



## Mutaciones en los genes PIK3c2B, ERBB3, KIT y MLH1 se correlaciona con la resistencia al uso de temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado

»León Darío Ortiz Gómez<sup>1,2</sup>  
»Ronald Guillermo Peláez<sup>3</sup>  
»Heidi Johana Contreras<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Graduados, Doctorado Ciencias de la Salud, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Ciencias Farmacéuticas y Ciencias de la Salud, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Investigaciones Ciencias Farmacéuticas, Universidad CES, Medellín, Colombia

**Introducción:** el tratamiento en los pacientes con gliomas de alto grado incluye radioterapia y temozolomida. La temozolomida metila las guaninas del ADN, lo cual conlleva a errores de apareamiento entre la guanina y la citosina, cambiándose esta última por timina, lo cual activa el sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (DNA mismatch repair-MMR), el cual repara solo la cadena con la timina, dejando intacta la que tiene la guanina metilada. Estos errores generan apoptosis celular en las células cancerígenas. No obstante, algunos pacientes no responden a la temozolomida, ya que tienen un mecanismo de reversión de la metilación mediante la enzima O6-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT). La transcripción

del gen que codifica para la proteína MGMT está regulado por la metilación de su promotor. Los promotores metilados bloquean la producción de la enzima, mientras los no metilados favorecen su transcripción. Este biomarcador se ha utilizado como un factor pronóstico en los pacientes en tratamiento con temozolomida, esperándose que los pacientes que no producen la enzima respondan al tratamiento. Sin embargo, no todos los pacientes responden de forma similar, lo cual sugiere que deben existir otros genes involucrados con la resistencia a la temozolomida.

**Objetivos:** identificar los genes asociados con la resistencia a temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado mediante el perfilamiento

**Autor para correspondencia:** León Darío Ortiz Gómez

**Correo electrónico:** leonortizgomez@gmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

de genes asociados con cáncer.

**Metodología:** se captó un grupo de 31 pacientes con gliomas de alto grado, a los cuales se les realizó la caracterización clínica, imagenológica y patológica. Se realizó el secuenciamiento de 324 genes relacionados con diferentes tipos de cáncer y posteriormente se realizó un análisis estadístico para determinar los genes que más se relacionaban con la resistencia al tratamiento. Finalmente, se realizó un análisis bioinformático para determinar el efecto de las mutaciones en los genes e identificar las rutas metabólicas afectadas en estos pacientes.

**Resultados:** según los análisis estadísticos se encontró que los genes que más se relacionaron con la resistencia al tratamiento con temozolomida en los pacientes con gliomas de alto grado fueron: PIK3C2B (HR: 13.81, IC95 % 2.25-84.45,  $p= 0.000$ ); ERBB3 (HR: 3.87, IC95 % 1.06-14.04,  $p= 0.001$ ); KIT (HR: 3.98, IC95 %

1.20-13.18,  $p= 0.002$ ) y MLH1 (HR: 3.52, IC95 % 0.95-13.09,  $p= 0.06$ ). Adicionalmente se encontró que con estas mutaciones posiblemente se altera la vía metabólica PI3K-AKT-mTOR y el sistema de reparación MMR.

**Conclusiones:** con los resultados obtenidos en este estudio, se puede sugerir la búsqueda de mutación en los PIK3C2B, ERBB3, KIT y MLH1, que en conjunto con la información suministrada sobre la metilación del promotor del gen que codifica para la MGMT, nos ayude a tener argumentos más precisos para sugerir el pronóstico que tendrán los pacientes con gliomas de alto grado que son tratados con temozolomida.

**Palabras clave:**

PIK3c2B; gliomas; temozolomida; resistencia. aleatoria del tratamiento se decidió realizar un puntaje de propensión (PS) para reducir el sesgo de selección. Se estableció la fecha del inicio de quimioterapia neoadyuvante como el momento