

EXPRESIÓN GÉNICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

José M. Arencibia, Susana Martín y Ana Bonnin

Departamento de Bioquímica, Universidad Francisco de Vitoria, Ctra M-515 Pozuelo-Majadahonda, km 1,800
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid), España.

V Reunión Nacional de Avances en Cáncer de Próstata y Cáncer Renal



INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer entre los varones españoles después del cáncer de pulmón. Recientemente ha aumentado el número de cánceres de próstata detectados, en parte por la inclusión del análisis de las cantidades séricas de antígeno específico de próstata (PSA) dentro de las estrategias de detección precoz. Aunque el análisis de PSA detecta el cáncer en una fase temprana y permite el seguimiento de su progresión, no es un marcador perfecto y su utilidad está siendo muy cuestionada, ya que el 65% de los pacientes con un nivel de PSA superior a la normalidad presenta una biopsia negativa para cáncer de próstata. Por ello, durante los últimos años, la búsqueda de nuevos marcadores tumorales para este tipo de cáncer se ha convertido en un tema de máxima actualidad. La hibridación comparada utilizando microarrays de cDNA permite cuantificar y comparar la expresión génica de miles de genes en muestras normales y tumorales simultáneamente. Por medio de esta técnica se han podido determinar nuevos marcadores biológicos de progresión del cáncer. Dentro del cáncer de próstata, quizás los más prometedores sean el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) y la alfa-metilacil coenzima-A racemasa (AMACR).

RESULTADOS

Se han monitorizado los niveles de expresión de dieciséis muestras de cáncer de próstata utilizando como control tejido normal adyacente. Utilizando el método de análisis SAM (Significance Analysis of Microarray) se han podido detectar más de 1300 genes significativos ($\Delta=2$; FDR=0,08%) clasificados en 21 clusters por medio de SOTA (Self Organizing Tree Algorithm). Los genes sub-expresados aparecen en color verde, y los sobre-expresados en rojo. Cada fila representa un cluster (SC: SOTA Cluster) que contiene un número determinado de genes (N) y cada columna representa una muestra de cáncer de próstata. La barra de color en la parte inferior de la figura representa el nivel de expresión de los genes en cada muestra. El árbol de barras a la izquierda del dendrograma refleja el grado de variabilidad entre los clusters.

Tabla 1

Muestras obtenidas en el Hospital Clínic de Barcelona/IDIBAPS (consentimiento previo de los pacientes).

Caso	Suma Gleason	Clasificación TNM	Caso	Suma Gleason	Clasificación TNM
T1	6 (3+3)	pT3aNO	T10	5 (3+2)	pT2cNO
T2	7 (3+4)	pT2cNO	T11	7 (4+3)	pT2cNO
T4	7 (3+4)	pT2c	T12	6 (3+3)	pT2cN1
T5	7 (3+4)	pT2cNO	T13	6 (2+4)	pT2cNO
T6	6 (2+4)	pT2c	T14	7 (3+4)	pT3aNO
T7	9 (4+5)	pT2bNO	T15	7 (3+4)	pT2c
T8	7 (4+3)	pT3a	T16	7 (3+4)	pT3a
T9	7 (3+4)	pT3b	T17	6 (3+3)	pT2c

Tabla 2

Correlación entre los factores clínico-patológicos y la tinción para tspan13 y AMACR obtenida en microarrays de tejido.

Suma Gleason	Porcentaje de muestras positivas		Intensidad de tinción	
	Tspan13	AMACR	Tspan13	AMACR
6	100.00	75.00	1.75±0.96	1.63±1.38
7	88.24	91.18	1.68±0.77	1.63±0.81
8	90.91	81.82	1.32±0.46	1.41±0.70
9	69.23	66.67	1.28±0.87	1.44±1.10
r ^a			-0.26	-0.12
p ^b			0.01	0.23
PSA (ng/ml)				
0-10	80.39	76.47	1.54±0.86	1.49±0.94
10-20	88.00	88.00	1.46±0.67	1.66±0.85
>20	66.67	66.67	1.13±0.68	1.33±1.04
r ^a			-0.17	nc
p ^b			0.11	-
PIN				
negativa	65.71	65.71	1.27±0.86	1.41±1.12
positiva	90.57	86.79	1.58±0.75	1.58±0.82
r ^a			0.21	0.11
p ^b			0.04	0.31

^a Coeficiente de Pearson.
^b Valor de p.

Figura 1

Clusters obtenidos por medio de SOTA (Self Organizing Tree Algorithm) tras análisis SAM (Significance Analysis of Microarray).

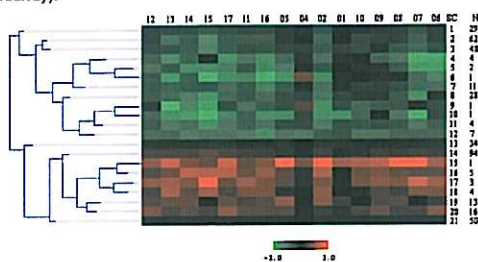


Figura 2

Para estudiar la presencia de la proteína tspan13 en tejido prostático hemos generado un anticuerpo policlonal. La funcionalidad en inmunohistoquímica del anticuerpo obtenido se ha comprobado en muestras de cancer de prostata archivadas en parafina y se ha comparado con la tinción obtenida para AMACR.

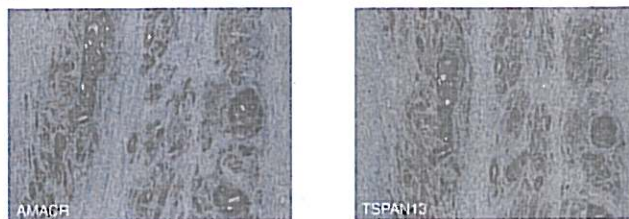
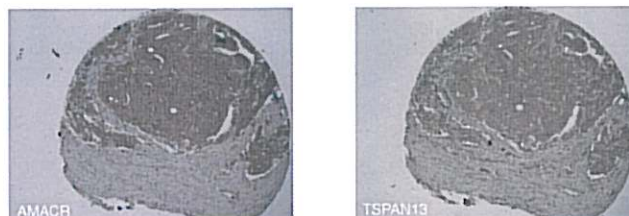


Figura 3

Para analizar la incidencia de la proteína tspan13 en tejido prostático hemos realizado un microarray de tejido utilizando el anticuerpo policlonal generado. El microarray contenía muestras de 88 pacientes y en total se analizaron 175 biopsias ("cores") en total.



CONCLUSIONES

Nuestros resultados demuestran la sobre-expresión de la proteína TSPAN13 en cáncer de próstata y que su expresión esta relacionada con factores pronóstico favorables. Por ello, puede ser una proteína importante en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. Este estudio está financiado por un proyecto de investigación de la Universidad Francisco de Vitoria.