

ATRX: una nueva era molecular

ATRX: a new molecular era

Andrés Felipe Cardona¹⁻⁴, Fernando Hakim⁵, Enrique Jiménez⁵, Alicia Quiroga⁶, Nicolás Useche⁷, Sonia Bermúdez⁷,
Hernán Carranza⁷, Carlos Vargas¹⁻³, Jorge Miguel Otero¹⁻³, León Darío Ortiz⁸

1 Sección Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

2 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

3 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Investigador asociado ONCOLGroup.

4 Red Latino Americana de Neuro-Oncología – RedLANO.

5 Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

6 Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología – INC (Bogotá, Colombia).

7 Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neuro-Radiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

8 Servicio de Neuro-Oncología, Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Cancerología, Clínica las Américas (Medellín, Colombia).

Los gliomas representan más del 70% de las neoplasias primarias del sistema nervioso central e incluyen un complejo heterogéneo de patologías clasificadas según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Además de ser segregados por su histología (tumores oligodendrogiales, oligoastrocitomas, y ependimarios) se estratifican según la gradación incluyendo diversas características citológicas, la actividad mitótica, el nivel de atipia nuclear, la proliferación microvascular y la necrosis. El comportamiento biológico y las alteraciones genéticas identificadas en los gliomas varían de acuerdo con la edad, la histología, y el grado; siendo dominantes y mutuamente excluyentes entre los tumores de bajo grado, las alteraciones en TP53 que se evidencian en el 60% de los astrocitomas y la co-deleción 1p19q detectada en el 80% de los oligodendrogliomas. Incluyendo las mutaciones en IDH1/2 los gliomas difusos de menor agresividad se pueden segmentar en cuatro grandes grupos: IDH1/2+/TP53-/1p19q-, IDH1/2+/TP53+/1p19q-, IDH1/2+/TP53-/1p19q+, y el subgrupo triple negativo^{2,3}. En contraposición los gliomas pediátricos

rara vez exhiben modificaciones en IDH1/2 al igual que un histotipo oligodendrogial, y se distinguen por la presencia de mutaciones en H3F3A, gen que codifica la variante III para la histona 3 (36% de los casos)^{4,5}. En esta población también se encuentran transversiones y pérdida de la expresión en ATRX5, evento que sólo se demuestra en el 7% de los adultos⁶.

Tratando de discernir la distribución real de los cambios en ATRX entre los gliomas de bajo y alto grado y su relación con otras alteraciones incluyendo IDH1/2 y TP53, Liu y colaboradores exploraron 157 gliomas grado II y III (140 adultos y 17 lesiones de niños/adolescentes), y 34 astrocitomas pilocíticos juveniles (APJ)⁷; este estudio detectó aberraciones en ATRX en el 33% y 46% de los adultos con gliomas grado II y III, respectivamente (la Figura 1 muestra los principales cambios, su distribución exómic y la división según la histología). También identificó mutaciones en dicho gen en el 7% y 80% de los glioblastomas (GBs) primarios y secundarios, y las descartó en los niños y en

los APJ. Las alteraciones en ATRX estuvieron estrechamente asociadas con las mutaciones en IDH1/2 ($P = 0,0001$) y en TP53 ($P = 0,0001$) sin importar la gradación del tumor (Figura 2). Otro hallazgo relevante fue que las mutaciones en ATRX se encontraron en los astrocitomas y oligoastrocitomas, pero no en los oligodendrogliomas puros ($P = 0,0001$) (Figura 3). De forma complementaria, se encontró que la expresión proteica del gen cuantificada por inmunohistoquímica resultó positiva en el 27% de los gliomas de bajo grado y en el 41% de su contraparte anaplásica.

ciones complejas con pérdida de la función de ATRX conducen a la generación de tumores neuroectodérmicos primitivos, de neuroblastomas, de la mielodisplasia derivada de la talasemia y del GB. Curiosamente, el uso de diversos agentes alquilantes incluyendo la temozolamida (TMZ) inducen la sobre expresión proteica de ATRX a través de la generación de mutaciones⁸.

Posteriormente, Wiestler y colaboradores⁹ valoraron el estado de ATRX en una serie de pacientes incluidos en el

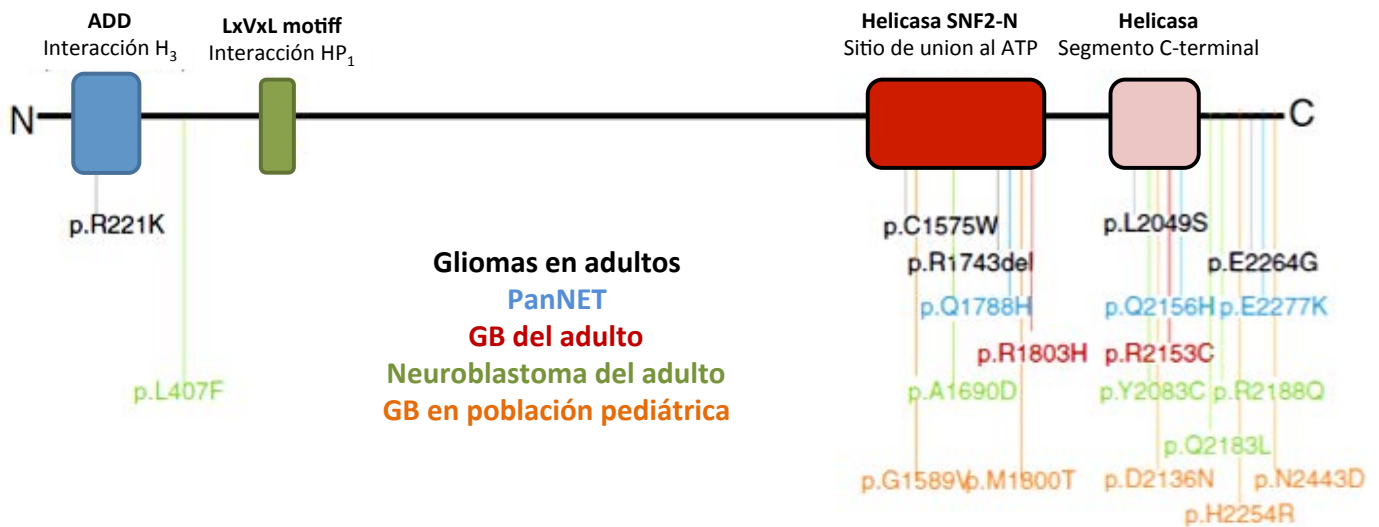


Figura 1. Representación esquemática de la localización de las mutaciones "missense" identificadas en ATRX (azul: PanNET; rojo: GB del adulto; verde: neuroblastoma del adulto; naranja: GB en población pediátrica). Reproducido y modificado con autorización de: Liu XY, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang DA, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. Acta Neuropathol. 2012;124(5):615-25.

Dado que ATRX es un miembro crítico del complejo multiproteico que incluye DAXX, una agrupación génica que regula la remodelación de la cromatina, el montaje del nucleosoma, el mantenimiento de los telomeros, y la deposición de las histonas H3.3, las mutaciones en este gen conducen a un síndrome ligado a X donde se identifica retardo cognitivo y α -talasemia. Por otra parte las muta-

estudio NOA-04 (Neurooncology Working Group of the German Cancer Society) contemplando la distribución de la población según la edad, la histología, el estado de la IDH1, la codeleción 1p19q, el alargamiento alternativo de los telomeros (ALT) y el estado de la metilación del promotor de la MGMT. La pérdida de ATRX se detectó en el 45% de los astrocitomas anaplásicos, en el 27% de los oligoas-

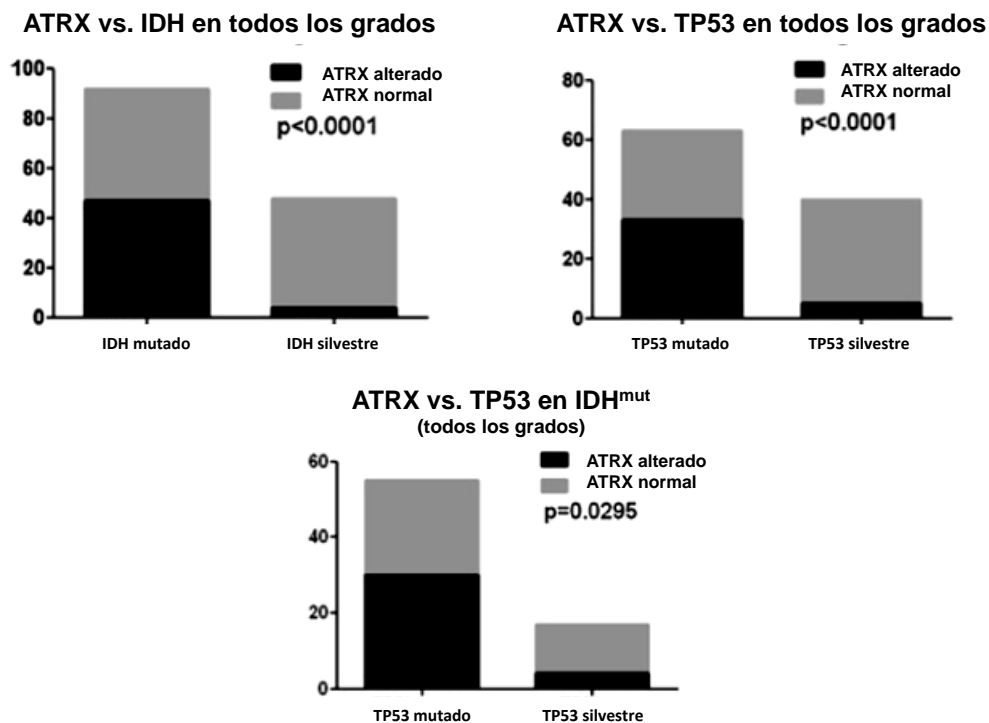


Figura 2. Superposición de las alteraciones en ATRX, IDH1/2 y TP53 en pacientes con gliomas de diversa gradación (n=140).

trocitomas grado III, y sólo en el 10% de los oligodendrogliomas de alto grado. Las mutaciones en ATRX estuvieron restringidas a los portadores de alteraciones en IDH1/2 y fueron mutuamente excluyentes con la codeleción 1p19q. El fenotipo ALT dependiente se asoció significativamente con la pérdida de la disposición de ATRX y el análisis multivariado demostró que los astrocitomas pueden clasificarse según el estado de IDH/ATRX, siendo mejor el pronóstico (tiempo libre de progresión) en aquellos que presentan las dos variaciones génicas (55,6 vs. 31,8 meses para los negativos; $P = 0,0168$) (Figura 4).

La secuenciación exómica completa de los oligodendrogliomas reveló recientemente la inactivación por mutación en dos genes supresores de tumor, el homólogo de la *Drosophila Capicua* (CIC) y el far-upstream binding protein

1 (FUBP1) alterados en el 53% y 15% de los casos, respectivamente¹⁰⁻¹². CIC se encuentra en 19q y FUBP1 está localizado en 1p, por lo que la codeleción de estos segmentos cromosómicos podría inactivar la función de ambos genes. Hace poco, Jiao y colaboradores documentaron un mejor pronóstico para los pacientes con gliomas que presentan mutaciones en ATRX hallazgo que se asoció al estado positivo de CIC y FUBP1 previa identificación de IDH1/2 (Figura 5). Esta propuesta también ha sido soportada por otros grupos que han presentado datos similares^{13,14}.

Sobreviene un rápido cambio en el conocimiento acerca del comportamiento y tratamiento de los gliomas, lo que nos obliga ingenuos a cambiar nuestro proceder.

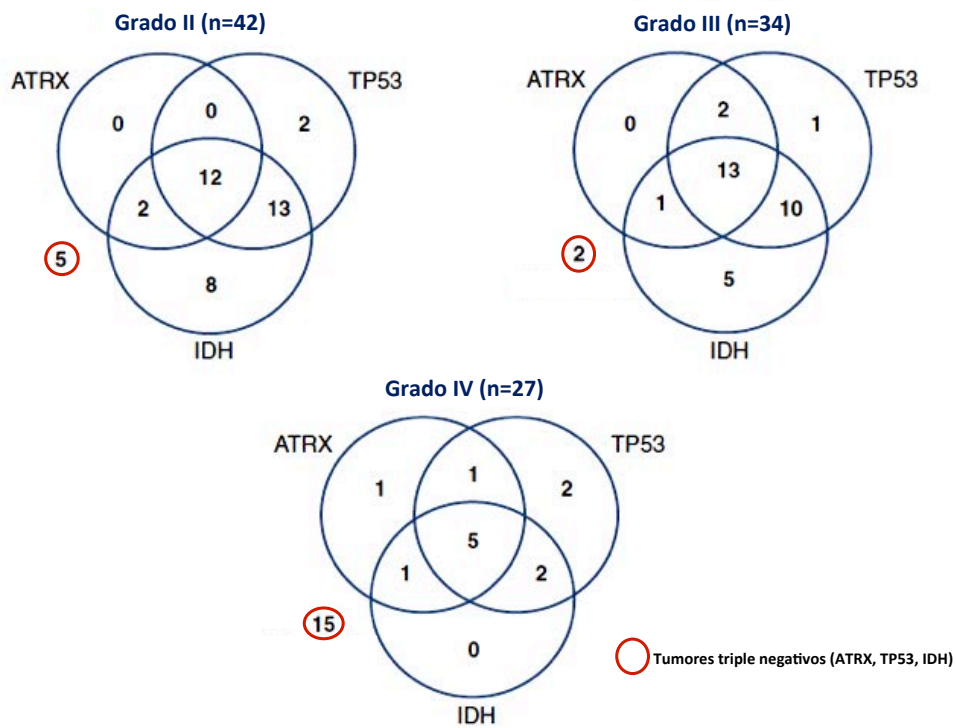


Figura 3. Alteraciones en ATRX y su relación con las mutaciones en IDH1/2 y TP53 según el grado del glioma.

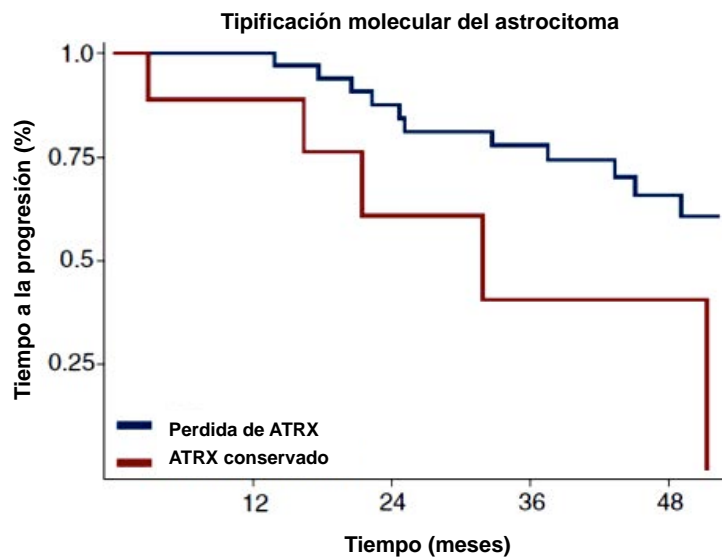
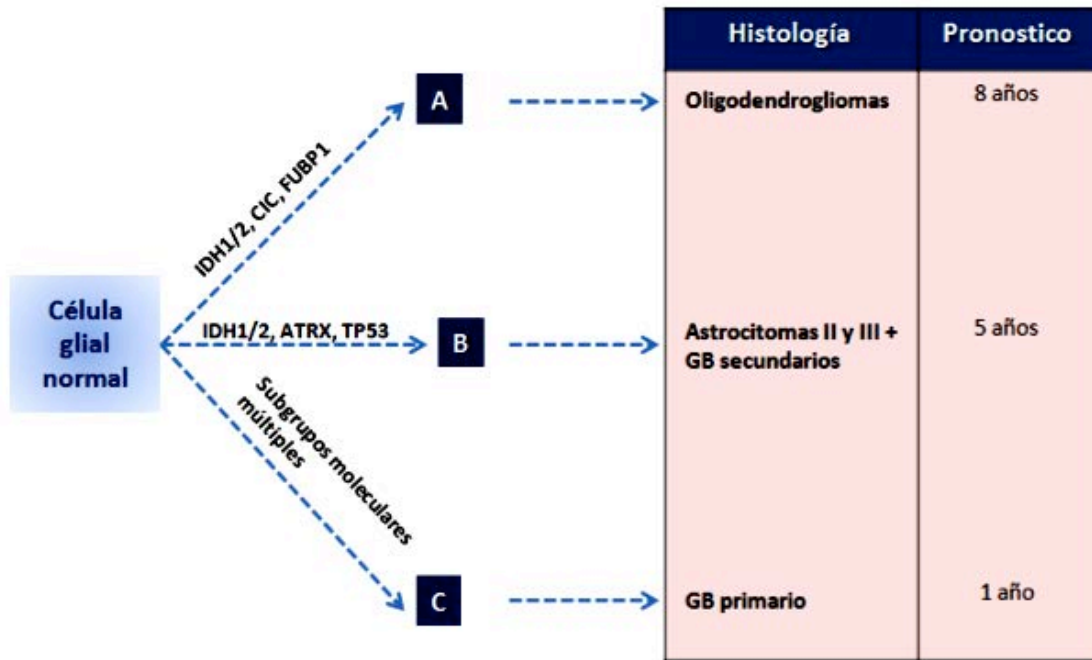


Figura 4. Tiempo a la progresión según el estado de ATRX.



A: Gliomas portadores de IDH, CIC y/o FUBP1 con 1p19q.
 B: Gliomas portadores de IDH y ATRX con telómeros alterados (ALT).
 C: Tumores negativos para IDH, CIC; FUBP1 o ALT (similares a los GBs).

Figura 5. Modelo de clasificación molecular para los gliomas – Jiao 2012.¹⁰

Referencias

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114(2):97-109.
2. Bourne TD, Schiff D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. Nat Rev Neurol. 2010;6(12):695-701.
3. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human

glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812.

4. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and nonbrainstem glioblastomas. *Nat Genet*. 2012;44(3):251-253.

5. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 2012;482(7384):226-231.

6. Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, Klein AP, Edil BH, Shi C, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science*. 2011;333(6041):425.

7. Liu XY, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang DA, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol*. 2012;124(5):615-25.

8. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455(7216):1061-1068.

9. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):443-51.

10. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, et al. Frequent ATRX, CIC, and FUBP1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012;3:709-722.

11. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao YC, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science*. 2011;333(6048):1453-1455.

12. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, Chittaranjan S, Blough MD, An JH, et al. Concurrent CIC mutations, IDH

mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol*. 2012;226(1):7-16.

13. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194-203.

14. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(15):6021-6.