

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 28, No. 2, 1998 [ver índice]

## **CANCER DE PROSTATA, BIOLOGIA MOLECULAR HERENCIA Y PREVENCIÓN**

Dr. Alfredo Velasco Palma  
Instructor Asociado  
Depto. de Urología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

El desarrollo y progresión de los tumores está íntimamente ligado al mal funcionamiento de los genes. El común denominador en el cáncer es la pérdida celular de los mecanismos de control habitual, de modo que ésta no puede reparar su DNA dañado o no puede inducir apoptosis (muerte celular) que impida la perpetuación de esta nueva estirpe celular defectuosa. Las células cancerosas tienen un amplio espectro de alteraciones respecto al de sus células de origen y su variabilidad es la que determina el comportamiento biológico y la agresividad de cada tumor. El DNA de las células cancerosas es inestable y cualquier anomalía genética tiende a acumularse y a perpetuarse en el tiempo, lo que conlleva la progresión del tumor desde estados bien diferenciados a altamente indiferenciados (1).

Está generalmente aceptado que el proceso de carcinogénesis es secundario a la acumulación de daño genético en la célula somática. Numerosos estudios han identificado y caracterizado los genes que están mutados o sufren deleciones en la carcinogénesis. Muchas de estas alteraciones ocurren frecuentemente y, por lo tanto, teóricamente se pueden utilizar como marcadores y como herramientas para la prevención. Si bien en algunos modelos animales se puede encontrar que estas alteraciones genéticas se repiten constantemente, en los cánceres humanos esto es menos frecuente. La explicación es que genéticamente somos más heterogéneos y estamos expuestos a múltiples oncogenes, promotores de tumor y modificadores de la carcinogénesis. Por ejemplo, la mutación del p53 es uno de los eventos primarios en el proceso de carcinogénesis del cáncer de piel, sin embargo es un evento tardío en el desarrollo de un cáncer de próstata.

Como en otras neoplasias, el cáncer de próstata está acompañado de cambios genómicos que incluyen deleciones, amplificaciones y mutaciones puntuales. Entre los cambios propuestos en el cáncer de próstata está la metilación del gen GSPT, que codifica para la formación de la glutatión S transferasa, que cataliza la conjugación del glutatión reducido que participa en la defensa de agresores medioambientales o carcinógenos endógenos. La glutatión S transferasa clase P1 (GSTP1) cumple una función defensiva contra las hidroperoxidasas. Por inmunohistoquímica se ha podido identificar que las células prostáticas normales expresan GSTP1, pero que esta enzima no se expresa en la mayoría de los carcinomas prostáticos. La hipermetilación del gen GSTP1, se encuentra presente en el cáncer de próstata así como también en más de un 70% de las neoplasias intraepiteliales de alto grado (PIN3). Estos hallazgos permiten plantear la hipótesis de que la inactivación de la enzima GSTP1 es uno de los primeros cambios que promueven la inestabilidad y transformación neoplásica de la célula prostática. (2)

Las neoplasias intraepiteliales de alto grado se caracterizan por un aumento global de fracción de proliferación y división celular y se presume que esta es la lesión precursora de

los adenocarcinomas prostáticos. Así como ocurre en los carcinomas de cuello uterino, este aumento de la proliferación celular se traduce en una displasia. Este pudiera ser el estadio precanceroso del cáncer de próstata. Esto implicaría que el proceso central de los procesos neoplásicos prostáticos sería la pérdida del complejo mecanismo de organización espacial, diferenciación y regulación de la expresión génica en la célula basal del epitelio prostático. Sin embargo, el mecanismo y las consecuencias de las lesiones precursoras en cáncer no es bien entendido. Por otro lado, toda la diferenciación y proliferación prostática es controlada por el estímulo androgénico, del cual también se conoce poco. Por ahora hemos de pensar que el PIN se asocia con mayor fuerza al desarrollo futuro de cáncer y puede ser un estado intermedio precanceroso.

Hoy día sólo 3 factores de riesgo claros han sido identificados en la génesis del cáncer de próstata; estos son la edad, antecedentes familiares y el grupo étnico. Las variaciones en los factores genéticos endógenos pueden explicar las diferencias entre los distintos grupos étnicos o áreas geográficas. Así también el polimorfismo genético para los genes que codifican para la 5 alfa reductasa, el receptor de andrógenos o la vitamina D se ha asociado con diferencias de riesgo para cáncer de próstata. Diferentes estudios muestran que existe una asociación familiar en el cáncer de próstata y que esta es debida a un factor hereditario y no a similitud en estilos de vida. **(2,3)**

El reconocimiento que una predisposición al cáncer de la próstata puede heredarse ha llevado a una búsqueda de los genes específicos asociados con la enfermedad. A través del estudio de familias con tres o más parientes de primer grado afectados por cáncer de próstata, se ha identificado, una región en el brazo largo de cromosoma 1 (1q24-25) que tentativamente contiene un gen (HPC1) (human prostate cancer), involucrado en el desarrollo de cáncer de la próstata hereditario (4). La confirmación de este hallazgo y la demostración de herencia familiar son hechos a considerar en el screening de familias de alto riesgo. Así, en familiares de primer, segundo y tercer grado, el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de próstata aumenta en 18, 11 y 2,5% respectivamente. Esta forma de cáncer familiar, asociada con la transmisión de este gen dominante de alta penetrancia, aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata en pacientes jóvenes antes de los 43 años con un riesgo estadístico de desarrollar un cáncer de próstata del 88% a los 85 años.

Un gen recesivo, ligado al cromosoma X, ha sido considerado como otro factor hereditario asociado a factores familiares. Genes supresores también son considerados en cáncer esporádico. **(4,5)** Un número cada vez mayor de cambios genéticos han sido documentados en el cáncer de próstata, como la pérdida de un alelo, mutaciones puntuales y cambios en el patrón de metilación. Sin embargo, y a pesar de la alta frecuencia del cáncer de próstata, todavía es poco lo que se sabe de los genes involucrados en su desarrollo. Estudios citogenéticos y moleculares muestran que las deleciones más frecuente involucran los cromosomas 7q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p y el cromosoma Y. Polisomias se han asociado también a peor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. **(6)**

Se ha estimado que aproximadamente un 9% de casos de cáncer de próstata son el resultado de la herencia genes mutados. Existen pocos datos acerca de diferencias clínicas entre cánceres de la próstata que se heredan y aquéllos que ocurren en la población general. Estudios realizados en grupos de familias con antecedentes de cáncer de próstata y con

mutación del HPC1 (cromosoma 1 q24-25) demuestran que la edad al momento del diagnóstico es menor, los tumores son de más alto grado de malignidad y más avanzados que entre los pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

El estudio de los cánceres de la próstata hereditarios ha demostrado que su diagnóstico se efectúa habitualmente en fases avanzadas y esto da énfasis a la importancia clínica del descubrimiento temprano en hombres que llevan la susceptibilidad genética potencial. Estos hallazgos apoyan las recomendaciones actuales para proteger a los hombres con una historia familiar positiva de cáncer de la próstata. Por esto la AUA (American Urological Association) recomienda que en familiares directos de primer o segundo grado con antecedentes familiares, el estudio prostático sea realizado a partir de los 40 años, mientras que para el resto de la población este comience a partir de los 50 años.

Otra causa sindicada como causante del cáncer de próstata metastásico es la inactivación de los genes supresores de tumores. Esta inactivación puede ser consecuencia de la pérdida de la porción cromosómica donde está el gen. La pérdida del 10p y 10q ha sido identificada en un alto porcentaje de los cánceres prostáticos con metástasis. Un ejemplo de esto es el gen supresor PTEN, que codifica una fosfato proteína que interactúa y controla el mecanismo de fosforilación de la tirosina y de las quinasas de adhesión, que son la llave reguladora del proceso de proliferación y migración celular. **(7)**

Los cambios genéticos en cáncer de la próstata (pérdida de un alelo, mutaciones y metilaciones), no se presentan en forma repetida y con un patrón claro en todas las formas de cáncer esporádico, sino que por el contrario, exhiben un patrón de conducta más bien irregular. La pérdida de heterocigocidad (LOH: loss of heterozygosity), es decir la pérdida del alelo que no contenía mutaciones, aparece como una constante interesante a estudiar por su alta frecuencia, especialmente en el cromosoma 8 y 13, los que parecen ser frecuentemente afectados por LOH. **(8-10)**

La pérdida de una copia del gen de retinoblastoma (RB) es común, así como también la mutación del p53. El primero aparece como un evento inicial en el desarrollo del cáncer prostático y el último es considerado más bien uno tardío. Sin embargo, la inespecificidad de ambos hace que se consideren como mutaciones poco atractivas como marcadores tumorales de enfermedad prostática. **(8-11)** En un tercio de los cánceres de próstata están presentes las alteraciones en la E-cadherin/alpha, encargada de mediar en el mecanismo de adherencia de célula a célula, que puede ser crítico en la adquisición de metástasis, aumentando la agresividad del tumor. Además, se han encontrado metilaciones específicas del DNA en la mayoría de cánceres de la próstata examinados, lo que ha hecho pensar que estas cumplen un papel importante en la expresión de genes en el proceso de carcinogénesis de la próstata.

Los fenómenos de la resistencia androgénica o de la capacidad metastásica están asociadas a la expresión de proteínas como bcl-2, **(2,7,10)**, por lo tanto reguladas por los genes encargados de la apoptosis como bcl-2, bax y p53, los cuales deben mantener un equilibrio muy fino para mantener su autorregulación y expresión.

Los genes que regulan el proceso de carcinogénesis aún no están claramente identificados y debemos mantener la investigación, tanto para el cáncer familiar como para el esporádico. La

identificación de cambios genéticos moleculares específicos en carcinomas de la próstata podrían ser útiles en el diagnóstico y convertirse en una herramienta clínica en el futuro. La mejor comprensión de los mecanismos genéticos moleculares que están debajo del desarrollo de cáncer de la próstata puede aportar nuevas estrategias terapéuticas y permitirá detectar y atacar cambios genéticos específicos en los carcinomas de la próstata. **(12)**

Podemos concluir que los estudios de cambios genéticos moleculares en cáncer de la próstata están mejorando nuestra comprensión del proceso biológico que lleva a una célula normal a transformarse en una célula tumoral invasiva y con propiedades de dar metástasis. Sin el conocimiento suficiente de cómo funciona este submundo celular, por ahora podemos enunciar cuales son los cambios más frecuentemente encontrados y añadir que los portadores de mutaciones estarían particularmente propensos a desarrollar la enfermedad.

## Referencias

1. Pienta KJ, Partin AW and Coffey DS. Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. *Cancer Res* 1989; 49: 2525-32.
2. De Marzo A, William AK, Meeker N and Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *Urol* 1998; 160: 2381-92.
3. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G and Mangin P. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Internat* 1998; 60: 30-4.
4. Smith JR, Freije D, Carpten JA, Gronberg H. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996; 274: 1371 - 4. al.
5. Bratt O; Kristoffersson U, Lundgren R; Olsson H. The risk of malignant tumours in First degree relatives of men with early onset prostate cancer: A population based cohort study. *European J Cancer*. 1997; 33: 2237-40.
6. Sauter G, Bubendorf L, Moch M et al. Cytogenetic changes in prostatic carcinoma. *Pathologie* 1998; 19: 63-8.
7. Ittmann MM. Chromosome 10 alterations in prostate adenocarcinoma. *Oncol Rep* 1998; 5:1329-35.
8. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278: 1251-55,.
9. Gronberg H, Xu Jianfeng, Smith JR; Carpten JD; et al. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997; 57: 4707-9.
10. Isaacs WB. Molecular genetics of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995; 25: 357-79.
11. William F, Braun MM, Partin AW, Caporaso N and Walsh P. Heredity and prostate cancer: A study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997; 33: 240-5.
12. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL et al. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 660-3.