

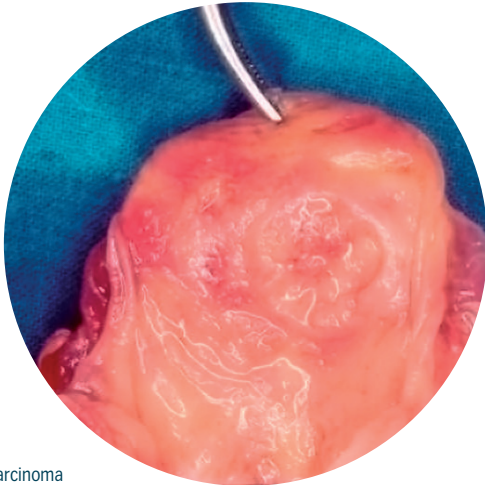
APOPTOSIS EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LARINGE

DR. CARLOS F. ASENSIO NIETO. | HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DEL PRADO, TALAVERA DE LA REINA, TOLEDO.



La apoptosis o muerte celular programada desempeña un papel muy importante en la biología de cualquier tumor. Las células tumorales difieren de las normales en su capacidad de vivir más allá de su expectativa de vida, por tanto la alteración o daño en la apoptosis es un mecanismo fundamental en el logro por parte de la célula tumoral de inmortalidad.

Dos son las vías que regulan la apoptosis celular. La primera es la intrínseca, mediada por la mitocondria, en la que la familia de genes BCL entre otros, desempeñan un



Carcinoma escamoso en cara laringea de epiglotis.

papel clave. La segunda es la extrínseca, iniciada mediante la unión de un ligando específico FasL, al receptor de superficie celular FAS, también conocido como APO-1 o CD95, perteneciente a la superfamilia de receptores de factores de necrosis tumoral. Ambas vías convergen en la activación de distintos miembros de la familia de las caspasas, las cuales son las desencadenantes definitivas de la apoptosis. La p53 también está involucrada en el mecanismo apoptótico, fundamentalmente reprimiendo genes involucrados en funciones anti-apoptosis.

No está claro el papel de la apoptosis y más concretamente de la apoptosis activada por Fas en el carcinoma de células escamosas de laringe (CCEL). La apoptosis se activa ante acontecimientos externos como la retirada de citocinas de crecimiento (TGF- α , IGF, PDGF), la adición de citocinas apoptóticas (TNF), la radiación ionizante, las sustancias genotóxicas (vía daño al ADN) y los quimioterápicos, a través de la interrupción de funciones celulares. Todos estos cambios extracelulares producen la activación de los receptores de señales de muerte de la superficie celular.

La unión del ligando Fas a los receptores de señales de muerte Fas (Reed JC 1999) trae consigo la agregación de proteínas adaptadoras intracelulares que inician la cascada de activación de caspasas. Fas y otros miembros de la familia TNF pueden activar las caspasas e inducir apoptosis no bloqueada por miembros de la familia bcl-2 (Vaux et al 1996).

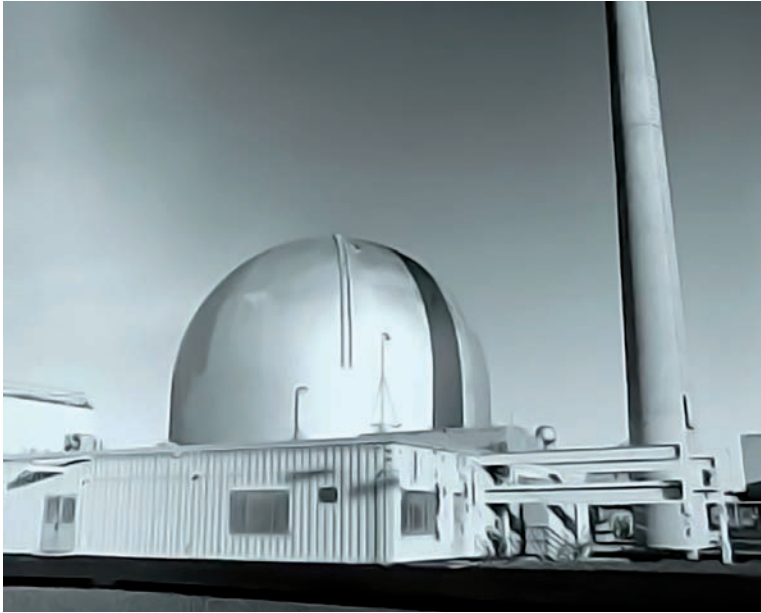
Mediante técnicas de inmunohistoquímica estudiamos la expresión de tres genes involucrados en diferentes vías de apoptosis (p53, Bcl-2 y Fas) en una serie de 45 CCEL. 25 (55,6%)

expresaron la p53 mutada, 22 (48,9%) expresaron Bcl-2 y 25 (55,6%) expresaron Fas. Los únicos factores que se asociaron a una mayor supervivencia de los pacientes fueron el bajo estadiaje tumoral ($p=0,0074$), la ausencia de metástasis regionales ($p=0,0009$) y la expresión de Fas ($p=0,029$) (Asensio Nieto C et al 2007).

La correlación entre supervivencia y expresión de FAS mediante técnicas de inmunohistoquímica fue estudiada con anterioridad por Jäckel et al, quienes encontraron una clara relación entre la expresión de FAS y la reacción linfoplasmocitaria estromal pero sin relación con la supervivencia de los pacientes.

En el presente trabajo la técnica de inmunohistoquímica empleada (GM30/CD95) demostró inmunoreactividad en el 55% de las muestras estudiadas, quedando éstas divididas en "FAS-positivas" y "FAS-negativas", claramente. De esta forma, las "FAS-positivas" mostraron una mayor supervivencia que sus homólogas. Estos resultados son similares a los de Chan et al, en una serie de tamaño similar al nuestro pero en carcinomas de células escamosas esofágicos, un tumor histológicamente idéntico al CCEL. Ellos también encontraron que la expresión

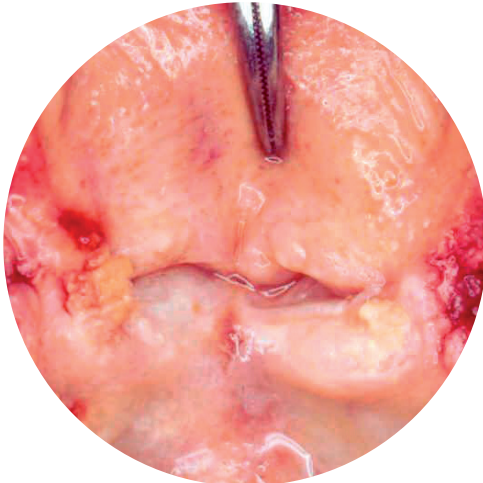
LA EXPRESIÓN DE P53 SOLA NO PARECE CORRELACIONARSE CON EL PRONÓSTICO EN ESTE TIPO DE TUMORES, A DIFERENCIA DE LO QUE OCURRE EN OTROS TUMORES DE LA ECONOMÍA.



Las radiaciones ionizantes pueden inducir la cascada apoptótica en las células humanas.

LA DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE FAS EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LARINGE MEDIANTE TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA (ANTICUERPOS GM30/CD95) PUEDE SER DE UTILIDAD CLÍNICA.

de FAS estaba asociada a una mayor supervivencia. No obstante, Chan et al emplearon un anticuerpo Fas C-20, diferente al usado tanto por nosotros como por el grupo de Jäckel et al. Estos



Laringe. Pieza anatómica.

resultados ponen de manifiesto que la elección de los anticuerpos será crucial en futuros estudios que quieran poner de manifiesto la relevancia de la expresión de FAS en cáncer humano.

En relación con las otras dos proteínas relacionadas con la apoptosis estudiadas por nosotros, p53 y BCL-2, existen numerosos trabajos previos en CCEL. Los datos existentes en relación con la BCL-2 son contradictorios: mientras Hirvikoski et al, llegan a la misma conclusión que

nosotros, es decir, que la Bcl-2 carece de significación pronóstica en CCEL, otros dos estudios, al menos parcialmente, tienden a decir lo contrario. Jäckel et al encontraron que la co-expresión de p53 y BCL-2 se asociaba a una menor supervivencia. En nuestra serie no establecimos tal asociación.

Además, Georgiou et al encontraron que la expresión de Bcl-2 era predictora de resultados negativos en su serie, no obstante el tamaño de muestra reducido (solo 30 muestras) debería hacernos considerar sus resultados con precaución.

Por otro lado, las conclusiones sobre el papel de la p53 en CCEL son bastante unánimes. Con excepción del trabajo de Jäckel et al, quien halló una correlación entre la co-expresión de p53 y Bcl-2 y la supervivencia (Jäckel et al 2001), la impresión general es que la expresión de p53 no tiene impacto pronóstico, hecho confirmado en nuestro trabajo y en los realizados por Assimakopoulos et al, Teppo et al. De esta manera, la expresión de p53 sola no parece correlacionarse con el pronóstico en este tipo de tumores, a diferencia de lo que ocurre en otros tumores de la economía.

En conclusión, la determinación de la expresión de Fas en CCEL mediante técnicas de inmunohistoquímica (anticuerpos GM30/CD95) puede ser de utilidad clínica. ✘

BIBLIOGRAFÍA

- Asensio Nieto Carlos, Zapata Ana, García Ahijado Jesús et al. Fas Expresión is associated with a better prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Research* 2007; 27: 4083-4086.
- Assimakopoulos D, Kolettas E, Zagorianakou N, Evangelou A, Skevas A and Agnantis NJ: Prognostic significance of p53 in the cancer of the larynx. *Anticancer Res* 20: 3555-3564, 2000.
- Chan KW, Lee PY, Lam AKY, Law S, Wong J and Srivastava G: Clinical relevance of Fas expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 59: 101-104, 2006.
- Georgiou A, Gomatos IP, Pararas NB, Giotakis J and Ferekidis E: Cell kinetics and apoptosis in laryngeal carcinoma patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 206-213, 2003.
- Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, Pirinen R, Salmi L, Halonen P, Johansson R and Kosma VM: Enhanced apoptosis correlates with poor survival in patients with laryngeal cancer but not with cell proliferation, bcl-2 or p53 expression. *Eur J Cancer* 35: 231-237, 1999.
- Jäckel MC, Sellmann L, Dorudian MA, Youssef S and Fuzesi L: Prognostic significance of p53/bcl-2 co-expression in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 110: 1339-1345, 2000.
- Jäckel MC, Mitteldorf C, Schweyer S and Fuzesi L: Clinical relevance of Fas (APO-1/CD95) expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 23: 646-652, 2001.
- Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Sep; 17(9):2941-53.
- Teppo H, Soini Y, Melkko J, Koivunen P and Alho OP: Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki67) and angiogenesis. *APMIS* 111: 451-457, 2003.
- Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad sci USA* 1996; 93: 2239-2244.