

Epigenética y Cáncer de Pulmón

La epigenética es el estudio de los cambios en la función de los genes que no afectan la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), cambios que influyen en el fenotipo sin alterar el genotipo. Dichos cambios incluyen procesos de metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitilación y sumolación. Son alteraciones heredables en la expresión génica, que no están causadas por alteración en la secuencia nucleotídica del ADN. Dichas alteraciones tienen repercusión en la regulación transcripcional como: activar, inhibir o modificar la expresión de genes, contribuyendo así a diferentes patologías como el cáncer (1).

El que tiene su origen en las alteraciones de algún componente que participa en modificar la cromatina; la inactivación de promotores de genes supresores de tumor por metilación del ADN, puede iniciar el evento neoplásico (2).

Quest Diagnostics ofrece un panel para detectar las mutaciones en los genes contenidos en el tejido del tumor y establecer la sensibilidad o resistencia a las drogas específicas.

Para esta investigación se requiere el tejido tumoral fijado en formol o bien bloques de parafina en los cuales esté incluido el tejido tumoral.

Para la detección del gen ALK (anaplastic linphoma kinase), se emplea la fluorescencia de hibridización in situ (FISH). Para los otros genes (RFCE) receptor del factor de crecimiento KRAS (gen que codifica la proteína KRAS), se emplea la amplificación de PCR.* Mutaciones de RFCE predicen respuesta a erlotinib y gefitinib. Mutaciones de KRAS y ALK predicen resistencia. Pacientes que poseen rearrreglos de ALK deben considerarse para usar un inhibidor de ALK (5). Los resultados deben interpretarse en conjunto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.

El Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (CPCNP) acontece aproximadamente en 85% de los casos, e incluye predominantemente adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas.



Las opciones de tratamiento incluyen: cirugía, radioterapia y quimioterapia, aunque ésta sigue siendo parte importante del tratamiento, terapias dirigidas basadas en alteraciones genéticas en el tumor, son apropiadas en casos especiales.

La identificación de mutaciones en oncogenes presentes en cánceres de células pequeñas distingue a pacientes que se benefician con la terapia dirigida. Dichos oncogenes incluyen: activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), KRAS y el gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). RFCE estimula la proteína tirosina-quinasa (TK), la que activa las rutas de señalamiento asociadas con crecimiento celular y sobrevivencia. Ambas proteínas RFCE y TK sobreexpresan y activan mutaciones en los dominios de TK y del gen RFCE, conduciendo a progresión y desarrollo de tumor. Consecuentemente el gen RFCE resulta un blanco para una terapia de cáncer. Por ejemplo el erlotinib y gefitinib son inhibidores de RFCE y TK, los que pueden prevenir la activación de los señalamientos y aumentar la sobrevivencia en pacientes con Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (CPCNP). Activando las mutaciones de RFCE las que están asociadas con aumento en la sensibilidad a RFCE/TKs predominantemente en no fumadores y mujeres, y en tumores con histología de adenocarcinoma. Aunque estas características ayudan a identificar a pacientes que tienen una alta probabilidad de tener una mutación de RFCE/TK2, ellas nos son efectivas como pruebas de mutación para predecir cuales pacientes pueden beneficiarse con inhibidores de tiroquinasa (ITKs). (3).

La mutación más común asociada con sensibilidad a RF-CETKs incluye deleciones del exon 19, L 858R, L8610, y G719A/C/S (4). Estas mutaciones están asociadas con cifras de respuesta $>$ de 70% en pacientes tratadas con erlotinib ó gefitinib. Otras mutaciones sin embargo están asociadas con resistencia adquirida para RFCETKs (4).

KRAS, este gen codifica la proteína KRAS que estimula el señalamiento de RFCE. Las mutaciones de KRAS conducen a una actividad que continuamente estimula estos señalamientos. Aunque RFCE TKs puede bloquear la activación de RFCE no puede bloquear la actividad de la proteína KRAS mutada. Pacientes con mutantes de KRAS tienden a ser resistentes a erlotinib y gefitinib (3,5,7). Las mutaciones de KRAS es más probable encontrarlas en adenocarcinomas, en pacientes fumadores y en pacientes caucásicos en lugar de pacientes del este asiático. Las mutaciones de KRAS son pronósticos para una pobre sobrevivencia independientemente de la terapia (6,7).

En cáncer pulmonar EML4-ALK es el rearrreglo más común (2p23), asociado con el gen ALK que codifica a la Kinasa del Linfoma Anaplástico (ALK). EML4-ALK proviene de la fusión entre la terminación 5' del gen EML4 y la terminación 3' del gen ALK. Pacientes con rearrreglos de ALK son más jóvenes que pacientes con CPCNP (8). Rearreglos de EML4-ALK son más comunes en adenocarcinomas de no fumadores o fumadores ligeros cuyos tumores no tienen mutaciones de RFCE y KRAS. La histología es típicamente caracterizada por producción de mucina y un patrón sólido de crecimiento conteniendo células signet-ring (más común en pacientes del oeste) o patrón de crecimiento acinar (más común en pacientes asiáticos) (9). EML4-ALK y otros productos de fusión 2p23 conducen a la producción de kinasas activadas constitutivas las cuales es probable que sean sensibles a inhibidores de ALK que han demostrado eficacia contra tumores pulmonares con rearrreglos de ALK. Por ejemplo probando CPCNP en fase I con rearrreglos de ALK responden a crizotinib (10). Protocolos en fases II y III están en proceso. Pacientes que tienen rearrreglos de ALK no se benefician con tratamiento específico de CPCNPTKs. Aunque las características clínicas e histológicas correlacionan con cambios genéticos particulares, solamente pruebas moleculares pueden definitivamente identificar las mutaciones asociadas con terapia dirigida, responden o resisten. Adicionalmente mutaciones de RFCE, KRAS y ALK, son casi siempre mutuamente exclusivas (ej. Mutaciones de solo de 1 de 3 genes ocurren dentro de algún tumor individual). Por consiguiente Quest Diagnostics ofrece un panel de mutaciones en cáncer pulmonar, que comprende pruebas para mutaciones en los tres oncogenes. Pruebas individuales para detección de la mutación son también obtenibles para cada gen.

Bibliografía

- 1) Rev. Fac Med Univ Nac Colomb, 2004, Vol. 52, No.4.
- 2) Arenas, H.F. "Modificaciones epigenéticas de la cromatina en la generación de cáncer", Gac. Med. Mex., Vol. 138, No. 6, Nov-dic 2002; 547-555.
- 3) Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA et al, Clin Cancer Res, 2009; 15; 5267-5273.
- 4) West H, Lilenbaum R, Harpole D. Et al, Thorac Oncol 2009; 4; 51029-1039.
- 5) Fao W, Wang TY, Riely GJ et al, Plos Med 2005; 2-17
- 6) Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al, J Clin Oncol, 2005; 23; 5900-5909.
- 7) Masarelli E., Varella G. M., et al, Tang X et al, Clin Cancer Res 2007; 13; 2890-2896.
- 8) Shaw AT, Yeap By, Mino-Kenudson M., Digumarthy SR, et al, U Clin Oncol 2009;27;4247-4253.
- 9) Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR et al, Eur J. Cancer, 2010; 46;1773-1780.
- 10) Kwak EL, Camidge DR, Clark J. et al. J. Clin Oncol, 2009; 27;15 abstract.

© 2010 Derechos Reservados Quest Diagnostics. El presente Boletín Informativo es una publicación de Quest Diagnostics, y se distribuye en México por cortesía de Quest Diagnostics. Los textos fueron elaborados por el Comité Científico de Quest Diagnostics. Se prohíbe la reproducción del contenido por cualquier sistema, sin la autorización escrita del editor. Los conceptos emitidos en los artículos son responsabilidad de los autores, y no comprometen las opiniones de los editores ni de la empresa auspiciante. Quest Diagnostics, su logo y todas las marcas de Quest Diagnostics son marcas de Quest Diagnostics © 2000 - 2010 Quest Diagnostics Incorporated. Todos los derechos reservados. Todas las marcas de terceros ® y ™ son propiedad de sus respectivos propietarios.

www.QuestDiagnostics.com

Para más información al respecto comunicarse con:

Dr. Francisco Durazo Quiróz

Director Académico
Tel. (01 55) 4160•1304

Dr. Francisco Capelini Rodríguez

Director Médico
Tel. (01 55) 4160•1304
Email: Francisco.X.Capelini@QuestDiagnostics.com

Centro de Atención a Pacientes, Cd. de México
(55) 4160•7777
Centro de Atención a Pacientes, Cd. Juárez
(656) 688•0630
Interior de la República
01•800•527•7534

Por favor consulte a su médico. Permiso de Publicidad No.113300201B1208, I.P.N. Céd Prof. 1751097

En su localidad si no cuenta con un CAP (Centro de Atención a Pacientes) de Quest Diagnostics, refiera al hospital o laboratorio con alianza Quest Diagnostics.

POR LA CALIDAD DE LA SALUD