

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume 17

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2004

Artículo:

Perspectiva monográfica del cáncer pulmonar: Un enfoque molecular y la metástasis al cerebro

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Perspectiva monográfica del cáncer pulmonar: Un enfoque molecular y la metástasis al cerebro

MIGUEL ÁNGEL MAYORAL-CHÁVEZ*

EDGAR ZENTENO GALINDO[‡]BLANCA ESPINOSA MANCILLA[§]SALVADOR MARTÍNEZ CAIRO^{||}JORGE GUEVARA FONSECA[¶]

* Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas (CICIMEBIO), Facultad de Medicina, UABJO. Oaxaca, Oax., México.

‡ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

§ Departamento de Bioquímica e Investigación, INER. México, DF.

|| Coordinación de Investigación, CMN, Siglo XXI, IMSS. México, DF.

¶ Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas, INNyN. México, DF.

Trabajo recibido: 28-IX-2004; Aceptado: 17-XI-2004

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En México, al igual que en los países desarrollados, el cáncer pulmonar es uno de los más frecuentes y, de forma importante, la evolución y pronóstico de la enfermedad es bastante más grave cuando se torna metastásico.

Palabras clave:

Cáncer pulmonar, metástasis, moléculas de adhesión celular.

Key words:

Lung cancer, metastasis, cell-adhesion molecules.

Metástasis: Las siembras celulares a distancia constituyen la complicación más grave del cáncer. Cuando las metástasis se dirigen al sistema nervioso central, las probabilidades de sobrevida o recuperación disminuyen. Generalmente, la principal causa de muerte del cáncer son las metástasis. El fenómeno de migración celular y metástasis definitivamente no es azaroso. Existe evidencia clara de que hay predisposición celular tumoral para que suceda; además, se ha demostrado que la célula que migra lo hace a través de la participación de diversas moléculas de adhesión, proteínas que reconocen carbohidratos y fenómenos citocinéticos relacionados.

Glicosilación: El papel que desempeñan los oligosacáridos de superficie celular en el reconocimiento, señalización, migración, interacción célula-célula y célula-matriz extracelular es crucial para que las células cancerosas se desarrollen, proliferen, migren,

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death in the world. In Mexico, like in developed countries, lung cancer is very frequent and particularly severe when there is metastatic disease.

Metastasis: Cell sowing at a distance is the worst complication of cancer. The main cause of death in cancer is metastasis. Cell migration and metastasis are not randomized. There is evidence of cellular tumor predisposition for metastasis; furthermore, the migrating cell does it through the participation of several adhesion molecules, carbohydrate-ligand proteins and related cytokinetics phenomena. When metastatic cells are deposited in the central nervous system, the probabilities for recuperation or survival are nil.

Glycosylation: The role of cell-surface oligosaccharides in the recognition, signalization, migration, cell-cell and cell-extracellular matrix interactions, is crucial for the development, proliferation, migration, invasion and eventual metastasis of the neoplastic cell. Modifications in the expression of the cell-surface oligosaccharides have influence in carcinogenesis and metastasis.

Conclusions: In this review, we present the evidence supporting the molecular basis of lung carcinogenesis, and the cell migration phenomena which are involved in brain metastasis.

invadan y metastatizen. Las modificaciones en la expresión de los oligosacáridos de superficie celular influyen en la carcinogénesis y metástasis.

Conclusión: *En esta revisión se exponen las evidencias que marcan las bases moleculares de la carcinogénesis pulmonar, por ser tan frecuente en nuestro medio, y los fenómenos de migración celular que involucran la metástasis al cerebro, siendo ésta la más grave de las complicaciones del cáncer.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar es uno de los tumores malignos más frecuente a nivel mundial. En México, el adenocarcinoma es el principal tipo de cáncer pulmonar y el cáncer de células escamosas ha mostrado ser el de más alta frecuencia de metástasis al cerebro^{1,2}. La incidencia de esta enfermedad se espera aumente con los años, en gran parte debido a la difusión masiva a través de los medios de comunicación del hábito de fumar, aunado al ritmo de vida actual y la contaminación ambiental³. Clínicamente, la mayor parte de la evolución del cáncer pulmonar es silenciosa, a medida que la enfermedad avanza y manifiesta síntomas, el pronóstico se torna malo⁴. El proceso de desarrollo del cáncer es complejo y multifactorial. Involucra aspectos genéticos^{5,6}, inmunitarios⁷, irritaciones celulares, mutaciones del ADN⁸, dosis y duración de exposición con carcinogénicos, el consumo abundante de alcohol⁹, entre muchos más.

EL CÁNCER PULMONAR

El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células, tanto pulmonares como bronquiales. Existen dos categorías de cáncer pulmonar clínicamente importantes considerando el origen y el comportamiento de las células cancerosas: 1) *cáncer pulmonar de células pequeñas* y 2) *cáncer pulmonar de células no pequeñas*. El primero (también llamado carcinoma de células en avelana) representa, aproximadamente, el 25% de los cánceres pulmonares y es un cáncer de comportamiento muy agresivo; su clasificación se remite sólo a avanzados o localizados, dependiendo de si se localiza metástasis o no¹⁰. Por su parte, el segundo constituye, aproxi-

madamente, el 75% de los tipos de cáncer pulmonar y se divide en tres subtipos mayores:

- Cáncer de células escamosas (epidermoide)*, donde el carcinoma es el más común de ellos, aparece en células que limitan la vía respiratoria en cualquier punto (dependiendo de la literatura consultada, incluyendo el área geográfica).
- Adenocarcinoma*, ocupa el primer lugar en frecuencia epidemiológica y surge de células mucoproducentes.
- Carcinoma de células grandes*, puede surgir en cualquier parte del pulmón.

El adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas son el tipo de cáncer más frecuente del grupo de cánceres de células no pequeñas, y el curso clínico de ambos es similar. Sin embargo, los adenocarcinomas son activados por mutaciones en el oncogene *K-ras*¹¹. En contraste, los carcinomas de células escamosas son consecuencia de mutaciones en el gen *p53*¹². Más aún, la etiología del cáncer de células escamosas se asocia íntimamente con el tabaquismo, mientras que la del adenocarcinoma aún no está claro^{13,14}.

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER PULMONAR

Los factores de riesgo para el cáncer pulmonar son diversos (Tabla I), pero destacan: tabaquismo, tanto activo como pasivo¹⁵; exposición a radiación por gas radón¹⁶; dieta¹⁷; exposición a compuestos químicos como asbestos¹⁸, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel¹⁹, clorometilo de éter²⁰, entre muchas otras sustancias más; género sexual²¹; estado de infección por VIH²²; contaminación ambiental²³; contacto con cons-

Tabla I. Principales factores de riesgo para cáncer pulmonar.

Tabaquismo	Exposición con sustancias químicas
Exposición a radón	Estado de infección por VIH
Dieta	Contaminación ambiental

trucciones navales²⁴, etcétera. En el cáncer de células pequeñas como en el de células escamosas, la aparición del cáncer se asocia frecuentemente con fumadores, tanto activos como pasivos.

El cáncer de células pequeñas se encuentra predominantemente en personas que son fumadores con más del 90% de incidencia. El humo del tabaco contiene diversos elementos tóxicos, gran cantidad de radicales libres y óxido nítrico que reacciona con el oxígeno para generar dióxido de nitrógeno. El radical libre hidroxilo tiene un notable efecto nocivo sobre el pulmón debido a que inactiva la α -1-proteasa, principal antiproteasa sérica responsable de la actividad antielastasa, degradando la elastina pulmonar; además, favorece la acumulación de neutrófilos en pulmón que generan nuevos radicales libres, aumentando el daño tisular²⁵.

El riesgo de que un fumador activo desarrolle cáncer pulmonar es 20 a 30 veces mayor que un no fumador, este riesgo se incrementa significativamente con el número de cigarros fumados al día. Se estima que alrededor de un tercio de los cánceres pulmonares en no fumadores son causados por exposición pasiva.

El radón puede acumularse en las cimentaciones de edificios de emisiones de suelo o en minas. Se ha estimado que este factor de riesgo provoca uno de cada 20 cánceres de pulmón; se correlaciona sobre todo con el cáncer broncogénico²⁶. La dieta es un factor asociado de riesgo. Un bajo consumo de frutas y vegetales (particularmente verduras y zanahorias) se asocia con un incremento de cáncer pulmonar; se ha sugerido incluso que el cáncer de pulmón podría prevenirse con la ingesta de micronutrientes como carotenoides, vitamina C, vitamina E y selenio²⁷. No ha sido posible correlacionar la incidencia de cáncer pulmonar con la dieta rica en grasas, sobre todo en colesterol. El tabaquismo continúa siendo el factor predisponente más importante²⁸. Se ha observado que si se combinan dos o más

factores de riesgo, existe una interacción sinérgica para desarrollar cáncer pulmonar.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS DE SOBREVIDA DEL CÁNCER PULMONAR

Una vez diagnosticado el cáncer pulmonar se estima una supervivencia de cinco años en alrededor del 15%²⁹, e incluso con variaciones estadísticas, dependiendo de si se persiste con el tabaquismo (cinco años de supervivencia, 4%) o ha cesado; al igual que en casos de no fumadores (cinco años de supervivencia, 9%)³⁰. Pese al índice, la supervivencia es considerada sumamente baja comparada con otros tipos frecuentes de cánceres (colon, 63%; mama, 83%; próstata, 93%)³¹. Pero existe una dramática diferencia en los cinco años de supervivencia y su relación con el estadio de la enfermedad: la forma localizada muestra una supervivencia de más del 40% (IA = 67%, IB = 57%, IIA = 55%, IIB = 39%, IIIA = 23%) comparado con la forma extensiva de la enfermedad (sólo el 14%)³². El desarrollo de métodos de detección temprana de cáncer pulmonar como la citología del esputo, radiografía de tórax, tomografía de tórax, broncoscopia de fluorescencia y marcadores moleculares de malignidad no han resuelto del todo la expectativa de diagnóstico precoz. Una de las rutas actuales de investigación se centra en la actividad de los telómeros, sobre todo en la determinación de actividad de las telomerasas en el cáncer pulmonar, mostrando ser una herramienta complementaria y valiosa para la detección oportuna de cáncer pulmonar, en particular para casos en los que la primera línea diagnóstica es confusa o imprecisa; además, se ha sugerido que la telomerasa pudiera ser válida en el tratamiento de cáncer³³.

PANORAMA MOLECULAR DE LA METÁSTASIS

La migración celular es un proceso fundamental en circunstancias fisiológicas (placentación) y patológicas (metástasis e inflamación). La migración celular implica la activación de motricidad celular a través de la polimerización de actina, generación de pseudopodios o extensiones membranales, y la digestión enzimática de la matriz extracelular. Un fenómeno crítico de la migración celular es la habilidad de las células migratorias para digerir la

matriz extracelular y moverse a través de ella por la secreción de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas³⁴. Las células invasoras se adhieren *in vivo* alrededor de las moléculas de la matriz extracelular por vía de receptores específicos como las integrinas, y responden a señales transducidas por esta interacción junto con señales de citocinas y factores de crecimiento celular para producir una serie de proteasas. La degradación de la matriz, sumada con la liberación de mediadores químicos celulares, generan atractantes celulares tumorales. De esta forma, se involucran dos mecanismos atractantes importantes: la *quimiotaxis*, que estimula la motilidad celular en respuesta a un gradiente de atrayente soluble, y la

haptotaxis, que denota la motilidad a través de fijadores de sustratos atractantes insolubles como la laminina y la fibronectina en el caso de no existir o ser insuficientes los atractantes solubles desde la pared vascular. La quimiotaxis y la haptotaxis participan conjuntamente en la regulación de la invasión tumoral y la metástasis³⁵.

La metástasis es la transferencia de células tumorales desde un órgano o parte de él (sitio primario), hacia otro no directamente relacionado por contigüidad (secundario). La metástasis puede dividirse en cinco estadios mayores definidos como una "cascada metastásica" (Figura 1). La cascada metastásica da inicio con la disrupción de la interacción local célula-célula, alterando la membrana

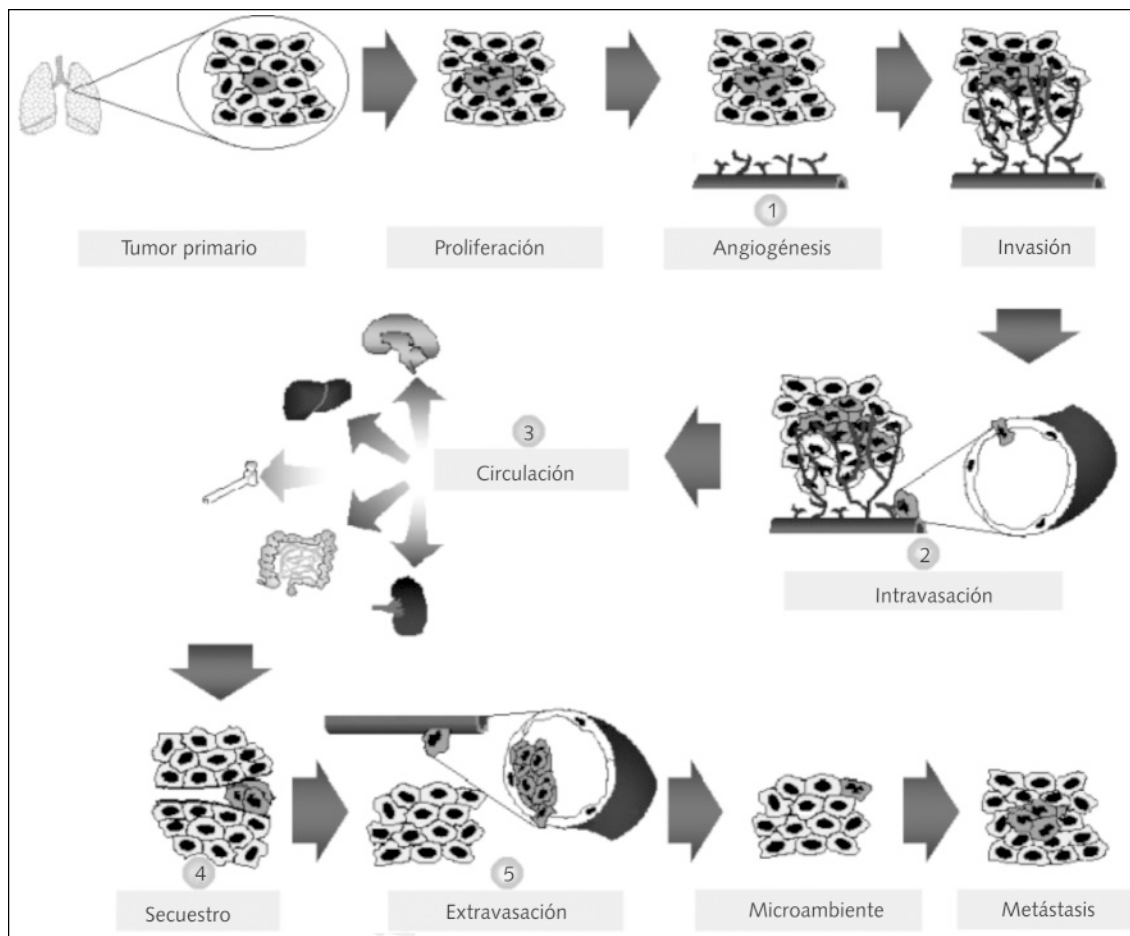


Figura 1. Cascada metastásica a partir de cáncer pulmonar. Cinco pasos mayores que no tienen línea de limitación exacta y pueden ocurrir simultáneamente, pero que llevan a la diseminación a distancia de las células tumorales. Las células tumorales están representadas en tono gris más oscuro.

basal, invadiendo e infiltrando el tejido circunvecino sano, con penetración en vasos sanguíneos o linfáticos (intravasación) o migración transtisular. Una vez alcanzada la circulación, las células neoplásicas como células aisladas o pequeñas cadenas de ellas, se enfrentan con la resistencia para evadir mecanismos que las destruyan, etapa que se ha considerado como la "supervivencia en la circulación". Finalmente, ocurre un secuestro en terminaciones capilares de órganos distantes que precede, aparentemente, al escape de los vasos (extravasación) hacia un tejido seguido del establecimiento, el crecimiento y la diseminación de células tumorales en un sitio secundario.

Algunas glicoproteínas de tipo N-glicosídico (*vid infra*), desempeñan importantes funciones en las interacciones célula-célula que incluyen: inflamación, fertilización, desarrollo y diferenciación. Agregado a esto, las alteraciones de la glicosilación juegan un papel crucial en la expresión de eventos invasivos o metastásicos cancerosos³⁶.

El carcinoma se desarrolla en el epitelio de un órgano y las células anormales invaden a las vecinas a través de la membrana basal³⁷ hacia el compartimiento intersticial. El fenómeno de metástasis no necesariamente implica que todo tumor canceroso desembocará en metástasis; es decir, no todo tumor canceroso tiene potencial metastásico, lo que se ha visto corroborado por ensayos mediante la inyección endovenosa de células tumorales que puede dar lugar a implantes a distancia en diversos sitios (pulmón, hígado, pleura). Sin embargo, no todas las células se implantan satisfactoriamente; por ejemplo, se ha demostrado que la inyección de una cantidad de 5×10^4 células resulta cuando más la formación de 200 colonias³⁸. Esta falla de la mayoría de las células para implantarse exitosamente se ha denominado *ineficiencia metastásica*³⁹. Entre otros fenómenos implicados en esta ineficiencia, sobresale la apoptosis celular tumoral que ocurre en el pulmón dentro de las primeras 24 horas de la inyección endovenosa de las células tumorales; es de resaltar que la mayoría de las células se implantarían primariamente en pulmón, dado que la circulación general tendría que pasar obligadamente por este órgano, pero es este sitio precisamente el que favorece la eliminación celular primaria posinyección, cuando se inhibe la apoptosis se favorece la implantación y coloniza-

ción celular. La apoptosis se activa muy probablemente por la participación de proteínas relacionadas como la *p53*, *Bcl-2*, *fas*, integrinas $\alpha 4$ y $\alpha 6$. El mecanismo exacto no está aún claro⁴⁰.

DIVERSAS PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA MIGRACIÓN CELULAR TUMORAL

Existen diversas proteínas asociadas con la proliferación celular metastásica desde el pulmón hasta los sitios blanco secundarios. Una de estas proteínas es la S100A (también conocida como pEL-98, *mts1*, p9Ka, CAPL, calvasculina y *FSPI*), miembro de la familia de las proteínas S100⁴¹, uno de los marcadores moleculares para potencial metastásico con significancia pronóstica más alta. El incremento en la expresión de la proteína S100A se correlaciona con el peor pronóstico para pacientes con diversos tipos de cánceres que incluyen: cáncer de células no pequeñas de pulmón⁴², colorrectal⁴³, vesícula biliar⁴⁴, vejiga, esófago y mama^{45,46}. Aunque la proteína S100A no es una molécula tumorigénica (en ensayos con roedores transgénicos que sobreexpresan a la proteína, éstos no desarrollan tumor)⁴⁷. De esta forma, la proteína S100A es mejor categorizada como un potente inductor de metástasis en masas tumorales⁴⁸; la categorización se basa en la observación de roedores que sobreexpresan S100A y que sobreexpresan el oncogén *HER2/Neu* desarrollando tumores que metastatizan más frecuentemente y de manera más rápida que los roedores, con una sola sobreexpresión del oncogén⁴⁹. La proteína S100A desempeña una función potencial en diversas facetas de la progresión tumoral que incluyen la motilidad, invasión y apoptosis⁵⁰. Se ha reportado también que la proteína S100A puede ser secretada, y una vez que sea extracelular, afecta la angiogénesis⁵¹, la diferenciación celular⁵² y la migración⁵³ de células neuronales. El papel más significativo de la S100A radica en su interacción con la proteína *p53*, causando una disrupción apoptótica⁵⁴.

LA GLICOSILACIÓN Y SU RELACIÓN CON LOS FENÓMENOS DE MIGRACIÓN CELULAR Y METÁSTASIS

Los carbohidratos son un componente esencial para la vida, tanto por sus propiedades de es-

tructuración y almacenamiento de energía como por las propiedades de estabilización, reconocimiento, señalización y agentes de comunicación intra e intercelular. Las funciones múltiples de los carbohidratos radican en la estabilidad y la diversidad estereoquímica de las uniones glicosídicas⁵⁵. Las glicoproteínas están constituidas de oligosacáridos, o cadenas de ellos, unidos de manera covalente con proteínas en un residuo de aminoácido, en particular dependiendo del tipo de glicosilación que esté presente. Los carbohidratos predominantes encontrados en glicoproteínas humanas incluyen la galactosa (Gal), manosa (Man), fucosa (Fuc), *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), *N*-acetilglucosamina (GlcNAc), y ácido *N*-acetilneuramínico (NeuAc o ácido siálico). La correcta adhesión por medio enzimática covalente de carbohidratos con proteínas o lípidos, se conoce como glicosilación y es la más extensa modificación co- y postraducciona en células eucariontes⁵⁶. Existen tres tipos de glicosilación descritos: *N*-, *O*-, y *C*-glicosilación.

La *N*-glicosilación surge cotraducciona en el lumen del retículo endoplásmico (RE) con la unión del oxhidrilo (OH-) de un residuo de GlcNAc con la porción amino del residuo de aminoácido asparagina (Asp) de una proteína en una secuencia que debe ser: Asp-X-Serina (Ser) o treonina (Thr) en donde X es cualquier otro aminoácido; la *O*-glicosilación ocurre co- y postraducciona en el aparato de Golgi (AG), y con mayor frecuencia, liga el OH- de GalNAc con la porción OH- de grupos Ser o Thr; finalmente, la *C*-glicosilación se efectúa postraducciona en el RE y en el citosol⁵⁷. Esta última fue descrita por vez primera en 1994 en la ribonucleasa-2 humana⁵⁸ y después, observada en diversos organismos, tanto de insectos⁵⁹ como de mamíferos⁶⁰; aún no se conoce del todo la función que desempeña este tipo de unión covalente de carbohidratos con las proteínas.

Dentro de las moléculas de carbohidratos implicadas en la tumorigénesis y la migración celular, tanto fisiológica (en crecimiento) como cancerígena metastásica, el ácido siálico desempeña un papel importante. En particular, cuando sufre modificaciones sustanciales como la *O*-acetilación que sirve como marcador específico de enfermedad, tal como sucede en enfermedades degenera-

tivas como el Alzheimer⁶¹. De igual forma sucede en el melanoma, donde el incremento de adición de esteres *O*-acetilados en la posición C₉, del ácido siálico terminal del disialogangliósido se relaciona con malignidad y potencial metastásico⁶². Otro caso particular de la participación del ácido siálico es el inusual ácido polisialico (PSA), que se expresa en la molécula de adhesión NCAM y forma una estructura inusual de homopolímero helicoidal de uniones α -2, 8, de residuos de ácido siálico de más de 55 monómeros sobre la NCAM, generando una pesada molécula y con carga negativa que se encuentra normalmente en organismos como *E. coli*, *N. meningitidis*, en polisialoglicoproteínas de pescado, en los canales de sodio y en el cerebro de la rata; en el humano, sólo se encuentra en forma abundante en las etapas de desarrollo embrionario, y su concentración decrece con el estado fetal⁶³. La habilidad del PSA, mediante sus propiedades físico-químicas, para reducir la eficacia del contacto membrana-membrana es un factor importante para el fenómeno metastásico y de proliferación celular tumoral⁶⁴. La NCAM desempeña funciones en la morfogénesis, plasticidad y regeneración del sistema nervioso. La presencia de PSA-NCAM tiene un papel importante para su función de molécula de adhesión, debido a que el glicano disminuye la interacción de la NCAM con otras moléculas de adhesión celular, tanto en el modo *cis* como *trans*, perdiendo de esta manera un efecto antiadhesivo que influye a una adhesión celular homofílica Ca⁺⁺-independiente. NCAM también media interacciones heterofílicas con otras moléculas de adhesión celular como la L1 y diversos componentes de la matriz extracelular. La sobreexpresión de PSA se encuentra en animales jóvenes cuando el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso está presente. En adultos, el PSA se restringe a regiones capaces de cambios morfológicos y plasticidad sináptica, como el sistema olfatorio y el giro dentado, donde nuevas células se generan. Bajo condiciones de regeneración y plasticidad, el incremento en la expresión de PSA se observa que influye en la elongación neurítica, plasticidad sináptica y regeneración neuronal en adultos⁶⁵. El ácido polisialico está de manera mayoritaria unido a NCAM en embriones; mientras que la mayor parte de NCAM en adultos carece de este car-

bohidrato. La habilidad del PSA mediante sus propiedades físico-químicas para reducir la eficacia del contacto membrana-membrana, es un factor importante en el fenómeno metastásico y de proliferación celular tumoral⁶⁶.

La expresión de α -2,3-ácido siálico se ha encontrado en la superficie celular de gliomas malignos, y está ausente en los astrocitos sanos adultos⁶⁷. De igual manera, se ha demostrado en otros estudios que las disrupciones en la expresión del "tipo normal cerebral" de *N*-glicanos β -1,4-GlcNAc por ligamientos tipo β -1,6-GlcNAc son clave importante en la modulación de la función de las glicoproteínas de superficie celular en la invasión de los gliomas⁶⁸.

METÁSTASIS DEL CÁNCER PULMONAR

La extensión de la neoplasia pulmonar puede hacerse por invasión o por metástasis (Tabla II), y de estas últimas, alrededor del 90% lo hacen por vía linfática a ganglios segmentarios, lobares, hiliares, mediastinales o extratorácicos; por vía hematogena al cerebro, glándulas suprarrenales, hueso, riñón, hígado, o por vía aérea, al pulmón contralateral o el del mismo lado.

METÁSTASIS CEREBRAL POR CÁNCER PULMONAR

Las metástasis al cerebro ocupan la mayor parte de los tumores intracraneales⁶⁹. Uno de los tumores que pueden dar metástasis al cerebro es el cáncer pulmonar, reportándose una incidencia del 40 al 60%. Estas metástasis representan alrededor del 30% de los tumores cerebrales⁷⁰, siendo el cáncer de células escamosas el de ma-

Tabla II. Localizaciones de las metástasis de cáncer pulmonar según la vía de diseminación.

Linfática:	Ganglios segmentarios, lobares, hiliares, mediastinales y extratorácicos
Hematogena:	Cerebro, glándulas suprarrenales, hueso, riñón e hígado
Aérea:	Pulmón contralateral o el del mismo lado

yor índice de metástasis al sistema nervioso central (SNC), seguido del cáncer de células grandes⁷¹. Existe una diversidad de proteínas y moléculas de adhesión implicadas en el fenómeno de migración celular y metástasis al cerebro. Entre estas proteínas está la tenacina-R (TN-R), que es detectada exclusivamente en el SNC. Es una glicoproteína que contiene abundantes *O*-glicanos. TN-R interactúa con lectinas tipo-I como la sialoadhesina que reconoce ácido siálico en uniones α -2,3, disposición normalmente ausente en el SNC. Sin embargo, se puede expresar por una subpoblación de microglia/macrófagos después de una lesión al SNC y media una acción repelente de TN-R en microglia activada, desempeñando una importante función en la protección neuronal contra estas células⁷².

Los carbohidratos son modificadores importantes de la función molecular en el reconocimiento celular en células del sistema nervioso. Las moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas pueden acoplar diversos glicanos, tanto oligomanosídicos como complejos, entre los que están el 3'-ácido glucurónico sulfatado (HNK-1, Human Natural Killer-cell antigen-1) o el PSA que se mencionó anteriormente y se expresa en la NCAM.

CONCLUSIONES

Aun cuando se ha demostrado que el tabaquismo es el principal factor de riesgo asociado al cáncer pulmonar, esta dependencia no ha decrecido; por el contrario, las expectativas de muerte por cáncer pulmonar en el futuro son desalentadoras, afirmando que tenderán al incremento. Pero, dado que la carcinogénesis es multifactorial y no se puede decir que exista un solo factor responsable, las rutas implicadas en la migración celular, proliferación, y potencialmente la metástasis, involucran la participación de modificaciones de la estructura de la superficie celular, principalmente en el arreglo de los oligosacáridos que desempeñan funciones importantes. Junto con los carbohidratos de superficie celular, la participación de diversas moléculas de adhesión en generar la complicación más grave y de suma importancia y causante de muerte por cáncer es la metástasis. Gracias a esta interacción de reconocimiento ce-

lular, las células tumorales pueden pasar sin advertir al sistema inmunológico y no ser reconocidas y eliminadas como extrañas. Además, esta misma interacción favorece la motilidad celular implicada en la migración tumoral local y a distancia, y por supuesto, creemos que también está relacionada con la implantación metastásica.

Se sugiere entonces, que el fenómeno metastásico es dirigido, no aleatorio, y que está bien determinado el sitio de implantación a distancia, muy probablemente involucrando la participación de glicoproteínas y moléculas de adhesión para el transporte y la direccionalidad celular. El objetivo de estudios posteriores se centrará en determinar cuáles y de qué forma actúan las glicoproteínas y los carbohidratos en superficies celulares en este potencial y dirección metastásico a partir de un tumor primario.

Agradecimientos

Al: IMSS, Departamento de Bioquímica del INER, Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas del INNyN "Manuel Velasco Suárez" y al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM por el apoyo brindado para la realización de este artículo. Este trabajo fue apoyado, en parte por CONACYT (G3859ON), (MO-334); FUNSALUD, DGA PA-UNAM, PAPIIT-IN 207901.

REFERENCIAS

1. Medina-Morales F, Salazar-Flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Salud Pub Mex* 2000;42:333-336.
2. Medina MF, Salazar FM, García-Sancho MC, Franco MF. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
3. Franco-Medina F, Villalba-Caloca J. La epidemia de cáncer pulmonar en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2001;14:207-214.
4. Arias AM, Fernández AD, Almunia A, Acosta L, Llana M. Neoplasia de pulmón. Comportamiento epidemiológico. *Rev Cubana Oncol* 2001;17:101-104.
5. Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA. Association of the NAT1*10 genotype with increased chromosome aberrations and higher lung cancer risk in cigarette smokers. *Mutat Res* 1998;26:43-54.
6. Amos CI, Xu W, Spitz MR. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility? Recent Results *Cancer Res* 1999;151:3-12.
7. Jones E, Dahm-Vicker M, Simon AK, Green A, Powrie F, Cerundolo V, et al. Depletion of CD25 regulatory cells results in suppression of melanoma growth and induction of autoreactivity in mice. *Cancer Imm* 2002;2:1-12.
8. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinog* 2001;22:367-374.
9. Djousse L, Dorgan JF, Zhang Y, Schatzkin A, Hood M, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: The Framingham study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1877-1882.
10. Alva LLF, Corcho VA, García-Sancho FC, Salazar FM, Rébora TF, Franco MF, et al. Epidemiología del cáncer pulmonar en México; hallazgos por imagen. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:197-204.
11. Gazdar AF. The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anticancer Res* 1994;14:261-267.
12. Niklinska W, Chyczewski L, Laudanski J, Sawicki B, Niklinski J. Detection of P53 abnormalities in non-small cell lung cancer by yeast functional assay. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39:147-148.
13. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH, Khan MA, Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol* 1999;187:8-18.
14. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2001;22:367-374.
15. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988.
16. Tirmarche M. Evaluation du risque de cancer lié à l'inhalation du radon. *Rev l'ACOMEN* 1998;4:11-18.
17. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen GI. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer* 1998;78:430-436.
18. Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:491-503.
19. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002;156:1123-1132.
20. Cattani KL, Chouaïd C, Monnet I, Atassi K, Bassinet L, Dhissi G, et al. Evaluation des expositions professionnelles et cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir* 2000;17:957-962.
21. Lam S, leRiche JC, Zheng Y, Coldman A, MacAulay C, Hawk E, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:691-696.
22. Ignacio I, Wistuba MD. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-Positive and HIV-Indeterminate subjects. *JAMA* 1998;279:1554-1559.
23. Abbey DE, Nishino N, McDonnell ENF, Burchette RJ, Knutsen SF, Beeson WL, et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:373-382.

24. **Blot WJ, Fraumeni JF.** Lung cancer mortality in the US: Shipyard correlations source. *Ann NY Acad Sci* 1979;330:313-315.
25. **Martínez-Cayuela M.** Xenobiotic toxicity mediated by oxygen free radicals. *Ars Pharma* 1998;39:5-18.
26. **Harley NH, Harley JH.** Potential lung cancer risk from indoor radon exposure. *CA Cancer J Clin* 1990;40:265-275.
27. **Kumagai Y, Pi JB, Lee S, Sun GF, Yamanushi T, Sagai M, et al.** Serum antioxidants vitamins and risk of lung and stomach cancers in Shenyang. *Cancer Lett* 1998;129:145-149.
28. **Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, et al.** Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidem Biom Prev* 2002;11:987-992.
29. **Janne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RD, Shepherd FA, et al.** The survival of patients treated for limited stage small-cell lung cancer in North America has increased during the past 20 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:317a.
30. **Videtic G, Stitt L.** Patients who smoke during concurrent chemoradiation (ChT/RT) for limited small-cell lung cancer (SCLC) have decreased survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:295a.
31. **Landis SH, Murria T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31.
32. **Franklin WA.** Diagnosis of lung cancer: pathology of invasive and preinvasive neoplasia. *Chest* 2000;117:80-89.
33. **Kovkarova E, Stefanovski T, Dimov A, Naumovski J.** Telomerase in lung cancer diagnostics. *Radiol Oncol* 2003;37:109-113.
34. **Turner S, Sherratt JA.** Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended potts model. *J Theor Biol* 2002;216:85-100.
35. **Perumpanani AJ, Simmons DL, Gearin AJH, Miller KM, Ward G, Norbury J, et al.** Extracellular matrix-mediated chemotaxis can impede cell migration. *Proc R Soc Lond* 1998;265:2347-2352.
36. **Couldrey C, Green JE.** Metastases: the glycan connection. *Breast Cancer Res* 2000;2:321-323.
37. **Terranova VP, Hujanen ES, Martin GR.** Basement membrane and the invasive activity of metastatic tumor cells. *J Nat Cancer Inst* 1986;77:311-316.
38. **Hua J, Muschel RJ.** Inhibition of matrix metalloproteinase 9 expression by a ribozyme blocks metastasis in a rat sarcoma model system. *Cancer Res* 1996;56:5279-5284.
39. **Weiss L.** Metastatic inefficiency. *Adv Cancer Res* 1990;54:159-211.
40. **Wong CW, Lee A, Shientag L, Yu J, Dong Y, Kao G, et al.** Apoptosis: An early event in metastatic inefficiency. *Cancer Res* 2001;61:333-338.
41. **Takenaga K, Nakamura Y, Endo H, Sakiyama S.** Involvement of S100-related calcium-binding protein pEL98 (or mts1) in cell motility and tumor cell invasion. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:831-839.
42. **Kimura K, Endo Y, Yonemura Y, Heizmann CW, Schaffer BW, Watanabe Y, et al.** Clinical significance of S100A4 and E-cadherin-related adhesion molecules in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2000;16:1125-1131.
43. **Gongoll S, Peters G, Mengel M, Piso P, Klempnauer J, Kreipe H, et al.** Prognostic significance of calcium-binding protein S100A4 in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2002;123:1478-1484.
44. **Nakamura T, Ajiti T, Murao S, Kamigaki T, Maeda S, Ku Y, et al.** Prognostic significance of S100A4 expression in gallbladder cancer. *Int J Oncol* 2002;20:937-941.
45. **Platt-Higgins AM, Renshaw CA, West CR, Wisntanley JH, DeSilva Rudland S, Barraclough R, et al.** Comparison of the metastasis-inducing protein S100A4 (p9ka) with other prognostic markers in human breast cancer. *Int J Cancer* 2000;89:198-208.
46. **Rudland PS, Platt-Higgins A, Renshaw C, West CR, Wisntanley JH, Robertson L, et al.** Prognostic significance of the metastasis-inducing protein S100A4 (p9Ka) in human breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:1595-1603.
47. **Davies M, Harris S, Rudland P, Barraclough R.** Expression of the rat, S-100-related, calcium-binding protein gene, p9Ka, in transgenic mice demonstrates different patterns of expression between these two species. *DNA Cell Biol* 1995;14:825-832.
48. **Kim EJ, Helfman DM.** Characterization of the metastasis-associated protein, S100A4. *J Biol Chem* 2003;278:30063-30073.
49. **Davies MP, Rudland PS, Robertson L, Parry EW, Jolicoeur P, Barraclough R.** Expression of the calcium-binding protein S100A4 (p9Ka) in MMTV-neu transgenic mice induces metastasis of mammary tumors. *Oncogene* 1996;13:1631-1637.
50. **Ford HL, Salim MM, Chakravarty R, Aluiddin V, Zain SB.** Expression of Mts1, a metastasis-associated gene, increases motility but not invasion of a non metastatic mouse mammary adenocarcinoma cell line. *Oncogene* 1995;11:2067-2075.
51. **Ambartsumian N, Klingelhofer J, Grigorian M, Christensen C, Kriaievska M, Tulchinsky E, et al.** The metastasis-associated Mts1(S100A4) protein could act as an angiogenic factor. *Oncogene* 2001;20:4685-4695.
52. **Novitskaya V, Grigorian M, Kriaievska M, Taravkykina S, Bronstein I, Berezin V, et al.** Oligomeric forms of the metastasis-related Mts1 (S100A4) protein stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem* 2000;275:41278-41286.
53. **Belot N, Pochet R, Heizmann CW, Kiss R, Decaestecker C.** Extracellular S100A4 stimulates the migration rate of astrocytic tumor cells by modifying the organization of their actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2002;1600:74-83.
54. **Grigorian M, Andressen S, Tulchinsky E, Kriaievska M, Carlberg C, Kruse C, et al.** Tumor suppressor p53 protein is a new target for the metastasis-associated Mts1/S100A4 protein: functional consequences of their interaction. *J Biol Chem* 2001;276:22699-22708.
55. **Coutinho PM, Henrissat B.** Carbohydrate-active enzymes: an integrated database approach. In: **Gilbert HJ, Davies G, Henrissat B, Svensson B**, editors. *Recent advances in carbohydrate bioengineering*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry;1999. p.3-12.
56. **Dwek RA.** Glycobiology: Toward understanding the function of sugars. *Chem Rev* 1996;96:683-720.
57. **Furmanek A, Hofsteenge J.** Protein C-mannosylation: facts and questions. *Acta Bioch Pol* 2000;47:781-789.

58. Hofsteenge J, Mueller DR, de Beer T, Loeffler A, Richter WJ, Vliegthart JFG. *New type of linkage between a carbohydrate and a protein: C-glycosylation of a specific tryptophan residue in human RNase Us*. Biochem 1994;33:13524- 13530.
59. Gade G, Kellner R, Rinehart KL, Proefke ML. *A tryptophan-substituted member of the AKH/RPCH family isolated from a stick insect corpus cardiacum*. Biochem Biophys Res Commun 1992;189:1303-1309.
60. Krieg J, Gläsner W, Vicenti A, Doucey M-A, Löffler A, Hess D, et al. *C- Mannosylation of human Rnase 2 is an intracellular process performed by a variety of cultured cells*. J Biol Chem 1997;272:26687-26692.
61. Espinosa B, Zenteno R, Mena R, Robitaille Y, Zenteno E, Guevara J. *O-Glycosylation in sprouting neurons in Alzheimer disease, indicating reactive plasticity*. J Neurop Exp Neur 2001;60:441-448.
62. Sinha D, Chatterjee M, Mandal C. *O-acetylated sialic acid-Their detection, biological significance and alteration in diseases*. Trends Glycosc Glicotech 2000;12:17-33.
63. Von der Ohe M, Wheeler SF, Whurer M, Harvey DJ, Liedtke S, Mühlenhoff M, et al. *Localization and characterization of polysialic acid-containing N-linked glycans from bovine NCAM*. Glycobiol 2002;12:47-63.
64. Acheson A, Sunshine J, Rutishauser U. *NCAM polysialic acid can regulate both Cell-Cell and Cell-Substrate interactions*. J Cell Biol 1991;114:143-153.
65. Von der Ohe M, Wheeler SF, Whurer M, Harvey DJ, Liedtke S, Mühlenhoff M, et al. *Localization and characterization of polysialic acid-containing N-linked glycans from bovine NCAM*. Glycobiol 2002;12:47-63.
66. Acheson A, Sunshine J, Rutishauser U. *NCAM polysialic acid can regulate both Cell-Cell and Cell-Substrate interactions*. J Cell Biol 1991;114:143-153.
67. Yamamoto H, Saito T, Kaneko Y, Kersey D, Yong V, Bremer EG, et al. *α -2,3-Sialyltransferase mRNA and α -2,3-linked glycoprotein sialylation are increased in malignant gliomas*. Brain Res 1997;755:175-179.
68. Yamamoto H, Swoger J, Greene S, Saito T, Hurh J, Sweeley C, et al. *β 1,6-N-Acetylglucosamine-bearing N-Glycans in human gliomas: Implications for a role in regulating invasivity*. Cancer Res 2000;60:134-142.
69. Shouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. *Brain metastasis incidence in a cohort of patients with breast cancer, colon, lung and melanoma*. Cancer 2002;94:2698-2705.
70. Laws ER, Thapar K. *Brain tumors*. CA Cancer J Clin 1993;43:263-271.
71. Rivera RM, Salazar M. *Cáncer pulmonar: Distribución de metástasis de acuerdo al tipo histológico. Estudio de autopsias*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2002;15:84-99.
72. Zamze S, Harvey DJ, Pesheun P, Mattu TS, Scachner M, Dwek RA, et al. *Glycosylation of a CNS-specific extracellular matrix glycoprotein, tenascin-R, is dominated by O-linked sialylated glycans and "brain-type" neuronal N-glycans*. Glycobiol 1999;9:827-831.

Correspondencia:

M en C. Miguel Ángel Mayoral Chávez.
CICIMEBIO, Facultad de Medicina,
UABJO.
Calzada P. Díaz y Camino
San Felipe s/n,
centro. CP. 68050.
Oaxaca, Oax, México.
e-mail: mianmayo@yahoo.com

