

Tamoxifén y carcinogénesis en el endometrio

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en la mujer. Se estima que en la Unión Americana ocurren cerca de 200,000 casos nuevos por año y en aproximadamente 10 al 15 por ciento de los casos existen factores genéticos de predisposición. Los genes principalmente involucrados son p53, BRCA1, BRCA2 y el de la Ataxia Telangiectásica (ATM). El gen p53 es el guardián del genoma y es un gen supresor tumoral que se encuentra mutado en la mayoría de las neoplasias que se presentan en el humano. Es el responsable del Síndrome Li-Fraumeni, el cual, además de otras neoplasias, presenta cáncer de mama. Los genes BRCA1 y BRCA2 no sólo tienen un papel supresor tumoral sino que además intervienen en la reparación del daño que los agentes mutagénicos ocasionan al DNA, particularmente el debido a la radiación. Sus mutaciones son más frecuentes en la población judía de origen Azkhenazi y predisponen no sólo a cáncer de mama sino también a cáncer de ovario. La Ataxia Telangiectásica es una entidad autosómica recesiva cuyos homocigotos afectados presentan inestabilidad cromosómica y susceptibilidad a distintas neoplasias. Las mujeres heterocigotas (portadoras) también presentan predisposición al cáncer de mama. El gen mutado en la ATM no cumple cabalmente su interacción con p53 y con su importante papel en la reparación del daño al DNA.

Además de los factores genéticos hay otros factores endocrinos importantes asociados con el incremento en la frecuencia del cáncer de mama. Los más relevantes son edad temprana de la menarquia, menopausia tardía, nuliparidad y primer embarazo a una edad superior a los 30 años. Por otra parte, la obesidad y factores ambientales tales como la dieta rica en grasas y la falta de ejercicio también incrementan el riesgo de presentar cáncer de mama.

Para la selección de la terapia endocrina debe determinarse la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona en el tejido tumoral. En estos casos la droga de elección es el antiestrógeno tamoxifén, un derivado del trifetileno. Este agente compite con el estradiol por los sitios de unión al receptor, es translocado al núcleo y provoca un efecto citostático deteniendo las células en la fase G1 del ciclo celular. Si bien los efectos colaterales del tamoxifén son

mínimos y sólo se presentan en cerca del 10% de las pacientes, está bien establecida la asociación de este tratamiento con una elevada incidencia de cáncer de endometrio, pero los mecanismos moleculares subyacentes a esta asociación no habían podido dilucidarse.

Se conocía que los estrógenos tienen un papel etiológico fundamental en la aparición del cáncer de endometrio¹ ya que la mayoría son adenocarcinomas dependientes de estrógenos. Estos, al unirse a los receptores α y β regulan la transcripción de genes blanco en los distintos tejidos. El problema surgió al reconocerse que el tamoxifén tiene una actividad estrogénica parcial en el útero. En este sentido, el reciente trabajo de Wu y colaboradores² reviste notable interés.

Estos autores investigaron mediante microarreglos, los perfiles de expresión génica de células epiteliales procedentes de carcinomas de endometrio bajo tratamiento con estrógenos o con tamoxifén. Los microarreglos revelaron que los estrógenos y el tamoxifén regulan la transcripción de conjuntos de genes que tienen distintos patrones de expresión pero que presentan alguna sobreposición: los estrógenos regulan 97 genes mientras que el tamoxifén lo hace en 114; de éstos, sólo 35 son regulados tanto por los estrógenos como por el tamoxifén. Esto demuestra que la acción regulatoria de este medicamento debe incluir algunos genes que también son blanco de los estrógenos pero otros que son exclusivos de esta substancia.

De los genes seleccionados por los autores para estudiar los diferentes niveles de regulación, sólo el factor similar al eritroide de Kruppel (EKLF, por sus siglas en inglés), PAX2 y la proteinquinasa C α (PKC α), aumentaron su expresión cuando las células tumorales fueron tratadas con tamoxifén o con estrógenos. Se obtuvieron resultados similares en las células normales para los genes EKLF y PKC α , pero lo más llamativo fue que la expresión de PAX2 no se modificó.

Con el objetivo de precisar el papel de PAX2 en la carcinogénesis del endometrio los autores transplantaron células tumorales en las cuales se sobreexpresaba o se suprimía PAX2 a ratones atímicos y observaron que en los animales en los que se sobreexpresaba el gen el crecimiento tumoral era mayor, mientras que en los que se suprimía PAX2,

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado postal 12-951, México, D.F. C.P.03020.

mediante RNA de interferencia (siRNA), la estimulación del crecimiento tumoral por los estrógenos o por el tamoxifén estaba notablemente disminuido. Estos experimentos demuestran claramente que PAX2 es el elemento clave mediante el cual los estrógenos y el tamoxifén estimulan el crecimiento tumoral de las células endometriales.

Para clarificar el mecanismo de este efecto los investigadores analizaron la expresión de los receptores α de estrógenos y de PAX2 en los microarreglos de las muestras de carcinomas de endometrio y encontraron una fuerte correlación positiva en la expresión de los dos genes. Procedieron entonces a estudiar el estado de metilación del promotor del gen PAX2 en 53 muestras de carcinoma de endometrio y en 19 muestras de endometrio normal. Los hallazgos fueron sorprendentes: en el tejido normal el promotor de PAX2 estaba hipermetilado, por consiguiente el gen está inhibido, mientras que en el tejido tumoral el promotor está hipometilado y por lo mismo, PAX2 está activo.

Con frecuencia se piensa que la hipermetilación es más importante en el desarrollo del cáncer que la hipometilación. Este concepto, sin embargo, está cambiando en los últimos años.³ Por otra parte, es importante señalar que PAX2 aumenta su expresión en otras neoplasias tales como el nefroblastoma o tumor de Wilms,⁴ un tumor renal de origen embrionario que

tiene importante componente genético, en cáncer de mama,⁵ en cáncer de ovario, próstata, colon y en otras neoplasias.⁶

Los hallazgos relacionados con el gen PAX2 abren nuevos caminos de investigación, principalmente los encaminados a esclarecer los mecanismos de la hipometilación, y permitirán desarrollar en el futuro drogas más eficaces y seguras para el tratamiento del cáncer.

Referencias

1. **Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P.** Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2001;943:296-315.
2. **Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, et al.** Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 2005; 438:98-987.
3. **Feinberg AP, Tycko B.** The history of cancer epigenetics. *Nature Rev Cancer* 2004;4:143-153.
4. **Dressler GR, Douglas EC.** Pax-2 is a DNA-binding protein expressed in embryonic kidney and Wilms tumour. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1179-1183.
5. **Silberstein GB, Dressler GR, Van Rom K.** Expression of the PAX2 oncogene in human breast cancer and its role in progesterone-dependent mammary growth. *Oncogene* 2002;21:1009-1016.
6. **Muratovska A, Zhou C, He S, Goodyer P, Eccles MR.** Paired-box genes are frequently expressed in cancer and often required for cancer cell survival. *Oncogene* 2003;22:7989-7997.