

# Factores de crecimiento como marcadores tumorales

Enrique Pimentel

Centro Nacional de Genética Humana y Experimental, Instituto de Medicina Experimental,  
Universidad Central de Venezuela

Los factores de crecimiento son polipéptidos extracelulares implicados en la transmisión de señales capaces de inducir cambios fisiológicos y metabólicos y proliferación celular. En contraste con las hormonas clásicas, los factores de crecimiento no suelen ser producidos en órganos endocrinos especializados y sus células blanco están situadas frecuentemente cerca del sitio donde son secretados (respuesta paracrina). Aun la misma célula que los produce puede responder al factor, cuando ella está dotada del receptor específico (respuesta autocrina). Sin embargo, algunos factores de crecimiento pueden actuar de manera similar a las hormonas, circulando con los líquidos corporales y despertando respuestas en sitios localizados lejos del lugar de su origen. Una lista de los principales factores de crecimiento y de la localización cromosómica de genes que los codifican puede ser consultada en un artículo publicado recientemente por el autor (1).

Diferentes tipos de factores de crecimiento producidos por células normales o neoplásicas pueden tener un papel esencial en la supervivencia de las células, así como también en su proliferación y diferenciación. Estos factores pueden estar implicados en procesos fisiológicos importantes tales como la inflamación, las respuestas inmunológicas y la reparación de tejidos. Los factores de crecimiento también pueden tener un papel importante en procesos patológicos comunes tales como la arterioesclerosis y el cáncer. El crecimiento alterado y las funciones de las células malignas pueden depender, al menos en parte, de la actividad de factores de crecimiento que pueden ser producidos y utilizados en cantidades inapropiadas por las propias células tumorales a través de mecanismos autocrinos o paracrinos. Los mecanismos autocrinos implican la producción y secreción del factor por una célula y su interacción con receptores localizados en la superficie de la misma célula. Más de un asa autocrina puede funcionar en algunas células

cancerosas. Sin embargo, los mecanismos autocrinos no son una propiedad exclusiva de células malignas. Ellos existen también en tejidos normales tales como la piel y las mucosas del tracto digestivo.

Existe un alto grado de homología, o aun de identidad, entre ciertos factores de crecimiento o sus receptores y las oncoproteínas codificadas por oncogenes virales o celulares (2).

Como muchas oncoproteínas, los receptores para ciertos factores de crecimiento, situados en la superficie celular, poseen actividad de quinasa específica para residuos de tirosina en los substratos respectivos. La expresión de algunas oncoproteínas en altos niveles puede conferir a la célula una independencia parcial o completa de la suplencia exógena de factores de crecimiento específicos. Una expresión no regulada de ciertos factores o una activación constitutiva de sus receptores puede resultar en la expresión de un fenotipo celular transformado neoplásicamente. Algunos factores de crecimiento pueden inducir en sus células blanco, normales o tumorales, cambios en la expresión de proto-oncogenes. La mayoría de estos estudios han sido realizados, sin embargo, mediante sistemas experimentales *in vitro* y la posibilidad de utilizar estos cambios en la expresión de proto-oncogenes con fines de marcadores tumorales requiere estudios clínicos en humanos o investigaciones en animales intactos.

Hay poca información acerca de la influencia de factores de crecimiento en la expresión de genes supresores de tumores (genes oncosupresores), pero hay evidencia de que la proteína oncosupresora p53, que se encuentra alterada con frecuencia en una gran variedad de tumores humanos, puede mediar o ser requerida para el crecimiento de señales inhibitoras del crecimiento celular, inducidas por factor de crecimiento transformante beta en células epiteliales. Una pérdida de la actividad inhibitora del factor transformante beta y una inactivación de la proteína p53 en células malignas pueden representar etapas importantes en la progresión tumoral.

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el 28 de enero de 1993.

Por otra parte, los efectos inhibidores de algunos factores de crecimiento sobre sus células blanco pueden estar asociados con supresión de la fosforilación de la proteína RB, la cual es el producto del gene oncosupresor implicado en el origen y desarrollo del retinoblastoma. La proteína oncosupresora RB tiene un papel importante en el control del ciclo celular normal.

El posible uso de factores de crecimiento como marcadores tumorales depende de la ocurrencia de una producción cualitativa o cuantitativamente alterada de estos factores o de sus receptores en células neoplásicas. Hasta el presente no se han encontrado cambios cualitativos consistentes de factores de crecimiento o de sus receptores en tumores humanos. Por otra parte, hay numerosos ejemplos de alteraciones cuantitativas en la producción y secreción de factores de crecimiento y en la expresión de sus receptores en una variedad de tumores humanos. Aparte de muchos cambios de este tipo observados en factores de crecimiento hematopoyético tales como los factores estimulantes de colonias y las citokinas (3), hay otros que ocurren en una gran variedad de tumores sólidos en los cuales la producción de ciertos factores de crecimiento puede estar aumentada o la expresión de sus receptores puede estar alterada. Ejemplos de estas alteraciones son mencionados en los Cuadros 1-5.

Cuadro 1

Tumores con expresión aumentada de factores insulinoideos tipos I y II (IGF-I e IGF-II) y/o sus receptores

IGF-I	IGF-II
Carcinoma mamario	Rabdomiosarcoma
Carcinoma uterino	Neuroblastoma
Carcinoma ovárico	Glioblastoma
Carcinoma de Pulmón	Leiomioma
Carcinoma medular de tiroides	Leiomiosarcoma
Carcinoma adrenocortical	
Sarcoma osteogénico	
Tumores carcinoides	

Cuadro 2

Tumores con expresión aumentada de receptores para factor de crecimiento epidérmico

Carcinoma mamario  
Carcinoma esofágico

Carcinoma gástrico  
Carcinoma colorectal  
Carcinoma de células pequeñas de pulmón  
Carcinoma renal  
Carcinoma de vejiga  
Carcinoma de próstata  
Carcinoma de endometrio  
Carcinoma ovárico  
Sarcoma uterino  
Carcinoma epidermoide de la vulva  
Glioblastoma  
Meningioma

Cuadro 3

Tumores con expresión aumentada de receptores para factor de crecimiento nervioso

Neuroblastoma  
Ganglioneuroblastoma  
Ganglioneuroma  
Astrocitoma  
Ependimoma  
Glioblastoma  
Neuroepitelioma  
Rabdomiosarcoma  
Angiosarcoma  
Liposarcoma  
Sarcoma de Ewing  
Sarcoma sinovial  
Sarcoma indiferenciado  
Hemangiopericitoma  
Melanoma

Cuadro 4

Tumores con expresión aumentada de factores de crecimiento transformantes tipo alfa y beta (TGF-alfa y TGF-beta) o de sus receptores

TGF-alfa	TGF-beta
Carcinoma colorectal	Carcinoma mamario
Carcinoma de células renales	Carcinoma hepatocelular
Adenocarcinoma de pulmón	Carcinoma de células renales
Carcinoma papilar de tiroides	Carcinoides intestinales
Adenocarcinoma ovárico	Leucemia mieloide
	Leucemia linfocítica crónica B
	Astrocitoma anaplásico
	Glioblastoma

Cuadro 5

Tumores con expresión aumentada de factor de crecimiento derivado de plaquetas y/o de su receptor

---

Carcinoma mamario  
 Carcinoma de pulmón  
 Carcinoma gástrico  
 Carcinoma ovárico  
 Osteosarcoma  
 Glioblastoma multiforme  
 Meningioma  
 Sarcoma de Kaposi

---

En algunos casos la expresión aumentada de factores de crecimiento o de sus receptores está asociada con amplificación de los respectivos genes. Por otra parte, hay tumores que no expresan factores de crecimiento o sus receptores (que son expresados en los respectivos tejidos normales). Por ejemplo, mientras que la hipófisis anterior normal expresa receptores para factor de crecimiento epidérmico, estos receptores se encuentran ausentes en muchos adenomas hipofisarios, tanto de tipo secretor de hormonas como del tipo no secretor.

Todas estas alteraciones pueden ser marcadores tumorales potencialmente útiles desde el punto de vista clínico y en algunos casos ellas pueden estar asociadas a un pronóstico desfavorable.

Desafortunadamente, muchos de los estudios realizados en este campo carecen de controles adecuados de los respectivos tejidos normales o han sido realizados en especímenes de tumor que contienen una mezcla compleja de células normales y tumorales. El uso de técnicas de hibridación in situ para la detección de transcritos específicos mediante sondas de RNA o proteína específica, mediante técnicas inmunocitoquímicas in situ, puede permitir establecer los tipos de células que expresan productos celulares específicos de muestras de tumor.

Resultados de estudios recientes utilizando esta metodología sugieren que el factor de crecimiento B derivado de plaquetas y su receptor pueden ser marcadores confiables para cáncer de pulmón y estómago.

El posible uso de muestras de sangre para determinar los niveles séricos de factores de crecimiento en sujetos de control y pacientes con cáncer está limitado por el hecho de que muchos de estos factores no actúan en una manera endocrina similar a la de las hormonas, sino que actúan por mecanismos paracrinos o autocrinos. En consecuencia, estos productos pueden estar en la sangre o pueden estar presentes solamente en cantidades muy pequeñas. Sin embargo, hay varias excepciones importantes a esta regla general. Niveles altos de factor de crecimiento de fibroblastos han sido encontrados en el suero de pacientes con carcinoma de células renales y niveles altos de factor transformante beta en el suero de pacientes con carcinoma hepatocelular.

Ciertos tumores pueden expresar cantidades altas de receptores de factores de crecimiento para los cuales no tienen respuesta biológica conocida. Otros tumores pueden expresar proteínas con características de receptores para los cuales no se conoce un factor ligador específico (4).

#### CONCLUSION

Los factores de crecimiento tienen un papel importante en la oncogénesis. Hasta el presente, hay información limitada sobre el uso clínico de factores de crecimiento y de sus receptores como marcadores para tipos particulares de tumores humanos, pero los resultados obtenidos hasta ahora con algunos tipos de tumores sugieren que estudios futuros pueden dar resultados aplicables a la práctica clínica.

#### REFERENCIAS

1. Pimentel E. Hormonas, factores de crecimiento y oncoproteínas. *Gac Méd Caracas* 1992;100:93-104.
2. Pimentel E. Hormones, growth factors and oncogenes. Boca Raton, FL CRC Press, 1987.
3. Pimentel E. Colony-stimulating factors. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20:36-55.
4. Pimentel E. Growth factors as tumor markers. (Abstract) *J Tumor Marker Oncol* 1992;7:28.