

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**PARTICIPACIÓN DE MASTOCITOS Y COMPONENTES
DE SISTEMAS PROTEOLÍTICOS EN EL DESARROLLO DE
NEOPLASIAS CÉRVICO-UTERINAS**

**TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS CON
MENCIÓN EN BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR**

ANA MERCEDES CABANILLAS SÁEZ

2002

RESUMEN

Aunque la presencia de mastocitos en zonas peritumorales es una observación bastante antigua, el papel que desempeñan estas células durante la progresión de tumores aún no ha sido totalmente esclarecido. En el último tiempo se ha reportado que algunos mediadores producidos por mastocitos son capaces de promover la angiogénesis. Sin embargo, no existe información acerca del efecto que podrían ejercer estas células sobre otros eventos involucrados en la progresión tumoral, como la migración e invasión de células malignas.

Los procesos de migración e invasión celular requieren de la expresión y funcionamiento de diversos componentes de sistemas proteolíticos. Numerosas evidencias indican que moléculas tales como el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA), su receptor de superficie celular (uPAR), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y las metaloproteasas 2 (MMP-2) y 9 (MMP-9), se encuentran íntimamente asociadas con la adhesión, migración e invasión de células neoplásicas. Asimismo, se ha demostrado que la presencia de estos componentes en diversos cánceres humanos frecuentemente se relaciona con un mal pronóstico para el paciente.

Considerando la alta incidencia de carcinomas invasores del cuello uterino en nuestro país, el objetivo de la presente investigación consistió en estudiar una

posible relación entre los mastocitos presentes en tejidos cérvico-uterinos y el desarrollo de estas neoplasias.

Los resultados obtenidos indican que los mastocitos son constituyentes normales del tejido cérvico-uterino, pero su número aumenta significativamente en lesiones clasificadas como carcinomas *in situ* (CIS) y carcinoma invasores. Los mastocitos presentes en tejidos normales y neoplasias intraepiteliales grados 1 y 2 (CIN 1 y 2) presentan aproximadamente la misma proporción de MC_{TC} (mastocitos que contienen las proteasas triptasa y quimasa) y de MC_T (mastocitos que sólo expresan triptasa). Sin embargo, en carcinomas invasores se produce un marcado predominio del fenotipo MC_T por sobre el MC_{TC}. Además, en carcinomas invasores, un considerable número de mastocitos del fenotipo MC_T rodean e infiltran los tumores. En estos casos, los MC_T que infiltran el tumor frecuentemente evidencian signos de degranulación y se encuentran asociados con la formación de los vasos sanguíneos que irrigan el tumor.

La expresión de uPA y PAI-1 detectada en el estroma y el epitelio de CIS y carcinomas invasores es significativamente mayor a la observada en tejidos normales y CIN grados 1 y 2. En cambio, una elevada expresión de uPAR sólo se detecta en las células epiteliales transformadas de los carcinomas invasores. De esta manera, la expresión de uPA y PAI-1 en lesiones preinvasivas del cuello uterino podría ser considerada como un marcador con valor diagnóstico para

identificar pacientes que presentan un riesgo aumentado de desarrollar una neoplasia cervical invasiva.

La citoquina proinflamatoria $\text{TNF-}\alpha$, producida por mastocitos, regula la expresión uPAR, PAI-1 y MMP-9 en la línea celular de carcinoma invasor de cuello uterino humano SW756, lo que puede inducir un aumento en el potencial migratorio e invasivo de estas células. Los medios condicionados por mastocitos purificados desde cuello uterino humano producen un efecto similar al producido por $\text{TNF-}\alpha$ en las células SW756. Puesto que los mastocitos secretan cantidades significativas de esta citoquina, los efectos observados pueden ser atribuidos, al menos en parte, a $\text{TNF-}\alpha$.

Los resultados obtenidos en tejidos de cuello uterino humano y con las células SW756, sugieren que los mastocitos, a través de mediadores tales como la proteasa triptasa y $\text{TNF-}\alpha$, podrían favorecer la progresión del tumor al promover la neovascularización del tumor y la migración y la invasión de las células tumorales.