

# El càncer del desenvolupament.

## Part 3: neuroblastoma

Jaume Mora

Servei d'Oncologia. Laboratori de biologia molecular dels tumors del desenvolupament. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

### Models embriopatogènics sobre l'origen dels tumors del desenvolupament

#### Gènesi del neuroblastoma

El neuroblastoma (NB) és un tumor que s'origina a partir de precursors pluripotents (cèl·lules mare) del sistema nerviós simpàtic perifèric provinents de la cresta neural (Fig. 1)<sup>1</sup>. La distribució anatómica d'aquests precursors en els ganglis simpàtics paravertebrals del tòrax, en els ganglis preaòrtics dels plexes que rodegen les principals branques de l'aorta abdominal, en les estructures paraganglionars prenatales (paquets neuroendocrins encapsulats adjacents als ganglis simpàtics) de cap, coll i pelvis, i en la medul·la de la glàndula suprarenal (un gangli simpàtic modificat que conté cèl·lules secretores cromafins), explica on es presenta clínicament el NB.

Biològicament, el NB mostra un ampli ventall de comportaments que inclouen la regressió espontània i la involució; la maduració espontània o induïda amb diferenciació, i la proliferació agressiva maligna. La diferenciació espontània o induïda amb el tractament recapitula el desenvolupament de la cresta neural amb la formació de cèl·lules pertanyents a diferents línies de diferenciació<sup>2</sup>. De fet, els tumors de NB estan formats per dos tipus de poblacions cel·lulars provinents de línies de diferenciació distintes, les cèl·lules neuroblàstiques i ganglionars (neuronal) i les cèl·lules no neuronals o estromàtiques que inclouen les cèl·lules de Schwann, les cèl·lules perineurals i les cèl·lules satèl·lit.

La presència d'estroma en el NB està ben relacionada amb l'edat de presentació i amb l'estadi clínic.

#### Correspondència:

Jaume Mora  
Hospital Sant Joan de Déu  
Passeig de Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues del Llobregat. Barcelona. SPAIN  
Jmora@hsjdbcn.org

Treball rebut: 17.03.2009. Treball acceptat: 01.07.2009.

Mora J.  
**El càncer del desenvolupament. Part 3: neuroblastoma.**  
Pediàtr Catalana 2009; 69: 239-240.

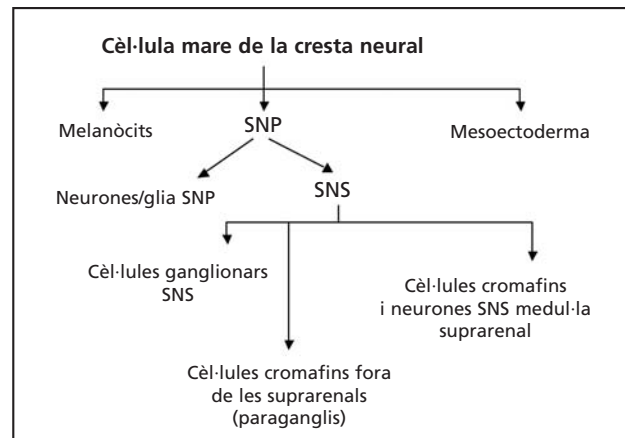


Fig. 1. SNP = sistema nerviós perifèric. Embriologia del sistema nerviós simpàtic (SNS) a partir dels precursors multipotents (cèl·lules mare) de la cresta neural. Les cèl·lules mare de la cresta neural es poden identificar in vivo per immunohistoquímica per la combinació en la mateixa cèl·lula del marcador positiu per p75 (NGF receptor) i negatiu per P<sub>0</sub> (proteïna de mielina perifèrica). L'NB s'origina a partir dels precursors de les cèl·lules ganglionars i les neurones del sistema nerviós simpàtic tant de la medul·la suprarenal (la més freqüent) com de les cadenes paravertebrals des de la regió cervical fins a la pelvis.

Típicament, els lactants amb estadis 4s, així com les formes més agressives (estadis 4): són histològicament pobres en estroma. La presència d'abundant estroma (sobretot de cèl·lules de Schwann) s'observa en els casos de NB amb potencial de maduració i es correlaciona estretament amb trets genètics de les cèl·lules tumorals com l'aneuploidia (en general triploidia -3n a la figura 3-).

La coexistència de cèl·lules neuroblàstiques i d'estroma (en forma de cèl·lules de Schwann, majoritàriament), així com l'observació en línies cel·lulars de NB en cultiu de cèl·lules semblants a les cèl·lules de Schwann va generar la hipòtesi que el NB s'originava d'una cèl·lula pluripotente de la cresta neural (Fig. 2)<sup>3</sup>. L'any 1996, però, un grup d'investigadors van suggerir una hipòtesi alternativa segons la qual les cèl·lules de Schwann eren cèl·lules d'estroma (o suport) normals reclutades per les cèl·lules tumorals, les neuroblàstiques<sup>4</sup>. Si aquesta hipòtesi fos correcta, es podria pensar que la interacció de les cèl·lules de Schwann (normals) amb les cèl·lules neuroblàstiques (tumorals) a través de la producció de substàncies antiproliferatives i inductores de la diferenciació per part de les primeres, podria ser la causa del fenomen de la maduració espontània o involució. Aquesta hipòtesi, encara que original, no va poder ser provada experimentalment malgrat múltiples intents

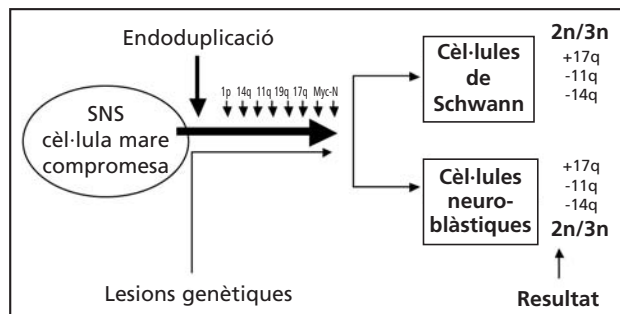


Fig. 2. Model de gènesi de neuroblastoma, d'acord amb els estudis del nostre grup. A partir de la cèl·lula mare ja diferenciada en la línia del sistema nerviós simpàtic (SNS) i a través de les alteracions genètiques adquirides (indicades en la figura les regions cromosòmiques que han estat implicades en el desenvolupament del NB) durant el procés de tumorigènesi, es dona lloc a cèl·lules tant estromàtiques com neuroblàstiques que comparteixen alguns dels trets genètics tumorals quan s'analitzen les cèl·lules del producte final: el neuroblastoma. El procés d'endoduplicació inicial amb posterior divisió tripolar o bipolar permet explicar la freqüent troballa de la triploidia o quasitriploidia en NB (Fig. 3). La triploidia (3n a la figura) és la troballa de tres dotacions cromosòmiques en la cèl·lula tumoral.

d'induir la diferenciació del NB utilitzant cèl·lules de Schwann. Finalment, l'any 2001 el nostre grup va poder demostrar *in vivo* que tant les cèl·lules de Schwann com les cèl·lules neuroblàstiques en tots els estadis de NB tenien les mateixes alteracions genètiques<sup>5</sup>. Aquestes troballes suggereixen que els subtipus cel·lulars del NB s'originen a partir d'un precursor tumoral comú (Fig. 2). Més recentment s'ha identificat en tumors de NB l'equivalent de les cèl·lules mare (I en la terminologia *in vitro*) amb potencial de diferenciació mixt neuronal (N en la terminologia *in vitro*) i estromàtic (S en la terminologia *in vitro*) caracteritzades en línies cel·lulars de NB des de feia molt temps<sup>3</sup>. Les putatives cèl·lules mare (I cells) no solament s'han pogut identificar *in vivo*, sinó que s'han trobat amb més freqüència en els tumors amb evolució agressiva. Les cèl·lules mare presenten més agressivitat i tumorigenicitat *in vitro*, de manera que les troballes *in vivo* suggereixen que l'agressivitat dels tumors podria estar determinada per l'acumulació de cèl·lules mare en el tumor. Si aquestes troballes es confirmen, la identificació de les cèl·lules mare en els tumors de NB podrà ser molt útil en el futur per a l'estratificació del tractament dels pacients de NB. La presència d'aquestes cèl·lules I i la seva caracterització seran determinants clau en el coneixement de la biologia del NB en un futur proper.

Les alteracions genètiques adquirides durant el procés de tumorigènesi en el NB són moltes, malgrat que cap s'ha pogut trobar en el 100% dels tumors; aquest fet no ha permès identificar una única alteració molecular com a definitiva de NB. Aquest fet suggereix que en una cèl·lula susceptible, diverses alteracions cel·lulars poden donar lloc al mateix fenotip tumoral. Algunes de les alteracions genètiques adquirides, però, es correlacionen estretament amb el comportament biològic del tumor. Així, per exemple, l'amplificació del protooncogèn *MycN* confereix

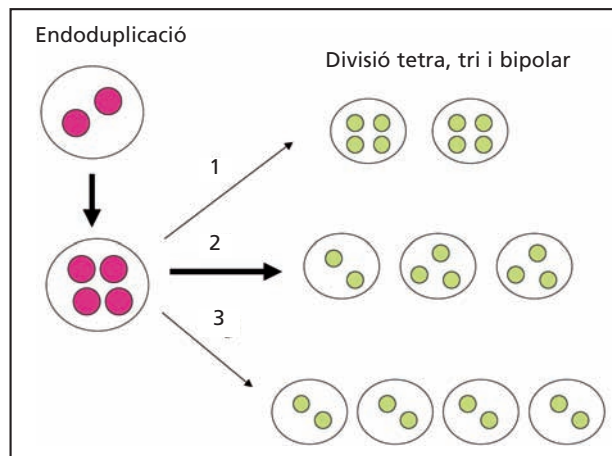


Fig. 3. El fenomen de l'endoduplicació amb divisió posterior permet explicar la presència de cèl·lules tumorals amb component diploide (2n), tetraploide (4n) i triploide (3n). La divisió 1 o tetrapolar dona lloc a tumors compostos únicament per cèl·lules amb contingut 4n o quasi 4n en el cas de pèrdues cromosòmiques posteriors. La divisió 2 o tripolar dona lloc a un tumor amb un component majoritari de cèl·lules 3n, però amb una proporció de cèl·lules 2n. Aquesta és la situació dels NB 3n, de bon pronòstic. La divisió bipolar dona lloc a tumors compostos únicament per cèl·lules 2n.

una alta capacitat de replicació a la cèl·lula tumoral i, per tant, s'associa amb més agressivitat<sup>6</sup>; o la quasitriploidia, dotació cromosòmica triplicada (Fig. 3), un marcador de bon pronòstic que s'associa als tumors amb capacitat de maduració i regressió espontànies<sup>7</sup>.

En resum, el NB s'origina a partir d'un precursor pluripotent del sistema nerviós simpàtic perifèric de la cresta neural el qual adquireix una sèrie de mutacions en el genoma, la combinació de les quals determinarà el comportament biològic del tumor resultant.

## Bibliografia

- Biedler JL, Spengler BA, Ross RA. Human neuroblastoma cell differentiation. A: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH, ed. Principles and practice of genitourinary oncology. Nova York: Lipincott-Raven Publishers, 1997; 1.053-1.061.
- Hoehner JC, Hedborg F, Eriksson L, Sandstedt B, Grimelius L, et al. Developmental gene expression of sympathetic nervous system tumors reflects their histogenesis. Lab Invest 1998; 78: 29-45.
- Ross RA, Biedler JL, Spengler BA. A role for distinct cell types in determining malignancy in human neuroblastoma cell lines and tumors. Cancer Lett 2003; 197: 35-39.
- Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R, et al. Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. N Engl J Med 1996; 334: 1.505-1.511.
- Mora J, Cheung NK, Juan G, Illei P, Cheung I, et al. Neuroblastic and Schwannian stromal cells of neuroblastoma are derived from a tumoral progenitor cell. Cancer Res 2001; 61: 6.892-6.898.
- Mora J, Gerald WL, Cheung NK. Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma. Cancer Lett 2003; 197: 119-124.
- Mora J, Gerald W, Chen L, Qin J, Cheung NKV. Survival analysis of clinical, pathologic and genetic features in neuroblastoma presenting as local-regional disease. Cancer 2001; 91: 435-442.