

## Desafíos de la Oncología en el siglo XXI

*Presentada en la Facultad de Ciencias Médicas de la U.N.AH*

Ricardo Ernesto Búlness\*

La Evolución del conocimiento acerca del origen y tratamiento de las enfermedades se plantea en grandes momentos definidos, categorizados y sobre todo, inspirados por sus respectivos protagonistas, que de igual forma, han marcado el rumbo de la historia.

### **El primer Momento: Concepto de la Patología Humoral**

Claudio Galeno (129-199 dc) originario de Pérgamo (Asia Menor)

Plantea una doctrina retomando los preceptos hipocráticos, basada en que las enfermedades tiene su origen en un desequilibrio de los humores corporales (del latín: humores=jugos) y así discurre en la responsabilidad de la bilis amarilla, la bilis negra, la sangre y las flemas y en base a ello propone la terapéutica con tres puntos de partida distintos: a) regulación de la forma de vida, b) tratamiento con medicamentos y c) eliminación de los humores dañinos.

### **El Segundo Momento: Postulado de la Patología Orgánica**

Giovanni Baptista Morgagni (1662-1771)

El concepto de patología solida del siglo XVIII supone que las partes solidas del cuerpo son decisivas para la aparición de las enfermedades estableciendo en ello la relación entre la anatomía y la patología y en su obra sentencia... "es imposible determinar la

esencia y la causa de las enfermedades sin la disección del cadáver" y, postula por lo tanto, que las enfermedades no se originan en el desequilibrio de los fluidos del cuerpo sino en los órganos que lo integran. El golpe de gracia a sus postulados lo confiere el médico y anatomista Xavier Bichat (1771- 1802 ) quien señala que las enfermedades se originan en los tejidos que conforman esos órganos y por primera vez se determina que hay 7 tejidos distribuidos en todo el cuerpo y otros catorce que aparecen en determinadas partes:

1. Tejido celular
2. Tejido nervioso de la vida animal
3. Tejido nervioso de la vida orgánica
4. Tejido de los vasos sanguíneos
5. Tejido Capilar
6. Tejidos transpiratorios
7. Tejido absorbentes.

**Otros:** Óseo, medular, cartilaginoso, fibroso, fibrocartilaginoso, músculos de la vida animal, músculo de la vida orgánica, glandular, piel, epidermis y pelos.

### **El Tercer Momento: La Patología Celular**

Rudolf Virchow (1821-1902)

La célula es el elemento constitutivo fundamental del organismo, el centro de todas las formas de vida, punto de partida del proceso de la vida y también de la aparición de las enfermedades.- "omni cellula a cellula

---

Médico, Especialista en Oncología, Profesor Titular del Dpto. de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

(cada célula surge de otra célula )" y comparándola con la vida en la sociedad establece que la célula es una institución social y que el organismo es un estado de células en donde constituyen un conjunto de existencias separadas pero dependientes entre sí con sus tareas especiales.

## EL ÚLTIMO GRAN MOMENTO:

### Abordaje Genómico y Proteómico

Estamos abriendo la historia del **momento más reciente** en la investigación del origen de las enfermedades y por lo tanto su terapéutica:

- El estudio de la genética, sus leyes y las propiedades de los genes.
- El estudio de la forma, función e interacción de los genes en un organismo y
- El estudio de la función e interacciones de las proteínas codificadas por los genes en un organismo.

En otras palabras la conversión a la **MEDICINA MOLECULAR** definida como la aplicación de la biología molecular (es decir la genética, la genómica y la proteómico) a la medicina.

Entendemos que cada enfermedad es influenciada por un sin número de factores como ser: por un lado, los propios del ambiente: las radiaciones, las drogas, las infecciones, el stress, la malnutrición (obesidad y desnutrición) y sobre todo, envejecimiento de las poblaciones y, por el otro lado, las alteraciones de los genes contaminados con la exposición a ese ambiente. Al final la mayoría de estos factores se complementan y convergen en la producción anormal de proteínas o, simplemente, en la no producción de algunas de ellas, conduciendo como resultado cambios que se expresan en la reproducción celular, la proliferación, la formación de vasos sanguíneos, la longevidad de la célula (apoptosis) etc.

Si en este momento quisiéramos reordenar el proceso evolutivo del producto del conocimiento prescindiendo de la historia, aunque sea por un instante, nos ubicaríamos con un punto de partida en el átomo y recordar que del total de todos los elementos que conforman la tabla periódica de los elementos apenas 6 de ellos representan el 99% de los elementos que conforman nuestro organismo (Oxígeno = 65%, C = 18 %, H = 10 %, N = 3 %, S= 2% y P = 1 %) y el % restante esta representado por unos 25 elementos adicionales entre los cuales están el Ca, Na, K, Cl, Mg, Fe. Además sabemos que estos átomos consiguen su estabilidad cuando se completa la configuración electrónica de sus orbitas mas periféricas y que por ello admiten compartir electrones con otros elementos estableciendo enlaces ya sea iónicos o covalentes para conformar moléculas al principio sencillas como el H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, y otras más complejas como las uniones de varios átomos de carbono, ya sea en forma lineal o encerrada, en anillos, lo cual produce moléculas más complejas. Así mismo mediante la contribución de átomos de varias de estas moléculas se integran compuestos como los bases pirimidínicas (timina, citocina y uracilo), y las purinas (Adenina y Guanina) y luego ver como estas bases se acoplan con el azúcar de la desoxiribosa o la ribosa para formar los nucleósidos y finalmente mediante la incorporación del fosfato formando nucleótidos.

Esos nucleótidos acoplados en una secuencia particular en una cadena se unen mediante enlaces de hidrógenos con otra cadena integrando la molécula del **ácido desoxirribonucleico** (ADN) en su característica doble cadena con los enlaces entre ellas recordando los peldaños de una escalera que adopta finalmente una configuración clásicamente descrita como "una escalera retorcida". - Esta es la **molécula de la vida que tiene la exclusividad de replicarse**, y que si la extrajésemos de una sola célula humana sería una hebra de una longitud de 1.8 metros y todo ello distribuido en 23 pares de cromosomas, cuerpos coloreados presentes en el núcleo de la célula. Tramos

o trozos de esa cadena de ADN son conocidos como genes y son ellos precisamente los *responsables de la transmisión de la herencia de padres a hijos, pero también de la codificación para la producción de las proteínas.*

De esta manera el núcleo gobierna el proceso de la vida comenzando por la organización interna de la célula misma, dirige su funcionamiento, controla su reproducción y junto con otras células conforma tejidos (de los que nos hablaba Bichat) Y éstos a su vez constituyendo órganos (como nos los describieron los anatomistas) y finalmente integrando esos órganos en aparatos y sistemas, en fin dirigiendo y organizando la vida.

¿Acaso no es esto la base de la teoría de la evolución de Darwin? y más, pues todo lo anterior no es producto del azar, sino más bien la resultante de una perfecta codificación. El ADN recibe y da órdenes perfectamente codificadas y al igual que los códigos que nosotros conocemos como el Morse que se basa en sólo dos elementos como son la raya y el punto pero con los que se pueden escribir todas las palabras del diccionario de cualquier idioma o el de las computadoras modernas que se basa en dos elementos también como son el 0 y el 1, pero el código genético utiliza 4 letras: A,C,G,T, que corresponden con la iniciales de las bases Adenina, Citocina, Guanina y Timina, y de esta manera expresamos a continuación los datos más relevantes de ese código de la vida:

- 1) El ADN de las células contiene miles de mensajes específicos que la célula comprende y obedece.
- 2) Los mensajes son instrucciones para la fabricación de proteínas.
- 3) La síntesis proteica se realiza a partir de aminoácidos, que son unidos en una secuencia que obedece a la codificación correspondiente.

4) El ADN habla con palabras de 3 letras, de las 4 que posee, las cuales pueden combinarse de 64 maneras diferentes eje. AAA, AAC, AAG, AAT, Sí conocemos que la palabra AAA corresponde con el aminoácido "a"; la segunda letra con el aminoácido "b"; la tercera con el "c"; y la cuarta con el "d", el mensaje se lee así: "Hágase UNA PROTEINA constituido con los aminoácidos a+b+c+d Y... EN ESE ORDEN.

5) Cambiar una letra o modificar el orden altera el código y por lo tanto cambia su significado A+C+A+T+A no es lo mismo que A+T+A+C+A

Cada célula de nuestro cuerpo contiene al menos 100,000 proteínas diferentes y cada tipo de célula tiene un set diferente de proteínas.

Las proteínas constituyen una vasta y compleja red en la que además de servir de base estructural de nuestro cuerpo, tienen las siguientes funciones:

- Construyen y degradan moléculas
- Transportan, almacenan y movilizan sustancias
- Transmiten señales y facilitan la comunicación entre las células
- Reciben y dan órdenes
- Aceleran o retrasan las reacciones bioquímicas
- Cuidan de las células vivas y programan su muerte
- Regulan, incluso, la correcta transcripción de la información que recibe el ADN y su material genético.

Por esta razón 2 científicos australianos acuñaron el término PROTEOMA en la conferencia de Siena Italia en 1994 esperando que su término elevara el perfil de su campo de estudio y en analogía al termino GENOMA conocido desde los inicios del 1990; por ello muchos laboratorios científicos en el mundo están trabajando en desarrollar una lista lo más completa posible de las proteínas que concurren

en el cuerpo humano parecido con lo que se hizo con el genoma humano.

Desde que nace la célula se mantiene en el proceso vital, es decir: crece, madura, se reproduce, se especializa (¿profesionaliza?) cumple su función, responde a estímulos nocivos, se comunica con las demás células y finalmente programa su muerte, es decir la apoptosis.

La vida es acción constante y para ello a la célula le es imprescindible la comunicación entre los distintos componentes internos de ella misma, así como con las otras células del órgano o tejido al que pertenece o con los vecinos y distantes.

La célula se comunica por medio de uno de los siguientes mecanismos:

1. Por contacto directo:  
acoplamiento con una proteína que la pone en contacto directo con otra célula utilizando canales de comunicación entre dos células vecinas.
2. Mediante mensajeros (ligando) como son:  
las hormonas (en el sistema endocrino) los neurotransmisores (en el sistema nervioso) o bien;
3. Paracrina: mediante la cual una célula regula la función de otra en un órgano, ya sea mediante una molécula que se produce y actúa dentro del mismo tejido de un órgano (**las Citokinas**) o, mediante moléculas que se producen en el tejido de un órgano, pero que actúan en distintos tejidos del mismo órgano (**factores de crecimiento**).

Considerando el tema en discusión analizaremos solamente los mecanismos mediante los cuales las células se comunican entre ellas, en lo referente a la proliferación, diferenciación, supervivencia y angiogénesis. Cuando una célula de un tejido requiere de la intervención de una célula de otro tejido pero del mismo órgano, libera un factor o ligando que es recibido por un receptor en la superficie de la célula

demandada y se inicia una serie de reacciones entre el receptor y el ligando que finaliza transmitiendo la información al núcleo y éste a su vez dando las indicaciones precisas para que se de inicio al efecto demandado (ya sea proliferación, diferenciación, angiogénesis etc.), y todo ello mediante la activación de genes existentes en el ADN que tienen la responsabilidad de codificar la producción de las proteínas específicas que permite dar cumplimiento a lo solicitado y que en definitiva se reducen a iniciar y conducir el proceso cualquiera que este sea o a inhibirlo si ese fuese el caso en un momento determinado.

Un breve repaso de lo que sucede con la reproducción nos permite ver que cuando una célula está en reposo y se requiere que se multiplique ya sea para que cumpla una función particular o para que mediante diferenciación o maduración sus células hijas lo hagan, primero recibe un mensaje a través de un ligando (factor de crecimiento) liberado por otra célula, ubicada en el sitio en que es requerida la acción de la célula demandada. Este *factor de crecimiento* interactúa con el receptor ubicado en la membrana, transmite la información al interior de la célula, es decir al citoplasma, en donde activa a un segundo mensajero que finalmente lleva la información al núcleo. Es así como este inicia una serie de eventos preparatorios para la reproducción y sale de su reposo (fase cero) entrando a la fase de preparación para duplicar su material genético, (fase G:1) ya que su célula hija deberá de contar con un ADN igual al de ella, y se realiza en la fase de Síntesis de ADN (fase S), una vez que lo anterior se ha realizado, la siguiente fase es la de preparación para que la célula se divida, es decir para entrar en la mitosis (fase G:2). Finalmente sucede la mitosis y al completarse ésta, la célula se divide en dos, con la característica de que ambas tendrán exactamente el mismo material genético.

Una vez completado el ciclo celular la célula tiene dos alternativas:

Continúa dividiéndose, entrando en un nuevo ciclo o inhibiendo el ciclo por las siguientes razones: 1) porque ya no se requiera más de ella, 2) para entrar en un proceso de diferenciación, esto es en un estado de madurez, que le permita realizar la función para la cual fue creada, y 3) porque en el proceso de la división el ADN se dañó y entonces es necesario que no se continúe con el ciclo para que la célula entre a reparar su ADN, si es que es susceptible de repararlo o para morir si no fue posible hacerlo; cualquiera que sea la razón el proceso se inactiva mediante la intervención de factores de inhibición de la división celular.

Otro aspecto importante de anotar es que cada vez que la célula se divide, los extremos de los cromosomas (telómeros) se acortan llevando eventualmente a la senescencia celular, así pues que las células de un niño tiene más capacidad potencial de dividirse que las de un adulto y lógicamente mucho más que las de un anciano.

Finalmente, cuando la célula cuenta con todo lo necesario para que una vez que ha llegado al tiempo de vida programada, muera, esto es la apoptosis (muerte celular programada) pero también puede acortar el tiempo de la muerte, cuando ha recibido un daño subletal del cual no se puede recuperar.

*Todo este mecanismo desde la producción del ligando, del receptor de membrana, del segundo mensajero, del factor que inhibe al ciclo, de la producción de la Telomerasa y de la activación de las proteínas que se encargan de la ejecución de la apoptosis son mediados por proteínas producidas mediante la activación de genes presentes en el ADN y que tienen precisamente la función de codificar esas proteínas.*

También se ha trabajado arduamente en la

identificación de esas proteínas y cada vez que se identifica una nueva molécula y su importancia en el proceso de la vida, se da también un paso trascendental en el reconocimiento de las enfermedades que se producen cuando esas moléculas son mal codificadas o inhibidas porque alguien o algo hizo que el gene correspondiente fallara.

Y es que la influencia de factores ADN reactivos o genotóxicos, inducen la mutación en los genes, como lo son la presencia de radicales libres producidos por el contacto con agentes físicos, químicos, biológicos o, por la pérdida de material genético, por estas razones y por otras agregadas, como los virus, o simplemente por heredar fallas genéticas transmitidas de padres a hijos, ya sea en forma recesiva o dominante, de acuerdo a las leyes de la herencia, es decir, que en este delicado proceso vital la célula está expuesta a fallar:

- 1) ya sea cobrando autonomía en el mecanismo de la proliferación
- 2) perdiendo los mecanismos de inhibición
- 3) neutralizando la apoptosis, o bien
- 4) promocionando la actividad de la Telomerasa para prolongar el potencial de división celular.

A todo ello hay que agregar la promoción de las enfermedades por efecto de factores epigenéticos sobre todo los relativos al deterioro del medio ecológico.

**ESTO ES, HOY POR HOY, LA EXPLICACION AL ORIGEN DE MUCHAS ENFERMEDADES, COMO EL CANCER.**

*Y es precisamente esto lo que queremos enfatizar, ya que el estudio de la interacción del ambiente sobre el genoma produciendo alteración en genes particulares (proto-oncogenes) y la falla en la expresión proteica específica, permiten la identificación de la causa de la enfermedad a nivel molecular (sub celular) y permite además,*

***accionar directamente sobre esas moléculas o "target".***

***Entre más conozcamos como trabajan las proteínas en nuestro cuerpo, más efectiva será nuestra intervención cuando alteren su accionar.***

En cáncer, la tumorigenesis es un Proceso de múltiples pasos donde los eventos genéticos son adquiridos secuencialmente, resultando en la activación de oncogenes o en la inactivación de genes supresores tumorales.

Cada evento confiere un tipo específico de malignidad como ser:

- a. habilidad para proliferar automáticamente
- b. inmortalización celular (insensible a las señales de anti-crecimiento)
- c. inducción de angiogénesis
- d. ilimitada potencial reproductivo
- e. evasión a la apoptosis
- f. invasión a los tejidos y metástasis.

En suma estos eventos genéticos son los responsables del **fenotipo maligno** de un cáncer y resumen el proceso que se puede iniciar con la amplificación de un proto-oncogen, manifestada en la sobre-expresión de una proteína particular a la cual ese gene codifica, y que puede ser un *receptor* de la membrana como sucede con los de la familia de cErb-B-1,2,3 y 4, Tirosino-kinasa, o un *receptor* de hormonas, que responden a los ligando específicos como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento endotelio vascular, estrógenos, progesterona, andrógenos, etc.

Pero también el proceso se puede iniciar cuando se pierde material genético en una deleción o translocación de cromosomas, y que en ese material están incluidos los genes encargados de la inhibición de la división celular, conocidos también como supresores tumorales, lo que permite que la división

celular se inmortalice, y entre los cuales se cuentan el P-21, P-27, P-53, RB VHL. Bax, BCL-2, responsables de la génesis de una buena cantidad de cánceres de los más conocidos, como veremos más adelante.

En la práctica oncológica toda esta información disponible ha producido un cambio radical en la comprensión del origen del cáncer y su conducta biológica; lógicamente un abordaje dirigido y considerando las señales de malignidad anteriormente expuestas, podemos decir que son blancos terapéuticos y que se dispone del arsenal farmacológico para contrarrestar los siguientes grupos:

- 1) La habilidad que tiene la célula maligna para proliferar automáticamente y producir la inmortalización celular (insensible a las señales de anti-crecimiento). Se dispone de inhibidores del ciclo celular y de moduladores de la transmisión de señales.
- 2) Para la angiogénesis sostenida, se dispone de agentes anti vasculares y antiangiogénesis
- 3) Para frenar ese ilimitado potencial reproductivo, existen agentes anti-Telomerasa y agentes telomero-interactuantes.
- 4) Para la evasión a la apoptosis se recurre a los moduladores de la apoptosis.

Finalmente para contrarrestar la invasión a los tejidos y la formación de metástasis se utilizan agentes antinvasivos

A continuación se enlistan los agentes más comunes y disponibles en el mercado farmacéutico:

### **1. Inhibidores de la transmisión de señales:**

Inhibidores de la función de los receptores:

Neutralizando el Ligando (Bevacizumab, Avastin)

Inhibición competitiva de la unión del ligando al receptor: Trastuzumab (Herceptin) Cetuximab

Inhibición de la transmisión de la señal del Receptor al segundo mensajero: Erlotinib o Tarseva, Gefitinib

### **Inhibidores de la transmisión de la señal en el Citoplasma:**

Inhibidores de la expresión de Ras: Sorafenib  
Localización de Ras: inhibidores de la Farnesiltransferasa: Tipifranib, Lonafarnib  
Inhibidores de MEK  
Inhibidores de PI3K  
Inhibidores Rapamicin y m-TOR  
Inhibidores de Proteína -Kinasa C (PKC)  
Inhibidores de STAT  
Inhibidores de c-KIT eje. Imatinib

### **2. Inhibidores del ciclo celular:**

Agentes Quimioterapéuticos clásicos  
Inhibidores de la Kinasa ciclino-dependiente: flavopiridol y los análogos de las purinas  
Inhibidores de Aurora-kinasa

### **3. Moduladores de la apoptosis**

P-53, están bajo desarrollo farmacológico, métodos para estimular la función de P-53, o bien para restituir la función inhibitoria al p-53 mutante.  
Inhibidores de la survivina (inhibidor natural de la apoptosis), ya sea inactivando a la proteína de la survivina o inhibiendo la expresión del gene de la survivina  
Trabajos dirigidos en el B-cl-2

### **4. Factores Antiangiogenica y Anti vasculares**

Agentes contra el VEGF circulante: Bevacizumab  
Inhibición de Factor inductor de hipoxia (HIF) y de integrinas  
Agentes anti-vasculares: Talidomida

### **5. Agentes Anti-invasivos**

Inhibidores de metaloproteinasa

Inhibidores de las metástasis ligadas a src: Dasatinib y bosotinib

### **6. Agentes que interactúan con el telómero y la telomerasa ejm: AZT**

### **7. Otros: inhibidores de Cox-2, inhibidores de proteosoma (bortezomib)**

Con todo lo anteriormente expuesto pasaremos en este momento a ejemplarizar la experiencia con algunos tipos de cáncer, los más conocidos y los resultados obtenidos:

## **CANCER DE MAMA**

El más frecuente en las mujeres de los países desarrollados con una alta tasa de morbi-mortalidad, es conocido porque sus células pueden expresar Receptores para estrógenos y progesterona, representa más del 75% de los tumores de mama en Europa, los cuales son bloqueados terapéuticamente con la utilización de anti estrógenos; así mismo, cuando la célula neoplasia expresa positividad, específicamente por la amplificación del gen Her II/neu, y la consiguiente sobre expresión del Receptor cErb-B2 para el factor de crecimiento epidérmico EGFR (por sus siglas en Inglés) responsable de la transmisión de señalización a la célula para aumentar su proliferación, prolongar su sobrevida. También es posible su bloqueo mediante la utilización de Trastusumab introducido y aceptado desde 1997, dando inicio de esta manera a la terapia dirigida.

En el número más reciente de la revista Nature Genetics del 27 de mayo 2008, en las cuales se publican los datos de 40,000 personas en las cuales se han identificado variantes genéticas en el cromosoma 5 y que según los investigadores hasta el 60% de la población es portadora de al menos una copia de esta variante cromosómica, que consiste en un pequeño error genético denominado SNP, o

polimorfismo de nucleótido simple y que cuando una mujer hereda el error tanto de la madre como del padre, esta copia doble aumenta 50% sus probabilidades de sufrir de un cáncer de mama receptores de estrógenos positivos.

Esta variante en el cromosoma 5 implicadas en el 11% de todos los casos de cáncer de mama se suman a las ya conocidas del cromosoma 2 y cromosoma 16, implicadas en el otro 25% de los casos y del cromosoma 10 relacionada con el 16% de tumores mamarios.

Así que los blancos terapéuticos o "target terapéuticos" en cáncer de mama incluyen los siguientes:

- Receptores hormonales: de Estrógenos y LHRH
- Enzimas: Aromatasa
- Familia de receptores Her: EGFR y Her II
- Familia del Factor de Crecimiento parecido a la Insulina; IGF, IGFR-1 y 2
- Otros:
- TGF-alfa
- Receptor del PDGF
- Bcl-2
- Cox-2
- P-53
- Angiogenesis: VEGF, VEGF-1 y 2

Con fines de prevención es importante enfatizar en la investigación de las fallas genéticas heredables y que constituyen un alto riesgo de cáncer de mama como lo son la presencia de BRCA-1 y 2, las variantes del SNP del cromosoma 5, las fallas demostradas de los cromosomas 2, 10 y 16.

## CÁNCER DE PULMÓN

El más frecuente en los hombres en los países desarrollados, que al igual que el de mama produce tasa alta de mortalidad. Es conocido por su alta presentación con alteraciones genéticas que van

desde la sobreexpresión del receptor cErb-B 1 y 2, en el 12 al 15 % de los NSCLC para el cual se dispone de un bloqueador específico, como el Erlotinib y, al igual que en el campo terapéutico, el reconocimiento de alteraciones moleculares permite identificar a las personas de riesgo como es la detección de deficiencia en el gene alfa-1-antitripsina (AT) presente en el 11-12 % de los cáncer de pulmón, recientemente publicados en la edición de mayo 26 de la revista Archives of Internal Medicine. Además, en el trabajo se logra determinar que el riesgo de padecer de cáncer de pulmón se incrementó 70% en los portadores de deficiencia en el Gene de AT y ello independiente de la historia de tabaquismo.

Es interesante como hay un gran número de habitantes que tiene esta alteración genética y no saben que llevan el riesgo de padecer cáncer de pulmón sean o no fumadores.

## CÁNCER DE RIÑÓN

Este tipo de tumor reconoce las variantes siguientes: Células claras (75%), papilar I y II (15%), cromóforo (5%) y oncocitoma (5%); todos ellos ligados a alteraciones cromosómicas bien establecidas así: el Tumor de células claras con alteración en el gene VHL cartografiado en el Cr.3p, que es un gene supresor tumoral. El papilar tipo I de alta predisposición hereditaria, es causado por una mutación en el gene MET cartografiado en el Cr.7q, que codifica una proteína con propiedades de receptor de tirosinaquinasa de transmembrana y cuyo ligando es el Factor de Crecimiento de Hepatocito (HGF), con la resultante promoción en la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, aumento de la motilidad y formación de estructuras tubulares. Terapéuticamente hay disponible pequeñas moléculas que inhiben el cMet y anticuerpos monoclonales que interactúan con el ligando HGF.

El Tumor Papilar tipo II obedece a alteración en el gene cartografiado en el Cr.1q e identificado como la

enzima hidratasa del fumarato del ciclo de Krebs y que actúa como un gene supresor tumoral y finalmente el tumor renal cromóforo y oncocitoma ha sido identificado con alteración del gene Birt-Hogg-Dube (BHD) cartografiado en el Cr.17q y que ya ha sido clonado.

En resumen el cáncer de células renales es una entidad heterogénea altamente resistente a la quimioterapia y a la radioterapia, asociada a alteraciones genéticas perfectamente reconocidas y que están permitiendo un abordaje nuevo.

## CÁNCER COLO-RECTAL (CCR)

El CCR es uno de los cánceres humanos de mayor influencia familiar. Aún cuando se excluyan los síndromes heredados, los familiares de un paciente con CCR tienen un riesgo aumentado 2 veces de CCR y de pólipos adenomatosos, que los controles con riesgo promedio.

El riesgo de CCR es 3 veces mayor si dos o más parientes en el primer grado tienen CCR o si un pariente en el primer grado con CCR fue diagnosticado antes de los 50 años de edad.

Los eventos genéticos en el CCR se muestran como una mezcla de deficiencias que dan inicio con la intervención del gene de la poliposis adenomatosa (PAF) en una primera mutación de la célula normal, que se traduce en una mucosa hiperplásica, es seguido de falla de la metilación con la consecuente formación de pequeños adenomas, continuando con la formación de un adenoma moderado. Bajo la influencia de falla en el K-ras y la falta del factor de supresión tumoral P-53 se produce un adenoma grande que finalmente con la falla del gene DCC aparece el Carcinoma de Colo-Rectal. Es probable que se agreguen otras mutaciones que le sumen mayor agresividad al cáncer como producto de que durante el curso del desarrollo del tumor en el colon se produzcan alteraciones somáticas que progresivamente alteran el genoma

primitivo de la mucosa colónica tolerando un genoma corrupto como el que se encuentra en las células cancerosas altamente malignas.

## ANGIOGENESIS

Es visto entonces que la evolución de un cáncer sigue las reglas de la evolución Darwinianas y que al combinar **las teorías de Darwin con la teoría tumoral múltiple-pasos**, se podría concluir que la tumorigenesis es como una sucesión de expansión clonal **PERO**, por otro lado, es evidente que la célula neoplásica requiere del soporte estromal y al igual que los tejidos normales el tumor requiere de acceso a la circulación para poder crecer y sobrevivir.

Tan temprano como en los años 1950's ya se conocía que las células cancerosas crecían alrededor de los vasos sanguíneos y que aquellas células ubicadas más allá de 0.2 mm de los vasos sanguíneos no crecían, ahora se reconoce que 0.2 mm es la distancia que el oxígeno puede difundir entre los tejidos vivos y que las células situadas más allá de ese diámetro sufren de moderada a severa hipoxia. Pero no sólo es el oxígeno el problema para esas células, sino también el aporte de nutrientes al deshacerse de los productos de desecho del metabolismo y del CO<sub>2</sub>.

Ahora sabemos que hay dos maneras como el tumor monta su propia vascularidad: a) una es por medio de los miofibroblastos del estroma asociado al tumor, el cual libera señales quimiotáxicas como el SDF-1 / CXCL12 que ayudan al reclutamiento de precursores endoteliales circulantes en el estroma y b) mecanismo ya conocido que es mediado por el VEGF y gobernado fundamentalmente por la disponibilidad de oxígeno. Este VEGF actúa como un ligando de receptor tirosina Kinasa que a su vez desencadena una serie de eventos intracitoplasmáticos y nucleares que dan como resultado la neoformación de vasos sanguíneos propios del tumor, asegurándose así su crecimiento. Similarmente al VEGF se liberan otros factores de

crecimiento como PDGF, FGF, EGF, TNF y otros que contribuyen no sólo a la angiogénesis sino también a la invasividad y a la metástasis.

En resumen cuando un tumor ha alcanzado un tamaño de 1 ó 2 mm y los vasos sanguíneos más cercanos están a más de 0.2 mm de distancia, se activa el proceso de angiogénesis.

Sin embargo los sistemas más complejos son más susceptibles a fallar o a ser alterados y el proceso de angiogénesis cae dentro de esa categoría de altamente complejo, en donde participan varios tipos de: células, ligando, receptores, etc. y esto es lo que ha orientado a enfilarse una batería de terapia antiangiogénica, que en principio ofrece mayores ventajas sobre otros tipos de terapia. La versión más moderna de terapia antiangiogénica es el aporte en la última década del anticuerpo monoclonal Bevacizumab que neutraliza el VEGF-2 que ha mostrado una eficacia muy significativa, y a gran escala, en pacientes con cáncer metastásicos inicialmente de colon, mama, pulmón, riñón, y otros.

Últimamente se está ensayando inhibidores VEGF-R2, Receptor Tirosino-kinasa que es el principal receptor para angiogénesis.

### Historia de los bloqueadores de angiogénesis

- 1971 J. Folkman propone la angiogénesis como un target terapéutico
- 1983 H. Dvorak demuestra que los tumores secretan un factor de permeabilidad vascular
- 1989 N. Ferrara clona el vascular (VEGF = VPF)
- 1996 L. Presta desarrolla un humanizado MAb para VEGF
- 1997 Comienzan los ensayos clínicos de HuMAb VEGF
- 2003 Se reportan los resultados de Estudio fase III de Bevacizumab para cáncer colorectal
- 2004 FDA aprueba Bevacizumab

La subregulación de la expresión de moléculas cohesivas incrementa la movilidad de la célula neoplasia las cuales se desprenden de la masa tumoral, invaden el estroma, capilares, vénulas y vasos linfáticos y hacen su entrada a la circulación. La célula tumoral con el sustentamiento de receptores en la superficie celular responde a factores de crecimiento y prolifera en el parénquima del órgano invadido.

Las metástasis pueden evadir los mecanismos de defensa del huésped y al sobrepasar un tamaño tumoral de 1-2 mm desarrolla su propia red vascular al igual que lo hizo el tumor primario y entonces a partir de una metástasis puede salir una metástasis a otro sitio, *metástasis de la metástasis*.

Identificar las bases subcelulares de la tumorigénesis de un cáncer determinado y la posibilidad de bloquear la proteína sobre expresada, llámese receptor, ligando, mensajero intracelular, etc., es terapéuticamente muy halagüeño y ha permitido mejorar la sobrevida total, *sobrevida libre de enfermedad y calidad de vida*.

Hemos pues recorrido un camino milenar con el objeto de encontrar lo más cercano a la verdad en cuanto al conocimiento del origen y tratamiento de las enfermedades y estamos precisamente en los puntos más críticos de ese camino. Si bien lo más relevante del conocimiento del origen del cáncer y lo relativo a la materia en estudio, se empieza a obtener en últimos años del siglo XIX, no fue sino durante el siglo XX que más resultados se obtuvieron y enfrentados al nuevo milenio, la implementación de ese conocimiento se plantea como un verdadero desafío para los que nos dedicamos a la Oncología.

El primer paso básico consiste en hacer una revisión exhaustiva de los aspectos epidemiológicos del cáncer en el país y partiendo de ello establecer definitivamente en que valor se ubica el cáncer como problema de salud actual y cuál será la magnitud de ese problema sí cada día nos enfrentamos a más y nuevos agentes cancerígenos en el entorno ecológico.

## DESAFÍOS PARA EL SIGLO XXI

### *I. Corresponderá al Estado de Honduras:*

Formular verdaderas políticas orientadas científicamente al plano de la detección y diagnóstico así como a la prevención y al tratamiento con base en el conocimiento genómico y proteómico que actualmente disponemos.

Crear, implementar y dar prioridad al Laboratorio de Biología Molecular, el cual debe tener una cobertura multistitucional, utilizable tanto en la producción de alimento, mejorar la calidad del medio ambiente, su enorme participación en la medicina legal y criminología, y en la búsqueda de los factores de riesgo para el padecimiento de enfermedades como las: cardiovasculares, degenerativas y el cáncer.

### *II. La Secretaria de Salud deberá:*

Fortalecer los laboratorios y las unidades encargadas del estudio y tratamiento del cáncer, de tal manera que rutinariamente se practiquen exámenes de diagnóstico histopatológico y clínico sobre receptores hormonales, marcadores tumorales y tisulares, etc. y hacer estudios bioquímicos de las vías de señalización desreguladas (Her/II, cErb-1, etc.) y utilizarlas para el tratamiento con moléculas pequeñas capaces de revertir o inactivar el proceso de la tumorigenesis, (como el trastuzumab, erlotinib, etc.) que por su alto costo no pueden ser utilizadas más que cuando se demuestre que existe el target específico para su utilización.

### *III. A las Universidades y Unidades formadoras de Recursos Humanos en Salud*

Incluir el estudio de la Oncología como una cátedra de carácter obligatorio y en la cual se oriente al profesional en salud sobre una disciplina a la que con mayor frecuencia se tendrá que enfrentar en su práctica.

Crear el post-grado de Oncología médica, ya que es una especialidad de urgente necesidad en el país.

### *IV. A los especialistas en Oncología.*

Buscar la precondition genética para un determinado tipo de cáncer a nivel de las familias de los pacientes y determinar el riesgo para tomar las medidas preventivas pertinentes.

Intentar la cura del cáncer tratando de revertir el proceso de la tumorigenesis, interviniendo directamente al gen alterado o al producto de su mutación.

Proponer de primera línea el uso de terapias biológicas en asociación con la quimioterapia y las técnicas oncológicas reconocidas, independiente del tipo y estadio del tumor.

Participar en protocolos de investigación cimentadas en el más profundo sentido ético-profesional.

### LECTURA SUGERIDAS

1. Saladin KS. Anatomy & Physiology. Colom. OH: Mc-Graw Hill; 1998.
2. Irafox S. Human Physiology. 6a.ed. Colom.OH: Mc-Graw Hill; 1999.
3. Weaver RF. Molecular Biology. Colum, OH: Mc-Graw Hill; 1999.
4. Organización Panamericana de la Salud. La Salud en las Américas. vol. 1. Washington: OPS; 2002. Publicación Científica y Técnica; 587.
5. Levine L. Biology of the Gene. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1980.
6. Frankel E. DNA, el proceso de la vida. 2ª.ed. México: Siglo veintiuno ; 1974.

7. Weinberg RA. The Biology of the Cancer. NY: Taylor & Francis Group LLC; 2007.
8. Polyak C. Gene expression profiling in breast cancer: from molecular portraits to personalized medicine. Revista de Oncología.(México). Mayo 2004; 6(4):192-202.