

Gens oncoembrionaris: la connexió entre la biologia del desenvolupament i l'oncologia

Oriol Caritg Cirera

El procés de desenvolupament embrionari requereix la successió de programes d'expressió gènica molt ben definits que permeten una coordinació precisa de l'equilibri entre proliferació i diferenciació cel·lular. Molts dels gens que tenen un paper clau durant l'embriogènesi deixen d'expressar-se en el teixit adult sa, i només se'n recupera l'expressió en circumstàncies determinades. En el camp de l'oncologia molecular, per la seva banda, diversos models han estat estudiats per tal d'entendre les alteracions en expressió gènica presents en diverses neoplàsies.

Els primers fets experimentals que demostren una relació entre cèl·lules tumorals i embrionàries daten de l'any 1975, quan es va demostrar que les cèl·lules de carcinoma embrionari injectades en la cavitat d'un blastocist de ratolí són controlades i participen en l'organogènesi posterior de manera normal. El 1994 el nostre grup demostrà que la matriu gestant pot controlar el creixement i la diferenciació de les cèl·lules tumorals. Les tècniques modernes i els coneixements de biologia molecular han permès entendre millor el patrons d'expressió gènica solapats entre els teixits embrionaris i els teixits tumorals.

Els gens embrionaris que es reexpressen en teixits tumorals (gens oncoembrionaris, també coneguts com a oncofetsals, malgrat que són gens que majoritàriament s'expressen en el període embrionari inicial i sovint no tenen cap funció un cop arribada la fase fetal) poden estar involucrats en diverses fases de la tumorigènesi, que es poden simplificar bàsicament en dos grans grups: en primer lloc, poden explicar l'inici de la transformació neoplàsica a partir d'un teixit prèviament sa; i en segon lloc, poden estar associats a un comportament més agressiu del càncer un cop la malaltia està establerta. Els tumors que expressen aquests gens solen tenir unes característiques pròpies de cèl·lules mare, i reproduïen el que es troba en el desenvolupament, amb una alta activitat proliferativa i un estat de menys diferenciació cel·lular.

El primer exemple rellevant en el cas del pulmó són diversos factors de transcripció que intervenen en l'organogènesi i en el manteniment de l'homeòstasi tissular com són els gens *HOX*. Un altre cas interessant és el del factor de transcripció *Nkx2.1* (també conegut com a

TTF-1), que és un marcador de llinatge endodèrmic de l'epiteli pulmonar. La seva sobreexpressió en càncer de pulmó de cèl·lula no petita s'ha pogut relacionar amb més disseminació metastàtica. A més, estudis amb microxips han pogut identificar signatures gèniques pròpies de cèl·lules progenitores que, quan es troben presents en teixits neoplàsics pulmonars, s'associen a un pitjor pronòstic clínic.

Així doncs, com es pot explicar que l'expressió dels mateixos gens sigui alhora imprescindible per a un desenvolupament correcte i també pugui explicar el comportament més agressiu d'un tumor? La resposta a aquesta pregunta sembla trobar-se en les diferències en el microambient embrionari i tumoral, i, per tant, en les interaccions entre els diferents tipus cel·lulars del teixit que permetrien que aquests gens siguin perfectament regulats durant el desenvolupament i, en canvi, potenciïn el fenotip maligne de la cèl·lula en el tumor. Aquest ampli camp d'estudi ha donat lloc a múltiples línies de recerca que pretenen dilucidar els nombrosos dubtes que encara hi ha sobre aquests mecanismes. La seva complexitat, però, excedeix els objectius d'aquesta revisió.

RNA reguladors no codificants

Els RNA no codificants (ncRNA) són molècules que exerceixen funcions de regulació de l'expressió gènica, sense arribar a ser traduïts a proteïnes. N'hi ha de diversos tipus però, de manera esquemàtica, els podem classificar en petits i llargs (> 200 nucleòtids). Els ncRNA petits més estudiats són els microRNA. Aquests importants reguladors de l'expressió gènica han demostrat ser també fonamentals tant en el desenvolupament embrionari com en el procés de transformació maligna en diversos teixits, incloent-hi el pulmó. Molts dels

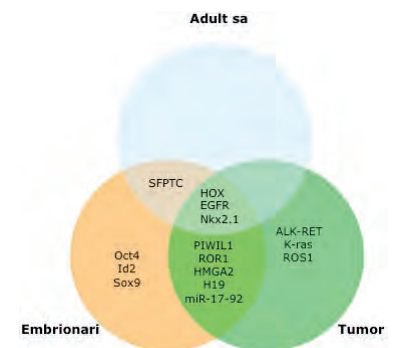
microRNA expressats durant el desenvolupament embrionari, l'expressió dels quals es perd en el teixit adult en condicions normals, es troben sobreexpressats en els tumors, com per exemple el *miR-221* o el clúster *miR-17-92*.

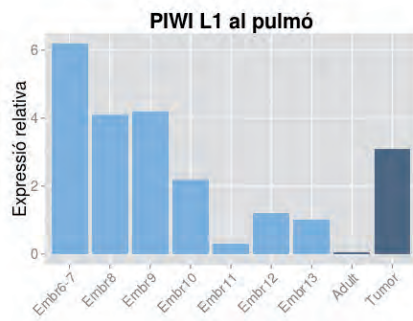
Més recentment s'ha descrit l'existència d'un altre tipus de ncRNA petits específics de línia germinal, els piRNA. La seva funció, encara que lluny de ser coneguda en profunditat, consisteix en la regulació gènica per diversos mecanismes: *a*) protecció de la integritat genòmica (inhibint retrotransposons), *b*) degradar altres RNA missatgers, i *c*) canviar el patró de metilació del DNA. Per tal de ser funcionals requereixen l'acció de les proteïnes PIWI, que intervenen en dos processos: *a*) síntesi dels piRNA i *b*) formen complexos amb els piRNA madurs per exercir la seva funció reguladora.

PIWI com a paradigma de gen oncoembrionari

PiwiL1, un dels quatre membres de la família *PIWI*, intervé en la síntesi d'una gran varietat de piRNA en fases precoces del desenvolupament. A més de les cèl·lules de la línia germinal, en les quals es va descriure inicialment el sistema *PIWI*-piRNA, alguns teixits somàtics expressen *PIWIL1* durant l'embriogènesi. En aquest aspecte *PIWIL1* es comporta com un

♦ Figura 1. Esquema dels gens més rellevants al pulmó. Els gens oncoembrionaris són els que es troben a la intersecció dels cercles. Destaquem que *EGFR* és un gen que és funcional tant en el teixit embrionari com adult i que té importància en càncer quan es troba mutat.





.....
↑ Figura 2. Expressió de *PIWIL1* al pulmó. Els seus nivells són màxims a l'inici del desenvolupament i posteriorment disminueixen fins a fer-se indetectables a les tretze setmanes, fet que perdura durant la vida adulta. Un subgrup de tumors tornen a expressar el gen.
.....

paradigma de gen oncoembrionari al teixit pulmonar: els seus nivells són màxims en les primeres etapes del desenvolupament i disminueixen progressivament a mesura que avança l'organogènesi, fins a fer-se indetectables a partir de la tretzena setmana embrionària. En l'òrgan adult no es detecta *PIWIL1*. Al nostre laboratori vam fer un estudi d'expressió mit-

jançant PCR a temps real i vam poder veure que en un subgrup de pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita els tumors reexpressaven *PIWIL1*. A més, al llarg del seguiment d'aquests pacients es va poder constatar que tenien pitjor pronòstic que aquells que tenien tumors sense expressió del gen oncoembrionari.

Aplicabilitat i utilitat clínica

En primer lloc, els gens oncoembrionaris són marcadors d'un fenotip cel·lular més indiferenciat, típic de cèl·lules mare. El paper de les *cancer stem cell* en els tumors humans és ben conegut i pot indicar més agressivitat biològica del càncer. Els gens oncoembrionaris, doncs, poden servir com a biomarcadors, indicant els càncers potencialment més nocius o de pitjor resposta al tractament.

En segon lloc, tenint en compte que es tracta de gens essencials per a la progressió tumoral, s'ha plantejat el seu ús com a diana terapèutica. Com que aquests gens no es troben expressats en teixits sans, la teràpia atacaria selectivament cèl·lules del tumor, que són les

úniques que expressen aquests gens en l'adult. Com a gran avantatge, aquesta selectivitat per a les cèl·lules tumorals reduiria l'espectre d'efectes adversos de la teràpia respecte a la quimioteràpia convencional.

Com a exemple recent d'aplicabilitat clínica cal destacar la detecció del gen oncoembrionari *SALL4* en hepatocarcinoma, que identifica un subgrup de pacients de mal pronòstic i actualment s'està treballant amb vista a obtenir una teràpia dirigida contra *SALL4*.

Conclusions

L'estudi de l'embriologia molecular ha permès proposar el model del càncer com a alteració del desenvolupament normal. Aquesta aproximació ha obert moltes portes que permeten entendre el procés de la tumorigènesi i també plantejar nombroses millores d'aplicació clínica potencial. Avui dia, però, encara som lluny de veure la utilització dels gens oncoembrionaris en la pràctica mèdica habitual. L'ampliació de la recerca en aquest camp prometedora podrà aportar, de ben segur, avenços en el diagnòstic i tractament dels pacients amb càncer. •

Oriol Caritg Cirera (Barcelona, 1992) ha estudiat medicina a la Universitat de Barcelona. Des del 2012 ha estat intern al Laboratori d'Oncologia i Embriologia Molecular de la Facultat de Medicina. L'any 2015 va guanyar el Premi de Recerca per a Estudiants Gemma Rossell i Romero per la seva col·laboració en l'estudi de les proteïnes PIWI en el desenvolupament i càncer de pulmó, sota la supervisió del doctor Alfons Navarro i el professor Mariano Monzó. Posteriorment, ha fet una estada de recerca al Gurdon Institute, de la Universitat de Cambridge (Regne Unit), a l'equip de treball en cèl·lules progenitores i regeneració pulmonar de la doctora Emma Rawlins.