



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 20, diciembre 2023

Marcadores oncológicos sanguíneos en caninos: una "bola de cristal" para predecir el comportamiento tumoral

Vet. Martina Caliri
Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción
Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
mcaliri@profesores.umaza.edu.ar

El cáncer es un proceso de múltiples etapas en el cual el tejido tumoral y el microambiente que lo rodea van adquiriendo características particulares como consecuencia de la transformación de las células neoplásicas. Hasta hace unos pocos años, el diagnóstico de las neoplasias en medicina veterinaria se basaba principalmente en la clínica del animal, sumado a un análisis de laboratorio limitado para conocer el estado general de salud del paciente y otros diagnósticos complementarios. Se tiene acceso a diagnósticos radiológicos y ecográficos cada vez más precisos, que resultan informativos cuando la enfermedad ya tiene un grado de avance significativo para el paciente. Para anticiparnos a ese momento se buscan biomarcadores. Un biomarcador sanguíneo es una molécula producida por las células normales o tumorales en respuesta a la transformación que van sufriendo las mismas en el desarrollo neoplásico y que pueden medirse o cuantificarse con análisis de laboratorio. Permiten diagnosticar el tumor en un período subclínico, hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad, obtener un pronóstico o predecir la respuesta a un tratamiento, incluso el estudio de biomarcadores ha permitido identificar dianas terapéuticas para desarrollar tratamientos más precisos con menos efectos secundarios.

Existen una amplia variedad de marcadores tumorales sanguíneos que, mayormente, son comunes a más de una entidad neoplásica, sería óptimo poder disponer de biomarcadores "ideales", que tengan una alta especificidad y sensibilidad a un tipo determinado de cáncer. Se propone realizar una biopsia líquida, que permite analizar y aislar material tumoral en fluidos, por ejemplo, una muestra de sangre para medir los marcadores, siendo un método mínimamente invasivo, que se puede hacer de forma rápida y con determinaciones seriadas en el tiempo a diferencia de las biopsias de tejidos. En sangre pueden medirse iones, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, ácidos nucleicos libres o células tumorales circulantes como marcadores de una enfermedad tumoral.

Iones biomarcadores

En caninos se ha encontrado un aumento de los niveles de cobre sérico en pacientes con varios tipos de tumores mamarios. El cobre es un ion que favorece el aumento de las reacciones enzimáticas a través de reacciones de óxido-reducción (redox), además es un componente estructural de las



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica

Artículo número 20, diciembre 2023

proteínas. Se encuentra almacenado en los lisosomas celulares y participa en procesos de coagulación, maduración hormonal y procesamiento de la energía celular. A pesar de que el mecanismo redox es crítico para las reacciones enzimáticas del organismo, también puede ser potencialmente tóxico por la producción de radicales libres que generan daños celulares. En cáncer, los desbalances en el ion cobre se han asociado a un rol que favorece la génesis del tumor, angiogénesis, migración tumoral, y metástasis. La medición del ion cobre a través de la espectrofotometría de masas puede servir como un biomarcador prometedor para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y para la determinación de un pronóstico. Por otro lado, el zinc regula funciones celulares claves como la respuesta al estrés oxidativo, la replicación y reparación del ADN, la progresión del ciclo celular y la apoptosis. En perros con linfomas de alto grado y osteosarcomas se ha observado una disminución significativa del ion zinc, similar a lo que sucede en humanos. Debido a ello, Algunos autores sugieren el beneficio potencial de la suplementación dietaria con Zn en el tratamiento del cáncer.

Proteínas biomarcadores

En caninos con tumores mamarios se pueden encontrar niveles séricos elevados de, por ejemplo, el antígeno carcino-embriogénico, proteína que se sintetiza con normalidad en el tracto digestivo durante el desarrollo fetal de mamíferos, y el aumento del mismo se relaciona con el grado de malignidad de la neoplasia. Una situación similar sucede con el antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3), una glicoproteína de la membrana celular que se desprende de las células tumorales, es codificada por el gen MUC-1, favorece la proliferación, supervivencia y diseminación de las células tumorales y la inmunosupresión. Este antígeno no es específico de un tipo de cáncer, pero en caninos se ha estudiado en relación al cáncer de mama y su concentración está vinculada a la masa tumoral, además está elevado en procesos de diseminación, por lo tanto, es útil para predecir posibles metástasis.

Asociado a carcinomas hepáticos se puede observar el aumento de alfa feto proteína (AFP), sintetizada en el hígado durante el desarrollo embrionario, con actividad inmunosupresora y pro-angiogénica siendo un marcador útil de progresión neoplásica. Por otro lado, la concentración de la hormona anti-Mulleriana se ha encontrado elevada en tumores de células de Sertoli y de células de la granulosa en humanos. Este aumento puede ser indicativo de presencia tumoral previo a la presentación de la signología clínica. En perras con tumores de ovarios se ha visto un aumento significativo de AFP, a diferencia de animales sanos o con otras patologías ováricas. En tumores hematopoyéticos principalmente se ha observado una relación significativa entre las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y timidina kinasa 1 (TK1) con la presencia de tumor. La primera se relaciona con cambios en el metabolismo energético de las células tumorales y la segunda con una replicación activa del ADN celular. El aumento de estas enzimas, además de ser posibles indicadores diagnóstico, se relacionan con una disminución del tiempo de supervivencia de los animales. La medición de LDH está cada vez más difundida en la clínica veterinaria.



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 20, diciembre 2023

Fragmentos de ADN y micro ARN biomarcadores

Otros biomarcadores que se utilizan en el mundo y que cada vez son más estudiados en medicina veterinaria son los fragmentos de ADN y ARN en circulación sanguínea. Se ha encontrado un aumento de ADN libre de células tumorales en sangre de pacientes con cáncer, en los que se han evaluado los rearrreglos génicos presentes en esos fragmentos, tamaño, grado de metilación y presencia de mutaciones puntuales. La hipometilación se ha asociado con la activación de oncogenes y metástasis tumorales.

Los ARN circulantes son microARN (miARN), secuencias cortas de ARN, evolutivamente conservadas que actúan como reguladores post-transcripcionales. Pueden liberarse a partir de exosomas, que son vesículas transportadoras, que favorecen la comunicación entre las células. En humanos ya se han identificado miles de miARN que actúan en el funcionamiento de genes. En caninos, se ha estudiado el perfil de los exosomas producidos por células de tumores epiteliales y se ha observado la presencia de miARN-126 y el miARN-214, los cuales se relacionan con la angiogénesis. Curiosamente se ha observado que las concentraciones séricas de estos miARN disminuyen después del tratamiento, por lo que pueden ser utilizados como marcadores diagnóstico y pronóstico.

Células tumorales circulantes biomarcadores

Por último, otros biomarcadores que pueden utilizarse son las células tumorales circulantes. Éstas son células que han perdido la capacidad de adherencia y se desprenden a partir de tumores sólidos lo que permite la migración en sangre. La identificación de las mismas se hace a través de la marcación de proteínas de superficie como receptores (CD45), moléculas de adhesión de células epiteliales (EpCAM), citoqueratinas (CK) entre otros. La identificación puede realizarse a través de técnicas de PCR *real time* o citometría de flujo. Se utilizan como marcadores pronósticos, un ejemplo es, el marcaje aumentado de colágeno tipo 1 y osteocalcina para detectar células tumorales circulantes en perros con osteosarcoma, y la concentración disminuida de estos productos luego de la amputación del miembro.

Actualmente la mayoría de los biomarcadores en medicina veterinaria evaluados en biopsias líquidas están basados en la medición de proteínas, como la LDH mediante espectrofotometría. Diferentes marcadores pueden usarse como predictivos y para el seguimiento evolutivo de la enfermedad, sin embargo, ninguno por sí solo tiene la especificidad para distinguir entre enfermedad tumoral y no tumoral, pero la identificación de nuevas generaciones de biomarcadores, como ADN circulante y miARN permiten una mayor especificidad y sensibilidad diagnóstica y la identificación de posibles blancos terapéuticos.

Vet. Martina Noel Caliri