

CARCINOGENESIS DE PIEL: UN RELATO DE RATONES Y HOMBRES



 CSIC

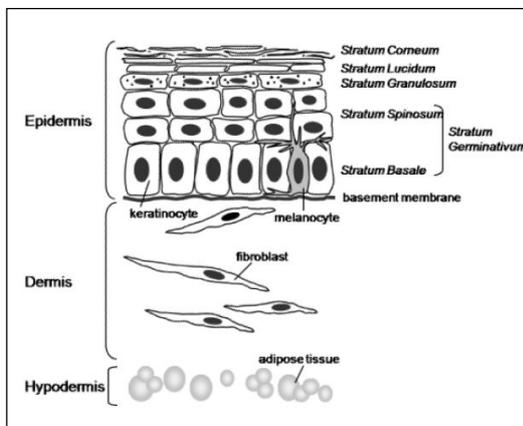
 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

 SKIN MODEL

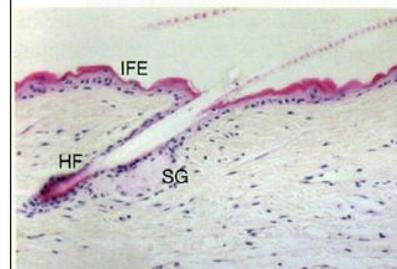
 M La Sana de todos
Comunidad de Madrid
www.madrid.org

Miguel Quintanilla
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols
CSIC-UAM
Madrid

La piel está constituida por dos compartimentos y varios tipos celulares



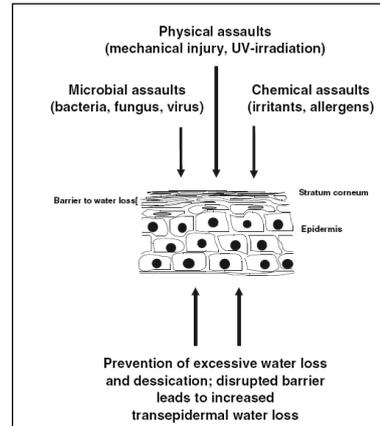
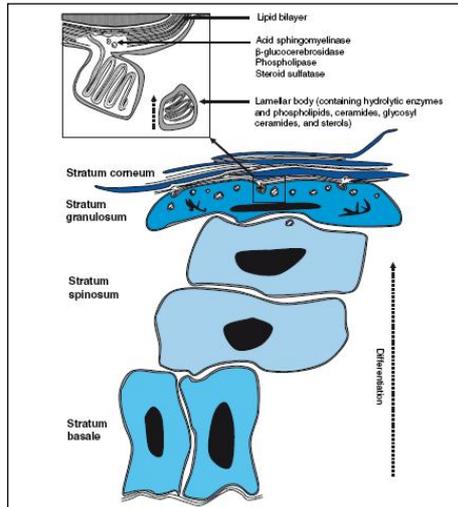
a Normal skin



Lo más profundo que hay en el hombre es la piel
-Paul Valéry-

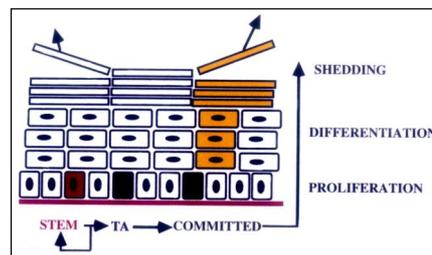
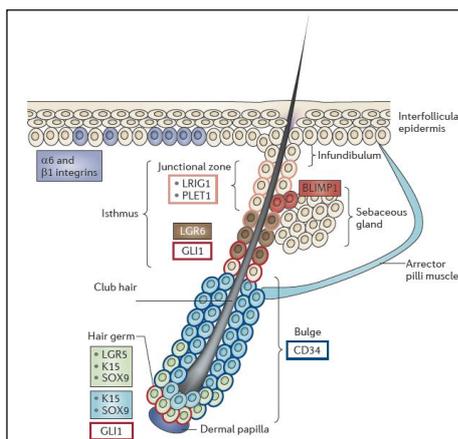
Brohem et al., Pigment Cell melanoma Res., 2011

La epidermis es una barrera indispensable entre el organismo y el ambiente



Proksch et al. Exper. Dermatol., 2008

Homeostasis epidérmica y células madre



• Las células madre son las únicas células que permanecen en la piel durante largos periodos de tiempo

Jones, BioEssays 1997
Arwert et al., Nat. Rev. Cancer 2012

El principal agente etiológico del cáncer de piel es la radiación UV

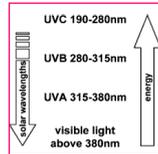
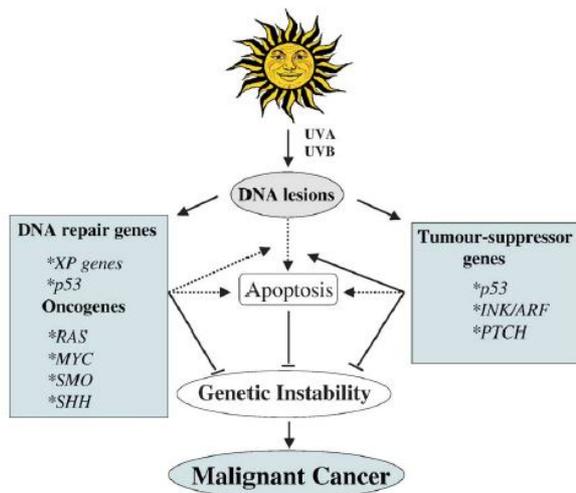


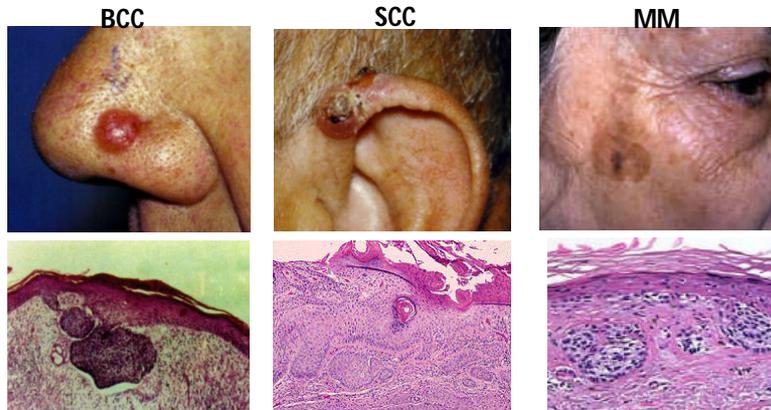
Table 1 Types of ultraviolet radiation and their properties¹⁶⁻²⁰

Type of UV radiation	General properties
Ultraviolet A radiation (UVA)	<p>Approximately 90-99% reaches the earth's surface</p> <p>Is not filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere</p> <p>Long wavelength & low energy- can penetrate deeper into the skin</p> <p>Once considered harmless, but now believed to be harmful if one has excessive and long-term exposure</p> <p>Causes aging of the skin; induces immediate and persistent pigmentation (tanning)</p> <p>Passes through glass</p>
Ultraviolet B radiation (UVB)	<p>Approximately 1-10% reaches the earth's surface</p> <p>Filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere</p> <p>Short wavelength & high energy- can penetrate the upper layers of the epidermis</p> <p>Responsible for causing sunburns, tanning, wrinkling, photoaging and skin cancer</p> <p>Carcinogenic and a thousand times more effective in causing sunburns than UVA</p> <p>Does not pass through glass</p>
Ultraviolet C radiation (UVC)	<p>Filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere before reaching earth</p> <p>Major artificial sources are germicidal lamps</p> <p>Burns the skin and causes skin cancer</p>

El principal agente etiológico del cáncer de piel es la radiación UV



Tres tipos principales de cáncer cutáneo



- No melanoma: 2-3 millones casos/año en el mundo
 - Carcinoma basocelular (BCC): exposición intermitente e intensa a UV
 - Carcinoma escamoso (SCC): exposición crónica a UV
 - Melanoma maligno (MM): 132.000 casos/año en el mundo: exposición intermitente e intensa a UV
- * El melanoma representa sólo el 3% de todos los cánceres de piel en USA pero es responsable del 75% de las muertes por cáncer cutáneo

Factores de riesgo para el cáncer de piel



Joven albino africano

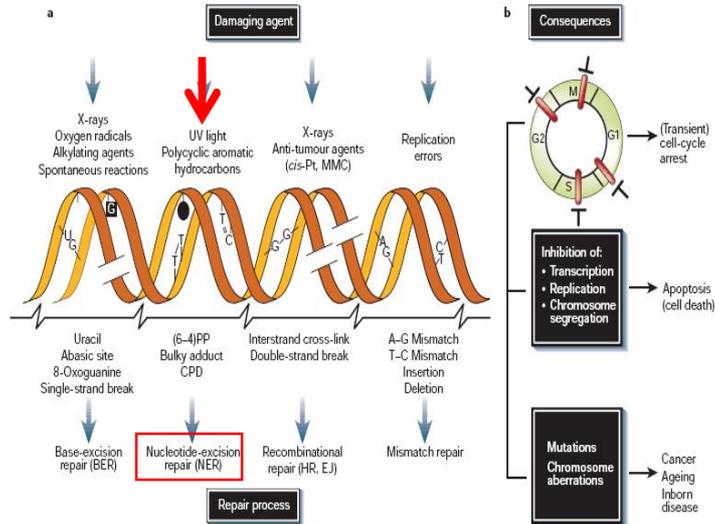
Factores de riesgo:

- Radiación UVA, UVB
- Inmunosupresión (transplantes de órganos)
- AIDS
- HPV
- Carcinógenos químicos
- Radiación ionizante (RX)

Síndromes genéticos hereditarios:

- Xeroderma pigmentosum (SCC, BCC, MM)
- Albinismo oculocutáneo (BCC, MM, SCC)
- Síndrome de Gorlin (BCC)
- Melanoma familiar (MM)

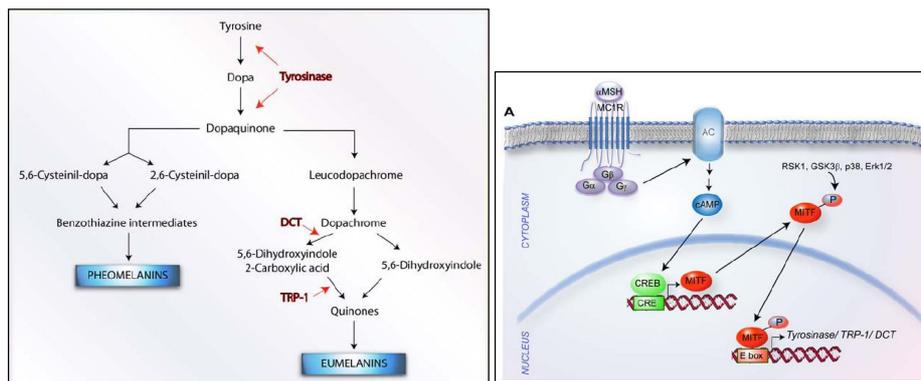
Daño al DNA y mecanismos de reparación



XP: mutaciones en genes NER XP A-G, confiere hipersensibilidad a la radiación solar y predispone al cáncer cutáneo: SCC, BCC, melanoma

Hoeijmakers Nature 2001

Genética de la pigmentación



MC1R: Melanocortin receptor 1; αMSH: α melanocyte stimulating hormone; MITF: microphthalmia associated transcription factor

• Feomelanina: pigmento rojo-amarillo (potencialmente peligroso) / Eumelanina: pigmento rojo-marrón (fotoreactivo, protector)

• MC1R es altamente polimórfico en la población humana, algunas variantes relacionadas con el fenotipo RHC (red hair colour) sintetizan grandes cantidades de feomelanina y tienen una reducida capacidad para protegerse de la UVR

Lomas et al., Front. Biosc., 2008

Genética de la pigmentación

Table 1 Types of OCA and the affected genes, gene products and phenotype

Types of OCA	Gene	Affected protein	Phenotype
OCA1A (OMIM 203100)	TYR	Tyrosinase absent/inactive	White hair, pinkish skin, red pupils
OCA1B (OMIM 606952)	TYR	Tyrosinase partially active	Yellow pigment in hair, eyes and skin
OCA2 (OMIM 203200)	OCA2	P-protein	Similar to OCA1B
OCA3 (OMIM 203290)	TYRP1	Tyrosinase-related protein-1	Red hair, reddish-brown skin
OCA4 (OMIM 606574)	SCL45A2	MATP	Similar to OCA1B and 2

Lomas et al., Front. Biosc, 2008

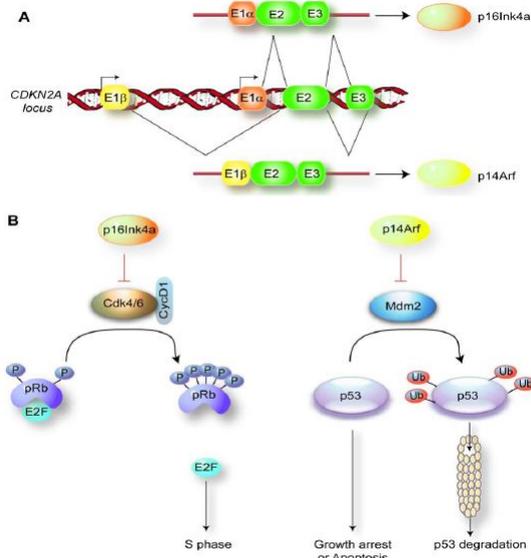
Biología molecular del cáncer cutáneo

<i>Célula</i>	<i>Tumor</i>	<i>Mutaciones en síndromes hereditarios</i>	<i>Mutaciones en cáncer esporádico§</i>
Melanocito	Melanoma maligno	Melanoma familiar <i>CDKN2A</i> <i>CDK4</i>	<i>BRAF</i> <i>NRAS</i> <i>PTEN</i> <i>(CDKN2A)</i>
Queratinocito	Carcinoma basocelular BCC	Gorlin (NBCC) <i>PCTH1</i>	<i>PTCH1</i> <i>SMO</i> <i>TP53*</i>
	Carcinoma escamoso SCC		<i>TP53</i> <i>CDNK2A</i> <i>(HRAS, KRAS)</i>

§ La frecuencia de mutaciones aumenta en pacientes con Xeroderma pigmentosum (XP)

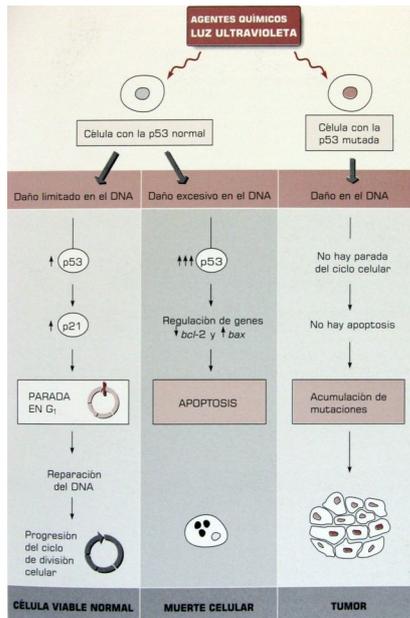
* Correlación clínica poco clara

El locus CDKN2A



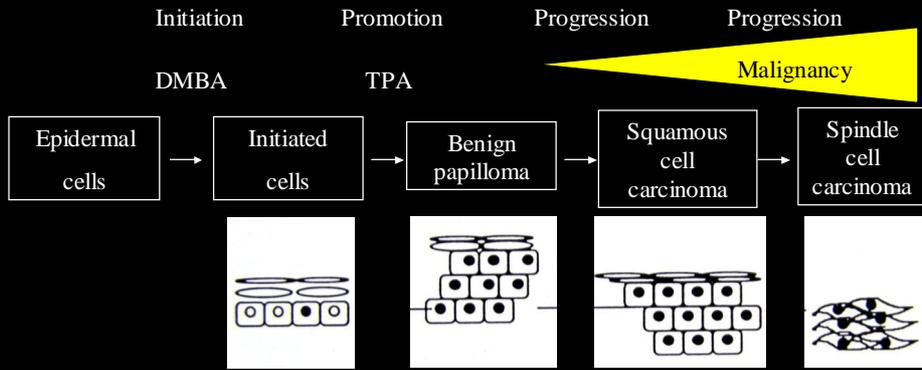
Lomas et al., *Front. Biosci.*, 2008

P53, el guardián del genoma



Muñoz A, *Cáncer, Ed. Hélice* 1997

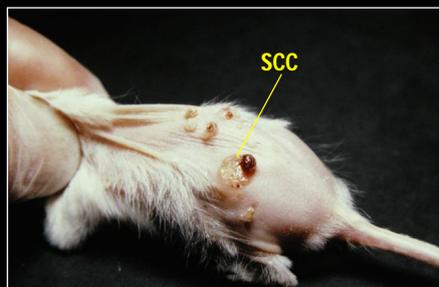
The mouse skin chemical carcinogenesis model



The mouse skin chemical carcinogenesis model



Papillomas



Regressing papillomas

CARCINOGENESIS AMBIENTAL

~80% de las muertes por cáncer en los países desarrollados se atribuyen a factores tales como el tabaco (30%), dieta (35%), alcohol, infecciones y exposiciones ocupacionales



Paracelso

El primero en considerar un compuesto químico como carcinógeno: realgar (sulfuro de arsénico) en la "enfermedad consuntiva" de los mineros (1567)



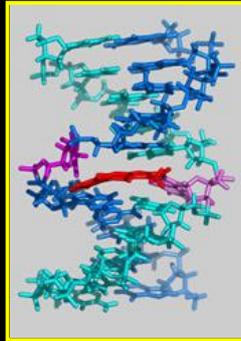
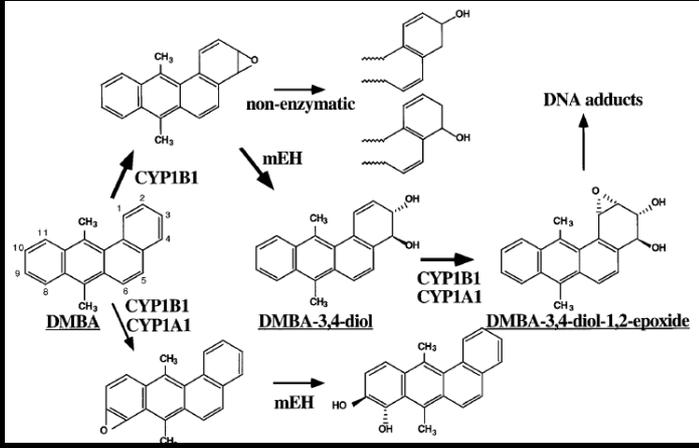
Sir Ernest L. Kannaway y cols.

El primero en demostrar que los hidrocarburos policíclicos aromáticos (dibenzantraceno) producen tumores en la piel de ratones (1930)

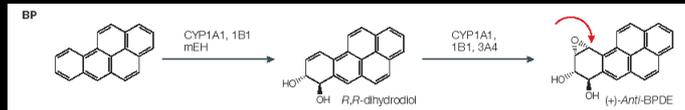
Table 1 | **Selected human chemical carcinogens**

Compounds*	Main sources/uses	Affected organs/cancer type
Aminoazo dyes		
<i>o</i> -Aminoazotoluene	Pigments; colouring oils; immunosuppressant	Liver, lung, bladder
<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminoazobenzene	Colour polishes; waxes (no longer in use)	Lung, liver
Anticancer drugs		
Melphalan	Chemotherapy	Leukaemia [†]
Thiotepa	Chemotherapy (no longer in use)	Leukaemia [†]
Aromatic amines/amides		
2-Naphthylamine	Dyes; antioxidant (no longer in use)	Bladder [†]
4-Aminobiphenyl	Dyes; antioxidant (no longer in use); research tool	Bladder [†]
2-Acetylaminofluorene	Model compound; tested as a pesticide	Liver, bladder
Aromatic hydrocarbons		
Benzo[<i>a</i>]pyrene	Coal tar; roofing; cigarette smoke	Skin, lung, stomach
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	No commercial use; tested as a pesticide	Lung [†] , lymphoma [†] , liver
Polychlorinated biphenyls	Flame retardants; hydraulic fluids	Liver, skin ^{†§}
Metals (and compounds)		
Arsenic	Natural ores; alloys; pharmaceutical agent	Skin [†] , lung [†] , liver [†]
Cadmium	Natural ores; pigments; batteries; ceramics	Lung [†] , prostate [†] , kidney [†]
Nickel	Natural ores; alloys; electrodes; catalysts	Lung [†] , nasal cavity [†]

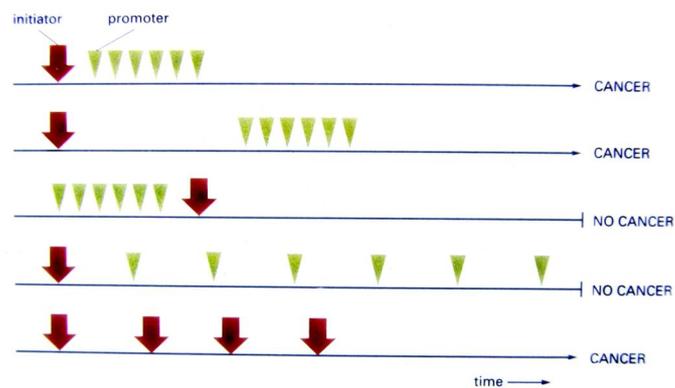
DMBA y BP se metabolizan en el interior de la célula para originar compuestos muy reactivos



mEH, microsomal epoxide hydrolase; CYP1, cytochrome P450s



Experimentos clásicos



Conceptos derivados de las observaciones clásicas en el modelo de la carcinogénesis de piel de ratón

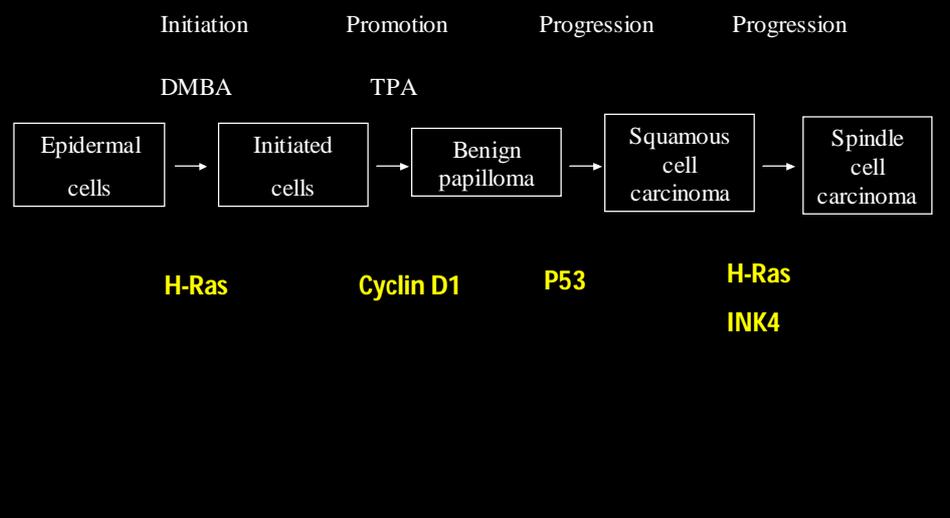
-El cáncer es un proceso de naturaleza multiseccional

-La iniciación es un evento genético irreversible que podría producirse en una célula madre o progenitora

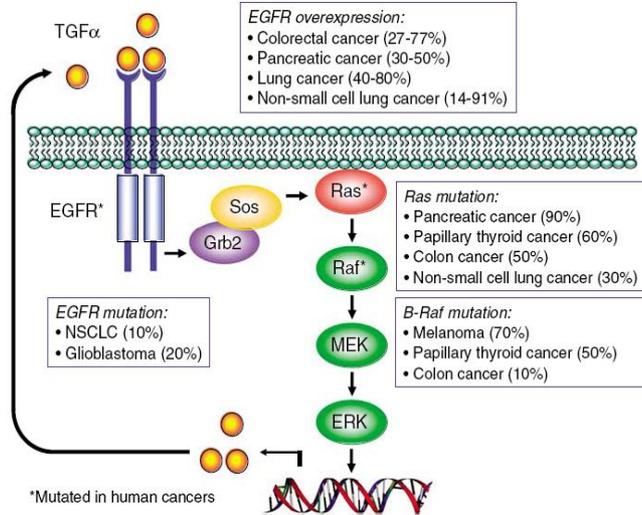
-La promoción representa una expansión clonal de las células "iniciadas" para formar tumores benignos

-La progresión a carcinomas malignos es una etapa adicional en la evolución del tumor

The mouse skin chemical carcinogenesis model



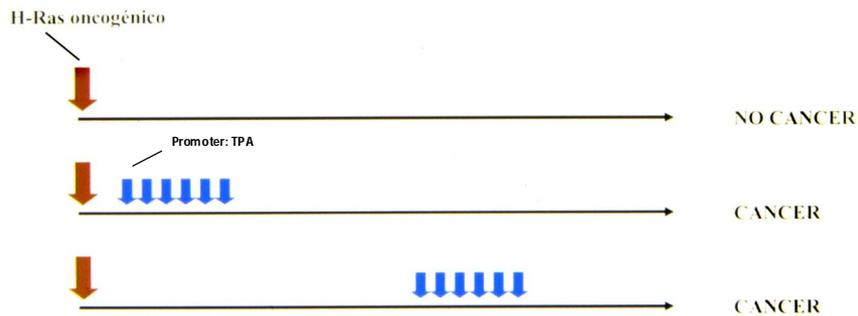
La vía de señalización Ras/MAPK y su importancia en el cáncer humano



• La vía de MAPK regula la producción de factores mitogénicos (TGFα) que actúan estimulando el crecimiento tumoral de forma autocrina

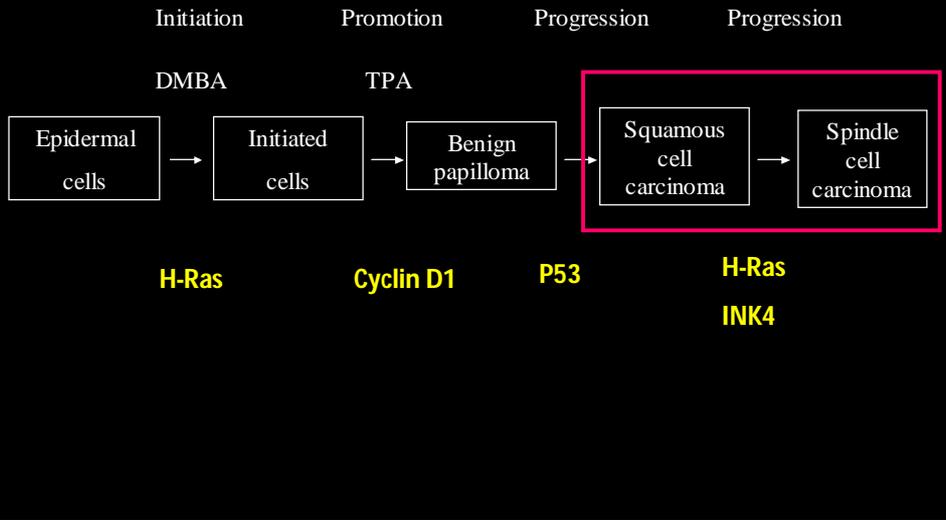
Demostraciones experimentales de la función de H-Ras oncogénico y p53 en la carcinogénesis

- Retrovirus H-Ras (HaMSV, BALB MSV)
- Ratón transgénico que expresa H-Ras oncogénico en la epidermis

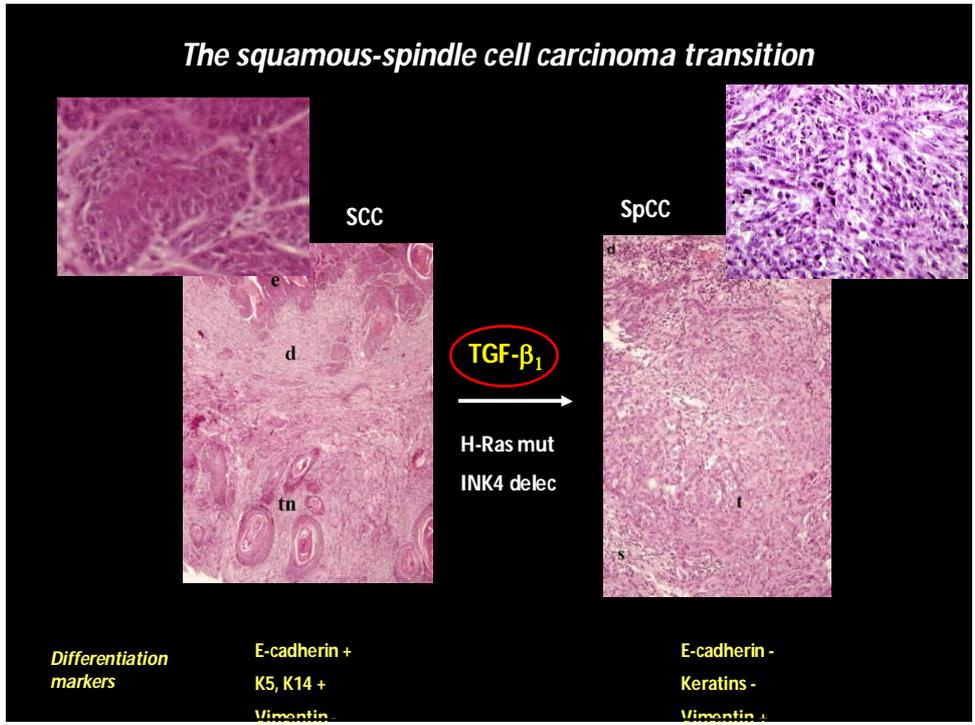


- Ratones K.O. p53 sometidos a carcinogénesis con DMBA/TPA tienen acelerada la progresión a carcinomas

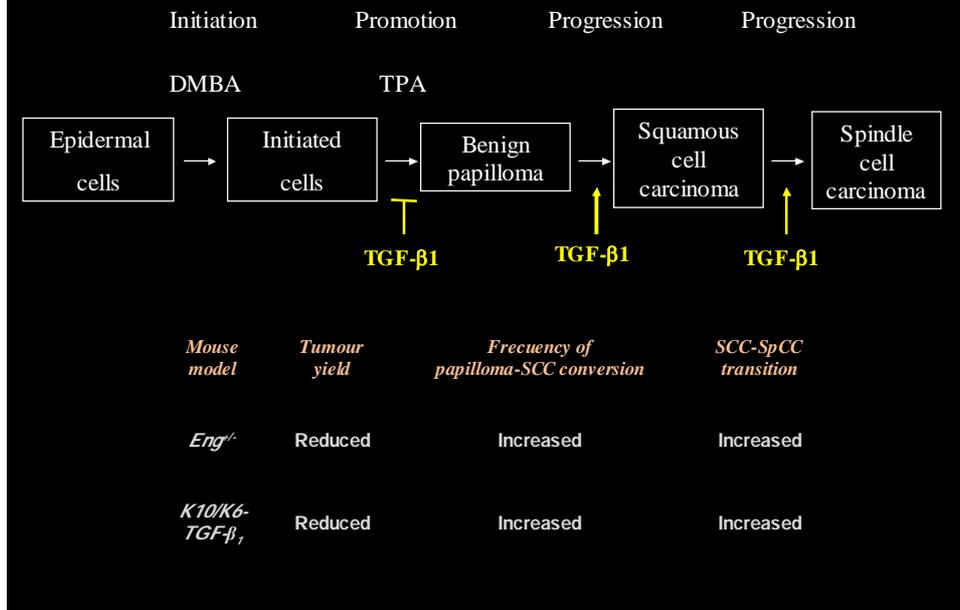
The mouse skin chemical carcinogenesis model



The squamous-spindle cell carcinoma transition

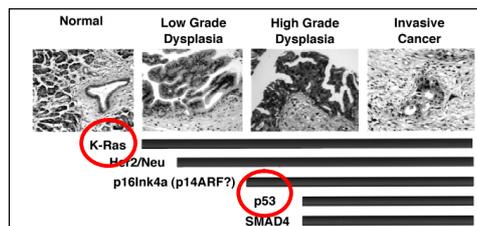


The dual role of TGF-beta in mouse skin carcinogenesis

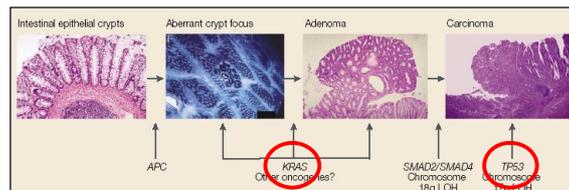


El cáncer humano es también un proceso de naturaleza multiseccuencial asociado a la activación de protooncogenes e inactivación de genes supresores

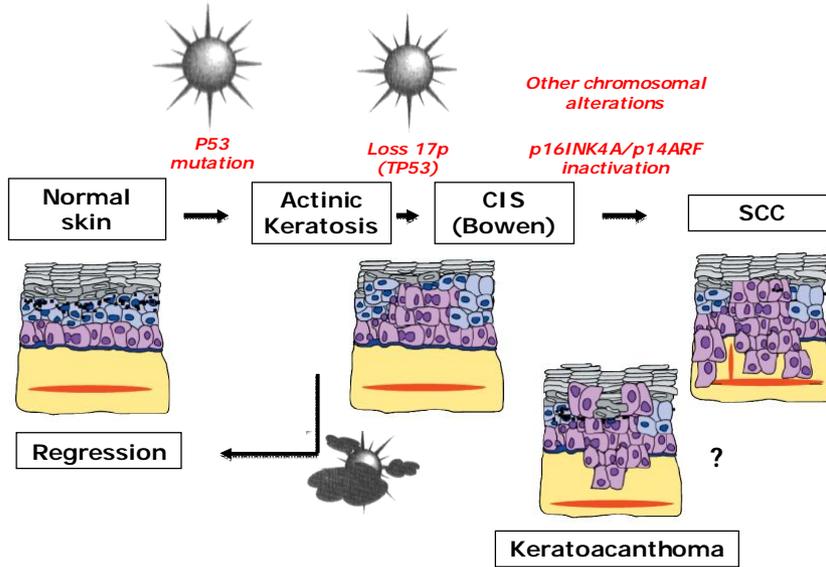
Cáncer pancreático



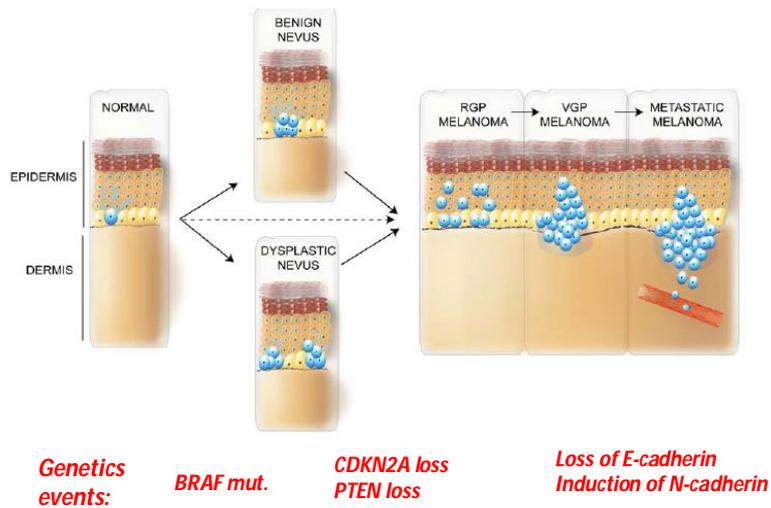
Cáncer colorrectal



Eventos en la progresión a SCC cutáneo en humanos



Eventos en la progresión a melanoma cutáneo en humanos

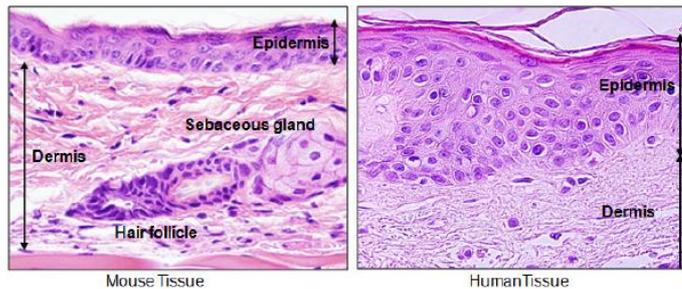


Ejemplos de modelos para melanoma y BCC con ratones modificados genéticamente

Modelo ratón	Exposición a carcinógeno	Fenotipo tumoral
<i>Tyr-SV40T-Ag⁺</i>	-	Melanoma (baja frecuencia)
	UV (exposición corta a recién nacidos)	Melanoma metastásico
<i>p16Ink4a^{-/-}</i>	DMBA	Melanoma (baja frecuencia)
<i>p16Ink4a^{-/-}; p19Arf^{-/-}</i>	DMBA	Melanoma metastásico
<i>K14-SHH</i>	-	BCC
<i>K5-SMO-M2</i>	-	BCC
<i>Pctth 1^{-/-}</i>	-	Meduloblastoma (no BCC)
	UV/RX	Meduloblastoma + BCC

Lomas et al., *Front. Biosc.*, 2008
di Magliano y Hebrok, 2003

Diferencias entre la piel humana y la piel del ratón

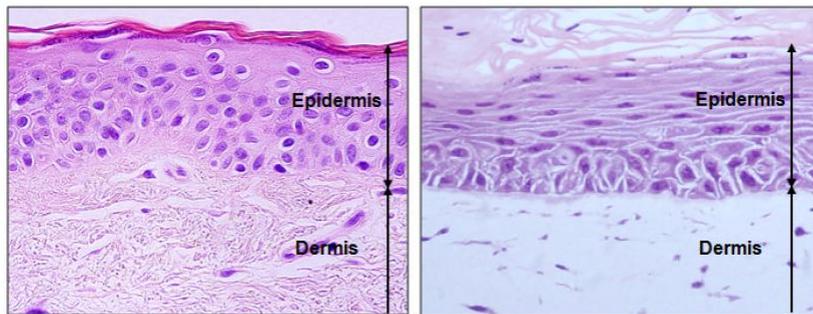
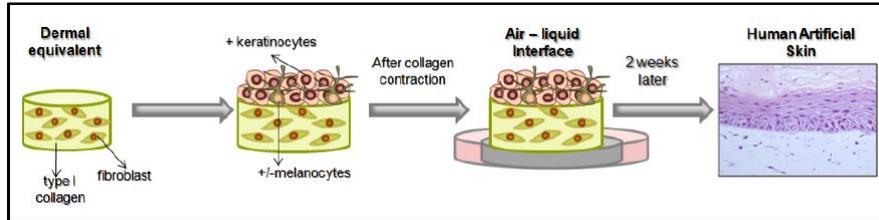


- HFs abundantes, sincronizados en los 3 primeros meses
- Dermis y epidermis (3 capas) delgadas
- Melanocitos localizados en los HFs (dermis)
- Contiene una capa muscular (panniculus carnosus)

- Extensas regiones IFE con HFs escasos y asíncronos
- Dermis y epidermis (6-10 capas) gruesas
- Melanocitos localizados en la capa basal de la epidermis
- No contiene una capa muscular (panniculus carnosus)

Brohem et al., *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2011

Cultivos organotípicos de piel humana

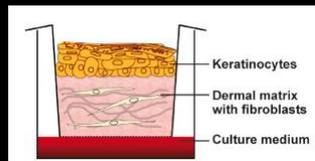


Human Skin

Human Artificial Skin

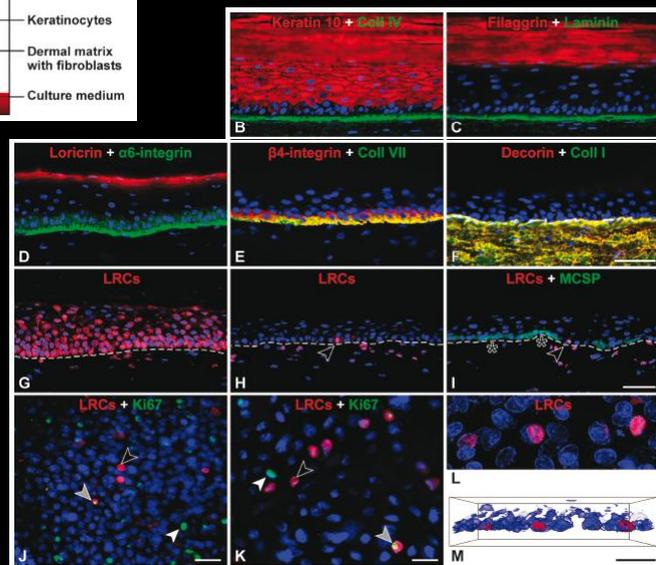
Brohem et al., *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2011

Cultivos organotípicos de piel humana

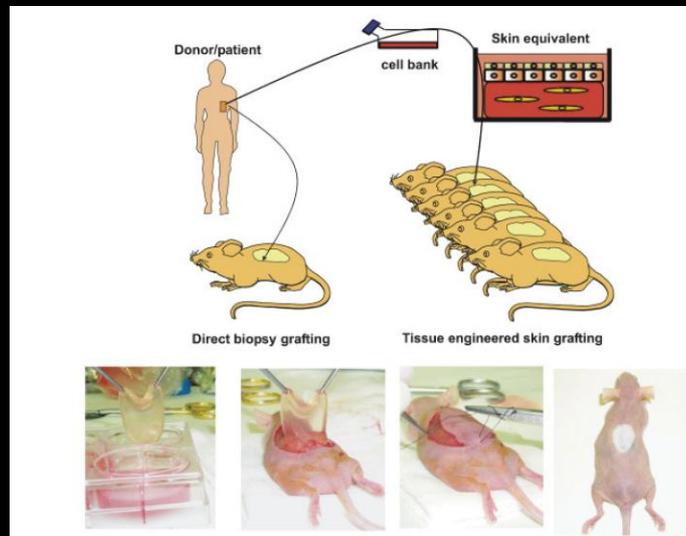


Boehnke et al., *Carcinogenesis*, 2012

G: IdU x 2 wks
H: IdU x 2 wks + 8 wks chase



Ratones con piel humanizada



- Modelos de enfermedades genéticas
- Modelo para estudios de cicatrización de heridas
- Modelo para respuesta a radiación UV

García et al., Mol. Carcinog., 2007