

HER 2/NEU UN ONCOGÉN EN EL CÁNCER DE MAMA.

* Gad Gamed Zavala Cruz.

OBJETIVOS

1. Enunciar la importancia de los oncogenes en el cáncer.
2. Explicar los fundamentos básicos de la carcinogénesis.
3. Describir el mecanismo de acción de Her 2/neu.
4. Comprender la importancia de Her 2/neu para el cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en Estados Unidos y México, solo enfermedades tales como las cardiovasculares superan esta estadística (1). Aun más complejo es el sufrimiento físico y emocional que provoca la presencia de esta enfermedad en los pacientes, ya que ellos al igual que sus familiares se encuentran ante la situación de estar quizá, ante una muerte inminente.

Actualmente ante los avances importantes en la ciencia mundial y la creación de nuevas tecnologías, la Medicina no se ha quedado atrás, y mucho menos, la Oncología (ciencia o rama de la Medicina que estudia el cáncer), esto gracias a otra ciencia; la Biología molecular. Uno de los grandes aspectos en donde la Biología molecular ha contribuido enormemente, es precisamente en la determinación de la etiología del cáncer, ya que mediante el descubrimiento de las bases moleculares del mismo, se ha podido descifrar el proceso conocido como carcinogénesis. El

cual es digno de resumirse, ya que es el punto crucial para entender la etiología del cáncer.

CARCINOGENESIS.

La carcinogénesis se define como el proceso por medio del cual una célula sufre una modificación que permita que generaciones sucesivas sean anormales desde el punto de vista anatómico, fisiológico y genético, y que por lo tanto, tenga la capacidad de producir una neoplasia (cáncer) (2). A su vez la carcinogénesis puede ser resumida en 4 puntos fundamentales:

1. En cualquier proceso que se origine la carcinogénesis existe un daño genético (3). Este último puede adquirirse mediante los factores ambientales; ya sean físicos, químicos y biológicos, los cuales al mutar una célula, tienen la capacidad de provocar que su expansión clonal posea un defecto cromosómico de generación en generación.
2. En la mutación genética actúan genes reguladores normales del organismo (3), los cuales en una neoplasia se ven afectados, ejemplos de estos últimos son:
 - Protooncogenes: Promotores del crecimiento.
 - Antioncogenes (genes supresores): Inhiben el crecimiento.
 - Genes que regulan la muerte celular programada.
3. Además de los reguladores normales antes

mencionados, siempre es digno considerar otro grupo de genes, los cuales son los reparadores del ADN (ácido desoxirribonucleico), y actúan indirectamente, ya que influyen en la capacidad del organismo para reparar otros genes como los antes mencionados (3).

4. La carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas a nivel fenotípico y genético. Es decir la célula va adquiriendo características neoplásicas (cancerígenas) paso a paso, a esto se le conoce como progresión tumoral (3).

En este artículo voy a hacer énfasis en los protooncogenes, agentes fisiopatológicos importantes en el cáncer, más específicamente de Her 2/neu, protooncogén implicado en el cáncer de mama y cuya presencia se relaciona con mal pronóstico en el mismo.

EL PROTOONCOGÉN HER 2/NEU.

Los oncogenes fueron descubiertos por Michael Bishop y Arnold Varmus, los cuales fueron laureados con el premio Nobel. Ellos en un principio los llamaron virus pasajeros, para posteriormente ser llamados; retrovirus transformantes agudos, que inducen con rapidez tumores en animales (3). Posteriormente mediante técnicas de mapeo cromosómico como la hibridación (fusión de células somáticas de especies diferentes), se llegó a la conclusión de que los protooncogenes fueron producto de la introducción cromosómica viral con

* Médico Pasante de la Facultad de Medicina de Tampico "Alberto Romo Caballero", Universidad Autónoma de Tamaulipas.

la carga cromosómica de la célula normal infectada por dicho virus, proceso llamado transducción, esto último se dedujo quizá, por la similitud entre los oncogenes virales descritos por Bishop y Varmus, y el cromosoma de las células normales.

Tiempo después también se observó que algunos tipos de cáncer no eran producto de una infección previa, sino también de una afectación in situ, por lo que los oncogenes se dividieron para su estudio en protooncogenes de transducción retroviral (v-onc) y protooncogenes celulares (c-onc).

¿CÓMO FUNCIONAN LOS PROTOONCOGENES?

Los protooncogenes funcionan promoviendo el crecimiento celular a través de diversos mecanismos, todos ellos mediante unas proteínas llamadas oncoproteínas, la función de las oncoproteínas se resume en los siguientes puntos:

1. Factores de crecimiento. Los cuales mediante su sobreexpresión producen un crecimiento celular acelerado y anormal. Ejemplos; sis, hst-1, int-2 (3,4,5).
2. Receptores para los factores del crecimiento. Estos tienen la función de promover el crecimiento mediante la estimulación de la división celular a través de la activación nuclear mediada por segundos mensajeros, ob-

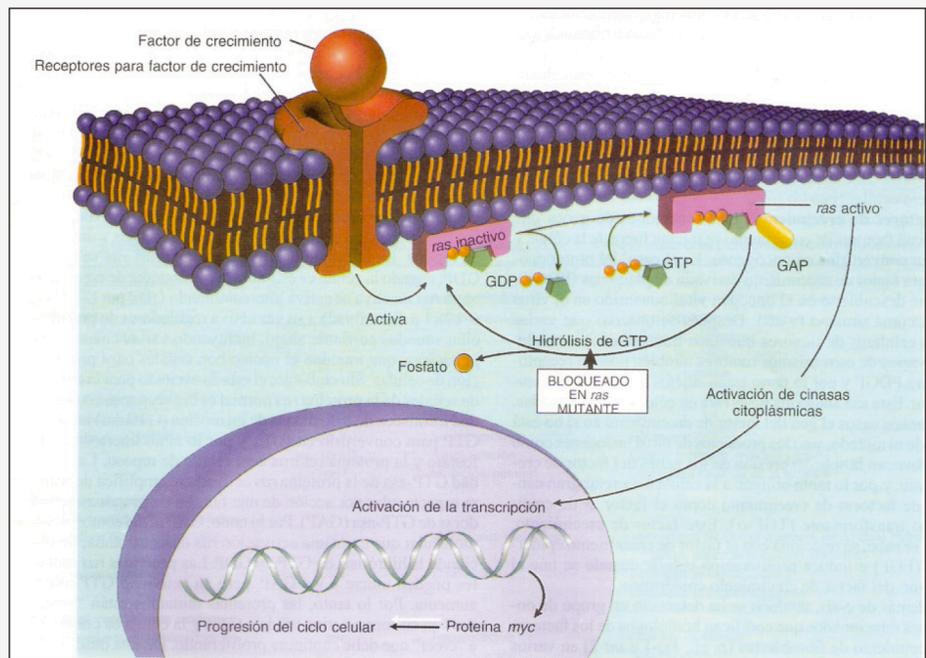


Fig.1 Representación gráfica del modelo de acción para el receptor del factor de crecimiento (Her 2/neu), en donde al ser activado se inicia una reacción en cadena de segundos mensajeros hasta llegar a la transcripción del ADN mediante la activación del ciclo celular. Tomado de Kumar. Patología Humana. Ed. 6. Mc Graw Hill. Pág. 162.

viamente con la estimulación previa de factores de crecimiento. Los principales defectos se resumen en sobreexpresión, amplificación y mutación puntual (3,4,5). Ejemplos; erb B-1, neu (erb B-2) también conocido como Her 2 neu.

3. Proteínas que participan en la transducción de señales. Son protooncogenes que realizan una función muy similar a segundos mensajeros intracelulares. Sus fallos se deben a mutaciones puntuales y a translocaciones. Estos también son activados mediante la estimulación de receptores para factores de crecimiento (3, 4, 5). Ejemplos: ras, abl.
4. Proteínas reguladoras nucleares. Son las que finalmente tienen que ver con la transcripción del ADN en la intimidad del núcleo celular. Ejemplos: myc, N-myc, L-myc.

¿QUÉ ES Y COMO FUNCIONA HER 2/NEU?

El Her 2/neu, como lo habíamos señalado anteriormente es un protooncogén que se relaciona con los receptores para factores de crecimiento, principalmente el de tipo epidérmico (5, 6). HER2/neu (c-erbB2), se encuentra localizado en el cromosoma 17q, codifica una proteína transmembrana de 185 kDa y además forma parte de la familia de receptores tirosina quinasa que incluye al receptor del factor de crecimiento epidérmico c-erbB1 (7). La sobreexpresión o amplificación de HER2/neu, presente en el 10%-30% de los carcinomas infiltrantes de mama se asocia a una mayor agresividad biológica del tumor (7).

La función básica del receptor es que al ser estimulado por el factor de crecimiento epidérmico (transportado a través del torrente sanguíneo), activa el sistema de segundos mensajeros, los

cuales a su vez, promueven la transcripción del ADN por lo tanto la división celular. Es de esperarse que una alteración en este protooncogén, provoca una sobreestimulación, lo cual promovería una división celular acelerada en el tumor (Ver fig. 1).

¿QUE RELACIÓN EXISTE ENTRE EL CÁNCER DE MAMA Y EL PROTOONCOGÉN HER 2/NEU?

El cáncer de mama representa un gran problema de salud pública, es el padecimiento más frecuente en el género femenino a nivel mundial. La relación entre cáncer de mama e influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Thomas Beatson, (1848-1933) de Escocia, publicó en la revista Lancet un caso de disminución de tamaño de carcinoma de glándula mamaria después de realizar ooforectomía bilateral (8). En 1947, Bittner demostró el papel de las hormonas (estrógenos) en la etiología del cáncer de mama en ratones experimentales. En 1982, Henderson y colaboradores describieron la asociación de algunas enfermedades malignas con hormonas, como: mama, próstata, endometrio, ovario y tiroides, entre otras (8).

En épocas anteriores, el establecer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama era sólo académico, ya que no determinaba la conducta terapéutica. Sin embargo, se descubrieron varios factores y marcadores que comprueban una mejor estrategia terapéutica en cada caso. Se sabe que los factores de mal pronóstico en el cáncer de mama es la presencia de ganglios positivos al momento del diagnóstico; no obstante, aproximadamente el 30% de las pacientes con ganglios negativos morirá a causa de la enfermedad y 70% sobrevivirá, ambos sin tratamiento adyuvante. Por ello, se tiene un particular interés en el estudio de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos,

es aquí donde los marcadores moleculares cobran una importancia precisa para su conducta terapéutica.

Actualmente, se sabe que la sobreexpresión del gen HER-2/neu tiene un valor pronóstico desfavorable, y quizá, un valor predictivo con el advenimiento de la terapia biológica (anticuerpo monoclonal llamado trastuzumab). La sobreexpresión del gen HER-2/neu se presenta del 15 al 30% de los tumores mamarios invasores; se asocia con factores de un mal pronóstico ya conocidos, como: grado histopatológico del tumor, tamaño y grado de infiltración ganglionar. Aunque existen estudios que no confirman lo anterior, la gran mayoría coincide en su valor pronóstico desfavorable con ganglios positivos. Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2/neu están relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aún en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, de los cuales se esperaba buena respuesta (7, 8, 9).

PERSPECTIVAS FUTURAS.

Como pudimos apreciar el protooncogén Her 2/neu tiene una importancia crucial en la etiología y curso clínico del cáncer de mama, es por ello que la investigación oncológica desde el punto de vista experimental y clínico, enfoca un gran esfuerzo en la mejor comprensión de este protooncogén. Básicamente investigación sobre Her 2/neu se resume en los siguientes puntos:

1. Participación en la progresión de la neoplasia y su relación con el tipo histológico.
2. Su utilidad como indicador predictivo y/o pronóstico en respuesta a distintas terapias químicas, hormonales o radiantes.
3. El potencial uso como blanco terapéutico. ||

BIBLIOGRAFÍA

1. www.nci.com.mx (Página en Internet del National Cancer Institute, EUA).
2. Dox, Melloni. *Diccionario Médico Ilustrado*. Ed. Marbán. 2007.
3. Kumar, Cotran, Robbins. *Neoplasia*. En: *Patología Humana*. Ed. 6. Mc Graw Hill. México. Pp. 144-190.
4. De Vita. *Principios de manejo del cáncer: patología molecular*. En: *Cáncer*. Ed. 7. Mc Graw Hill. Pp. 259-282.
5. De Vita. *Cáncer de mama, Biología Molecular del cáncer de mama*. En: *Cáncer*. Ed. 7. Mc Graw Hill. Pp. 1541-1553.
6. Guízar, Vázquez. *Cáncer y genética*. En: *Genética clínica*. Ed. 3. Manual moderno. 2006. Pp. 653-668.
7. Crabtree, Neme, Rivera, Olivares. *Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama*. En: *Rev. Gamo Vol. 4 Núm. 2, Mar-Abr 2005*. México.
8. Montse, Colomer, Román, Erill, Calvo, Moreno, Cordón, Puig. *Protocolo de estudio molecular del oncogén HER2/neu en el carcinoma de mama*. En: *Clin Transl Oncol*. 2005; 7(11):504-511. España.
9. Michelin, Mayo. *El oncogén c-erbB-2 (neu/HER-2) y su expresión en el cáncer de mama humano*. En: *Revista Latinoamericana de Mastología*, Vol. 2, N° 3, pp. 181-190, 1997.

AGRADECIMIENTOS:

Dr. Arturo Llanes Castillo, secretario académico de la Facultad de Medicina "Alberto Romo Caballero".

Dra. Ma. del Carmen Moreno Bringas, oncóloga médica, catedrática de la materia de Oncología en la Facultad de Medicina "Alberto Romo Caballero".