

Non multum sed multa et nos mutamur

¿Preocupado ante valores APE y Gleason Intermedios?

Timosina beta 15: Marcador positivo de malignidad

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda Morales*

El carcinoma de próstata es una enfermedad de importancia para los varones en la segunda mitad o último tercio de la vida (más común de unos 100 años o longevidad promedio de unos 75 años, respectivamente). En este grupo poblacional, es el cáncer más prevalente y la segunda causa de muerte por cáncer.¹ Desde hace una década y a partir de la introducción de las cuantificaciones del antígeno prostático específico (APE) en suero, el diagnóstico de cáncer prostático ha aumentado al triple. Las posibles causas de este incremento no han sido clarificadas aunque se tiene la impresión de que se están tratando más casos de los que en realidad requieren tratamiento. Por otro lado, la detección temprana por APE ha sido incapaz de determinar si un tumor va a progresar a la etapa metastásica;² resultado ya previsto dadas las características de esta proteasa. De mayor importancia, las cifras intermedias de la valoración Gleason y de las concentraciones de APE dejan, tanto al médico como al paciente, literalmente en des poblado en la toma de una decisión educada. El problema básico es la ausencia de indicadores del comportamiento futuro del tumor, específicamente, invasividad.

El establecimiento de metástasis tumorales, en correlación directa con mortalidad, es multifásico y secuencial: a) rompimiento de las uniones entre la célula y su matriz extracelular (con destrucción de ésta) y de las uniones intercelulares, b) invasión local, c) intravasación a conductos sanguíneos y linfáticos, d) sobrevivencia en la circulación (muchas células mueren a su paso por hígado y pulmón), e) extravasación en sitios secundarios y f) establecimiento y crecimiento en estos nuevos sitios. La agresividad de un cáncer depende de la capacidad de migración de sus constituyentes celulares.³ Este proceso de motilidad celular es

quien saca del juego a la decisión quirúrgica como opción curativa.

La motilidad celular, como cualesquier otro proceso biológico, está sujeta a regulación. Esta se ejerce primaria y finamente a través de la formación, desensamble y reformación de un esqueleto intracelular (citoesqueleto) formado por la polimerización de proteínas contráctiles tipo actina y miosina capaces de formar estructuras fibrilares. Los extremos de estas fibrillas se fijan a placas focales localizadas en la superficie celular y conectadas a proteínas transmembranales como la catenina (intracelular), la caderina (intracelular), la caderina (extracelular y responsable de la unión intercelular), y varias integrinas que fijan la célula a la matriz extracelular. Estas dos uniones son debilitadas por las células cancerosas prostáticas⁴ y, ya en esta fase, el barco ha levado anclas e inicia el proceso de desplazamiento sobre el sustrato conectivo extracelular. El caminar celular involucra la formación de pseudópodos (por reorganización del citoesqueleto) en la dirección del movimiento, adhesión al nuevo terreno contactado, liberación de las adhesiones del extremo posterior y jalonamiento de este extremo hacia delante. De esta posición P1, se avanza a la posición P2 por repetición del ciclo. El esfuerzo requiere de trabajo coordinado (el cual es caro) y produce además desgaste al dejar pequeñas porciones celulares durante el despegamiento del extremo posterior, de manera semejante a lo que sucede con la suela de nuestros zapatos, aunque las células en reproducción son entidades vigorosas.

La regulación de la motilidad ofrece entonces un sitio importante de ataque que no es ignorado por la investigación biomédica⁵ y mucho menos ahora que se ha identificado y localizado un gen (codificador de una proteína transmembranal) que suprime la conducta metastásica del cáncer de próstata⁶ y que es regulado negativamente por la célula cancerosa.⁷ Por otra parte, la motilidad es también regulada de manera positiva. El grupo de trabajo de Bruce R. Zetter de la Escuela de Medicina de Harvard ha tenido éxito en la identificación de una proteína de la familia de las timosinas betas, la beta 15, que estimula la motilidad de

* Hospital Central Regional. Veracruz, Ver.

Correspondencia:

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda Morales
Hospital Militar Regional. Veracruz, Ver.

la célula cancerosa prostática. La proteína se expresa en células cancerosas metastásicas pero no en las no metastásicas. La transfección de su gen en la orientación antisentido (para inutilizar al RNA mensajero del gen nativo) a células prostáticas altamente metastásicas reduce de manera importante la motilidad. De gran significado para la clínica, las preparaciones comunes de histopatología de biopsias prostáticas muestran: a) señal positiva en las células cancerosas y *negativa en las normales* a la hibridación *in situ* con la ribosonda para timosina beta 15, y b) la tinción inmunohistoquímica *es negativa para las células de hiperplasia prostática benigna y tumores con puntaje Gleason 2-5; parcial* (tinción heterogénea con menos del 75% de células positivas) en carcinomas moderadamente diferenciados con puntaje Gleason 6-7; y *positiva* (más del 75% de células) en carcinomas con Gleason 8-10. Más todavía, los carcinomas con Gleason 6-7 muestran tinciones de los tres tipos. Es decir, la timosina beta 15 es diferencialmente expresada en carcinomas de grado intermedio. Esto último podría explicar la conducta invasiva o no invasiva (de evolución lenta) de los diferentes carcinomas encontrados en la clínica y *ser entonces un parámetro nodal* en la decisión de tratamiento de acuerdo a la edad del paciente y posibilidades de muerte por otras causas más importantes. Un cuadro análogo ha ocurrido con la explicación actual a la existencia de pacientes progresores lentos (hasta 15 años) seropositivos al virus de la inmunodeficiencia adquirida⁸ por la acción supresora de la replicación viral por las quimiocinas de células CD8⁺. Por todo lo anterior, la timosina beta 15 parece ser un marcador útil (el primero para los casos de valoración intermedia) para juzgar sobre el pronóstico de la malignidad de un particular cáncer prostático. Cáncer que una porción importante de nosotros vamos a presentar a lo largo de nuestra vida.

La precisión con la que la potencialidad metastásica correlacione con la evolución clínica está, desde luego, por

ser determinada. Esta situación abre una ventana de oportunidades para que centros hospitalarios universitarios realicen estudios propios, contribuyan (además de adquirir experiencia de primera mano) al conocimiento biomédico y, en nuestro medio, se abran espacios para impulsar el importante trabajo interdisciplinario de los médicos especialistas. Se requiere tan sólo de tres grupos: un laboratorio de biología experimental, un servicio de urología y otro de histopatología. Nuestro Servicio de Sanidad cuenta con ellos y su equipo y personal son de primera calidad con lo que puede ya reunir la «masa crítica» intelectual. Además, el proyecto de trabajo puede tener ramificaciones inmediatas puesto que la inducción de esta timosina también ha sido encontrada en cáncer de mama y en melanoma.

Referencias

1. Boring CC, Squires TS, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *Ca Cancer J Clin* 1994; 44: 7-26.
2. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP, Miller EK, Sarosdy MF. The lack of predictive value of PSA density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examination and the intermediate PSA levels. *J Urol* 1995; 154: 1070-3.
3. Haemmerlin G, Strauli P. *In vitro* motility of cells from human epidermoid carcinoma: A study by phase-contrast and reflection-contrast cinematography. *Int J Cancer* 1981; 27: 603-610.
4. Morton RA, Ewing CN, Nagafuchi A, Tsukiata S, Isaacs WB. Reduction of E-cadherin levels and deletion of the alpha catenin gene in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 1993; 53: 3585-90.
5. Pienta, KJ, Coffey DS. Cell motility as a chemotherapeutic target. *Cancer Surg* 1993; 11: 255-63.
6. Dong JT. KAI-1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p, 11.2. *Science* 1995; 268: 884-8.
7. Dong JT. Down-regulation of the KAI-1 metastasis suppressor gene during the progression of human prostatic cancer infrequently involves gene mutation or allelic loss. *Cancer Res* 1996; 56: 4387-90.
8. Cao Y, Qin L, Zhang J, Safrin J, Ho DD. Virological and immunological characterization of long term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 201-8.