

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

EL RETINOBLASTOMA: PARADIGMA DEL CÁNCER HEREDITARIO

Dra. Ibis Menéndez,¹ Dra. Marta Puig² y Dra. Nora Ruisánchez³

RESUMEN

El retinoblastoma es considerado el paradigma del tumor hereditario. En este trabajo se plantean algunas características de este tumor que determinan el interés actual de su estudio. Se enfatiza en que los beneficios logrados con los nuevos esquemas terapéuticos deben acompañarse de acciones que garanticen la reducción de la incidencia de casos hereditarios y por lo tanto de la mortalidad y morbilidad relacionadas, por razones de costo-beneficio y para elevar la calidad de vida de pacientes y familiares.

DeCS: GENES DE RETINOBLASTOMA/genética; ANALISIS MUTACIONAL DE ADN; ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS; INDICADORES DE MORBIMORTALIDAD.

Se estima que en el 15 % de todos los cánceres existe un factor de riesgo mediado por la herencia. Este riesgo es variable según el tipo de cáncer, por ejemplo está presente en el 5 % del cáncer de ovario, del 5 al 10 % en el cáncer de mama, el 25 % para el carcinoma medular del tiroides y el 40 y 50 % para el retinoblastoma.¹⁻¹¹

Como se sabe, el cáncer resulta de la acumulación durante la vida de cambios genéticos (mutaciones) en las células que lo forman. Ocasionalmente un individuo puede heredar una de estas mutaciones, en cuyo caso determinará la predisposición hereditaria al tumor.¹⁻³ Cuando esa predisposición se hereda de una forma autosómica dominante y con una elevada penetrancia, a las neoplasias resultantes se les denomina tumores hereditarios.¹

EL PARADIGMA

Precisamente el retinoblastoma (RB1; MIM # 180200) se ajusta al concepto anteriormente dado. Su

herencia ha sido documentada y demostrada desde hace mucho tiempo. En 1821, *Lorche* (citado por *Capeans Tomé*, 1999), describió una familia en la que 4 de 7 niños estaban afectados por Rb. Posteriormente aparecieron otros trabajos del mismo tipo en la literatura científica, y fue a finales del siglo XIX que fue reconocido su carácter hereditario.⁴

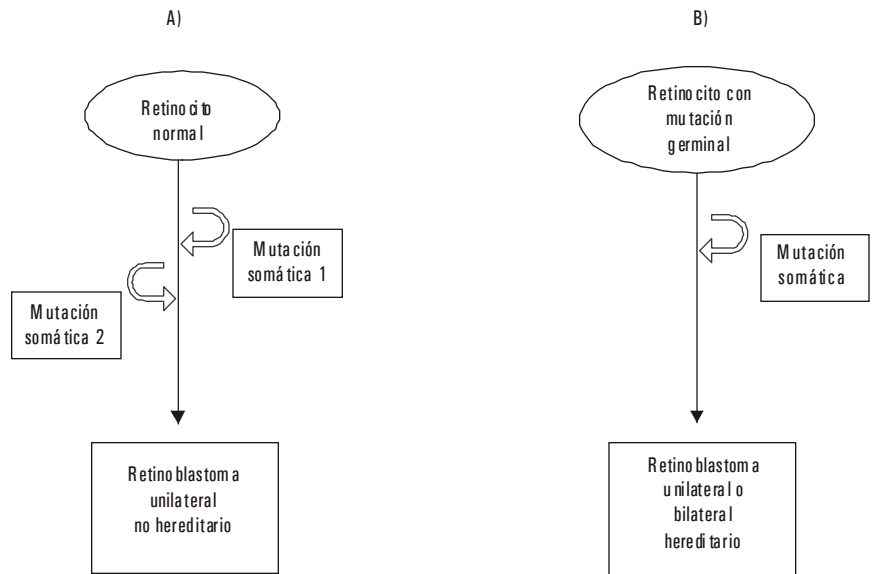
En 1971, *Alfred C. Knudson, Jr*, propuso una explicación genética simple para este tema tan complejo. Basado en las estadísticas de edad de diagnóstico de los retinoblastomas bilaterales (siempre hereditarios) y unilaterales (en su mayoría esporádicos) elaboró su hipótesis de dos pasos, *two hits*, que ha sido muy útil para comprender el papel de los genes supresores de tumor en la tumorigénesis y que resumidamente expresa lo siguiente:^{6,9} en la forma hereditaria un alelo mutado se transmite siempre por vía germinal, y es constitucional, mientras que en las formas esporádicas ambos se inactivan por mutación somática (fig.). Esta hipótesis fue confirmada

¹ Especialista de II Grado en Genética Clínica. Investigadora Auxiliar.

² Especialista de II Grado en Oftalmología.

³ Investigadora Auxiliar.

FIG. Eventos mutacionales en pacientes con retinoblastoma hereditario y no hereditario. En los retinoblastomas no hereditarios (A) una célula de la retina sufre una primera mutación en una de las dos copias del gen retinoblastoma durante la embriogénesis. Posteriormente la otra copia del gen es inactivada en la misma célula por una segunda mutación. En los retinoblastomas hereditarios (B) todas las células de la retina poseen una copia del gen anormal (que fue heredada a través de la línea germinal). La otra copia normal del gen puede ser inactivada por una mutación somática en cualquier célula de la retina. En ambos casos (hereditario y no hereditario) la inactivación de las dos copias del gen conduce a la formación del tumor.



posteriormente con el aislamiento del gen RB1, responsable de la mayoría de los retinoblastomas, y con el posterior análisis mutacional en material tumoral y en el DNA leucocitario.⁹⁻¹³ En la actualidad hay descritas en diferentes poblaciones más de 200 mutaciones somáticas y germinales que causan la inactivación del gen RB1. Este análisis mutacional ha permitido establecer interesantes relaciones genotipo-fenotipo y las mutaciones descritas se encuentran registradas en una base de datos internacional (RB1 *mutation database*), que permiten al investigador mantenerse actualizado.¹¹⁻¹² Sin embargo, existen observaciones relativamente recientes en el retinoblastoma que obligan a retomarlo como paradigma de estudio en genética y cáncer.

1. Escasa incidencia de tumores primarios dependientes del gen RB1.
 - La caracterización molecular y funcional del gen RB1 y su producto, una proteína de 110 daltons (pRb 110), ha permitido establecer el papel central de ésta en el ciclo celular, diferenciación y apoptosis.^{5-7,9-11} A pesar de este importante papel, las alteraciones del gen RB1 parecen confinadas exclusivamente a tumores primarios de tipo retinoblastoma y a osteosarcomas. Estos últimos de tipo esporádicos y como segundo tumor en pacientes sobrevivientes de retinoblastoma.⁸

2. La correlación fenotipo-genotipo en las mutaciones de *splicing*.
 - Las mutaciones de *splicing* son las que se producen en el sitio de procesamiento del RNAm. Provocan la pérdida de exones completos, parte de ellos o la aparición de secuencias exónicas completas y en consecuencia la aparición de una proteína Rb alterada. Algunos reportes recientes en la literatura han mostrado que estos tipos de mutaciones podrían asociarse con retinoblastomas de baja expresividad, tipo unifocal y de comienzo tardío.¹²⁻¹⁴
3. Ausencia de mutaciones en algunos pacientes con retinoblastoma hereditario.
 - Descartadas la heterogeneidad genética (gen RB2), y aspectos técnicos-metodológicos, existe una proporción de casos con retinoblastomas (20 %) en los que no se han encontrado mutaciones.^{12,14}
4. La incidencia regional de mutaciones.
 - Las mutaciones sin sentido en el gen Rb1 son más frecuentes en países norte-europeos como Alemania y el Reino Unido que en países del sur de Europa como Francia y España en los que existen mayor incidencia de inserciones y deleciones.^{12,15} Se ha sugerido como posible explicación a estas diferencias mutacionales población-dependiente la existencia de posibles afectaciones subyacentes de los diferentes sistemas de repa-

ración de ADN, como el sistema MMR o el conocido DSB. ^{16,17}

5. Regiones cromosómicas de inestabilidad asociada al retinoblastoma.

–La inestabilidad cromosómica es un fenómeno relativamente frecuente en cánceres. ¹⁻³ En el retinoblastoma se han descrito regiones de inestabilidad cromosómica en los cromosomas 1q32, 6p22 y 2p24-25. ¹⁶

Lo interesante de estas observaciones es que algunas de ellas están apuntando hacia posibles candidatos a una tercera mutación en pacientes con retinoblastoma. ¹⁶⁻¹⁸

Desde el punto de vista epidemiológico se ha reportado también un aumento en la prevalencia de los retinoblastomas hereditarios, como consecuencia de la sobrevida alcanzada con los nuevos esquemas de tratamiento y la consiguiente transmisión del gen a su descendencia. ⁴ Un estudio realizado recientemente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) reporta sobrevida global de 100 % en los pacientes en los que se llevó a cabo tratamiento conservador y de 83 % en los que se realizó tratamiento radical. ¹⁹ Se ha comprobado que la conducta reproductiva del paciente con retinoblastoma no está limitada por la patología, al parecer por falta de información, o por una información inadecuada. En esta dirección se requiere con urgencia de la confección de registros hospitalarios de familias con este tumor como mecanismo de control y vigilancia y como

herramienta útil de trabajo para los genetistas en el asesoramiento genético. ²⁰

Con la finalidad de contribuir a dar respuesta a algunas de estas cuestiones, el Grupo de Epidemiología Genética y el Departamento de Oftalmología del INOR se propusieron realizar un estudio genético epidemiológico del retinoblastoma en la población cubana, de forma colaborativa con una institución europea de probado prestigio y experiencia en el tema, que permitirá realizar por primera vez en este medio el análisis de mutaciones germinales en pacientes cubanos con retinoblastoma. Contar con el diagnóstico genético-molecular del retinoblastoma contribuirá a su clasificación más precisa (forma mendeliana vs forma esporádica), a la identificación en las familias de individuos (sanos y no sanos) con riesgos genéticos elevados para la transmisión de la susceptibilidad tumoral, conocer el pronóstico de la enfermedad según la mutación encontrada (correlación fenotipo-genotipo) y sus posibles efectos sobre el tratamiento de elección (conservador o radical).

Se considera que los beneficios logrados con los nuevos esquemas de tratamiento deben ir acompañados de acciones que garanticen la reducción de la incidencia de casos hereditarios y por lo tanto de la mortalidad y morbilidad relacionada con este tipo de cáncer; no sólo por razones de costo-beneficio, ²¹ sino también para elevar la calidad de vida de pacientes y familiares.

Se alerta a todos los especialistas relacionados con la atención a este tipo de paciente a que colaboren con la entidad.

SUMMARY

The retinoblastoma is considered as the paradigm of the hereditary tumor. Some of the characteristics of this tumor that determine the current interest in its study are explained in this paper. Emphasis is made on the fact the benefits attained with the new therapeutic schemes should be accompanied with actions that guarantee the reduction of the incidence of hereditary cases and, therefore, of the related mortality and morbidity for cost-benefit reasons and to increase the quality of life of patients and relatives.

Subject headings: GENES, RETINOBLASTOMA/genetics; DNA MUTATIONAL ANALYSIS; EPIDEMIOLOGIC STUDIES; INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caldas C, Ponder BA. Cancer genes and molecular oncology in the clinic. *Lancet* 1997;349(suppl II):16-8.
2. Haber D, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998;351(suppl II): 1-8.

3. Emery J, Murphy M, Lucassen A. Hereditary cancer the evidence for current recommended mangement. *The Lancet Oncology* 2000; 0:9-16.
4. Alonso J, Pestaña A- Genética y diagnóstico molecular del retinoblastoma. En: Capeans Tomé C. Eds. *Actualización en tumores intraoculares*. Cap 12. Madrid: Tecnimedia Edi SL; 1999.p.173-7.
5. Sellar WR, Kaelin WG. Role of the retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3301-12.
6. Kvitkov K, Schuler-Faccini L. Retinoblastoma. En: *Genetic molecular do Cancer*. Sao Pablo: MSG. Producao Editorial; 2000. p.151-7.
7. Hetchcote HW, Knudson AG. Model for the incidence of embryonal cancers. Applications to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978;75:2453.
8. Knudson AG. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
9. Herwig S, Strauss M. The retinoblastoma protein: a master regulator of cell cycle, differentiation and apoptosis. *Eur J Biochem* 1997; 246(3):581-601.
10. Harbour JW, Dean DC. Rb function in cell cycle regulation and apoptosis. *Nat Cell Biol* 2000;2(4):65-7.
11. Lundberg AS, Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer* 1999;35(14):1886-94.
12. Alonso JA, García Miguel P, Abelairas J, Mendiola M, Sarret E. Spectrum of germline mutations in Spanish retinoblastoma patients: phenotypic and molecular epidemiological implications. *Hum Mut* 2001;17:412-22.
13. <http://www.d-Iohmann.de/Rb/mutations.html> (RB1 gene database).
14. Gallie BL, Campbell CH, Devlin H, Ducckett A, Squire JA. Development basis of retinal-specific induction of cancer by RB mutation. *Cancer Res* 1999;59:17-31-1735.
15. Hooper ML. Is sunlight an etiological agent in the genesis of retinoblastoma. *Br J Cancer* 1999;79:1273-6.
16. Kolodner RD, Marsischky E. Eukariotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Dev Biol* 1999;9:89-96.
17. Ivanov E, Haber J. DNA repair: RAD alert. *Current Biology* 1997;7:492-5.
18. Chen D, Gallie B, Squire JA. Minimal regions of chromosomal imbalance in retinoblastoma detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;129:57-63.
19. Renó J, Puig M, Santos D, Melgares M, Alert J. Modalidades terapéuticas del retinoblastoma en el INOR. *Oncología* 1999;22(Supl 1):91.
20. Ruisánchez N, Álvarez MT, Menéndez I, Ramírez I. Alternativas preventivas en cáncer de mama. *Rev Instit Nacional Cancerol* 2000; 46(4):232-6.
21. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1996;59:301-7.

Recibido: 14 de febrero del 2002. Aprobado 26 de febrero del 2002.

Dra. *Ibis Menéndez*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.