

La alteración más frecuente identificada en glioblastomas es la pérdida de heterocigocidad (LOH) en 10q.

La frecuencia de LOH en 10q es similar en GBM1 (70%) y en GBM2 (63%)⁵⁰ aunque en GBM1 se ha observado que la pérdida es del cromosoma 10 completo en la mayoría de los casos, mientras que en GBM2 se observa generalmente pérdida de 10q pero no de 10p27.

En el cromosoma 10 se han identificado varios GST: PTEN (homólogo de la tensina y fosfatasa) en 10q23.3, DMBT1 (supresor de tumores cerebrales malignos) localizado en 10q25.3-q26.1, FGFR2 (receptor del factor del crecimiento fibroblástico) en la región 10q26 y un gen reparador de ADN, la O6-metilguanina- DNAmetiltransferasa (MGMT), se localiza en 10q2649.

Estos GST intervienen en el control del ciclo celular y reparación de ADN. La inactivación de un GST ha de producirse en homocigosis, para que el gen pierda completamente su funcionalidad. En glioblastomas una copia de PTEN, DMBT1, FGFR2 y/o MGMT se pierde normalmente por LOH 10q y la otra copia del gen está sujeta a mutaciones o a procesos epigenéticos que lo inactivan.

En glioblastomas se han observado alteraciones epigenéticas, que se definen como aquéllas que influyen en la actividad del gen pero no implican cambios en la secuencia del ADN.

La principal modificación epigenética en humanos es la metilación de la citosina localizada en los dinucleótidos CpG. Existen lugares donde son más abundantes, denominándose islas CpG que normalmente no están metiladas en las células no tumorales.

La metilación aberrante de las islas CpG produce una parada de la transcripción del gen originando su inactivación. Existen muchos GST y genes reparadores del ADN que pierden la expresión mediante este mecanismo en tumores de estirpe glial, así como también en otros tipos de cáncer.

Las mutaciones de PTEN son más frecuentes en GBM1 (25%) pero no exclusivas, ya que algunos autores han identificado mutaciones de PTEN en GBM2 (4%)⁵⁵.

Se han identificado alrededor de 78 mutaciones diferentes de PTEN en glioblastomas, de las cuales el 12,8% son mutaciones silenciosas, el 32,1% son deleciones o inserciones distribuidas por todos los exones y el 33% son mutaciones con cambio de aminoácido; estas mutaciones se han localizado preferentemente en los exones 1-6 de PTEN, región que presenta homología con ciertos dominios de las fosfatasas.

PTEN, como fosfatasa que es, puede retirar el fosfato del fosfatidil inositol 3 fosfato (PIP3), deteniéndose la señal de crecimiento celular y provocando generalmente una disminución de la actividad celular. Dado que la deleción en homocigosis de PTEN es bastante rara, otro mecanismo que se postula para su inactivación es la metilación de su promotor.

Las mutaciones de PTEN son más frecuentes en glioblastomas que en astrocitomas anaplásicos. Estos datos sugieren que dichas mutaciones constituyen una alteración importante en el desarrollo de gliomas, pudiendo representar un paso molecular necesario en la transformación de gliomas de bajo a alto grado de malignidad.

Las mutaciones de DMBT1 son bastante escasas en glioblastomas, por lo que la pérdida de función del gen se debe principalmente a una deleción en homocigosis; esta alteración ya se observa en astrocitomas de bajo grado.

La pérdida de función de DMBT1 se postula que podría estar sujeta a la metilación en su promotor pero todavía no existen suficientes trabajos que lo permitan afirmar de forma concluyente. También

se postula que FGFR2 podría funcionar como GST, ya que se pierde su expresión en estos tipos de tumores, pero todavía no se conoce muy bien su función en la génesis de los gliomas.

El gen MGMT, cuya pérdida de expresión suele estar vinculada a hipermetilación, codifica para una proteína reparadora de ADN que actúa eliminando los radicales mutagénicos y citotóxicos en posición O6 guanina del ADN. Para ello, transfiere estos radicales a una cisterna interna en una reacción que inactiva a una molécula de MGMT por cada lesión reparada.

De este modo, la capacidad de reparación de lesiones en el ADN de una célula, depende del número de moléculas de MGMT y por tanto de la tasa de síntesis de novo de la misma.

La acumulación de mutaciones en gliomas subsecuente a la inactivación de MGMT no parece ser aleatoria ya que si bien esta inactivación produce acumulación de mutaciones en el oncosupresor TP53, dichas alteraciones son prácticamente inexistentes en otro gen, TP73, estrechamente relacionado con TP53.

Esteller y colaboradores demostraron que la metilación aberrante de MGMT producía una mejor respuesta a tratamientos con temozolomida en gliomas. Por lo tanto la ausencia de la proteína o la inactivación del gen es un factor de mal pronóstico debido a que los pacientes que poseen metilación en este gen acumulan más mutaciones, pero a la vez también podría representar un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia en este tipo de tumores (Franco-Hernández y col., 2007).

Bibliografía

Franco-Hernández, C., Martínez-Glez, V. & Rey, J.A., 2007. Biología molecular de los glioblastomas. Neurocirugía, 18(5). Available at: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-14732007000500001&script=sci_arttext [Accedido Septiembre 13, 2011].

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - **Neurocirugía Contemporánea**
ISSN 1988-2661

Permanent link:

https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=cromosoma_10

Last update: **2025/05/04 00:03**

