



Hipermetilación del promotor de RASSF1A en tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central

Maria del Mar Inda*, Teresa Tuñón**, Javier S. Castresana*

* Universidad de Navarra ESPAÑA

** Hospital de Navarra ESPAÑA

Resumen

Los tumores cerebrales constituyen la localización más frecuente de tumores cerebrales en niños. Los PNET del sistema nervioso central pueden dividirse en infratentoriales (o meduloblastomas, MB) y supratentoriales (sPNET). Aunque los MB y los sPNET son histológicamente similares, presentan diferente evolución clínica, siendo los sPNET más agresivos. Algunos estudios han sugerido que los MB y los sPNET presentan diferentes alteraciones moleculares. El gen RASSF1A, localizado en 3p21.3, y tipificado como efector de Ras, sufre hipermetilación en múltiples tipos de tumores primarios. A fin de analizar si existen diferencias en el patrón de metilación de RASSF1A entre MB y sPNET, hemos analizado 32 casos de PNET incluidos en parafina (23 MB y 9 sPNET) mediante MSP (PCR específica para metilación). También analizamos la expresión de RASSF1A mediante RT-PCR en cinco líneas celulares de PNET. Todas las líneas celulares mostraron pérdida de expresión de RASSF1A que se correlacionó con la hipermetilación del promotor de RASSF1A. Detectamos metilación de RASSF1A en 19 de 21 casos de MB (91%) y en 5 de 6 sPNET (83%). Aunque la frecuencia de metilación de RASSF1A en MB fue ligeramente superior a la detectada en sPNET, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$). La inactivación de RASSF1A podría ser un evento importante en la tumorigénesis de los PNET del sistema nervioso central. Parece oportuno continuar con estudios de otros genes en series mayores de PNET a fin de explorar con certeza la posibilidad de que MB y sPNET puedan presentar alteraciones genéticas diferentes.

Introducción

Los tumores cerebrales constituyen la localización más frecuente de tumores cerebrales en niños. Los PNET del sistema nervioso central pueden dividirse en infratentoriales (o meduloblastomas, MB) y supratentoriales (sPNET). Aunque los MB y los sPNET son histológicamente similares, presentan diferente evolución clínica, siendo los sPNET más agresivos. Algunos estudios han sugerido que los MB y los sPNET presentan diferentes alteraciones moleculares. El gen RASSF1A, localizado en 3p21.3, y tipificado como efector de Ras, sufre hipermetilación en múltiples tipos de tumores primarios.

Material y Métodos

A fin de analizar si existen diferencias en el patrón de metilación de RASSF1A entre MB y sPNET, hemos analizado 32 casos de PNET incluidos en parafina (23 MB y 9 sPNET) mediante MSP (PCR específica para metilación). También analizamos la expresión de RASSF1A mediante RT-PCR en cinco líneas celulares de PNET.

Resultados

Todas las líneas celulares mostraron pérdida de expresión de RASSF1A que se correlacionó con la hipermetilación del promotor de RASSF1A. Detectamos metilación de RASSF1A en 19 de 21 casos de MB (91%) y en 5 de 6 sPNET (83%). Aunque la frecuencia de metilación de RASSF1A en MB fue ligeramente superior a la detectada en sPNET, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$).



Figura 1 - Estudio del gen RASSF1A. A) Expresión de RASSF1A en líneas celulares de PNET, mediante RT-PCR. B) Hipermetilación del promotor de RASSF1A en meduloblastomas y PNET supratentoriales.

Conclusiones

La inactivación de RASSF1A podría ser un evento importante en la tumorigénesis de los PNET del sistema nervioso central. Parece oportuno continuar con estudios de otros genes en series mayores de PNET a fin de explorar con certeza la posibilidad de que MB y sPNET puedan presentar alteraciones genéticas diferentes.

Bibliografía

- Nicholson, J.C., et al., Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. *Br J Cancer*, 1999. 80(9): p. 1322-31.
- Russo, C., et al., Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*, 1999. 86(2): p. 331-9.
- Inda, M.M., et al., PTEN and DMBT1 homozygous deletion and expression in medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Oncol Rep*, 2004. 12(6): p. 1341-7.
- McComb, R.D. and P.C. Burger, Pathologic analysis of primary brain tumors. *Neurol Clin*, 1985. 3(4): p. 711-28.
- Dammann, R., et al., Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet*, 2000. 25(3): p. 315-9.
- Harada, K., et al., Aberrant promoter methylation and silencing of the RASSF1A gene in pediatric tumors and cell lines. *Oncogene*, 2002. 21(27): p. 4345-9.
- Dammann, R., T. Takahashi, and G.P. Pfeifer, The CpG island of the novel tumor suppressor gene RASSF1A is intensely methylated in primary small cell lung carcinomas. *Oncogene*, 2001. 20(27): p. 3563-7.
- Agathangelou, A., et al., Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours. *Oncogene*, 2001. 20(12): p. 1509-18.
- Lo, K.W., et al., High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*, 2001. 61(10): p. 3877-81.
- Burbee, D.G., et al., Epigenetic inactivation of RASSF1A in lung and breast cancers and malignant phenotype suppression. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(9): p. 691-9.
- Morrissey, C., et al., Epigenetic inactivation of the RASSF1A 3p21.3 tumor suppressor gene in both clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2001. 61(19): p. 7277-81.
- Ehrlich, M., et al., Hypomethylation and hypermethylation of DNA in Wilms tumors. *Oncogene*, 2002. 21(43): p. 6694-702.
- Ehrlich, M., DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene*, 2002. 21(35): p. 5400-13.
- Herman, J.G., et al., Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(18): p. 9821-6.
- Fan, X., et al., PTEN, DMBT1, and p16 alterations in diffusely infiltrating astrocytomas. *Int J Oncol*, 2002. 21(3): p. 667-74.
- Li, L.C. and R. Dahiya, MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics*, 2002. 18(11): p. 1427-31.

17. Waha, A., et al., Epigenetic silencing of the HIC-1 gene in human medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003. 62(11): p. 1192-201.
18. Ebinger, M., et al., Promoter methylation pattern of caspase-8, P16INK4A, MGMT, TIMP-3, and E-cadherin in medulloblastoma. *Pathol Oncol Res*, 2004. 10(1): p. 17-21.
19. Fruhwald, M.C., et al., Aberrant promoter methylation of previously unidentified target genes is a common abnormality in medulloblastomas--implications for tumor biology and potential clinical utility. *Oncogene*, 2001. 20(36): p. 5033-42.
20. Fruhwald, M.C., et al., Aberrant hypermethylation of the major breakpoint cluster region in 17p11.2 in medulloblastomas but not supratentorial PNETs. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001. 30(1): p. 38-47.
21. Lee, M.G., et al., Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A in human bladder carcinoma. *Cancer Res*, 2001. 61(18): p. 6688-92.
22. Liu, L., et al., Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene*, 2002. 21(44): p. 6835-40.
23. Horiguchi, K., et al., Epigenetic inactivation of RASSF1A candidate tumor suppressor gene at 3p21.3 in brain tumors. *Oncogene*, 2003. 22(49): p. 7862-5.
24. Lusher, M.E., et al., Biallelic epigenetic inactivation of the RASSF1A tumor suppressor gene in medulloblastoma development. *Cancer Res*, 2002. 62(20): p. 5906-11.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28