

# Gliomas malignos. Apuntes oncogénicos

L. Pérez-Ortiz<sup>a</sup>, T. Zaldívar-Vaillant<sup>b</sup>, J.D. Tamayo-Suárez<sup>c</sup>

## MALIGNANT GLIOMAS. ONCOGENETIC NOTES

**Summary.** Introduction. *There is evidence that cancer is the result of an accumulation of genetic alterations which lead to uncontrolled cell proliferation with loss of the processes of cell differentiation.* Development. *In this review we try to explain the molecular alterations which occur in the anaplastic degeneration of astrocyte gliomas, conditioned by loss of genetic material on chromosomes 10 and 17, mutation of gene p53, amplification of the receptor of the epidermic growth factor, translocations of chromosomes 9p, 13q, 19q and 22q amongst others. On clinical and molecular studies two basic genetic pathways in the development of glioblastoma multiform have been identified. One of progressive degeneration of an astrocytoma of low-grade malignancy and the other from normal neuroglial cells such as a glioblastoma multiform de novo.* Conclusions. *The oncogenes and tumor suppressive genes are the basis of the lack of control and abnormal cellular proliferation. An understanding of the changes which they cause will in future permit the application of new therapeutic options in patients with malignant astroglial neoplasias.* [REV NEUROL 2000; 31: 49-52] [<http://www.revneurolog.com/3101/j010049.pdf>]

**Key words.** Astrocytomas. Anaplastic degeneration. Genetics. Glioblastoma multiform. Oncogenesis. Tumor-suppressing genes.

## INTRODUCCIÓN

Los gliomas malignos constituyen los tumores cerebrales primarios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) de los adultos [1-5].

Las primeras teorías que intentaron explicar la génesis de los tumores cerebrales se deben a Cohnheim, quien, en 1878, planteó que los tumores nacían sobre el terreno de gérmenes diseminados; es decir, que para el desarrollo de un tumor debería existir una rápida diferenciación de las capas germinales así como emigración de células, lo cual provocaría que quedasen células embrionarias mal situadas y se iniciara la formación de neoplasias. Años más tarde, Virchow se opuso a esta afirmación y postuló que los tumores se producían por irritaciones exógenas de naturaleza química o radioactiva [6].

Han sido numerosas las teorías publicadas por diferentes autores. Ribbert, partiendo de las ideas de Cohnheim, pensó que con posterioridad a un proceso de regeneración los gérmenes podían diseminarse por la profundidad de los tejidos y ello explicaría la génesis de los tumores cerebrales después de un traumatismo craneal [3,6,7]. En una minoría de pacientes ha podido relacionarse algún factor genético o ambiental identificable. Por ejemplo, la esclerosis tuberosa se asocia habitualmente al astrocitoma subependimario de células gigantes, y la neurofibromatosis al neurinoma del acústico, glioma del nervio óptico y meningiomas. Entre los factores ambientales se han citado agentes infecciosos como los virus, radiaciones electromagnéticas e ionizantes y exposición a tóxicos industriales [3,7,8].

En los últimos 15 años, el desarrollo de la genética ha permitido una explosión en el conocimiento de los numerosos eventos que se producen en la formación de un tumor cerebral. Hoy se sabe que el cáncer es el resultado de una acumulación de alteraciones genéticas, donde la inactivación de los genes supresores tumorales y la activación de los proto-oncogenes desempeñan los papeles fundamentales [9-13].

## ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES

Los genes que provocan cáncer pueden ser de dos tipos: oncogenes y genes supresores tumorales. Los oncogenes derivan de genes expresados en células normales, denominados 'proto-oncogenes'. Estos proto-oncogenes codifican proteínas que estimulan la proliferación celular, inhiben la diferenciación celular y bloquean la apoptosis (muerte celular programada). La conversión de un proto-oncogén a oncogén se denomina 'activación oncogénica'. De esta forma, si un oncogén está activado por una mutación en el gen o por alteraciones del control externo, la célula sufre un crecimiento descontrolado y se convierte en maligna [7,9-13].

No siempre la actividad oncogénica se origina por amplificación directa de un proto-oncogén, también es posible producirla por mutaciones estructurales o translocación de los mismos.

En contraste con la actividad de los oncogenes, otro tipo de alteración genética se produce por disminución de las funciones celulares. Los genes supresores tumorales, como su nombre indica, inhiben el desarrollo tumoral mediante la regulación de los genes que participan en el crecimiento celular. La pérdida de un gen supresor tumoral es importante en la patogénesis de los tumores cerebrales e incrementa la posibilidad de tratar la enfermedad por el remplazo del gen defectuoso [7,9-14]. Mientras que los proto-oncogenes promueven el crecimiento celular, los genes supresores tumorales bloquean el crecimiento anormal y la transformación maligna, contribuyendo al proceso maligno sólo cuando se pierde la función de ambos alelos.

En los tumores cerebrales primarios, la alteración del gen del

Recibido: 10.02.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 20.02.00.

<sup>a</sup> Especialista de 1er grado en Neurocirugía. <sup>b</sup> Especialista de 1er grado en Genética Clínica. <sup>c</sup> Residente de segundo año en Neurocirugía. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dra. Letier Pérez Ortiz. Calle 145, N.º 14.028, e/ 140 y 142. Reparto Reynold García. CP 40500 Matanzas, Cuba. E-mail: David@uci.mtz.sld.cu

Agradecimientos. Al Dr. Antonio Menéndez López por sus oportunas sugerencias y decisivo apoyo.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

retinoblastoma (Rb) afecta especialmente a los tumores de alto grado de malignidad, lo que sugiere un papel patogénico en la progresión anaplásica tumoral.

Uno de los reguladores más importantes que controlan la proteína Rb es la proteína del gen supresor tumoral p53, la cual se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p). Su funcionalidad depende de la capacidad para unirse con secuencias específicas del ADN, por lo tanto, las mutaciones del gen de la p53 ocasionan la síntesis de una proteína inactiva que no puede unirse al ADN, perdiendo la misma su denominación de 'guardián del genoma' [10,13]. El aumento de la p53 cuando existe afección del ADN provoca la inhibición de una serie de efectores que conducen a la detención del ciclo celular o bien a la muerte celular programada. Su pérdida en el cromosoma 17p predispone al astrocitoma; asimismo, existe una fuerte correlación entre la progresión de astrocitomas de bajo grado a glioblastoma multiforme y la disminución o pérdida del gen de la p53 [10-15].

### DEGENERACIÓN ASTROCÍTICA MALIGNA

La mutación del gen supresor tumoral p53, localizado en el cromosoma 17p, es la alteración más temprana que ocurre en la tumorigénesis astrocítica y, además de inducir alteraciones intrínsecas en el ciclo celular, ha sido implicada en la regulación intercelular de la neovascularización tumoral [15].

Las pérdidas de heterocigosidad del cromosoma 17p y del 22q son los cambios moleculares más tempranos que ocurren en la progresión tumoral astrocítica. La transición de astrocitoma grado II a grado III o astrocitoma anaplásico se relaciona, además, con pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 9p, 13q y 19q. Por su parte, la progresión a glioblastoma multiforme se relaciona con la amplificación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico y la inactivación de los genes supresores tumorales en el cromosoma 10 [9-16] (Fig. 1).

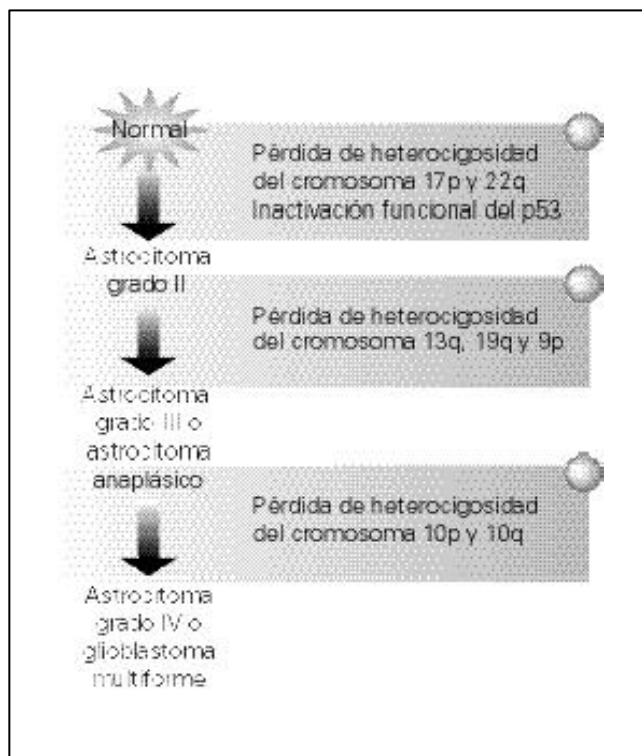
Análisis citogenéticos de glioblastomas humanos han mostrado que las alteraciones del cromosoma 10 son características de este tipo de tumor en un 60-80% de los casos. De igual forma, la amplificación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico se ha relacionado exclusivamente con la pérdida del cromosoma 10, lo cual sugiere una asociación invariable entre ambos eventos genéticos.

Desde el punto de vista clínico, la amplificación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y encontrado en el 50-70% de los glioblastomas multiformes, se ha relacionado potencialmente con la breve supervivencia del enfermo [11,15-17]. Para algunos autores este dato no tiene una relación proporcional significativa.

Otros factores de crecimiento implicados en la oncogénesis de los gliomas malignos son [7,12,14,15]:

- Factor transformador de crecimiento alfa y beta (FTC $\alpha$  y FTC $\beta$ )
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP)
- Factor de crecimiento fibroblástico (FCF)
- Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV)
- Factor de crecimiento nervioso (FCN)
- Factor de crecimiento derivado del cerebro (FCDC).

Los factores de crecimiento son polipéptidos que modulan la di-



**Figura 1.** Alteraciones cromosómicas en la degeneración anaplásica de las neoplasias astrogliales.

ferenciación y crecimiento de varios tejidos. Actúan uniéndose a sitios receptores específicos en la superficie de la membrana celular. El resultado es la activación de varios mensajeros secundarios intracelulares que modulan la expresión génica y la regulación. Cuando por medio de mutaciones se produce un incremento de expresión o existe una expresión temporal inadecuada del factor de crecimiento en una célula con capacidad para responder a dicho factor, entonces actúan como oncogenes y distorsionan el desarrollo celular normal [10-12].

Otro elemento importante en el desarrollo de los astrocitomas es la angiogénesis, la cual desempeña un papel fundamental en el crecimiento de los tumores sólidos [1,7,10-12,17-22]. Células del glioblastoma en cultivos muestran una producción aumentada de los factores de crecimiento endotelial, acúmulo de capilares y vasos de pared fina.

Los tumores malignos inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, que participan en la nutrición y crecimiento del tumor. Entre los factores que estimulan la angiogénesis se citan [10,12,15]:

- Factor de crecimiento ácido-fibroblástico (factor de crecimiento endotelial celular).
- Factor transformador de crecimiento alfa y beta (FTC $\alpha$  y FTC $\beta$ ).
- Factor de crecimiento fibroblástico básico.
- Factor alfa de necrosis tumoral.
- Angiogenina.

Los astrocitomas malignos son un importante estimulador de la angiogénesis de una forma fisiológica, y la angiogénesis a su vez puede ser un componente significativo en la progresión de los tumores astrogliales.

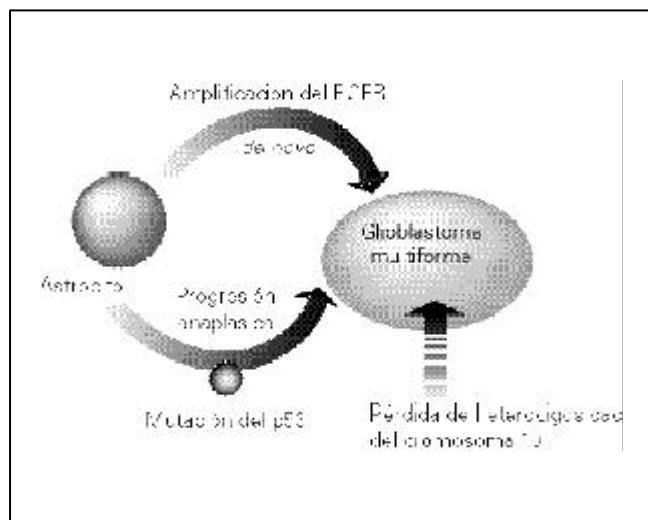


Figura 2. Vías genéticas en la formación del glioblastoma multiforme.

## VÍAS GENÉTICAS EN LA FORMACIÓN DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Estudios moleculares sobre el glioblastoma multiforme han sugerido dos vías genéticas en la formación de este tipo de tumor. Una vía resulta de la transformación de astrocitos de bajo grado a tumores de alto grado de malignidad y la otra se produce a partir de células neurogliales normales, como un glioblastoma multiforme *denovo*. El glioblastoma también puede desarrollarse desde otros tipos de gliomas como el oligodendroglioma, el oligoastrocitoma y el ependimoma, los cuales poseen sus propias lesiones genéticas específicas como translocaciones en el cromosoma 19q, 1p y, ocasionalmente, en el 9p y 10 [10-12,15,17].

La determinación de vías genéticas distintas en la formación del glioblastoma propicia la identificación de variables pronósticas diferentes. Burger et al [16,18,23-25] han encontrado que en los pacientes de mayor edad es más frecuente el desarrollo del glioblastoma multiforme *denovo*, lesión denominada como primaria por la ausencia de componentes bien diferenciados, calcificaciones, cambios microquísticos y estar homogéneamente compuesta por células anaplásicas pequeñas.

Esto ha resultado proporcional a una corta supervivencia de los enfermos, salvo en los pacientes jóvenes en quienes prevalecen las deleciones en el cromosoma 17p con inactivación funcional del gen supresor tumoral p53, propio de la iniciación o progresión de tumores astrocíticos y que sugiere la formación de un glioblastoma multiforme con mayor tiempo de supervivencia para el enfermo [1,9,10,12,15-18,23-25] (Fig. 2).

## FUTURO TERAPÉUTICO

Durante años, el tratamiento tradicional de los gliomas malignos ha sido la cirugía y la radioterapia. La introducción de la quimioterapia y la inmunoterapia como formas coadyuvantes de tratamiento ha incrementado la calidad de vida de los enfermos, pero sus resultados en cuanto a prolongación del tiempo de supervivencia han sido limitados.

Varios factores inherentes al propio desarrollo del tumor

limitan el empleo de terapéuticas eficaces. Su naturaleza invasiva, su capacidad de diseminarse local y distalmente, la relativa resistencia celular a la radioterapia, la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos, así como el alto espectro de recurrencia local, son algunas de las características contra las que los avances neuroquirúrgicos, la terapia radiante y la terapéutica químico-biológica poco han podido hacer.

El conocimiento científico de la biología tumoral y la genética celular ha experimentado un desarrollo acelerado en los últimos años en la comprensión de los procesos moleculares de transformación neoplásica y progresión tumoral. La capacidad genética de alterar el genotipo y fenotipo de las células tumorales, reemplazar un gen supresor tumoral defectuoso o modular la expresión molecular de ciertos genes reguladores del crecimiento, son algunos modelos de terapia molecular en fase de investigación clínica y preclínica.

El glioblastoma multiforme se ha considerado, dentro de los tumores cerebrales primarios, el candidato ideal para la terapia génica. Además de ser el glioma intracraneal más frecuente, raramente metastatiza, puede monitorizarse imaginológicamente con tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN) y sus células tienen gran capacidad de división, por lo que se ha planteado la posibilidad de transferir un gen tóxico 'asesino' dentro de las células tumorales [7,10,11,13,26,27].

El éxito de la terapia génica se basa en la transferencia de un gen exógeno a la célula afectada. Los dos métodos más utilizados para la transferencia de genes son los vectores víricos y la transfección [13].

También la inhibición de la angiogénesis como forma de retrasar el crecimiento tumoral por trastornos en su suplicia sanguínea ha resultado atractiva [9-11,21,22,26,27]. Sustancias antiangiogénicas como la angiostatina, temozolomida, talidomida, suramina, etc., inhiben la neovascularización tumoral y se han citado como estrategias potencialmente beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con tumores neuroepiteliales malignos.

En estos momentos, las principales estrategias terapéuticas en los gliomas malignos se basan en los siguientes principios [1,7,10,26-28]:

- Proteger el tejido normal de los efectos adversos de la radioterapia mediante el empleo de agentes antioxidantes.
- Proteger el tejido no neoplásico de la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos mediante la expresión de genes de resistencia.
- Aumentar la antigenicidad de las células tumorales para estimular respuestas inmunológicas contra el cáncer.
- Lograr bloquear o inhibir la actividad de los oncogenes.
- Expresar genes supresores tumorales (p. ej., p53).
- Desarrollar la terapia molecular basada en el empleo de vectores adenovíricos y retrovíricos.
- Fomentar el desarrollo de la terapia génica y la biología molecular como herramientas necesarias para la manipulación de genes y su transferencia al interior de las células cancerosas.

Confiamos en que el progreso que hoy tiene lugar en el entendimiento de las anomalías genéticas de los gliomas dé lugar en el futuro a un nuevo y probablemente menos invasivo tratamiento para los pacientes con gliomas cerebrales malignos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tatter SB, Wilson CB, Harsh IV GR. Neuroepithelial tumors of the adult brain. In Youmans JR, ed. Neurological surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 2612-84.
- Solans JG, Massó JFM. Quimioterapia de los tumores cerebrales. Neurología 1988; 3: 19-25.
- Kornblith PL, Walker MD, Cassady JR. Tumores del sistema nervioso central. En Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cáncer. Principios y prácticas de oncología. La Habana: Revolucionaria; 1984. p. 1085-149.
- Polednak AP, Flannery JT. Brain, others tumors of the central nervous system and eye cancer. Cancer 1995; 75: 330-7.
- Walker AE, Robis M, Weinfeld F. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology 1985; 35: 219-26.
- Zülch KJ. Génesis de los tumores cerebrales. En Obrador Alcalde S, Sanz Ibáñez J, eds. Tumores intracraniales. Monografía del Instituto Nacional de Oncología. Madrid; 1955. p. 33-46.
- Black PM. Brain tumors (first of two parts). N Engl J Med 1991; 324: 1471-6.
- Brem S, Rozental JM, Moskal JR. What is the etiology of human brain tumor? A report on the first Lebow conference. Cancer 1995; 76: 709-13.
- Kim DH, Harsh IV GR. Advances in brain tumor biology: the genetics of astrocytoma. In Salzman M, ed. Current techniques in neurosurgery. Philadelphia: Current Medicine; 1993. p. 1.1-1.6.
- Rosenfeld MR, Dalmau J. Tumores cerebrales primarios: realidad y bases moleculares de futuros tratamientos. Neurología 1997; 12: 185-96.
- Leon SP, Zhu J, Black PM. Genetic aberrations in human brain tumors. Neurosurgery 1994; 34: 708-22.
- Whittle IR. The biology of glioma. In Teasdale GM, Miller JD, eds. Current neurosurgery. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992. p. 255-84.
- Fueyo J, Gómez-Manzano C. Control molecular del ciclo celular y la apoptosis: nuevos tratamientos para los gliomas. Neurología 1998; 13: 349-55.
- Bigner SH, Mark JM, Burger PC, Mahaley MS, Bullard DE, Muhlbaier LH, et al. Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. Cancer Res 1988; 15: 405-11.
- Furnari FB, Su Huang HJ, Cavenee WK. Molecular biology of malignant degeneration of astrocytoma. Pediatr Neurosurg 1996; 24: 41-9.
- Burger PC, Vollmer RT. Histologic factors of prognostic significance in the glioblastoma multiforme. Cancer 1980; 46: 1179-86.
- Mohapatra G, Bollen AW, Kim DH, Lamborn K, Moore DH, Prados MD, et al. Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroups within the grade. Genes Chromosomes Cancer 1998; 21: 195-206.
- Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. Atlas of tumors pathology. Washington DC: Armed Forces Institutes of Pathology; 1994. p. 25-161.
- Parisi JE. The astrocytomas. 34th Annual Neuropathology Review. Maryland, USA; 1996.
- Young HF. Brain tumors. In Grossman RG, ed. Principles of neurosurgery. New York: Raven Press; 1991. p. 113-63.
- Butler AB, Netsky MG. Classification and biology of brain tumors. In Youmans JR, ed. Neurological surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurological problems. Philadelphia: WB Saunders; 1973. p. 1297-339.
- Barroso Álvares MC. Angiogénesis tumoral [Notas Breves]. Rev Cubana Oncol 1998; 14: 181.
- Burger PC, Vogel S, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and astrocytoma anaplastic. Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 1985; 56: 1106-11.
- Burger PC. Clinical radiological and pathological analysis of CNS tumors. 34th Annual Neuropathology Review. Maryland, USA; 1996.
- Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 1987; 59: 1617-25.
- Young WK. New approaches to molecular therapy of brain tumors. Neurology 1994; 7: 501-5.
- Kornblith PK, Weich WC, Bradley MK. The future of therapy for glioblastoma. Surg Neurol 1993; 39: 538-43.
- Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, Burger PC, Brem H. Intratumoral chemotherapy. Neurosurgery 1995; 37: 1129-45.

#### GLIOMAS MALIGNOS. APUNTES ONCOGENÉTICOS

**Resumen.** Introducción. Existen evidencias de que el cáncer es el resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que ocasionan una proliferación celular incontrolada con pérdida de los procesos de diferenciación celular. Desarrollo. Esta revisión es un intento de aproximación al entendimiento de las alteraciones moleculares que ocurren en la degeneración anaplásica de los gliomas astrocíticos, condicionada por pérdida de material genético en los cromosomas 10 y 17, mutación del gen p53, amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como translocaciones del cromosoma 9p, 13q, 19q y 22q, entre otros. Estudios clínicos y moleculares han identificado dos vías genéticas fundamentales en el desarrollo del glioblastoma multiforme: una a partir de la degeneración progresiva de un astrocitoma de bajo grado de malignidad y otra desde células neurogliales normales, como un glioblastoma multiforme de novo. Conclusiones. Los oncogenes y los genes supresores tumorales son la base del descontrol y la proliferación celular anormal. El conocimiento de los cambios que ellos ocasionan permitirá en el futuro la aplicación de nuevas opciones terapéuticas en los pacientes con neoplasias astrogliales malignas. [REV NEUROL 2000; 31: 49-52] [<http://www.revneurolog.com/3101/j010049.pdf>]

**Palabras clave.** Astrocitomas. Degeneración anaplásica. Genes supresores tumorales. Genética. Glioblastoma multiforme. Oncogénesis.

#### GLIOMAS MALIGNOS. ANOTAÇÕES ONCOGENÉTICAS

**Resumo.** Introdução. Existe evidência de que o cancro é o resultado de uma acumulação de alterações genéticas que ocasionam uma proliferação celular descontrolada com perda dos processos de diferenciação celular. Desenvolvimento. Esta revisão é uma tentativa de aproximação do entendimento das alterações moleculares que ocorrem na degenerescência anaplásica dos gliomas astrocíticos, condicionada por perda de material genético nos cromossomas 10 e 17, mutação do gene p53, amplificação do receptor do factor de crescimento epidérmico, assim como deslocações do cromossoma 9p, 13q, 19q e 22q, entre outros. Estudos clínicos e moleculares identificaram duas vias genéticas fundamentais no desenvolvimento do glioblastoma multiforme. Uma a partir da degenerescência progressiva de um astrocitoma de baixo grau de malignidade e outra a partir de células neurogliais normais, como um glioblastoma multiforme de novo. Conclusões. Os oncogenes tumorais supressores são a base do descontrolo e da proliferação celular anormal. O conhecimento das alterações que estes originam permitirá de futuro a ampliação de novas opções terapêuticas nos doentes com neoplasias astrogliais malignas. [REV NEUROL 2000; 31: 49-52] [<http://www.revneurolog.com/3101/j010049.pdf>]

**Palavras chave.** Astrocitomas. Degenerescência anaplásica. Genes tumorais supressores. Genética. Glioblastoma multiforme. Oncogénesis.