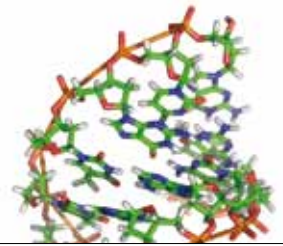




Biomarcadores en plasma, ¿futura herramienta diagnóstica?



LOS GLIOMAS son los tumores cerebrales primarios malignos más frecuentes en el adulto. Aunque su sospecha diagnóstica viene determinada por los estudios de neuroimagen, hoy día el análisis histológico de la muestra tumoral sigue siendo necesario para poder establecer el diagnóstico definitivo. Por otra parte, el seguimiento que se realiza a los pacientes con estos tumores a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad y de su tratamiento se fundamenta esencialmente en la evaluación clínica neurológica y en estudios neurorradiológicos. Dado que estos pacientes a menudo sufren discapacidades importantes y que las pruebas señaladas pueden resultar en ocasiones inconvenientes y no están exentas de limitaciones, existe un interés creciente en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en medios más accesibles como la sangre. Por ello, la identificación de biomarcadores plasmáticos fiables podría constituir en el futuro una herramienta muy útil para facilitar el diagnóstico y para simplificar el manejo terapéutico y seguimiento de los pacientes. Sin embargo, al contrario de lo que sucede con otros tumores del organismo, por su localización intracerebral los gliomas son tumores que están en parte protegidos por la barrera hematoencefálica. Esta última es una membrana aislante dispuesta entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central, que permite el paso selectivo de oxígeno y nutrientes pero que impide el paso de otras sustancias (tóxicos, numerosos fármacos, etc.). Este hecho puede explicar en parte que la cantidad de posibles elementos biológicos liberados al torrente sanguíneo desde las células tumorales gliales (biomarcadores) sea ínfima. A pesar de ello, estudios recientes realizados en pacientes con gliomas han puesto en evidencia la existencia en la circulación sanguínea de microvesículas, proteínas y material genético (como ARN o ADN) proveniente de las propias células tumorales. Estos importantes hallazgos invitan a pensar en una valiosísima aplicación clínica en un futuro próximo.

Recientemente, el equipo del laboratorio de Neurooncología Experimental del ICM (Instituto del Cerebro y de la Médula espinal, París) ha concluido un estudio centrado en la detección de ADN tumoral libre en el plasma de pacientes con gliomas. El estudio ha permitido demostrar que la cantidad de ADN tumoral libre circulante está relacionada con el tamaño tumoral y sobre todo con la presencia de captación de contraste en las imágenes de resonancia magnética cerebral, hecho este último que traduce la existencia de una ruptura de la barrera hematoencefálica. Un análisis posterior ha permitido detectar en dicho ADN tumoral libre circulante la presencia de la mutación del gen IDH1, previamente descrita en los gliomas. La relevancia de este hallazgo ra-

dica en que el análisis en sangre de la mutación IDH1 podría tener una gran utilidad como biomarcador. Los motivos son varios: 1) se trata de una mutación frecuente, presente en el 40% de todos los gliomas; 2) la mutación se localiza siempre en la misma región del gen (codón Arginina 132), y en el 95% de los casos se trata de una sustitución de una arginina por una histidina; 3) dentro de los diferentes tipos de tumores cerebrales, esta mutación es exclusiva de los gliomas y no está presente en otras neoplasias cerebrales; 4) finalmente, se trata de un importantísimo marcador pronóstico, ya que independientemente de otros factores, la presencia de esta mutación se asocia a una mejor evolución.

Por otra parte, cabe destacar que la totalidad del ADN libre que circula por el torrente sanguíneo proviene en su mayor parte de células "normales" y sanas del organismo, y en mucha menor medida, por las células tumorales del propio glioma. La concentración de este último ADN tumoral libre es minoritaria, especialmente en aquellos gliomas de pequeño tamaño y sin alteración de la barrera hematoencefálica. Por ello, para detectar la mutación específica del gen IDH1 en el ADN tumoral circulante, es necesario previamente amplificar de forma específica dicho ADN tumoral y no el proveniente de las células no tumorales. La técnica empleada para amplificar específicamente el ADN tumoral libre consistió en una COLD-PCR. Se trata de una técnica de biología molecular cuyo objetivo es obtener selectivamente un gran número de copias del fragmento de ADN mutado. Este primer paso se completó posteriormente con una técnica de PCR digital, con el fin de evaluar la cantidad de cadenas mutadas obtenidas y establecer un punto de corte de positividad. La sensibilidad que se obtuvo en el estudio citado fue excelente para aquellos gliomas que captaban contraste en las imágenes de resonancia magnética, es decir, aquellos tumores gliales con rotura de la barrera hematoencefálica. Por el contrario, la sensibilidad obtenida fue insuficiente para los gliomas sin ruptura de la barrera. A la espera de perfeccionar la técnica para su posible implantación en la práctica clínica, esta técnica podría ser útil hoy día como una herramienta diagnóstica en determinados pacientes para los que una intervención quirúrgica está contraindicada.

Tal y como refleja éste y otros estudios como el dirigido por la doctora Marta Alonso del Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (recientemente presentado en las reuniones de las asociaciones europeas y norteamericana de neurooncología), en los últimos años parte de los esfuerzos en investigación en Neurooncología se están centrando en la búsqueda de biomarcadores sanguíneos con utilidad práctica, con el objetivo de optimizar y facilitar el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con gliomas.

Marc Sanson, Servicio de Neurología - Mazarin. Hôpital La Salpêtrière. París