

EDITORIAL

BIOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER DE PULMON (EL GENOMA y LOS NEUMONÓLOGOS)

Es fácil darse cuenta de la diferencia que hay entre un ángel y una persona. La mayor parte de un ángel está por dentro y la mayor parte de una persona está por fuera.

Fynn

En el último Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria se dió una charla sobre biología molecular del cáncer de pulmón. La concurrencia fue escasa y la discusión casi nula. Es probable que palabras tales como *delección, intrón, exón, o frases como expresión anormal del polimorfismo genómico no resulten familiares y produzcan el común rechazo a lo desconocido. Estamos en una etapa donde la biología molecular llegó para quedarse. Sus herramientas son útiles para extender nuestros conocimientos y para diagnosticar y tratar enfermedades que afectan al pulmón, especialmente el cáncer, la hipertensión pulmonar o el trastorno respiratorio agudo.*

La apoptosis es un programa genético que controla la homeostasis tisular y elimina las células senescentes o innecesarias sin provocar un respuesta inflamatoria. Consiste en un proceso central de control de regulación, que limita la intensidad de la respuesta inmune. Cuando este control se altera ocurren procesos inflamatorio s, auto inmunes, o tumorales. Así es como, por ejemplo, el número aumentado de macrófagos en el epitelio bronquial de fumadores es debido a la disminución de la apoptosis provocada por el stress oxidativo y la terapia génica con Gallectin3 inhibe la obstrucción e inflamación bronquial mediante la regulación hacia abajo (down regulation) del gen de Interleukina-5.

El cáncer de pulmón es el resultado de cambios moleculares que ocurren en la célula, con alteración del normal crecimiento, diferenciación y apoptosis.

Genes supresores de tumores, proto-oncogenes, mutan o tienen expresión anormal en esta neoplasia. Si bien todas las células de un organismo contienen los mismos genes(salvo que ocurran mutaciones), es la expresión génica diferencial, a través de distintos RNAs y proteínas lo que diferencia a una célula de otra, un tejido de otro, una célula sana de una alterada. Nuevas tecnologías como la de los "micro-arrays" resultarán de suma utilidad en la identificación de genes alterados en su patrón de expresión. La técnica consiste básicamente en la hibridización (apareamiento de secuencias de ácidos nucleicos complementarios) de muestras de RNA de tejidos (convertidos en DNA marcados radioactivamente) con secuencias de todos los genes conocidos, que han sido sembrados en forma de spots, por robots, en membranas comerciales pueden contener información para analizar cientos de miles de genes simultáneamente. La intensidad de la señal radioactiva es proporcional al nivel de RNA de la muestra(nivel de expresión del gen que lo codifica).

Muchas proteínas mutan o se pierden en los cánceres humanos. Estas proteínas se denominan proto-oncogenes o genes supresores de tumores, dependiendo de si la pérdida o ganancia de la función mutada resulta en un fenotipo transformado. La proliferación celular se regula por un ciclo que contiene cinco secuencias: G₀, G₁, S, G₂ Y M. La progresión en el ciclo está en parte, conducida por la transcripción y degradación de ciclinas. La proteína p53 es un factor de transcripción y gen supresor de tumor, responsable de la regulación de algunas vías en el control de la proliferación y apoptosis celular. El p53 se activa en respuesta a anomalías cromosómicas y se lo ha llamado el guardián del genoma.

Las células tumorales adquieren la capacidad de proliferar sin factores exógenos de crecimiento. El K-ras es el miembro de la superfamilia Ras que más a menudo muta en el cáncer de pulmón. La mutación del gen p53 se ve en muchos cánceres, incluyendo 50 % de los tumores de células no pequeñas y 70% del cáncer de células pequeñas. Un gen nuevo, supresor, se ha identificado en el cromosoma 11; se ha descrito, también, un posible papel del inhibidor 1 de crecimiento (Ing 1) en la producción de carcinoma de células no pequeñas. La etiología del cáncer es compleja y varios eventos moleculares contribuyen a la transformación de las células epiteliales del pulmón, muchas combinaciones de eventos parecen ser necesarias. Nuevas tecnologías moleculares como los "micro-arrays" serán de suma utilidad en la identificación del patrón de expresión génica diferencial en distintos tipos de tumor. Esta técnica permite determinar los niveles de expresión de cientos de miles de genes simultáneamente y comparados con muestras de expresión normal. Se utilizan membranas fabricadas por robots que contienen las secuencias específicas de cientos de miles de genes comerciales en forma de spots. Las muestras de RNA de tejidos de pacientes se copian a DNA. Las células cancerosas comparten un conjunto de atributos biológicos, cambios en su fisiología llamados "capacidades adquiridas": habilidad para generar señales mitogénicas; resistir señales inhibitorias del crecimiento; evadir la apoptosis; proliferar sin límite (inmortalidad); adquirir vascularización (angiogénesis) y por último invadir y metastatizar. Existen muchos grupos de investigación en el mundo trabajando en tumorigénesis y todos los avances en el conocimiento de nuevas técnicas en Biología Molecular, terapia génica, e inmunología, así como el desarrollo de nuevos fármacos, han constituido un gran avance para el tratamiento de estas enfermedades por su valor pronóstico, diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, en numerosos casos estas herramientas resultan insuficientes y las razones y mecanismos moleculares y fisiológicos involucrados en el fracaso, aún no han sido del todo esclarecidos. Es por esto que resulta imprescindible "acortar las distancias" entre los conocimientos de la Biología Molecular y la Clínica.

En los últimos años, se han realizado grandes progresos en el conocimiento de los mecanismos moleculares que llevan a cambios en el destino de una célula, tales como: seguir viviendo, morir por apoptosis, diferenciarse o dividirse. Si bien muchos de estos mecanismos parecen del todo complicados y alejados de los intereses del médico que debe atender al paciente y aparentemente poco útiles en su labor, podrían constituir herramientas esenciales de aplicación diagnóstica y terapéutica en un futuro no muy lejano. Más aún, ésta es la tendencia, y ésta es la forma de no quedar aislados y desinformados de los avances científicos en el mundo.

Existen agentes "molecularmente dirigidos" que pueden seleccionar y atacar a las células neoplásicas a nivel molecular, bioquímico o genético inhibiendo por ejemplo a las metaloproteinasas y actuando como disruptores del ciclo celular. La angiogénesis que es controlada por la compleja interacción entre factores de crecimiento y de apoptosis, por proteasas y moléculas de adhesión puede también inhibirse, inhibiendo las metaloproteasas o con RNA antifactor de crecimiento o con antagonistas de los receptores de factores de crecimiento.

El análisis de la expresión de distintos genes permitirá la detección temprana de los tumores, facilitando la detención de su proliferación, añadiendo nuevas terapéuticas, como drogas específicas o vacunas del tipo DNA que debieran atacar células estables o células endoteliales en la vasculatura de los tumores actuando en la sobre regulación (up-regulation) del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (FLK 1) suprimiendo así la angiogénesis.

Las nuevas estrategias terapéuticas y diagnósticas debieran, por lo menos, ser conocidas por todos los que tratamos pacientes.

Esta editorial sólo desea estimular el interés en estos temas.

Guillermo B. Semeniuk