

La medicina traslacional en los tumores cerebrales pediátricos

Translational medicine in pediatric brain tumors

Enrique López-Aguilar

▷ INTRODUCCIÓN

Mucho se ha hablado en los primeros años de éste siglo sobre la *medicina traslacional* en el mundo entero. Esta es una necesidad más que una moda y no es más que el punto de convergencia entre la investigación clínica avanzada y la investigación básica avanzada, utilizadas ambas, para el mayor conocimiento de una enfermedad y una mejor planeación terapéutica en beneficio del paciente ya que esto nos permitirá razonar de una manera sistematizada el tratamiento, en éste caso, para un niño con un tumor cerebral.

En los últimos 20 años, podemos decir que gracias a la investigación exclusivamente clínica en éstos pacientes, hemos podido incrementar la sobrevida de los niños con un astrocitoma de alto grado de 17% a 65% hasta cinco años; en los niños con meduloblastomas, de 20% a 78% en el mismo periodo y de los pacientes portadores de un ependimoma, de 20% a 54%. Son éstos, los tres tipos de tumores cerebrales mas frecuentes en la edad pediátrica y en los que más debemos trabajar.¹

Todavía en la década pasada, definíamos el riesgo en los pacientes pediátricos con un tumor cerebral, y con

ello el tratamiento que debían recibir, de acuerdo a tres parámetros:

- Parámetros clínicos. De acuerdo a la extensión de la enfermedad y si existía diseminación de ésta al neuroeje (Clasificación de Chang, Allen, etc.)
- Parámetros histológicos. De acuerdo al grado de malignidad (utilizando en ocasiones clasificaciones tan antiguas como la de Kernohan de la década de los cuarentas), si existía anaplasia o no o necrosis, mitosis u otros factores histológicos de malignidad.²
- Parámetros radiológicos. Que con el advenimiento de la imagen de Resonancia Magnética de cráneo y neuroeje, nos podían y pueden definir con detalle el sitio de la tumoración y estructuras que involucra.

Sin embargo, desde principios de este siglo, se han agregado tres parámetros más, fundamentales para poder comprender la biología molecular de éstos tumores y poder ofrecer el tratamiento más adecuado, el cual en términos finales, debiera ser individualizado para cada paciente:

- Parámetros inmunohistoquímicos. Que nos permiten definir los antígenos de superficie presentes en éstos tumores y que marcan una diferencia en el comportamiento biológico como es el caso de la expresión del CD-133, relacionado con las células troncales y con alta capacidad de angiogénesis; el Ki67 y el AKT que se asocian con tumores con un alto índice de proliferación celular, el bcl-2 y la determinación de p53, que son genes involucrados en la apoptosis o inmortalización de las células tumorales y cuya alteración les confiere mayor resistencia a drogas y una menor tasa de supervivencia, y el EGFR o factor de crecimiento epidermoide que se ha postulado se relaciona con tumores más agresivos y que sin embargo, pudieran responder a algunos agentes antiangiogénicos.^{3,4}
- Parámetros genéticos y epigenéticos: La genética aplicada a la oncología ha dado luz a maravillosos hallazgos como lo son, en el caso de los tumores cerebrales, la asociación de la codeleción 1p/19q con un subgrupo de pacientes portadores de oligodendrogliomas y de astrocitomas con una buena respuesta a quimioterapia y una mayor radiosensibilidad. Y por otro lado el descubrimiento epigenético del involucro de la metilación celular como factor pronóstico y de respuesta a algunas drogas como la temozolomida, que nos explica por qué algunos pacientes responden mejor a ésta droga que otros, y en cuáles un incremento en la dosis de éste agente alquilante de segunda generación puede ser de utilidad y con esto permitiéndonos eficientar costos definiéndonos con claridad en qué grupo de pacientes se debe y a qué dosis dar éste medicamento y en quienes no.
- Parámetros biológicos. El conocimiento del comportamiento biológico de los tumores cerebrales es, en sí, toda una materia a estudiar que ha permitido dar un giro total al entendimiento de éstos.

En el Laboratorio de Investigación en Tumores Cerebrales con el cual contamos en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, hemos tenido la oportunidad de cultivar las células tumorales cerebrales y poder estudiar *in vitro* el comportamiento biológico de estos tumores, en condiciones semejantes a las que tienen en el cerebro del paciente, y esto nos ha permitido estudiar a fondo cómo se comportan estas células. En estos cultivos, estas células tumorales cerebrales pueden ser

susceptibles de crecimiento desde una sola célula derivada de células de colonias que predominantemente expresan marcadores de precursores neurales como la nestina y el marcador de superficie celular CD-133. A partir de estas células, hemos visto como se desarrollan neuroesferas tumorales las cuales a su vez expresan marcadores de superficie de linaje más maduro; así pues, estos tumores cerebrales crecen como neuroesferas, las cuales contienen una combinación de células troncales o *stem cells*, y un mayor número de células inmaduras progenitoras y otras células más diferenciadas. La nestina y el marcador de superficie CD-133 son expresadas en ambas: tanto en las células progenitoras como en las *stem cells*; sin embargo, estas neuroesferas son más relacionadas con estas últimas, las cuales tienen una alta capacidad de “renovación celular” y una alta capacidad proliferativa.⁵

Así pues, la identificación y estudio de estas neuroesferas, nos permiten ahora poder conocer a las células iniciadoras del cáncer, cuyo conocimiento ha coadyuvado sin duda a un mejor entendimiento del comportamiento biológico de éstos tumores; y ya en la actualidad, algunos autores como Panosyan y colaboradores, de la Universidad de California, han intentado correlacionar la sobrevida de los pacientes con tumores gliales, con la formación de neuroesferas y la persistencia de éstas después de al menos tres “pases” o resiembras de estas neuroesferas en cultivos renovados, que es lo que actualmente se está tratando de identificar de manera simultánea en nuestro país, y más aún, poderlas correlacionar con la histología y respuesta inicial a tratamiento.

Lo anteriormente mencionado es una muestra de cómo el conocimiento y el avance de la investigación básica, puede entremezclarse con el conocimiento y el avance de la investigación clínica, a la par ambas, de los nuevos conocimientos farmacológicos de diferentes drogas, y cómo y cuándo éstas deben integrarse a los diferentes esquemas de tratamiento y estrategias terapéuticas.

Igualmente importante es –y debe mencionarse– que se requiere de un completo conocimiento de la patogénesis de los tumores cerebrales, así como de las diversas vías de malignización, las cuales involucran anormalidades tanto en la función celular, dictadas por cambios en la estructura génica, como en sus mecanismos de control, y que el fenotipo de éstos tumores es complejo y resultan de una mala regulación de las numerosas vías intracelulares. La identificación de moléculas alteradas relacionadas a éstas vías, nos permitirá a futuro el desarrollo de blancos dirigidos que incluyen pequeñas moléculas inhibitorias (nanoterapia).

REFERENCIAS

1. López-Aguilar E, Sepúlveda VAC, Cerecedo DF, Rivera MH. Preirradiation Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high grade astrocytomas in Mexican children. *Childs Nerv Syst* 2003;19:818-23.
2. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization Classification of tumor. *Cancer* 2000;88:2887.
3. Kieran MW, Chi SN. Pediatric Brain Tumors-In. Orkin SH, Fisher DE, Look T editors. *Oncology of infancy and childhood*. Philadelphia. Elsevier, 2009; pp:623-81.
4. Lasky JL, Choe M. Cancer stem cells in pediatric brain tumors. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4:298-305.
5. Bao S, Wu. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006;444:756-60.