

EL PTERIGION ¿UNA LESIÓN TUMORAL?¹

THE PTERYGIUM – IS A TUMORAL LESION?

² Juan Andrés Castaño Bello.

³ Magda Milena Gaviria Blanco.

⁴ José Elías Delgado Barragán.

Resumen

El pterigion es una alteración caracterizada por la proliferación anormal del tejido conjuntival, en algunos individuos crece a tal punto que puede afectar el eje visual. Ha sido considerada por diferentes autores como una lesión neoplásica debido a que presenta características propias de los tejidos tumorales. Se llevó a cabo una revisión sistemática de artículos científicos a partir de los cuales se respalda la propuesta hecha por Clear et al, quienes sugieren por primera vez la asociación entre la enfermedad y las neoplasias, para esto, se resaltan evidencias moleculares reportadas en los genes p53, p21 y COX-2, cuyos polimorfismos se han relacionado con la presencia de tumores, e identificados en algunos casos de pterigion.

Palabras clave: Pterigion, p53, p21, Ciclooxygenasa 2, Polimorfismo Genético, Transformación Celular Neoplásica.

Abstract

Pterygium is an alteration characterized by the abnormal proliferation of the conjunctive tissue, in some people it can grow to the point off affecting the visual axis. It has been considered by different authors like a neoplastic injury because it has some characteristics like tumor tissues. It was carried out a systematic review of scientific articles with molecular evidences that supports the proposal showed by Clear et al, about the association between the disease and neoplasias, based on researches in the genes p53, p21 and COX-2, whose polymorphisms have been related with the presence of tumors, and also they have been identified in patients with pterygium.

Keywords: Pterygium, p53, p21, Cyclooxygenase 2, Polymorphism, Genetic, Cell Transformation, Neoplastic.

Recibida el 24/01/2011

Aprobada el 14/03/2011

1. Esta revisión se elaboró en el Programa de Optometría de la Universidad El Bosque.
2. Médico y Cirujano general, Fundación Universitaria de la Salud –Hospital de San José. MSc. en Ciencias Básicas, U. El Rosario. Especialista en Docencia Universitaria, U. El Bosque. Docente, Ciencias Biológicas, Programa de Optometría U. El Bosque. E-mail: castanojuan@unbosque.edu.co
3. Bióloga, Pontificia Universidad Javeriana. MSc en Biología, Pontificia Universidad Javeriana. Docente, Ciencias Biológicas, Programa de Optometría U. El Bosque. E-mail: gaviriamagda@unbosque.edu.co
4. Optómetra, Fundación Universitaria San Martín. Magister en Optometría Clínica y Terapia visual, COI. Especialista en Epidemiología General, U. El Bosque. Docente de investigación, Programa de Optometría U. El Bosque. E-mail: delgadojose@unbosque.edu.co

INTRODUCCIÓN

El pterigion es una enfermedad caracterizada por la proliferación anormal de tejido conjuntival, la cual aparece generalmente en la región nasal de la conjuntiva como una pequeña formación que llega a invadir el denominado limbo esclero-corneal y crecer a tal punto que puede afectar el eje visual[1-3]. Varios estudios señalan que los países más cercanos al Ecuador experimentan porcentajes más altos de pterigion debido probablemente a una mayor exposición a la RUV-B[4-8]. Clear et al[9], postularon que el pterigion representa una condición tumoral, de manera análoga a lo que sucede en la Queratosis Actínica Cutánea la cual se ha comparado con el pterigion por sus características histológicas, etiopatogenia y hallazgos moleculares. La Queratosis Actínica es considerada una lesión precancerosa, precursora del carcinoma de células escamosas, consecuencia de una exposición crónica a la luz solar[9, 10].

Se considera que el pterigion es el resultado de una proliferación celular incontrolada, similar a la que se presenta en los tumores, en los cuales es común encontrar alteraciones en el control y regulación del ciclo celular[9]. Investigadores como Spandidos et al[11] encontraron en la mayoría de los casos de pterigion alguna alteración genética, así como inhibición de los procesos apoptóticos normales, neovascularización, proliferación de fibroblastos, remodelación de la matriz extra celular y mal funcionamiento de las metaloproteinasas que allí se expresan[12]. Hallazgos como estos sustentan la propuesta que el pterigion es una lesión tumoral, además que ciertas características histológicas, tipos de tratamientos empleados, inestabilidad microsatélite y pérdida de heterocigosidad, son comunes en la aparición y progresión de las distintas lesiones tumorales[12,13] (Figura 1). Así mismo, reportes de los genes p53, p21 (supresores tumorales típicos) y COX-2 (inflamación y angiogénesis), apoyarían -junto a otros estudios- la propuesta que el pterigion es una lesión tumoral.

p53 y p21, supresores tumorales clásicos

P53 es una proteína tetramérica de localización nuclear, que mediante interacción con el ADN provoca la activación de la transcripción de varios genes, entre los que se encuentran p21WAF1, por tanto la interacción entre p53, como efector de la actividad de p21 el cual es capaz de detener el ciclo celular, resulta clave para el adecuado control de la proliferación y la apoptosis celular y han sido considerados como los genes "proto-tipo" para el estudio de la supresión tumoral.

El gen p53 ha sido denominado "El Guardián del Genoma" se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13), contiene 11 exones y codifica para una proteína de 393 a.a. y 53 kD (de allí su nombre). Dushku et al[12-14] y Tan et al[15] describen una alta expresión de proteína P53 de mala calidad en el epitelio limbar del pterigion, indicando la probable existencia de mutaciones de dicho gen a este nivel, en concordancia con los efectos mutagénicos que la RUV tiene sobre el mismo[1]. Estas lesiones favorecerían a su vez mutaciones en otros genes como p21, que se irían produciendo progresivamente, permitiendo el desarrollo multiseccional del pterigion y los tumores limbares[17]. Por otro lado, el alto grado de recidiva se explicaría por la escisión incompleta de estas células madres limbares mutadas[18].

Se ha demostrado que la RUV induce la aparición de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) en las células esclerocorneales, dichas especies pueden causar daño oxidativo sobre el DNA induciendo un incremento en la expresión de p53, el cual normalmente induce arresto del ciclo celular en G1/S pudiendo llevar la célula a apoptosis si el daño no es reparado[19].

Existen evidencias que muestran que el pterigion es resultado, en parte, de una falla en la apoptosis, proceso en el cual también está implicado el gen p53[20,21]. Dushku evaluó la expresión de p53 en pacientes con pterigion, concluyendo que un daño al mecanismo de apoptosis, dependiente de este gen adquirido por exposición a la RUV, o como "segundo golpe" en presencia de una mutación previa de tipo heterocigoto, favorecería el desarrollo de dicha lesión y de tumores del limbo[21] a consecuencia de las alteraciones en el mecanismo de muerte celular programada dependiente de p53, mutaciones en otros genes pueden adquirirse progresivamente por las células basales limbares alteradas, siendo esto consistente con el concepto "multi-pasos" en el desarrollo de las lesiones tumorales de cualquier tipo[22].

Las células basales alteradas son conocidas como "Células Pterigion" (parecidas a células tumorales), las cuales se asocian a recurrencia si no son controladas por quimioterapia o tratamiento quirúrgico[22]. No todas las personas expuestas a la luz solar padecen de pterigion, la enfermedad aparenta ser selectiva sobre aquellos predisuestos genéticamente, aunque las causas específicas de esta predisposición no se conocen aún[22, 23].

El gen p53 presenta algunas variantes polimórficas de línea germinal, una de ellas se ha asociado al riesgo de desarrollar la enfermedad, dicha variante

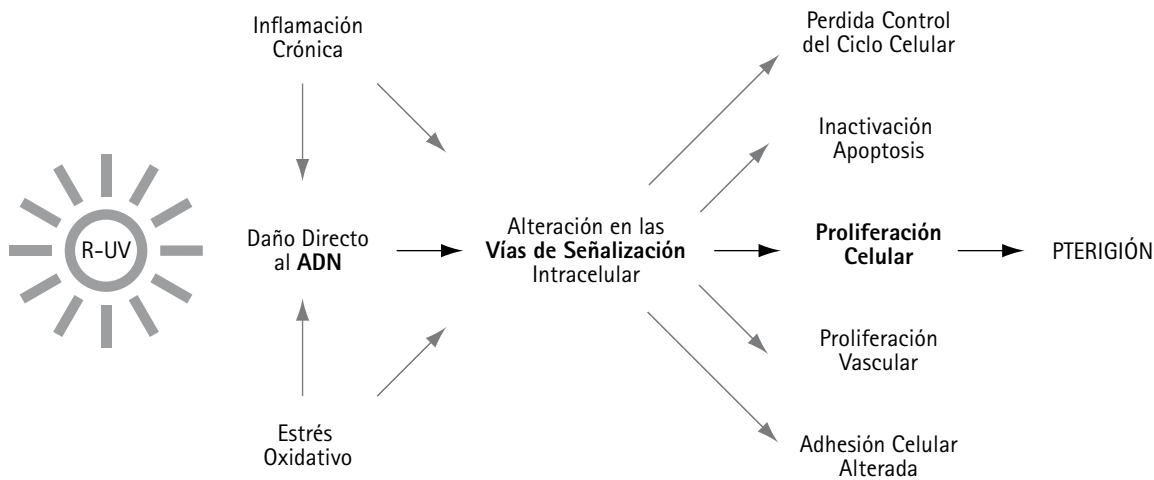


Figura 1. La radiación ultravioleta induce daños sobre el ADN, inflamación crónica y especies reactivas de oxígeno, proceso que a su vez amplifica el daño sobre el material genético, alterando las distintas señales intracelulares que normalmente protegen al individuo de la proliferación tumoral.

está localizada en el exón 4 codón 72 y consiste en el cambio de Guanina por Citocina en la posición 347, determinando la aparición de los aminoácidos Arginina (CGC) o Prolina (CCC) respectivamente. Se sabe que esta modificación tiene efectos en la proteína p53, afectando la inducción de apoptosis y la activación de la transcripción, favoreciendo la aparición y posterior desarrollo del pterigion. Rodrigues FW et al, evaluaron recientemente este polimorfismo en población del Brasil, encontrando asociación entre la variante y el riesgo a desarrollar pterigion[24].

El gen p21 (WAF-1/CIP1/SDI1), localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.2) es mediador de la función de supresión tumoral asociada a p53, cuya acción específica es la de regular la progresión del ciclo celular mediante inhibición de la actividad del complejo Cdk/Ciclina, puede detener el avance del mismo actuando principalmente en fase G1, donde impediría la entrada de la célula a la fase S[25]. La inactivación de las Cdk es el resultado de la acumulación de la proteína del retinoblastoma (pRb) no fosforilada, la cual es reconocida por suprimir el crecimiento celular y cuya función es modulada por Cdk. La pRb no fosforilada ejerce una regulación negativa en la progresión del ciclo mediante la formación de complejos con miembros del factor de transcripción E2F[25,26]. Este fenómeno le permite a la célula obtener el tiempo necesario para reparar posibles

daños en el ADN, los cuales de no ser remediados de manera satisfactoria llevarían normalmente a la activación de mecanismos apoptóticos, dando como resultado la muerte de la célula afectada[25-29].

p21 además se asocia con el denominado "Antígeno nuclear de proliferación celular" (PCNA) para formación de complejos cuaternarios que detienen la progresión del ciclo, de esta forma p21 previene la aparición de mutaciones que favorecerían el desarrollo de células tumorales[30-32]. En varios tipos de células tumorales se han identificado polimorfismos en p21, de los cuales el más estudiado se encuentra en el codón 31[33,34]. Dicha variante consiste en la transversión de una Citosina por una Adenina en la tercera base del codón, dando como resultado el cambio del aminoácido Serina por Arginina. Se cree que este polimorfismo codificaría para un dominio de unión a dedos de zinc (DNA-binding zinc-finger domain), alterando la transcripción y la expresión de la proteína, lo cual afectaría los procesos fisiológicos de apoptosis y senescencia, dando como resultado un estado de inestabilidad cromosómica generalizada, siendo este un hallazgo común en denominadas "Células Pterigion", y aunque los resultados de estudios de asociación entre los polimorfismos de p21/WAF-1 y el riesgo a desarrollar la enfermedad no son concluyentes, se recomienda que cada población evalúe su propio perfil genético[34-40].

COX-2, mediador de la angiogenesis y la proliferación celular

La Ciclooxigenasa (COX), también conocida como sintasa endoperoxidasa de prostaglandina, es una enzima regulatoria clave en el metabolismo de los eicosanoides, convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) mediadoras en el control de la homeostasis y en la regulación de la respuesta inflamatoria. Se conocen tres isoformas de COX; dos de ellas se expresan constitutivamente, la COX-1 y la COX-3, mientras que la COX-2 es reconocida como la forma inducible, cuya expresión alterada ha sido reportada en varias formas de cáncer, lesiones premalignas y pterigion[41- 43].

El gen COX-2 localizado en 1q 25.2 -q25.3 tiene un tamaño aproximado de 8.3 Kb y contiene 10 exones, se expresa en más del 96% de los casos de pterigion, principalmente en la capa epitelial, con mayor predominio a nivel basal, así como en el tejido esclero-corneal, tanto en lesiones de tipo primario como recurrente, a diferencia de los individuos sanos analizados en quienes no se ha evidenciado expresión. COX-2 presenta diversas variantes génicas, siendo las de un solo nucleótido (SNP), las que podrían tener efectos en la expresión y función de la proteína. En la región promotora del gen han sido descritos tres polimorfismos de este tipo: en la posición -765 donde puede haber una G o una C (-765G>C); también en el nucleótido -1195 presentando una G o una A (-1195G>A), y finalmente en el nucleótido -1290 donde puede haber una A o una G (-1290A>G), mientras que en la región UTR 3' solamente se ha reportado un polimorfismo ubicado en el exón diez, posición 8473, donde se puede encontrar una T o una C (8473T>C). Estos polimorfismos se asocian a expresión anormal de p53 y sobreexpresión de factores de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento vascular endotelial y de enzimas como la óxido nítrico sintetasa; todo esto favorece la angiogénesis, promoción del crecimiento epitelial e inhibición de la apoptosis, procesos considerados importantes en el desarrollo tumoral[42-49]. A pesar que estas variantes no han sido evaluadas en pterigion, la marcada expresión de COX-2 en la mayoría de los pacientes sugiere una importante asociación de este gen con la enfermedad[42,43].

CONCLUSIONES

Nuevas evidencias basadas en hallazgos moleculares sustentan la hipótesis expuesta por Clear et al, en 1979[9], la cual plantea que el pterigion debe ser considerado como una lesión neoplásica que comparte las principales características de los tejidos tumorales,

como la presencia de inflamación crónica, neovascularización y la posterior progresión hacia hiperplasia, metaplasia, displasia y en algunos casos carcinoma.

Se considera que el pterigion es el resultado de una proliferación celular incontrolada, asociada a alteración de los procesos apoptóticos normales, hallazgos comunes en las distintas lesiones tumorales.

Los reportes mencionados en esta revisión apoyarían la propuesta de asociación entre el pterigion y las neoplasias, sin embargo es necesario aclarar que la contribución del polimorfismo genético al riesgo de desarrollar la enfermedad podría depender de la población a estudiar, y su interacción con las variables medioambientales, por lo tanto cada población debe evaluar su propio perfil genético respecto al riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas - como potencialmente sería el caso del pterigion - lo que podría contribuir a entender mejor los factores subyacentes que favorecerían el desarrollo tumoral.

REFERENCIAS

1. Saw SM. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6 (3): 219-238.
2. Eugarríos M. Recurrencia del Pterigion Post-Quirúrgico en el Grupo etario de 21 a 80 años Atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología en el Periodo de Enero a Diciembre 2007. Nicaragua: UNAN Managua 2007.
3. Rubio GS. El pterigion una enfermedad relevante en los habitantes de Ubaté. *Rev. ceinc y tec visual* 2006: 37-42.
4. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK, Tan DT. The prevalence and risk factors for pterygium in adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(2): 176-183.
5. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1481.
6. Sanchez Thorin JC, Rocha G. Yelin 313. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 661-665.
7. Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10 (4): 282-288.

8. Adamis AP, Stark T, Kenyon KR. The management of pterygium. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3 (4): 611.
9. Clear AS, Chirambo MC, Hutt MS. Solar keratosis, pterygium, and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in Malawi. *Br J Ophthalmol* 1979; 63(2):102-9.
10. Klinworth GK. Chronic Actinic keratopathy, a condition associated with conjunctival elastosis and typified by characteristic extra cellular concretions. *Am J Pathol* 1972; 67: 32.
11. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris R, Tsamparlakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 496.
12. Dushku N. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (5): 695-706.
13. David Reisman, Jennifer Wallace McFadden, Gary Lu. Loss of heterozygosity and p53 expression in Pterygium. *Cancer Letters* 2004; 206 (1): 77-83
14. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997; 16: 1179-1192.
15. Tan DTR, Lim ASM, Goh RS, Smith DR. Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 404-405.
16. Onur C, Orhan D, Orhan M. Expression of p53 protein in pterygium. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8 (3): 157-161.
17. Li YJ, Laurent-Puig P, Salmon RJ, et al. Polymorphisms and probable lack of mutation in the WAF1-CIP1 gene in colorectal cancer. *Oncogene* 1995; 10: 599-601.
18. Tsai YY, Cheng YW. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis* 2005; 18 (11): 50-5. 9.
19. Perra MT, Maxia C, Corbu A. Oxidative stress in pterygium: relationship between p53 and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Mol Vis* 2006; 30 (12): 1136-42
20. Reisman D, McFadden JW, Lu G. Loss of heterozygosity and p53 expression in Pterygium. *Cancer Lett* 2004; 206(1):77-83.
21. Tan DT, Tang WY, Liu YP. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(2):212-6.
22. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997; 16(12):1179-92. Review.
23. Detorakis ET, Spandidos DA. Pathogenetic mechanisms and treatment options for ophthalmic pterygium: trends and perspectives. *International Journal of Molecular Medicine* 2009; 23: 439 – 447.
24. Rodrigues FW, Arruda JT, Silva RE, Moura KK. TP53 gene expression, codon 72 polymorphism and human papillomavirus DNA associated with pterygium. *Genet Mol Res* 2008; 7(4): 1251-8.
25. Gartel AL. p21 (WAF1/CIP1) and cancer: a shifting paradigm?. *Biofactors* 2009; 35(2):161-4.
26. Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer* 2009 Jun;9(6):400-14.
27. Guo H, Tian T, Nan K, Wang W. p57: A multifunctional protein in cancer. *Int J Oncol* 2010; 36(6):1321-9.
28. Brandt-Rauf PW, Pincus MR. Oncogenes and oncogene proteins. *Occup Med.* 1987; 2(1):27-38.
29. Shih TY, Hattori S, Clanton DJ. Structure and function of p21 ras proteins. *Gene Ampli Anal* 1986; 4:53-72.
30. Cazzalini O, Scovassi AI, Savio M. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21 (CDKN1A) in the DNA damage response. *Mutat Res* 2010; 704(1-3):12-20.
31. Fotedar R, Bendjennat M, Fotedar A. Role of p21WAF1 in the cellular response to UV. *Cell Cycle* 2004;3(2):134-7
32. Soria G, Gottifredi V. PCNA-coupled p21 degradation after DNA damage: The exception that confirms the rule? *DNA Repair (Amst)* 2010; 9(4):358-64.
33. Detorakis ET, Zafiropoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA. Detection of point mutations at

- codon 12 of K1-ras in ophthalmic pterygia. *Eye (Lond)* 2005;19(2):210-4.
34. Terry LA, Boyd J, Alcorta D, Lyon T. Mutational analysis of the p21 coding region in human tumor cell lines. *Mol Carcinog* 1996;16(4):221-8.
 35. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Buhairi M. Association between TP53 codon 72 single-nucleotide polymorphism and radiation sensitivity of human fibroblasts. *Radiat Res* 2007;167(5):535-40.
 36. Chedid M, Michieli P, Lengel C, Huppi K. A single nucleotide substitution at codon 31 (Ser/Arg) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1. *Oncogene* 1994;9(10):3021-4.
 37. Birgander R, Sjölander A, Saha N. The codon 31 polymorphism of the p53-inducible gene p21 shows distinct differences between major ethnic groups. *Hum Hered* 1996;46(3):148-54.
 38. Ueda Y, Kanazawa S, Kitaoka T. Immunohistochemical study of p53, p21 and PCNA in pterygium. *Acta Histochem* 2001;103(2):159-65.
 39. Detorakis ET, Zafiroopoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA. Detection of point mutations at codon 12 of K1-ras in ophthalmic pterygia. *Eye (Lond)* 2005;19(2):210-4.
 40. Tsai YY, Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tseng SH. No association of p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms in Taiwan Chinese patients with pterygium. *Br J Ophthalmol* 2004 Jul;88(7):975-6.
 41. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271:33157-60.
 42. Karahan N, Baspinar S, Ciris M, Baydar CL, Kapucuoglu N. Cyclooxygenase-2 expression in primary and recurrent pterygium. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(4):279-83.
 43. Chiang CC, Cheng YW. Cyclooxygenase 2 expression in pterygium. *Mol Vis*. 2007 Apr 27;13:635-8.
 44. Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, Tsuneyoshi M. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J* 2004; 18:300-10.
 45. Li G, Yang T, Yan J. Cyclooxygenase-2 increased the angiogenic and metastatic potential of tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299:886-90.
 46. Tan DT, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:212-6.
 47. Degrassi M, Piantanida A, Nucci P. Unexpected histological findings in pterygium. *Optom Vis Sci* 1993; 70:1058-60.
 48. Aubin F, Courivaud C, Bamoulid J, Loupy A, Deschamps M, Ferrand C. Influence of cyclooxygenase-2 (COX-2) gene promoter polymorphism at position -765 on skin cancer. *J Invest Dermatol* 2010; 130(8):2134-6.
 49. Liu F, Pan K, Zhang X, Zhang Y, Zhang L. Genetic variants in cyclooxygenase-2: Expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology* 2006; 130(7).

CONFLICTO DE INTERESES: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto al presente estudio.

FINANCIAMIENTO: esta revisión fue financiada por el Programa de Optometría de la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque.