

BASES MOLECULARES DE LA INVASIÓN TUMORAL Y DE LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA

*Dr. Alfredo Dabancens. Instituto de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universidad de Chile*

Los tumores malignos tienen mal pronóstico no tanto por sus propiedades proliferativas, sino porque pueden invadir a los tejidos vecinos, y dar siembras metastásicas a distancia, comprometiendo la funcionalidad de órganos vitales. La mayoría de las muertes por cáncer se deben a la enfermedad metastásica. Al momento del diagnóstico de cáncer, aproximadamente la mitad de los enfermos ya ha sufrido diseminación, muchas veces en forma de micrometástasis clínicamente inaparentes. Importantes descubrimientos recientes relacionados con los mecanismos biológicos implicados en la patogenia de estos procesos, han permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas para combatir o prevenir esta etapa de la enfermedad cancerosa, las que se encuentran en etapa de evaluación.

Las mutaciones iniciales, que le confirieron una capacidad de crecimiento autónomo e incontrolado a las poblaciones neoplásicas, no conducen por sí mismas a la manifestación de un fenotipo metastizante. El paso de un carcinoma "in situ" a uno invasor o infiltrante, implica la aparición de nuevos cambios genéticos, que incluyen tanto la activación de moduladores positivos tales como las colagenasas y los factores angiogénicos, y la desaparición de algunos controles frenadores, como son la pérdida de determinados receptores o de genes inhibidores de la formación de metástasis.

Un nódulo neoplásico, sea primario o secundario, no puede crecer por simple difusión de nutrientes más allá de 1 a 2 mm de diámetro. Cualquier crecimiento por sobre ese límite, implica necesariamente un proceso de angiogénesis activa, indispensable para procurarle una nutrición adecuada a la población neoplásica.⁽¹⁾ En la medida que se han aclarado los mecanismos implicados en la angiogénesis, se han podido diseñar tratamientos angiostáticos que constituyen una novedosa

estrategia terapéutica contra la enfermedad cancerosa diseminada.

En el proceso de invasión tumoral participan en forma protagónica las moléculas y mecanismos de adhesión celular, los que intervienen tanto en la penetración como en la motilidad de las células, porque para que una célula pueda invadir un tejido vecino, precisa adherirse a nuevos puntos de apoyo en la matriz extracelular, y además necesita liberarse de los antiguos puntos de anclaje. De igual importancia son los sistemas colagenolíticos, constituido por las metaloproteinasas, sus activadores y sus inhibidores, que permiten hidrolizar la membrana basal y los diferentes componentes de la matriz extracelular.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y SUS MODIFICACIONES EN LA NEOPLASIA

Se conocen cuatro familias de moléculas de adhesión: las integrinas, las cadherinas, las selectinas y las moléculas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las integrinas son receptores de la membrana celular conformados por heterodímeros de una cadena alfa y una cadena beta, que reconocen y se unen con baja afinidad de unión, a otras células, interactuando con moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1 y VCAM-1), y con diversos componentes de la matriz extracelular. (Colágeno, fibronectina, laminina, etc). Se conocen 16 cadenas alfa y 8 cadenas beta diferentes ⁽²⁾, con las cuales en teoría se pueden formar más de cien combinaciones distintas, aunque sólo se han reconocido veintidos integrinas. Esto le confiere a las células la capacidad de establecer una amplia gama de uniones altamente específicas. Sin embargo una integrina se puede unir a varios ligandos y un ligando puede reconocer más

de una integrina. Las integrinas forman un puente de comunicación entre el extracelular y el intracelular a través de dos mecanismos: por una parte el dominio intracelular de las integrinas se conecta con los microfilamentos de actina del citoesqueleto por intermedio de una serie de proteínas como la talina, la fibulina, la vinculina, paxilina, tensina, ⁽³⁾ y otras, por otra parte la unión de las integrinas con su ligando repercute en el intracelular activando las FAK (quinasas de adhesión focal) que intervienen en la fosforilación de numerosas proteínas, iniciando complejas cadenas de señales que impiden la apoptosis y favorecen las mitosis.^(4,5) De esta forma las integrinas juegan un rol fundamental en la mantención de la vida de las células y su estado de diferenciación. Ciertas integrinas transducen señales que estimulan la proliferación celular, al favorecer una alcalinización citoplasmática, (avb6 al unirse a fibronectina) mientras que otras integrinas, la inhiben. (a6b4 al unirse a laminina).⁽⁶⁾ La expresión de integrinas es un fenómeno cambiante y dinámico en las diversas células, dependiendo de su estado metabólico y de los estímulos que reciba por medio de factores paracrinós.

Muchas integrinas reconocen y utilizan determinadas secuencias de amino ácidos en sus ligandos para establecer su unión. Una de estas combinaciones está constituida por la tripleta formada por Arginina-Glicina-Acido Aspártico (RGD). Aprovechando esta propiedad, se han diseñado moléculas artificiales que contienen polímeros de estas secuencias de amino ácidos, los que ocupando los receptores, interfieren con los mecanismos de adhesión mediados por integrinas, evitando una de las primeras etapas del establecimiento de las metástasis.⁽⁷⁾ Por otra parte, con esta misma tripleta se ha conseguido diferenciar estructuras tubulares in vitro, a partir de células en cultivo de un adenocarcinoma del colon. Por un mecanismo similar la Albolabrina, un producto del veneno de *Trimerurus albolabris*, que contiene RGD, tiene el efecto de "desintegrar" las neoplasias, y se la ha usado como terapia experimental en melanoma metastásico.

Las cadherinas igualmente cumplen un rol fundamental en la organización y diferenciación de los tejidos. Son glicoproteínas de unión con un gran componente extracelular que producen uniones muy estables con moléculas homónimas de las células

vecinas en presencia de Ca^{++} . Su rol en las metástasis ha sido demostrado porque con anticuerpos anti-cadherinas se ha podido inducir la aparición de metástasis en tumores no metastizantes. En forma inversa, transfiriendo mRNA de cadherina por intermedio de un plasmidio, se ha logrado suprimir la capacidad metastizante. En estos tumores, reaparece la propiedad metastizante si se bloquea la producción de cadherina con una sonda anti-sense del mRNA transferido ⁽⁸⁾.

La cadherina interactúa con el citoesqueleto por intermedio de las cateninas. Estas proteínas intracelulares, (alfa, beta y gama catenina), cumplen un rol muy importante regulando permanentemente la transcripción de cadherinas. Un exceso de beta catenina libre intracelular frena la producción de cadherinas y las células se sueltan entre si, pierden su diferenciación y quedan aptas para migrar. En el citoplasma existe un complejo sistema enzimático que controla el nivel de cateninas libres. En este complejo participa una serina treonina kinasa (GSK) y la proteína APC, que es la que está mutada en la poliposis familiar del colon. La actividad de la GSK puede ser bloqueada cuando el factor de dispersión (SF) interactúa con su receptor en la membrana celular (c-met). La beta catenina libre aumenta por los estímulos proliferativos fisiológicos, por mutación del gen *apc*, o por fosforilación de la catenina.⁽⁹⁾ En todas estas circunstancias disminuye la cadherina y las células pueden migrar.

Las moléculas de adhesión pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, participan en uniones intercelulares homófilas y heterófilas, es decir pueden interactuar con otras moléculas de la misma familia o con integrinas. Su importancia en las metástasis se ha derivado de estudios en el carcinoma de colon. Este cáncer se relaciona con la inactivación de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21), llamado *dcc* (deleted in colorectal carcinoma). El gen *dcc* está presente en tejidos normales, pero se encuentra disminuido, mutado o ausente en 88% de las líneas estudiadas.⁽¹⁰⁾

El antígeno carcinoembrionario CEA, también pertenece a la superfamilia de las IGs que favorecen la aparición de metástasis.

Otra importante molécula de adhesión que participa en las metástasis es la CD 44, llamada también H-CAM o antígeno de Hermes. Esta es una

familia de proteínas que existe en la superficie de todas las células normales y presenta alta afinidad con el ácido hialurónico. Existen CD 44 de distinto peso molecular porque esa proteína tiene una región intermedia de tamaño y composición variable. Las células tumorales malignas con capacidad metastizante presentan marcado aumento de la expresión y del tamaño de su CD 44.⁽¹¹⁾

PROTEOLISIS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Para que pueda existir migración, las células deben adherirse y soltarse secuencialmente a ciertos puntos de apoyo de la matriz extracelular. Esto implica una actividad proteolítica focalizada, lo cual requiere un control y balance muy preciso entre las enzimas sus activadores y sus inhibidores endógenos. En los tumores malignos se han encontrado aumentadas diversas proteasas y metaloproteinasas. Estas proteasas actúan en cadena, activándose unas con otras. Al bloquear la actividad de cualquiera de ellas se puede frenar el proceso. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) corresponden a una familia de proteinasas que contienen un átomo de zinc y tienen características estructurales comunes. Normalmente están inactivas, y para su activación deben desprenderse de un fragmento que mantiene inhibido su sitio activo. Existen tres tipos de MMP: la collagenasa intersticial que degrada los colágenos I, II, III y X. Las estromelisin 1, 2 y 3 y la matrilisina, que degradan laminina, fibronectina, gelatina y zonas del colágeno de la membrana basal. Estas estromelisin se han visto activamente expresadas en células normales vecinas a las células tumorales invasoras. (fibroblastos e histiocitos). La collagenasa IV, de la que existen dos variedades, una de 72 kDa y otra de 92 kDa, degrada colágeno IV, V, VII, IX y X, fibronectina y elastina.⁽¹²⁾ Ambas pueden ser inhibidas por TIMPs (TIMP = Tissue inhibitors of metaloproteinasas). La TIMP-1 inhibe a la collagenasa de 92 kDa y la TIMP-2 la de 72 kDa. Las células malignas también sintetizan collagenasa IV, y se ha encontrado una correlación entre la expresión del mRNA de esta enzima y la agresividad tumoral. La TIMP-1 es una glico-proteína de 28.5 kDa que bloquea la collagenasa IV intersticial, la estromelisin y la collagenasa IV de 92 kDa. Si se

bloquea su expresión con RNA anti-sense, aumenta la capacidad invasora tumoral. La TIMP-2 es una proteína de 21 kDa. La sobre expresión de esta proteína bloquea la capacidad de invadir de los fibroblastos transformados por el oncogenras. Está plenamente demostrado que las TIMPs son capaces de inhibir las metástasis y la angiogénesis en múltiples modelos experimentales. Todo esto demuestra que existe un equilibrio entre los factores proteolíticos y los inhibidores antiproteolíticos, y que la invasión tumoral se puede producir tanto por exceso de los primeros como por déficit de los segundos.

Hipótesis para el mecanismo de activación de las metaloproteinasas. La latencia de la pro-enzima es mantenida por un equilibrio entre el átomo de zinc del sitio activo y un residuo cisteinil del fragmento inhibitorio. La disrupción de esta interacción, conduce a un rearrreglo conformacional que permite que se alcance la actividad collagenolítica. La pro-enzima sufriría una remoción proteolítica del profragmento, generando la enzima activa. La plasmina es la enzima responsable de la activación de la procollagenasa intersticial y de la pro-estromelisin-1. En estas activaciones juegan un rol muy importante los histiocitos que acompañan a las células tumorales. La estromelisin 1 activa a la collagenasa intersticial y a la collagenasa IV de 92 kDa.⁽¹³⁾ La procollagenasa se puede activar por un estímulo interno relacionado a la membrana plasmática, de tal modo de contribuir al liberar la célula de sus moléculas de adhesión y permitir de este modo su motilidad. Para que esto ocurra, es necesario que la collagenasa se encuentre integrada a un receptor de la membrana celular en la forma de MMMP. (Membrane bound Matriz Metaloproteinasas) Las células tumorales presentan podosomas en su superficie donde se encuentran concentradas gran cantidad de integrinas y de collagenasas. La activación de estas MMMP, es una consecuencia de la unión de una determinada integrina con su respectivo ligando, gracias a la interacción que dicha unión ejerce sobre el citoesqueleto. Una mayor expresión de MMMP facilita la migración celular. La migración se consigue gracias a una constante remodelación de los microfilamentos del citoesqueleto y al ensamblaje y desensamblaje de contactos focales entre la membrana plasmática y ciertas moléculas de la matriz extracelular.

El tejido neoplásico es una mezcla heterogénea de

células en las cuales participan en forma muy importante determinados componentes normales del huésped. Entre estos hay que mencionar a los fibroblastos, células endoteliales, diversos tipos de histiocitos y diversas variedades de linfocitos. Muchas veces las células tumorales se aprovechan de las propiedades de las células normales del huésped en su propio beneficio, estableciendo una especie de parasitismo o simbiosis. Esto ha quedado claramente establecido al estudiar el ratón osteopetrótico op/op.⁽¹⁴⁾ Esta cepa presenta una mutación en el gen del factor de estimulación de colonias CSF-1 con lo que esta proteína es incompleta e inactiva. Como consecuencia estos ratones poseen muy pocos monocitos en circulación, no poseen osteoclastos en los huesos, macrófagos en los pulmones ni histiocitos en los tejidos. Lo interesante es que el Ca de Lewis transplantado en estos ratones op/op, tiene muy escaso crecimiento, presenta extensa necrosis no se vasculariza ni da metástasis, y tiene un estroma deficitario en colágeno. En este ejemplo se demuestra la ayuda que le prestan los histiocitos al crecimiento y desarrollo tumoral. Lamentablemente, la población de histiocitos tiende a crecer cada vez más dentro de un tumor, a consecuencia de un círculo vicioso que se establece entre ellos y los fibroblastos, dado que los macrófagos producen interleukina 1 que estimula el crecimiento de los fibroblastos y estos producen csf-1 que recluta monocitos y los transforma en macrófagos. Estos macrófagos tumorales también contribuyen al cuadro tóxico de anemia y caquexia que acompaña los tumores malignos a través de la producción del factor de necrosis tumoral, interleukina 6 e interferon.

PARTICIPACIÓN DE LA NEO-ANGIOGÉNESIS EN EL CRECIMIENTO DE LOS TUMORES SÓLIDOS Y DE SUS METÁSTASIS

Los capilares están formados por una capa de células endoteliales firmemente unidas entre si y por la membrana basal que las separa del resto del estroma. Las uniones intercelulares, que cumplen una función muy importante contribuyendo a la integridad de la pared vascular, impidiendo o permitiendo el paso de elementos figurados de la

sangre a los tejidos, están constituidas por una amplia superficie de contacto diagonal entre las células vecinas⁽¹⁵⁾, donde se encuentran las moléculas de adhesión ICAM-1, "las uniones estrechas" con diversas proteínas como cingulina, ocludina, ZO-1, y ZO-2, y la "zónula adherens" que presenta VE-Cadherina y PECAM-1.⁽¹⁶⁾

Normalmente las células endoteliales maduras no se multiplican, constituyendo una población de células estables que se encuentran en fase G⁰, pero que pueden entrar en ciclo si se requieren capilares de neoformación en diversas circunstancias. El crecimiento de tumores malignos sólidos se acompaña de una intensa angiogénesis inducida por el mismo tumor.⁽¹⁷⁾

La neo-angiogénesis presenta varias etapas, las que consisten en la activación de las células endoteliales, la degradación de la membrana basal del capilar y de la matriz extracelular que rodea al capilar, la migración y proliferación de células endoteliales, la formación de túbulos aislados, la anastomosis de estos túbulos, la recanalización y reinicio del flujo sanguíneo, y finalmente, la síntesis de una nueva membrana basal, con lo cual cesa la proliferación de las células endoteliales.⁽¹⁸⁾

En el proceso de angiogénesis son muy importantes tanto la migración de células endoteliales desde los capilares de vecindad preformados, como la proliferación de las células endoteliales. Existen numerosos factores paracrinos estimuladores de cada uno de estos mecanismos, en forma aislada o en conjunto, los que interactúan con otros factores que presentan propiedades angiostáticas. Entre los factores angiogénicos se han identificado los siguientes: el VEGF/VPF, (factor de crecimiento de endotelio vascular o factor de permeabilidad vascular), el bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos, básico), factores de crecimiento de origen plaquetario (PDGF y PD-ECGF), y la angiogenina. Otras moléculas angiogénicas son las prostaglandinas PgE1 y PgE2^(19, 20), algunas interleuquinas como la IL-6 y la IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa, diversos factores estimuladores de colonias, para los cuales las células endoteliales tienen receptores de superficie dado su común origen embrionario. Dado que la primera etapa incluye la degradación de la membrana basal por metaloproteinasas de matriz (MMPs) ricas en zinc, existen otros factores activadores o inhibidores de las MMPs, que influyen en la angiogénesis. Una de estas

proteínas perteneciente a la familia de la SPARC, (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine) se une a la matriz extracelular y regula la interfase entre esta y las células endoteliales contribuyendo a darle forma a las células endoteliales. En su disposición fisiológica es antimitótica, y activa al inhibidor del activador del plasminógeno (PA-I 1), sin embargo la SPARC posee polipéptidos que se liberan por acción de proteasas locales, atraen iones de Cu^{++} y poseen intensa actividad angiogénica ⁽²¹⁾. Las SPARC finalmente logran cerrar el ciclo al aumentar el nivel local de PA-I 1. En situaciones de déficit de Cu, la angiogénesis está disminuida, y la ceruloplasmina favorece la angiogénesis.

Los factores angiostáticos que se han ido identificando en los últimos años son: extractos de cartílago ⁽²²⁾, la protamina, el factor plaquetario 4 (PF4), algunos esteroides como la cortisona, la dexametasona, el tetrahydrocortisol ⁽²³⁾ y la medroxiprogesterona. Algunos antibióticos como la minociclina ⁽²⁴⁾, la fumagilina y la eponemicina. Agentes antirreumáticos como sales de oro, la penicilamina y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ^(25,26). Otros factores con propiedades angiostáticas son los interferones, la trombospondina I ⁽²⁷⁾, la vitamina D₃, los retinoides, la activina A, la IL-12 y los inhibidores de las metaloproteinasas (BB-94 y TIMPs) ⁽²⁸⁾. Recientemente se han aislado factores angiostáticos producidos por tumores malignos. Entre estos se encuentra la angiostatina derivada del plasminógeno ^(29,30), y la endostatina resultante de un fraccionamiento del colágeno XVIII ⁽³¹⁾. La utilización tanto de angiostatina, como de endostatina en tumores experimentales transplantados ha tenido por resultado la disminución del tamaño de los tumores primarios y disminución de su producción de metástasis. Las proyecciones de estos descubrimientos, han despertado expectativas en cuanto a su potencial aplicación clínica en el tratamiento del cáncer.

Aunque existen múltiples variables desconocidas en la actualidad, se sabe que en condiciones normales existe un predominio de los factores angiostáticos, los que mantienen a las células endoteliales en fase G⁰. La neoangiogénesis surge por un cambio en este equilibrio, sea por aumento de factores angiogénicos o por disminución de los factores angiostáticos locales. Además de impedir el desarrollo de nuevos capilares, algunos factores angiostáticos pueden inducir la

regresión apoptótica de capilares ya formados ⁽³²⁾. Este sería el mecanismo de acción de la endostatina y del factor de necrosis tumoral.

Múltiples estudios han demostrado una correlación positiva entre el grado de vascularización de los tumores primarios y su potencialidad metastizante, tanto por vía hematológica como por vía linfática. En esto influye la mayor presión hidrostática intersticial de un tumor bien vascularizado lo que favorece la permeación de capilares sanguíneos y linfáticos. Aunque la metástasis se inicie por vía linfática, las células malignas llegan fácilmente a la circulación, de tal manera que no existe una biología independiente para las metástasis sanguíneas y otra para las linfáticas. La presencia de células malignas en circulación es un fenómeno muy frecuente y precoz en la historia natural de los tumores, hecho que no tiene una implicancia pronóstica inmediata. Así por ejemplo se han demostrado células malignas en circulación aún en la etapa de carcinoma in situ del cáncer de cuello uterino.

En el establecimiento de una metástasis hematológica se reconocen las siguientes etapas: permeación vascular o intravasación de células malignas desprendidas del tumor primario, circulación de células malignas en el torrente sanguíneo, y finalmente extravasación en un nuevo tejido. En la etapa intravascular las células malignas en circulación son en su gran mayoría removidas por el sistema retículoendotelial del hígado y del bazo sin dejar consecuencias. Experimentalmente se ha demostrado que de todas las células malignas que son atrapadas en la microcirculación pulmonar, sólo el 1% permanece viable al cabo de 24 horas. Para que se puedan establecer metástasis las células malignas en circulación deben sobrepasar los mecanismos inmunológicos y líticos del huésped, lo que generalmente realizan en pequeños acúmulos de células neoplásicas conglomeradas con fibrina y plaquetas. Estos microémbolos pueden enclavarse en algún territorio arteriolar, favoreciendo el contacto entre las células malignas y las células endoteliales.

En esta etapa juegan un rol muy importante las integrinas avb3 de las células endoteliales, las que por efecto del 12(S)-HETES se desplazan desde las uniones intercelulares a una posición luminal, favoreciendo la adhesión de las células neoplásicas circulantes, y la retracción de las células endoteliales. ⁽³³⁾ El 12(S)-

HETES (ácido hidroxieicosatetraenoico) se produce por acción de la lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico. Esa enzima puede ser bloqueada por diferentes fármacos inhibitorios como el EPA (ácido eicosapentaenoico), el NDGA (ácido nordihidroguayaretico), y otros, los que a través de este mecanismo impiden o dificultan la aparición de metástasis. En esta fase intravascular, cumplen un rol decisivo las plaquetas y los factores de la coagulación, tal como lo demostró por primera vez el investigador chileno Dr. Gabriel Gasic.⁽³⁴⁾ Esta etapa puede ser bloqueada por diversas estrategias anticoagulantes, ya sea inhibiendo la producción de tromboxano A₂, o estimulando la producción de prostaciclina, todas las cuales disminuyen la aparición de metástasis en modelos experimentales, en los que se inyectan células neoplásicas provenientes de un melanoma maligno en la vena de la cola de la rata y se cuentan los focos metastásicos pulmonares que aparecen.⁽³⁵⁾

Posteriormente, las células neoplásicas realizan la extravasación disecando los espacios intercelulares del endotelio por mecanismos proteolíticos y de migración similares a los que emplean los leucocitos en la diapedesis. Finalmente, para poder colonizar el nuevo territorio, esta colonia neoplásica necesita desarrollar una neo-angio-génesis que le otorgue los nutrientes indispensables para proliferar y crecer.

Una de las curiosidades de las metástasis es la predilección de algunos tumores primarios por colonizar preferentemente determinados tejidos que no guardan relación con el recorrido hemodinámico que deben necesariamente realizar sus células. Para explicar este fenómeno se han postulados las diversas hipótesis. Se menciona la teoría de "la semilla y el terreno". La célula circulante tiene determinadas potencialidades de crecimiento autónomo, pero necesita a su vez de determinados factores quimiotácticos o de crecimiento que son más abundante en un tejido que en otros. Otra posible explicación se le ha dado a las integrinas, las que siendo tan variadas y versátiles ofrecen en teoría la posibilidad que las moléculas de adhesión de la superficie de las células neoplásicas encuentren receptores con mayor afinidad en ciertos territorios y que dicha interacción fuerte, permita la fijación y posterior colonización de ese tejido. Esto se ha llamado "el homing", haciendo referencia al hecho que los linfocitos que salen a la circulación saben reconocer su ganglio de origen y

regresan al mismo por medio de señales de superficie muy específicas que poseen. Por último podría tratarse de un fenómeno de selección, en el cual los microembolos se enclavarían en todos los territorios capilares, pero las metástasis se establecerían sólo en aquellos tejidos en los que las células malignas logren sobrepasar los factores locales de resistencia. Los cartílagos y los músculos serían territorios muy hostiles al crecimiento neoplásico. El hueso por otra parte es un tejido rico en factores de crecimiento y algunos tumores producen polipéptidos que modifican la biología del tejido óseo.⁽³⁶⁾ Así por ejemplo las células de un carcinoma mamario metastásico, producen PTH-rP (péptido relacionado con hormona paratiroidea), el cual estimula a los osteoclastos y produce metástasis osteolíticas. Las células del carcinoma de próstata por otra parte producen endotelina-1 que estimula los osteoblastos y producen metástasis osteoblásticas.

FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS AL FENOTIPO METASTIZANTE

Desde el punto de vista genético existe una propiedad inherente a determinadas células neoplásicas malignas, que les confiere la capacidad de colonizar, y se ha podido establecer que dentro de una población de células malignas, no todas poseen esta propiedad. La marcada heterogeneidad del tumor permite la aparición y selección de los clones metastizantes. En este sentido se mencionarán algunos de los genes que participan en esta propiedad. Tanto en modelos experimentales como en cáncer clínico humano se ha identificado el gen nm23, que cuando se expresa confiere una propiedad no metastizante a la célula tumoral, y debe perderse por delección para que aparezca el fenotipo metastizante. No se conoce el mecanismo exacto de acción del gen nm23 aunque se sabe que posee actividad de nucleósido difosfato kinasa. Otros genes que se expresan especialmente en poblaciones metastizantes son el Her-2/neu en cáncer de mama, y las mutaciones del oncogénras, en modelos experimentales con células 3T3. El gen p53 mutado, el v-mos, v-raf, y v-fes también confieren la propiedad metastizante. El gen 2E1A de los adenovirus elimina la capacidad metastizante cuando es transfectado en diversas líneas tumorales. Sin duda

los aspectos genéticos serán una de las áreas de mayor desarrollo en el futuro cercano, que permitirán explicar los principales misterios que todavía impiden comprender todos mecanismos del desarrollo de las metástasis.

REFERENCIAS

1. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-86.
2. HUMPHRIES MJ, NEWHAM P. The structure of cell-adhesion molecules. *Trends in Cell Biology* 1998; 8: 78-83.
3. SARGENT JL. Integrins: possible functions in the adult CNS. *Trends in Neurosci* 1996; 19: 68-72.
4. CLARKE EA, HYNES OR. 1997 keystone symposium on signal transduction by cell adhesion receptors. *Biochem & Biophys Acta* 1997; 1333: R9-R16.
5. GUAN JL, CHEN HC. Signal transduction in cell-matrix interactions. *Intern Rev Cytol* 1996; 168: 81-121.
6. WERNERT N. The multiple roles of tumour stroma. *Virchows Arch* 1997; 430: 433-43.
7. ALBELDA SM. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Labor Invest* 1993; 68: 4-17.
8. JANKOWSKI JA, BRUTON R, SHEPHERD N, SANDERS SA. Cadherin and catenin biology represent a global mechanism for epithelial cancer progression. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1997; 50: 289-90.
9. ROSEN EM, NIGAM SK, GOLDBERG ID. Scatter factor and the c-Met receptor: A paradigm for mesenchymal/epithelial interaction. *J Cell Biol* 1994; 127: 1783-87.
10. AZNAVOORIAN S, MURPHY AN, STETLER-STEVENSON WG, LIOTTA LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993; 71: 1368-83.
11. RUDZKI Z, JOTHY S. CD44 and the adhesion of neoplastic cells. *J Clin Pathol* 1997; 50: 57-71.
12. MIGNATTI P, RIFKIN DR. Biology and biochemistry of proteinases in tumor Invasion. *Physiol Rev* 1993; 73: 161-95.
13. STETLER-STEVENSON WG, LIOTTA LA, KLEINER DE. Extracellular matrix 6: Role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *FASEB J* 1993; 7: 1434-41.
14. WIKTOR-JEDREZEJCZAK W, GORDON S. Cytokine regulation of the macrophage system studied using the colony stimulating factor-1-deficient op/op mouse. *Physiol Rev* 1996; 76: 927-47.
15. FOLKMAN J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? *Cancer Research* 1986; 46: 467.
16. AUSPRUNK DH, FOLKMAN J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977; 14: 53.
17. HORAK ER, HARRIS AL, STUART N, BICKNELL R. Angiogenesis in breast cancer. Regulation Prognostic aspects, and implication for novel treatment strategies. *Ann N Y Acad Sc* 1993; 698: 71.
18. FOLKMAN J, SHING Y. Angiogenesis *J Biol Chem* 1992; 267: 10931.
19. FORM DM, AUERBACH R. PGE₂ and Angiogenesis *Proceed. Soc. Experimental Biol and Med* 1983; 172: 214.
20. HARADA S, NAGY JA, SULLIVAN KA, THOMAS KA, ENDO N, RODAN GA, RODAN SB. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E1 and E2 in osteoblasts. *J Clin Invest* 1994; 93: 2490.
21. LANE TE, IRUELA-ARISTE ML, JOHNSON RS, SAGE H. SPARC is a source of copper binding peptides that stimulate angiogenesis *J Cel Biol* 1994; 125: 929.
22. BREM H, FOLKMAN J. Inhibition of tumor angiogenesis mediated by cartilage. *J Exp Med* 1975; 141: 427.
23. FOLKMAN J & INGBER DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanisms of action. *Ann Surg* 1997; 206: 374.
24. TAMARGO RJ BOK RA, BREM H. Angiogenesis inhibition by minocycline *Cancer Research* 1991; 51: 672.
25. DELOMENIE C, WAUTHIER MP, CHAPPEY O, WAUTHIER JL. Modulation of human endothelial cell activation by antiproliferative cytokines: exploration of arachidonic acid and intracellular cytokines pathways as possible mechanisms of action. *Exp Cel Res* 1993; 207: 122.
26. PETERSON H. Tumor angiogenesis inhibition by prostaglandin synthase inhibitors. *Anticancer Res* 1986; 6: 251.
27. ROBERTS DD. Regulation of tumor growth and metastasis by trombospondin-1. *FASEB J* 1996; 10: 1183.
28. LIOTTA LA, STEEG PS, STETLER-STEVENSON WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulations. *Cell* 1991; 64: 327.
29. O'REILLY MS, SHING Y, FOLKMAN J. Angiostatin. *Cold Spring Harbor Symposium in Quantitative Biology* 1994; LIX: 471.
30. O'REILLY MS, HOLMGREN L, SHING Y, CHEN C, ROSENTHAL RA, MOSES M, LANE WS, CAO Y SAGE EH, FOLKMAN J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastasis by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-28.
31. O'REILLY MS, BOEHM T, SHING Y, FUKAI N, VASIOS G, LANE WS, FLYNN E, BIRKHEAD JR, OLSEN BR, FOLKMAN J. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277.
32. BROOKS PC, MONTGOMERY AM, ROSENFELD M, REISFELD RA, HUT, KLIER G, CHERESH DA. Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994; 79: 1157.

-
33. HONN KV, TANG DG, RENAUD C, DUNIEC ZM, JOHNSON CR, DIGLIO CA. Enhanced endothelial cell retraction mediated by 12(S)-HETE : a proposed mechanism for the role of platelets in tumor cell metastasis. *Exp Cell Res* 1994; 210: 1-9.
34. GASIC GJ, GASIC TB, GALANTI N, JOHNSON T, MURPHY S. Platelet tumor cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 31: 704-18
35. HONN KV, BUSSE WD, SLOANE BF. Prostacyclin and thromboxanes. Implications for their role in tumor cell metastasis. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 1-11.
36. WOODHOUSE EC, CHUAQUI RF, LIOTTA L A. General mechanisms of metastasis. *Cancer Suppl* 1997; 80: 1529-37.