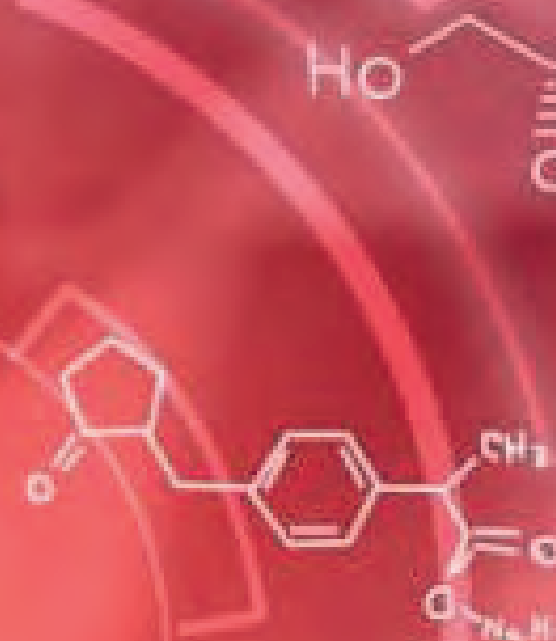
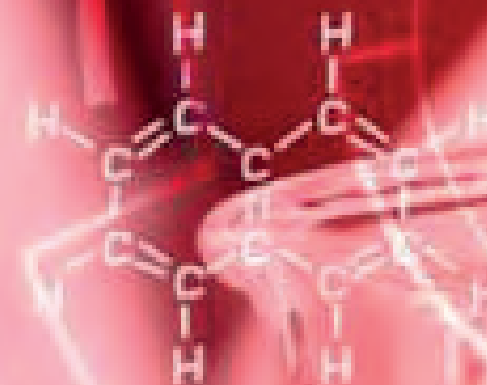
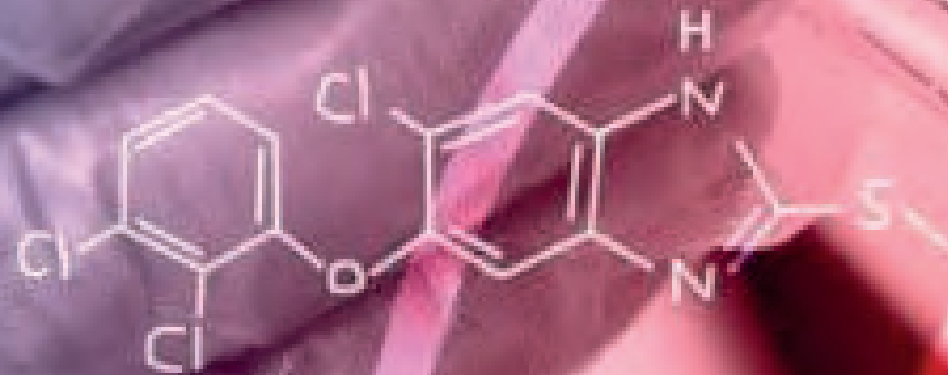


Fibrilarina y Cáncer

¿Un nuevo marcador molecular?

Fibrillarín and cancer ¿A new molecular marker?



Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 121-129. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.00010>

Jany Valdés Martínez¹, Enrique Castaño de la Serna^{1*}

¹Unidad de Biología Integrativa, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43, Número 130, Chuburná de Hidalgo, Mérida CP 97205, Yucatán, México

*Autor de Correspondencia: Enriquec@cicy.mx

Resumen:

El nucleolo es la unidad intranuclear donde se lleva a cabo la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) ribosomal, su procesamiento y ensamblaje en las subunidades ribosomales. Constituye la estructura más prominente dentro del núcleo, conformado en gran medida por proteínas que participan en la biogénesis ribosomal, siendo una de ellas la fibrilarina. Esta metiltransferasa está implicada en el procesamiento y maduración del ARN ribosomal, la metilación de histonas, el estrés celular y por supuesto la biogénesis ribosomal. Además, se ha comprobado que la fibrilarina tiene un rol fundamental en la progresión de diferentes enfermedades de relevancia mundial como es el caso del cáncer. Evidentemente sigue existiendo una necesidad crítica actual en la identificación de marcadores pronósticos y predictivos en el cáncer. Parece ser que un rasgo distintivo de las células cancerosas es su adicción a la hiperactivación de la biogénesis de los ribosomas. Diversos estudios han comprobado que la fibrilarina es un marcador pronóstico en diferentes tipos de cáncer como: cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal etc. Por lo tanto, la biogénesis de los ribosomas, así como la fibrilarina podría ser una fuente innovadora de biomarcadores en esta enfermedad.

Palabras Clave: nucleolo, fibrilarina, ribosomas, cáncer.

Abstract

The nucleolus is the intranuclear unit where ribosomal ribonucleic acid (RNA) synthesis, processing, and assembly into ribosomal subunits take place. It constitutes the most prominent structure within the nucleus, made up largely of proteins that participate in ribosomal biogenesis, one of them being fibrillarin.

This methyltransferase is involved in ribosomal RNA processing and maturation, histone methylation, cellular stress and, of course, ribosomal biogenesis. Furthermore, fibrillarin plays a fundamental role in the progression of different diseases of global relevance, such as cancer. Identification of prognostic and predictive markers is a current critical need in cancer. It seems that a distinctive feature of cancer cells is their addition to hyperactivation of ribosome biogenesis. Many studies have verified that fibrillarin is a prognostic marker in different types of cancer such as: breast cancer, prostate cancer, kidney cancer, etc. Therefore, ribosome biogenesis as well as fibrillarin could be an innovative source of biomarkers in this disease.

Key words: nucleolus, fibrillarin, ribosomes, cancer.

Antecedentes

El nucleolo es la región intranuclear donde se lleva

a cabo la síntesis del ARN ribosomal, suprocesamiento y ensamblaje en las subunidades ribosomales, y es también la estructura más prominente dentro del núcleo. La mayoría de las células de mamíferos contiene entre 1 y 5 nucleolos, cada uno con un diámetro entre 0.5 y 5 μm (Spector, 1993).

El nucleolo está formado por diferentes proteínas que están involucradas en la biogénesis de los ribosomas como es el caso de la fibrilarina. Esta proteína nucleolar es una metiltransferasa que garantiza la morfología del nucleolo y desempeña un papel importante en el desarrollo celular (Amin *et al.*, 2007).

Fibrilarina, así como otras proteínas nucleares es altamente dinámica, debido al flujo de moléculas requeridas para el proceso de la biogénesis ribosomal.

El estudio de la dinámica de la fibrilarina se ha llevado a cabo marcando la proteína con proteína verde fluorescente

siguiendo la recuperación de la fluorescencia después de experimentos de foto-blanqueo.

Fibrilarina está implicada en el procesamiento y maduración del ARN ribosomal al igual que en el ensamblaje de ribosomas (Rodríguez-Corona *et al.*, 2017), la metilación de histonas (Loza-Muller *et al.*, 2015) y se ha relacionado con el movimiento del virus y la infección sistémica en las plantas (Canetta *et al.*, 2008).

Por lo tanto, fibrilarina está asociada a procesos de vital importancia como el desarrollo celular, la progresión viral, la oncogénesis, el estrés celular, la muerte celular y por supuesto, la biogénesis de los ribosomas (Marcel *et al.*, 2013).

Diversos estudios han comprobado que existe una asociación entre los niveles de fibrilarina y la progresión de los principales tipos de cáncer que afectan la salud humana en la actualidad, dígase cáncer de mama, cáncer de próstata, etc. Teniendo en cuenta además que el cáncer es la principal causa de muerte a nivel global, sólo en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones (una de cada seis personas diagnosticadas), por lo que sería de gran importancia dilucidar los intermediarios moleculares, como es el caso de fibrilarina, que pudieran actuar como marcadores pronósticos en esta enfermedad.

El nucléolo: un centro de respuesta central para la progresión del cáncer

Las alteraciones en la función nucleolar y la biogénesis de los ribosomas tienen una asociación notable con varias patologías importantes, como enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington) y fisiopatologías cardiovasculares (isquemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e hipertrofia de cardiomiocitos). A finales del siglo XVIII, un patólogo italiano, Giuseppe Pianese, describió los nucléolos agrandados y más numerosos como uno de los



primeros marcadores de cáncer observados (Ruggero D, 2012).

El pensamiento prevaleciente es consistente con el conocimiento de sentido común de que un tumor es un tejido que prolifera rápidamente y, por lo tanto, tiene una gran demanda de producción de proteínas que se satisface con un aumento del número de ribosomas.

Sin embargo, estudios más profundos han revelado que el núcleo puede estar involucrado en múltiples aspectos de la oncogénesis y la progresión tumoral (ver Figura 1).

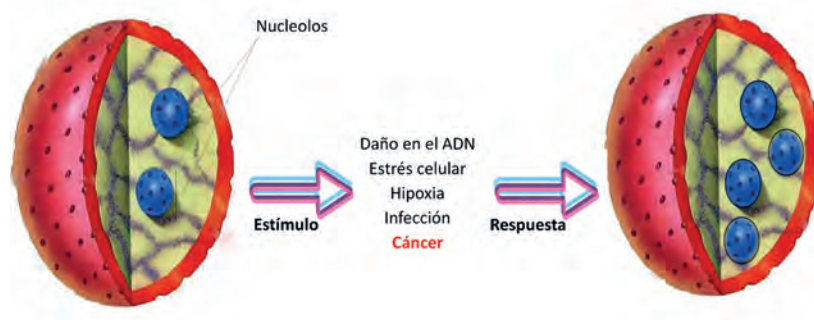


Figura 1. Representación esquemática del núcleo celular ante diferentes tipos de estímulos. En azul se señalan los nucleolos celulares, los cuales aumentan en número ante la exposición a estos estímulos.

Fibrilarina y Cáncer de Mama

Aunque se han realizado importantes avances en los últimos 15 años, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial. La muerte asociada a cáncer de mama está íntimamente relacionada con la naturaleza del tumor, ya que esta enfermedad heterogénea abarca varios subtipos con distintos fenotipos, diferentes respuestas a la terapia y, por lo tanto, resultados clínicos diferentes. Una cuestión importante para los médicos sigue siendo la identificación de marcadores pronósticos y predictivos, incluso en las primeras etapas de la enfermedad (Prat *et al.*, 2015).

Hallazgos recientes respaldan la idea emergente de que la desregulación de la biogénesis de los ribosomas en las células cancerosas no es sólo una consecuencia de la oncogénesis, sino que representa un paso clave en este proceso complejo. La biogénesis de los ribosomas es un proceso de múltiples etapas que implica la regulación transcripcional y postranscripcional y un estricto control de calidad para producir ribosomas funcionales.

Los primeros estudios en cáncer de mama detallaron la relevancia funcional entre la metilación mejorada del ARN ribosomal y la biogénesis de los ribosomas en relación con la progresión de la enfermedad (Belin, 2009). Más recientemente, se informó mediante un análisis detallado de modelos de cáncer de mama humano y de ratón que había aumentado la expresión de fibrilarina. Además, la eliminación de

fibrilarina produjo efectos perjudiciales significativos sobre la tumorigenicidad, lo que fortaleció aún más las evidencias de la importancia de fibrilarina en el proceso de progresión del cáncer (Gong, 2017).

Para descifrar si los factores de biogénesis del ribosoma, y en particular fibrilarina, podría ser explotada como un nuevo biomarcador para identificar pacientes con cáncer de mama, Van Long et al. (2022) analizaron la asociación entre la expresión de ARN mitocondrial de fibrilarina y la supervivencia general (OS) o supervivencia libre de enfermedad (DFS) en una serie de 216 tumores de mama donde la baja detección de fibrilarina se asoció con un menor grado de supervivencia y, por lo tanto, con un mal pronóstico de la enfermedad.

Fibrilarina y Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (HCC) es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Se caracteriza por un rápido progreso y mal pronóstico. Weixin et al. (2022) determinaron el grado de expresión de fibrilarina en el HCC, analizando su expresión en muestras de tejido de carcinoma hepatocelular y tejido hepático normal. En este caso, la concentración de ARN mitocondrial de fibrilarina en tejidos de HCC fue significativamente mayor que en tejidos de hígados normales ($p < 0.001$).

Los resultados de análisis de supervivencia mostraron que la expresión alta de fibrilarina se correlacionó positivamente con una supervivencia general más corta. Los resultados mostraron que, en comparación con tejidos hepáticos normales adyacentes, la expresión de fibrilarina en términos de nivel de ARN mitocondrial y nivel de proteína en tejidos de HCC estaba regulada al alza, y las diferencias eran estadísticamente significativas (Weixin et al., 2022). Por otra parte, Zhang et al. (2020) estudiaron la diferencia de expresión de fibrilarina en tejidos tumorales y tejidos paratumorales de HCC, los análisis

de inmunohistoquímica y bioinformática demostraron que la expresión de fibrilarina aumentó en pacientes con HCC. Además, la alta expresión de fibrilarina significaba un estadio tumoral avanzado y un mal pronóstico.

Fibrilarina y Cáncer de Próstata

En el cáncer de próstata, el agrandamiento y el aumento del número nucleolar son algunos de los primeros cambios morfológicos asociados con el desarrollo de lesiones premalignas de neoplasia intraepitelial de próstata (PIN) y adenocarcinomas invasivos.

Para determinar la relevancia potencial de fibrilarina para el cáncer de próstata humano, se evaluó su expresión en muestras clínicas de pacientes con cáncer de próstata. En primer lugar, aislaron el ARN total de 21 tumores de próstata congelados frescos y pares normales, y usando la técnica de PCR en tiempo real se encontró que fibrilarina estaba

sobreexpresada en el nivel de ARN mitocondrial en la mayoría de los casos analizados

Posteriormente, se aisló la proteína total de especímenes de tejido de próstata canceroso y tejido normal y se descubrió mediante ensayos de western blot que la expresión de la proteína fibrilarina estaba elevada en las muestras de tumor.

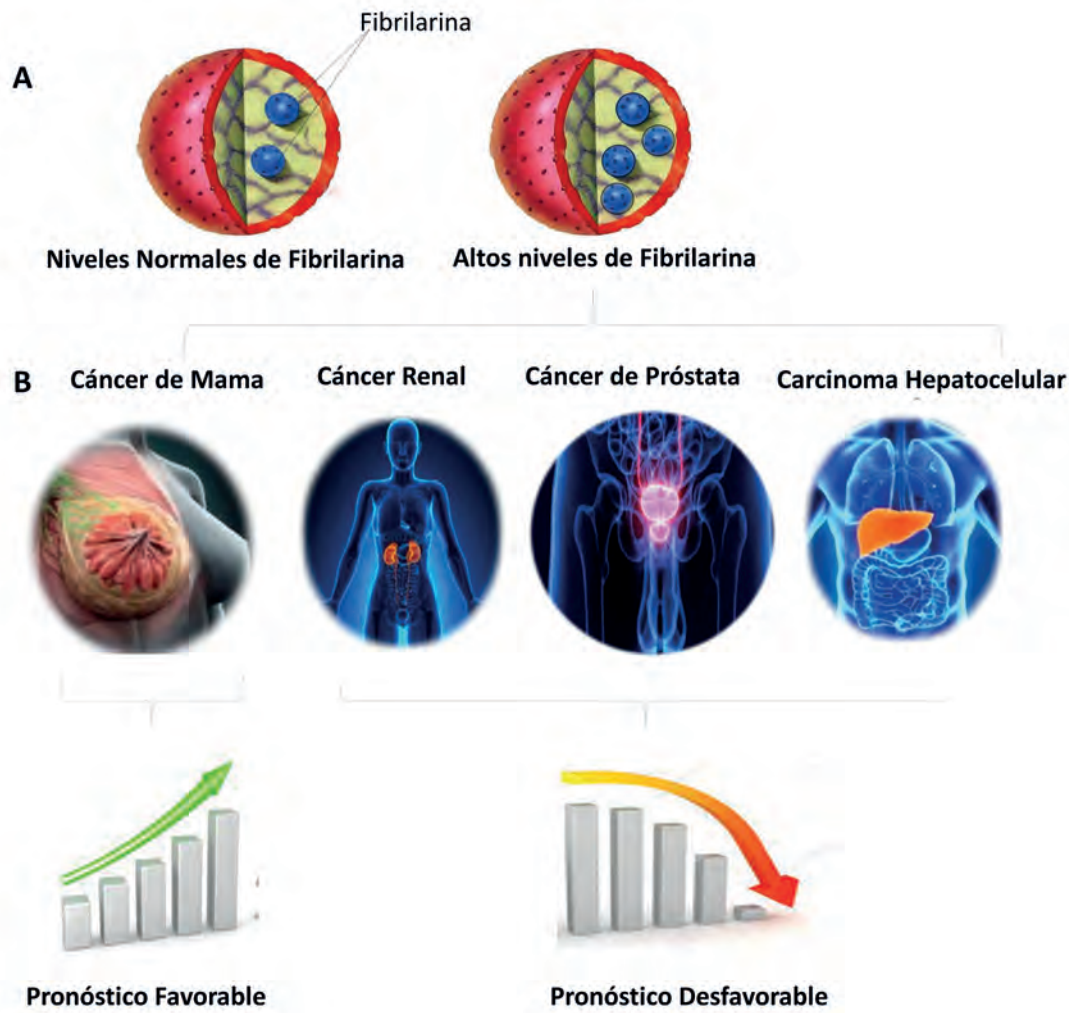


Figura 2. Asociación entre los niveles de fibrilarina en células tumorales y la supervivencia celular **A.** Representación de los niveles de fibrilarina a nivel celular (fibrilarina se muestra como puntos azules en el interior del nucleolo) **B.** Influencia de los altos niveles de fibrilarina en el pronóstico de diversos tipos de cáncer. Niveles elevados de fibrilarina se asocian con un mayor grado de supervivencia y por lo tanto con un pronóstico favorable de la enfermedad en cáncer de mama. Sin embargo, para el caso del cáncer renal, cáncer de próstata y carcinoma hepatocelular los niveles altos de esta proteína representan un marcador pronóstico desfavorable de la enfermedad.

Fibrilarina y Cáncer Renal

El carcinoma de células renales (CCR) es el subtipo más común de cáncer renal.

La gran mayoría de los casos de RCC se clasifican como carcinoma de células renales de células claras (ccRCC), que abarca del 80-90% de los tumores diagnosticados. (Ricketts *et al.*,

2018). Una de las características clave de las células ccRCC son los cambios en la morfología de los nucléolos. Los nucléolos funcionan como gotitas en fase líquida que emergen del nucleoplasma en un proceso de separación de fases líquido-líquido (LLPS). Este proceso depende en gran medida de proteínas nucleolares específicas como la nucleolina (NCL), la nucleofosmina (NPM1) y fibrilarina.

Las irregularidades en la morfología nucleolar (tamaño y forma) se correlacionan con la progresión de los tumores ccRCC. Fuhrman *et al.* (1982), basándose en estas observaciones y en otros parámetros nucleares, propusieron un sistema de graduación para la clasificación de los tumores RCC, que permitió la predicción de metástasis a distancia después de la nefrectomía. Los vínculos entre la patología del ccRCC y la disfunción nucleolar se destacaron aún más con la introducción más reciente del novedoso sistema de calificación ISUP/OMS (Sociedad Internacional de Patología Urológica/Organización Mundial de la Salud), que se basa en la suposición de que la hipertrofia nucleolar está asociada con el resultado del paciente (Dagher *et al.*, 2017). Varios estudios sugirieron que la orientación de las proteínas nucleolares como fibrilarina puede ser posiblemente útil en el tratamiento de pacientes con ccRCC. La expresión alterada de esta ribonucleoproteína, se correlaciona con una supervivencia deficiente de los pacientes con ccRCC.

Consideraciones Finales

Las investigaciones sugieren que fibrilarina juega un papel fundamental como marcador molecular en el cáncer, esto convierte al ribosoma en un campo emergente en la oncología. Este descubrimiento puede ser de gran importancia en el camino para dirigir oportunidades terapéuticas directamente a fibrilarina. Los resultados obtenidos hasta la fecha demuestran una variación en los niveles de expresión de fibrilarina en presencia de diferentes tipos de cáncer; sin embargo, los mecanismos moleculares que justifican este comportamiento siguen siendo desconocidos. Es por esto que son necesarios estudios que aborden directamente esta interrogante para poder aportar soluciones futuras que impacten en el control y el pronóstico de esta mortal enfermedad.

Literatura Citada:

Amin, N., C.M. van Duijn, y Y.S. Aulchenko. 2007. *A Genomic Background Based Method for Association Analysis in Related Individuals*. PLoS ONE 2(12).

- Belin, S. 2009. Cells. PLoS One 4: e7147.
- Canetta, E., S.H. Kim, N.O. Kalinina, J. Shaw, A.K. Adya, T. Gillespie, J.W. Brown y M. Taliansky. 2008. A *plant virus movement protein forms ringlike complexes with the major nucleolar protein, fibrillarin, in vitro*. Journal of Molecular Biology. 29(4):932-7.
- Dagher, J., B. Delahunt, N. Rioux-Leclercq, L. Egevad, J.R. Srigley, G. Coughlin, N. Dunglinson, T. Gianduzzo, B. Kua, G. Malone, B. Martin, J. Preston, M. Pokorny, S. Wood, J. Yaxley y H. Samarafunga. 2017. *Clear cell renal cell carcinoma: Validation of World Health Organization/ International Society of Urological Pathology grading*. Histopathology. 71, 918–925.
- Fuhrman, S.A., L.C. Lasky y C. Limas. 1982. *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. Am. J. Surg. Pathol. 6, 655–663.
- Gong, J. 2017. *A Pan-cancer analysis of the expression and clinical relevance of small nucleolar RNAs in human cancer*. Cell Rep. 21:1968–1981.
- Loza-Muller, L., U. Rodríguez-Corona, M. Sobol, L.C. Rodríguez-Zapata, P. Hozak y E. Castano. 2015. *Fibrillarin methylates H2A in RNA polymerase I trans-active promoters in Brassica oleracea*. Frontier in Plant Science. 6:976.
- Marcel, V., S.E. Ghayad, S. Belin, G. Therizols, A.P. Morel, E. Solano-González, J.A. Vendrell, S. Hacot, H.C. Mertani, M.A. Albaret, J.C. Bourdon, L. Jordan, A. Thompson, Y. Tafer, R. Cong, P. Bouvet, J.C. Saurin, F. Catez, A.C. Prats, A. Puisieux y J.J. Díaz. 2013. *p53 acts as a safeguard of translational control by regulating fibrillarin and rRNA methylation in cancer*. Cancer Cell. 24(3):318-30.
- Nguyen V. L. 2022. BMC Cancer. 22:52
- Prat, A., E. Pineda, B. Adamo, P. Galván, A. Fernández, L. Gaba, M. Díaz, M. Viladot, A. Arance y M. Muñoz. 2015. *Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer*. The Breast. 24: S26–35.
- Ricketts, C.J., A.A. De Cubas, H. Fan, C.C. Smith, M. Lang, E. Reznik, E., et al. 2018. *The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma*. Cell Reports. 23, 313–326.
- Rodríguez-Corona, U., A. Pereira-Santana, M. Sobol, L.C. Rodríguez-Zapata, P. Hozak y E. Castano. 2017. *Novel Ribonuclease Activity Differs between Fibrillarins from Arabidopsis thaliana*. Frontier in Plant Science. 8:1878.
- Ruggero, D. 2012. *Revisiting the nucleolus: from marker to dynamic integrator of cancer signaling*. Science Signalling. 5:pe38
- Spector, DL. 1993. *Macromolecular domains within the cell nucleus*. Annual Review in Cell Biology. 9:265-315.

- Weixin, L., S. Lin, Y. Huang, K. Zhu, F. Zhang, J. Lin, Y. Qin, Z. Zhou, W. Wu y C. Liu. 2022. *Bioinformatic Analysis and In Vitro and In Vivo Experiments Reveal That Fibrillarin Participates in the Promotion of Lung Metastasis in Hepatocellular Carcinoma*. Bioengineering. 9, 396.
- Zhang, J., Y. Gang, L. Qia-3-ng y X. Fei. 2020. *Increased fibrillarin expression is associated with tumor progression and an unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma*. Oncology Letters. 21: 92.

 Cita de artículo:

Valdés Martínez J. y E. Castaño de la Serna. Fibrillarina y càncer ¿Un nuevo marcador molecular?
Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 121-129. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.00010>



Sometido: 15 de agosto de 2023

Aceptado: 25 de septiembre de 2023

Editora ejecutiva: Dra. Crisalejandra Rivera Pérez

Editora asociada: Dra. Tania Zenteno Savin

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández