



COMENTARIO EDITORIAL

Comentario a: “Expresión inmunohistoquímica de la densidad microvascular y de la anhidrasa carbónica IX en carcinoma renal. Relación con el tipo histológico y con la progresión tumoral”

Comment to “Immunohistochemical expression of microvascular density and carbonic anhydrase IX in renal carcinoma. Relation to histological type and tumoral progression”

A.S. Salinas

Servicio de Urología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Facultad de Medicina de la UCLM, Albacete, España

Accesible en línea el 1 de febrero de 2011

Durante los últimos años, y a la vista de que los criterios diagnósticos basados únicamente en la arquitectura histológica son insuficientes, se está intentando realizar una caracterización molecular de los tumores renales (CCR) para determinar nuevos marcadores tumorales útiles, tanto en el diagnóstico histológico, como en la predicción pronóstica y de respuesta a los fármacos que están desarrollándose actualmente.

Es conocida la implicación del gen supresor *vhl* en los casos de CCR esporádico^{1,2}. Este gen codifica una proteína (pVHL) que se une a HIF-1 α en condiciones de normoxia, favoreciendo su degradación mediante un mecanismo dependiente de prolin hidroxilasas. La ausencia de función normal de pVHL (por cambios genéticos o epigenéticos) genera una situación similar a la hipoxia en términos de sobreexpresión de HIF-1 α ³. El incremento de los niveles de HIF-1 α conlleva un aumento en la codificación de genes, cuyo producto proteico aumenta la disponibilidad de oxígeno mediante activación de factores angiogénicos. Esto podría explicar la naturaleza hipervasculosa del CCR. No obstante HIF-1 α también regula otros genes entre los que tiene especial interés las anhidrasas carbónicas

(CA), en concreto el gen productor de la proteína CA-IX. Esta, a excepción de en la mucosa gástrica, se expresa fundamentalmente en tejidos tumorales, entre ellos el CCR, inducida por condiciones de hipoxia^{4,5}.

La sobreexpresión de CA-IX es prácticamente exclusiva de los CCR de células claras⁶, por lo que su determinación es útil en el diagnóstico de este subtipo celular. Cuando aparece sobreexpresada en otros subtipos surge la posibilidad de que se trate de falsos positivos o CCR con componente mixto. La expresión de CA-IX puede ser determinada por inmunohistoquímica (IHQ) o métodos directos como *western blot*. Resultados recientes de nuestro grupo no han demostrado mayor utilidad de esta última técnica.

El estudio de Rubio-Briones J et al⁷ representa otra forma de aproximación al conocimiento de la relación entre la expresión de CA-IX y la densidad microvascular en pacientes con CCR, con la finalidad de valorar la utilidad de CA-IX como marcador molecular que permita individualizar los tratamientos para cada paciente. Sus resultados refrendan los ya conocidos hasta el momento, no habiéndose podido demostrar la implicación de CA-IX ni en el pronóstico del CCR, en términos de supervivencia o progresión tumoral, ni en la respuesta a ciertas terapias inmunomoduladoras o antiangiogénicas, estando esta respuesta únicamente relacionada con casos de CCR metastásicos^{8,9}. Coincidiendo con la opinión del autor, la utilidad de CA-IX parece estar dirigida

Véase contenido relacionado en
DOI:10.1016/j.acuro.2010.10.003.
Correo electrónico: asalinas@pulso.com

más al diagnóstico diferencial de los subtipos histológicos del CCR.

Por todo ello, son necesarios otros estudios que impliquen una evaluación global de toda esta ruta de señalización pVHL→ HIF-1 α →CA-IX, e incluso el análisis de otras proteínas y vías de señalización que, como las MAPK o ATM, controlan la actividad de HIF-1 α .

Bibliografía

1. Giménez Bachs JM, Salinas Sánchez AS, Sánchez Sánchez F, Lorenzo Romero JG, Donate Moreno JG, Pastor Navarro H, et al. Determination of vhl gene mutations in sporadic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49:1051–7.
2. Kenck C, Wilhelm M, Bugert P, Staehler G, Kovacs G. Mutation of the VHL gene is associated exclusively with the development of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol*. 1996;179:157–61.
3. Fraga A, Ribeiro R, Medeiros R. Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas Urol Esp*. 2009;33:941–51.
4. Wykoff CC, Beasley NJP, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sib-tain A, et al. Hypoxia inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res*. 2000;60:7075–85.
5. Ivanov SV, Kuzmin I, Wei MH, Pack S, Geil L, Johnson BE, et al. Down-regulation of transmembrane carbonic anhydrases in renal cell carcinoma cell lines by wild type von Hippel Lindau trans-genes. *Proc natl Acad Sci*. 1998;95:12596–601.
6. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J, Stanbridge FJ. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res*. 1997;57:2827–31.
7. Rubio Briones J, Calatrava A, Fernández Serra A, Ramos Ruiz R, Iborra I, García Casado Z, et al. Expresión inmunohistoquímica de la densidad microvascular y de la anhidrasa carbónica IX en el carcinoma renal. Relación con el tipo histológico y con la progresión tumoral. *Actas Urol Esp*. 2011;35:80-6.
8. Ljunberg B. Prognostic markers in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2007;17:303–8.
9. Panelli MC, Wang E, Marincola FM. The pathway to biomarker discovery: carbonic anhydrase IX and the prediction of immune responsiveness. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3601–3.