

Patología moleculares de los tumores endocrinos (Mercedes Robledo)

Por: Mauricio Lema Medina

Temario

Carcinoma medular de tiroides

MEN1

Adenomas pituitarios asociados a AIP

MEN4

Feocromocitomas y paragangliomas: el tumor que más se hereda

Cáncer medular de tiroides

Las células parafoliculares (o células C) son derivadas de la cresta neural y producen calcitonina y dan carcinoma medular de tiroides (MTC). El MTC constituye un 2-5% de los cánceres de tiroides, y se caracteriza patológicamente por la presencia de células C neoplásicas y la presencia de amiloide amiloide. El 50% metastatiza a cuello y 20% hace metástasis a distancia. Aproximadamente 25% es familiar, asociado a MEN2 (1:30.000, mutación del proto-oncogén RET).

El carcinoma medular de tiroides familiar

El MTC familiar puede pertenecer a 3 síndromes: FMTC (con MTC en menores de 50 años, sin otras neoplasias), al MEN2A (con MTC antes de los 20 años de edad, y se asocia también a feocromocitoma, hiperparatiroidismo, amiloidosis liquen cutánea) y al MEN2B (con MTC antes de 1 año de edad, ganglioneuromas y dismorfía en el 100% de los pacientes, con feocromocitomas en el 50%). Los MTC familiares son multifocales, bilaterales y hay hiperplasia de las células C (CCH).

El proto-oncogén RET implicado en el MTC familiar y esporádico

El protooncogén RET (Gene ID: 5979, Cromosoma 10q11.2 - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=5979) es un receptor tirosina kinasa que está involucrado en la mayoría de los MTC esporádicos y familiares. Dependiendo de qué tirosina fosforila a nivel intracelular, se activa una ruta distinta. Se conoce que dependiendo del tipo de mutación del RET se puede predecir el fenotipo del paciente. Un estudio molecular simple, puede ayudar al clínico a tomar decisiones importantes. En condiciones normales, el RET es un monómero en la membrana celular. Cuando se activa, se forman homodímeros que generan activación. Cuando hay la mutación RET918, se activa sin necesidad de dímeros (el curso más agresivo del MTC). En cambio con la mutación RET634 forma dímeros SIN necesidad de ligandos. Las mutaciones germinales de RET se encuentran en más del 97% de los MEN2A y más de 99% de los MEN2B, y aproximadamente el 85% de los FMTC. En 5-10% de los FMTC esporádico se encuentra una mutación germinal del RET. En 30-50% de los MTC tienen una mutación SOMÁTICA del RET. Hay muy pocas familias con MEN2 que NO son asociadas a mutaciones del RET.

Mutaciones del RAS se encuentran en el 10% de los cánceres de tiroides en MTC

El RAS y RAF están más abajo del RET. Si hay mutaciones en RAS no se necesitan mutaciones en RET. En los carcinomas bien diferenciados de tiroides se activa la vía

del RAS y RAF. Se sabe que las mutaciones del RAS se asocian a carcinoma FOLICULAR de tiroides y las mutaciones del BRAF se asocian a carcinoma papilar de tiroides. En estudios iniciales NO se encontraban mutaciones del RAS o RAF en los pacientes con MTC. En el 2008 se empiezan a describir los genes RAS y RAF en MTC, encontrando mutaciones del RAS en hasta el 35% de los pacientes con MTC esporádicos (el porcentaje real parece ser 10%). La evaluación de las mutaciones del RET y RAS es importante en pacientes con MTC esporádico: Los RET+/RAS- tienen PEOR PRONÓSTICO. Los RAS+/RET- tienen EXCELENTE PRONÓSTICO. Los RET-/RAS- tienen un pronóstico intermedio. El VANDETANIB funciona bien en la mutación RET918.

Estrategias para mejorar la respuesta terapéutica del MTC

Con estudios de IHQ se encontró que los MTC metastásicos que exhibían fuerte positividad del EGFR y VEGFR2 al momento de la metástasis, y no en el primario. Esto puede ser útil en la clínica (se basa en 7 pacientes).

A la búsqueda de las alteraciones moleculares en MTC esporádicos

Se le hizo un análisis transcripcional en 69 pacientes con MTC. Se encontraron los perfiles genéticos RET918 vs RET634. Se encontraron algunos genes asociados RET918 como LOXL2 (gen de transición epitelio mesénquima), PROM1 (CD133 o prominina1, gen de senescencia) y el RET634 se asocia GAL.

Al analizar la expresión de PROM1 no incrementa la proliferación celular. Cuando NO tienes expresión de la PROM1 con siRNA aumenta la APOPTOSIS. Se concluye que el silenciamiento de CD133 aumenta la apoptosis. Se postula que los MTC RET918 que son resistentes a la terapia lo hacen por la acción antiapoptótico de la prominina1 (PROM1).

MEN1 (hiperparatiroidismo, tumores enteropancreáticos endocrinos y enfermedad pituitaria)

Cuando hablemos del MEN1 se recomienda la lectura de la serie francesa de 324 pacientes (Vergés, JCEM 2002;87: 457-465), de donde se toma la figura 1. La combinación de hiperparatiroidismo y tumores pancreáticos se encuentra en la mitad de los pacientes. Un cuarto sólo tiene tumores paratiroides y un 20% tiene combinación de tumores paratiroides y pituitarios.

Gen menino (MEN1) explica la Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

El gen menino explica la MEN1 (Gene ID: 4221, Cromosoma 11q13, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=4221). La menina es un gen supresor de tumores que se ubica en el núcleo y tiene interacción con varios factores de transcripción como el JunD, inhibiéndolos. Se han descritos más de 1400 mutaciones. Más de 70% de las mutaciones originan proteínas truncadas, 30% generan proteínas sin sentido o VUS. La función de la menina es muy importante. Está expresada en muchísimos tejidos. Se encuentran mutaciones del MEN1 en 70'95% de las familias con MEN1, y en aproximadamente el 20% de los casos de hiperparatiroidismo primario familiar (se asocia a más a cambio de aminoácido vs

truncamiento). La menina interactúa con múltiples elementos intracelulares, en cada dominio de la proteína. Se debe investigar el MEN1 en todo paciente con más de 1 neoplasia MEN1, o en paciente con 1 neoplasia MEN1 con familiar con otra neoplasia MEN1. Existe una variación atípica del MEN1 que es la presencia de uno de los tumores clásicos del MEN1 más otro tumor no MEN1 (ie, paratiroides + adrenal). En estos casos se solicitan MEN1 que es positivo en pocos casos. Existen las fenocopias en 5-10%.

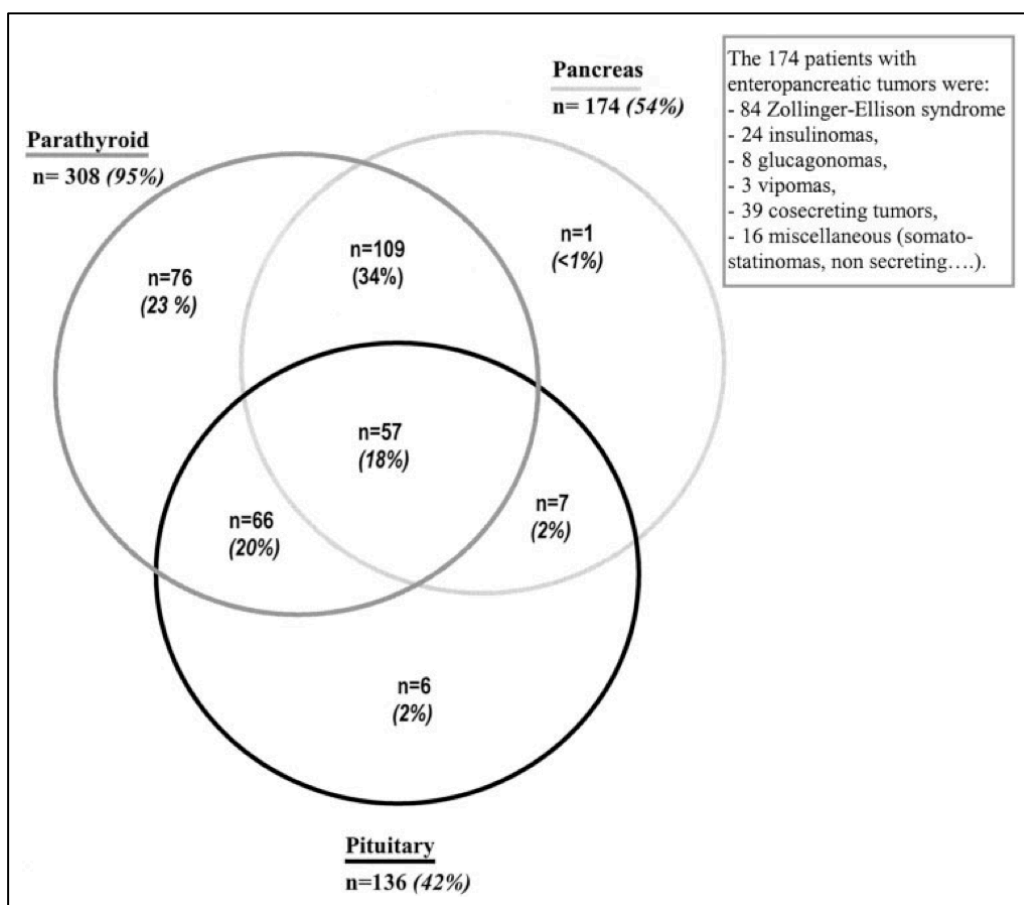


Figura 1. Distribución de las lesiones endocrinas principales en 324 pacientes con MEN1 (Tomado de Vergés B, et al, JCEM 2002;87: 457-465)

Las mutaciones en el MEN1 son raras en tumores clásicos de MEN1 aislados, no familiares

La frecuencia de mutaciones en MEN1 en tumores MEN1 esporádicos, aislados es baja así: adenomas paratiroides no familiares (1%), gastrinomas (5%), prolactinomas (1%), carcinoides del intestino anterior (2%), tumores paratiroides en menores de 40 años (5-13%).

Secuencia de todo el exoma en adenomas paratiroides esporádico

Se estudia el DNA de 16 adenomas paratiroides esporádicos. Se encuentra una tasa de mutación somática muy baja de 2-11. Se encuentra que el driver principal es el MEN1. Se encuentran mutaciones adicionales del control del ciclo celular y de la

estabilidad genómica. Otros estudios ratifican los resultados. Se encuentra otra mutación en el gen EZH2 (relacionado con la metilación de DNA) que también parece estar implicado. El reemplazo con MEN1 en animales disminuye la proliferación celular.

Los adenomas de pituitaria que producen GH / Prolactina o Mixto se asocian a mutación del gen AIP

Los adenomas de hipófisis que producen GH se asocian a mutación del AIP (Aryl Hydrocarbon receptor interacting protein) que es un TSG. Las mutaciones de este gen tiene PENETRANCIA INCOMPLETA (no siempre que hay mutación, se presenta la enfermedad). Los pacientes con mutación del AIP son jóvenes y con tumores de mayor tamaño (menor de 30 años y con tumores de más de 15 mm), y son negativos por inmunohistoquímica en el espécimen tumoral – en la mayoría de los pacientes. Los pacientes jóvenes con acromegalia tienen un riesgo de 33% de mutación de AIP, y en 15% en familias de adenoma hipofisario en general. No se debe estudiar AIP en pacientes con MEN1 establecido. Los tumores asociados a mutaciones de la AIP puede ser útil en el manejo del paciente (tumores de mayor tamaño, jóvenes, mayor número de intervenciones, menor respuesta química, etc).

Neoplasia endocrina múltiple 4 (MEN4) – Hiperparatiroidismo + otra cosa – se explica por mutación del p27

Se encontró en familias de pacientes que combinaba hiperparatiroidismo más otra cosa en las que NO se encuentran mutación del MEN1. Se asocia a la mutación del p27.

Feocromocitomas y paragangliomas – las neoplasias endocrinas que más se heredan

Inicialmente, se asoció a MEN2, NF1 y VHL que explicaban el 10% de los feocromocitomas. Actualmente se encuentran mutaciones en 40% de los feocromocitomas que todos están ubicados en la misma ruta – del RET. La disregulación de los diferentes genes puede dar origen a tumores indistinguibles desde el punto de vista clínico o histológico. Desde el punto de vista clínico se pueden identificar tres ubicaciones: 1. FEOCROMOCITOMA (en la médula adrenal), 2. PARAGANGLIOMAS del cuello para abajo o, 3. PARAGANGLIOMAS de cabeza y cuello. Los genes implicados en cada ubicación varían: para paragangliomas por debajo del cuello se asocian a SDHB, SDHA. Los paragangliomas de cabeza y cuello se asocian a SDHD, SDHAF2, SDHC. Los feocromocitomas se asocian a VHL, RET, TMEM127 y MAX. Cuando hay tumores múltiples, en las tres localizaciones son SDHB o SDHD (lo mismo sucede cuando se combina feocromocitoma y paragangliomas de cabeza y cuello). Cuando se combina feocromocitoma con paragangliomas debajo de la cabeza y cuello se asocia a SDHB. Hay muchas excepciones, y ello fuerza a buscar la causa con estudios genéticos específicos, pues es importante saber el gen implicado. Por ejemplo el gen MAX se asocia a paragangliomas por debajo del cuello además de tumores adrenales.

Perfil transcripcional para la identificación de nuevos genes – la historia del MAX en feocromocitomas y paragangliomas toracoabdominales

En los análisis de perfil transcripcional. Se encontró tres tumores de familias que sólo tenían feocromocitoma y que no tenían anomalías en ninguno de los genes conocidos. Se hizo investigación de la línea germinal con un análisis del exoma encontrando una mutación germinal de un gen supresor de tumor denominado MAX, y se encontró que los tumores NO marcaban MAX por inmunohistoquímica. En un análisis extendido se encontraron 8 mutaciones diferentes del MAX. En un estudio colaborativo internacional se interrogó la frecuencia de mutaciones de MAX en este grupo de pacientes (en casi 2000 casos índice, más 245) que eran negativos para los genes comunes (RET, VHL, etc). Se encontraron 19 pacientes con feocromocitomas y 20% tenían también paragangliomas toracoabdominal. Es altamente frecuente en pediatría. Son pacientes que tienen una transmisión PATERNA, que es algo común. No se sabe el mecanismo. El MAX explica el 1.2% de los tumores de esta serie. Si hay historia familiar de neoplasia incrementa la probabilidad a 12-30%. Las mutaciones del MAX son truncantes, en su mayoría, lo que permite la identificación por inmunohistoquímica. Los RET/NF1 tienen altas metanefrinas, los VHL tienen bajas metanefrinas. Los MAX tienen una secreción intermedia de metanefrinas.

TMEM127 un gen críptico que causa feocromocitoma

TMEM127 (2q11) – es un regulador negativo de la mTOR que parece explicar una minoría de pacientes con feocromocitoma (2.9%). Se asocia en feocromocitoma benigno, en mayores de 40 años, y sin historia familiar. En algunas series se identificaron paragangliomas extrarrenales.

SDHA

Paragangliomas de cabeza y cuello a edades tempranas y familiar. Tienen inmunohistoquímica negativa para la proteína.

Importancia de la mutación

Tener mutación en el SDHB es una mala noticia, pues aproximadamente 40-45% de los afectados desarrollan metástasis. En MAX parece haber un riesgo de metástasis en 10% de los pacientes. Los otros genes comunes de feocromocitoma tienen un riesgo de metástasis de hasta 10%.

Mutación somática de HIF2A

Se asocia a policitemia + paraganglioma + somatostinoma. Es un gen que inicialmente se describió en la eritrocitosis familiar. Todos los tumores de un mismo paciente tienen la misma mutación (por mosaicismo, evento postcigótico).

Algoritmo de investigación de Feocromocitoma y paraganglioma (diapositiva 60).

En pacientes con tumor único menores de 40 años, se estudian los genes según la presentación (PCC, PGL toracoabdominal, PGL de cabeza y cuello). Para mayores de 40 años se estudia el SDHB. Cuando son múltiples tumores se estudia según la presentación clínica. Feocromocitomas bilaterales, se inicia la investigación con VHL,

MAX y RET; seguido por SDHB y TMEM127. Para paragangliomas múltiples en cuello se inicia con SDHD, seguido por...

El enfoque genómico sirve para analizar pacientes que comparte perfil de expresión o pacientes con fenotipo oncológico similar. Para ambos, se requiere de una caracterización clínica muy pormenorizada para evitar resultados erróneos.

Versión 1.0 - 21.04.2013