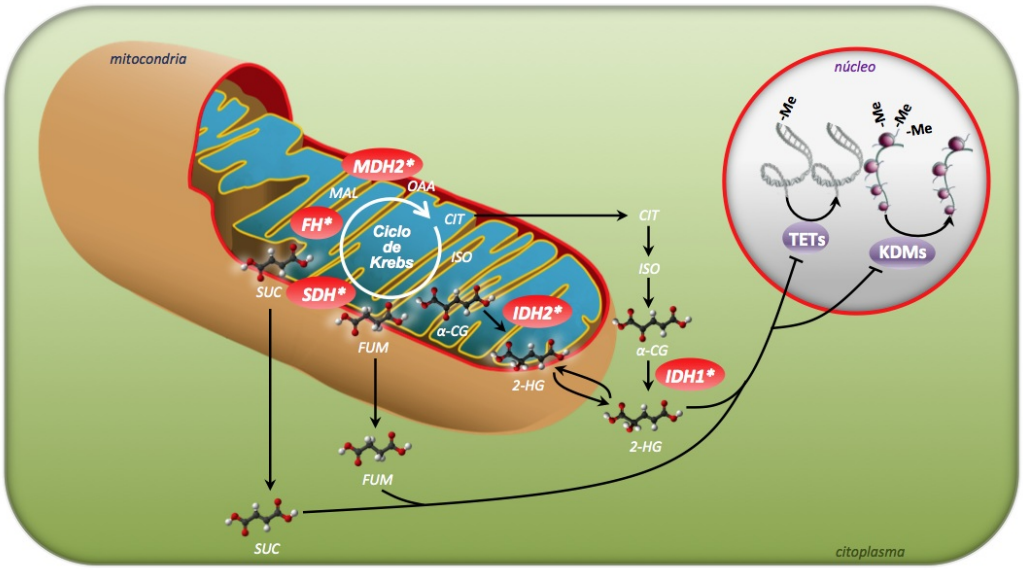
Identificado un nuevo gen involucrado en tumores neuroendocrinos hereditarios

Mutaciones en el gen MDH2, clave en el metabolismo celular, están asociadas al desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas, tumores neuroendocrinos que afectan a la glándula suprarrenal y a los paraganglios, respectivamente. El descubrimiento permitirá el diagnóstico genético antes de que la enfermedad aparezca.

CNIO 30/3/2015 15:51 CEST



Las mutaciones (*) en varios genes del ciclo de Krebs (*IDH1/2*, *SDH*, *FH* y ahora *MDH2*) provocan la acumulación de metabolitos (2-HG, SUC y FUM) que provocan importantes cambios en la expresión génica (círculo gris). / CNIO

Investigadores del Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dirigidos por Alberto Cascón y Mercedes Robledo, han descrito la presencia de mutaciones en un gen, *MDH2*, en una familia con tumores neuroendocrinos muy poco frecuentes pero con un alto componente hereditario: los feocromocitomas y los paragangliomas, que afectan a las glándulas suprarrenales y a los paraganglios —grupos de células cromafines del sistema nervioso central—, respectivamente. La investigación se publica en el *Journal of the National Cancer Institute*.

Los feocromocitomas y los paragangliomas son enfermedades raras, cuya incidencia es de 3-8 casos por millón de habitantes. A pesar de esta baja incidencia, representan todo un paradigma dentro del cáncer hereditario, pues son los tumores con mayor predisposición hereditaria conocida: alrededor de un 50% de los pacientes transmite o hereda la susceptibilidad a desarrollarlos.

El análisis y filtrado de las casi 80.000 variantes encontradas en la muestra permitió identificar una mutación en el gen MDH2

Hasta la fecha se habían identificado once genes principales cuyas mutaciones causan feocromocitomas y paragangliomas. De estos, seis estaban implicados en el metabolismo celular, y más concretamente en el ciclo de Krebs, que es la maquinaria utilizada por las células para quemar el oxígeno y obtener así energía para su funcionamiento.

Metabolismo celular y cáncer

Los investigadores secuenciaron el exoma completo, la porción del genoma que produce las proteínas, de uno de los tumores desarrollados por un paciente con múltiples paragangliomas y feocromocitomas malignos, y que no presentaba mutaciones en ninguno de los once genes de susceptibilidad hereditaria a desarrollar la enfermedad.

El análisis y filtrado de las casi 80.000 variantes encontradas en la muestra permitió identificar una mutación en el gen *MDH2* cuya relación con este tipo de cáncer no había sido descrita anteriormente. Además, “la presencia de la mutación en familiares de primer grado, uno de ellos posteriormente diagnosticado de la enfermedad, confirmó el carácter hereditario de la alteración genética encontrada”, explica Cascón.

El nuevo descubrimiento no ha hecho sino confirmar la relación entre el metabolismo y el desarrollo de este tipo de tumores. Las mutaciones en los genes del ciclo de Krebs en pacientes con estos tumores provocan una alteración del metabolismo, que da como resultado la acumulación de

metabolitos específicos; estos, denominados oncometabolitos, causan cambios epigenéticos en el genoma que provocan una alteración global de la expresión génica y, en consecuencia, la aparición de tumores.

Los feocromocitomas y los parangagliomas son tumores generalmente benignos, aunque en torno al 10-25% de los pacientes desarrollan metástasis

Mejora del diagnóstico genético

Los feocromocitomas y los parangagliomas son tumores generalmente benignos, aunque en torno al 10-25% de los pacientes desarrollan metástasis. Este es el caso de los pacientes con mutaciones en los genes del ciclo de Krebs, en los que las probabilidades de metástasis aumentan hasta un 50%.

Por esta razón, "es muy importante el diagnóstico genético de estos pacientes. La identificación del nuevo gen no solo favorecerá este diagnóstico antes de que desarrollen la enfermedad, sino que también ayudará a identificar aquellos con mayor tendencia a metastatizar", apunta Cascón.

Las conclusiones del estudio sugieren dirigir los esfuerzos hacia la búsqueda de nuevas anomalías metabólicas en pacientes con estos tumores. "Ahora mismo estamos en colaboración con el consorcio europeo ENS@AT, destinado al estudio de tumores adrenales, para seguir investigando la implicación de *MDH2* en la enfermedad. Al tratarse de enfermedades raras, solo así podremos obtener un número significativo de pacientes a los que poder trasladar los resultados", explican los científicos.

Referencia bibliográfica:

Alberto Cascón, Iñaki Comino-Méndez, María Currás-Freixes, Aguirre A. de Cubas, Laura Contreras, Susan Richter, Mirko Peitzsch, Veronika Mancikova, Lucía Inglada-Pérez, Andrés Pérez-Barrios, María

Calatayud, Sharona Azriel, Rosa Villar-Vicente, Javier Aller, Fernando Setién, Sebastian Moran, Juan F. Garcia, Ana Río-Machín, Rocío Letón, Álvaro Gómez-Graña, María Apellániz-Ruiz, Giovanna Roncador, Manel Esteller, Cristina Rodríguez-Antona, Jorgina Satrústegui, Graeme Eisenhofer, Miguel Urioste, Mercedes Robledo. Whole-Exome Sequencing Identifies MDH2 as a New Familial Paraganglioma Gene. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015). doi: 10.1093/jnci/djv053

El estudio ha contado con financiación procedente del Instituto de Salud Carlos III, la Comisión Europea, el CIBERER y la Fundación 'La Caixa'.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

METABOLISMO CELULAR | DIAGNÓSTICO GENÉTICO | CÁNCER | TUMORES NEUROENDOCRINOS | EPIGENÉTICA |

Creative Commons 4.0
Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. Lee las condiciones de nuestra licencia