

Genética del carcinoma medular de tiroides

LLUÍS FORGA LLENAS

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

GENETICS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Medullary thyroid carcinoma (MTC) can be sporadic or hereditary. The hereditary form of MTC is classified as multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). MEN 2 syndromes are caused by germinal mutations in the RET proto-oncogene. The RET gene includes 21 exons and encodes a plasma membrane-bound tyrosine kinase enzyme, the RET receptor. The peculiarity of this disease lies in the possibility of establishing genotype-phenotype correlations.

Distinct RET codon mutations give rise to the different MEN 2 syndromes, traditionally classified as MEN 2A, MEN 2B and familial MTC. In the last few years, a new classification has been suggested, based on biologic tumoral aggressiveness, in which RET mutations are stratified into three levels of risk.

In this review, we explain the physiological and pathological features of the RET gene, genotype-phenotype correlations (both traditional and the new risk classification), the elements that may modify this relationship (such as single nucleotide polymorphisms), suggested clinical decision-making in MTC and genetically-based treatment.

Key words: Medullary thyroid carcinoma. MEN 2A (multiple endocrine neoplasia type 2). RET gene. Genotype-phenotype correlation.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) puede presentarse en forma esporádica o familiar, en cuyo caso se integra en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). La NEM 2 se origina como consecuencia de mutaciones germinales en el gen *RET*. Este gen incluye 21 exones y codifica el receptor RET, un receptor de membrana citoplasmática con actividad tirosinacinasasa. La peculiaridad de esta alteración reside en la posibilidad de establecer una relación genotipo-fenotipo. Las distintas mutaciones en los codones del gen *RET* dan lugar a diversos cuadros clínicos, etiquetados clásicamente como NEM 2A, NEM 2B y CMTF (CMT familiar). En los últimos años se ha añadido una nueva clasificación en función de la agresividad del comportamiento tumoral, en la que se distinguen 3 niveles de riesgo. En la presente revisión exponemos las características fisiológicas y patológicas del gen *RET*, la relación genotipo-fenotipo tanto clásica como por grados de agresividad, los elementos posiblemente modificadores en esa relación (polimorfismos de un único nucleótido), la actitud a adoptar ante el CMT y el tratamiento recomendado según las características genéticas.

Palabras clave: Carcinoma medular de tiroides. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) Gen *RET*. Relación genotipo-fenotipo.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el carcinoma medular de tiroides (CMT) representa sólo entre el 5 y el 10% de todos los carcinomas de tiroides¹, ha concitado el interés de clínicos y básicos por sus características especiales². Fue descrito por primera vez en 1959 por Hazard et al³. Se origina a partir de las células parafoliculares (células C) del tiroides que derivan embriológicamente de la cresta neural⁴. Se estima que el 25% de los casos son familiares, y forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) y el 75% son esporádicos. En Navarra hemos recogido 34 casos desde 1976, lo que representa el 5% del total de nuestra serie de cánceres tiroideos. El CMT de la NEM 2 generalmente es bilateral y multicéntrico, mientras que el esporádico suele ser unilateral y con un solo foco. En este contexto, la hiperplasia de células C se considera un precursor de CMT en los pacientes con enfermedad familiar⁵.

Para los clínicos, el interés de la genética en el CMT reside en la posibilidad de predecir la evolución y el pronóstico en una familia afecta de NEM 2 e incluso en un caso esporádico, basado en la relación genotipo-fenotipo entendida como la asociación entre mu-

Correspondencia: Dr. L. Forga Llenas.
 Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.
 Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.
 Correo electrónico: lforgal@medynet.com

Manuscrito recibido el 1-4-2006 y aceptado para su publicación el 4-12-2006.

taciones germinales o somáticas en ciertos codones con datos específicos de la enfermedad (edad de comienzo, expresividad de otros tumores endocrinos diferentes del CMT, etc.)².

En la presente revisión, describiremos los datos de que disponemos actualmente sobre la genética del CMT tanto esporádico como familiar, deteniéndonos especialmente en las relaciones que pueden establecerse entre las alteraciones genéticas y las características clínicas.

PROTOONCOGÉN RET

El gen *RET* (*REarranged during Transfection*) se halla localizado en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, cerca del centrómero e incluye 21 exones. Codifica el receptor RET, una proteína ubicada en la membrana citoplasmática y con actividad tirosinacinasasa⁴.

RET se expresa en células neurales y neuroendocrinas, incluidas las células C tiroideas, las de médula adrenal, ganglios simpáticos, parasimpáticos y de colon, células del tracto urogenital y paratiroides derivadas de los arcos branquiales⁶.

La proteína RET consiste en un péptido señal N-terminal, una región extracelular que contiene un dominio *cadherin-like*, una zona de fijación del calcio y un dominio rico en cisteína, un dominio transmembrana y 2 dominios tirosinacinasasa intracelulares. Hay 3 isoformas del *RET* que desempeñan papeles distintos en la diferenciación tisular embrionaria. Hasta ahora, se han identificado 4 ligandos distintos para el receptor RET y 4 correceptores, llamados receptores alfa de la familia GFR (receptores de la familia GDNF) numerados del 1 al 4 (fig. 1)⁷. Se ha demostrado que los ligandos GDNF (factor neurotrófico derivado de la lí-

nea de células gliales), neurturina, persepina y artemina, interactúan preferencialmente con GFR α 1, GFR α 2, GFR- α 3 y GFR- α 4, respectivamente⁴. Un ligando se une a 2 moléculas de correceptor y el complejo resultante enlaza 2 receptores RET, lo que genera su activación por dimerización, tal como se muestra en la figura 1. Dicha activación provoca la autofosforilación de una de las tirosinas del dominio intracelular del receptor.

El análisis de posibles mutaciones en el gen *RET* se ha convertido en un elemento fundamental para estudiar el CMT, porque permite distinguir entre formas esporádicas y familiares, identifica qué miembros de la familia están en riesgo de presentar CMT, revela el riesgo de padecer otros tumores (suprarrenales, paratiroides, neurinomas) y, mediante las relaciones genotipo-fenotipo, puede permitir conocer las características fenotípicas de algunas mutaciones.

GENÉTICA DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

En el CMT esporádico se han hallado mutaciones somáticas en el gen *RET* en el 23-69% de los tejidos tumorales⁸. La mutación más frecuente es M918T, en el exón 16, que representa del 25 al 33% del total¹. Se considera que esta mutación se asocia a un comportamiento más agresivo⁹. Otras mutaciones que implican un único cambio de aminoácido, más raras, se han detectado en distintos exones del *RET*, en los codones 608, 611, 618, 629, 630, 634, 639, 641, 768, 804, 883 y 922^{1,4}. También se han descrito dobles (V591I + M918T) y hasta triples (G911D + M918T + E921K) mutaciones⁸.

En los últimos años se está estudiando el posible papel que los llamados *single-nucleotide polymorphisms* (SNP) en el gen *RET* pueden ejercer en el comportamiento tumoral. Los SNP son polimorfismos de un único nucleótido que pueden alterar la función del *RET* al actuar como alelos de baja penetrancia para la susceptibilidad a un tumor y/o su progresión. Este tema pertenece todavía al campo de la especulación y la investigación, y se aplica tanto al CMT esporádico como al familiar. En lo referente a los CMT esporádicos, se ha considerado que están implicados los polimorfismos exónicos A45A, G691S, L769L, S836S y S904S y también intrónicos IVS1-126 G>T y IVS14-24 G>A¹⁰⁻¹⁴ en el gen *RET*, aunque distintas publicaciones¹³ han mostrado resultados controvertidos sobre sus efectos. Además se ha planteado que polimorfismos comunes en cualquiera de los genes que codifican los distintos componentes posibles del complejo del receptor RET pueden modificar su funcionamiento, por lo que también se ha investigado los polimorfismos en los iniciadores o ligandos del RET, y se ha descrito algunos de ellos: GFR α 1-193 C>G y 537 T>C, GFR α 1: STOP +946 C>G y ARTN: START-797 A>T. Con respecto a estos SNP, también se han hallado

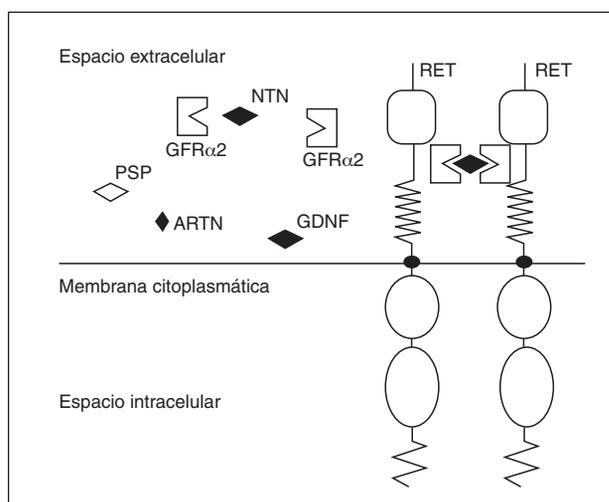


Fig. 1. Ligandos del RET y forma de activación. ARTN: artemina; GFR: receptores de la familia GDNF; GDNF: factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales; NTN: neurturina; PSP: persepina. Modificado de Capes-Davis et al⁷.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774533>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774533>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)