

La *Drosophila melanogaster*, el genoma y el cáncer

La célula es el elemento constitutivo y fundamental de todos los seres vivos desde los corales hasta las ballenas y los seres humanos.

Su agrupación en los tejidos y órganos origina una multitud de estructuras que constituyen los animales incluido el hombre.

Esta compleja estructura funcional, comienza en una célula, que es el huevo fecundado o cigoto y continúa durante el desarrollo embrionario hasta el animal adulto; todo este proceso de formación y funcionamiento se encuentra codificado en los genes y el conjunto de los mismos se conoce con el nombre de genoma.

Genes

*Los genes son secuencias químicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentran empaquetados en los cromosomas y están alojados en el núcleo celular; y para conocer todo el proceso habrá que entender cómo funcionan los genes desde el huevo fecundado hasta el animal adulto, ciclo biológico que es de tan sólo nueve días en la *Drosophila melanogaster*.*

Desde principios del siglo hasta hoy, los estudios han permitido conocer cómo funcionan sus genes y cómo manipularlos con relativa facilidad, pero todavía no se ha podido comprender cómo entran en funcionamiento todas estas instrucciones escritas en el genoma.

*El ciclo biológico de la *Drosophila* comienza con una célula fecundada (fusión del óvulo y un espermatozoide) que contiene toda la información.*

Desde las postrimerías del siglo XIX se ha comprobado que los procesos básicos que gobiernan el desarrollo en diferentes grupos de animales son en líneas generales, los mismos, a pesar de la disparidad de diseños estructurales y modos de vida.

Organismos diferentes, procesos bioquímicos iguales

Comparten todos una misma molécula para guardar la información genética, el ADN, pues las células de sus tejidos y órganos son estructuralmente semejantes y obtienen energía de los alimentos por vías semejantes y por idénticas rutas bioquímicas.

Es sorprendente comprobar el enorme grado de conservación de ciertos procesos entre organismos muy diferentes.

Desarrollo de la *Drosophila*

Comienza con una célula, el cigoto, resultado de la fusión de un óvulo y un espermatozoide y que tiene toda la información para el desarrollo de una mosca.

Primero se produce el blastoderma por la activación de un conjunto particular de genes que contiene células no diferenciadas, hojas embrionarias, que después darán origen a la epidermis (futura piel), el sistema nervioso, el tubo digestivo, los músculos y la grasa.

Cada segmento dará lugar en una fase ulterior a estructuras distintas.

Los tres segmentos de tórax tendrán un par de patas cada uno, no así los abdominales.

En el segundo segmento torácico, mayor que los otros dos, se desarrolla el par de alas de la mosca.

Los segmentos que componen la cabeza difieren del resto del animal, en lugar de patas portan antenas, apéndices con funciones olfativas; en lugar de alas tienen ojos compuestos y órganos especializados para la visión.

Cuáles son los genes responsables de las diferencias

*Los genes *HOX* son los que por mutación espontánea o por manipulación genética producen la transformación de un segmento en otro segmento, a este fenómeno se lo denomina homeosis, razón por la cual los genes *HOX* son denominados genes homeóticos. En la *Drosophila* existen ocho, pudiéndose identificar su secuencia en ADN y descubrir varias características de los mismos.*

*En primer lugar son genes que codifican proteínas, son llamados también genes selectores, y su expresión consiste en producir proteínas y seleccionar la identidad de un grupo celular. Cada una de las proteínas *HOX* regula un conjunto distinto de genes encargados de convertir en hechos lo que ellos seleccionan, por ejemplo, una pata para caminar o una antena para oler.*

La mutación

Antennapedia nasobemia (o Antp-Ns) produce la transformación espectacular de la antena de la cabeza en pata, dicha mutación tiene lugar en el gen homeótico Antennapedia (o antena como pata). Antp es sólo uno de los genes HOX.

Los genes HOX se encuentran presentes en todos los animales estudiados donde determinan el desarrollo de cada parte del cuerpo en el lugar apropiado del mismo.

Se ha demostrado que hasta cierto punto, un gen HOX humano puede sustituir a su equivalente de la mosca.

Sin embargo, el desarrollo de un órgano es muy complejo y es el resultado de muchas interacciones entre genes.

Los biólogos prefieren analizar primero problemas simples, confiando en que sus resultados ayudan a avanzar en problemas más complejos.

Todavía nos hallamos muy lejos de conocer los mecanismos por los cuales dichos genes controlan la formación de un órgano.

Cuando un gen homólogo del ratón Meis se expresa anormalmente en ciertas células sanguíneas, éstas no dejan de proliferar y generan un cáncer.

*La manipulación de genes en insectos (la mosca del vinagre y el *Caenorhabditis elegans*, un gusano diminuto y transparente que permite visualizar la incorporación de proteína con fluorescencia), plantas y virus han abierto un campo de investigación sorprendente.*

Cómo surge el cáncer

- a) *El cáncer es una enfermedad genética, en las células pueden producirse alteraciones del ADN que les confieren superpoderes lesivos, entre ellos la capacidad para crecer en cualquier región y continuar la división sin límite.*
- b) *Desde hace tiempo las investigaciones se centraban en las mutaciones que involucraban un número pequeño de genes vinculados con el cáncer, y este fenómeno se interpretaba como los episodios decisivos en la transformación de las células sanas en tumorales malignas.*

Últimamente han surgido, sin embargo, otras teorías que cuestionan dicho enfoque. Una de ellas propone que el fallo en la duplicación o reparación del ADN involucre millones de mutaciones al azar en las células; para esto los cromosomas se tornan peligrosos porque la lesión de varios genes maestros provoca que se enreden entre sí.

La tercera hipótesis, postularía que en el número anómalo de cromosomas de una célula residiría el primer jalón en el camino que llevaría al cáncer.

Superpoderes de las células cancerosas

- a) *La mayoría de las células normales esperan una orden externa para dividirse; las células cancerosas falsifican los mensajes químicos y siguen su desarrollo.*

b) *A medida que el tumor se expande, presiona al tejido vecino y le envía mensajes químicos para su detención, que es obviado por las células cancerosas.*

c) *Las células sanas presentan trastornos genéticos que superan determinado umbral crítico que induce un programa de apoptosis (muerte celular programada).*

Las células cancerosas superan este mecanismo, aún cuando el sistema inmunitario genera un ámbito que produce la autodestrucción de las células cancerosas.

d) *Estimulación de la angiogénesis: es una característica de las células tumorales que necesitan oxígeno y sustancias nutritivas para vivir y lo logran sintetizando factores que producen vasos sanguíneos en su vecindad para su autonomía.*

e) *Las células normales se dividen setenta veces; las tumorales actúan sobre los telómeros del extremo cromosómico y traspasan ese límite.*

f) *Las células tumorales inutilizan los circuitos celulares que las limitan, y aparecen neoformaciones que terminan por bloquear sistemas vitales y difundir las células tumorales.*

Modelo estándar

- a) *Los carcinógenos (el tabaco, sustancias químicas diversas, la radiación solar ultravioleta) alteran en forma directa la secuencia del ADN de los genes relacionados con el cáncer.*
- b) *Las mutaciones sufridas por los supresores del tumor eliminan las proteínas inhibidoras de la multiplicación celular, codificadas por dichos genes gracias a ello, y por consecuencia, la célula sobrevive y continúa dividiéndose fuera de la norma.*
- c) *Simultáneamente las mutaciones operadas en los oncogenes provocan la hiperactividad de las oncoproteínas, lo que hace suponer que la célula se dividirá en situaciones en las que no debería hacerlo.*

El exceso de oncoproteínas y la carencia de proteínas supresoras de tumores determinan que las células que han mutado manifiestan una reproducción fuera de control.

Modelo modificado

- a) *Interviene algo que incapacita a uno o varios genes imprescindibles para la síntesis y reparación del ADN.*
- b) *Luego de repetidas etapas de mutación y expansión, una célula de la masa de mutantes se libera de todas las restricciones, que le impiden su multiplicación y la colonia invade el tejido adyacente del órgano huésped.*

- c) *En las etapas más avanzadas de su evolución el cáncer permite la huida de células hacia el territorio circulatorio (metástasis). Estas células metastásicas forman nuevas colonias en lugares alejados del origen y acaban por bloquear funciones vitales.*

Inestabilidad temprana

- a) *Acción sobre los genes maestros. Interviene algo que silencia a varios genes maestros requeridos para la división celular.*
- b) *En el proceso de duplicación de los cromosomas se producen errores. Algunas células hijas adquieren un número impropio de cromosomas o un número normal con algunos segmentos adicionales o sin algún brazo. Las alteraciones se agravan con cada generación.*
- c) *La proporción génica de las células cambia cuando se agregan o pierden fragmentos de cromosomas.*
- d) *Con el tiempo el nivel de proteínas supresoras de los tumores cae por debajo del umbral crítico.*
- e) *Las copias extra de oncogenes pueden aumentar las oncoproteínas hasta niveles peligrosos.*

Aneuploidia total

- a) *Un error durante la división celular produce células aneuploides, una de las células hijas aparece con un defecto normal de su dotación de 46 cromosomas mientras que la otra hija recibe una bonificación, (las fibras de amianto perturban el proceso). La mayor parte de las células aneuploides mueren al nacer, o se desarrollan con lentitud. Cuanto más aneuploide sea la célula, tanto más inestable será; aumentará también la probabilidad de que se produzcan nuevas combinaciones de cromosomas.*
- b) *Los cromosomas desplazados o truncados cambian la proporción relativa de millones de genes, comienzan a fallar los equipos enzimáticos que en condiciones normales cooperan para copiar o fijar el ADN; la consecuencia se traduce en la muerte de la mayoría de las células aneuploideas.*
- c) *Las células aneuploideas que sobreviven producen una progenie aneuploide, aunque de manera distinta de las células de origen.*
- d) *Una o más células terminan por adquirir una mezcla de cromosomas aberrantes que implican uno o más superpoderes del cáncer y las células en su multiplicación forman un tumor precanceroso.*
- e) *Durante años o decenios las células van adquiriendo una capacidad gradual de invadir tejidos vecinos de distinto tipo.*

El laboratorio en el aporte al diagnóstico y evolución en las alteraciones oncológicas

Los marcadores tumorales son moléculas, en general proteínas, péptidos y glucoproteínas segregadas por los tumores que permiten detectar su origen y pronostican la evolución del paciente.

Estos marcadores deben reunir ciertas propiedades. Deben detectar la presencia de un tumor en forma temprana, mucho antes que los métodos convencionales.

Los métodos de diagnóstico por imágenes llamadas detección precoz, detectan el tumor con alrededor de diez mil millones de células, mientras que un buen marcador tumoral tiene la posibilidad de detectar desde cien millones de células.

El marcador tumoral circulante que más precozmente se eleva, es la sub-unidad β de la gonadotropina coriónica, βHCG y se detecta cuando el coriocarcinoma que la origina consta de un millón de células.

Pueden detectarse a nivel tisular a través de una biopsia o en distintos fluidos fisiológicos como suero, plasma, orina o saliva o en alteraciones patológicas como derrames pleurales, pericárdicos, ascíticos y otros.

MARCADORES TUMORALES TISULARES ÚTILES EN CIERTOS TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

TUMOR A IDENTIFICAR	MARCADORES TISULARES
Linfoma	Antígeno común leucocitario
Cáncer de próstata	PSA
Cáncer folicular de tiroides	Tiroglobulina
Cáncer medular de tiroides	Calcitonina
Carcinoma neuroendocrino	Sinaptofisina
	Enolasa neuroespecífica
	Cromogranina A
Tumor de células germinales	α-HCG
	α-FP
	Fosfatasa Alcalina Placentaria
Cáncer de mama	Receptor estrogénico
	Receptor progesterona
Melanoma	S-100
	HMB 45
	Vimentina
Rabdomiosarcoma	Vimentina
	Desmina
	Actina específica de músculo
	Mioglobina
Angiosarcoma	Vimentina
	Factor VIII
Tumor neuroectodérmico periférico	Vimentina
	Antígeno O13 (CD 99)
Tumores de estirpe epitelial	Citoqueratinas

MARCADORES TUMORALES TISULARES
EN CÁNCER PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO

SITUACIÓN CLÍNICA	TUMOR A IDENTIFICAR	MARCADOR APROPIADO
Pacientes jóvenes con masas torácicas y/o retroperitoneales	Tumor germinal extragodanal	α -FP α -HCG
Hombre con enfermedad metastásica difusa en hueso con o sin afección pulmonar	Cáncer de próstata	PSA
Mujer con adenocarcinoma metastásico en nódulo linfático axilar	Cáncer de mama	CA 15-3
Mujer con ascitis con o sin masa pelviana	Cáncer de ovario	CA 125
Paciente con masa única o múltiples en hígado	Carcinoma hepatocelular	α -FP

Utilidad de un marcador tumoral

Especificidad

Es el porcentaje de pacientes sin enfermedad que presentan un valor normal del marcador y que configuran los verdaderos negativos.

Los marcadores tumorales específicos deben presentar pocos falsos positivos (pacientes sin enfermedad con elevados niveles del marcador).

Sensibilidad

Es el porcentaje de pacientes que presentan valores elevados del marcador y que están enfermos. Son los verdaderos positivos y tienen pocos falsos negativos (Son pacientes con enfermedad que presentan niveles normales o bajos del marcador).

Valor predictivo positivo

Es el porcentaje de resultados positivos (niveles elevados del marcador) que son positivos verdaderos.

Valor predictivo negativo

Es el porcentaje de resultados negativos que son verdaderos negativos.

El laboratorio clínico cuenta con un amplio panel cada día más numeroso y un campo de investigación cada vez más fértil.

Conclusión

Ni el modelo estándar, ni ninguna de las otras teorías vigentes en el momento actual pueden aportar soluciones a las intrincadas raíces entrelazadas del largo centenar de enfermedades que se cobijan bajo la denominación de cáncer.

Todas las teorías necesitan abrirse en sus conceptos para incorporar fenómenos que podrían resultar de gran importancia en el entendimiento de la génesis y evolución del cáncer.

Cada una de las teorías expuestas formula sus predicciones sobre la mejor terapéutica sobre los tumores más comunes y letales.

Acorde con los conocimientos actuales, los tumores se encuentran asociados a proteínas producidas por el oncogen y son sensibles al efecto tóxico de las proteínas supresoras de tumores. Deberían diseñarse fármacos que rompan tal asociación o que aporten el tóxico para la célula tumoral.

DR. JUAN MIGUEL CASTAGNINO

Director

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana