



Nº 939. Conferencia

¿Es la Célula Neoplásica Maligna realmente una célula indiferenciada?

Dr. Juan Carlos Perez Cardenas^[1], Dr. Carlos Roberto Perez Valdes^[2], Dra. Yaima Valdes Lopez^[3]

(1) Hospital Docente Clínico Quirúrgico " Freyre de Andrade" CUBA

(2) Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba CUBA

(3) Policlínico " Mario Escalona Reguera" CUBA

Resumen

La célula neoplásica maligna (CNM), se ha considerado siempre, entre los autores que tratan el cáncer, como una célula desdiferenciada o anáplastica, sin embargo en su comportamiento, desarrollo y resultado final no exactamente cumple este concepto de desdiferenciación. Este trabajo analiza la evolución de la célula neoplásica maligna, desde la transformación maligna hasta la sucesión de eventos que terminan anticipadamente con la vida del paciente, cuando no se diagnostica en su etapa preinvasora.

Introducción

La célula neoplásica maligna (CNM), se ha considerado siempre, entre los autores que tratan el cáncer, como una célula desdiferenciada o anáplastica, sin embargo en su comportamiento, desarrollo y resultado final no exactamente cumple este concepto de desdiferenciación. Así pues analicemos su evolución desde la transformación maligna hasta la sucesión de eventos que terminan anticipadamente con la vida del paciente, cuando no se diagnostica en su etapa preinvasora.

Diferenciación celular y transformación maligna

Pienso que debemos comenzar por el concepto de diferenciación celular: " Define la adquisición por parte de unas células, de características singulares, acordes con las funciones que asumirán, que las distingue del resto de las células. Estas características convergen con otras que, debido a que son imprescindibles para la supervivencia celular, están presentes en todos los tipos celulares". (José Hib, Embriología Médica, 6 ta. ED. 1994).

Comencemos considerando la transformación maligna como punto de partida, una vez que esto sucede, por una de las causas conocidas, es necesario garantizar su continua replicación y como lo hace ?, pues bien, la telomerasa garantiza durante la etapa embriogénica la división celular continua a través de la síntesis del telómero (secuencia corta de DNA, que para los mamíferos es GGGTTA, y que representa el final de cada cromosoma y que se " gasta " con cada mitosis) y luego del nacimiento solo se expresa en las germinales y de duplicación mantenida (células lábiles y stem cells), la CNM garantiza su duplicación mediante la síntesis de la transcriptasa reversa de la telomerasa (hTERT) que adiciona una repetición al final del telómero luego de cada duplicación y ya esta garantizada su " inmortalidad ".

Progresión tumoral

Luego en su progresión tumoral, el daño del DNA escapa a los puntos de " chequeo" de la mitosis celular y comienza a reproducirse este DNA dañado y se van multiplicando hasta alcanzar un tamaño aproximado de 2 milímetros. Hasta ahí ha crecido sin necesitar de un suplemento vascular que garantice este crecimiento, pero a partir de este momento se produce una necrosis isquémica en el centro del tumor que es el elemento desencadenante para la producción de Factor de Crecimiento Básico de Fibroblastos (b FGF), Factor de Transformación de Crecimiento (TGF) y Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), siendo este último, el más importante de todos para la progresión, invasión y metástasis, pues se conoce que hasta que este factor no sea expresado, las CNM no tendrán la habilidad de invadir y metastatizar, pues necesitan obligatoriamente un soporte vascular propio para su nutrición y oxigenación.

Sin embargo la CNM no necesita producir dichos factores de crecimiento, de hecho necesita mucho menos de estos factores que la célula normal y los volúmenes necesarios para su evolución son producidos por las células normales de su micro ambiente mediante un sistema de señales paracrinas a las células de la matriz extracelular (ME), incluidas las endoteliales.

Las CNM inducen la producción de VEGF en los lugares a los que arriban las metástasis, incluso a las mesoteliales del peritoneo, pero a su vez las CNM del tumor primario controlan el crecimiento de las metástasis, mediante factores angiostáticos, lo que explica el crecimiento desmesurado de las metástasis una vez resecaado el tumor primario, con la rápida diseminación y muerte del paciente, por el desbloqueo que se produce de estos factores.

Infiltración y diseminación tumoral

Ya la CNM tiene garantizada su reproducción continua, su aporte nutritivo y tiene "trabajando" para ella las células normales de su vecindad. Ahora necesita prepararse para un salto en su evolución: la capacidad de infiltrar los tejidos vecinos y diseminarse por todo el organismo, y como lo logra?, pues de la siguiente forma: primero induce a los fibroblastos a cambiar la calidad de la ME y de una matriz rica en proteoclicanos de alto peso molecular con abundante colágeno tipo IV, del intersticio normal, crea una ME tumoral rica en colágeno tipo I y fibronectina que inhibe los factores angiostáticos y favorece la invasión tumoral, disminuyendo las moléculas de adhesión (Caderinas / Cadeninas) así como de los receptores transmembranas célula / célula y célula / matriz . Recuérdese que el VEGF en la vida normal se expresa en dos momentos, uno en la etapa de desarrollo embriogénico y el otro durante la reparación de los tejidos lesionados, el otro momento en que se expresa y es anormal, es en el cáncer.

Paralelamente en el tiempo, va reordenando su citoesqueleto y emite unas prolongaciones citoplasmáticas conocidas como podosomas o "invadopodios", ricos en actina, con actividad de degradación de la membrana basal (MB), pero que además tiene función de señal celular, de adhesión, de citoesqueleto y de vías de convergencia.

Estos invadopodios expresan receptores para trombina, que iniciarían la actividad proteolítica de sus enzimas de degradación, producen además Factor Activador de Plasminógeno (PAF) que convierte el plasminógeno en plasmita, digiriendo la MB, mecanismo similar al que se produce en el implante del embrión en la cavidad endometrial.

A partir de aquí comienzan a secretar un grupo de enzimas encargadas de degradar la ME , conocidas como matriz métralo proteínas (MMP), donde se encuentran la MMP- 1 (Colagenasa Intersticial), la MMP-2 (Gelatinasa – A), la MMP-3 (Estromielinasa), la MMP-9 (Gelatinasa –B, o Metalopeptidasa), las que trabajando en conjunto abrirían una vía de invasión y finalmente inducen la producción de una Interleuquina 6 (IL-6) e Interferón b 2, por el endotelio vascular, que forma parte del tumor pero que no es tumoral, que inducen la muerte, por un mecanismo similar a la apoptosis, a todas aquellas células tumorales que no expresan en su superficie celular el VEGF, de forma tal que se realiza una "selección natural" y sólo sobreviven entonces aquellas CNM mejor preparadas para el siguiente paso, que es la diseminación tumoral (metástasis).

Evasión tumoral y anclaje

Dedicaré un instante a otro fenómeno no menos importante en la progresión que es la evasión tumoral.

Cuando analizamos el cáncer como un todo podemos llegar a la conclusión que se ha producido un fallo en la vigilancia inmunológica, sin embargo, no todas las CNM son inmunogénicas naturalmente y las que lo son, aun así, sobrepasan la respuesta inmune del organismo y se produce el crecimiento incontrolado. Pues bien la cuestión radica en que las proteínas anormales que expresan las CNM, como pudieran ser la Alfetoproteína, o el Antígeno Carcinoembrionario, fueron expresados en algún momento en etapa embrionaria y entonces utilizan los mismos mecanismos que evitan la respuesta auto inmune, al reconocer a dichas células como "propias" evadiendo una respuesta antitumoral adecuada.

Al final, al ocurrir la diseminación metastásica se produce el anclaje tumoral a través de receptores de membrana tumoral para Metadherina, una proteína expresada por el endotelio vascular de numerosos órganos y que explicaría la afinidad por órganos específicos como ocurre en el cáncer de mama, pulmón y melanoma.

Conclusiones

Si analizamos todo el comportamiento anterior de las CNM, nos detendríamos a pensar si una célula capaz de hacer todo lo descrito, podríamos seguir considerándola como indiferenciada o sería más adecuado considerarla como un tipo diferente de diferenciación: **la diferenciación neoplásica**.

Sólo que comete un único error: terminar con la vida del sujeto que la alberga y a su vez producir su propia muerte.