



## REVIEW ARTICLE

# The study of DNA methylation in urological cancer: Present and future<sup>☆</sup>

G. Andrés<sup>a</sup>, N. Ashour<sup>b</sup>, M. Sánchez-Chapado<sup>c</sup>, S. Ropero<sup>b</sup>, J.C. Angulo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario de Getafe, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Getafe, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

Received 6 March 2013; accepted 15 March 2013

Available online 5 October 2013

### KEYWORDS

Epigenetics;  
DNA methylation;  
Methylation-specific  
polymerase chain  
reaction;  
Bladder cancer;  
Prostate cancer;  
Renal cancer;  
Testicular cancer

### Abstract

**Objectives:** We have synthesized the principal advances in the field of the study of epigenetics and specifically DNA methylation regarding the diagnosis of urological neoplasms.

**Acquisition of evidence:** Review of the literature (PubMed, MEDLINE y COCHRANE) on the study of DNA methylation in urological neoplasms (prostate cancer, bladder cancer, renal cancer and testicular cancer), considering all the studies published up to January 2013.

**Synthesis of evidence:** It was possible to determine the state of methylation of many genes in our tumor samples. When these were compared with healthy tissue samples, it was possible to define the specific aberrant methylation patterns for each type of tumor. The study and definition of specific abnormal methylation patterns of each type of tumor are a tool having potential utility for diagnosis, evaluation, prediction of prognosis and treatment of the different forms of genitourinary cancer. The analysis of gene methylation in urine after micturition or post-prostatic massage urine, semen, in the wash plasma or fluid from prostatic biopsies may allow early detection of bladder, prostate, renal and testicular cancer. In each one of the neoplasms, an epigenetic signature that may be detected in the DNA has been identified, obtained from very scarce or not at all invasive specimens, with potential in the diagnosis and evaluation of prognosis. Validation of these studies will confirm the accuracy, effectiveness and reproducibility of the results available up to now. Criteria have still not been developed that determine if a gene panel provides sufficient information in the health care practice to guide an unequivocal diagnosis or therapeutic conduct. More studies are needed to compare sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the test in each case. Multicenter studies analyzing the real reproducibility of these results in a clinical setting also do not exist.

**Conclusions:** The study of aberrant DNA methylation in biological specimens of patients has an enormous potential for the early diagnosis and screening of genitourinary neoplasms. A larger

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Andrés G, Ashour N, Sánchez-Chapado M, Ropero S, Angulo J. El estudio de la metilación del ADN en el cáncer urológico: presente y futuro. Actas Urol Esp. 2013;37:368–375.

\* Corresponding author.

E-mail address: [jangulo@futurnet.es](mailto:jangulo@futurnet.es) (J.C. Angulo).

**PALABRAS CLAVE**

Epigenética;  
Metilación de ADN;  
Reacción en cadena  
de la polimerasa  
específica para  
metilación;  
Cáncer de vejiga;  
Cáncer de próstata;  
Cáncer renal;  
Cáncer testicular

number of studies is needed to be able to define the series of genes that would mean unequivocal signatures of malignancy. This methodology also has potential when defining prognostic groups and potential of response to different therapies.

© 2013 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**El estudio de la metilación del ADN en el cáncer urológico: presente y futuro****Resumen**

**Objetivos:** Realizar una síntesis de los principales avances en el campo del estudio de la epigenética y concretamente la metilación de ADN respecto al diagnóstico de las neoplasias urológicas.

**Adquisición de evidencia:** Revisión de la literatura (PubMed, Medline y Cochrane) sobre el estudio de la metilación del ADN en neoplasias urológicas (cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal y cáncer testicular) teniendo en cuenta todos los estudios publicados hasta enero de 2013.

**Síntesis de evidencia:** Resulta posible determinar el estado de metilación de un gran número de genes en muestras de tumores, que al compararlo con muestras de tejido sano permite la definición de patrones de metilación aberrantes específicos para cada tipo de tumor. El estudio y la definición de patrones de metilación anómala específicos de cada tipo de tumor es una herramienta de potencial utilidad para el diagnóstico, evaluación, predicción de pronóstico y tratamiento de las diferentes formas de cáncer genitourinario. El análisis de la metilación de genes en la orina, tras la micción o masaje prostático, el semen, el plasma o el líquido de lavado de biopsias prostáticas puede permitir la detección precoz del cáncer vesical, prostático, renal y testicular. En cada una de las neoplasias se ha identificado una firma epigenética que puede detectarse en ADN obtenido de muestras muy escasamente o nada invasivas, con potencial en el diagnóstico y en la evaluación de pronóstico. La validación de estos estudios confirmará la precisión, efectividad y reproducibilidad de los resultados de los que se dispone hasta el momento. No están aún desarrollados criterios que determinen que un panel de genes sea lo suficientemente informativo en la práctica asistencial como para guiar un diagnóstico inequívoco o una conducta terapéutica. Se requiere un mayor número de estudios para contrastar en cada caso la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de la prueba. Tampoco existen estudios multicéntricos que analicen la reproducibilidad real de estos resultados en un entorno clínico.

**Conclusiones:** El estudio de la metilación aberrante del ADN en muestras biológicas de pacientes tiene enorme potencial para el diagnóstico precoz y cribado de las neoplasias genitourinarias. Se necesita un mayor número de estudios que permitan definir baterías de genes que supongan firmas inequívocas de malignidad. Esta metodología tiene también potencial a la hora de definir grupos pronóstico y potencial de respuesta a diferentes terapias.

© 2013 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

All genitourinary tract cancers comprise one of the highest prevalence groups in the world.<sup>1</sup> Among them, prostate cancer (PCa) is the most common solid malignancy in men, outnumbering lung and colorectal cancer cases, and it is the second most frequent cause of cancer death. Bladder cancer (BCa) is the ninth most frequent malignancy and the third leading cause of death in patients older than 802. Renal cell cancer (RCC) makes up about 2–3% of all adult malignancies with 20–30% of patients with metastasis at the time of diagnosis, and testicular cancer is the most frequent solid malignancy in young men.

Current methods for diagnosing and treating genitourinary tract tumors have considerably improved the prognosis and survival of patients. In particular, using PSA and biopsies for PCa, cytologies and cystoscopies for BCa and the growing number of imaging tests for renal cancer have been

responsible for a migration of these diseases into early stages and a clear improvement in the prognosis in terms of survival.<sup>2</sup> Nevertheless, this attitude is not without risk, and fear of overtreatment, as well as increased morbidity, represent a challenge when selecting those candidates for treatment.

Researchers have traditionally focused on studying genetic disorders (mutations, translocations, chromosomal disorders) associated with the development of cancer. Nonetheless, we now know that carcinogenesis is a consequence of both genetic and epigenetic disorders. Over recent years, interest and knowledge about epigenetic modifications associated with the development of genitourinary cancer have increased. Such advances provide an interesting scenario for early diagnosis, for knowing the prognosis of these patients and for designing the best treatment for these tumors. The possibility of determining these epigenetic modifications with minimally invasive methods, such

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3845489>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3845489>

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