

La citogenética molecular en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de neoplasias dermatológicas

El cáncer se puede entender como el resultado de dos procesos sucesivos: la proliferación incontrolada de un grupo de células que forma un tumor o neoplasia, y la posterior adquisición, por parte de estas células, de la capacidad invasiva que les permitiría migrar desde su lugar de origen a otros tejidos u órganos. Hoy se reconoce que esta transformación neoplásica constituye el resultado de una cascada de eventos moleculares que conlleva una pérdida, a nivel celular, del control normal de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular, así como de las interacciones normales de la célula alterada con el microambiente en el que se encuentra; en este proceso, las alteraciones genéticas juegan un papel clave. Hoy sabemos que la presencia de determinadas alteraciones cromosómicas aporta información relevante con valor diagnóstico y pronóstico, tanto en neoplasias hematológicas como en tumores sólidos, sarcomas y melanomas, entre otros. El conocimiento de las alteraciones cromosómicas en un determinado tumor permite hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad, valorar la reacción al tratamiento y ha-

cerle seguimiento a la enfermedad residual. Por ello, cada vez en más protocolos clínicos, las decisiones terapéuticas están basadas en el análisis genético de las células neoplásicas.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica algunas neoplasias atendiendo, entre otros, a los criterios genéticos. De hecho, distintos subtipos de leucemias, linfomas y sarcomas se encuentran asociados a diferentes anomalías genéticas y a un pronóstico específico. Así, cada día son más conocidas las alteraciones citogenéticas responsables de la transformación neoplásica y los mecanismos moleculares

que subyacen. Por ejemplo, los reordenamientos $t(8;14)$, $t(14;18)$ y $t(11;14)$ se encuentran asociados a los linfomas de Burkitt, folicular y del manto, respectivamente, y han permitido identificar los oncogenes implicados en estas enfermedades, *CMYC*, *BCL2* y *CCDN1*. De la misma manera, la identificación de alteraciones cromosómicas en las neoplasias dermatológicas resulta clave para una correcta clasificación del tumor y, por lo tanto, para la elección del protocolo terapéutico. En esta línea, el melanoma es el principal tumor sólido en dermatología en el cual el análisis genético y molecular está permitiendo identificar varias

"Así, cada día son más conocidas las alteraciones citogenéticas responsables de la transformación neoplásica, y los mecanismos moleculares que subyacen."

anomalías específicas con valor pronóstico que condicionan el tratamiento en este tipo de pacientes. De todos los fármacos ensayados hasta el momento en pacientes con melanoma metastásico, los que han conseguido mejores resultados son los inhibidores de la mutación V600E de BRAF (presente en la mitad de los casos de melanoma), los inhibidores de la actividad tirosin-cinasa de c-KIT (mutación que comprende 6 a 7 % de los melanomas en la población caucásica pero que constituye el subtipo más común en la población asiática) y los anticuerpos anti-CTLA-4 (mutación presente en 4 % de los melanomas), inhibidores de los mecanismos de inmunotolerancia. Asimismo, el uso de técnicas como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) ha permitido el diagnóstico diferencial entre lesiones melanocíticas benignas y el melanoma maligno mediante el análisis del número de copias de los genes *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), *CCDN1* (11q13), *IGH* (14q32) y *KIT* (4q12). En este sentido, el diagnóstico diferencial del melanoma metastásico es de especial relevancia en este caso y su diagnóstico precoz determina de manera importante el pronóstico del paciente. En la actualidad, disponemos de una gran variedad de técnicas encaminadas al análisis y caracterización de las alteraciones cromosómicas presentes en diferentes tipos de neoplasias dermatológicas, desde técnicas clásicas de bandeo (citogenética convencional) las cuales permiten detectar alteraciones mayores de 10 MB, hasta técnicas de ultrasecuenciación que permiten detectar mutaciones debidas a un cambio de una sola base. Una de las técnicas más utilizadas en la rutina clínica oncológica es la FISH, técnica de citogenética molecular dotada de gran

sensibilidad que permite la detección y localización de secuencias específicas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en estructuras morfológicamente conservadas, por medio de la utilización de sondas dirigidas a la alteración genética diana. No obstante, para su óptima aplicación este método requiere de la participación de profesionales muy especializados en genética oncológica en los laboratorios de referencia con mucha experiencia en la interpretación de pruebas de genética molecular que garanticen una mayor seguridad en el diagnóstico del paciente. En resumen, el descubrimiento de nuevos genes que participan en la génesis y progresión tumoral, permitirá conocer mejor la biología del tumor y hará posible el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Los nuevos análisis genéticos mejorarán significativamente la precisión diagnóstica y permitirán el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de neoplasias dermatológicas.

Roberto Jaramillo Velásquez, MD

Médico especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica; director de la Unidad de Diagnóstico Hemato-Oncológico, Hemato-Oncólogos, S.A., Cali, Colombia; docente, especialización de Hematología y Oncología, Universidad Libre, Cali, Colombia

José María Sayagués Manzano, Ph.D.

Servicio General de Citometría, Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer, Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca, España