

Expresión de STAT3 y respuesta a pirimetamina en un glioblastoma

STAT3 expression and pyrimethamine response in a glioblastoma

► Andrés Felipe Cardona^{1,3}, Andrés Quintero^{4,5}, Nicolás Useche^{1,6}, Sonia Bermúdez^{1,6}, Enrique Jiménez^{1,4,5}, Fernando Hakim^{1,4,5}, León Darío Ortiz⁷

¹Unidad Funcional Neurooncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
²Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.
⁴Departamento de Neurocirugía, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).
⁵Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
⁶Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
⁷Departamento de Oncología, Grupo Neurooncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

Se presentan los hallazgos imaginológicos de una mujer de 40 años con un glioblastoma (GB) en progresión después de alcanzar un intervalo libre de actividad tumoral de 13 meses, tras finalizar la plataforma propuesta por Stupp y colaboradores. La genómica basal documentó la presencia de la mutación IDH1^{R132H}, la metilación del promotor de la MGMT y una alta expresión de PDFGR. Bajo un posible perfil de expresión proneural, se inició tratamiento con temozolamida metronómica más bevacizumab, alcanzando la respuesta parcial. Luego de ocho meses, se evidenció un claro patrón de compromiso difuso en relación con un consumo mayor de esteroides por deterioro clínico. Se desestimó el uso de otros agentes de quimioterapia en combinación con el antiangiogénico y se inició pirimetamina (75 mg cada día y suplemento de folato) más bevacizumab (dosis convencionales), logrando una disminución significativa del área de realce y de la alteración de la señal circundante al tumor. Estos hallazgos imaginológicos se tradujeron en un beneficio clínico que permitió un incremento ponderal

del 30% en la Escala de Karnofsky (basal antes del inicio del antiparasitario del 50%).

Hace más de una década, se reconoció la importancia del microambiente circundante al GB, que regula e impacta un sinnúmero de genes relacionados con la sensibilidad y resistencia a diversos agentes terapéuticos. Hace poco, Cooper y colaboradores notaron que los GB de patrón no mesenquimal se hacen transcripcionalmente similares a las neoplasias más agresivas al incrementar los niveles de necrosis, manifestación notable después de la progresión al bevacizumab. Tales alteraciones suelen estar asociadas a la elevada expresión del C/EBP- β y C/EBP- δ en las células hipóxicas

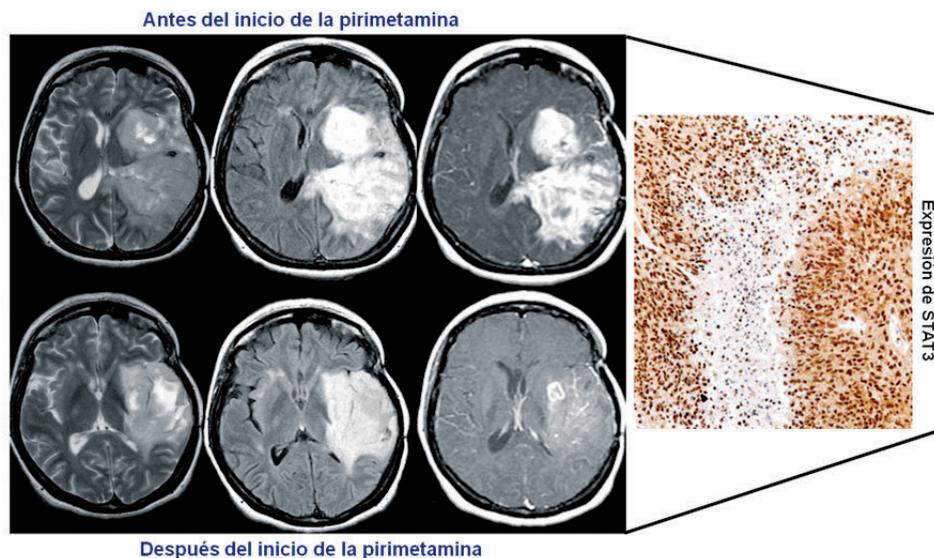


Figura 1. Cortes axiales con información T2, FLAIR y T1 con contraste antes y después de pirimetamina. Comparativamente, se aprecia disminución en el tamaño de la masa, especialmente notorio en la región periventricular y el esplenio del cuerpo caloso. Reducción en el realce con el contraste y en el efecto de masa sobre los ventrículos, con corrección en la desviación de la línea media. Aumento en las áreas de necrosis intratumoral como probable respuesta parcial al tratamiento.

del nicho perinecrotico. Estos dos factores se asocian fuertemente con la expresión de STAT3¹.

Previamente, Takakura y otros encontraron que la pirimetamina modula las vías de señalización dependientes de la STAT². Siguiendo esta línea, varios grupos han propuesto el uso de inhibidores de la STAT3 para reducir la resistencia a la temozolamida disminuyendo la expresión de la MGMT³⁻⁵, al igual que tras el uso del bevacizumab. Bajo la presunción de que la STAT3 pudo reprogramar el patrón proneural del caso descrito

siguiendo un linaje mesenquimal aberrante, se probó la expresión proteica de este gen, que resultó positiva en el tejido basal (*mouse monoclonal antiphospho-Stat3, Tyr705*), motivo por el que la paciente recibió la pirimetamina sin complicaciones y con eficacia (intervalo libre de progresión: 4,4 meses).

En el futuro, veremos el uso de nuevos compuestos dirigidos contra la STAT3 que permitirán, como los inhibidores de MET, revertir la resistencia adquirida al bevacizumab en los pacientes con gliomas de alto grado⁶⁻⁸.

Referencias

1. Cooper LA, Gutman DA, Chisolm C, Appin C, Kong J, Rong Y, et al. The tumor microenvironment strongly impacts master transcriptional regulators and gene expression class of glioblastoma. *Am J Pathol.* 2012;180(5):2108-19.
2. Takakura A, Nelson EA, Haque N, Humphreys BD, Zandi-Nejad K, Frank DA, et al. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways. *Hum Mol Genet.* 2011;20(21):4143-54.
3. Kohsaka S, Wang L, Yachi K, Mahabir R, Narita T, Itoh T, et al. STAT3 inhibition overcomes temozolomide resistance in glioblastoma by downregulating MGMT expression. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(6):1289-99.
4. Chen M, Osman I, Orlow SJ. Antifolate activity of pyrimethamine enhances temozolomide-induced cytotoxicity in melanoma cells. *Mol Cancer Res.* 2009;7(5):703-12.
5. Giammarioli AM, Maselli A, Casagrande A, Gambardella L, Gallina A, Spada M, et al. Pyrimethamine induces apoptosis of melanoma cells via a caspase and cathepsin double-edged mechanism. *Cancer Res.* 2008;68(13):5291-300.
6. Bid HK, Oswald D, Li C, London CA, Lin J, Houghton PJ. Antiangiogenic activity of a small molecule STAT3 inhibitor LLL12. *PLoS One.* 2012;7(4):e35513.
7. De Groot JF, Liang J, Kong LY, Wei J, Piao Y, Fuller G, et al. Modulation of antiangiogenic resistance: Targeting the JAK/STAT3 pathway in glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 2011).
8. Parsa AT. A newly identified transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumors: potential targets for therapeutic intervention. *World Neurosurg.* 2010;73(5):424.