

## BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

DIMAS E. HERNÁNDEZ

CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA Y TERAPÉUTICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS

### RESUMEN

La biología del cáncer de mama es actualmente imprescindible para poder entender su comportamiento y las estrategias terapéuticas actuales. En este artículo se describe la carcinogénesis, la secreción autocrina y paracrina junto a los factores de crecimiento, genes supresores, oncogenes, HER-2, el receptor de estrógeno, la vía de señalización mTOR, la angiogénesis, la invasión y metástasis, la letalidad sintética y las células del estroma. Después de haber descrito los aspectos más relevantes, podemos desarrollar el siguiente esquema referente al proceso de carcinogénesis: factores de riesgo (herencia, estrógenos endógenos y exógenos, carcinógenos físicos y químicos) → ADN + errores espontáneos durante su replicación + ↓ actividad genes supresores + ↑ actividad oncogenes → célula iniciada (factores promotores: estrógenos + factores de crecimiento + angiogénesis) → fenotipo neoplásico → heterogeneidad e inestabilidad genética + interacción recíproca con las células del estroma → invasión y metástasis. Se puede concluir, que existen grandes avances en la biología del cáncer de mama que permitirán tratamientos más selectivos para beneficio de las pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Biología, cáncer, mama, genes, receptores

### SUMMARY

Actually, it is necessary the knowledge of the biology of the breast cancer in order to understand the behavior of the cell and the therapeutic modalities developed. In this paper it is described: carcinogenesis, the autocrine and paracrine secretion along with the growth factors, suppressor genes, oncogenes, mTOR pathway, the angiogenesis, the invasion and metastasis, the synthetic lethality and the stromal cells. After the basic aspects were described, a scheme of the process of carcinogenesis of the breast cancer was developed: the risk factors (inheritance, endogenous and exogenous estrogens, chemical and physical carcinogens) → DNA + spontaneous mistakes during the replication + ↓ activity of suppressor genes + ↑ activity of oncogenes → initiated cell (promoter factors: estrogens + growth factors + angiogenesis) → neoplastic phenotype → heterogeneity and genetic instability + stromal cells → invasion and metastasis. It can be concluded that there are great advances in the biology of breast cancer which allow the use of more selective treatments for the benefits of our patients.

**KEY WORDS:** Biology, cancer, breast, genes, receptors

---

Recibido: 26/03/2016 Revisado: 05/04/2016  
Aceptado para publicación: 15/05/2016

---

---

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Escuela José María Vargas, San José, Caracas, telefax: 0212-5629928.  
E-mail:dimas78@hotmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l conocimiento de la biología del cáncer de mama (CM) ha alcanzado un gran desarrollo en los últimos años, debido a los importantes avances en las técnicas de biología molecular las cuales han permitido descifrar las múltiples interacciones entre ligando, receptores, vías de señalización, genes supresores y oncogenes. Para los médicos clínicos es difícil tener acceso a toda esta información y poder asimilarla, sin tener en su formación los conocimientos necesarios en el área de la biología celular y molecular. Por estas razones, se tomó como objetivo el desarrollar un manuscrito sobre la biología celular del CM, realizado de una manera didáctica, aclarando los conceptos básicos, para que sirva como material de instrucción para los médicos que realizan su especialización en un área de la oncología. El trabajo está dividido en los siguientes tópicos: carcinogénesis, secreción autocrina, paracrina y factores de crecimiento, genes supresores, oncogenes, HER-2, el receptor de estrógeno, la vía de señalización mTOR, la angiogénesis, la invasión y metástasis, la letalidad sintética y las células del estroma. Espero que este trabajo sea útil y cumpla su objetivo de colaborar con la formación de nuestros médicos especialistas.

### CARCINOGENÉISIS

Es el mecanismo mediante el cual se originan las neoplasias, y en este proceso debemos definir dos conceptos: iniciación y promoción. En la iniciación ocurre una alteración irreversible de la estructura molecular del ADN nativo, esta alteración puede deberse a una unión covalente entre el ADN y el iniciador y/o uno de sus metabolitos, o también, a una distorsión de la estructura del ácido nucleico. Además, en

este proceso se pueden causar rupturas en las cadenas y/o defectos en la capacidad de reparar el ADN; sin embargo, a pesar de estos cambios estructurales, ellos solos no son suficientes para la transformación neoplásica. En la promoción, un agente promotor es aquel que altera la expresión genética de la célula; entre ellos se incluyen: hormonas, drogas, productos biológicos, etc., estos agentes no actúan directamente sobre el material genético sino que afectan su expresión. El mecanismo involucrado incluye la interacción con receptores de membrana, citoplasmáticos, o proteínas nucleares. De acuerdo con estas definiciones, un carcinógeno completo ejerce actividad iniciadora y promotora, mientras que uno incompleto solo ejercerá función iniciadora alterando en forma irreversible el ADN o función promotora sobre su expresión. Con referencia al CM, el estrógeno a través de su metabolismo origina productos genotóxicos, y es capaz de ejercer su actividad como carcinógeno completo; en cambio, la progesterona y la prolactina, actúan como carcinógenos incompletos porque actúan en la promoción de la célula iniciada. Durante cada ciclo menstrual, el estrógeno normalmente estimula la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama. Si el embarazo no ocurre, bajan los niveles de estrógeno y estas células mueren. Este hecho significa que la mujer tiene cientos de ciclos similares en un período de 40 años entre la pubertad y la menopausia. En algún momento de estos ciclos puede ocurrir algún error en la replicación del ADN originando mutaciones. Si alguna de estas mutaciones espontáneas ocurre en genes involucrados en la mitosis y/o en el control del crecimiento celular, esto puede conducir a la aparición de cáncer. Además, el estrógeno es capaz de aumentar la proliferación de estas células mutadas expresándose el fenotipo neoplásico <sup>(1,2)</sup>.

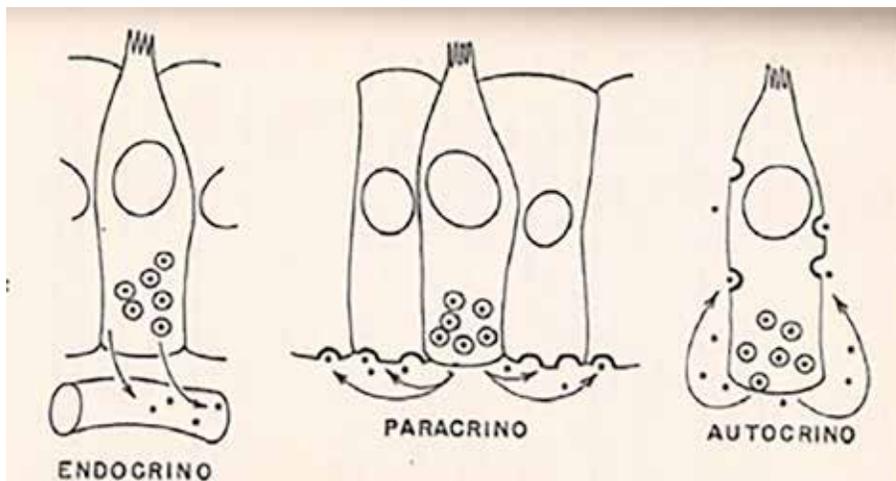
## SECRECIÓN AUTOCRINA Y PARACRINA FACTORES DE CRECIMIENTO

Una de las características que define a la célula tumoral es el control autocrino en su crecimiento. En este caso, la célula tumoral produce factores de crecimiento que actúan sobre receptores en la misma célula, esto conlleva a que el crecimiento tumoral sea independiente de la administración exógena de factores de crecimiento. Además, podemos observar un control paracrino, en el cual el factor de crecimiento liberado por la célula tumoral actúa sobre las células vecinas las cuales poseen los receptores de membrana adecuados para ser estimulados por los factores liberados (Figura 1). Entre los factores de crecimiento secretados por la célula tumoral del CM y que ejercen un control autocrino podemos mencionar: el factor similar a la insulina, la prolactina, el factor liberador de la hormona de crecimiento (GhRH), el factor epidérmico de crecimiento (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento (TGF). Estos factores también

pueden ejercer un control paracrino en las células vecinas. Referente a los factores de crecimiento podemos decir que ellos actúan sobre receptores de membrana específicos, y esta interacción activa vías de señalización corriente abajo que llegan al núcleo, promueven la síntesis de ARN mensajero el cual se encarga de la síntesis de proteínas responsables del crecimiento y proliferación de la célula tumoral <sup>(1,3)</sup>.

## GENES SUPRESORES

Los genes supresores ejercen una función vital para mantener la integridad del genoma y evitar que células mutadas proliferen. Estos genes son capaces de inducir la apoptosis de la célula alterada y controlar en diversos puntos el buen funcionamiento del ciclo celular. La alteración de estos genes supresores, predominantemente por mutaciones, elimina este mecanismo de protección y favorece la proliferación de las células mutadas lo cual conduce al desarrollo de las neoplasias. La proteína del retinoblastoma (pRb) fue el primer gen supresor descrito, es responsable del control de la apoptosis, y se



**Figura 1.** Representación de la secreción autocrina, paracrina y endocrina. Las sustancias reguladoras se muestran en forma latente dentro de la célula. Las áreas semicirculares gruesas sobre la membrana representan los receptores <sup>(1)</sup>.

encuentra mutado en el 30 % de las pacientes con CM. El gen p53 es un gen supresor que se encuentra mutado en el 20 % a 30 % de las pacientes con CM. Se ha llamado el “guardián del genoma” y detiene el ciclo celular, en caso de una mutación, en dos puntos de control; el paso de la fase de G1 a S o G2 a M. Inicialmente el p53 activa las enzimas de reparación del ADN; si el daño no puede ser reparado, entra la célula en un proceso de apoptosis o senescencia. Este gen, tiene mayor afinidad por los promotores de los genes de reparación del ADN que por los promotores de los genes proapoptóticos, primero se activa la reparación del ADN, sino es efectiva, se activan los genes proapoptóticos (Figura 2). Existe un síndrome hereditario, el Li-Fraumeni, en el cual se encuentra mutado el gen p53, y estos pacientes tienen una elevada predisposición para desarrollar CM, sarcomas, leucemias y tumores cerebrales. Los genes BRCA, son genes supresores que están relacionados con el aumento del CM en familias que presentan mutaciones de ellos. El BRCA1 se encuentra localizado en el cromosoma 17 y en él se han descrito más de 200 mutaciones. Entre un 50 % y 85 % de las

pacientes con mutaciones del BRCA1 desarrolla a lo largo de su vida CM. Las hebreas Askenazi tienen mutaciones en el BRCA1 en 1 de cada 40 mujeres; en cambio, en la población general es de 1 de cada 500 mujeres. La frecuencia del BRCA1 mutado es 10 % a 20 % de las pacientes con CM. El BRCA2 se encuentra ubicado en el cromosoma 13 y en él se han descrito aproximadamente 100 mutaciones, el riesgo de desarrollar CM es similar a las mutaciones del BRCA1; así como, la frecuencia de mutaciones en las hebreas Askenazi; en cambio, su frecuencia es menor en la población general (1:800). El PALB2 (*Partner and Localizer of BRCA2*) es un gen supresor cuya relación con el CM se estableció en el año 2007. Se encuentra ubicado en el cromosoma 16 y su proteína interactúa en el núcleo con la proteína del BRCA2 y favorece la localización y acumulación estable del BRCA2. El PALB2 se encarga de reparar la doble cadena dañada del ADN o sea “mantiene el genoma”. La mutación de este gen favorece el desarrollo de CM hereditario, ha sido detectado en el 1 % de las pacientes con CM en Finlandia y en un 6 % de los CM en Canadá. El PALB2 no ejerce un riesgo de CM tan alto como los BRCA. Estudio en 362 mujeres provenientes de 154 familias que tenían mutación del PALB2, mostraron un riesgo de CM de 33 %, sin historia familiar de CM, y de un 58 % con historia familiar. Actualmente, se está considerando el PALB2 como el BRCA3. El PTEN es un gen supresor que ejerce una regulación negativa en la vía de señalización mTOR, cuando pierde su función este gen, se activa esta vía de proliferación. Se encuentra mutado en el 2 % a 3 % de las pacientes con CM y en el síndrome de Crowden, en el cual existe una predisposición para desarrollar CM y tiroides. El gen supresor P27 y Skp2 se encuentran mutados en el 1 % de las pacientes con CM, y su función normal radica en retardar la progresión del ciclo celular<sup>(4-6)</sup>.



**Figura 2.** El gen supresor p53: activación y funciones.

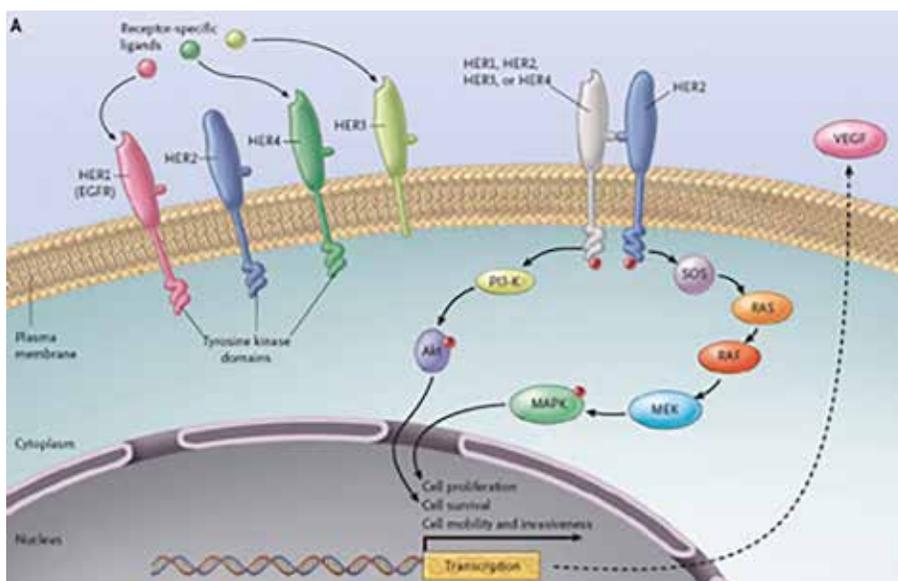
## ONCOGENES

Los oncogenes son secuencias del ADN capaces de originar transformación neoplásica, el término protooncogén ha sido creado debido a que existen secuencias en el genoma humano que requieren de un mecanismo de activación para transformarse en oncogén. Posiblemente estos protooncogenes ejercen su influencia durante el desarrollo embrionario, y al terminar este proceso, dejan de ejercer alguna función. Se han descrito 5 mecanismos que son capaces de producir la activación de los protooncogenes celulares. El primer mecanismo produce la expresión exagerada de un protooncogen debido a la adquisición de un nuevo promotor de la transcripción y esta activación se mide por el aumento del nucleótido codificado por la secuencia. El segundo mecanismo se refiere a un incremento en el número de copias de la secuencia, tal es el caso de la amplificación del *c-myc*. El tercer mecanismo es el incremento de la transcripción, por tanto aumenta el producto del gen debido a secuencias adyacentes al protooncogen que pueden actuar como facilitadores de la transcripción. El cuarto mecanismo es una translocación de la secuencia del protooncogen a otro sitio del ADN, lo cual conlleva a un cambio en los nucleótidos producidos con propiedades diferentes. El quinto mecanismo implica una mutación a nivel del protooncogen lo cual le imprime funciones diferentes. El oncogen *c-myc* se encuentra ubicado en el cromosoma 8, esta secuencia codifica una fosfoproteína nuclear que actúa en proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Se encuentra amplificado en el 15 % a 25 % de las pacientes con CM y hay evidencias de que establece un peor pronóstico. Los genes de las ciclinas D1 y E también se consideran oncogenes, están ubicados en el cromosoma 11 y su función es controlar el paso de la célula de la fase G0 al ciclo celular. Los productos de estos genes fosforilan e inactivan la proteína

del retinoblastoma eliminando la función de un gen supresor que vigila las alteraciones de las células durante la fase S de síntesis del ADN. Se encuentran amplificados en el 10 % a 20 % de las pacientes con CM; y en un estudio retrospectivo, se demostró un peor pronóstico en aquellas pacientes con el gen de la ciclina E amplificado<sup>(7,8)</sup>.

## HER-2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

El HER-2 es un oncogén que pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico, se encuentra ubicado en el cromosoma 17 y está amplificado y sobre expresado en el 30 % de las pacientes con CM. La familia de los factores de crecimiento epidérmico está compuesta por 4 receptores de membrana asociados a la tirosina-quinasa, los 4 poseen un dominio extracelular que sirve de ligando, uno transmembrana y otro intracelular que tiene actividad tirosina-quinasa. El HER-2 se puede dimerizar con cualquiera de los 3 receptores de membrana, y al dimerizarse, fosforila la tirosina-quinasa e inicia señales de transducción corriente abajo que activan las MAP-quinasas (quinasas activadas por mitógenos), la vía de la mTOR y otras vías responsables de la proliferación, sobrevivencia, movilidad, invasividad y apoptosis de la célula. Estas vías están estrechamente reguladas para prevenir el crecimiento incontrolado (Figura 3). La sobreexpresión del HER-2 se evalúa por técnicas inmunohistoquímicas, las cuales miden la cantidad de proteínas presentes, y la amplificación se estudia a través de la hibridación y fluorescencia *in situ* que cuantifica las copias del gen. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor HER-2 y el pertuzumab es otro monoclonal que impide la dimerización del HER-2 con otros receptores. El lapatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa con lo cual se impide la señalización corriente abajo del

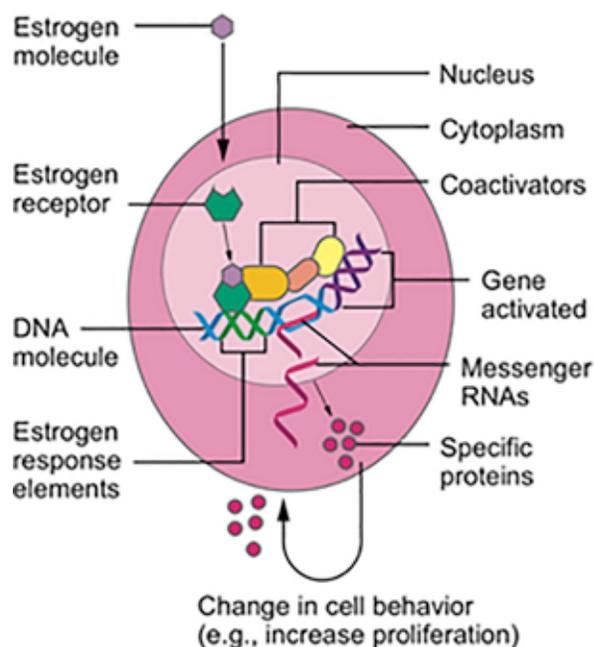


**Figura 3.** La familia de los receptores HER: su interacción y vías de señalización <sup>(9)</sup>.

HER-2. Estos 3 medicamentos se han aprobado para el tratamiento del CM que sobre expresa el receptor HER-2 <sup>(9)</sup>.

**RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE)**

Los RE son un grupo de proteínas localizadas en el interior de la célula, las cuales son activadas por el estrógeno. Existen 2 clases de RE: RE nucleares ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y los RE de membranas. Los RE  $\alpha$  y  $\beta$  son codificados por genes independientes. Una vez activado el receptor por el estrógeno, forman un complejo que se acopla en diferentes genes del ADN junto a varios cofactores. Esta unión activa la síntesis de ARN mensajeros y por consiguiente la síntesis de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria (Figura 4). Durante estos procesos se pueden generar errores en el ADN, que si no se corrigen pueden originar CM. Además, el metabolismo del estrógeno genera productos genotóxicos que pueden actuar como carcinógenos en la célula



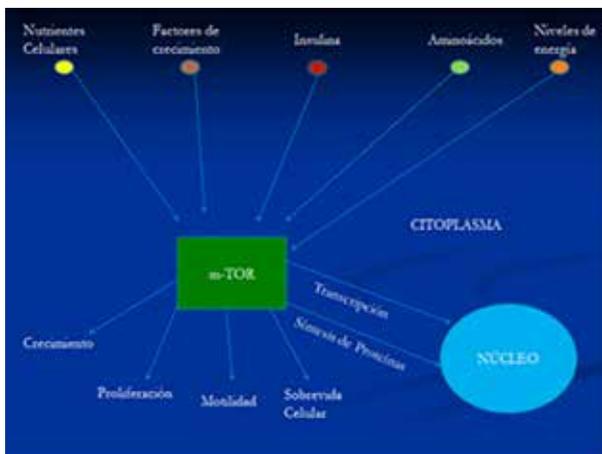
Artwork by Jeanne Kelly, © 2010.

**Figura 4.** El receptor de estrógeno: activación y funciones <sup>(10)</sup>.

de la glándula mamaria. Los RE se encuentran sobre expresados en el 70 % de las pacientes con CM, y esto hecho le confiere a estas pacientes un mejor pronóstico; además, permite el uso de la terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromataza los cuales constituyen uno de los tratamientos más efectivos para este grupo de pacientes <sup>(10,11)</sup>.

### **mTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)**

La mTOR es una vía de señalización muy importante en la célula, la cual es activada por la insulina, aminoácidos (principalmente leucina), factores de crecimiento, ácido fosfatídico y estrés oxidativo. Una vez activada la mTOR, se producen señales de transducción corriente abajo responsables del incremento de la síntesis de proteínas, metabolismo, proliferación, crecimiento y supervivencia celular. Esta vía está controlada por el gen supresor PTEN, por lo tanto si este gen muta, se incrementan todas las señales de transducción de esta vía (Figura 5). La mTOR interactúa con el RE, y se ha descrito un novedoso mecanismo de resistencia al



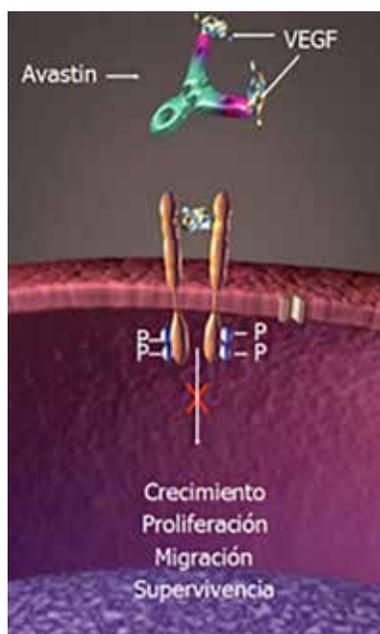
**Figura 5.** Vía de señalización mTOR: activación y funciones.

tratamiento hormonal debido a una señalización aberrante a nivel de la mTOR. Un sustrato de la mTOR, la S6 quinasa 1, fosforila y bloquea la activación del dominio 1 del RE. Actualmente se ha desarrollado el everolimus, el cual es capaz de inhibir la mTOR, y de esta manera revertir la resistencia al tratamiento hormonal <sup>(12,13)</sup>.

### **ANGIOGÉNESIS**

La angiogénesis es el proceso fisiológico que origina nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes. Hay que diferenciar la angiogénesis de la vasculogénesis, esta última es el proceso de formación de vasos sanguíneos *de novo* a partir de las células del mesodermo. La angiogénesis fisiológica se observa en los procesos de cicatrización y durante el desarrollo embrionario; además, durante breves períodos puede ocurrir angiogénesis en el cuerpo lúteo, testículo, riñón, retina, piel y glándula salival. Pruebas inmunológicas, como las intradermoreacciones, son capaces de producir angiogénesis. La relación entre la angiogénesis y el desarrollo del tumor se planteó en el año 1971 cuando se observó que células tumorales implantadas en la córnea de un conejo eran capaces de dirigir la neo-vascularización hacia las células tumorales. Trabajos recientes han demostrado que los tumores son angiogénesis-dependientes, pudiendo enunciarse el siguiente concepto: “cada incremento de la masa tumoral debe ser precedido por neo-vascularización que converge sobre el tumor”, angiogénesis precede a la tumorigénesis. En el proceso de angiogénesis ocurre una “migración direccional de las células endoteliales” amplificada por la heparina; posteriormente ocurre una lisis de la membrana basal de las vénulas mediada por el plasminógeno y las colagenasas liberadas por las células endoteliales; luego ocurre la formación de pequeños “procesos vellosos”, migración, síntesis de ADN y mitosis de las células endoteliales; finalmente se forma el lumen, las ramas y las

anastomosis originando un “asa” por la cual se establece la circulación. Si se logra frenar el proceso de angiogénesis, debemos detener el crecimiento del tumor. La célula tumoral es capaz de producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual ejerce un control autocrino y paracrino. El VEGF, unido a su receptor, es capaz de promover crecimiento, proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial (Figura 6). El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que se une e inhibe la actividad biológica del VEGF. Este anticuerpo ha sido aprobado para ser usado en combinación con la quimioterapia en el tratamiento del CM; sin embargo, hasta ahora solo se ha obtenido aumento de la sobrevida libre de progresión sin modificación de la sobrevida global <sup>(14)</sup>.



**Figura 6.** Interacción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con su receptor: funciones e inhibición por el bevacizumab. (Cortesía laboratorio Roche).

## INVASIÓN Y METÁSTASIS

El proceso de invasión y metástasis es muy complejo porque la célula que metastatiza debe tener la capacidad de desprenderse del tumor, alcanzar la vía linfática o sanguínea, escapar de los macrófagos tisulares y circulantes, llegar a un sitio “propicio” para su desarrollo, salir del lecho capilar para crecer e inducir el proceso de angiogénesis. En este proceso cobra mucha importancia la cathepsina D y las elastasas, las cuales son responsables de la degradación de la matriz extracelular y membranas basales, y este evento favorece la invasión de la célula tumoral. Se ha demostrado que ambas enzimas se encuentran amplificadas en aproximadamente un 5 % a 10 % de las pacientes con CM. Un concepto muy importante en el proceso de metástasis es: “La semilla necesita de un buen terreno para desarrollarse”, esto significa que no todos los tumores dan buenas semillas (células con potencial metastásico), ni todos los órganos son buen terreno para que ellas puedan crecer. Con referencia a esta última observación, en modelo experimental de melanoma en conejos, si se trasplanta tejido pulmonar en el músculo sóleo de las patas traseras, las metástasis del melanoma van a los pulmones y al tejido pulmonar trasplantado en el músculo sóleo. Esta experiencia refuerza el concepto de “semilla y terreno adecuado”, y elimina el concepto de que las metástasis se desarrollan en los tejidos donde llega el mayor flujo sanguíneo. Otra característica relevante del proceso metastásico es el concepto de “heterogeneidad e inestabilidad fenotípica”. Existen evidencias que en un tumor específico hay diferentes células que difieren en términos de su antigenicidad, cariotipo, sensibilidad a drogas, velocidad de crecimiento, productos metabólicos y capacidad de metastatizar. Las células con ese potencial de metastatizar son muy inestables fenotípicamente y se encuentran en equilibrio con las otras células tumorales; si ese equilibrio se pierde (pérdida de subpoblaciones celulares),

se generan nuevas variantes de células tumorales. La generación de metástasis no es un proceso al azar, en un tumor existe solo un pequeño grupo de células que tiene la potencialidad de originar metástasis, y también se sabe que el tamaño y la longevidad del tumor no son pre-requisitos para el desarrollo de la heterogeneidad tumoral. En este proceso de heterogeneidad tumoral e inestabilidad fenotípica, se ha descrito una mayor capacidad de error en la replicación del ADN asociado a deficientes mecanismos de reparación y a la producción de factores que ejercen un efecto paracrino en las células vecinas. Con base a los conceptos emitidos, podemos describir la siguiente evolución de la célula tumoral: cuando ocurre un cambio en una célula, que le imprime independencia en su proliferación, adquiere ventaja sobre otras células y su heterogeneidad determina la presencia de células con potencialidad metastásica, las cuales mientras estén dentro del tumor mantienen un equilibrio, y en cierto modo mayor estabilidad fenotípica. Al liberarse las metástasis y sembrarse, su proliferación genera una gran diversidad de fenotipos hasta alcanzar un nuevo equilibrio, este equilibrio es muy frágil y puede alterarse fácilmente con la quimioterapia; las células sobrevivientes adquieren una nueva fase de inestabilidad que origina diversas variantes fenotípicas. En un tumor de 1 cm existen 1 000 millones de células, si el tratamiento elimina el 99 % de ellas, aún sobreviven 10 millones de células las cuales desarrollarán nuevas variantes fenotípicas más resistentes a los tratamientos<sup>(1,15)</sup>.

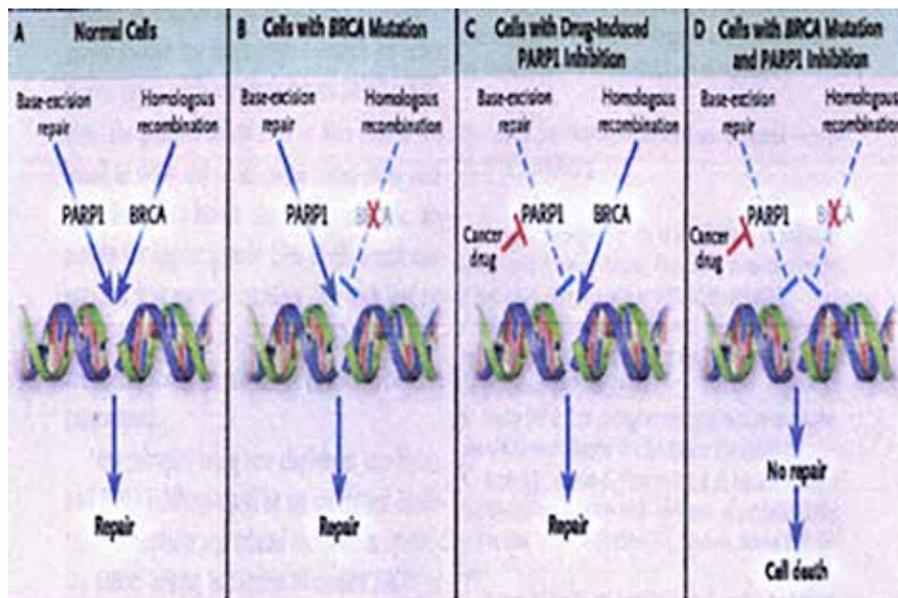
### **LETALIDAD SINTÉTICA**

El desarrollo de drogas que eliminen las células tumorales, sin dañar a otras células normales, es muy difícil por varias razones. En primer lugar, los oncogenes que se encuentran sobre-expresados en la célula tumoral están mutados, pero son discretamente diferentes a su contraparte normal, por lo tanto es muy difícil generar tratamientos

selectivos contra estos oncogenes sin hacer daño a los genes normales. En segundo lugar, es difícil restaurar farmacológicamente la actividad de los genes supresores mutados. Debido a estas dificultades, surgió la idea que la letalidad sintética podría ser útil en el desarrollo de terapia antineoplásica. Actualmente se dice que 2 genes se encuentran en letalidad sintética si la mutación en un solo gen no es letal para la célula, pero si lo es la mutación de ambos genes. Referente al CM, los genes supresores BRCA y el gen de la enzima poliadenosina-disfosfato-ribosapolimerasa1 (PARP1) se encuentran en letalidad sintética, y estos genes son responsables de la reparación del ADN e impiden la muerte celular. Si los BRCA están mutados, la PARP1 repara el ADN y la célula sobrevive, si los BRCA no están mutados y se bloquea la PARP1, los BRCA asumen la función de reparar el ADN. Ahora, si nos encontramos ante un CM con mutaciones de los BRCA e inhibimos la PARP1, no existe posibilidad de reparar el ADN y la célula muere (Figura 7). Esta modalidad de tratamiento se está ensayando actualmente con/sin la combinación de quimioterapia en las pacientes con CM que presentan mutaciones de los BRCA<sup>(16,17)</sup>.

### **CÉLULAS DEL ESTROMA**

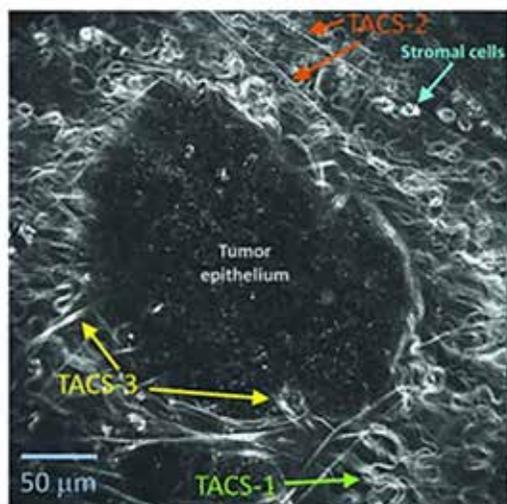
El estudio de las células del estroma es fundamental para comprender el crecimiento, proliferación, migración y metástasis de la célula tumoral. Existe una interacción bidireccional y recíproca entre las células del estroma y la célula tumoral. Ocurre reorganización de la matriz extracelular para promover la invasión, cambios en la expresión de las células del estroma, cambios en la expresión de los genes del estroma y cambios en la señalización hacia el estroma y desde el estroma. En el año 2002 se estableció un enlace entre la biología del estroma y la progresión del CM. Se encontró que las mamas densas tenían entre 2 a 6 veces incremento del riesgo de CM. En mamas densas,



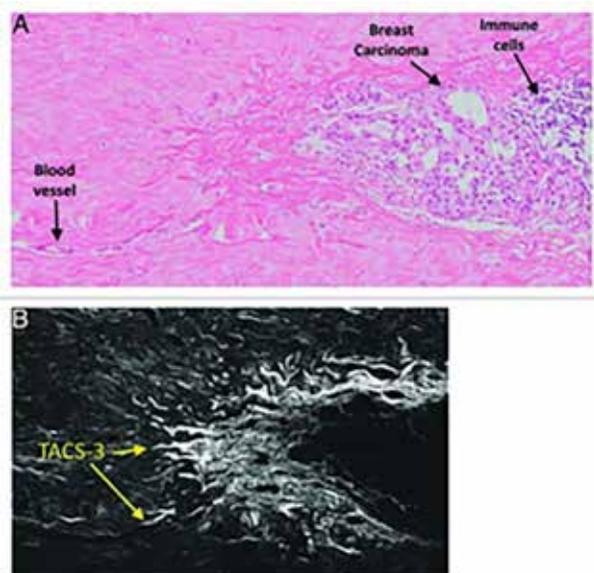
**Figura 7.** Letalidad sintética: interacción entre los BRCA y la PARP1 <sup>(17)</sup>.

aumenta la celularidad y el colágeno, y esto es un factor de recurrencia localizada después de la radioterapia, pero no de metástasis a distancia. TACS (*Tumor Associated Collagen Signatures*): hay evidencias en modelos animales de CM, que existe proliferación y reordenamiento de las fibras de colágeno promovido por los proteoglicanos expresados en fibroblastos activados. Se definen 3 formas de firmas de colágeno asociadas al tumor. La TACS 1 determina proliferación del colágeno y reordenamiento de sus fibras, el TACS 2 alineación de las fibras de colágeno y el TACS 3 ordenamiento en forma de “avenida” por donde se desplaza la célula tumoral. Estas firmas de colágeno promueven migración, invasión y metástasis. Estos estudios se han realizado utilizando técnicas ópticas, no lineales de alta resolución, en 2 y 3 dimensiones, las cuales permiten visualizar *in vivo* al colágeno

y sus interacciones en detalle. Aunque estas descripciones se han hecho en modelos animales, también ocurren en humanos (Figuras 8 y 9). Además del colágeno, tenemos que describir las células del estroma que interactúan con la célula tumoral. Fibroblastos: son capaces de favorecer la iniciación, angiogénesis, invasión y metástasis, también promueven resistencia a los tratamientos. La activación de los fibroblastos puede ocurrir por factores como el factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF $\beta$ ) secretado por la célula tumoral o por una disminución de la actividad supresora del p53 y el PTEN. Existen mutaciones del p53 en estas células, y otras del estroma, que pueden favorecer la progresión del tumor y las metástasis ganglionares. Hay evidencias que la depleción de la proteína activadora de fibroblastos, expresada en el estroma, es capaz de frenar el crecimiento tumoral; en cambio, el



**Figura 8.** Firmas del colágeno asociadas al tumor (TACS). TACS 1: proliferación y reordenamiento del colágeno. TACS 2: alineación. TACS 3: ordenamiento en forma de “avenida” <sup>(20)</sup>.



**Figura 9.** Alineación del colágeno en forma de “avenida” (TACS 3) para la invasión y metástasis. Coloración con hematoxilina y eosina muestran la migración de las células tumorales hacia el vaso sanguíneo <sup>(20)</sup>.

aumento de las metaloproteinasas, secretadas por los fibroblastos, son capaces de degradar la matriz extracelular y favorecer la progresión, invasión y la capacidad de originar metástasis por parte de la célula tumoral. Los fibroblastos pueden provocar resistencia a la quimioterapia secretando colágeno tipo I, el cual disminuye la captura del agente quimioterápico por parte de la célula tumoral; además, puede inducir resistencia al tratamiento hormonal alterando la función de la mitocondria en la célula tumoral. Macrófagos: liberan factores angiogénicos; además, quimosinas capaces de favorecer la adherencia, quimiotaxis, crecimiento y capacidad de metastazar de la célula tumoral. El MIF (*Macrophage migration Inhibitory Factor*) es sobre-expresado por los macrófagos del estroma, este MIF es capaz de promover interacciones entre las células del estroma y la célula tumoral. La infiltración de macrófagos en el estroma se asocia con disminución de la sobrevida. Los macrófagos tienen el mismo linaje que los osteoclastos, ambos se originan de los monocitos; por lo tanto, se podrían utilizar los bifosfonatos para inducir la apoptosis de los macrófagos, y de esta manera los bifosfonatos se podrían convertir en la primera droga efectiva para tratar el estroma. Células endoteliales: contribuyen con el crecimiento e invasión de las células tumorales, a través de la liberación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Leucocitos: La infiltración de leucocitos puede ocurrir en zonas focales de la capa mioepitelial del carcinoma *in situ*; esta infiltración, ocasiona ruptura de la capa lo cual promueve la invasión de las células tumorales. La infiltración de los linfocitos TCD4+ favorece el crecimiento tumoral; en cambio, la infiltración de los linfocitos TCD8+ y los linfocitos BCD20+ son indicadores de mejor pronóstico. La infiltración de los linfocitos NK ha arrojado resultados contradictorios. Adipocitos: son células claves para la carcinogénesis y progresión del tumor a través de la liberación

de citoquinas las cuales regulan la función sobre otras células, inducen activación de receptores de membrana, proliferación, diferenciación celular, quimiotaxis y crecimiento. Esto se lleva a cabo principalmente por la liberación de la interleuquina 6 y 8 proveniente de los adipocitos activados. El papel de los adipocitos en la progresión del CM puede explicar por qué la obesidad es un factor independiente de pronóstico negativo.

Perfil de expresión genética del estroma: se han descrito cambios que ocurren en los genes del estroma donde se desarrolla el CM. Existen aproximadamente 26 genes amplificadas en el estroma responsable de la interacción con la célula tumoral favoreciendo su desarrollo. Además, los cambios a nivel de estos genes ocurren en un 90 % en una fase temprana del desarrollo de la neoplasia (carcinoma ductal *in situ*); y han sido considerados predictores de pronóstico. Entre estos genes se encuentran aquellos que activan las metaloproteinasas encargadas de degradar la matriz extracelular, las quimosinas que favorecen adherencia y quimiotaxis; proteínas de la membrana, como la Sdc1 la cual participa en la proliferación y migración; y la caveolina la cual interviene en vías de señalización que disminuyen la actividad supresora de los genes p53 y PTEN. Finalmente, para algunos autores el perfil de expresión genética del estroma es un mejor predictor de la evolución de las pacientes con CM que el perfil de expresión genética de la célula tumoral <sup>(18-20)</sup>.

## CONCLUSIONES

Después de haber descrito los aspectos más relevantes de la célula tumoral y su estroma podemos desarrollar el siguiente esquema acorde con el proceso de carcinogénesis en CM: factores de riesgo (herencia, estrógenos endógenos y exógenos, carcinógenos químicos y físicos) → ADN + errores espontáneos durante la replicación + ↓ actividad de genes supresores

+ ↑ actividad de oncogenes → célula iniciada (factores promotores: estrógenos + factores de crecimiento + angiogénesis) → expresión del fenotipo neoplásico → heterogeneidad e inestabilidad genética + interacción con células del estroma → invasión y metástasis. Con este trabajo vemos los grandes avances y complejidad de la biología del CM, cuyo conocimiento es imprescindible para orientar terapias dirigidas con el objetivo de mejorar la sobrevida libre de progresión y finalmente la sobrevida global de las pacientes con CM.

## REFERENCIAS

1. Hernández DE. Principios básicos en cáncer. Archivos del Hospital Vargas. Caracas Venezuela: Editorial Sucre; 1985.
2. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(3):270-282.
3. Dickson RB, Lippman ME. Growth factors in breast cancer. *Endocr Rev.* 1995;16(5):559-589.
4. Buchholz TA, Weill MM, Story MD, Strom EA, Brock WA, McNeese MD. Tumor suppressor genes in breast cancer. *Radiat Oncol Investig.* 1999;7(2):55-65.
5. Sherr CJ. Principles of tumor suppression. *Cell.* 2004;116(2):235-246.
6. Antoniou AC, Casadel S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
7. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(5):502-511.
8. Keymarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1566-1575.
9. Hudis CA. Trastuzumab - mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.
10. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58(4):773-781.

11. Vadlmudi RK, Wang RA, Mazumdar A, Kim Y, Shin J, Sahin A, et al. Molecular cloning and characterization of PELP1, a novel human coregulatory of estrogen receptor alpha. *J Biol Chem.* 2001;276(41):38272-38279.
12. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2278-2287.
13. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-529.
14. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2039-2049.
15. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2814-2823.
16. Forg PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(12):123-134.
17. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality: A new direction in cancer drug development. *N Engl J Med.* 2009;361(12):189-191.
18. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(12):886-894.
19. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, Wang J. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(1-2):303-315.
20. Conklin MW, Keely PJ. Why the stroma matters in breast cancer: Insights into breast cancer patient outcomes through the examination of stromal biomarkers. *Cell Adh Migr.* 2012;6(3):249-260.