

CIENCIAS BÁSICAS Y UROLOGÍA

A. GELABERT MAS

Servicio y Cátedra de Urología. Hospital del Mar. UAB. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

Urología. Biología molecular. p53. Micro-array.

KEY WORDS:

Urology. Molecular biology. p53. Micro-array.

Actas Urol Esp. 26 (7): 500-503, 2002

RESUMEN

Artículo de opinión en el que se ofrece una visión actualizada y una predicción evolutiva de la extraordinaria repercusión que se deriva de la interacción paulatina y real de las Ciencias Básicas a la disciplina de la Urología.

Se destaca la trascendencia de la transición del anatomismo/conocimiento/técnica-quirúrgica hacia el conocimiento fisiopatológico/científico-básico/terapia médica.

Con estos criterios se establecen oportunas reflexiones en múltiples áreas de la urología que incluyen la función vesicoprostática, la disfunción eréctil y de forma más exhaustiva la uro-oncología.

ABSTRACT

Opinion article offering an up-to-date view and evolutionary prediction of the tremendous impact of the gradual but real permeation of the Basic Sciences into the field of Urology.

The significance of the transition from anatomism/knowledge/surgical-technique to pathophysiological knowledge/basic-science/medical therapy is emphasised.

These criteria provide food for thought in many areas of urology including vesicoprostatic function, erectile dysfunction and, more comprehensively, uro-oncology.

Podemos cifrar en más o menos medio siglo, el período que al dar una mirada atrás sitúa la Urología en un contexto cuyos conocimientos fisiopatológicos estaban poco desarrollados y la práctica asistencial diaria era el fruto de un acto con grandes dosis de interpretación, con gran componente de "arte" en su sentido etimológico del latín, y en cambio poca dosis de conocimiento "técnico/científico" en su sentido etimológico del griego "tekne".

La exhaustiva exquizez de detalles mínimos que se podían captar en una muy cuidada y sistemática exploración física, acompañados de un soporte diagnóstico de imagen aún muy poco desarrollado y basado casi exclusivamente en la

UIV, así como unas pruebas funcionales acordes con los mínimos conocimientos fisiológicos del momento, eran las bases sobre las que el Urólogo trazaba un diagnóstico casi siempre sindrómico, muy pocas veces causal y etiológico, y aplicaba una terapéutica acorde con este corpus de doctrina científica. Estaba auxiliado por una anti-bióticoterapia todavía en ciernes y una farmacología aún por desarrollar, por lo que la cirugía era fundamentalmente el eje alrededor de la que pivotaba la Urología de entonces y que ha permanecido esencialmente así hasta hace pocos lustros.

La Urología Española "impartió doctrina" a ambos continentes durante aquella época.

Pero la época en que el conocimiento científico urológico se basaba en una visión fundamentalmente anatómica ya pasó, y la evolución científica ha posibilitado profundizar en los detalles de la fisiopatología de múltiples enfermedades, las urológicas evidentemente también, propiciando un desplazamiento del peso del anatomismo/conocimiento/terapéutica-quirúrgica hacia el conocimiento fisiopatológico/científico-básico/terapia-médica.

Si el siglo veinte podríamos denominarlo como el siglo del médico/cirujano, el siglo veintiuno podría ser el del médico/científico.

Este progreso profundo en el conocimiento ha obligado a efectuar un cambio estructural en el ámbito asistencial, en el sentido que los servicios de Urología han visto ampliado, por necesidad del aumento de conocimientos científicos básicos, su quehacer diario y obligarse a efectuar exploraciones funcionales e incorporar terapéuticas médicas. Hoy más que nunca el Urólogo moderno es, debe ser, médico/cirujano/científico.

Y ahí es cuando la Urología ha tenido que girar la mirada hacia el mundo anglosajón, donde se genera desde hace unas décadas, la inmensa mayoría de nuevos conocimientos médicos básicos. El Urólogo de mañana y del futuro más inmediato deberá manejar con soltura herramientas básicas de la medicina molecular en su labor asistencial diaria. Basta recordar el salto que hemos vivido en relación al conocimiento de los receptores a nivel del tejido prostático y de la musculatura vesical, lo que ha cambiando totalmente el panorama de la historia natural de patologías clásicas como la HBP y la Inestabilidad Vesical (IV), y por lo tanto ha obligado a cambiar las estrategias terapéuticas. Mientras en el caso de la HBP la cirugía abierta o endoscópica era la actuación a aplicar en primer intento, después de una terapia médica descomestiva, más complaciente que eficaz, ésta opción terapéutica es el destino final cuando la eficacia de los α -bloqueantes selectivos ha dejado de surtir efecto; y en el caso de la IV las moléculas de última generación tienen una eficacia evidente y con unos mínimos efectos secundarios, lo que ha cambiado el panorama de manera evidente.

Lo mismo podemos decir sobre la Disfunción Eréctil (DE). Tan sólo en menos de un lustro hemos pasado de tener un desconocimiento importante de los mecanismos íntimos de la vasodilatación, y que

con el hallazgo del trasmisor molecular el Óxido Nítrico (NO), hemos entrado en una realidad asistencial en la que la terapéutica ha cambiado radicalmente. Las soluciones protésicas son actualmente casi sólo un recuerdo y en todo caso es una solución final para unos muy pocos pacientes. Uno casi no se acuerda de los procedimientos de revascularización, utilizando técnicas de microcirugía, y cuyos resultados eran mejores en la bibliografía que en la experiencia asistencial diaria. Incluso las complejas exploraciones funcionales han dado paso a una terapéutica "ex-iuvantibus" en la clínica diaria, ya que la disponibilidad de soluciones terapéuticas médicas o poco agresivas es enorme y es poco probable que los pacientes no hallen en una de ellas la solución a su dolencia.

Otro campo de reflexión es la Uro-oncología. Respecto al Cáncer de Próstata y su diagnóstico precoz, con la aparición y manejo del Antígeno Prostatico Específico (PSA), hemos tenido que aprender a utilizar y a valorar decisiones terapéuticas en función de análisis estadístico de niveles de PSA combinados con grados de malignidad (Gleason), es decir, aplicar la multivarianza como metodología de toma de decisiones médicas y evaluar la eficacia de las mismas. Ha entrado poco a poco la aplicación de la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia (EBM) en el quehacer de la Urología actual. Pero no acaba ahí la "infiltración" de las ciencias básicas en la Urología. La cirugía urológica se ha visto afectada por la incorporación de datos moleculares al análisis de los márgenes quirúrgicos, cuyos datos no pueden ser apreciados por la patología clásica, por lo que el manejo de conocimientos de términos como: PCR, FISH, RT-PCR, Sobre-expresión inmunohistoquímica, Puntos de Inmunofluorescencia, etc. es un apoyo obligado de la actividad asistencial y de la toma de decisiones clínicas.

Y esta incorporación de las Ciencias Básicas no ha hecho más que empezar. Si nos ceñimos al cáncer vesical, sabemos que tiene una elevada frecuencia de mutaciones del p53 y de probables genes supresores del tumor en el cromosoma 9, mientras que las células del cáncer prostático metastásico adquieren menos frecuentemente mutaciones del p53, en cambio inactivan un probable gen supresor tumoral situado en el cromosoma 16. En contraste con ello, el carcinoma de células renales tiene un probable gen supresor

tumoral en el brazo corto del cromosoma 3, que aparentemente no está alterado con frecuencia en el carcinoma de vejiga o de próstata. Cada vez hay un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis lo que permite identificar algunos de los puntos diana para la terapia génica correctora en los cánceres genitourinarios según el tipo de tumor.

En relación a la Vejiga Urinaria, por su localización anatómica y su accesibilidad, se ha convertido en un gran objetivo en el que probar la administración intravesical de la terapia génica para el tratamiento del Carcinoma Transicional (CT), con la esperanza de disminuir la incidencia de su diseminación sistémica y mejorar la supervivencia. Básicamente toda terapia génica es un procedimiento de cirugía molecular. La terapia génica como procedimiento terapéutico puede ser definida como introducción de un código genético normal o modificado, una información terapéutica codificada en secuencias de ADN terapéutico, en las células humanas tumorales para invertir una enfermedad. Los estudios actuales se centran en la terapia citorreductora, poniendo el acento en la aplicación de los vectores adenovirales por su eficacia en modelos preclínicos del cáncer de vejiga, la seguridad de su suministro y la expresión eficaz de los genes terapéuticos en los ensayos clínicos. Se han utilizado numerosas medidas para mejorar la citotoxicidad que acarrearán los genes terapéuticos, para disminuir la inmunorreactividad antiviral del huésped y para reducir al mínimo la capacidad que tienen las células tumorales de eludir la vigilancia inmunitaria. Una vez probadas en el ámbito del laboratorio, las modalidades terapéuticas nuevas podrán ser aplicadas a los pacientes con cáncer de vejiga. Conociendo mejor las huellas digitales moleculares del cáncer de vejiga, se podrá mejorar la puntería no sólo para los tumores localizados sino también para los diseminados.

Aposhian, un pionero en el desarrollo inicial de la tecnología de vectores virales recombinantes, reflexionaba en una ocasión: «si se considera que el propósito de un medicamento es restablecer la función normal de algún proceso particular en el cuerpo, entonces habrá que considerar el ADN como el medicamento definitivo».

De todos los genes supresores tumorales clonados conocidos, se sabe mucho, sobre todo, de la

función del p53, incluida su estructura cristalina tridimensional. El gen p53 es también el gen mutado con mayor frecuencia en el cáncer humano. Se piensa que su mutación desbloquea un punto de regulación básico en el ciclo celular normal que controla la proliferación celular. De esta forma, la investigación de la terapia génica correctora dirigida al p53 ha sido seguida con entusiasmo en muchos laboratorios de investigación oncológica.

La sustitución del gen p53 ha sido particularmente atractiva debido a que el restablecimiento de p53 de tipo salvaje en muchas líneas de células tumorales *in vitro* causa la detención del crecimiento o la apoptosis. Esto puede conseguirse mediante transferencia genética con vectores retrovirales o adenovirales. Pueden conseguirse efectos terapéuticos en tumores que tienen genes p53 borrados o mutados. Los tipos de tumor potencialmente refractarios a la quimioterapia que son sensibles a los efectos atineoplásicos de la terapia génica correctora mediante el empleo de genes p53 son los que proceden de cerebro, pulmón, laringe, colon, próstata y vejiga. Además, se piensa que la presencia de un gen p53 de tipo salvaje podría ser útil para acelerar la inducción de la muerte celular programada (apoptosis) causada por medicamentos citotóxicos como el cisplatino. Así, pues, algunos autores ven la terapia génica correctora con p53 como la modalidad potencial para mejorar el índice terapéutico de los medicamentos quimioterápicos disponibles. En oncología urológica tiene un interés particular la aplicación de estos conceptos en relación con el carcinoma vesical.

Una de las alteraciones genómicas frecuentes en el cáncer de próstata es la inactivación del gen de la glutatión-S-transferasa-pi (GST-pi). Esta inactivación puede aparecer ya en la fase de neoplasia intraprostática (PIN) y se ha identificado en más del 98% de los cánceres de próstata detectados clínicamente. GST-pi es un atractivo gen diana para la investigación de la terapia génica correctora. El GST-pi funciona normalmente como destoxicante de carcinógenos potenciales. En la patogénesis del cáncer prostático, se piensa que su pérdida permite la lesión del ADN y la acumulación de mutaciones en el ADN de las células madre del epitelio prostático. En casi todos los casos, el gen GST-pi se inactiva mediante metilación silenciadora de las secuencias promotoras

que controlan la transcripción del gen en la próstata. Así, pues, la reintroducción del gen GST-pi que detoxifica los carcinógenos potenciales para las células del epitelio prostático lo que podría servir como estrategia de prevención del cáncer mediante el empleo de una terapia génica correctora. A medida que se vayan identificando en la investigación de la carcinogénesis los genes implicados en la detoxificación carcinogénica renal y vesical, también éstos serán dianas para la sustitución genética en esos epitelios.

Durante la última década se ha desarrollado una tecnología conocida como "DNA chips" o "micro expression arrays" mediante la que se pueden unir a pequeñas piezas de soportes sólidos miles de representaciones tisulares los que pueden ser testeados con sondas capaces de detectar específicamente la expresión de un determinado gen cada una de ellas. Estos dispositivos permiten, por ejemplo, comparar los niveles de expresión de células normales y células tumorales. Quizás la aplicación de la que más se ha hablado es la posibilidad de detectar rápidamente las características genotípicas de distintos individuos, lo que permitiría detectar, por ejemplo, que tipo de terapéutica puede ser más útil para el perfil de expresión de un individuo concreto. Dichas aproximaciones experimentales basadas en los "micro expression arrays" se ha extendido enormemente debido a su aparente simplicidad técnica unida a una enorme potencia para explorar sistemas complejos. Y es importante darse cuenta de que buena parte de los problemas asociados a su aplicación son computacionales, tanto en lo referido a la manipulación y almacenamiento de la compleja información experimental generada, como, y más importante, para la interpretación de los resultados. Este tipo de interpretación puede referirse a problemas como detección de genes con patrones de expresión similares y de las posibles características funcionales que explican esta similitud en sus patrones de expresión.

Al mismo tiempo que el desarrollo de la Biología Molecular ha experimentado un desarrollo muy importante, la Biomedicina ha entrado en una fase también espectacular de crecimiento, y de hecho durante los últimos años estamos asistiendo a una transición hacia aproximaciones sistemáticas, caracterizadas por la presencia de técnicas experimentales capaces de producir cantidades masivas de datos, cuya magnitud no debe hacer-

nos olvidar que su complejidad es lo que más la distingue de otras disciplinas. Sin duda el escenario que podemos vislumbar de lo que se viene llamando era postgenómica resulta mucho más complejo que el característico de otras áreas del conocimiento, lo que ha convertido a la Biología Molecular en la ciencia experimental que más y más complejos datos está generando.

Sólo muy recientemente se han comenzado a desarrollar métodos capaces de extraer información biológica a partir de los grandes "almacenes" de información textual disponibles, como por ejemplo los más de doce millones de resúmenes de publicaciones disponibles en Medline. Este tipo de metodología está llamada a convertirse en una de las principales ramas de la actividad en Bioinformática a medida que las distintas revistas y editoriales comienzan a hacer públicos en "almacenes" electrónicos sus fondos bibliográficos.

La próxima generación de Urólogos deberán estar educados o habrán de hacer un esfuerzo en formarse en el uso de herramientas bioinformáticas, así como en las técnicas computacionales básicas, la Bioinformática, como aplicación de técnicas computacionales a los problemas biológicos, así como prepararse para afrontar los retos que los problemas básicos, suponen para el futuro de la Urología en su nueva carga de conocimientos científico/básicos. Todo un complejo programa de formación que aún está por estructurar en nuestro país.

REFERENCIAS

1. <http://www.expasy.ch/sprot/>
2. <http://www.celera.com/>
3. <http://predictioncenter.llnl.gov/>
4. <http://www.microarrays.org/>
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
6. <http://www.ccs.neu.edu/home/futrelle/bionlp/>
7. <http://www.iscb.org/>
8. GELABERT MAS A, CARLES GALCERAN J: Estadía molecular en los tumores urológicos "del deseo a la realidad". *Actas Urol.Esp.*1997; 24, **6**: 604-608.
9. GELABERT MAS A: Neoplasia urológica incidental: hacia un nuevo enfoque asistencial. *Arch. Esp. Urol.* 1995; 48, **7**: 659-663.
10. GELABERT MAS A: ¿Cuándo llegará la basada en la (MBE) a la actividad? Por un cambio cultural. *Arch. Esp. Urol*

Dr. Antoni Gelabert Mas
Servicio y Cátedra de Urología. Hospital del Mar.
UAB. Barcelona.

(Trabajo recibido el 10 de enero 2002)