

Explorando los microsatélites: una estrategia para elegir tratamientos contra el cáncer de próstata

Cecilia Rico Fuentes

José Miguel Moreno Ortiz

Jorge Adrián Ramírez de Arellano Sánchez

Se han preguntado qué ocurre con nuestras células cuando se diagnostica un cáncer? ¿Cómo se puede detectar y atacar una revolución celular? En este artículo tocaremos un tema muy preocupante y cada vez más frecuente entre los hombres. La enfermedad consiste en un descontrol celular en una glándula responsable de secretar el líquido seminal. Abordaremos este tema desde la clasificación para determinar el nivel de agresión del tumor y su relación a nivel genético. Veremos que todo este proceso implica mucha investigación para llevarse a cabo un tratamiento adecuado y personalizado para cada paciente.

Empezando una revolución

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad muy común en población masculina, el cual ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial y el segundo en nuestro país, teniendo, además, una alta mortalidad en México [1]. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de células malignas (cancerosas) en una glándula llamada próstata. Para determinar la agresividad de estos tumores, los médicos especialistas utilizan un sistema de clasificación denominado escala de Gleason, el cual, además de determinar la agresividad del tumor, ayuda para predecir lo progresión de un tumor, así como dar un mejor tratamiento.

La agresividad del CaP es diferente en cada paciente

Seguramente se preguntarán: ¿de dónde surge este sistema de identificación y cuál es su fundamento para establecer la agresividad? Bueno... esto se remonta a los años setenta, cuando el doctor Donald Gleason observando tejidos de tumores de próstata con diferente agresividad, pudo identificar y definir que había diferencias entre ellos. Además, agrupó estas diferencias observadas en los tejidos y las comparó con la información clínica del paciente, de esta manera comenzó a surgir un sistema de clasificación, que



en la actualidad se establece junto con la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) y en el cual, para definir una escala numérica, realizan una sumatoria de patrones “histológicos”, es decir, el estudio de los tejidos y las células bajo un microscopio. La puntuación de Gleason es un sistema para evaluar el CaP, donde los patólogos observan detalladamente y les da una puntuación de 1 a 5:

- ▶ **1 y 2:** las células se ven casi normales (estas puntuaciones se usan raramente).
- ▶ **3:** las células se ven un poco diferentes.
- ▶ **4:** las células son más anormales.
- ▶ **5:** las células son muy anormales y desorganizadas.

Cálculo de la puntuación de Gleason:

- ▶ **Dos puntuaciones:** el patólogo elige las dos áreas más comunes de células cancerosas y les asigna una puntuación.
- ▶ **Suma de puntuaciones:** luego suma estas dos puntuaciones para obtener la puntuación de Gleason total, que puede ser entre 6 a 10.

¿Qué significa la puntuación de Gleason?

- ▶ **6 (3+3):** cáncer de bajo grado, crecimiento lento.
- ▶ **7 (3+4 o 4+3):** grado intermedio, con un riesgo moderado.
- ▶ **8-10 (4+4, 4+5, 5+4, 5+5):** cáncer de alto grado, más agresivo y con mayor probabilidad de crecer y propagarse.

Estableciéndose de esta manera las puntuaciones que van desde 6 (3+3), que representa un tejido sano en composición uniforme, hasta 10 (5+5), que representa el grado más avanzado con tumores totalmente indiferenciados y agresivos. En CaP, se manejan cinco grupos (del 1 al 5), en el cual se dividen las puntuaciones de Gleason en ≤ 6 , 7, 8 y ≥ 8 respectivamente [2]. Es importante mencionar que cada uno de estos grados se asocia con un riesgo diferente de presentar resistencia al tratamiento o recaídas después de una prostatectomía radical, que es la extirpación de una parte o la totalidad de la glándula.

Los cambios en el ADN se relacionan con la agresividad del tumor

Un componente importante que podría relacionarse con la agresividad se encuentra en el ADN. Cuando este sufre un daño (causado por agentes químicos, físicos o biológicos), normalmente contamos con un sistema de reparación que lo resuelve, uno de los más conocidos es el Sistema de Reparación de Malos Apareamientos (MMR, por sus siglas en inglés *Mismatch Repair System*) [3]. Si los genes que están relacionados con este sistema se ven afectados, entonces la reparación no se realiza, lo que trae como consecuencia varios fenómenos genéticos entre los que destaca la inestabilidad de microsatélites, la cual consiste en una alteración en el ADN donde secciones específicas comienzan a repetirse de manera anormal. En tumores de próstata se han observado que la inestabilidad de microsatéli-

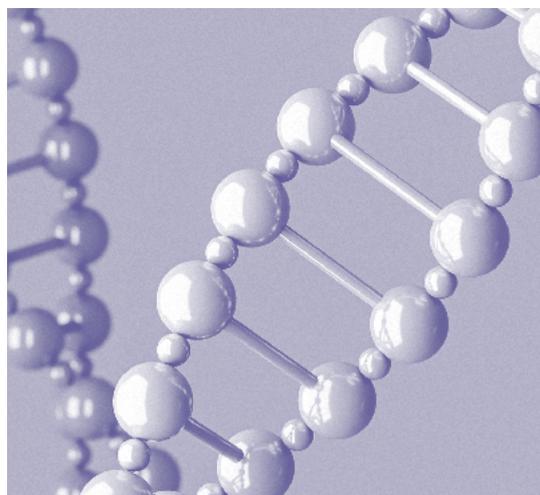
tes es un mecanismo que puede estar presente y que por lo tanto podría estar relacionado con la agresividad en la que se presenta este cáncer.

Detectar microsatélites nos puede ayudar a mejorar los tratamientos

¡Aquí entraremos a un mundo molecular interesante! Se ha observado que, a medida que se eleva el grupo de riesgo en una puntuación de Gleason, se incrementa la frecuencia de alteraciones genéticas entre las que destacan mutaciones puntuales en los genes asociados a la MMR. Precisamente, la causa de inestabilidad por microsatélites se debe a la alta incidencia de mutaciones en células malignas, especialmente cuando el paciente presenta metástasis con puntuaciones en Gleason altos. Por lo tanto, es necesario detectar de dicha inestabilidad genética para complementarlo con una estrategia de acción que es la inmunoterapia.

La inmunoterapia al combate de la enfermedad

La inmunoterapia es una técnica prometedora que utiliza el sistema inmunológico del cuerpo para combatir enfermedades, incluido el cáncer. Sin embargo, enfrenta desafíos como la falta de estandarización y los resultados falsos negativos en pacientes con alteraciones en el ADN que son más complejas [4].



Uno de los avances más emocionantes en el tratamiento del cáncer es una proteína llamada PD-L1. Dicha proteína se encuentra en la superficie de las células cancerosas y en las del sistema inmunitario. Su trabajo es conectarse con el receptor PD-1 en las células T, que son las encargadas de defendernos, para hacer que estas células se detengan y no ataquen (figura 1).

En CaP, cantidades más elevadas de PD-L1 están relacionadas con un peor pronóstico, incluyendo un estadio tumoral avanzado y la presencia de recaídas. Es entonces cuando el CaP deja de responder a tratamientos que antes eran efectivos, lo que se puede interpretar como que la enfermedad ha generado una resistencia, es decir, el cáncer sigue creciendo o reaparece a pesar del tratamiento.

Una solución prometedora

Para mejorar el tratamiento de pacientes con alto riesgo, se utilizan fármacos que bloquean la interacción entre PD-1 y PD-L1. Un ejemplo es el pembrolizumab, aprobado por la FDA, y este ayuda al sistema inmunitario a reconocer y atacar las células tumorales. Pembrolizumab pertenece a un grupo de medicamentos denominado anticuerpos monoclonales, esto quiere decir que tienen la capacidad de dirigirse a proteínas específicas (receptores) en la superficie de las células. De esa manera activa el sistema inmunológico del cuerpo para combatir las células cancerosas.

Microsatélites: más específica y menos invasiva

A pesar de su eficacia en muchos casos, la inmunoterapia no es universalmente efectiva y puede asociarse con efectos secundarios significativos. A diferencia de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia, que atacan tanto a células sanas como a malignas, la inmunoterapia ofrece una alternativa más específica y menos invasiva. La detección por inestabilidad de microsatélites puede ser esencial para seleccionar a los pacientes que más pro-

bablemente se beneficien de estos tratamientos. Además, la investigación continua busca mejorar la eficacia y reducir la toxicidad mediante la combinación de inmunoterapias con otras modalidades de tratamiento [5].

Búsqueda de errores moleculares

¿Pero, de qué manera se puede detectar la inestabilidad por microsatélites? Imagina que queremos hacer muchas copias de una pequeña sección de tu ADN. Posteriormente comparamos esas copias de ADN contra una referencia, la cual equivaldría a una célula sana. Aquí los científicos pueden ver si hay diferencias en los microsatélites, lo que indicaría presencia de una inestabilidad. A este proceso se llama en inglés *polymerase chain reaction* (PCR), dada por un termociclador, un equipo el cual calienta y enfría la muestra de ADN en ciclos. Esto permite que con la ayuda de enzimas especializadas realicen muchas copias de la sección del ADN.

Ahora bien, el siguiente objetivo es separar fragmentos de ADN según su tamaño, como si pasáramos el ADN por un colador. Este colador se compone de un gel, el cual se aplica una corriente eléctrica. Los fragmentos más pequeños se mueven más rápido y los más grandes se mueven lentos a través de ese gel. Al ver la distancia que recorren los fragmentos, los científicos pueden detectar diferencias entre el ADN normal y el ADN tumoral. Si hay fragmentos que no coincidan con las referencias, se sugiere que existe una inestabilidad en los microsatélites.

De microsatélites hasta la clínica humana

Todos estos estudios comprueban que a mayor puntuación Gleason, existe una mayor alteración genómica en CaP. Por lo que al estudiar si un cáncer tiene inestabilidad por microsatélites puede ayudar a seleccionar el tratamiento, generando así una medicina personalizada.

Nos queda claro que aún se necesitan investigaciones para explorar las relaciones que existe entre el sistema inmunológico y la inestabilidad de microsatélites como una herramienta predictora de respuesta contra el cáncer. Sin embargo, los avances moleculares están cada vez más cerca de grandes descubrimientos para la clínica.

Agradecimientos

Conahcyt Ciencia Básica y de Frontera 2023-2024 (CBF2023-2024-2702).

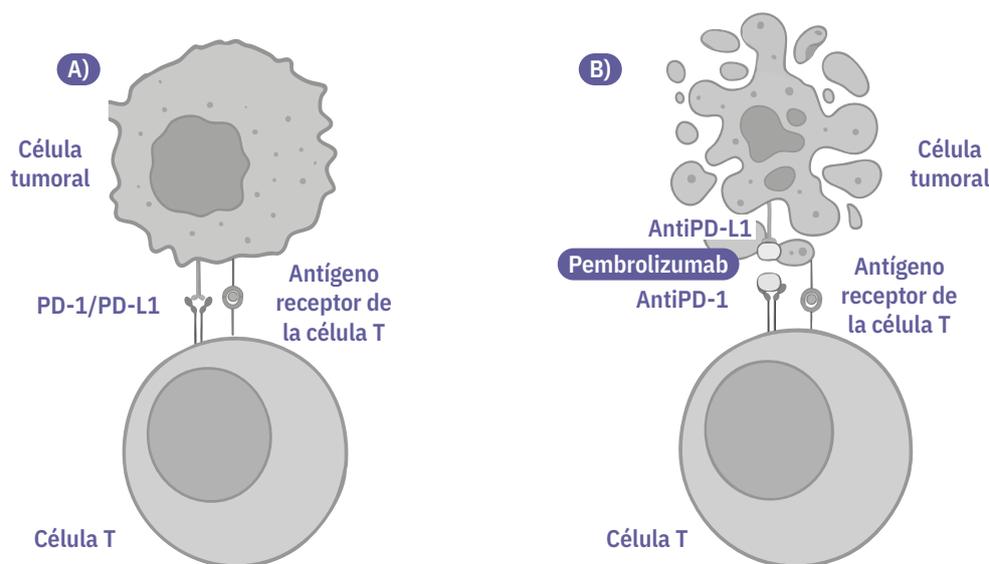


Figura 1. Mecanismo de acción de pembrolizumab en cáncer. A) Unión de receptor-ligando de muerte celular programada (PD-1/PD-L1), esta acción evita que la célula T destruya a la célula tumoral. B) Bloqueo de la unión anti-PD-1 o anti-PD-L1 permite que la célula T destruya la célula tumoral. Elaborado en Biorender.

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229-63.
2. Morera PB, Araya CC. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Medicina Legal de Costa Rica* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 17];34(1). Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/mlcr/article/view/48/193>
3. Sedhom R, Antonarakis ES. Clinical Implications of Mismatch Repair Deficiency in Prostate Cancer. *Future Oncology* [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2024 Jul 21];15(20):2395-411. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/fon-2019-0068>
4. Want MY, Bashir Z, Najjar RA. T Cell Based Immunotherapy for Cancer: Approaches and Strategies. *Vaccines* [Internet]. 2023 Apr 13 [cited 2024 Oct 4];11(4):835. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/4/835/htm>
5. Styk J, Pös Z, Pös O, Radvanszky J, Turnova EH, Buglyó G, *et al.* Microsatellite instability assessment is instrumental for Predictive, Preventive and Personalised Medicine: status quo and outlook. *EPMA Journal* [Internet]. 2023 Jan 25 [cited 2024 Jun 17];14(1):143-65. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13167-023-00312-w>

Cecilia Rico Fuentes Doctorado en Biociencias, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

José Miguel Moreno Ortiz Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Jorge Adrián Ramírez de Arellano Sánchez Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: adrian.ramirez@academicos.udg.mx