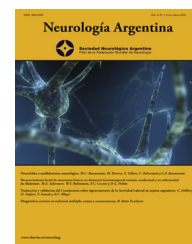




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

De las doctrinas de la lotería de Babilonia a la medicina de precisión en los gliomas

From the doctrines of Babylon's lottery to the accurate medicine in the gliomas

Un trabajo de reciente publicación en *Science* mostró que algunos tumores son más estocásticos que otros¹. Su génesis depende de las reglas de la todopoderosa y astuta Compañía Babilónica, uno de los nombres del azar (o de su *administrador*) en la obra borgeana². Como todos sabemos, es secreta, gratuita y general. También es doctrinaria, «la lotería es una interpolación del azar en el orden del mundo, y aceptar errores no es contradecir el azar: es corroborarlo». Como dice el escritor, «el escribano que redacta un contrato no deja casi nunca de introducir algún dato erróneo» y la polimerasa de ADN tampoco. Este es precisamente el punto sobre el que intentaré discurrir sin fatigar.

Cada vez que una célula madre se divide para generar otra, su ADN se copia, y en ese proceso pueden aparecer mutaciones aleatorias. Si estas se producen en oncogenes, es dable entender qué pueda suceder. «El babilonio no era especulativo y no había ensayado en su tiempo una teoría general de los juegos». Pero nosotros sí somos especulativos y además tenemos a la genómica de nuestro lado (y tiempo). La medicina de precisión hace uso de la genómica para comprender e individualizar las causas y los tratamientos de las enfermedades. Si de cáncer se trata, y como decíamos anteriormente, su origen parte de mutaciones en determinados genes, un enfoque médico preciso en este campo se nutre del escrutinio íntimo del ADN tumoral. Recientes trabajos han presentado resultados de particular interés para que vislumbremos en el cercano horizonte un uso cada vez más extendido de esta disciplina en el ejercicio de la neurooncología. Los gliomas difusos grado II y III de la OMS tienen un comportamiento clínico altamente heterogéneo, que no puede predecirse adecuadamente solo a partir de lo que muestra su histología. Un extenso y exhaustivo análisis genómico y proteómico de 293 gliomas, de bajo grado de aparición en pacientes adultos, permitió reconocer algunos biomarcadores interesantes para mejor individualizar y precisar el pronóstico evolutivo de estos tumores³. Los pacientes con gliomas de bajo grado, con mutaciones en IDH1/IDH2 y co-delección 1p/19q tuvieron el mejor pronóstico evolutivo. Este subtipo molecular de gliomas

tienen su origen en una secuencia molecular que involucra mutaciones en IDH1 o IDH2, co-delección 1p/19q, activación de TERT, mutaciones de CIC y FUBP1, y finalmente activación de la vía PI3 quinasa. Este conocimiento sienta bases para el desarrollo de mejores estrategias terapéuticas dirigidas a estos blancos específicos, como por ejemplo el uso de decitabina en los tumores hipermetilados⁴. Los gliomas con mutaciones en IDH1/IDH2 sin co-delección 1p/19q tienen casi en su totalidad mutaciones en TP53 y alteraciones inactivantes en ATRX, pero no TERT. Los pacientes afectados por estos tumores mostraron una supervivencia menor que los del grupo anterior, pero significativamente más prolongada que las del grupo más agresivo: aquellos que carecían de mutaciones en IDH. Este tercer grupo tuvo un comportamiento clínico muy similar al de los glioblastomas. El estudio proteómico en estos gliomas mostró un aumento en la activación de la vía de receptores de tirosina quinasa como EGFR, y en la expresión de otros potenciales blancos terapéuticos como HER2. Otro estudio similar realizado sobre muestras de 1.087 gliomas difusos grados II, III y IV mostró hallazgos moleculares muy similares a los descritos anteriormente, aunque clasificando a los tumores en 5 grupos discretos en vez de 3⁵. En consecuencia, estos biomarcadores moleculares parecen subrogar y predecir muy bien, tanto la edad de aparición de la enfermedad, como la supervivencia. Pero como en la «realidad el número de sorteos es infinito y ninguna decisión es final, todas se ramifican en otras», 2 recientes trabajos agregan variables y precisión a la caracterización de los gliomas. El estudio de los patrones de metilación de 1.122 gliomas difusos grados II-III-IV permitió reconocer subtipos de gliomas con mutaciones en IDH, pero mal pronóstico evolutivo, aquellos con baja metilación⁶; en cambio, otros gliomas difusos histológicamente y con la ominosa marca de carencia de mutaciones en IDH, tenían una evolución y comparable «paisaje genómico» con los benignos astrocitomas pilocíticos grado I. La visualización de todas estas variables, que algunos llaman azar, pueden bien resumirse y representarse mediante la información contenida en la variabilidad de solo 50 genes⁷.

Toda discusión merece un epílogo⁸: Quiera Dios que la monotonía esencial de esta miscelánea pueda verse representada en los hombres que se proponen la tarea de dibujar el mundo (o los gliomas) y que a lo largo de los años pueblan un espacio con imágenes de provincias, de reinos, de montañas, de bahías, de naves, de islas, de peces, de habitaciones, de instrumentos, de astros, de caballos, de genes, de mutaciones, de patrones de metilación y de personas. Poco antes de morir, descubren que ese paciente laberinto de líneas, que algunos llamamos medicina de precisión, trazan las imágenes de sus caras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347:78–81.
2. Borges JL. La Lotería de Babilonia. Ficciones. Buenos Aires: Sur; 1941.
3. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al., Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481–98.
4. Turcan S, Fabius AW, Borodovsky A, Pedraza A, Brennan C, Huse J, et al. Efficient induction of differentiation and growth inhibition in IDH1 mutant glioma cells by the DNMT Inhibitor Decitabine. *Oncotarget*. 2013;4:1729–36.
5. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015;372:2499–508.
6. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell*. 2016;164:550–63.
7. Bolouri H, Zhao LP, Holland EC. Big data visualization identifies the multidimensional molecular landscape of human gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:5394–9.
8. Borges JL. Epílogo. En: *El Hacedor*. Buenos Aires: Sudamericana; 1960.

Marcelo Andrés Kauffman^{a,b}

^a Consultorio de Neurogenética, Centro Universitario de Neurología y División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina
^b Programa de Medicina de Precisión y Genómica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: marcelokauffman@gmail.com
 1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.06.002>