

La anatomía patológica y las nuevas dianas terapéuticas en la lucha antineoplásica

La importancia de los estudios anatómicos al principio, los histológicos después y los moleculares actualmente, en la terapia antitumoral ha estado siempre fuera de toda duda. Su repercusión e importancia ha ido, como no podía ser de otra manera, en paralelo con la evolución de los conocimientos en estos campos y a la capacidad de observación de los eventos que componen el proceso neoplásico.

La identificación macroscópica de un tumor y sus características anatómicas constituyeron la primera diana terapéutica y su extirpación quirúrgica el único tratamiento posible. La posibilidad de hacer estudios microscópicos en el tejido, hace algo más de cien años, abrió un campo de investigación que culminó a mediados del siglo XIX con los hallazgos de Virchows, quien aplicando la teoría celular «*Omnis cellula e cellula*» de Schleiden y Schwann a la patología, basó en la célula enferma el origen de la neoplasia y por ende, se constituyó ésta en la nueva diana terapéutica. Los tumores diferían unos de otros por la morfología de sus células, esto suponía un comportamiento diferente, lo que condicionaba a su vez su tratamiento. Un tumor compuesto por células bien diferenciadas tenía un crecimiento más lento y autolimitado, generalmente era un tumor poco agresivo o benigno, su extirpación quirúrgica sin más suponía la curación completa, mientras que un tumor poco diferenciado era más agresivo y con frecuencia tenía capacidad de extenderse a tejidos vecinos y alejados, en estos casos su extirpación era prácticamente imposible y por ello había que buscar nuevos tratamientos. Por tanto, el estudio de la célula, su origen y su diferenciación, dio lugar a los distintos tipos histológicos de tumores y estos subtipos conformaron las bases de los tratamientos, es decir se convirtieron en las únicas dianas terapéuticas disponibles hasta hace muy pocos años.

El desarrollo de la inmunohistoquímica aplicada al estudio de los tumores fue un avance decisivo a la hora de individualizar tipos tumorales, lo que condujo a la realización de tratamientos quimioterápicos más precisos, pues la detección, por estos métodos, de proteínas específicas de extirpe celular, las relacionadas con la diferenciación, o el ciclo celular y las más recientes, proteínas anómalas que se originan durante el proceso neoplásico, ha supuesto un enorme avance en la lucha antitumoral. De manera que la detección de estas proteínas en los tejidos neoplásicos, facilita el diagnóstico tumoral preciso, muchas de ellas tienen valor pronóstico y algunas, cada vez más, constituyen dianas terapéuticas de la mayor importancia. Hoy en día a los cánceres de mama se les estudia, además de la expresión de receptores estrogénicos o de progesterona que determinaran de forma decisiva su tratamiento, la expresión de C-erb2, proteína de membrana perteneciente al grupo de los receptores del factor del crecimiento epidérmico y molécula señalizadora del estímulo mitótico, de manera que su expresión permite un tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a esta proteína en los cánceres en los que se detecta de forma generalizada en sus células.

Hoy en día sabemos que el proceso neoplásico tiene su base en un trastorno del aparato genético de la célula, es decir una lesión en un determinado gen induce la formación de una proteína anómala, generalmente relacionada con la división celular, que es responsable de un comportamiento patológico de esta célula. También sabemos que para que una célula se transforme en neoplásica no basta con una sola lesión genética y que estas lesiones son enormemente variadas, a veces muy diferentes entre los distintos tipos de tumores, lo que a su vez es responsable de la complejidad neoplásica. Por tanto la búsqueda de dianas terapéuticas tiene que estar necesariamente relacionada con los trastornos genéticos que inducen la transformación tumoral y en el proceso de detección de estos trastornos, la anatomía patológica actual tiene un papel esencial.

Las nuevas dianas terapéuticas en el cáncer se hallan por tanto, en los procesos genéticos que conducen a la transformación tumoral y su identificación se realiza bien por vía molecular, es decir detectando el trastorno genético, mutaciones, deleciones, traslocaciones, inactivación de genes, etc, o por la vía de la expresión de proteínas anómalas, producto del trastorno genético previo, cuya identificación es por inmunohistoquímica, ambos procesos de identificación de dianas, la molecular y la inmunohistoquímica son complementarios y han tenido un enorme desarrollo en los últimos años.

En un esquema básico de la oncogénesis, la célula normal puede sufrir un daño en su ADN, daño que puede ser heredado o adquirido. Este daño, en general es reparado por las proteínas codificadas por genes reparadores del ADN, sin embargo el fracaso de estos genes permitirá no sólo el mantenimiento de la mutación, sino también la posibilidad de adición de nuevas mutaciones. Si estas mutaciones tienen como consecuencia la activación de oncogenes (estimulan la división celular) o la inactivación de genes supresores (inhiben la división celular), el ciclo se descontrolará y como consecuencia de ello se origina un crecimiento celular atípico. La aparición de nuevas mutaciones, por la que la célula tumoral adquiere capacidad invasiva, junto con la inactivación de los mecanismos de apoptosis, que conducirían a las células hacia una muerte programada, y el aumento de actividad telomerasa, que conferirá a la célula tumoral «inmortalidad» convierten a dicha célula en una célula de crecimiento incontrolado e ilimitado. La progresión tumoral ulterior dependerá de la respuesta inmunitaria del paciente, la formación de un subclón metastásico y la capacidad de estimular la angiogénesis por parte de las células tumorales.

Pues bien todos estos procesos están controlados por genes y sus proteínas: protooncogenes, genes reparadores, genes supresores, genes que controlan la apoptosis, los que controlan la capacidad metastásica o aquellos que codifican proteínas relacionadas con las cadenas de trasducción de señales desde la membrana al núcleo celular; todos ellos son posibles dianas terapéuticas y algunos de estos están ya consolidados como tales.

Editorial

En el momento actual existe un número relativamente pequeño de este tipo de dianas con valor terapéutico contrastado, si bien en un futuro próximo se incrementará de forma significativa. Ejemplos significativos son el cáncer de pulmón, el de colon o estómago, el ya citado de mama, algunas neoplasias linfoides, melanomas o tumores estromales gastrointestinales (GIST). En el adenocarcinoma pulmonar la mutación de EGFR es indicativa de un tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa (Erlotinib) o la fusión del gen ALK/EML 4 con inhibidor de EML4/ALK (Crinotinib). El cáncer de colon no hereditario con mutación del gen K-ras es susceptible de tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti K-ras (Cetuximab). En neoplasias linfoides, el linfoma de células B con expresión de CD 20 se trata con un anticuerpo monoclonal anti CD 20, y las Leucemias Mieloides Crónicas, en las que el 98% presenta fusión de BCR-ABL, pueden ser tratadas con un inhibidor competitivo del receptor BCR-ABL (Latinib). Recientemente se ha observado que entre el 40 y 60% de melanomas avanzados presentan mutación de BRAFV600E y pueden ser tratados con un inhibidor de BRAF (Vemurafenib) y en un tumor mesenquimal el GIST antes citado, que presentan en el 95% de los casos mutación del gen C-kit kinasa, su tratamiento de elección,

a parte de la cirugía si es posible, es con un antirreceptor de tirosin kinasa (Imatinib). En definitiva cada vez se identifican más alteraciones genéticas con sus proteínas asociadas que están implicadas en alguna fase de la carcinogénesis y por ello cada vez son más numerosas las dianas moleculares sobre las que se puede actuar terapéuticamente. El futuro pasa por el hallazgo de dianas cada vez más específicas de cada tumor y sobre todo por el estudio genético de cada neoplasia, campo que se ha abierto con la puesta a punto de técnicas de secuenciación masiva más accesibles y menos costosas. La investigación en este campo está apenas iniciada y será la base del tratamiento individualizado de las próximas décadas, no exenta de dificultades, pues a veces nos encontramos con una alta heterogeneidad génica como es el caso de la Leucemia Linfocítica crónica frente a mutaciones casi únicas como la leucemia de células peludas, ambos tumores hematopoyéticos. En definitiva, existe aún un largo camino por recorrer pero ya hemos iniciado la carrera y nos hallamos en el buen sentido de la marcha.

Santiago Coca Menchero

General de Brigada Médico

Director del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla