

Gallegos Velasco, Itandehui Belem; Coutiño, Rocío; Martínez, Gisela; Hernández Cruz, Pedro

**MARCADORES GLICOSILADOS EN CÁNCER DE MAMA**

Revista de Educación Bioquímica, Vol. 27, Núm. 2, junio-sin mes, 2008, pp. 52-59

Universidad Nacional Autónoma de México

México

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=49011451003>



*Revista de Educación Bioquímica*

ISSN (Versión impresa): 1665-1995

[reb@bq.unam.mx](mailto:reb@bq.unam.mx)

Universidad Nacional Autónoma de México

México

# MARCADORES GLICOSILADOS EN CÁNCER DE MAMA\*

Itandehui Belem Gallegos Velasco<sup>1</sup>, Rocío Coutiño<sup>2</sup>,  
Gisela Martínez<sup>3</sup> y Pedro Hernández Cruz<sup>1</sup>

## RESUMEN

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte de mujeres en el mundo, sin embargo si es diagnosticado oportunamente puede ser curado. Recientemente se ha observado que cambios en la estructura de los oligosacáridos de las proteínas de membrana, se relacionan con los procesos de transformación y proliferación celular, los cuales pueden originar el cáncer de mama. En esta revisión se presenta una visión general de los marcadores glicosilados que se han asociado al cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** Carbohidratos, mucinas, cáncer de mama, lectinas.

## ABSTRACT

Breast cancer is the second cause of death of women in the world and when it is diagnosed opportunely can be cured. Recently it has been observed that changes in the oligosaccharides structures of membrane proteins are related to the transformation processes and cellular proliferation, which can originate breast cancer. In this review we present a general overview of the glycosylated markers associated to the breast cancer.

**KEY WORDS:** Carbohydrates, mucins, breast cancer, lectins.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias son crecimientos descontrolados de células en cualquier tipo de tejido. En la actualidad el cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres en países desarrollados.

Las glándulas mamarias se localizan en el tejido subcutáneo, están constituidas de tejido parenquimatoso que se divide en un número de 15 a 20 lóbulos. Cada lóbulo está formado por una serie de conductos intralobulillares que desembocan en los conductos galactóforos que se vierten a nivel del pezón (Fig. 1). Los conductos galactóforos tienen un epitelio cilíndrico o cúbico con células que tienen un núcleo redondeado y en el citoplasma contienen pocas mitocondrias y escaso retículo endoplásmico rugoso.

En 1957, Bloom y Richardson propusieron (1) el sistema de clasifica-

ción histológico que actualmente se emplea en la tipificación del grado de avance del cáncer de mama. El cáncer ductal infiltrante se inicia en el sistema de pequeños conductos que llevan la leche de los lóbulos al pezón. Empieza cuando las células epiteliales anormales que recubren los ductos, se dividen, se multiplican y, posteriormente, estas células invaden el ducto y, en su fase más dañina, llegan a invadir el estroma que rodea a los ductos (Fig. 2).

El diagnóstico del cáncer de mama se realiza mediante la correlación de la exploración clínica, la mastografía y la confirmación siempre se hace con el estudio histopatológico. Además de la caracterización histológica mediante la tinción con hematoxilina-eosina, se realizan pruebas de inmunohistoquímica, en donde se utilizan una serie de marcadores tumorales, como por

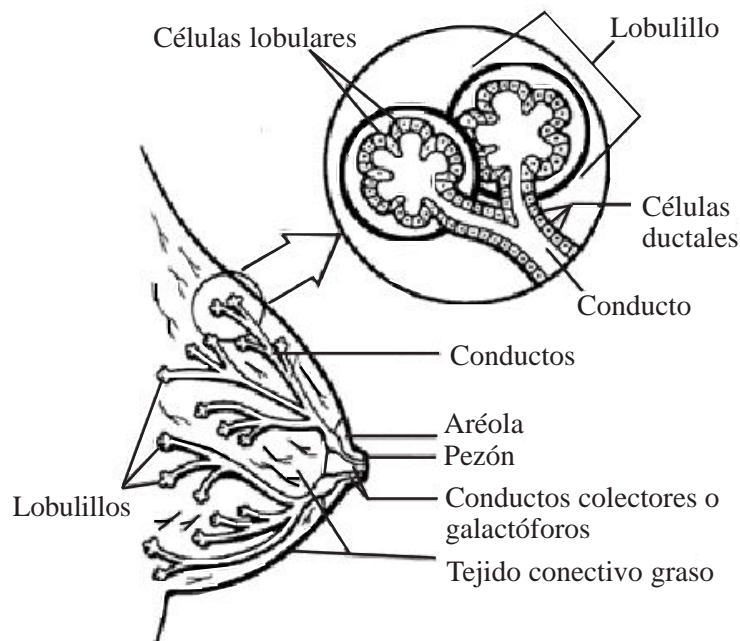
ejemplo: los receptores de estrógenos y progesterona, el antígeno nuclear de proliferación celular, la cathepsina D, el c-erb-2, Bcl-2 y P53, entre otros.

## PRINCIPALES MARCADORES DE PRONÓSTICO PARA EL CÁNCER DE MAMA

1. El análisis de la expresión de los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) es el estudio de mayor aceptación y aplicación clínica para el diagnóstico del cáncer de mama. Los RE son proteínas intranucleares capaces de unir estradiol, efectuando así un papel esencial en la regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio mamario. El complejo estrógeno-receptor activa los mecanismos de división celular, debido a que son factores de transcripción y los niveles bajos de estrógenos circulantes se aso-

\*Recibido: 10 de junio de 2008 Aceptado: 19 de agosto de 2008 (publicado extemporáneamente)

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Ciencias Médicas y Biológicas Facultad de Medicina UABJO Oaxaca Méx. C.P 68020 Tel y Fax: 951 513 9784 Correo E: pedro@bq.unam.mx. <sup>2</sup>Instituto de Salud Pública. Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina UNAM. México DF.



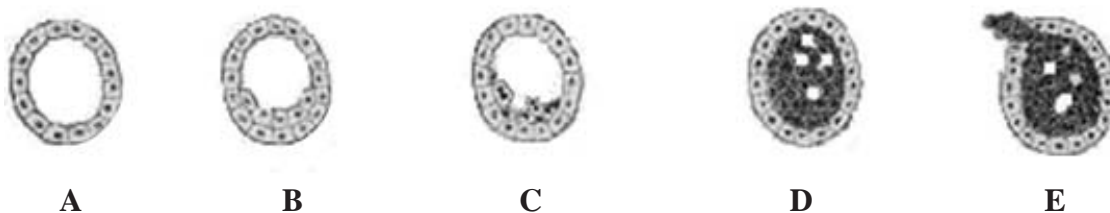
**Figura 1.** Esquema que representa la anatomía de la glándula mamaria.

cian a baja actividad proliferativa tumoral (2,3). Los genes que codifican para los RE y RP se encuentran localizados en los cromosomas 6q25.1 para el RE alfa, 14q23.2 para el RE beta y 11q22 para el RP. La determinación de la presencia y número de receptores de estrógenos y progesterona en las biopsias de mama se ha convertido en una práctica habitual de evaluación de las pacientes con cáncer de mama, debido a que las células epiteliales obtenidas de biopsias de mujeres sin alteración en la glándula mamaria expresan pocos receptores para estrógenos o progesterona. En el 70% de las muestras estudiadas con cáncer

de mama sobreexpresan dichos receptores (4). En la mama y en los órganos reproductores, la transcripción del gen del RP está regulada por los estrógenos. Los tumores que expresan los receptores de estrógeno (RE+) y que carecen de la expresión del receptor de progesterona (RP-) suelen responder al tratamiento hormonal en menor medida que aquellos que los expresan. La expresión tanto de los RE como del RP pueden cambiar en el transcurso de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento endocrino. Durante la terapia con tamoxifeno, el antiestrógeno, los niveles de ambos receptores pueden disminuir, depen-

diendo de la dosis de tamoxifeno, pero los de RP lo hacen en mayor magnitud. Los tumores pueden perder completamente la expresión de los RP a medida que desarrollan resistencia al tamoxifeno y aumenta la edad de las pacientes, por lo que se vuelven más agresivos y empeoran la supervivencia global, lo que sugiere la participación de otras alteraciones en los mecanismos moleculares que dirigen su crecimiento (5,6).

2.- El gen Her-2/neu (c-erbB-2) es uno de los cuatro miembros de la familia de genes HER; codifica una proteína promotora del crecimiento, llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). La proteína HER-2 tiene un peso de 185 kDa con actividad de tirosina cinasa. El oncogen Her-2/neu está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17q21. Se ha demostrado que Her-2/neu está amplificado en los carcinomas de mama y metástasis hacia ganglios linfáticos, lo que genera mayor índice de recurrencia y disminución de la supervivencia (7). Entre el 20 y el 30% de casos de carcinoma ductal infiltrante de mama presentan sobreexpresión y/o amplificación de HER-2/neu y cursan con peor pronóstico (8). La activación de HER-2 en células normales, estimula vías de señalización que controlan la proliferación la diferenciación, movilidad y adhesión celular. La sobreexpresión del HER-2 puede detectarse por



**Figura 2.** Evolución del carcinoma in situ a infiltrante. A) se observa el ducto normal, el cual está constituido por tres partes principales: membrana basal del conducto, epitelio ductal y la capa superficial constituida por las células epiteliales intraductales. B) Crecimiento de las células epiteliales intraductales. C) Cambio en la morfología de las células epiteliales D) invasión de la luz del ducto. E) Invasión del estroma. (Modificado de la referencia 1).

inmunohistoquímica, que reconoce la proteína en la membrana celular o la amplificación del gen que la codifica a través de la técnica de hibridación *in situ* (9).

3.-El gen supresor de tumores p53 tiene once exones, el primero de ellos codifica un factor de transcripción de 55 kDa, la expresión de p53 es inducida bajo condiciones de estrés celular ocasionada por distintos factores que pueden originar daños en el DNA. La expresión de p53 provoca arresto celular para permitir la reparación del DNA. La vida media de la proteína normal es corta (6-30 minutos), sin alcanzar niveles suficientemente elevados para que sea inmunohistoquímicamente detectable, mientras que la proteína mutante tiene una extensa vida media y su acumulación permite detectarla mediante inmunohistoquímica. Se han desarrollado un gran número de anticuerpos que reconocen a la proteína normal, en su forma mutante o con ambas. La mayoría de los estudios muestran correlación entre la positividad para p53 y las alteraciones genéticas en el cromosoma 17p13.1, las cuales aumentan su periodo de vida media. En las células que no expresan la proteína P53 o en las que está alterada por mutaciones, el DNA se replica a partir de un molde dañado generando clonas celulares genéticamente aberrantes de las que pueden desarrollarse clonas malignas. La expresión de p53 en el cáncer de mama se ha correlacionado con: tumores RE negativos, HER-2/neu positivos e índices de proliferación elevados (10). Sin embargo, existe controversia sobre el uso de p53 como marcador de pronóstico en el cáncer de mama, debido a que existen mutaciones del gen, inserciones, deleciones y generación de codones de término, que pueden llevar a la síntesis de una proteína truncada, la cual no puede ser detectada por la técnica de immuno-

histoquímica, generando falsos positivos y falsos negativos (11).

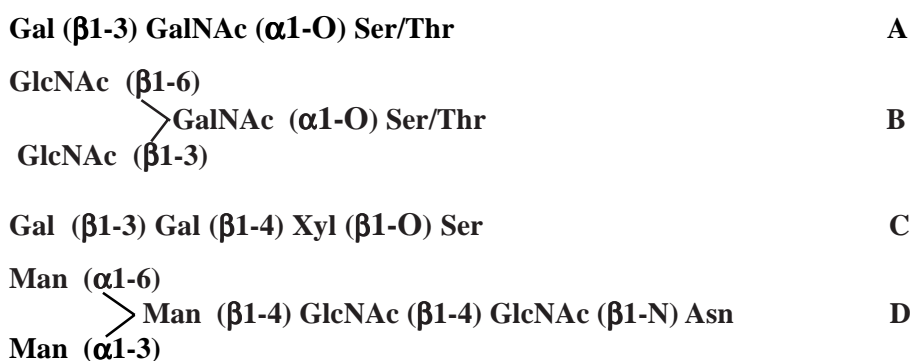
A pesar de la gran utilidad de estos marcadores, existe controversia de su uso para el diagnóstico oportuno de cáncer de mama, por lo que nuevos marcadores están siendo explorados para este fin.

### GLICOSILACIÓN Y CÁNCER DE MAMA

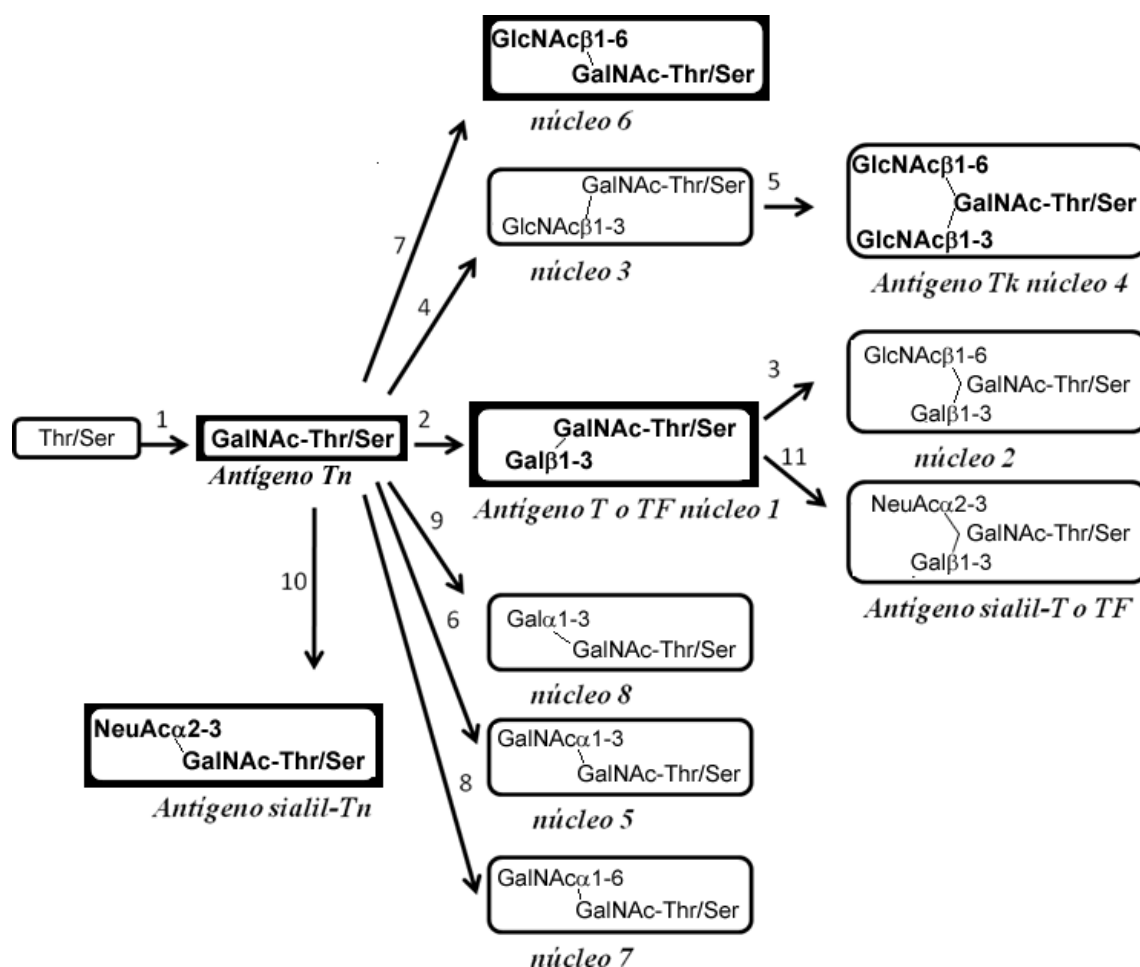
Los oligosacáridos son cadenas cortas de monosacáridos unidos entre sí por medio de enlaces glicosídicos, los cuales se encuentran formando parte de glicoproteínas y glicolípidos, presentes en la parte externa de las membranas celulares, donde intervienen en funciones como anclaje a la membrana basal, tráfico de proteínas, interacciones de ligandos con sus receptores, relación huésped-parasito. Las cadenas oligosacarídicas están constituidas por tres regiones principales: a) el núcleo o core, es la región en donde se encuentran los carbohidratos más cercanos al sitio de unión con la cadena polipeptídica, b) el esqueleto, que es la región en donde se determina la longitud del oligosacárido y c) la región periférica, donde se encuentran antígenos de im-

portancia biológica, como por ejemplo los antígenos de los grupos sanguíneos.

Las glicoproteínas se clasifican de acuerdo a la unión entre el azúcar y el aminoácido, en N- y O-glicanos (Fig. 3) si la unión es con el nitrógeno (N) del aminoácido asparagina (Asn) o con el oxígeno (O) de la serina (Ser) o de la treonina (Thr) respectivamente. Los N-glicanos, que generalmente presentan un residuo de N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) unida al nitrógeno de la Asn, se clasifican en tres grandes grupos: a) con un alto contenido de manosa (Man) en su estructura, b) las estructuras del tipo lactosamínico, las cuales tienen como característica principal, la presencia de Gal $\beta$ (1-4)GlcNAc y c) las estructuras híbridas, las cuales contienen una mezcla de las estructuras lactosamínicas y de manosas. Sin embargo, hasta el momento no se han encontrados N-glicanos asociados al desarrollo de cáncer de mama. Por otro lado, los O-glicanos poseen una N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) unida al hidroxilo de la Ser o de la Thr de la cadena polipeptídica y presentan mayor variedad de estructuras que los N-glicanos, ya que se han descrito ocho



**Figura 3.** Oligosacáridos más comunes identificados en glicoproteínas. Las letras A, B y C corresponden a O-glicanos, siendo las estructuras B y C las que se encuentran en O-glicoproteínas tipo mucina; el núcleo C constituye la secuencia terminal de casi todos los glicosaminoglicanos de los proteoglicanos. La estructura D es común en todas las N-glicoproteínas. Gal= Galactosa, GalNAc= N-acetil-galactosamina, GlcNAc= N-acetil-glucosamina, Man= Manosa y Xil= Xilosa. ( $\alpha$ 1-3) enlace glicosídico alfa 1-3, ( $\alpha$ 1-6) enlace glicosídico alfa 1-6, ( $\beta$ 1-3) enlace glicosídico beta 1-3, ( $\beta$ 1-6) enlace glicosídico beta 1-6.



**Figura 4.** Estructura y biosíntesis de los núcleos (core) de los O-glicanos. En color oscuro se indican los antígenos asociados a tumores en el cáncer de mama identificados hasta el momento. La primera etapa de la O-glicosilación ocurre por la adición de GalNAc a un residuo de Thr o de Ser de la cadena polipeptídica, catalizada por una GalNAc-Transferasa (paso 1). Ocho tipos diferentes de núcleos de O-glicanos pueden luego formarse por la actividad de distintas glicosiltransferasas: núcleo 1  $\beta$ 3Gal-Transferasa (paso 2), núcleo 2  $\beta$ 6GlcNAc-Transferasa (paso 3), núcleo 3  $\beta$ 3GlcNAc-Transferasa (paso 4), núcleo 4  $\beta$ 6GlcNAc-Transferasa (paso 5), núcleo 5  $\alpha$ 3GalNAc-Transferasa (paso 6), núcleo 6  $\beta$ 6GlcNAc-Transferasa (paso 7), núcleo 7  $\alpha$ 6GalNAc-Transferasa (paso 8) y núcleo 8  $\alpha$ 3Gal-Transferasa (paso 9). Las estructuras sialil-Tn y sialil-TF se forman mediante sialilación de los antígenos Tn y TF, en reacciones catalizadas por la  $\alpha$ 2-3-sialil-Transferasa (paso 10) o la  $\alpha$ 2-3-sialil-Transferasa (paso 11), respectivamente. Con un recuadro grueso se observan los antígenos asociados al cáncer de mama.

diferentes núcleos (core) de los cuales se derivan el resto de estructuras oligosacáridicas presentes en las glicoproteínas (Fig. 4). Por su gran complejidad y diversidad, los O-glicanos se encuentran participando en funciones tan diversas como en la conformación de la estructura secundaria, terciaria e inclusive de la cuaternaria de algunas proteínas, como en el caso de las mucinas y también participan evitando la agregación de las proteínas (12).

Como consecuencia de la transformación maligna (cáncer) ocurren cambios muy importantes en la

glicosilación, sobre todo en la etapa de elongación de los O-glicanos. Esto determina que algunos tipos de núcleos (cores), que en las células normales se encuentran enmascarados por la adición de otros azúcares, queden expuestos en la superficie celular, resultando en la formación de nuevos antígenos asociados al cáncer. Los antígenos mejor caracterizados en el cáncer de mama son los antígenos Tn, [GalNAc( $\alpha$ 1-O-)Ser/Thr], sialil-Tn [NeuA( $\alpha$ 2-6)GalNAc( $\alpha$ 1-O-)Ser/Thr], T o TF [Gal( $\beta$ 1-3)GalNAc( $\alpha$ 1-O-)Ser/Thr] y sialil-T [NeuA( $\alpha$ 2-

6)Neu( $\alpha$ 2-3)Gal( $\beta$ 1-3)GalNAc( $\alpha$ 1-O-)Ser/Thr] (13) (Fig. 4). La expresión de estos antígenos es el resultado de una glicosilación incompleta, lo que origina que las cadenas de oligosacáridos de las proteínas se acorten, exponiendo carbohidratos que normalmente se encuentran enmascarados por la adición de otros azúcares, quedando expuestos en la superficie celular y originan nuevos antígenos. La expresión de estos antígenos suele ser discontinua a lo largo de la cadena polipeptídica. El antígeno Tn es el precursor del



TABLA 1

Secuencia de aminoácidos susceptibles a la O-glicosilación en mucinas humanas		
Nombre de la proteína	Tejido ubicación	Secuencia de aminoácidos repetida
Mucina 1	Glándula mamaria	PPAHGVTSAPDTRPAPGSTA
Mucina 2	Intestino	PTTTPTTTTVTPTPTPTGTQT
Mucina 3	Intestino	HSTPSFTSSTTTTETTS
Mucina 4	Pulmón	TSSASTGHATPLPVTA
Mucina 5	Pulmón	TTTPDV
Mucina 6	Estómago	Secuencia de 169 aminoácidos donde 30% son Thr, 18% Ser y 15% Pro

P= Prolina (Pro), A= Alanina (Ala), H= Histidina (His), G= Glicina (Gly), V= Valina (Val), T= Treonina (Thr), S= Serina ( Ser), D= Ácido aspártico (Asp), R= Arginina (Arg), Q= Glutamina (Gln), F= Fenilalanina (Phe), E= Ácido glutámico (Glu) y L= Leucina (Leu).

antígeno T o TF que se forma por la acción de una  $\beta$  galactosil transferasa, la cual puede estar bloqueada y provocar una sialilación temprana del antígeno Tn, (14), que normalmente se encuentra sustituido con galactosa (Gal) o N-acetilglucosamina (GlcNAc), lo que permite la formación del esqueleto del oligosacárido y finalmente su terminación con la adición del ácido siálico (NeuA). La expresión del antígeno sialil-Tn se ha asociado con diferentes carcinomas, como el adenocarcinoma gástrico difuso, los cánceres de pulmón, cervico-uterino y de hígado (15). Al antígeno Tn también se le puede adicionar N-acetilglucosamina (GlcNAc) formando los núcleos 3, 4 y 6 y N-acetilgalactosamina (GalNAc) formando los núcleos 5,7 y 8 según la figura 4. La expresión de estos "cores", no se ha relacionado con cáncer de mama.

El antígeno Sialil Lewis es un pentasacárido, que se expresa en células del sistema inmune, que participan en procesos inflamatorios, siendo su receptor en las células endoteliales la E-selectina. La expresión de antígenos del tipo Sialil-Lewis,

se ha asociado con la capacidad de las células transformadas para invadir otros tejidos y evadir al sistema inmune. Estos O-glicanos algunas veces están unidos a glicoproteínas que pueden ser expresadas en las membranas celulares, lo que permitiría la búsqueda de nuevos marcadores glicosilados para la detección del cáncer de mama desde sus fases iniciales, en donde los métodos histológicos no logran diferenciar la morfología celular.

**MARCADORES GLICOSILADOS EN EL CÁNCER DE MAMA**

Las mucinas son glicoproteínas de elevado peso molecular que se caracterizan por tener cadenas complejas de oligosacáridos unidas a proteína por enlaces O-glicosídicos, se ha observado que estas glicoproteínas se modifican estructural y funcionalmente como respuesta a procesos inflamatorios o procesos de transformación celular (16), debido a la expresión de nuevas estructuras de oligosacáridos, como en las mucinas de las células epiteliales. Estructuralmente las mucinas se dividen en dos regiones principales: la región que comprende los dominios

amino y carboxilo terminal, donde se presentan varios residuos de cisteína, que participan en la formación de puentes disulfuro entre los monómeros de mucina, así como una región central, ubicada entre los dominios amino y carboxilo terminales, la cual es rica en residuos de Ser o Thr; éstos últimos se agrupan en secuencias de 10 a 80 aminoácidos que se repiten a lo largo de la región central y son susceptibles de ser O-glicosiladas por la acción de la enzima GalNAc transferasa. Se han caracterizado las secuencias de aminoácidos repetidas de algunas mucinas (Tabla 1), mismas que al quedar descubiertas por una glicosilación incompleta ha permitido la obtención de anticuerpos monoclonales, utilizados como posibles marcadores en el cáncer, en particular la mucina 1, asociada al de mama (17).

Existen tres clases principales de mucinas humanas (MUC), la primera familia corresponde a la que se encuentra asociada a la membrana celular y está representada por las mucinas 1, 3 y 4; los genes que codifican para estas glicoproteínas se encuentran ubicados en el cromosoma 7q22. La se-

gunda familia corresponde a mucinas formadoras de moco y está representada por las mucinas 2, 5 y 6; los genes que codifican para estas glicoproteínas se encuentran ubicados en el cromosoma 11p15. La tercera familia corresponde a las mucinas solubles, representada por la mucina 7 y que es codificada en el cromosoma 4q13. Es importante señalar que estas familias presentan un gran polimorfismo de las secuencias de aminoácidos susceptibles a ser glicosiladas, lo que origina variaciones en los pesos moleculares debido a cambios en el número de O-glicanos unidos a la cadena polipeptídica.

La mucina humana MUC1 es una glicoproteína con peso molecular aproximado de 250-500 kDa, se encuentra asociada a la membrana celular y constituye uno de los componentes principales de la superficie ductal de las células del tejido glandular normal, aunque también se puede expresar en células de páncreas y ovario. El dominio extracelular de MUC1 se caracteriza por tener secuencias repetidas de 20 aminoácidos, ricas en serinas y treoninas, cada una de las cuales tiene cinco sitios potenciales de O-glicosilación. En la glándula mamaria sin alteración, los O-glicanos que se expresan en MUC1 son del tipo del núcleo 2 (Fig. 4), con terminaciones en fucosa y/o ácido siálico (NeuA), mientras que en muestras con cáncer ductal infiltrante, se ha observado que las cadenas de oligosacáridos unidas a MUC1, pertenecen al núcleo 1 (Fig. 4). Este acortamiento en las cadenas de O-glicanos unidas a MUC1 genera que se expongan regiones en la cadena polipeptídica que pueden ser inmunogénicas, permitiendo la generación de anticuerpos monoclonales contra éstas, los cuales han sido empleados en técnicas de inmunohistoquímica para la detección temprana del cáncer de mama (17).

La presencia de MUC1, con

glicanos del tipo 2, en el tejido tumoral provoca la pérdida de la polaridad, interfiere con la adhesión celular y protege a la célula tumoral del reconocimiento por la vía efectora celular del sistema inmune, favoreciendo la metástasis (18). La molécula de MUC1 asociada al tejido tumoral tiene cadenas glicosídicas laterales más cortas que la expresada en tejido normal, lo cual conduce a la exposición de epítopes en el núcleo peptídico de la molécula. La MUC1, cuando se vuelve soluble, puede acceder a la circulación e induce respuestas inmunes de tipo humoral y celular contra ella. En cuanto a los oligosacáridos unidos a MUC1, encontramos a los antígenos Tn, TF y sialil-Tn, presentes en más del 90% de los carcinomas de origen mamario. Los antígenos TF y Tn, son antígenos asociados al crecimiento descontrolado de las células. Además, la expresión de estructuras oligosacáridicas relacionadas con el antígeno Sialil-Lewis pueden ser responsables de la evasión del sistema inmune por parte de las células que los expresan; algunos de estos antígenos han mostrado ser biomarcadores tempranos de malignidad de estructuras glicosídicas, lo que origina la formación de nuevos antígenos asociados al cáncer (19).

La MUC2 es una proteína integral de membrana, la cual es expresada en el intestino y en otros epitelios, contiene cuatro dominios ricos en cisteína que presentan similitud al dominio D del factor de la coagulación de Von Willebrand, estos dominios están implicados en la oligomerización y en la unión de O-glicanos en los dominios ricos en treonina y serina. La MUC2 se encuentra altamente glicosilada, aunque su participación en el desarrollo del cáncer de mama no ha sido esclarecida, existen reportes en donde se le ha asociado con el desarrollo del cáncer de mama (20). Las mucinas humanas cinco y seis (MUC5 y MUC6) pertenecen a la familia de

mucinas productoras de moco, en el caso de MUC5 está constituida por las subunidades MUC5B y la MUC5AC, codificadas por genes diferentes. Ambas glicoproteínas presentan homología estructural a la MUC2. En el caso particular de MUC5AC, el acortamiento de los oligosacáridos se ha asociado al desarrollo del cáncer de estómago y el de mama (20). La mucina 6 (MUC6) es la menos caracterizada, estructuralmente presenta homología con el factor de Von Willebrand, además de su alto contenido de O-glicanos, su expresión también se ha relacionado con el desarrollo del cáncer de mama (20).

La mucina humana 3 (MUC3) también es una glicoproteína integral de membrana y es expresada en el intestino por las células productoras de moco, presenta dominios ricos en cisteína y un alto contenido de O-glicanos, en algunos casos se ha reportado la presencia de MUC3 en el cáncer de mama (20).

La mucina humana 4 (MUC4) es una glicoproteína de membrana, con peso aproximado de 930 kDa, está constituida por dos subunidades, una de las cuales está altamente O-glicosilada, con un peso aproximado de 850 kDa y otra subunidad de aproximadamente 50 kDa, que le permite asociarse a la membrana celular. La MUC4 se expresa principalmente en la tráquea, el colon, el estómago, el cérvix y el pulmón. Cambios en los O-glicanos presentes en esta glicoproteína se han asociado al desarrollo del cáncer de mama (20).

## **EMPLEO DE LECTINAS EN LA DETECCIÓN DE MARCADORES GLICOSILADOS**

El término lectina se aplica a proteínas o glicoproteínas de origen no inmune que reconocen de manera específica carbohidratos de la membrana celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados.

Las lectinas poseen por lo menos dos sitios de reconocimiento a los carbohidratos, de ahí su capacidad para aglutinar células, aunque en la actualidad el término de lectina se ha aplicado a proteínas con un solo sitio de reconocimiento a carbohidratos, como es el caso de las selectinas. Las lectinas carecen de actividad enzimática y no son producto de una respuesta inmune. Estas proteínas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido identificadas en diversos organismos como virus, bacterias, hongos, plantas, así como en vertebrados superiores. Aunque varias de estas proteínas poseen especificidad por estructuras de oligosacáridos semejantes, presentan actividades biológicas diversas, como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos e inhibición de la fagocitosis, interactúan con células del sistema inmune y participan en la adhesión celular (21). Las lectinas se consideran valiosas herramientas en el campo de la genética, la biomedicina y la inmunología. Su utilidad se basa en la propiedad para enlazarse con varios tipos de glicoconjugados presentes en las superficies celulares y fluidos corporales, así como la actividad mitogénica

que permite utilizarlas en estudios de proliferación de linfocitos.

Actualmente se han empleado lectinas para investigar el desarrollo del cáncer, como por ejemplo por métodos de histoquímica se ha demostrado que la lectina obtenida de *Vicia villosa* (VVA), (22) y la de *Helix pomatia* (HPA) (23), ambas con especificidad hacia GalNAc, han sido utilizadas como factor pronóstico en el cáncer de mama. La lectina obtenida de *Arachis hypogaeae* (PNA), específica para el antígeno TF, ha demostrado servir como marcador pronósticos en el cáncer de mama (24), mientras que la lectina de *Amaranthus leucocarpus* (ALL), específica para los antígenos Tn y TF, se ha empleado en el estudio del cáncer cérvico-uterino (25).

#### **IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE LOS MARCADORES GLICOSILADOS EN EL CÁNCER DE MAMA**

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados. Debido al comportamiento agresivo de algunas de sus variedades y dado que la mama es un órgano accesible para

el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento; esto ha llevado a la búsqueda de nuevos marcadores tumorales específicos para el cáncer de mama. Las mucinas, como marcadores glicosilados, son de gran importancia para el diagnóstico del cáncer de mama, sin embargo, su detección se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales que reconocen epítopes que, en algunas ocasiones, debido a las diferencias de glicosilación en estas moléculas, pueden dar resultados falsos negativos. Las lectinas con especificidad para los antígenos Tn y TF, como las obtenidas de *Vicia villosa*, *Helix pomatia* y *Amaranthus leucocarpus*, podrían emplearse como herramientas alternativas en la detección de los marcadores glicosilados en cáncer de mama, reconociendo cambios desde sus fases iniciales, donde su diagnóstico histológico se vuelve difícil debido a que en esta etapa aun no se identifican claramente anomalías en las células que puedan ser observadas al microscopio y que indiquen la presencia de cáncer, lo que podría contribuir con el tratamiento oportuno de las pacientes con riesgo de tener cáncer de mama.

#### **REFERENCIAS**

1. Bloom HJG, Richardson WW (1957). Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1,709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 2: 353-377.
2. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS (1990). The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 26: 442-449.
3. Wittliff JL (1984). Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53: 630-643.
4. Holst F, Stahl PR, Ruiz C, Hellwinkel O, Jehan Z, Wendland M, Lebeau A, Terracciano L, Al-Kuraya K, Janicke F, Sauter G, Simon R (2007). Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. *Nat Genet.* 39(5):655-660.
5. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM (2003). Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 21(10):1973-1979.



6. Yu KD, Liu GY, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW, Shen Z Z, Shao ZM (2007). Progesterone receptor status provides predictive value for adjuvant endocrine therapy in older estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast*. 16(3):307-315.
7. Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgolis V, Kittas C (2001). HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin D. *Anticancer Res*. 21: 2207-2212.
8. Jacobs TW, Gown A M, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ (1999). Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry form the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol*. 17: 1974-1982.
9. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ (1996). Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hibridization. *Oncogene*. 13: 63-72.
10. Alexiev BA, Bassarova A V, Popovska SL, Popov AA, Christov CZ (1997). Expression of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene in benign and malignant breast tissue: correlation with proliferative activity and prognostic index. *Gen Diagn Pathol*. 142:271-279.
11. Sjörgen S, Inganas M, Norberg T, Lindgren A, Nordgren H, Holberg L, Bergh J (1996). The p53 gene in breast cancer: prognostic value of complementary DNA sequencing versus immunohistochemistry. *J Natl Cancer Inst*. 88: 173-182.
12. Carraway KL, Hull SR (1991). Cell surface mucin-type glycoprotein and mucin like domains. *Glycobiology*. 1: 131-138.
13. Brockhausen I (2006). Mucin-type O-glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. *EMBO Rep*. 7:599-604.
14. Zhuang D, Yousefi S, Dennis JW (1991). Tn antigen and UDP-Gal:GalNAc alpha-R beta1-3Galactosyltransferase expression in human breast carcinoma. *Cancer Biochem Biophys*. 12: 185-198.
15. Cao Y, Karsten U, Otto G, Bannasch P (1999). Expression of MUC1, Thomsen-Friedenreich antigen, Tn, sialosyl-Tn, and alpha2,6-linked sialic acid in hepatocellular carcinomas and preneoplastic hepatocellular lesions. *Virchows Arch* 434: 503-509.
16. Van den Steen P, Rudd MP, Dwek AR, Opdenaker G (1998). Concepts and Principles of O-glycosylation. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 33: 151-208.
17. Croce M V, Isla-Larrain M, Remes-Lenicov F, Colussi AG, Lacunza E, Kim KC, Gendler SJ, Segal-Eiras (2006). A MUC1 cytoplasmic tail detection using CT33 polyclonal and CT2 monoclonal antibodies in breast and colorectal tissue. *Histol Histopathol*. 21: 849-855.
18. Li YS, Kaneko M, Sakamoto DG, Takeshima Y, Inai K. (2006). The reversed apical pattern of MUC1 expression is characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 13: 58-63.
19. Jeschke U, Mylonas I, Shabani N, Kunert-Keil C, Schindlbeck C, Gerber B, Friese K (2005). Expression of sialyl lewis X, sialyl Lewis A, E-cadherin and cathepsin-D in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ, invasive carcinomas and their lymph node metastasis. *Anticancer Res*. 25: 1615-1622.
20. Rakha EA, Boyce RW, Abd El-Rehim D, Kurien T, Green AR, Paish EC, Robertson JF, Ellis IO (2005). Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol*. 18: 1295-304.
21. Lis H, Sharon N (1988). Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Science Chem Rev*. 98: 637-674.
22. Kawaguchi T, Takazawa H, Imai S, Morimoto J, Watanabe T, Kanno M, Igarashi S (2006). Expression of Vicia villosa agglutinin (VVA)-binding glycoprotein in primary breast cancer cells in relation to lymphatic metastasis: is atypical MUC1 bearing Tn antigen a receptor of VVA? *Breast Cancer Res Treat*. 98: 31-43.
23. Brooks SA, Hall DM, Buley I (2001). GalNAc glycoprotein expression by breast cell lines, primary breast cancer and normal breast epithelial membrane. *Br J Cancer*. 28: 1014-1022.
24. Stanley MW, Kiang DT, Sibley RK (1986). Peanut lectin binding in breast carcinoma. Lack of correlation with estrogen receptor content. *Cancer*. 58(9): 2046-2051.
25. Santaella A, Gallegos B, Perez E, Zenteno E, Hernández P (2007). Use of *Amaranthus leucocarpus* Lectin to Differentiate Cervical Dysplasia (CIN) *Prep Biochem Biotechnol* 37(3): 219-228.