

# Procedimientos, técnicas y comunicaciones

## Medicina molecular

### *Non multum sed multa et nos mutamur*

## Problemática biomédica del cáncer de próstata

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda\*

Hospital Militar Regional, Veracruz, Ver.

El cáncer en general, el de próstata en particular y a nivel poblacional o individual es un problema serio. El riesgo para un varón de presentar cáncer en el tiempo total de su vida es de 1 en 2; y de 1 en 3 para la mujer. Es decir, tenemos el 50 y el 33%, respectivamente, de probabilidad de padecer un tipo de cáncer durante nuestra existencia. ¿Qué tipo de cáncer? En Estados Unidos<sup>1</sup> la incidencia estimada para 1997 y en los 3 sitios más frecuentes fue: próstata 43, broncopulmonar 13 y colorrecto 8% para el varón; y mama 30, broncopulmonar 13 y colorrecto 11% para la mujer. ¡Cinco y 3 veces más los de próstata y mama que el tercero más frecuente! En ese país y en el periodo 1991-1993, la probabilidad de presentar cáncer clínicamente detectable en el tiempo total de vida fue de 1 en 5 (20% de la población) para próstata, 1 en 8 (13%) para mama, y 1 en 12 (8.6%) y 1 en 18 (5.5%) para el broncopulmonar (varón y mujer respectivamente). Las cifras son sofocantes. Los datos sobre mortalidad, si bien cambian el escenario, tampoco ofrecen respiro; la estimación para 1997 fue: broncopulmonar 32 y 25% (varones y mujeres), próstata 14%, mama 17% y colorrecto 9 y 10% (varones y mujeres). El broncopulmonar es unas 1.5-3 veces más agresivo que los otros 3. Las tasas de mortalidad por cáncer (todos los sitios y ambos sexos) correspondientes al periodo 1969-1995 alcanzaron un máximo en 1989-1990 y tienden a bajar (de manera fundamental por la menor contribución del broncopulmonar en varones por menor consumo de tabaco, aunque no así en mujeres). En el periodo 1930-1993, las tasas para mama (casos x 10<sup>5</sup> personas) permanecieron alrededor de unas 26 y las de próstata, de 20 en 1960-1965, están alcanzando la cifra de 27 (sin normalizar por longevidad). Con respecto a otros países, esas cifras se encuentran en el 1/3 inferior del rango de valores. De 48 países listados (periodo 1990-1993 y ajustadas por edad), EU ocupa un lugar 13avo. en próstata, mama y broncopulmonar (aunque 1o. en este último para mujeres). México en los lugares 30 (tasa de 10.6), 42 (8.3), y 45 (aunque con 15.9, varones) y 36 (5.9, mujeres), respectivamente (pero 1o. en cérvico-uterino). Japón en los 43, 45, y 38 y 22, respectivamente (aunque 6o. en estómago). Hungría ocupa el

primer lugar (mayores tasas) en cáncer de todos los sitios en conjunto (1o. en varones y 2o. en mujeres) y es también quizá el de mayor contaminación ambiental. Su lugar en cuanto a cáncer de próstata y mama es el 19 y el 9, respectivamente; o sea, semejante a EU. En contraste con los cánceres broncopulmonar, cérvico-uterino y de estómago donde los componentes etiogénicos ambiental y conductual son claros, el de próstata parece estar menos afectado por el ambiental.

El cáncer de próstata, con factores de riesgo como edad, raza (mayor morbimortalidad en el negro norteamericano), país (menor en Japón), historia familiar, HPB y latitud geográfica (la incidencia aumenta con la distancia al ecuador y por ello se ha querido correlacionar con posible deficiencia de vitamina A), presenta otra característica que pone de cabeza a médicos, investigadores y pacientes: puede ser intrascendente o mortal. Y entonces, ¿no se trata, se trata y cuánto? Los valores estimados para 1997 (ref. 1) en la población de EU de la incidencia y la mortalidad del broncopulmonar son de 98,300 y de 94,400 (respectivamente y en varones); de 9.8 que lo llegan a presentar 9.4 mueren, prácticamente el 100%. Aquí no hay duda, si lo tengo me muero (dependiendo del TNM desde luego). Los valores para mama son de 180,200 y 43,900; en un 25% de las afectadas el cáncer es mortal. Para próstata, 334,500 y 41,800; en un 12% es mortal. ¿Cómo saber que el mío (o el de mi paciente), que ha sido «tempranamente» diagnosticado (digamos que soy un paciente instruido y cuento con un buen equipo médico), me va a matar mañana o nunca? No hay respuesta. De aquí la importancia potencial de timosina reportada ya en esta sección de la Revista. El cáncer de próstata metastásico acorta unos 9 años el tiempo de vida (en relación al tiempo de la población general). En algunos casos sólo se vive un año después del diagnóstico. Cuando se encuentra confinado a la glándula, el 90% puede ser curado por cirugía (sin olvidar la importante morbimortalidad correspondiente). Pero el 30-50% de los cánceres histológicos progresan sin sintomatología durante todo el tiempo de vida del paciente ¿Lo conservo? El 7-10% de los histológicos son mortales.

¿APE? En el año 1997 aparecieron ya 2 artículos en esta Revista (y una excelente plática sobre este cáncer del Gral. Bgda. M.C. Elías Zonana Farca en Veracruz) sobre dicha

\* Hospital Regional Militar, Veracruz, Ver. Rev. Sanidad Militar.

proteasa por lo que permítanme sólo mencionar unos datos. APE ha mostrado ser instrumental, sobre todo adicionado al tacto rectal, en la detección del cáncer de próstata; la incidencia ha estado aumentando un 10-20% por año desde su uso. Si bien no específico para cáncer lo es para la glándula. Aunque es producido en menores cantidades por las glándulas periuretrales de la mujer, por mama normal (de trazas hasta > 300 ng/mL de leche) y cancerosa,<sup>2</sup> y por otros tumores;<sup>3</sup> además de ser inducido por la activación de los receptores a progesterona, andrógenos, gluco- y mineralocorticoides a través de la misma secuencia de reconocimiento en el DNA.<sup>4</sup> La concentración de APE en suero correlaciona con el volumen del epitelio prostático que contribuye (el índice de concentraciones semen/suero es cercano al millón) con un 0.1 en tejido normal, 0.3 en HPB y 3.5 ng/mL por g de tejido. Dado que la concentración intracelular de APE disminuye con el grado de malignidad,<sup>5</sup> la correlación positiva con cáncer es probablemente debida al desarreglo citoarquitectónico, mayor vascularidad, pérdida de polaridad en la secreción celular (datos documentados), además de otros factores que afecten la filtración (el escape de las barreras naturales) desde el ducto glandular al estroma, linfa y sangre. APE, una serina proteasa, se encuentra libre en suero (un 20%) y formando complejos (mediante enlaces covalentes) con los inhibidores  $\alpha$ 1-antitripsina y  $\alpha$ 2-macroglobulina (con otros inhibidores se ha reportado también); ambas formas son desigualmente reconocidas en los protocolos de determinación clínica que usan anticuerpos policlonales. Aunque por arriba de 4 ng/mL es raro encontrar APE libre en más de un 30% (la mayoría de estos porcentajes ocurren por abajo de 2 ng/mL). Otra fuente de posible discrepancia en las determinaciones de APE es la similitud molecular con otras proteínas. Como fue mencionado en los artículos anteriores sobre APE, esta proteína pertenece a la familia molecular de las kalikreínas y está codificada por el gen hK3 (*human kallikrein 3*), de unas 5 kb y con 5 exones en el cromosoma 19q. En ese sitio también se encuentran<sup>6</sup> los genes de la kalikreína tisular (hK1) y el de la kalikreína 2 (hK2 o hGK1, *human glandular kallikrein 1*). La tisular se expresa en páncreas y riñón y tiene una identidad (en su estructura primaria) del 60% con APE. La número 2 se expresa fundamentalmente en próstata y presenta una identidad del 80% con la glandular número 3 (APE) por lo que la 2 y otras glandulares pueden dar reacción cruzada con APE (mono o policlonales). Por fortuna, menos de un 2% de la 2 reacciona con monoclonales para APE en el 80% de las muestras y en más de un 10% sólo en el 3% de las muestras.<sup>7</sup> Bien, ¿qué en cuanto a cifras? En hombres «sanos» entre 50-80 años de edad, los niveles séricos de APE se distribuyen por abajo de 4 en el 90% de los individuos (por lo que de 0 a 4 se toma como normal, normalidad estadística, no fisiológica), entre 4 y 10 en el 8% y mayor de 10 ng/mL en un 2%. Sin embargo, las biopsias positivas en estos 3 grupos son de un 1, 30 y > 50%, respectivamente.<sup>8</sup> La sensibilidad (APE > 4 si hay cáncer) es pues alta pero la especificidad es baja (2/3 de las biopsias en individuos con 4-10 ng/mL son negativas). ¿Cómo aumentar especificidad? Este

problema es, de entrada, difícil puesto que especificidad y sensibilidad varían entre sí con una correlación negativa; si aumenta una la otra disminuye. Varios intentos se han probado usando los índices de APE: a) La llamada densidad de APE (DAPE) que es el cociente APE/volumen glandular expresado en ng/mL/mL o simplemente PSAD en inglés. Después de los reportes iniciales, los resultados son en verdad SAD. Los valores medios de 0.6 en cáncer y de 0.04 en HPB se han tenido que modificar a 0.28 y 0.2, respectivamente, para niveles de APE entre 4 y 10. De unos 7 reportes, 3 no han podido mostrar ventaja clínica entre el uso de APE y de DAPE.<sup>9</sup> ¿Cuatro contra 3 y entonces mayoría? Recordar que en ciencia la democracia no funciona (y de ahí el problema con los metaanálisis cuando no se formulan ni se interpretan bien). Hasta usando un umbral de DAPE de 0.12: la reducción en el número de biopsias fue de un 30% pero con el costo de haber perdido la detección de cáncer en un 11% de los casos<sup>10</sup> y hasta un 25% en un reporte anterior. El mayor volumen relativo de la zona de transición en glándula normal y en HPB, el mayor número de cánceres en la zona periférica (70%), la variabilidad interoperador en la volumetría por ultrasonido, la variabilidad intralaboratorio para medir APE y la variabilidad de los índices epitelio/estroma oscurecen la ventaja intuitiva de DAPE por lo que no se acepta ahora como un determinante primario de biopsia. Datos obtenidos con DAPE en la zona de transición y umbrales de 0.3-0.4 están empezando a ser valorados. b) La también llamada velocidad de APE (VAPE), la velocidad del cambio de los valores de APE con respecto al tiempo (cada 6-12 meses). Valores umbrales de 0.75-1.0 ng/mL/año se han reportado como positivos en el aumento de la especificidad. Otros no han encontrado ventajas.<sup>11</sup> Los valores séricos de APE fluctúan, además de postcoito, diariamente hasta en más de 0.75 ng/mL. c) Valores de referencia con respecto a edad: 2.5 para 40-49, 3.5 para 50-59, 4.5 para 60-69 y 6.5 ng/ml para 70-79 años de edad. No mejoras.<sup>12</sup> d) Valores de referencia con respecto al volumen prostático: 1.7 para < 25, 2.6 para 25-35, 3.4 para 35-45, 4.7 para 45-55 y 7.6 ng/mL para >55 mL; aunque mejor que los 3 anteriores<sup>13</sup> no parece ser mejor que el simple umbral de 4 ng/mL.

Con todo lo anterior y teniendo presente la gran incidencia de este cáncer, ¿permitiré, buscaré la biopsia después del tacto, APE y ultrasonido? La mayor incidencia en los últimos años parece ser debida al tamiz canceroso con APE (como factor primario) y puede ser entonces interpretada como «un sobrediagnóstico» (mayor detección de un cáncer que no será clínicamente importante). Por ello, la evaluación del tamizado a través de la menor mortalidad de los casos así detectados carece de significado; los datos de ensayos clínicos aleatorios con respecto al efecto de APE sobre mortalidad en la población general y la posible ventaja de tratamiento sobre la espera vigilante para cáncer en estadio temprano están en la cocina y todavía no sueltan el hervor.<sup>14</sup> Pero si bien el efecto sobre mortalidad del tamizado con APE es nulo (o por determinar), el cáncer latente (encontrado en el material de resecciones o de autopsia) aunque común no es detectado por APE y casos con grados interme-

dios y mayores tratados conservadoramente mueren por el cáncer; la mayoría de los detectados por APE son entonces potencialmente mortales. EL intervalo entre la primera elevación de APE y el desarrollo de síntomas (lead time) es de unos 5 años, la mortalidad es baja a los 10 años y sube al 45 y 70% a los 15 y 20 años. ¿Y si la biopsia es positiva (con edad < 70 años y ausencia de otras causas de muerte) habrá que jugársela con una prostatectomía radical sin importar los efectos adversos y la diseminación hematológica (detectada por RT-PCR)? En cáncer localizado la sobrevivida a 10 años es prácticamente la misma con cualquier tipo de tratamiento. Sí, pero ese mismo cáncer y sin metástasis óseas (localizadas ahí por la expresión específica de factores de reconocimiento intercelular) es capaz de darme metástasis en un 40% de los casos ¿Me enrolaré en la quimioprevención con finasterido<sup>15</sup> y de paso mejoro en mi calvicie? ¿Me enlisto en el ensayo clínico del Baylor College of Medicine para recibir terapia génica con el gen suicida de timidina cinasa? ¿Me espero al rayo protónico! ¿Iré con el Prof. Miguel Ángel el mejor naturista de México o a la Church of Scientology en Los Ángeles? Decisiones ... decisiones ... decisiones. ¿Decisión bajo incertidumbre<sup>16</sup>! Por estas y otras razones se ha llegado a expresar que el tamizado con APE «es una de las prácticas más controversiales».<sup>17</sup> Las estimaciones de timosina y de telomerasa<sup>18</sup> en cortes histológicos, aunque promisorias, no están todavía bien valoradas (menos ahora que se sabe que aun en ausencia de telomerasa y con telómeros acortados hay progresión tumoral; además de existir mecanismos alternos para conservar telómeros) con respecto a invasividad; así como la utilidad del citrato.<sup>19</sup> Parece pues inescapable la conclusión de que, ante la gran heterogeneidad agresiva y por lo tanto también en pronóstico, la investigación biomédica en cáncer de próstata sigue siendo cada vez más pertinente.

Una de las líneas interesantes reside en la genética. El cáncer puede ser familiar o no familiar (llamado esporádico, en cuanto a la ocurrencia familiar) y en varios tipos de cáncer familiar se han identificado genes directamente involucrados que predisponen a su portador a tal enfermedad. La existencia de cáncer familiar ofrece pues oportunidades para identificar y llegar a entender a los actores del drama: genes, proteínas y sus mecanismos de acción. Es decir, los individuos y sus personalidades. Estos factores están presentes en ambos tipos de cáncer. La diferencia entre éstos es la herencia o no de esos genes ya mutados; previamente alterados en la línea celular progenitora. Reafirmando, lo que se hereda es la susceptibilidad al cáncer (expresada como mayor riesgo que el de la población general, riesgo relativo) y no el cáncer. La expresión de «cáncer hereditario» es práctica pero origina interpretaciones erróneas. En los casos esporádicos las mutaciones suceden durante la ontogenia del individuo. Bien, una vez identificada la existencia de cáncer familiar, con agregación familiar, el modo con el cual se hereda es de importancia porque provee información básica. La forma mendeliana apunta hacia genes nucleares y, en la herencia de un carácter fenotípico, hacia un solo gen mendeliano (no confundirlo con el gen molecular). La transmi-

sión de padre a hijo o de padre a hija elimina la posibilidad de que el gen se localice en el cromosoma X o en el Y, respectivamente. Si la enfermedad se hereda como autosomal dominante, el producto génico es una proteína estructural o regulatoria y no una enzimática. Recordar también que la dominancia aquí se refiere al fenotipo y no al genotipo. El carácter dominante se identifica porque la enfermedad (fenotipo) aparece en el árbol genealógico de una manera vertical (no horizontal, entre hermanos, como en el recesivo) de abuelos a padres y a nietos. La segregación del fenotipo en los hijos de un progenitor afectado es de 1:1. Un 50% la padece. Los tipos de gametos producidos por el progenitor afectado, A y a (siendo «a» el gen alterado), se combinan con los del no afectado, A y A, para producir 4 posibles cigotos: AA, Aa, Aa y aa. Esto también nos dice que el heterocigoto es el que llega a padecer la enfermedad. A diferencia de los enfermos homocigotos en la transmisión recesiva de defectos enzimáticos como en la aciduria glutárica (frecuencia de portadores en los núcleos Amish de hasta el 10%) y, de gran trascendencia, correlacionada con parálisis cerebral (daño en corteza y núcleos basales); pesadilla fantasmagórica del gineco-obstetra y que ahora se adiciona al tamiz metabólico del recién nacido pues los niños con exceso de glutárico controlados con baja ingesta de proteínas y dosis altas de B2 hasta los 5 años de edad no desarrollan dicho daño cerebral (Toño Velázquez y el HCM lo tendrán ya en cuenta). Las enfermedades autosomales dominantes son raras y la probabilidad de la cruce Aa x Aa es entonces baja. Como la producción de cáncer requiere de más de un evento génico (distribuidos en los múltiples factores que regulan proliferación y diferenciación celulares) y «a» representa el alelo de un gen particular necesario para tumorigénesis (pero no suficiente), el heterocigoto Aa tendrá que acumular esos otros eventos (en el A originalmente no alterado o en otros genes) para presentar el fenotipo cáncer. La herencia de un «a» es, por lo tanto, sólo predisponente y habrá mosaicismismo génico en el individuo: sus tejidos sanos serán Aa y el(los) tejido(s) canceroso(s) podrá(n) ser aa, AaBb, Aabb, AaBbCc, etc. Aspectos adicionales en predisposición hereditaria son las características de expresión y penetración. Expresión aquí se refiere a las diferencias en la naturaleza (cáncer de este u otro tipo celular) y severidad (cáncer latente, clínico, metastásico) del fenotipo entre los individuos con el mismo alelo mendeliano. Penetración es cuantitativa y es la proporción de heterocigotos que llega a expresar el fenotipo (cáncer en nuestro caso). Después de esta rápida y parcial visita guiada a la genética médica regresemos a próstata.

La agregación familiar del cáncer de próstata ha sido documentada de manera clara en los estudios de los mormones del estado de Utah en EU.<sup>20</sup> El riesgo de los familiares en primer grado del paciente ha sido estimado, en varios reportes, en 2-3 veces mayor al de la población general y hasta de 4 veces en los miembros de familias con 2 casos. Esta susceptibilidad hereditaria está también apoyada por la mayor frecuencia observada en gemelos monocigotos (clonas) comparada a la de los dicigotos. Y las frecuencias en los primeros son semejantes a las de

monocigotos con enfermedad de Alzheimer familiar, por ejemplo.

El factor anterior de 2x ha sido en ocasiones interpretado ser bajo como para suponer predisposición hereditaria pero es consistente con el encontrado en otros cánceres familiares y sólo indica que la susceptibilidad heredada está implicada en una proporción pequeña de todos los casos (familiares más esporádicos). Un dato importante es que dicho factor es semejante tanto para caucásicos como para negros norteamericanos y asiáticos; por lo que las diferencias étnicas en incidencia representan factores ambientales más que genéticos. El análisis formal estadístico se realizó explorando diversos modelos de ocurrencia (genético-no genético, dominante-recesivo) y con unos 700 casos de cáncer de entre unos 1,600 familiares en primer grado.<sup>21</sup> Se encontró una distribución de tipo genético en la agrupación familiar (la cual por sí sola puede ser ambiental también) con 2 factores determinantes de riesgo: edad temprana en la presentación y múltiples miembros afectados (con un riesgo 2-6 veces mayor que en el esporádico). La transmisión fue autosomal dominante y debida a un factor mendeliano que aparece con una frecuencia de 0.003; es decir, existimos unos 6 portadores en 1,000 hombres y mujeres (1 en 166). Otros estudios han reportado una frecuencia de hasta 0.008. El alelo es responsable del 43% de los casos que ocurren antes de los 55 años, del 35% hacia los 70 años y del 9% a los 85 años. Es decir, el cáncer prostático familiar es unas 5 veces más frecuente en los casos tempranos que en los tardíos. En caucásicos, un 2% de todos los cánceres de próstata ocurren antes de los 55 años y el 90% hacia los 85 años. La penetración es alta pues el 88% lo llega a presentar hacia los 85 años. Los datos hasta ahora reportados son similares a los obtenidos en cáncer familiar de mama: frecuencia de 0.0006-0.003 y responsable del 4-6% de las afectadas. Estos datos deben entenderse dentro de los conceptos de 2 tipos de epidemiología. La epidemiología clásica intenta definir el riesgo dentro de una población y basada en los factores generales de riesgo como edad, sexo, raza, historia familiar y exposición a carcinógenos conocidos. La epidemiología molecular intenta evaluar el riesgo entre individuos ya que ciertos subgrupos de la población tienen un riesgo mayor a carcinógenos ambientales porque sus efectos son modulados por factores de susceptibilidad heredados.<sup>22</sup> El riesgo a cáncer de cada individuo en particular engloba varios factores relevantes, es multigénico.

La existencia de ese factor hereditario constituye la piedra fundamental para estudios a nivel de citogenética y de genética molecular. La información no ha sido fácil de obtener pues el tumor, además de las exigencias biológicas de las técnicas en sí, es una mezcla heterogénea de células epiteliales (basales independientes de andrógenos, luminales dependientes de andrógenos y secretoras, de APE por ejemplo, y neuroendocrinas que aunque postmitóticas aumentan en etapas avanzadas del tumor y sin receptor a andrógenos pero que también aumentan en número al retirar dichos esteroides) y del estroma (fibroblastos y de músculo liso). Además presenta heterogeneidad focal donde diferentes foci

muestran varios grados de diferenciación y están interdispersos con tejido benigno y de neoplasia intraepitelial (fuente de dificultades en la estimación de la suma Gleason). La citogenética ha resultado fructífera en cánceres hematológicos y del mesénquima pero en próstata, de cerca de unos 400 tumores analizados, las 2/3 partes han revelado un cariotipo normal 46XY. EL uso de técnicas más finas ha contribuido de manera importante a la información. De éstas, la hibridación genómica comparativa (CGH) ha demostrado el mayor número de anomalías. Aquí, el DNA tumoral y el normal (marcados con fluoróforos diferentes) son competitivamente hibridados a los cromosomas en metafase y se pueden detectar deleciones de más de 10-20 megabases (Mb) y amplificaciones de más de 2 Mb. La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) tiene la ventaja que puede aplicarse también a células en interfase y en cortes de archivos histopatológicos fijados en formalina. La formilación de ácidos nucleicos produce bases Schiff en los grupos aminos y enlaces cruzados entre proteínas y DNA pero ambos procesos son reversibles en agua. Sin embargo, la técnica está limitada al uso de sondas centroméricas (DNA altamente repetido) pues las señales con sondas de secuencia sencilla son muy débiles. La pérdida de heterocidad (LOH) ha resultado también productiva pero, como la anterior, está limitada a regiones específicas del genoma. EL DNA se extrae de una muestra obtenida por microdissección (como en CGH), se fragmenta con enzimas de restricción, se separa en agarosa, se transfiere a papel, se hibrida con sondas específicas (DNA repetido o de copia sencilla) y se busca el llamado polimorfismo de longitud de los fragmentos obtenidos por restricción (RFLP) que produce la inserción, cambio o delación de bases y resulta en el cambio de la secuencia de reconocimiento de las enzimas de restricción. En enfermedades hereditarias somáticas dominantes esta técnica ha resultado muy útil pues la pérdida de heterocidad (el 2o. evento: aa) en el portador genéticamente susceptible (portador del 1er. evento Aa) es en muchos casos suficiente para la producción del tumor como en retinoblastoma.

Las alteraciones cromosomales encontradas en cáncer de próstata son múltiples. Cromosoma 5: pérdida de 5q donde residen el supresor tumoral *adenomatous polyposis coli* (5q21) y el supresor de invasividad  $\alpha$ -catenina (5q22) cuya proteína es parte del complejo, con e-caderina, requerido para la adhesión celular (ver mi reporte previo sobre invasividad). Cromosoma 7: trisomía completa o sólo del brazo largo; también se encuentra en otros carcinomas (gliomas y vejiga), en tejido benigno (placas de aterosclerosis y sinovio reumatoide) y los genes conocidos de interés son ERB-1, PAI y RAF. Cromosoma 8: a) pérdida de 8p (también ocurre en otros muchos carcinomas) con supresores tumorales en 8p12, 8p21-23 y en 8p23 cuya pérdida, de manera interesante, aparece en neoplasia intraepitelial prostática; y b) ganancia de 8q (también en gástrico, leucemia aguda linfocítica, melanoma) como evento tardío, frecuentemente asociado a la pérdida de 8p y con c-Myc como gen importante. Cromosoma 10: a) pérdida de 10p en tumor localizado y b) pérdida de 10q con supresores MXI-1 (en 10q24 y regulador

negativo de MYC) y PTEN (10q23) cuyo producto interactúa con actina en las adhesiones focales de la célula. Cromosoma 13: pérdida de 13q y especialmente 13q21-31; el de retinoblastoma (RB1) se localiza en 13q14.1 y el de mama BRCA2 en 13q12.2 pero no parecen estar ausentes en cáncer de próstata. Cromosoma 16: pérdida de 16q con el supresor e-caderina en 16q22.1. Cromosoma 17: a) pérdida de 17p con el supresor tumoral p53 en 17p13.1 y b) pérdida de 17q con el supresor tumoral BRCA1 y otros supresores más distales. Cromosoma 18: pérdida en la región 18q21 donde reside el supresor tumoral DCC (*Deleted in Colon Cancer*). Cromosoma Y: pérdida frecuente pero también en otros carcinomas (incluyendo el de vejiga) y en médula ósea de ancianos. Cromosoma X: amplificación de la región Xq11-13 que incluye al gen al receptor de andrógenos (Xq12). Además se han encontrado otros tipos importantes de alteraciones. La proteína p16 inhibe la fosforilación (por la cinasa 4 dependiente de ciclina D, cdk4/cyclin D) de la pRB (codificada en RB1) y pRB desfosforilada bloquea el ciclo celular en G1 impidiendo la entrada a la fase S (las ciclinas estimulan esta entrada y de ahí su nombre). Su gen (p16 o CDKN2) se localiza en la banda 9p21 y esta región se pierde con frecuencia en múltiples tipos de tumores y, en ocasiones, en los de próstata; en una mitad de los cánceres de próstata donde la pérdida de esta región no se pudo demostrar, el producto p16 está ausente y el promotor del gen inactivado, silenciado, por metilación de sus islas CpG. La enzima glutatión S-transferasa P cataliza reacciones de detoxificación (conjugando moléculas electrofílicas reactivas al glutatión) y en la mayoría de los carcinomas prostáticos su inmunoreactividad se pierde; en el epitelio normal y en el de HPB se conserva. La pérdida se ha correlacionado con la hipermetilación del promotor de su gen<sup>23</sup> y sugiere susceptibilidad a carcinógenos electrofílicos. El mecanismo de ausencia funcional de genes por metilación explica también las improntas hereditarias las cuales son características heredadas a través de uno de los progenitores pero independientes de los cromosomas X o Y.

Los datos de este párrafo anterior muestran que la mayoría de las alteraciones son: a) de pérdida y b) tardías. Esto implica más a los genes supresores que a los oncogenes en el proceso de carcinogénesis prostática y concuerda con la transmisión mendeliana dominante. Además, con lo conocido tanto en retinoblastoma como en otros tumores epiteliales donde la inactivación de supresores tumorales es mucho más frecuente a diferencia de los hematológicos donde predominan los oncogenes.

Como aclaración quizá conveniente, los protooncogenes son genes normales requeridos en las etapas iniciales del desarrollo ontogénico y silenciados en el adulto; su reactivación fuera del programa normal del desarrollo es cancerígena y entonces se le denomina como oncogen. Dentro de este cuadro general, las delecciones en 8p, con pérdida de supresores y aparentemente tempranas, son significativas. La visualización, aunque con poca resolución, sería: a) pérdida inicial de un(os) supresor(es) tumoral(es) en 8p, b) formación de neoplasia intraepitelial, c) propagación del foco ini-

cial por alteraciones posteriores (debidas a la inestabilidad cromosómica de las células cancerosas) en otros supresores, en oncogenes y en supresores de metástasis y d) adquisición de las características de detección clínica, propagación metastásica y escape a la deprivación de andrógenos (orgánica o funcional con el síndrome de abstinencia).

Para que este cuadro adquiera fuerza quizá sea necesario un regreso más a información básica. La teoría del doble evento en la carcinogénesis de tumores con componente hereditario autosomal dominante fue generada para explicar la aparición del retinoblastoma familiar y del esporádico<sup>24</sup> como el resultado de una mutación heredada en la línea germinal más una segunda ya en las células somáticas en el caso del familiar y de 2 mutaciones somáticas en el del esporádico. Datos del comportamiento *in vitro* (fenotipo celular) de los caracteres, diferenciación y malignidad celulares y de regulación génica (generados en las áreas de biología del desarrollo, carcinogénesis y biología y genética moleculares) sirvieron para extender el pensamiento anterior. La expresión característica de un tipo celular diferenciado (síntesis de albúmina, lactoalbúmina, Hb, APE) y la de malignidad se comportan ambas como factores recesivos. La fusión de una célula diferenciada (expresando el gen característico) con una que no lo expresa resulta en un híbrido que deja de expresar dicha función; es decir, ese gen se expresa en forma recesiva.<sup>25</sup> Lo mismo sucede con el híbrido célula maligna/célula normal, el híbrido es normal. ¿De 2 malignas? El híbrido, en muchos casos (dependiendo de la complementación génica) no es un «supermaligno» sino uno normal. Si el híbrido pierde cierto(s) cromosoma(s) de la célula que no expresa la función diferenciada o de la célula no maligna, la expresión diferenciada o de malignidad reaparece. Es decir, algún gen existe en la célula normal que no deja expresar su malignidad potencial. Con ello y la existencia de genes reguladores y estructurales, la teoría general de carcinogénesis<sup>26</sup> fue expresada de esta manera: a) existen genes transformantes y genes reguladores negativos (supresores tumorales) de la expresión de los transformantes, b) en los cánceres familiares, el factor mendeliano heredado en forma dominante será el gen supresor (s) en su forma inactiva (s-) en una célula germinal s-/s+ y el segundo evento representará la inactivación posterior del supresor homólogo (s+) con el resultado de una célula s-/s- (supresores materno y paterno inactivados) pero con los genes transformantes (tr) normales (tr+/tr+) desreprimidos por la ausencia de sus 2 supresores (un solo supresor funcional es suficiente para reprimir) y, consecuentemente, con un fenotipo maligno. Además, como los mismos genes transformantes (ahora funcionando como oncogenes) pueden estar en diferentes tejidos, la aparición de cáncer en otros tejidos aumentaría (recordar el síndrome de Li-Fraumeni). En la actualidad todo ello se ha estado cumpliendo en los cánceres familiares con transmisión mendeliana somática dominante. El de próstata cabe dentro de este modelo.

En fecha reciente se reportó<sup>27</sup> la localización de un gen de susceptibilidad hereditaria, HPC1 (*Hereditary Prostate Cancer 1*), en la posición 1q24-25 por análisis de enlace (gen-enfermedad) utilizando RFLP. Se lograron examinar

unas 90 familias (norteamericanas caucásicas y negras, y suecas) con un mínimo de tres miembros en línea directa afectados (la distribución de afectados en unas 1,900 familias es del 6% con 5 afectados, 1.4% con 6, 1.4% con 7 o más y el resto con 3-4 afectados). Con unos 340 afectados, 265 familiares no afectados, 70 no familiares ni afectados, unas 340 sondas cubriendo todo el genoma (con una resolución promedio de unos 3 centimorgans; 1 cM equivale a un millón de bases y a 1% de frecuencia de recombinación; en honor a T. H. Morgan por su mapeo cromosomal en *Drosophila* en 1910-1920) y a pesar de que la prevalencia de 1 en 5 (ver párrafo inicial) indica un gran número de fenocopias (cánceres que resultan de otras causas), se llegó a detectar esta región cromosomal como la más representativa entre todas y con una significación estadística de 2/1,000,000 en la tercera parte de las familias examinadas. No hubo distinción en cuanto a raza ni edad de comienzo del cáncer; aunque esto último no es informativo pues, dada la conducta del cáncer de próstata, la edad al diagnóstico y la edad al comienzo varían grandemente. Si recordamos el dato de la frecuencia 0.003 del alelo familiar reportado anteriormente, 1 en 500 personas llevaríamos mutado este sitio. A pesar de este gran esfuerzo y de esa P tan pequeña se pueden identificar varios problemas. Los genes relevantes conocidos en esa región son 3 oncogenes y un supresor de metástasis (ningún supresor tumoral). Las alteraciones en el cromosoma 1q reportadas son de amplificación y en especímenes de cáncer avanzado, lo cual, sugiere cambios tardíos en oncogenes y en capacidad metastásica. Además, la mayoría de las familias (2/3) no presentaron este enlace. El significado de esta región cromosomal es por lo tanto incierto y los esfuerzos continúan. Como ejemplo, en Inglaterra, la Dra. Rosalind A. Eeles (ros@icr.ac.uk) está coordinando un trabajo semejante y solicita familias para el estudio; sólo se requiere llenar un cuestionario y la muestra de sangre de a) familias con más de 3 casos, b) casos emparentados donde uno de ellos sea menor de 65 años y c) casos menores de 55 años. La eventual publicación llevará los nombres de los médicos referentes y los de los casos. Se requiere encontrar otros sitios génicos, sin duda existentes, en función de lo arriba mencionado y de lo conocido en otras patologías como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer tipo hereditaria (5% de todos los casos), autosomal dominante con 100% de penetración y más de un gen involucrado ( $\beta$  amiloide, presenilinas 1 y 2, Apo E4 y quizá *tau*). Por último, «perdonad lo largo de esta carta (incompleta) pero no tuve tiempo de escribiros otra más corta».

#### Referencias

- Parker SL, Fong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA J Clin* 1997; 47: 5-27.
- Yu H, Gai M, Diamandis EP. Prostate specific antigen is a new favourable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 2104-2110.
- Levesque M, Yu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995; 9: 123-128 y 375-379.
- Yu H, Diamandis EP, Zarghami N, Grass L. Induction of prostate specific antigen by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 301-310.
- Stege R, Tribukait B, Lundh B, Carlstrom K, Pousette A, Hasenson M. Quantitative estimation of tissue prostate specific antigen, deoxyribonucleic acid ploidy and cytological grade in fine needle aspiration biopsies for prognosis of hormonally treated prostatic carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 833-837.
- Riegman PH, Vlietstra RJ, Suurmeij L. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 1992; 14: 6-11.
- Piironen T, Lovgren J, Karp M. Immunofluorometric assay for sensitive and specific measurement of human prostatic glandular kallikrein (hK2) in serum. *Clin Chem* 1996; 42: 1034-1041.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290.
- Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate specific antigen density more useful than prostate specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology* 1995; 46: 466-471.
- Bangma CH, Krane R, Blijenberg BG. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Results of a retrospective evaluation of 1,726 men. *Urology* 1995; 46: 773-778.
- Porter JR, Hayward R, Brawer MK. The significance of shortterm PSA change in men undergoing ultrasound-guided biopsy. *J Urol* 1994; 151 (Suppl): 293A.
- Bover JG, Serman J, Solomon MC. Age-specific reference ranges for prostate specific antigen and digital rectal examination may not safely eliminate further diagnostic procedures. *J Urol* 1996; 155 (Suppl): 48A.
- Babain RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston EA. Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 432-437.
- Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention vs observation trial: A randomized trial comparing radical prostatectomy vs expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1910-1914.
- Brawer MK, Ellis WJ. Chemoprevention for prostatic carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1783-1789.
- Galván SC, Castañeda M. La heurística en Medicina. *Rev Sanid Mil Mex* 1985; 39: 87-96.
- Mendelson MT, Wagner EH, Thompson RS. PSA screening: a public health dilemma. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 283-306.
- Scates DK, Muir GH, Venitt S, Carmichael PS. Detection of telomerase activity in human prostate: a diagnostic marker for prostatic cancer? *Br J Urol* 1997; 80: 263-268.
- Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hriclak H, Macdonald JM, Konety B, Narayan P. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995; 45: 459-467.
- Cannon L, Bishop DT, Skolnick M, Hunt S, Lyon JL, Smart CR. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah mormon genealogy. *Cancer Surv* 1982; 1: 48-69.
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsch PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-3371.
- Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 496-509.
- Lee W-H, Morton RA, Epstein JI. Cytidine methylation of regulatory sequences near the p-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11733-11737.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.
- Ephrussi B. Hybridization of Somatic Cells. Princeton University Press, 1972.
- Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3324-3328.
- Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-1374.