

VÍA HEDGEHOG EN CÁNCER

Vía Hedgehog en el cáncer
Dr. Miguel Quintanillas

Homeostasis epidérmica

Las células proliferan en las células basales. La epidermis dan origen al melanoma (melanocitos), carcinoma escamocelular y basocelular provienen de los queratinocitos (susceptibilidad por radiación, albinismo).

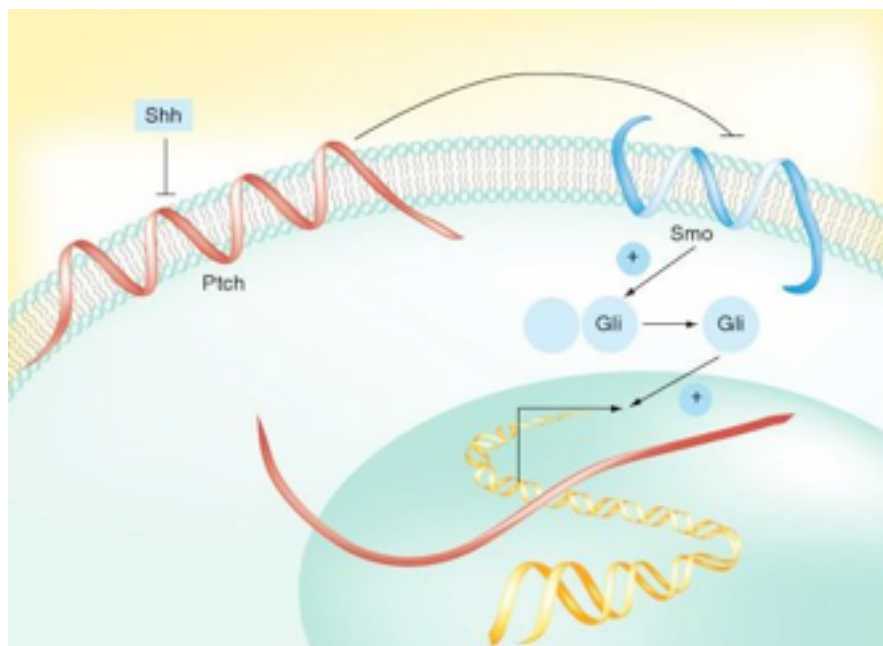
El carcinoma basocelular: poco metastatizante, poca variabilidad genética. Varicaición superficial, multicéntrico, nodular expansivo, infiltrante. Es el tumor más frecuente en humanos. Son frecuentes la alteraciones del p53, pero no tiene valor pronóstico.

Síndrome de Gorlin – síndrome de carcinoma basocelular nevoide (NBCCS). Desarrollan carcinoma basocelular, meduloblastoma, rabdomiosarcomas, glioblastoma, fibromas, meningiomas; anomalías musculoesqueléticas (ie, polidactilia). En 1996 se encontró el gen que lo causa – Hh que ya había sido descrito en la Drosophila. Heredan mutación del Ptch I

Lo que hace el Hh en la drosophila tiene que ver con la posición espacial en su desarrollo. Es un morfógeno en la drosophila, determinando la zona central de las alas. El Hh estimula la proliferación y Ptch la inhibe.

En humanos hay 3 tipos de Hh: Sonic, Indian y Desert. El Sonic es importante para el desarrollo de más estructuras (CNS, piel, hueso).

Vía de señalización del Hh



La proteína que secuestra el Gli se llama SUFU

Genes diana

BMP4, FGF4, VEGF, myc, MyoD, Pax, Gli, Patch

Exp

Ratones knockout sonic Hh^{-/-}: Letal embrionario

Ratones / humanos sonic Hh^{+/-}: Ciclopia, holoprosencefalia

Indian Hh^{-/-} ratones: letal 50%

Procesamiento y maduración de Hh

Pre Hh sufre ruptura y adición de colesterol distales que es la que se exporta.

La activación de la ruta Hh es fácilmente medible en tumores con la medición de Gli1.

Se postula que el BCC se origina en las células troncales de los folículos pilosos, el meduloblastoma en los cerebelos.

Se considera que la vía Hh está inactiva en los adultos (excepto en folículo piloso) y se expresa el fenotipo tumoral por inadecuada expresión de la vía en la adultez.

Se considera que en BCC el 50% es por mutación del Ptch, 10% por SMO, 10% por SUFU. El SMO es oncogén. Los Ptch y SUFU son TSGs.

Exp

Sobreexpresión de Hh: BCC

SMO sobreexpresado: BCC

Ptch mutado: Meduloblastoma y Rbdomiosarcoma, alta sensibilidad a la radiación, sensibilidad a anomalías del desarrollo inducida por radiación.

Sobreexpresión de sHh en injertos en ratones SCID de queratinocitos de piel humana

Cilio primario: La mayoría de las células mamíferas (incluyendo BCC) tienen un cilio único, no motil denominado como cilio primario (compuesta de microtúbulos y proteínas transportadoras de vesículas). La señalización Hh ocurre en el cilio primario (Ptch está allí, inhibiendo que SMO llegue allí). Cuando Hh actúa con Ptch I, éste se internaliza, y el SMO puede llegar al cilio único. El Gli2 se transloca al núcleo incrementando la expresión de Gli2, Gli1.

Inhibidores de la vía Hh

Derivados de Ciclopamina

Unos investigadores de California leyeron que había ovejas que criaban corderos con ciclopia. Ellos sospecharon que había alteración de la vía del Hh. Buscando encontraron que había un tipo de lila (*Veratrum californicum*). Encontraron un alcaloide, denominado cicloplamina, con inhibición de SMO.

Sonic Hh en cáncer humano

Activación sin mutación de la vía sHh en cáncer humano: páncreas (la expresión de sHh y Gli pasa de inactiva a activa al incorporar el fenotipo tumoral).

Varios tumores sobre-expresan Hh causando proliferación por vía autocrina

Exp

Ratones con tumores de páncreas causa disminución del tumor

Interrelación Hh con otras rutas

Kras activada aumenta sHh

p53 inhibe la sHh

Hh pueden activar las células estromales (páncreas), y al revés (linfomas).

Hh contribuye a la formación de angiogénesis

Hh contribuye a la formación de reacción desmoplásica en cáncer de páncreas.

Aparte desmoplásico: los tumores desmoplásico son refractarios a quimioterapia pues los vasos sanguíneos están separados.

Exp

Gemcitabina + Ciclopamina en modelos murinos de cáncer de páncreas (no funcionan en forma aislada). La ciclopamina aliviaba la reacción desmoplásica.

La historia de Vismodegib (NEJM) en BCC y meduloblastoma.

Mecanismo de resistencia a vismodegib por nueva mutación adicional del SMO que no es oncogénica que la hace perder la interacción con el inhibidor.

Exp

La inhibición transitoria del Hh en ratones jóvenes causan defectos permanentes de la estructura ósea.

También se observa eficacia de Vismodegib en Basal-Cell Nevus syndrome (alopecia, pérdida de peso).

Exp

Hh signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukemia: Anti SMO increases survival and decreases cancer stem cells.

Hh is essential for colon cancer stem cell maintenance in humans.

Con exceso de Gli (en cáncer de colon y páncreas avanzado), reprograma la célula a embrionario, reprimiendo Beta catenina/Wnt.

Diapositiva de conclusiones

1. La vía de señalización Hh, activa durante el desarrollo embrionario, proporciona información espacial para el desarrollo normal de una gran variedad de órganos y tejidos.
2. En organismos adultos, la señalización Hh solo se mantiene activa en un número restringido de nichos celulares (ie, folículo piloso en la piel, células precursoras en el cerebro) donde, probablemente, coopera en el mantenimiento de las células troncales.
3. La activación inapropiada Hh en tejidos adultos puede conducir al cáncer.
4. El gen responsable del síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular nevoide) es Patched (Ptch), el receptor Hh.
5. HH es un factor de crecimiento que al unirse a Ptch, su receptor en la superficie celular, libera a Smo (Smoothed) de la represión ejercida por el propio Ptch. Smo activa entonces, un proceso de señalización que conduce a la translocación nuclear de factores de transcripción Gli, que estaban secuestrados en el citoplasma por SuFU (suppressor of fused), los cuales

regulan un gran número de genes involucrados en señalización, incluidos componentes de la propia vía Hh.

6. Por esa razón, una sobreexpresión celular de Gli1 o Gli2 es un buen marcador de la activación de Hh en ese tejido.
7. En BCCs y meduloblastomas esporádicos se han identificado mutaciones en Ptch y Smo con relativa frecuencia, también en SuFU con una frecuencia muy baja.
8. Ptch y Sufu se comportan como supresores, ya que inhiben la señalización Hh, y Smo como un oncogen, ya que activa.
9. En otros tipos de cáncer (mama, páncreas, próstata, etc) no se han detectado mutaciones en componentes de la vía Hh, pero se observado la sobreexpresión de Hh, Gli y Ptch.
10. Se han descubierto inhibidores de la señalización Hh (ciclopamina y derivados, que inhiben Smo) que han abierto grandes esperanzas para el tratamiento de BCCs avanzados y de otros tipos de cáncer.