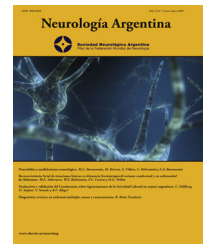




Sociedad Neurológica Argentina
Filiat de la Federaci3n Mundial
de Neurología

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 publicaci3n en *Science* mostr3 que algunos tumores son m3s estoc3sticos que otros¹. Su g3nesis depende de las reglas de la todopoderosa y astuta Compañía Babil3nica, uno de los nombres del azar (o de su *administrador*) en la obra borgeana². Como todos sabemos, es secreta, gratuita y general. Tambi3n es doctrinaria, «la lotería es una interpolaci3n 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 alg3n dato err3neo» y la polimerasa de ADN tampoco. Este es precisamente el punto sobre el que intentar3 discurrir sin fatigar.

Cada vez que una c3lula 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 qu3 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 adem3s tenemos a la gen3mica de nuestro lado (y tiempo). La medicina de precisi3n hace uso de la gen3mica para comprender e individualizar las causas y los tratamientos de las enfermedades. Si de c3ncer se trata, y como decíamos anteriormente, su origen parte de mutaciones en determinados genes, un enfoque m3dico preciso en este campo se nutre del escrutinio íntimo del ADN tumoral. Recientes trabajos han presentado resultados de particular inter3s para que vislumbremos en el cercano horizonte un uso cada vez m3s 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 heterog3neo, que no puede predecirse adecuadamente solo a partir de lo que muestra su histología. Un extenso y exhaustivo an3lisis gen3mico y prote3mico de 293 gliomas, de bajo grado de aparici3n en pacientes adultos, permiti3 reconocer algunos biomarcadores interesantes para mejor individualizar y precisar el pron3stico evolutivo de estos tumores³. Los pacientes con gliomas de bajo grado, con mutaciones en IDH1/IDH2 y co-delecci3n 1p/19q tuvieron el mejor pron3stico evolutivo. Este subtipo molecular de gliomas

tienen su origen en una secuencia molecular que involucra mutaciones en IDH1 o IDH2, co-delecci3n 1p/19q, activaci3n de TERT, mutaciones de CIC y FUBP1, y finalmente activaci3n de la vía PI3 quinasa. Este conocimiento sienta bases para el desarrollo de mejores estrategias terap3uticas dirigidas a estos blancos específcos, como por ejemplo el uso de decitabina en los tumores hipermetilados⁴. Los gliomas con mutaciones en IDH1/IDH2 sin co-delecci3n 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 sobrevida menor que los del grupo anterior, pero significativamente m3s prolongada que las del grupo m3s agresivo: aquellos que carecían de mutaciones en IDH. Este tercer grupo tuvo un comportamiento clínico muy similar al de los glioblastomas. El estudio prote3mico en estos gliomas mostr3 un aumento en la activaci3n de la vía de receptores de tirosina quinasa como EGFR, y en la expresi3n de otros potenciales blancos terap3uticos como HER2. Otro estudio similar realizado sobre muestras de 1.087 gliomas difusos grados II, III y IV mostr3 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 aparici3n de la enfermedad, como la sobrevida. Pero como en la «realidad el n3mero de sorteos es infinito y ninguna decisi3n es final, todas se ramifican en otras», 2 recientes trabajos agregan variables y precisi3n a la caracterizaci3n de los gliomas. El estudio de los patrones de metilaci3n de 1.122 gliomas difusos grados II-III-IV permiti3 reconocer subtipos de gliomas con mutaciones en IDH, pero mal pron3stico evolutivo, aquellos con baja metilaci3n⁶; en cambio, otros gliomas difusos histológicamente y con la ominosa marca de carencia de mutaciones en IDH, tenían una evoluci3n y comparable «paisaje gen3mico» con los benignos astrocitomas pilocíticos grado I. La visualizaci3n de todas estas variables, que algunos llaman azar, pueden bien resumirse y representarse mediante la informaci3n 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>