el 11 % tras la radioterapia en esa zona anatómica, siendo estas dos situaciones los principales factores de riesgo, aunque se han descrito otros como ser joven, infección tras la cirugía, bronquitis crónica, historia de linfangitis, tiempo del drenaje axilar, índice de masa corporal, número de ganglios extirpados, la quimioterapia (especialmente con docetaxel, taxanos y trastuzumab) y la raza/etnia. Se caracteriza por una inflamación, fibrosis y un depósito adiposo, que se manifiesta clínicamente con hormigueo, fibrosis, hipofunción del miembro afectado, infección, dolor, cambio en la imagen corporal y depresión. La estasis linfática regula la expresión de genes que inciden en la adipogénesis como son PPARG, CEBPA y la adiponectina, que interviene en la señal entre las células adiposas e inmunes, regulando la respuesta inflamatoria crónica.

En relación con su patogenia, se ha visto que la obstrucción linfática no es suficiente para explicar su existencia. Por ello, se han considerado tres factores:

- A)** Fallo linfático (reducción de la capacidad de transporte linfático).
- B)** Fallo hemodinámico (el flujo sanguíneo total está aumentado, pero no el flujo/unidad de volumen, lo que determina una vasodilatación y una angiogénesis capilar).

- C)** Fallo intersticial (el fallo linfático disminuye la velocidad del fluido intersticial, una regeneración linfática y una mayor síntesis de VEGFC y un aumento de la red vascular para promover la filtración capilar).

Se han descrito cambios en 18 genes en pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama (HGF, MET, CJC2, IL2A, IL4, IL6, IL13, VEGF-C, NFKB2, LCP-2, NRP-2, SYK, VCAM1, FOXC2, VEGFR2, VEGFR3 y ROC), lo cual pone de manifiesto su importancia biológica. Otros autores han descrito un fenotipo (polimorfismos) de acúmulo de líquidos en pacientes con cáncer de mama y linfedema (IL1 rs 17561, IL4 rs 2070874, IL6 rs 1800795, IL4 rs 2243250), un fenotipo relacionado con el disconfort que experimentan estos pacientes (VEGF-C rs 3775203, IL13 rs 1800925) y con la respuesta inflamatoria (IL4 rs 2227294, IL19 rs 1518111 y NFKB2 rs 10568090). Otro gen involucrado es el CJC2, que codifica la conexina 47. Así, podemos explicar la presencia de citocinas proinflamatorias (IL1, IL2, IL8, IL17, NFKB2) y antiinflamatorias (IL4, IL10, IL13) en el ADN circulante de pacientes con esta patología.



64 VÍA ANDROGÉNICA Y CÁNCER DE MAMA

El interés clínico de los andrógenos radica en el hecho de que la aromatasas convierte los andrógenos adrenales y ováricos en estrógenos, lo que favorecería el crecimiento de los carcinomas mamarios hormonodependientes. Esta vía bioquímica es de enorme interés en las mujeres menopáusicas y es diana terapéutica de uso generalizado (inhibidores de aromatasas). Pero, además, los andrógenos pueden unirse directamente a su receptor en las células de cáncer mamario y ello puede ser usado en la clínica para definir subgrupos con un diferente comportamiento y evolución.

En general se acepta que los andrógenos ejercen una actividad antiproliferativa en pre-

sencia de estrógenos en líneas celulares de cáncer mamario y muchas sustancias, controladas por ellos, como el antígeno prostático específico, la proteína del líquido quístico 15, pepsinógeno C, etc., son reflejo a nivel tisular de un mejor comportamiento y evolución. Sin embargo, en los tumores resistentes a los estrógenos, los andrógenos pueden estimular el crecimiento celular y en ese efecto juegan un importante papel su receptor, que sería un indicador de una mayor agresividad tumoral. El uso de moduladores selectivos de este receptor es una posibilidad para tratar numerosas patologías como osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, hipogonadismo, procesos prostáticos benignos y malignos y, obviamente, ciertos carcinomas mamarios.

65 CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

El cáncer de mama del varón constituye un proceso poco frecuente. Se acepta que representa alrededor del 1 % (0,6-1,47 %) de todos los tumores mamarios, aunque existen diferencias geográficas y raciales. Merece destacarse que todos los autores coinciden en que su incidencia está incrementándose en los últimos años, posiblemente debido a ciertos componentes con alta actividad estrogénica (xenoestrógenos) y a su detección precoz mediante técnicas de imagen. Este tumor determina el 0,1 % de la mortalidad en el sexo masculino y por su rareza tiene un especial interés clínico y fisiopatológico. Suele aparecer entre los 47 y 87 años (media 68,3), un 34 % de los pacientes sobrepasan los 70 años y la edad media del diagnóstico ocurre 7-10 años más tarde que en las mujeres. Clínicamente se manifiesta preferentemente

con un nódulo mamario no doloroso (75 %), derrames por el pezón, retracción del pezón, especialmente en los de localización central, ulceración o dolor mamario. Al contrario de lo que ocurre en las mujeres, el derrame por el pezón se asocia en un 75 % con cáncer. Es frecuente que el diagnóstico se retrase hasta 8 meses después de iniciada la clínica.

Entre los factores epidemiológicos asociados a este tumor destacan la exposición a las radiaciones ionizantes (radioterapia o radiografías frecuentes), campos electromagnéticos y altas temperaturas, la historia de cáncer de mama en parientes de primer grado, historia de fracturas óseas, ciertos trastornos testiculares como criptorquidia y otros asociados a déficit de andrógenos, trans-sexualidad, historia personal de cáncer de próstata y cirrosis



hepática. Los niveles endógenos de estrógenos parecen jugar un papel muy importante, destacando la obesidad por concentraciones altas de estrógenos y una gran conversión periférica de andrógenos en estrógenos. No se relaciona con la ginecomastia, a veces si lo hace con situaciones de hiperprolactinemia y su relación con la ingesta alcohólica está sometida a controversias. Especial interés tiene el BRCA2, con mutaciones en el 4 % de los pacientes, si bien este valor se incrementa en ciertas razas y según la localización geográfica. La mutación más frecuente es la 999del5 (40 % de los casos) seguida de la duplicación pp23-24, y se asociaron con historia familiar de cáncer de mama/ovario, historia personal de otros tumores y cáncer de mama contralateral. El riesgo de desarrollar este tumor cuando existe la mutación es del 6,3 % a los 70 años frente al 0,1 % de la población general. Las mutaciones se asocian con tumores de alto grado, con invasión ganglionar, negatividad para el receptor de progesterona y positividad para el HER2, permitiendo definir un fenotipo más agresivo. Su estudio se impone en la práctica diaria cuando se detecta un carcinoma de mama en el varón.

El diagnóstico se suele realizar con las mismas técnicas que en las mujeres. La mamografía, que se utiliza más como diagnóstico que como cribado, tiene una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 90 % y en ella se constata preferentemente una masa, mientras que las microcalcificaciones son muy raras. También la citología puede ser de utilidad, mientras que la RM se usa poco, pues la opción terapéutica más habitual suele ser la mastectomía (91 %) con disección axilar, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia.

Los carcinomas mamarios en el varón suelen ser preferentemente (77-90 %) ductales infiltrantes, siendo el fenotipo luminal A el más

frecuente (75 %). El luminal B (21 %) se caracteriza por un alto grado histológico e índice mitótico y una negatividad para el receptor de progesterona, lo cual sugiere una mayor agresividad. Los subtipos HER2 y triple negativos son muy raros. En ocasiones se manifiestan como un carcinoma *in situ* (10-28 %), siendo los lobulillares muy raros. La mayoría de los tumores son moderada o pobremente diferenciados, cursan frecuentemente con afectación ganglionar axilar (56-77 %) y más del 40 % de los mismos son estadios III y IV. La expresión de receptores de estrógenos es muy alta (92-95 %), superior a la observada en los tumores mamarios de mujeres, y sus relaciones con el REalfa, REbeta, receptor de progesterona y de andrógenos difieren de las observadas en las mujeres. La expresión de receptores de progesterona es también alta (65-89 %) y se pueden observar, además, expresión de receptores de andrógenos, con gran valor en el luminal A, HER2 (9-16 %), antígeno prostático específico (PSA) (5 %), p53 (72 %), sin estar establecido su valor, apolipoproteína D (90 %) y pepsinógeno C (86,4 %, que se comporta como un factor de buen pronóstico). No parece tener interés fisiopatológico el receptor de vitamina D y la expresión de caderina E es negativa en los carcinomas lobulillares.

El cáncer de mama del varón presenta muchas similitudes con el de la mujer. Sin embargo, existen ciertas diferencias entre las que podemos citar las siguientes: su presentación es más tardía (5-10 años), cursan más frecuentemente con afectación ganglionar, suelen diagnosticarse en estadios más avanzados, expresan más frecuentemente receptores de estrógenos y de progesterona, bcl-2, alfa-Zn-glicoproteína, apolipoproteína D, pS2, hsp27 y catepsina D. Algunos autores han descrito menor expresión de HER2. Si bien hace años se consideraba que tenían un peor pronóstico, en la actualidad se cree que no difieren en la supervivencia.



BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Agostinetto E, Giordano L, Torrisi R, De Sanctis R, Masci G, Losurdo A, *et al.*: Biological characteristics and long-term outcome in node-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20:e481-e489

Ali MA, Czene K, Eriksson L, *et al.*: Breast tissue organization and its association with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2017;19:103

Bonfiglio R, Scimeca M, Urbano N, Bonanno E, Schillaci O: Breast microcalcifications: biological and diagnostic perspectives. *Future Oncology* 2018;14:3097-99

Boyd N, Berman H, Zhu J, Martin LJ, Yaffe MJ, Chavez S, *et al.*: The origins of breast cancer associated with mammographic density: a testable biological hypothesis. *Breast Cancer Res* 2018;20:17

Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, Pastuszak AW: Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy?. *Transl Androl Orol* 2020;9(Suppl 2):S135-S148

Fushimi A, Kudo R, Takeyama H: Do decreased breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy predict pathological complete response?. *Clin Breast Cancer* 2020;20:E82-88

Gao Xi, Zhang M, Tang Yi, Liang Xh: Cancer cell dormancy: mechanisms and implications of cancer recurrence and metastasis. *OncoTargets and Therapy* 2017;10:5219-28

Gardaneh M: Human cancer modeling: recapitulating tumor heterogeneity towards personalized medicine. *Multidisciplinary Cancer Investigation* 2017;1(2):3

Ghamraoui B, Makeev A, Zidan A, Alayoubi A, Glick SJ: Classification of breast microcalcifications using dual-energy mammography. *J Med Imaging (Bellingham)* 2019;6:013502

Gosling S, Scott R, Greenwood C, Bouzy P, Nallala J, Lyburn ID, *et al.*: Calcification microstructure reflects breast tissue microenvironment. *J of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2019;24:333-42

Hanamura T, Ohno K, Hokibara S, Murasawa H, Nakamura T, Watanabe H, *et al.*: Clinical significance of serum PSA in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2019;19:1021

He F, Springer NL, Whitman MA, Pathi SP, Lee Y, Mohanan S, *et al.*: Hydroxyapatite mineral enhances malignant potential in a tissue-engineered model of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Biomaterials* 2019;224:119489

He L, Qu H, Wu Q, Song Y: Lymphedema in survivors of breast cancer (review). *Oncology Letters* 2020;19:2085-96

Houghton LC, Jung S, Troisi R, LeBlanc ES, Snetselaar LG, Hylton NM, *et al.*: Pubertal timing and breast density in young women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2019;21:122

Houzé de l'Aulnoit A, Rogoz B, Pinçon C, Houzé de l'Aulnoit D: Metastasis-free interval in breast cancer patients: thirty year trends and time dependency of prognostic factors. A retrospective analysis based on a single institution experience. *The time Breast* 2018;37:80-88

Invernizzi M, Lopez G, Michlotti A, Venetis K, Sajjadi E, De Mattos-Arruda L, *et al.*: Integrating biological advances into the clinical management of breast cancer related lymphedema. *Front Oncol* 2020;10:422

Kraby MR, Valla M, Opdahl S, Haugen OA, Sawicka JE, Engström MJ, *et al.*: The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172:283-96

Krawczyk N, Neubacher M, Meier-Stiegen F, Neubauer H, Niederacher D, Ruckhäberle E, *et al.*: Determination of the androgen receptor status of circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *BMC Cancer* 2019;19:1101

Kumar M, Salem K, Tevaarwerk AJ, Strigen RM, Fowler AM: Recent advances in imaging steroid hormone receptors in breast cancer. *J Nucl Med* 2020;61:172-6



Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang JH, Wu Y, *et al.*: Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone-receptor -positive breast cancer. *JAMA Network Open* 2020;3:e1918160

Makena MR, Rao R: Subtype specific targeting of calcium signaling in breast cancer. *Cell Calcium* 2020;85:102109

Pastor Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, *et al.*: Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 2016;124:1575-82

Pellini F, Granuzzo E, Urbani S, Mirandola S, Caldana M, Lombardi D, *et al.*: Male breast cancer: surgical and genetic features and a multidisciplinary management strategy. *Breast Cancer (Basel)* 2020;15:14-20

Pruneri G, Vingiani A, Denkert C: Tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *The Breast* 2018;37:207-214

Salvi S, Bonafe M, Bravaccini S: Androgen receptor in breast cancer: a wolf in sheep's clothing?. A lesson from prostate cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2020;60:132-7

Sa-Bguanraksa D, Pongthong W, Samarathai N, Mitakdi K, Chuangsuwanick T, Limjindaporn T, *et al.*: Expression of androgen receptor and its regulatory molecule Lin28 in non-luminal subtype breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2020;12: 511-8

Sarmiento S, McColl M, Musavi L, Gani F, Cannedr JK, Jacobs L, *et al.*: Male breast cancer: a closer look at patient and tumor characteristics and factors that affect survival using the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:471-9

Scimeca M, Bonfiglio R, Menichini E, Albonici L Urbno LN, De Caro MT, *et al.*: Microcalcifications drive breast cancer occurrence and development by macrophage-mediated epithelial to mesenchymal transition. *Int J Mol Sci* 2019;20: 5633

Warth B, Raffeiner Ph, Granados A, Huan T, Fang M, Forsberg EM, *et al.*: Metabolomics reveals that dietary xenoestrogens alter cellular metabolism induced by palbociclib/letrozole combination cancer therapy. *Cell Chemical Biology* 2018;28:291-300

Zhang L, Hao C, Wu Y, Zhu Y, Ren Y, Tong Z: Microcalcification and BMP-2 in breast cancer: correlation with clinicopathological features and outcomes. *Oncotargets Ther* 2019;12:2023-33



Jens Christian Skou,
químico y profesor universitario danés,
ganador del Premio Nobel de Química en 1997
por el descubrimiento de la bomba sodio-potasio





CUARTA PARTE

OTROS HECHOS BIOLÓGICOS DE
INTERÉS EN MUCHOS TUMORES



66

LA OBESIDAD

Según la Organización Mundial de la Salud “la obesidad y el sobrepeso se definen como un acumulamiento anormal o excesivo de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Una forma simple de medir la obesidad es el índice de masa corporal (IMC); este es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, y otra medir la cintura o diámetro abdominal. Una persona con un IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 de sobrepeso.

Desde 1980 la cifra de obesos se ha duplicado en el mundo y en el año 2014, más de 1,900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso y más de 600 millones eran obesos. Asimismo, 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso o eran obesos. En nuestro país un 14-18 % de la población sufre obesidad y un 37 % sobrepeso, y en la población entre 3 y 24 años, se ha visto que el 30 % supera el sobrepeso+obesidad, siendo la prevalencia del exceso de peso del 34,1 % y de la obesidad del 10,3 %.

La obesidad se asocia con una serie de procesos no tumorales, como el síndrome metabólico, diabetes tipo 2, irregularidades en el ciclo menstrual, menor fertilidad y alteraciones óseas. En el hombre lo hace con hipogonadismo, niveles bajos de testosterona, hipertrofia prostática benigna, y menor número de espermatozoides en el semen. Asimismo, numerosos tumores están asociados con la obesidad (Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) y la *World Cancer Research Fund* (WCRF)) y aquella sería responsable del

39 % de los casos de cáncer endometrial, 37 % del de esófago, 25 % del cáncer renal, 11 % del colo-rectal y 9 % del mamario en mujeres postmenopáusicas. Esta asociación obesidad/cáncer es diferente según el estado menopáusico y sexo, siendo la relación obesidad-cáncer de endometrio la más fuerte y consistente (riesgo relativo (RR): 2,5-3). También la obesidad se asocia con un mayor riesgo de cáncer tiroideo (OR 1,72) y este hecho es mucho más potente en los carcinomas papilares BRAF+ (OR: 1,71).

Los factores comunes que relacionan la obesidad con el cáncer son: **1) Eje insulina/factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1); 2) Los esteroides sexuales; 3) Ciertas adipocinas** (leptina y adiponectina); **4) La inflamación subaguda**, con la intervención de algunas interleucinas (IL) 1, 6 y 7, así como del factor de necrosis alfa (TNF α). Las adipocinas son mediadores claves entre el tejido adiposo, vías inflamatorias e inmunidad, y pueden influir en procesos carcinogénicos a través de una disminución (adiponectina) o un aumento (leptina) en la secreción de IL 6 y/o TNF α .

Asimismo, la obesidad induce un estado de inflamación y estrés oxidativo crónicos, caracterizados por la producción anómala de citocinas, la síntesis aumentada de reactantes de fase aguda y la activación de señales pro-inflamatorias que contribuyen al desarrollo de insulino-resistencia, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis. También la elevación de citocinas es responsable de la activación de señales proliferativas, angiogénicas y metastásicas. La obesidad se relaciona íntimamente con el metabolismo



lipídico que está alterado, destacando el 27-OH-colesterol que juega un papel importante en la unión entre aquel y el cáncer, siendo un agonista de los receptores de estrógenos y estimulando el crecimiento y las metástasis en el cáncer de mama. En relación con este último, un incremento de peso entre 5 y 10 kg/m² aumenta el riesgo de ese tumor en mujeres postmenopáusicas (RR 1,12-1,40) y las personas con índice de masa corporal (IMC) alto presentan tumores, especialmente triple negativos, con factores de riesgo elevado y con una menor respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia. Asimismo, en pacientes muy obesas (IMC \geq 35) este factor pronóstico se asocia con mayor riesgo de mortalidad global y de recidiva de la enfermedad.

Se han descrito alteraciones en la metilación de ciertos genes y la obesidad en pacientes con tumores mamarios. Algunos (TOMM20) se relacionaron con la raza, con el status hormonal (PSMB1, QSOX1 y PHF1) y con la mortalidad (todos los citados anteriormente).

Los ácidos grasos, principales componentes del tejido adiposo, son moduladores muy importantes de la inflamación y esta afecta a las funciones tisulares del propio tejido graso y puede favorecer el desarrollo de tumores. Serían los propios ácidos grasos de la dieta quienes modularían la inflamación del tejido adiposo, creando un ambiente proinflamatorio (**Ver Tabla XXIV**).

Merece destacarse que la obesidad incrementa el contenido local de miofibroblastos en el tejido adiposo mamario y ello aumenta el potencial maligno de la matriz extracelular intersticial (MEC). El factor de crecimiento tumoral beta1 (TGF β 1) es una citocina proinflamatoria, aumentada durante la obesidad, que juega un papel fundamental en la diferenciación miofibroblástica

de células mesénquimales, incluidas las células stem adiposas (ASCs). Recientemente, se ha visto que el riesgo de cáncer de mama relacionado con la obesidad puede ser disminuido por la melatonina, al descender la masa grasa corporal, inhibir la expresión aumentada de aromatasas, incrementar la secreción de adiponectina, anular los efectos oncogénicos de los niveles elevados de leptina y disminuir las concentraciones de la glicemia e insulina. En relación con lo anterior, se ha descrito que la adiponectina y su receptor 1 (AdipoR1) tienen, a nivel mamario, una menor expresión en los tejidos tumorales que en los normales, lo que sugiere un papel en la transformación neoplásica. Se ha observado una relación entre altas concentraciones séricas de adiponectina y un mejor intervalo libre de enfermedad en pacientes con carcinomas mamarios; asimismo, se ha sugerido que sus concentraciones preoperatorias podrían ser un indicador para un tratamiento más agresivo. También sabemos que la leptina interviene en la génesis de aquellos tumores a través de los siguientes mecanismos de transducción de la señal: JAK/STAT, MAPK y PIK3, y que afecta a la biología de esas neoformaciones mediante mecanismos endocrino, paracrino y autocrino, merced a la unión con su receptor ObR, codificado por el gen *ob* y presente en las células tumorales, inmunes, endoteliales y fibroblastos asociados a tumores, lo que determina un aumento de la migración e invasión celular, la transición epitelio-mesénquima, activación de proteasas (MMPs), de células stem tumorales, de la angiogénesis y una mayor presencia de células inmunes. El efecto final es que las células tumorales pasen a la circulación y sean capaces de colonizar a distancia (hueso, pulmón, hígado y cerebro).

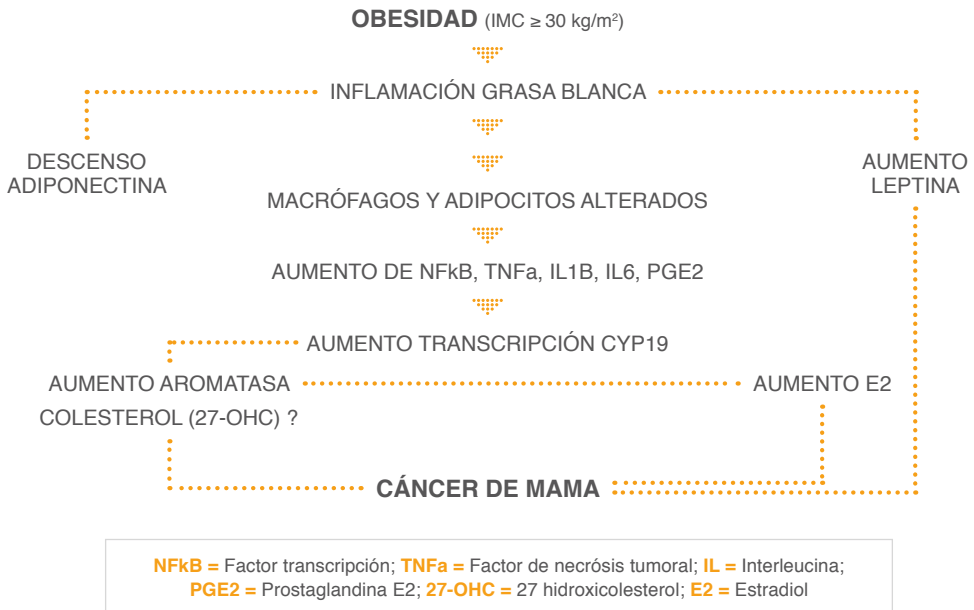
La obesidad no parece asociarse más frecuentemente al subtipo HER2 como se



había supuesto hace tiempo. A nivel experimental, se ha visto que la obesidad aumenta la células epiteliales RE+ y la actividad de las stem, y reduce las mioepiteliales en el tejido mamario normal, que son reversibles con la pérdida de peso. Asimismo, una menor expresión del receptor de la leptina en el microambiente de los cánceres de mama se asocia con una mayor agresivi-

dad en los casos RE-negativos y los triple negativo. No tuvieron ese valor la adiponectina y sus dos receptores. Otro factor relacionado con la obesidad y la génesis de tumores es la **gamma-glutamyltransferasa**, localizada en la membrana celular y marcador del estrés celular, cuya expresión es mayor en los cánceres mamarios vs tejido normal adyacente.

▲ **Tabla XXIV: Interrelación entre obesidad, inflamación, colesterol y cáncer de mama**



Adaptado de:
 Laura García Estevez 2019

La mayor incidencia de cáncer de tiroides y con un superior tamaño, así como el aumento de mortalidad de algunos tumores (tiroides, páncreas y útero) parecen estar ligados a la obesidad de los pacientes. Así, se considera que 1 de cada 5 muertes por cáncer se debe a la obesidad/sobrepeso. Merece resaltarse que el tejido adiposo, no solo juega un importante papel en el almacenamiento del exceso de grasa, sino que también refleja de la historia de los hábitos de vida de una persona y de su salud meta-

bólica, existiendo diferencias en su composición en función del lugar que analicemos del cuerpo humano. Así, los triacilglicérols poliinsaturados largos son más abundantes en el muslo que en el abdomen, mama y tronco. Estas diferencias pueden ayudar a explicar el desarrollo de co-morbilidades observadas en ciertos procesos ligados a la obesidad. Se ha visto que el 25-hidroxicolesterol, un metabolito del colesterol, juega un importante papel en la progresión de los carcinomas de vejiga urinaria.



67

LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Se definen, según la OMS, como “una sustancia o mezcla exógena que altera la/s función/es del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos en un organismo intacto, o su progenie o (sub)poblaciones”. Su mecanismo de acción radica en alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales del organismo mediante los siguientes mecanismos: mimetizar la acción de la hormona, antagonizar su acción, alterar su síntesis y metabolismo, y modular los niveles de sus receptores celulares.


Entre sus características, podemos destacar las siguientes:

- A** Pueden actuar a dosis muy bajas.
- B** La relación dosis-efecto no es lineal.
- C** Es importante el momento a su exposición.
- D** Una misma sustancia tiene diferentes formas de actuar según la concentración y momento en el que interaccionan con un tejido.
- E** Puede existir un efecto combinado entre varios.
- F** La latencia de la aparición de sus efectos es variable.
- G** Pueden llegar a un ser vivo a cualquier edad.
- H** No es posible establecer umbrales de exposición seguros.

Se conocen más de 1,500, y se encuentran en la dieta (fito y micoestrógenos) y en contaminantes ambientales (DDT, metoxicloro) o en ciertos productos de uso generalizado como antioxidantes, plastificantes, alquifenoles, polibromados, ftalatos, parabenes, triclosan, pesticidas, (**Ver Tabla XXV**). También se pueden localizar en juguetes.

**▲ Tabla XXV: Ejemplos de disruptores endocrinos y localización**

COMPUESTO	LOCALIZACIÓN
Bisfenol A	Plásticos, recipientes térmicos
Ftalatos	Plásticos, fragancias
PCBs (bifenoles policlorados)	Refrigerantes eléctricos
PBDEs (polibromodifenil éteres)	Retardadores de llama
Mercurio	Marisco, pescados
Dioxina	Industrias
DDT/DDE/DDD	Pesticidas
Arsénico	Herbicidas, fertilizantes, agua
Cadmio	Tabaco, fertilizantes
Atracina	Herbicidas
Alkilfenoles	Detergentes, aditivos

 Adaptado de:
Schugg TT y cols. 2019

Sus efectos sobre la salud son muy variados destacando la disminución en la calidad del espermatozoides, criptorquidia e hipospadias, pubertad precoz, síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis, algunos tumores (mama, próstata, testículo, tiroides, etc.), alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso y enfermedades metabólicas como la diabetes y obesidad. Un estudio reciente español llega a la conclusión de que existe una estrecha asociación entre el riesgo de un cáncer de mama y la cantidad total de xenoestrógenos en sangre, siendo más importante la mezcla de estos compuestos que la presencia aislada de los mismos. Destacan el bisfenol A, (capaz de modificar la expresión de más de 7,000 ge-

nes en células prostáticas humanas en cultivo), diclorodifeniltricloroetano, las dioxinas y el dietilestilbestrol. También se ha visto que los disruptores endocrinos intervienen en diferentes fases evolutivas (crecimiento del tumor primario, pérdida de adhesión célula-célula, degradación de la matriz extracelular, migración, colonización en un microambiente favorable y crecimiento de las metástasis) de los carcinomas mamarios.

Especial valor tienen los bifenoles policlorados, cuyos diferentes tipos se relacionan positiva o negativamente con parámetros pronósticos utilizados habitualmente en la clínica como son el RP, HER2, tamaño RE y Ki67.

68 SENSORES DE ADN

Representan uno de los principales tipos de receptores inmunes que detectan intracelularmente ADN endógeno o exógeno. Se localizan y actúan a nivel citoplasmático, y cuando lo detectan inducen la activación de la respuesta inflamatoria mediante la producción de interferones tipo 1 y ciertas quemo y citocinas. Otras vías activadas son la inflamatoria NF-kB, la inflamasoma

que liberarán IL1b e IL18 por efecto de la caspasa 1, autofagia, apoptosis y necrosis. Por ello, son vitales en la respuesta inmune frente al ADN viral, infecciones bacterianas, pero están involucrados también en procesos inflamatorios y en la génesis de muchos tumores, como el colo-rectal. Dos de los más conocidos son el AIM2 y la IFI16 (proteína 16 inducida por el interferón gamma).

69 LA MELATONINA

Es una indolamina cuyo origen es la glándula pineal, sujeta a un ritmo circadiano y con diferentes efectos sobre el eje reproductivo neuroendocrino, el metabolismo glucídico y lipídico, temperatura corporal, ritmo sueño-vigilia, secreción de endorfinas por la hipófisis, apoptosis e inflamación. En pacientes en los que se ha irradiado la glándula pineal y que, por ello, tienen menor secreción de melatonina, se ha visto que el tratamiento con ella (3 mg/día) aumenta el volumen y actividad de la grasa parda, y determina una mejoría del perfil lipídico del paciente.

Ejerce sus acciones a través de receptores específicos de membrana (MT1 y MT2), que se relacionan con la proteína G, otro citosólico (QR2 ó MT3) y otro nuclear (RZR/ROR).

En relación con el cáncer de mama, sabemos que: **1)** Inhibe la aromatasa, estrógeno sulfatasa y la 17beta hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 1, y aumenta la de estró-

geno sulfotransferasa involucradas en la conversión de andrógenos en estrógenos a nivel mamario y de ese tumor. **2)** Disminuye la expresión de REalfa y su unión a los ERE del ADN, lo que determina menores concentraciones de estrógenos circulantes y menor riesgo de cáncer de mama. **3)** A este efecto se une también potenciando los moduladores enzimáticos estrogénicos (SEEM), del receptor de estrógenos (SERM) y de otros antiestrógenos. **4)** Reduce el riesgo de cáncer de mama en personas expuestas a la luz durante la noche. **5)** Inhibe el efecto cancerígeno del cadmio (metaloestrógeno) bloqueando su unión al REalfa y el estrés oxidativo. **6)** Reduce el riesgo del cáncer de mama ligado a la obesidad, estimulando la adiponectina, disminuyendo el peso corporal e inhibiendo la aromatasa y la resistencia a la insulina. (Para más detalles ver: González González A). También reduce la agresividad de las células tumorales mamarias metastásicas en cerebro. En otros tumores puede ser utilizada como un agente antitumoral.



70

INTERFASE MACRO-METÁSTASIS/ÓRGANO DIANA (MMPI)

Se define como el área donde las células de la macrometástasis ($\geq 2\text{mm}$) y su ambiente están en contacto directo con el parénquima sano adyacente del órgano sobre el que aquellas asientan. Si bien en un principio no se le concedió relevancia alguna, estudios recientes, en metástasis de diferentes localizaciones, han demostrado la existencia de infiltraciones en dicha área, y este hecho se asoció siempre con una peor evolución.

Se han descrito diferentes patrones de MMPI que se pueden agrupar en tres: **desplazamiento** (no hay infiltración, y puede ser dividido en: sin una pseudocápsula re-

activa, con dicha cápsula y con la cápsula multicapas), **infiltración epitelial** (puede ser subdivida en glandular, angiotrófica, hebras y racimos) e **infiltración difusa** (con y sin metástasis macroscópica visible). Asimismo, se ha constatado otro aspecto muy importante y es la existencia de una diseminación de células tumorales en el órgano diana desde las propias macrometástasis, que varía según el lugar donde asienten. Así, por ejemplo, en el cerebro es a través del parénquima, meninges, axones y ventrículos, mientras que en el hígado es fundamentalmente a través del parénquima y en menor grado por los sinusoides, cápsula y sistema portal.

71

EDAD, CÁNCER E INMUNIDAD

Uno de los hechos que definen la edad es la pérdida progresiva de la homeostasis fisiológica y ella es justamente el principal factor de riesgo para numerosas enfermedades. Estudios realizados en modelos experimentales han demostrado, entre otros hechos, que la menor actividad de la vía bioquímica del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), como consecuencia de la sobreexpresión de PTEN, incrementaba la longevidad, retrasaba el envejecimiento y protegía frente a la aparición de tumores.

Desde hace años, se sabe que el cáncer está asociado a la edad, de tal modo que más de la mitad de aquellos aparecen en personas mayores de 65-70 años. Esto es relevante, pues en el año 2010 y en EEUU, un 13 % de la población (40 millones) supe-

ró los 65, y se espera que en el 2050 esa cifra se haya duplicado.

Cada vez hay más evidencia de que los factores inmunes pueden jugar un importante papel fisiopatológico. Conviene recordar que la respuesta inmune puede dividirse en *innata* (incluye las barreras anatómicas y bioquímicas, y la respuesta celular inespecífica mediada preferentemente por monocitos, células NK y dendríticas) y *adaptativa* (engloba la respuesta específica mediada por linfocitos T y B). Asimismo, el sistema inmune interviene activamente en todas las fases evolutivas de los tumores, de tal modo que esta interrelación se considera un hecho relevante (*hallmark*) en la biología de la transformación tumoral, destacando la “*immunoediting*”, que es la selección de



variantes tumorales resistentes al sistema inmune, y la formación progresiva de un ambiente inmunosupresor dentro del tumor.

En relación con el sistema inmune y edad, y siguiendo a Hong y cols, podemos destacar ciertos hechos de interés:

- A) La edad afecta al sistema inmune, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad a las infecciones, enfermedades crónicas e autoinmunes, y una peor respuesta a las vacunas.
- B) La **inmunosenescencia**, concepto que refleja el sistema inmune asociado a la edad y que se caracteriza por un menor/peor funcionamiento, lo que conlleva una peor respuesta a antígenos propios o extraños. Hay tres teorías para explicarla: **autoinmune**: con la edad disminuye la capacidad del sistema inmune para distinguir antígenos propios o extraños. Un ejemplo es la artritis; **deficiencia inmune**: el sistema inmune no es capaz de defender eficazmente al organismo de antígenos extraños y **desregulación**

inmune: con la edad se producen alteraciones en la regulación de los diferentes componentes del sistema inmune.

Entre los factores biológicos que comparan o difieren la edad y el cáncer destacan: la inestabilidad genómica, la longitud y actividad de los telómeros (los telómeros son el reloj de nuestras células y están rotos en los tumores), ciertas alteraciones epigenéticas (metilación del ADN, modificación de histonas y miARN), la actividad de chaperonas y proteasomas, la función autofágica lisosomal, desregulación de vías bioquímicas metabólicas (insulina y mTOR), la senescencia celular y la actividad de las células madre.

La interrelación edad y cáncer es dinámica y compleja, siendo el escape inmune y la inmunotolerancia los principales mecanismos ligados al desarrollo de los tumores. El ejemplo más importante del papel del sistema inmune en el cáncer es el desarrollo de la moderna inmunoterapia (dianas: PD1, PDL-1 y CTLA-4), aplicada en numerosos tumores.

72

TRANSPORTADORES ABC (ATP-binding cassette (ABC) transporters)

Estos transportadores son proteínas esenciales en todos los seres vivos y aprovechan la energía de la hidrólisis del ATP para permitir el aporte de nutrientes al interior de las células o expulsar detritus u otras sustancias. Constituyen 7 familias (A... G) y se localizan en las membranas plasmáticas e intracelulares (Golgi, lisosomas, retículo endoplasmático, etc.). La sobreexpresión de algunos (ABCB1, ABCC1 y ABCG2) es causa de resistencia a las terapias en numerosos tumores, pues favorecen la expulsión de los fármacos desde el interior

celular, pero intervienen, además, en el transporte péptico intracelular, presentación de antígenos de histocompatibilidad mayor tipo I, activación y polarización de macrófagos, en el proceso de diseminación-metastización, así como en el metabolismo lipídico, especialmente el del colesterol, que es el principal componente de las membranas celulares.

La membrana plasmática de las células tumorales se caracteriza por presentar una pérdida de la asimetría lipídica, lo que per-



mite el diagnóstico diferencial entre procesos benignos y malignos, y dentro de estos últimos los localizados de los diseminados. La subfamilia A de los transportadores ABC (ABCA) está íntimamente relacionada con el cáncer y, al regular la concentraciones de lípidos y colesterol, altera la permeabilidad e interviene activamente en la progresión del mismo, no solo por su efecto sobre la célula tumoral, sino también porque alteran el funcionalismo de las células inmunes.

El colesterol es el lípido esencial para la formación de membranas, proliferación y diferenciación celular. Es absorbido desde la dieta o bien sintetizado de *novo* en el hígado (70-80 %) y la mucosa intestinal (10 %), a partir de acetil-CoA y a través de una serie de pasos enzimáticos se llega a

su síntesis. Por ello, la modificación de su concentración en la membrana puede alterar la localización y función de receptores para factores de crecimiento, integrinas, glucoproteínas de membrana, y todo ello influye en la adhesión y polaridad celular y en su migración. Asimismo, algunos de los enzimas que intervienen en su síntesis son dianas para terapias oncológicas y se comportan como promotores (SQLE, OSC, HMGCR, SOAT1) o supresores (ACAT2, ABCA1) de un cáncer. Merece destacarse que enzimas que permiten la síntesis de colesterol están sobreexpresados y son diferentes según el tipo de cáncer. Por ejemplo: glioblastoma (SOATII, HMGCR), melanoma (ABCA1, SOATI) y mama (SOATI, SOAT2, HMGCR, SQLE, OSC). Todo lo anterior pone de relieve su importancia.

73

GALECTINAS

Constituyen una subfamilia de proteínas solubles que unen glicanos (hidratos de carbono beta-galactósido) con alta especificidad e intervienen en los mecanismos de transducción de la señal intracelular, comunicación célula-célula, proliferación y supervivencia celular. Son sintetizadas y liberadas por diversos tipos de células como las estromales, endoteliales e inmunes, y sus funciones pueden ser intra o extracelulares. Hay diferentes tipos que difieren entre sí por su localización celular, oligomerización, arquitectura

y capacidad de unión a su ligando. También intervienen activamente en la génesis y evolución de los tumores, potenciando las señales oncogénicas, reduciendo la apoptosis, modulando la migración, invasión, angiogénesis, respuesta inmune y modificando el microambiente que los rodea. Por todo ello, se han utilizado como biomarcadores y dianas terapéuticas. En ocasiones, su efecto final es diferente según cual sea la galectina (Ejemplo: la 7 (mal) y 8 (buen pronóstico en los cánceres de mama)).

74

BIOPSIA LÍQUIDA

Se ha definido como “una técnica no invasiva para la determinación de biomarcadores del estado de la enfermedad en tiempo real”.

Analiza ciertos componentes en la sangre (2-5 ml) de los pacientes con tumores y su interés se centra en los siguientes puntos:

Requiere pequeña cantidad de muestra (2-5 ml; mejor plasma), por lo que se puede repetir fácilmente.

El análisis es en tiempo real.

Reducida morbilidad, de gran interés en el seguimiento de los pacientes.

Permite analizar las células tumorales circulantes (número (1/1,000,000 células sanguíneas)), expresión de ARN, marcadores específicos), ADN circulante (CTADN) (mutaciones, deleciones, duplicaciones, metilaciones aberrantes), análisis epigenéticos (metilaciones de promotores), análisis de SNPs con finalidad farmacogenética o de toxicidad terapéutica), ADN libre (su concentración oscila entre el 0,01 % al 90 % de todo el ADN circulante dependiendo del tumor), ARN, miARN, citocinas, quemocinas, exosomas, vesículas extracelulares, metabolitos, anticuerpos, antígenos asociados a tumores, perfiles genéticos, etc. Especial relevancia tienen las microvesículas, ADN circular y las plaquetas, que junto a todo lo anteriormente citado, constituye el denominado “*circuloma*”.

Es útil para detectar precozmente un tumor, las recidivas y/o progresiones, así como la falta de respuesta a la terapia.

Puede ofrecer resultados en poco tiempo.

Refleja verdaderamente el estado tumoral (heterogeneidad).

Es aconsejable en pacientes que no tienen el tumor accesible o no pueden someterse a la biopsia histológica.

Teóricamente puede ser una técnica revolucionaria, pero en el momento actual la anatomía patológica sigue siendo la *gold*

standard y no la sustituye. Esto es muy importante recordarlo en el ámbito clínico, donde su posible papel actual sería complementar a aquella. Se ha utilizado en cánceres de pulmón, próstata y mama preferentemente. También lo ha sido como un útil elemento en inmunoterapia tumoral.

Entre los aspectos a estudiar merecen relevancia el microambiente tumoral, la sensibilidad de las técnicas, establecimiento de protocolos y su valor clínico. Podemos concluir señalando que su finalidad es buscar prototipos tumorales de forma automatizada que sean útiles en el diagnóstico y durante el seguimiento.

En el momento actual, son necesarios meta-análisis que confirmen la utilidad de ciertos hallazgos descritos por diferentes autores.





BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Alcazar Navarrete B, Romero Palacios PJ: The use of non-tumor-related liquid biopsy in respiratory medicine. *Arch Bronconeumol* 2019;55:555-6

Ando S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, Catalano S: Obesity, leptin and breast cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Cancers* 2019;11:62

Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C: Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol* 2020. jan. doi:10.1016/j.ec.2019.07.023

Asante DB, Calapre L, Ziman M, Meniawy TM, Gray ES: Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: ready for prime time?. *Cancer Lett* 2020;468:59-71

Anun JR, Cho WC, Søreide K: The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging Dis.* 2017;8:628-642.

Azrad M, Blair CK, Rock CL, Desjo RC Wolin KY, Demark-Wahnefried W: Adult weight gain accelerates the onset of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:649-56

Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Ando S, Catalano S: The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: clinical and molecular perspectives. *Seminars in Cancer Biology* 2020;60:274-84

Blair, C.K., Wiggins, C.L., Nibbe, A.M. *et al.*: Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *npj Breast Cancer* 2019;5:33. doi:10.1038/s41523-019-0128-4

Blazquez R, Sparrer D, Wendl C, Evert M, Riemenschneider MJ, Krahn MP, *et al.*: The macro-metastasis/organ parenchyma interface (MMPI). A hitherto unnoticed area. *Seminars in Cancer Biology* 2020;60:324-33

Brinchmann MF, Patel DM, Iversen MH: The role of galectins as modulators of metabolism and inflammation. *Mediators of Inflammation* 2018;article ID 9186940, 11 pages

Cai LL, Wang JJE: Liquid biopsy for lung immunotherapy (Review). *Oncology Lett* 2019;17:4751-60

Chalmers J, di Mascio L, Thottakam BVJ, Galley HF: Melatonin increases endorphin production by pituitary cells. *Br J Anaesthesia* 2019;122:e46

Combarous Y, Nguyen TMD: Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds. *Toxics* 2019;7:5

Conti L, Del Corno M, Scazzocchio S, Vari R, D'Archivio M, Varano B, *et al.*: Dietary fatty acids and adipose tissue inflammation at the crossroad between obesity and colorectal cancer. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:64

Coradini D, Gambazza S, Oriana S, Ambrogi F: Body mass index and gamma-glutamyl transferase expression in normal and cancerous breast tissues. *Breast Cancer* 2020;Mar 20. doi:10.1007/s12282-020-01080-5

Darbre PD: The potential for estrogen disrupting chemicals to contribute to migration, invasion and metastasis of human breast cancer cells. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:58

De Miguel Pérez D: Liquid biopsy based on circulating tumor cells and extracellular vesicle miRNAs for the relapse and death risk stratification in non small cell lung cancer patients. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2020

Do WL, Conneely K, Gabram-Mendola S, Krishnamurti U, D'Angelo O, Miller-Kleinhenz J, *et al.*: Obesity-associated methylation in breast tumors: a possible link to disparate outcomes?. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(1):135-144. doi:10.1007/s10549-020-05605-6

Ecker B, Lee JY, Sterner CHJ, Solomon AC, Pant DK, Shen F, *et al.*: Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease. *Breast Cancer Res* 2019;21: doi.org/10.1186/s13058.018.1087.7

Endocrine Disruptors - European Parliament - europa.eu. <http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019>



/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf

- Fathizadeh H, Mizaei H, Asemi Z: Melatonin: an anti-tumor agent for osteosarcoma. *Cancer Cell Int* 2019;19:319
- Fernández García D, Hills A, Page K, Hasting RK, Toghiani B, Goddard KS, *et al.*: Plasma cell-free DNA (cfDNA) as a predictive and prognostic marker in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019;21:149
- Fernández Gil B, Rodríguez K, Schiapparelli P, Vazquez Ramos C, Escames G, Quinones-Hinojosa A, *et al.*: Melatonin reduces malignancy of breast cancer brain metastatic cells. *Neuro-Oncology Advances* 2019;1:j6
- Fernández MF, Román M, Arrebola JP, Olea N: Endocrine disruptors: time to act. *Curr Envir Health Rpt* 2014;1: 325-32
- García-Estevez L, Moreno-Bueno G: Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Research* 2019;21:35
- González-González A, Mediavilla MD, Sánchez-Barceló EJ: Melatonin: a molecule for reducing breast cancer risk. *Molecules* 2018;23:336
- Guan Y, Xu F, Tian J, Chen H, Yang Ch, Huang S, *et al.*: Pathology of circulating tumor cells and the available capture tools (review). *Oncology Reports* 2020;43:1355-64
- Guo JY, Wang MZ, Wang MS, Sun T, Wei FH, Yu XT, *et al.*: The undervalued effects of polychlorinated biphenyl exposure on breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2019;20:12-8
- Halpern M, Mancini MC, Bueno C, Barcelos IP, de Melo ME, Lima MS, *et al.*: Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in melatonin deficient patients: a proof-of-concept study. *Diabetes* 2019;68:947-952
- He L, Liu Y, Lai W, Tian H, Chen L, Xie L, *et al.*: DNA sensors, crucial receptors to resist pathogens, are deregulated in colorectal cancer and associated with initiation and progression of the disease. *J Cancer* 2020;11:893-905
- Hideura E, Suehiro Y, Nishikawa J, Shuto T, Fujimura H, Ito S, *et al.*: Blood free circulating DNA testing of methylated RUNX3 is useful for diagnosing early gastric cancer. *Cancers* 2020;12:789
- Hong H, Wang Q, Li J, Liu H, Meng X, Zhang H: Aging, cancer and immunity. *J of Cancer* 2019;10:3021-7
- Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG: Obesity as a causal risk factor for aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:163-176
- Kanikarla-Marie P, Lam M, Menter DG, Kopetz S: Platelets, circulating tumor cells, and the circulome. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:235-48
- Kirchnawy C, Hager F, Osorio Piniella V, Jeschko M, Washüttl M, Mertl J, *et al.*: Potential endocrine disrupting properties of toys for babies and infants. *Plos One* 2020;15:e0231171
- La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, *et al.*: Consensus on the key characteristics of endocrine disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology* 2020;16:45-57
- Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dhana K, Pan A, Liu X, *et al.*: Healthy lifestyle and life expectancy of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *Br Med J* 2020;368:16669
- Llanos AAM, Lin Y, Chen W, Yao S, Norin J, Chekmareva MA, *et al.*: Immunohistochemical analysis of adipokine and adipokine receptor expression in the breast tumor microenvironment: associations of lower leptin receptor expression with estrogen receptor-negative status and triple negative subtype. *Breast Cancer Res* 2020;22:18
- Maia MC, Salgia M, Pal SK: Harnessing cell-free DNA: plasma circulating tumour DNA for liquid biopsy in genitourinary cancers. *Nature Reviews Urology* 2010;doi-org/10.1038/s41585-020-0297-9
- Mego M, Karaba M, Sedlackova T, Benca J, Repiska G, Krasnicanova L, *et al.*: Circulating tumor cells and breast cancer-specific mutations in primary breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2020;12:565-73
- Pang B, Zhu Y, Ni J, Thopsom J, Maloul D, Bucci J, Grahah P, *et al.*: Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy -based prostate cancer diagnosis. *Theranostics* 2020;10:2309-26
- Pasello M, Giudice AM, Scottandi K: The ABC subfamily A transporters: multifaceted players with incipient potentialities in cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2020;60:57-71



- Qiu Z, Xiao J, Zheng S, HUang W, Du T, Au WW, *et al.*: Associations between functional polychlorinated biphenyls in adipose tissues and prognostic biomarkers of breast cancer patients. *Environ Res* 2020;185:109441
- Rahman S, Pandeya N, Neale RE, McLeod DSA, Bain C, Baade PD, *et al.*: Obesity is associated with BRAF V600E-mutated thyroid cancer. *Thyroid* 2020;mar 31, doi 10.1089/thy.2019.0654
- Renaud L, Huff M, da Silveira WA, Angert M, Haas M, Hardiman G: Genome-wide analysis of low dose bisphenol A (BPA) exposure in human prostate cells. *Curr Genomics* 2019;20:26-74
- Schug TT, Johnson AF, Birnbaum LS, Colborn T, Guillette LJ, Crews D, *et al.*: Minireview: endocrine disruptors; past lessons and future directions. *Mol Endocrinol* 2016;30:833-17
- Simons Z, Cooper DS: Adiposity is associated with rising thyroid cancer incidence and development of larger thyroid cancers. *Clin Thyroidology* 2020;32:72-76
- Smith CJ, Perfetti TA, Hayes AW, Berry SC: Obesity as a source of endogenous compounds associated with chronic diseases: a review. *Toxicol Sci* 2020;Mar 24;doi:10.1093/toxsci/kfaa042
- Tarocco A, Carocchia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, *et al.*: Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death and Disease* 2019;10:317
- The State of Obesity 2019 - Trust for America's Health. <https://www.tfah.org/wp-content/uploads/2019/09/2019ObesityReportFINAL-1.pdf>
- Trebo A, Ditsch N, Kuhn C, Heodegger HH, Zeder-Goess C, Kolben T, *et al.*: High galectin 7 and low galectin 8 expression and the combination of both are negative prognosticators for breast cancer patients. *Cancer (Basel)* 2020;12:E953
- Tuna BG, Cleary M, Dogan S: Roles of adiponectin signaling related proteins in mammary tumor development. *South Clin Istanbul Eurasia* 2019;30:290-5
- Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, *et al.*: Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015;35:S185-98
- Wang Ch, Haowei H, Fang W: Oncogenic roles of the cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol in bladder cancer. *Oncol Lett* 2020;19:3671-6
- Wu J, Hu S: Tumor circulome in the liquid biopsies for cancer diagnosis and prognosis. *Theranostics* 2020;10:4544-56
- Yang Ch, Xia BR, Jin WL, Lou G: Circulating tumor cells in precision oncology: clinical application in liquid biopsy and 3D organoid model. *Cancer Cell Int* 2019;19:341
- Yang J, Wang L, Jia R: Role of de novo cholesterol synthesis enzymes in cancer. *J Cancer* 2020;11:1761-7





Andrew Zachary Fire,
profesor de genética estadounidense,
ganador del Premio Nobel de Fisiología en 2006
por el descubrimiento de la interferencia ARN





QUINTA PARTE

EL CÁNCER TIROIDEO
Y LA DESDIFERENCIACIÓN



75

EL CÁNCER DE TIROIDES

Es el más frecuente del sistema endocrino (> 90 %), representa el 3,4 % de todos los tumores malignos y se clasifica en: **1)** diferenciados, que incluye el papilar, folicular y de Hürthle; **2)** medular y **3)** indiferenciado (pobrementemente diferenciado y anaplásico). El proceso de transformación tumoral incluye la clásica teoría de la célula folicular, donde a lo largo de diferentes etapas se llega a cánceres diferenciados o indiferenciados

(Ver **Tabla XXVI**), si bien existe otra que concede gran valor a una pequeña subpoblación de células stem, que experimentarían cambios epi y genéticos. Los carcinomas diferenciados representan el 80-90 % de todos, los pobrementemente diferenciados el 5 %, los anaplásicos el 1 % y los medulares el 5 %, que se originan en las células C parafooliculares del tiroides.

▲ **Tabla XXVI: Posibles secuencias evolutivas de los carcinomas tiroideos**

De célula epitelial folicular a:	De adenoma folicular a:	De carcinoma papilar a:	De carcinoma folicular a:	De carcinoma pobrementemente diferenciado a:
Adenoma folicular	Carcinoma folicular	Carcinoma pobrementemente diferenciado	Carcinoma pobrementemente diferenciado	Carcinoma anaplásico
Carcinoma papilar		Carcinoma anaplásico	Carcinoma anaplásico	
Carcinoma folicular				
Carcinoma pobrementemente diferenciado				
Carcinoma anaplásico				



Adaptado de:

Dettmer MS y cols. 2019

A nivel genético los cánceres tiroideos muestran pocas mutaciones somáticas, mientras que las mutaciones *driver* se han identificado en un gran porcentaje de casos. La patogenia de la mayoría de los carcinomas tiroideos incluye una desregulación de las vías bioquímicas de la MAPK y PI3K/AKT. La activación de la MAPK es crucial

en la iniciación a través de mutaciones en los genes BRAF y RAS, o de fusiones RET/PTC y TRK. La activación de PIK3/AKT es también importante en la fase de iniciación y puede ser activada por mutaciones en RAS, PIK3CA y AKT1, así como por la inactivación de PTEN.



La progresión y desdiferenciación a tumores pobremente diferenciados y anaplásicos conlleva determinadas mutaciones que afectan a la p53 y Wnt/betacatenina. Otros factores genéticos de interés son el promotor TERT, presentes en todos los tipos histológicos, pero de un modo mayor en los más agresivos e indiferenciados. En los carcinomas medulares destacan las mutaciones en RET, así como, en un menor grado, en los genes de la familia RAS (H, K y N). También estos carcinomas tiroideos presentan **sobreexpresión de miARN** (146b, 221 y 222) comparados con los tejidos normales, así como de factores obtenidos tras análisis de proteómica, destacando la prohibitina, la proteína de choque térmico 70 (HSP70), peroxiredoxina y la isoforma 6 de la proteína S100 (S100A6). (Para más detalles ver Abdullah y cols.).

El **subtipo papilar** tiene una gran supervivencia, aunque las recidivas se pueden constatar en el 30 % de los casos. Se asocia con las radiaciones ionizantes y con poblaciones con un exceso de yodo, se presenta a cualquier edad, pero preferentemente entre los 30 y 50 años, es más frecuente en mujeres (2/1) y en un alto porcentaje (77 %) tiene hipermetilado el promotor del gen del RASSF1 (*ras association domain family member 1*) vs el 16 % de los bocios simples, por lo que puede ser considerado un marcador genético. Asimismo, la galectina 1 parece ser de utilidad en el diagnóstico de malignidad de los nódulos tiroideos (S: 80 %; E: 100 %).

Entre las alteraciones genéticas relacionadas con el carcinoma papilar destacan:

El arreglo cromosómico del **RET**: 6,8 % de los casos.

Las mutaciones puntuales de **BRAF**: 75 % de casos. La mutación V600E se apre-

cia en el 59 % de los mismos y se relaciona con los niveles séricos de tiroglobulina después del tratamiento con yodo radiactivo. Por ello, se considera que es un predictor de la eficacia del tratamiento con 131-yodo en este subtipo tumoral.

Las mutaciones puntuales de **RAS**: 28-68 % de casos.

Las mutaciones en **TERT**: en el 10 % de casos y se relacionan con la agresividad.

Estos hechos son muy comunes y determinan la activación de la vía MAPK o PIK3. Se observan en el 70 % de los tumores papilares y dan lugar a variantes; así, las alteraciones en RET /BRAF se constatan en la variante clásica, la del BRAF en la de células en columna (*tall cell*) y RAS en la folicular. La obesidad y sobrepeso en la adolescencia parecen asociarse a un mayor riesgo de desarrollar este subtipo histológico.

Recientemente, se ha analizado el *landscape* de estos tumores y se ha visto que la fusión de ciertos genes (RET, ALK o NTRK1) y la pérdida del cromosoma 22q se asociaban independientemente con las metástasis distantes tras análisis multivariante.

El **subtipo folicular** ha sido clasificado en mínimamente invasivo, angioinvasivo encapsulado y ampliamente invasivo. Las mutaciones más frecuentes afectan a **RAS**, que son mutuamente exclusivas de las que afectan al **receptor de TSH, fusión PAX8-PPAR γ** (12-53 %), y **TERT** (15 %), que se asocian con un peor pronóstico. También las mutaciones en **FLT3** son de interés, pues se observan en el 69 % de los casos, especialmente en sujetos mayores de 60 años (23 veces mayor posibilidad de presentarlas).

El **subtipo medular** puede ser familiar (25 %) o esporádico y las mutaciones en el pro-



Los oncogénos **RET** son cruciales en los familiares (98 % +) y en los esporádicos (44 %), observándose en estos últimos mutaciones en el **RAS** (13 %). Las alteraciones en **RET** se asocian a menor supervivencia, al contrario de los que las tienen en **RAS**.

Biológicamente este tumor está asociado con la vía mTOR y esta es bloqueada por la metformina en su efecto antitumoral, existiendo concomitantemente un descenso de la ciclina D1.

76 EL CÁNCER DE TIROIDES Y LOS ESTRÓGENOS

Sabemos que los procesos tiroideos son más frecuentes en mujeres que en hombres (3-4 vs 1) y que la incidencia del cáncer de tiroides aumenta en aquellas tras la pubertad, reduciéndose por la menopausia. Asimismo, hay otra serie de hechos que apoya el posible papel de los estrógenos en la patogenia de los procesos tiroideos proliferativos. Mención especial tiene el hecho de que las células stem de los carcinomas tiroideos indiferenciados expresan ocho veces más REalfa que las de los diferenciados, aceptándose el papel inhibitor del crecimiento de REbeta como ocurre en los tumores mamarios.

Hoy en día sabemos que, a nivel tiroideo, los estrógenos (estradiol) estimulan el crecimiento celular a través de una mayor actividad del REalfa, mientras que no se afecta el REbeta. Asimismo, en el tiroides, de las tres vías mitógenas que existen: **A)** Receptores de membrana ligados a las proteínas G; **B)** Receptores tirosinquinasa y **C)** Vía de la fosfolipasa C, los estrógenos intervienen preferentemente sobre la dos últimas, merced al receptor situado en la membrana celular (**Ver Figura 30**), cuyos mecanismos bioquímicos son utilizados por diferentes genes mutados en los carcinomas de esta glándula.

Otros hechos biológicos relacionados con los estrógenos son:

Disminuyen la expresión de los miARN de tioperoxidasa (TPO), receptor de la hormona tiroestimulante (TSHR) y transportador de yodo (NIS), siendo su efecto mayor sobre este último.

El REalfa se relaciona funcionalmente con la hipoxia (HIF1), inflamación (NFkB) y angiogénesis (VEGF).

Menor o nula expresión del REbeta en los carcinomas indiferenciados.

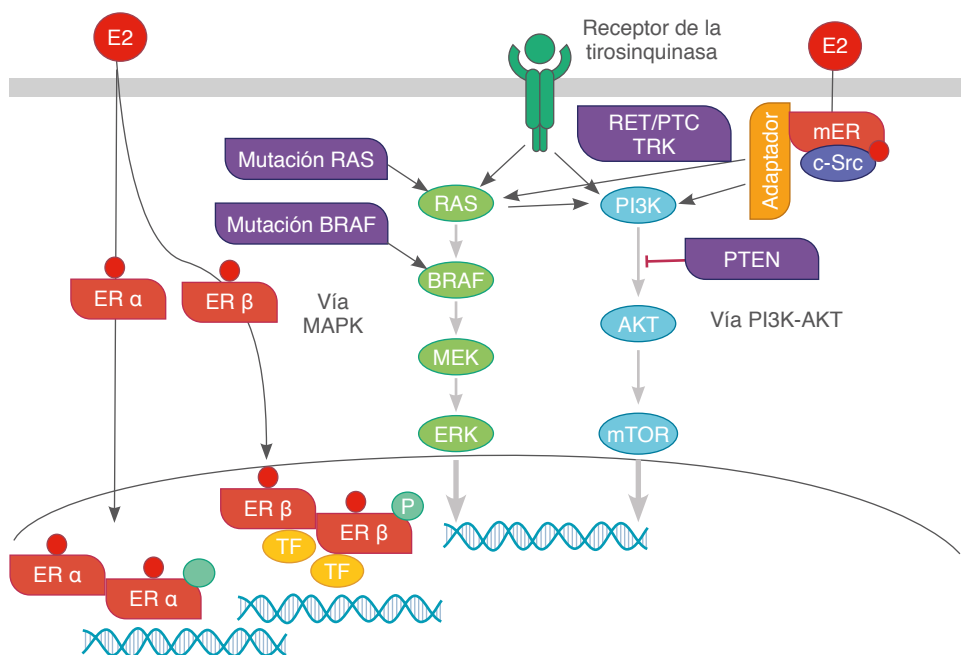
Los estrógenos están involucrados también en la regulación del proceso metastático a través de metaloproteasas (MMP9).

El REalfa potencia la expresión de EZH2, una metiltransferasa involucrada en el silencio epigenético y en la regulación del ciclo celular, en los carcinomas papilares y ello se asocia con las metástasis ganglionares y las recidivas.

Otra vía fisiopatológica es la relación entre estrógenos y ROS (Ver Figura 30). El tiroides está expuesto a grandes cantidades de H_2O_2 , que pueden dañar la célula e inducir una inestabilidad del genoma, siendo este hecho mayor en las mujeres. En el citado fe-

nómeno juega un importante papel el NOX4, que parece ser la fuente de ROS potenciada por los estrógenos. El papel de estos últimos en los carcinomas tiroideos es menos claro que en los mamarios, pero cada vez surgen más datos que apoyan su papel patológico.

▲ Figura 30: Interacción de los estrógenos con otras vías en la célula tiroidea



Adaptado de:
Derwahl M y cols. 2014

77

EL TRANSPORTADOR DE YODO (NIS)

Fue caracterizado en 1996 y es el primer paso en la síntesis de hormonas tiroideas. Se localiza en la membrana celular y transporta yodo junto con dos átomos de sodio al interior de la célula por la membrana basolateral mediante un mecanismo activo, y una vez en el interior, el yodo pasa por la membrana apical al coloide gracias a diferentes transportadores.

La captación de yodo está disminuida en los cánceres de tiroides, aunque el transportador NIS está presente en el 70-80 % de los mismos localizándose en el citoplasma, no en la membrana celular, por lo que no es funcionalmente activo. Ahí radica el camino terapéutico a seguir: devolver el NIS a la membrana celular. Para ello, se ha empleado el ácido retinoico, pero los



resultados son dispares, la inhibición de la desacetilación de las histonas (epigenética), con ácido valproico, tricostatina, etc., actuar sobre la metilación del promotor (5-azacitidina) y agonistas del receptor activado de proliferación de los peroxisomas (PPARalfa), que inhiben la proliferación e inducen la apoptosis. Merece destacarse que los carcinomas papilares BRAF positivos (más agresivos, con un peor comportamiento y con recidivas que no captan yodo)

tienen una reducida expresión de NIS en la membrana. Justamente estos tumores papilares BRAF positivos poseen una mayor expresión de hexoquinasa II y un importante metabolismo glucídico y de la glutamina.

El mejor conocimiento de los mismos es de gran valor en Medicina Nuclear, pues de ello depende que hagamos bien o mal las cosas cuando seguimos a un paciente con un cáncer diferenciado de tiroides.

78

miARN EN LA PÉRDIDA DE LA DIFERENCIACIÓN TIROIDEA

Ya hemos hecho referencia a lo que son y cómo pueden actuar los miARN. A nivel tiroideo, se sabe que, en condiciones normales, muchos ejercen diferentes funciones y experimentan cambios cuando existe un tumor; otros, por el contrario, no existen en condiciones normales y comienzan a expresarse en los tumores, especialmente en los papilares (miARN 146b, relaciona-

do con el NIS y que inhibe la captación de yodo radiactivo). El miARN 106a es interesante en los carcinomas anaplásicos, ya que su bloqueo aumenta la expresión de NIS y del receptor de TSH, con lo que se vuelve a recuperar la captación de yodo. Es un indicador de la dediferenciación. En los carcinomas anaplásicos, el miARN 155 se asocia con la progresión.

79

TGFbeta Y LA PÉRDIDA DE LA DIFERENCIACIÓN TIROIDEA

Hemos hablado anteriormente del factor de crecimiento tumoral beta ya que está involucrado en numerosas funciones biológicas. A nivel tiroideo, este factor interviene en la diferenciación celular, en la transición epitelio-mesénquima y potencia la génesis y evolución de los tumores. A nosotros nos interesa, porque es un **inhibidor de la diferenciación tiroidea** reduciendo la expresión de los factores que intervienen en el metabolismo del yodo, como son el NIS, tiroglobulina y tioperoxidasa. Por ello, una alta expresión de TGFb1 se constata en las zonas indiferenciadas y más agresivas del tumor.

En condiciones normales, el TGFb tiene un efecto antimitótico gracias a la inducción de p21 y p27; sin embargo, cuando existe la transformación tumoral, promueve la transición epitelio-mesénquima, paso inicial en el proceso invasivo. En este contexto, algunos miARN la potencian (146b-sp, 483-3p) y otros la inhiben (familia 200, 199-5p, 663, etc.).

Recientemente se ha visto que el REGy (activador de proteasoma) está altamente expresado en los carcinomas tiroideos anaplásicos y su supresión restaura genes ti-



roideos específicos y la captación de yodo. El REGy se une al Smad7, antagonista de la señal mediada por TFGb y promueve su

degradación, lo que determina la activación del sistema de señal celular mediada por dicho factor.

80

CARCINOMAS TIROIDEOS POBREMENTE DIFERENCIADOS

Representan el 10 % de todos, son difíciles de etiquetar histológicamente, aunque se acepta que algunos presentan un mayor o menor componente de carcinoma bien diferenciado tipo papilar o folicular, por lo que se cree que derivan de un carcinoma bien diferenciado, aunque tengan componentes celulares nuevos (**Ver Tabla XXVII**).

En función de su origen, pueden ser clasificados en tipo papilar, folicular o no especificado (NOS), pero ello no tiene valor clínico, ni pronóstico. No captan yodo y su comportamiento y evolución es peor. Es decir, son el exponente del paso de bien a mal diferenciados y ello ocurre en varias fases. En modelos experimentales con ratones, se ha visto que es posible distinguir histológicamente dos tipos de carcinomas poco diferenciados, en función de su tipo celular y de ciertas tinciones inmunohistoquímicas, mostrando el subtipo 1 mayor expresión de genes de diferenciación tiroidea como tiroglobulina y NIS (Slc5a5).

En su biología destacan:

1) Alteraciones moleculares: incluyen mutaciones en diferentes genes, pero muchas pueden observarse también en tumores diferenciados, en estadios avanzados o con mayor agresividad. Podemos destacar que las mutaciones en: p53, EIF1AX y CTNNB1, no se encuentran nunca en los bien diferenciados, como también ciertas ganancias y pérdidas cromosómicas que se observan solo en los indiferenciados.

2) miARN: el 221 y 222 tienen mayor desregulación en los pobremente en relación a los bien diferenciados.

3) Genes metabólicos: como LPCAT2, ACOT7, HDS17B8, PDE8B y ST3GAL1, que se correlacionan con la diferenciación tiroidea, así como con parámetros clínico-biológicos de peor comportamiento y evolución.

Las estrategias para lograr la rediferenciación se centran principalmente en el NIS y en la recaptación de yodo radiactivo, modulando vías bioquímicas, la transcripción y paso del NIS a la membrana celular, así como su regulación transcripcional y la terapia génica.

FACTORES PRONÓSTICOS: destacan el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y las mutaciones en ciertos genes como el de la proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 12 de la ARN polimerasa II (MED12), de la proteína de unión al ARN 10 (RBM10), BRAF, HRAS, TP53, ATM y del factor iniciador de la transcripción (EIF1AX).



▲ Tabla XXVII: Diferencias en las alteraciones genéticas entre carcinomas tiroideos pobremente diferenciados y anaplásicos

Carcinoma	Pobremente diferenciado	Anaplásico
AKT	-	0-3 %
BRAF	19-33 %	19-45 %
DICER1	-	1,1 %
EIF1AX	10 %	9 %
HRAS	5 %	6 %
KRAS	2 %	0-5 %
NRAS	21 %	18 %
PAX8-PPARg	4 %	0 %
PIK3CA	2 %	18 %
PTEN	4 %	15 %
RET	-	-
RET/PTC	14 %	0 %
SWI/SNF	6 %	18-36 %
TERT promotor	33-40 %	43-73 %
TP53	0-8 %	43-78 %
TSHR	2 %	6 %

 Adaptado de:
Petre A y cols. 2020

81 CARCINOMAS TIROIDEOS INDIFERENCIADOS

Incluyen los pobremente diferenciados y los anaplásicos.

81.1 BIOLOGÍA

En relación a la biología de estos carcinomas, merecen destacarse los siguientes aspectos:

El **subtipo anaplásico** presenta mutaciones en **BRAF** y **RAS** en unos porcentajes del 19-45 % y del 9,5-27 % respectivamente.



te, valores menores a los observados en los carcinomas diferenciados (Prete y cols.). No obstante son mucho más importantes las mutaciones en **TERT** (43-73 %) y **p53** (48-73 %); las primeras son similares a las observadas en los carcinomas pobremente diferenciados, mientras que las segundas son patognomónicas de este subtipo y su agresividad. Otras mutaciones afectan a **PTEN** y **PIK3CA**, siendo más frecuentes que en los pobremente diferenciados, y otras inciden en genes que remodelan la cromatina, la estructura de las histonas, la regulación del ciclo celular y el sistema inmune. También son de valor biológico los genes **RAC1**, y **MMR**, **SWI/SNF**.

Los cambios genéticos han llevado a clasificar los carcinomas anaplásicos en 4 subtipos: **1)** BRAF positivos, que recuerdan

los papilares; **2)** N-RAS positivos, que se originarían a partir de los foliculares; **3)** con mutaciones en RAS o en PETN, NF1 y RB1, con un origen en los foliculares o de Hürthle; **4)** Mixtos, con mutaciones en genes reguladores del ciclo celular y que no parecen derivar de carcinomas tiroideos diferenciados.

El **subtipo pobremente diferenciado** presenta mutaciones en **BRAF** (19-33 %) y en la familia **RAS** (5-28 %); las dos son mutuamente exclusivas, correlacionándose las primeras con la afectación ganglionar y con una menor expresión de genes relacionados con la avidéz al yodo radiactivo, mientras que las segundas lo hacen con la metástasis a distancia, pero no con los genes relacionados con el yodo. Otras mutaciones afectan al **TERT**.

81.2 OTROS HALLAZGOS GENÉTICOS

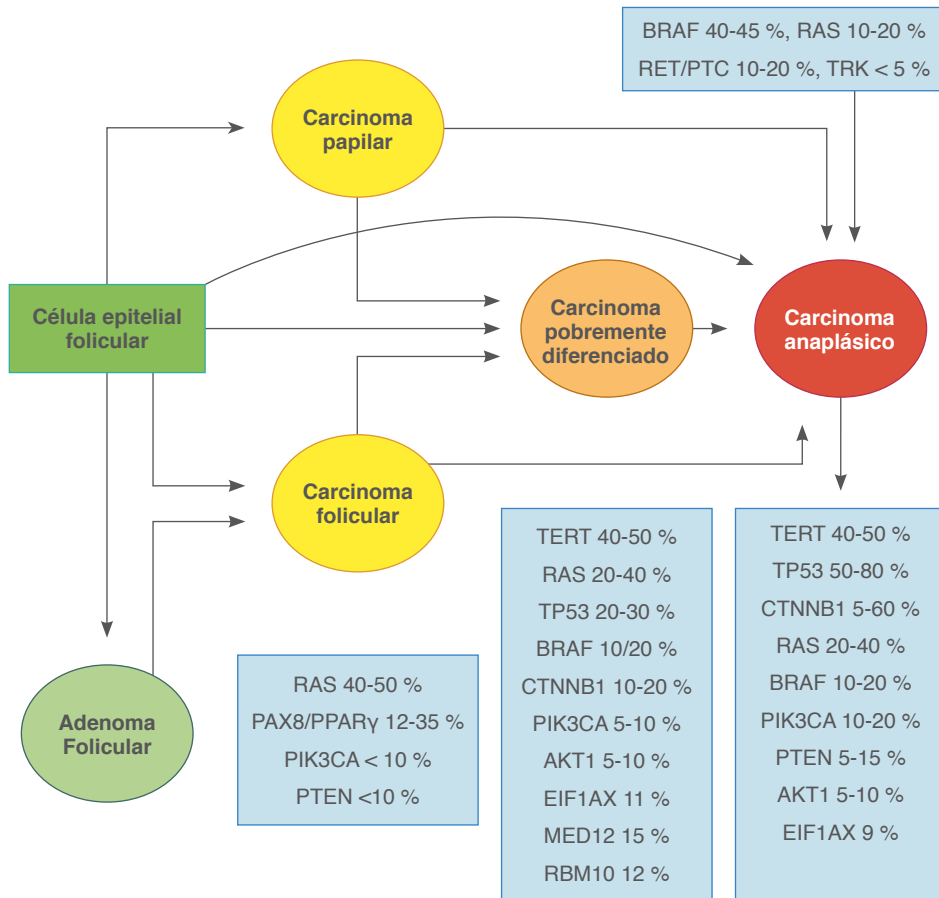
Destacan las **fusiones ALK** (STRN-ALK) que son mucho más frecuentes en los pobremente diferenciados: la **doble inactivación del retinoblastoma** y de p53 que parece ser crítica para el estado indiferenciado. Recordemos que el 60 % de los carcinomas anaplásicos tienen mutaciones en la p53 y que aquellos presentan **mayor expresión de HER2 y activada la vía de la beta-catenina-Wnt**, que se relaciona con la transición epitelio-mesénquima. Otros genes se expresan en la **figura 31**.

Especial y atractivo interés tiene el **PERFIL INMUNE** de los carcinomas tiroideos, aspecto novedoso, destacando la existencia

de dos inmunofenotipos: un tipo anaplásico y otro pobremente diferenciado; el primero posee una marcada sobreexpresión de moléculas relacionadas con la inmunoterapia (PDL1, PDL2, PD1, etc.). En relación con el PDL1 (*programmed death ligand 1*) se sabe que su expresión puede representar un indicador de malignidad, asociándose con los carcinomas papilares, y si a ello se une la mutación BRAFV600E, la agresividad será mayor. En los tumores mamarios, el SuV máximo se correlaciona con la expresión inmunohistoquímica de PD-L1. El estudio de estas facetas biológicas ha determinado en nacimiento de un nuevo concepto: el inmunograma.



▲ Figura 31: Evolución tiroidea y alteraciones genéticas



Adaptado de:
Dettmer MS y cols. 2019

La dediferenciación de los **carcinomas anaplásicos** es más compleja que la de los carcinomas diferenciados y pobremente diferenciados. Así, la expresión de mRNA de Tg, TSHR, TPO, PAX8, SLC26A4, DIO1 y DUOX2 está muy suprimida. En los BRAF positivos, las mutaciones en p53 y PIK3A

son muy frecuentes y pueden conllevar la dediferenciación. En los RAS positivos parece que en ese proceso de dediferenciación interviene el EIFAX, mientras que en los otros subtipos de carcinomas anaplásicos lo hacen el NF1, ERRV2, mTOR y MHL.

81.3 MICROARN (miARN)

Se ha visto que la sobreexpresión del **miARN 19a** en los carcinomas papilares promueve el crecimiento tumoral, disminuye

la expresión de genes de diferenciación y aumenta la de genes de peor pronóstico. En los carcinomas anaplásicos, su inhibi-



ción disminuye la proliferación y la expresión de factores de buena evolución, pero no afecta a la diferenciación. Otros miARN ligados a los anaplásicos son: **miARN 17-92**, sobreexpresado en ellos, que actúa regulando la PTEN (regulador negativo de la vía bioquímica de PIK3); **miARN 4295**, que potencia la proliferación e invasión a través de una reducción de p21, que previene la progresión del ciclo celular en la fase G1 bloqueando los complejos ciclinaCDK2/CDK4.; **miARN 146**, **miARN 221** y **miARN 222**, involucrados en el tamaño tumoral, metástasis y recidivas, y cuyo mecanismo de acción es su interacción

con el NFkB, CDKN1B y REC (inhibidor de metaloproteasas).

Otros miARN se comportan de un modo opuesto a lo que acabamos de describir; es decir, presentan una menor expresión en los carcinomas anaplásicos; entre ellos están el miARN 200, miARN 30 y let-7, que actúan sobre las vías bioquímicas del TGFb y EGFR; miARN 138 que se asocia con una mayor expresión de hTERT, miARN 30a, miARN 30d y miARN 99a.

Se pueden emplear en la clínica diaria como marcadores (**Ver Tabla XXVIII**).

▲ Tabla XXVIII: **miARN y procesos tiroideos**

Estadio clínico	Fuente miARN	Utilidad
Pequeños nódulos asintomáticos	Plasma	Despistaje
Nódulos que crecen	Tejido	Diagnóstico
Cáncer tiroideo	Tejido	Pronóstico Terapia personalizada
Recidiva local o metástasis a distancia	Plasma	Seguimiento y control recidiva

 Adaptado de:
Malek A y cols. 2017

82

LA BIOLOGÍA Y LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS CARCINOMAS ANAPLÁSICOS

Estos cambios biológicos determinan diferentes opciones terapéuticas centradas en

diversas propiedades de la célula tumoral (Saini 2019). Así, podemos centrarnos en:



- A Alteraciones metabólicas (2-deoxiglucosa)
- B Proliferación incontrolada (doxorubicina, paclitaxel, carboplatino, inhibidores multiquinasa)
- C Evasión de la apoptosis (lexatumumab)
- D Angiogénesis (bevacizumab, cediranib)
- E Reprogramación epigenética (ácido valproico, tricostatin)
- F Inmunosupresión (pembrolizumab, durvlumab)

83

¿POR QUÉ CAPTAN 18F-FDG
LOS INDIFERENCIADOS?

Hemos visto algunos factores relacionados con la dediferenciación de los carcinomas tiroideos y constatado que es un proceso bioquímicamente complejo. También sabemos, desde el punto de vista clínico, que esos tumores son tributarios de un estudio PET, pues el rastreo con yodo es negativo. ¿Por qué el PET es útil?. Necesitamos estudiar el **metabolismo** en esas condiciones biológicas, pues es otra área a explorar, dado que la reprogramación metabólica es un hecho que caracteriza a los cánceres como hemos visto anteriormente.

En el metabolismo del cáncer destacan los **fibroblastos asociados al cáncer**, que son inducidos por este a utilizar la glucólisis anaeróbica y a producir ácido láctico y cuerpos cetónicos que son empleados por

la célula tumoral en la fosforilación oxidativa. Esta interrelación incrementa la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis, y en ella juegan un importante papel los transportadores de ácido láctico y cuerpos cetónicos (MCT1 en la célula tumoral y MCT4 en los fibroblastos asociados) y un enzima de la membrana mitocondrial llamado TOMM20. Los **carcinomas papilares tiroideos** tienen una alta expresión de TOMM20 y de MCT4, pero baja de MCT1, mientras que los **carcinomas anaplásicos** muestran alta expresión de TOMM20 y MCT1. Este último sugiere una mayor utilización de pirúvico y láctico por el tumor y, en consecuencia, mayor proliferación. Entre los factores del metabolismo y siguiendo a Wen y cols., podemos destacar en los carcinomas indiferenciados ciertos hechos de interés:

A

GLUT1:

- Sobreexpresado en los cánceres tiroideos.
- Mayor expresión en los anaplásicos vs carcinoma papilar vs folicular.
- Su expresión aumenta con la dediferenciación.
- Refleja mayor actividad metabólica.
- Se relaciona con la hipoxia.
- Es inhibido por la p53.

B

LDH-A: la lactodehidrogenasa convierte el piruvato en ácido láctico que es llevado al exterior de la célula tumoral.

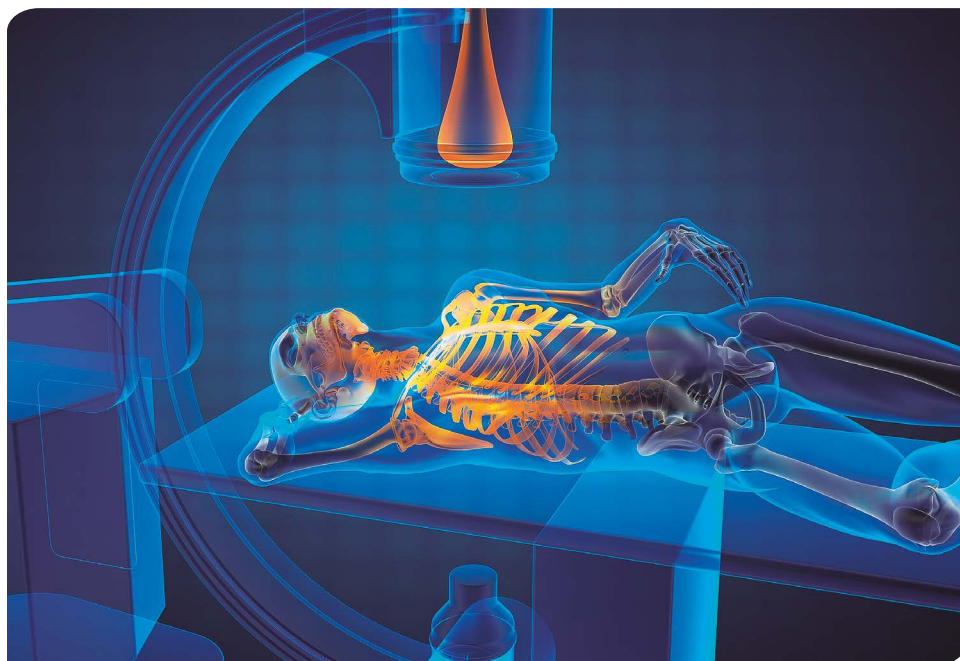
- Se relaciona con la invasión tumoral.
- Mayor expresión en los anaplásicos.

C

GLS1 y GDH en tumor: intervienen en el metabolismo de la glutamina y son la glutaminasa 1 (GLS1) que convierte la glutamina en ácido glutámico, y la glutamato dehidrogenasa (GDH) que transforma el glutámico en alfa-cetoglutarato. Ambos enzimas tienen una mayor expresión en anaplásicos vs papilar vs folicular.

Un hecho de interés en Medicina Nuclear son los incidentalomas tiroideos en las exploraciones PET/TAC, que pueden observarse en un 16-17 %, siendo malignos el 10 %.

Según Kamakshi y cols. el tamaño y la captación de 18F-FDG no pudieron predecir el riesgo de malignidad.





BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashum OH: Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci* 2019;16:450-60

Borowczyk M, Szczepanek-Paruska E, Debicki S, Budny B, Janicka-Jedynska M; Gil L, *et al.*: High incidence of FLT3 mutations in follicular thyroid cancer: potential therapeutic target in patients with advanced disease stage. *Ther Adv Med Oncol* 2020;mar 4;12:175885920907534

Calabrese G, Dolcimascolo A, Caruso G, Forte S: miR-19a is involved in progression and malignancy of anaplastic thyroid cancer cells. *OncoTargets and Therapy* 2019;12:9571-83

Celano M, Rosignolo F, Maggisano V, Pecce V, Iannone M, Ruso D, *et al.*: MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma. *Int J Genomics* 2017, Art ID 6496570, 11 pages.

Dell'Aquila M, Granitto A, Matini M, Capodimonti S, Cocomazzi A, Musarra T, *et al.*: PD-L1 and thyroid cytology: a possible diagnostic and prognostic marker. *Cancer Cytopathology* 2020;128:177-89

Derwahl M, Nicula D: Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:T273-83

Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A: Poorly differentiated thyroid carcinoma: An underdiagnosed entity. *Pathologie* 2019;40:227-34

Fanfone D, Stanicki D, Nonclercq D, Port M, Vander Eist L, Laurent S, *et al.*: Molecular imaging of Galectin -1 expression as a biomarker of papillary thyroid cancer by using peptide-functionalized imaging probes. *Biology (Basel)* 2020;9:pil E53

Faria CC, Peixoto MS, Carvalho DP, Fortunato RS: The emerging role of estrogens in thyroid redox homeostasis and carcinogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019, Article ID 2514312, 13 pages

Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Lebouleux S, Newbold K, *et al.*: 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8:227-45

Fuziwara CS, Saito KC, Kimura ET: Interplay of TGF β signal and microRNA in thyroid cells loss of differentiation and cancer progression. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63/5

Ge J, Wang J, Wang H, Jiang X, Liao Q, Gong Q, *et al.*: The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. *J Cancer* 2020;11:932-9

Grimm D: Cell and molecular biology of thyroid disorders. *Int J Mol Sci* 2019;20:2895

Jiao C, Li L, Zhang P, Zhang L, Li K, Fang R, *et al.*: REGy ablation impedes dedifferentiation of anaplastic thyroid carcinoma and accentuates radio-therapeutic response by regulating the Smad7-TGF β pathway. *Cell Death Differ* 2020;27:497-508

Kamakshi K., Krishnamurthy A, Karthik V, Vinodkumar P, Kumar RK, Lakshminpathy KM: Positron emission tomography-computed tomography -associated incidental neoplasms of the thyroid gland. *World J Nucl Med* 2020;19:36-40

Khatami F, Larijani B, Heshmat R, Nasiri S, Saffar H, Shafiee G, *et al.* : Promoter methylation of four tumor suppressor genes in human papillary thyroid carcinomas. *Iranian J Pathol* 2019;14:290-8

Kim KN, Hwang Y, Kim KH, Lee KE, Park YJ, Kim SJ, *et al.*: Adolescent overweight and obesity and the risk of papillary thyroid cancer in adulthood: a large -scale case-control study. *Sci Rep* 2020;10:5000

Lan X, Bao H, Ge X, Cao J, Fan X, Zhang Q, *et al.*: The genomic landscape of metastatic papillary thyroid carcinoma and novel biomarkers for predicting distant metastasis. *Cancer Sci* 2020;mar 18;doi:10.1111/cas 14389

Ma B, Jiang H, Wen D, Hu J, Han L, Liu W, *et al.*: Transcriptome analysis identify a metabolic gene signature indicative



of dedifferentiation of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3713-25

Malek A, Slepstov I, Cheburkin Y, Samsonov R, Kolesnikov N. miRNA as Potential Tool for Thyroid Cancer Diagnostics. *JSM Thyroid Disord Manag* 2017;2:1007

Nikitski AV, Rominski SL, Condello V, Kaya C, Wankhede M, Paneblanco F, *et al.*: Mouse model of thyroid cancer progression and dedifferentiation driven by STRN-ALK expression and loss of p53: evidence for the existence of two types of poorly differentiated carcinoma. *Thyroid* 2019;29:1425-37

Pozdeyev N, Rose MM, Bowles DW, Svhweppe E: Molecular therapeutics for anaplastic thyroid cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2020;61:23-29

Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M: Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology* 2020;11: doi:10.3389/fendo.2020.00102

Pusztaszeri MP, Bongiovanni H, Brimo F: Do we need PD-L1 as a biomarker for thyroid cytological and histological specimens?. *Cancer Cytopathology* 2020;128:160-5

Riesgo-Eizaguires G, Santisteban P: Transportador de yodo (NIS) y su aplicacion diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinol Nutr* 2008;55:107-10

Saini S, Tulla K, Maker AV, Burman KD, Prabhakar BS: Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Molecular Cancer* 2018;17:154

Wen SS, Zhang TT, Xue DX, Wu WL, Wang YL, Wang Y, *et al.*: Metabolic reprogramming and its clinical application in thyroid cancer (review). *Oncol Lett* 2019;18:1579-84

Xue L, Yan H, Chen Y, Zhang Q, Xie X, Ding X, *et al.*: EZH2 upregulation by ERalpha induces proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2019;19:1094

Zhang W, Li W, Zhao X: MiR-155 promotes anaplastic thyroid cancer progression by directly targeting SOCS1. *BMC Cancer* 2019;19:1093



Alberto Sols García,
investigador especializado en Bioquímica,
ganador del Premio Príncipe de Asturias
de Investigación Científica y Técnica en 1981





SEXTA PARTE

LA CAPTACIÓN DE
18F-FLUORDEOXIGLUCOSA (18F-FDG)
POR LA CÉLULA TUMORAL: NUEVOS
ASPECTOS BIOLÓGICOS



Desde la introducción de la 18F-FDG en la clínica diaria, numerosos autores han descrito los parámetros biológicos que se asocian con la captación del radiofármaco,

no solo en situaciones fisiológicas y no malignas, sino también en diferentes tumores.

Entre ellos destacan las siguientes:

A

Cáncer de mama: Se han descrito mayores valores de SuV en los casos con alto grado histológico, negatividad para los receptores de estrógenos y de progesterona, subtipo triple negativo, p53 mutada, expresión de GLUT1 y GLUT3, alta proliferación celular (Ki67) y linfocitos infiltrados en el tumor en los triples negativos y HER2. La sobreexpresión de erbB2 parece no influir en los valores de SuV.

B

Cáncer de pulmón: Mayores valores de captación se constataron cuando hubo alta expresión de GLUT1, hexoquinasa I, HIF1alfa, VEGF, CD34. p-AKT, p-mTOR, EGFR, ciclina B1 y CD147 (media el metabolismo de la glucosa). Se evidenciaron menores valores de SuV cuando la expresión fue de PTEN y COX2.

C

Mesotelioma: La captación del radiofármaco se correlacionó positivamente con la expresión de GLUT1, HIF1alfa, VEGF, CD34, Ki67, mTOR y p53.

D

Cáncer de hígado: Los valores de SuV se correlacionan inversamente con los de FBP1 (fructosa 1-6 difosfonato 1) y positivamente con la presencia de GLUT1, GLUT3, VHL (gen Von Hippel Lindau) y la glucoproteína P.

E

Tumores neuroendocrinos: El SuV se correlacionó positivamente con la expresión de GLUT1, HIFalfa 1, VEGF, CD34 y el grado histológico.

F

Cáncer de esófago: Los mayores valores de la captación se asociaron con la positividad de GLUT1 y VEGF.

G

Tumores colo-rectales: Existió un mayor valor SuV cuando hay mutaciones en KRAS.

H

Linfomas: El SuV se correlaciona positivamente con la proliferación celular (Ki67).

I

Próstata: La captación de FDG fue mayor en los tumores GLUT1 positivos.



Merece destacarse que un reciente meta-análisis constata que la SuV se correlaciona débilmente con la expresión de VEGF y la densidad de vasos, por lo que no

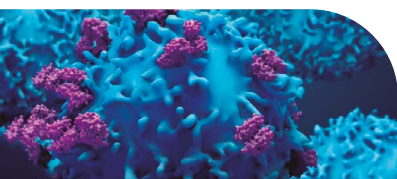
puede considerarse como un factor predictor de la neoangiogénesis. Entre los nuevos aspectos biológicos, podemos resaltar los siguientes:



LA ACIDOSIS

La FDG, por su propia fisiología, refleja el metabolismo glucídico de la célula tumoral y este es influido por determinados componentes del microambiente, destacando la proliferación, hipoxia y la acidosis. Esta última es más importante que la hipoxia en la regulación de metabolismo de la célula tumoral, derivándolo desde la glucosa a otros sustratos. Así, serían las concentraciones de lactato las que modularían la captación celular de glucosa del siguiente modo: conforme aumenta la cantidad de lactato, la captación de FDG se modifica,

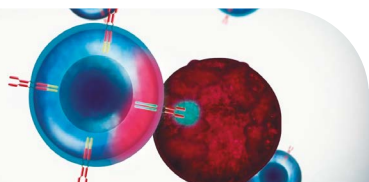
de tal modo que si aquella es muy alta, como consecuencia de una elevada actividad glucolítica tumoral y de las células estromales, se produce una menor utilización de la glucólisis en las poblaciones celulares adyacentes, por una disminución de los transportadores de glucosa, lo que se traduce en una reducida captación de FDG y mayor de otros como el lactato. Se estimulan, asimismo, vías alternativas como la glutamina, acetato y ácidos grasos. En esta última situación bioquímica podrían anidar las células stem tumorales.



LA INMUNOTERAPIA

La actividad glicolítica tumoral es uno de los mecanismos por los que los tumores inducen un ambiente inmunosupresor para resistir la acción de las células T. Las modernas terapias antineoplásicas (**inmunoterapias**) empiezan a definir otras asocia-

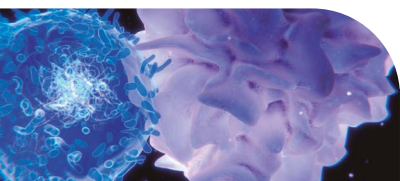
ciones entre moléculas involucradas en este proceso y la captación de ^{18}F -FDG, mereciendo ser destacada la vía PD-L1/PD1, que puede ser bloqueada por anticuerpos monoclonales frente a cada uno de esos dos componentes.



PD1 (*anti-programmed cell death 1, receptor de muerte programada, CD279*)

Este receptor y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) forman parte del grupo de proteínas que intervienen en el control inmunológico, modulando la acción de los linfocitos T y, de este modo, evitando una situación de inflamación autoinmune crónica. En situaciones fisiológicas, los linfocitos T se activan al reconocer un antígeno de superficie, con la finalidad de eliminarlo y ello hace que se incremente la expresión de PD1, que ocurre 24 horas después. Sin embargo, es ne-

cesario una señal de parada para que no haya un efecto excesivo de los linfocitos, que llevaría a su agotamiento (pérdida de sus funciones). Esa señal se produce cuando PD1 se une a su ligando (PD-L1/PD-L2), que se expresa en las células dendríticas o macrófagos, finalizando la acción del linfocito T. Este mecanismo de desactivación lo utilizan los tumores para escaparse del sistema inmune y seguir su proceso evolutivo.



PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*)

Es un marcador del grado de agotamiento de las células T. Se puede ver en las células T, células B, macrófagos, células dendríticas, endoteliales vasculares, epitelios, etc. El otro miembro (PD-L2) se expresa en menos localizaciones, preferentemente macrófagos activados y células dendríticas. Esta molécula es expresada por las células tumorales y las inmunes que infiltran la neoformación. Cuando se une a la

PD1, presente en la superficie de las células T, se produce un efecto inmunosupresor; es decir, la célula T no ataca a la tumoral. Cuando esta unión se rompe o bloquea, por anticuerpos monoclonales por ejemplo, se produce el efecto destructor de la célula tumoral por acción de la célula T, que sería mayor con el PD-L1 que con el PD-L2. En este hecho radica una de las opciones de la moderna inmunoterapia.



Independientemente de lo anterior, el estudio de esta molécula puede ser de utilidad clínica, pues puede comportarse como un factor pronóstico.

Así, en los tumores de mama, se ha visto que la mayor expresión de PD-L1, en las células tumorales o en las del sistema inmune, se asoció con un alto grado histológico y la afectación ganglionar. Además, la expresión en las células tumorales lo hizo con un mayor tamaño, alto grado histológico, negatividad para los receptores de estrógenos y progesterona, subtipo triple negativo y HER2 negativo, así como con una menor supervivencia libre de enfermedad. En los carcinomas microcíticos de pulmón, su positividad inmunohistoquímica fue del 36,7 % y se asoció significativamente con la de GLUT1, y se comportó como un parámetro indicador de una peor supervivencia.

En relación con su asociación con la 18F-FDG, hoy en día sabemos que:

A En **adenocarcinomas pulmonares**, la captación de 18F-FDG se correlaciona directamente con la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 en las células tumorales y en las inmunes que lo infiltran, pudiendo ser un factor indicador de la expresión de dicha molécula.

B En **carcinomas pulmonares no microcíticos** la expresión de PD-L1 se observa en el 51 % de los casos, siendo del 24,3 % en las células tumorales y del 42,5 % en las células inmunes. El SuV máximo fue mayor cuando la PD-L1 fue positiva tanto en una como en la otra localización, correlacionándose de forma significativa tras análisis multivariante. En estos mismos pacientes, altos valores de SuV se asociaron, con in-

dicadores de una inmunosupresión, como una alta expresión de PD-L1 y una reducida densidad de células CD57+. Todo ello indica que la captación del radiofármaco se correlaciona con el fenotipo inmunometabólico del tumor.

C En **carcinomas mamarios**, el SuV máximo se asoció significativamente con el tamaño, alto grado nuclear, gran infiltración de linfocitos en el tumor y la expresión de PD-L1.

D En **tumores colo-rectales**, la captación del radiofármaco se correlacionó con la expresión de PDL1 y esta última con las características del tumor.

E En **cánceres gástricos**, los casos PD-L1 positiva cursaron con mayores valores de SuV y lo mismo ocurrió al considerar la expresión de aquella en los linfocitos que infiltran la neoformación.

Podemos deducir, tras lo anteriormente expuesto, que el SuV de 18F-FDG puede ser utilizado para conocer el estado funcional de la vía PD-L1/PD1, tanto en el tumor como en los linfocitos asociados.



BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS



Chen R, Chen Y, Hung G, Liu J: Relationship between PD-L1 expression and 18F-FDG uptake in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2019;11:12270-7

Hirakata T, Fujii T, Kurozumi S, Katayama A, Honda C, Yanai K, *et al.*: FDG uptake reflects breast cancer immunological features; the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020;apr 6, doi:10.1007/s10549-020-05619-0

Hu B, Xiao J, Xiu Y, Fu Z, Shi H, Cheng D: Correlation of PD-L1 expression on tumor cell and tumor infiltrating immune cell with 18F-fluorodeoxyglucose uptake on PET/computed tomography in surgical resected pulmonary adenocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2020;41:252-9

Hu B, Chen W, Zhang Y, Shi H, Cheng D, Xiu Y: 18F-FDG maximum standard uptake value predicts PD-L1 expression on tumor cells or tumor immune cells in non small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2020;34:322-8

Jiang H, Zhang R, Jiang H, Zhang M, Guo W, Zhang J, *et al.*: Retrospective analysis of the prognostic value of PD-L1 expression and 18FFDG PET/CT metabolic parameters in colorectal cancer. *J Cancer* 2020;11:2864-73

Mitchell KG, Amini B, Wang, Carter BW, Godoy MCB, Parra ER, *et al.*: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography correlates with tumor immunometabolic phenotypes in resected lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2020;aril 16, doi:10.1007/s00262-020-02560-5

Pahk K, Kim EJ, Lee YL, Kim S, Seo HS: Characterization of glucose uptake metabolism in visceral fat by 18F-FDG PET/CT reflects inflammatory status in metabolic syndrome. *Plos One* 2020;15(2):e0228602

Peppicelli S, Andreucci E, Rizzolini J, Bianchini F, Calorini L: FDG uptake in cancer: a continuing debate. *Theranostics* 2020;10:2944-48

Suroy A, Wienke A: Association between FDG PET and expression of VEGF and microvessel density in different solid tumors: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2020;apr 21, pii:S1076-6332 (20) 30141-0

Tomita M, Suzuki M, Kono Y, Nakajima K, Matsuda T, Kuge Y, Ogawa M: Influence on 18F-FDG uptake by cancer cells after anti-PD-1 therapy in an enforced-immune activated mouse tumor. *EJNMMI Res* 2020;10:24

Türkcan S, Kiru L, Naczynski DJ, Sasportas LS, Pratz G: Lactic acid accumulation in the tumor microenvironment suppresses 18F-FDG uptake. *Cancer Res* 2019;79:410-9



