

**COMPARACIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA ENTRE
TUMORES DE ORIGEN COLORRECTAL Y SUS CORRESPONDIENTES
METÁSTASIS HEPÁTICAS**

Miriam López Gómez*, Paloma Cejas, Enrique Casado*, Jaime Feliu****

*** Hospital Universitario Infanta Sofía, SS Reyes, Madrid**

**** Hospital Universitario La Paz, Madrid.**

Presentación del problema

- 40 % de pacientes con CCR → metástasis hepáticas
- Selección del tratamiento en enfermedad metastásica:
 - Ausencia de factores predictivos y pronósticos fiables
 - Estudio molecular de la tumoración primaria
 - Desarrollo de metástasis → proceso dinámico → diferencias biológicas → resistencias farmacológicas



- ¿Perfil de expresión génica de la metástasis refleja fielmente el del primario?
 - Escasos genes estudiados (via EGFR → KRAS, BRAF, PIK3CA).
- ¿Cambios de expresión molecular modifican la sensibilidad a los tratamientos?
- ¿Es correcto decidir el tratamiento de la enfermedad metastásica utilizando información molecular de la tumoración primaria?



Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

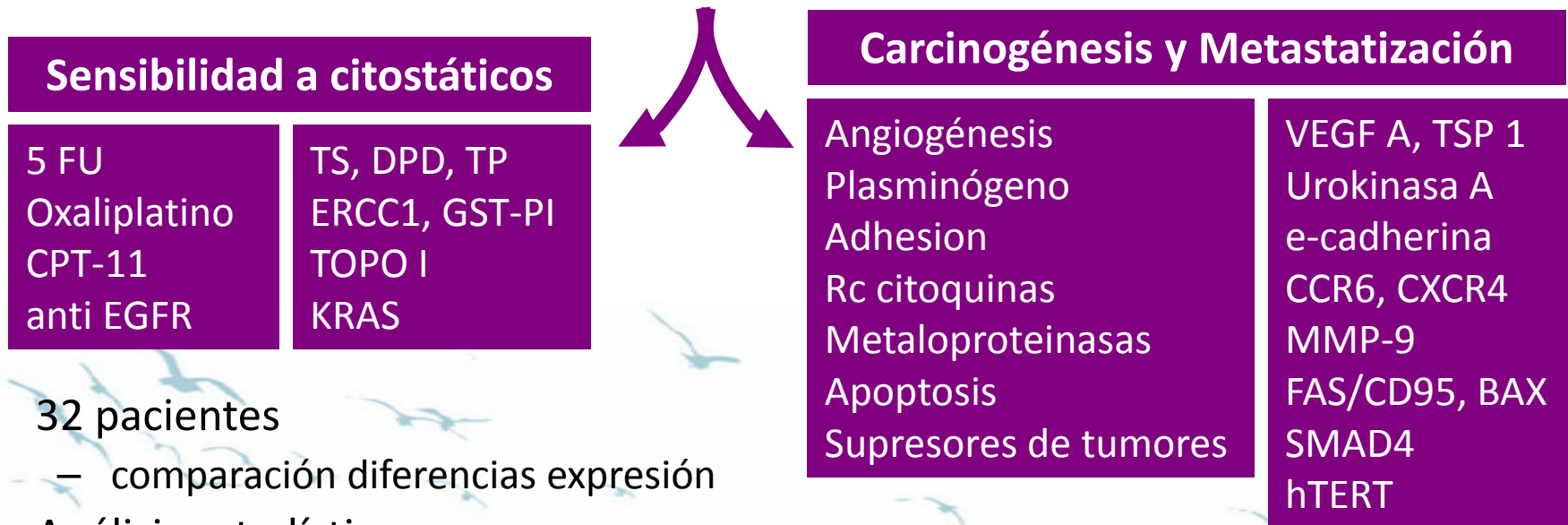
- **H0:** La expresión de algunos marcadores moleculares detectados mediante qRT-PCR en el tumor primario y en su metástasis hepática no presenta diferencias significativas.
- **H1:** La expresión de algunos marcadores moleculares detectados mediante qRT-PCR en el tumor primario y en su metástasis hepática presenta diferencias significativas.

Objetivos principales:

- Comparar el perfil de expresión de algunos genes involucrados en la sensibilidad/resistencia al tratamiento antineoplásico y en el proceso de carcinogénesis y metastatización.
- Comprobar si la expresión génica del primario es completamente extrapolable a la de las metástasis.

Material y método

- 121 pac. CA CR con metástasis hepáticas resecaadas (1990-2010).
- Muestras parafinadas de primario y metástasis
- Identificación de 18 genes qtPCR (TLDA)
- 3 genes housekeeping (GAPDH, B2M, PSMB4) para normalizar resultados



- 32 pacientes
 - comparación diferencias expresión
- Análisis estadístico:
 - Diferencias expresión mediante **t-Student** datos pareados
 - Grado de correlación mediante Coeficiente **Pearson**.

Resultados

Genes sin diferencia de expresión ES	Genes con diferencia de expresión ES
Topoisomerasa I (p=0.171)	CXCR4 (p=0.001) $r_s=0.386, p=0.029$
SMAD4 (p=0.224) $r_s=0.447, p=0.010$	THBS1 (p=0.007) $r_s=0.547, p=0.001$
hTERT (p=0.578)	GSTP-1 (p=0.050)
KRAS (p=0.477)	TP (p=0.042)
BAX (p=0.061)	DPD (p=0.001) $r_s=0.473, p=0.006$
FAS (p=0.082)	MMP9 (p=0.048)
E-Cadherina (p=0.497)	
ERCC1 (p=0.121) $r_s=0.423, p=0.016$	
VEGF-A (p=0.152) $r_s=0.453, p=0.009$	
Urokinasa (p=0.259)	
TS (p=0.490)	
CCR6 (p=0.301)	

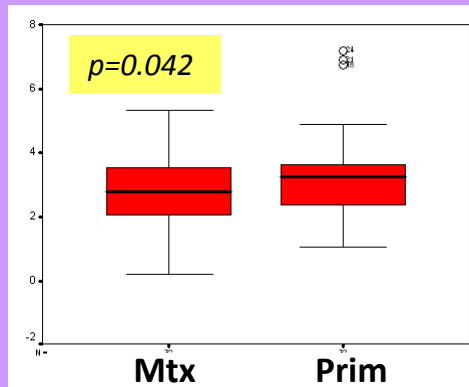
Genes sin correlación ES
Genes con correlación ES

Discusión (1/3)

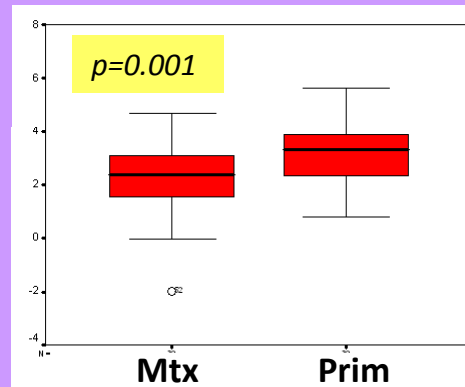
Genes con diferencia de expresión ES

Sensibilidad a citostáticos

TP



DPD

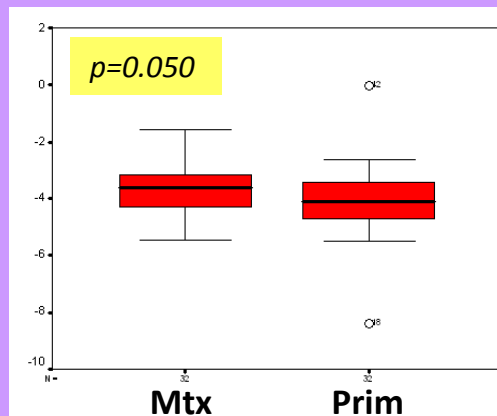


*Mayor expresión primario:
potencial capacidad desarrollo
metástasis*

*Teoria stem cells: células más
resistentes a Quimioterapia → mtx
distancia*

Mayor resistencia a 5FU

GSTP-1



Adquisición resistencia platino

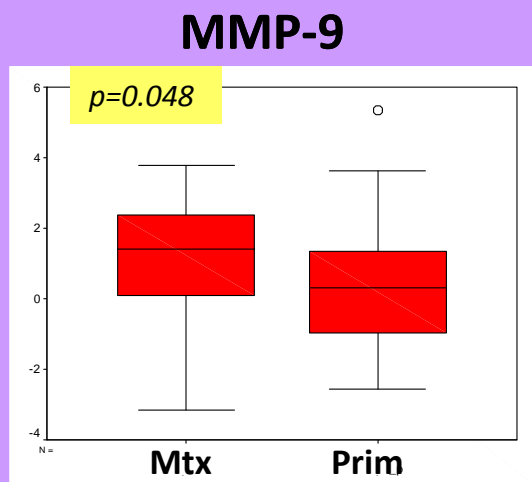
*Polimorfismos → reducción muerte tratamiento
5FU/Oxaliplatino*

*Incremento mtx → incremento resistencia
oxaliplatino*

Discusión (2/3)

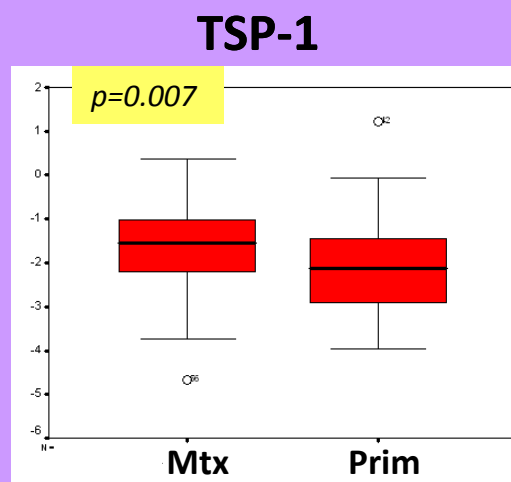
Genes con diferencia de expresión ES

Carcinogénesis y metastatización



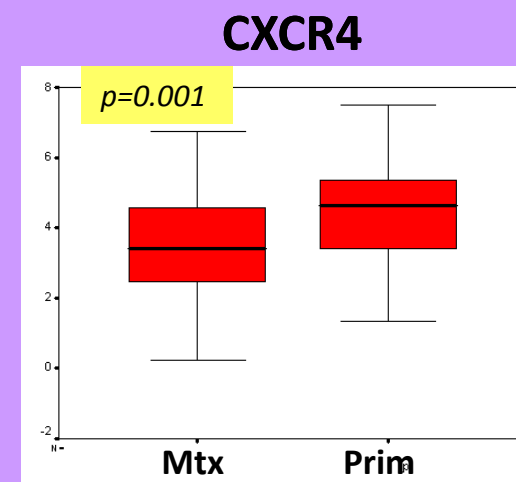
Diferencias de expresión:

- Primarios → periferia → aumento poder invasor
- Metástasis → central¹
- Papel desarrollo de metástasis a distancia.



Doble comportamiento:

- antiangiogénico (primarios)²
- proangiogénico³ (metástasis) → desarrollo enfermedad hepática



Mayor expresión en el primario → posible papel patogénico mtx distancia → peor pronóstico⁴

1 Delektorskaya, V et al. 2007
2 Maeda, K. 2001
3 Sutton, C. D. 2005
4 Kim, J. et al. 2006

Discusión (3/3)

Genes sin diferencia de expresión ES

Topoisomerasa I (p=0.171)

SMAD4 (p=0.224)

hTERT (p=0.578)

KRAS (p=0.477)

BAX (p=0.061)

FAS (p=0.082)

E-Cadherina (p=0.497)

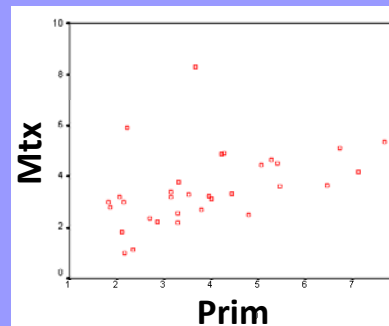
ERCC1 (p=0.121)

VEGF-A (p=0.152)

Urokinasa (p=0.259)

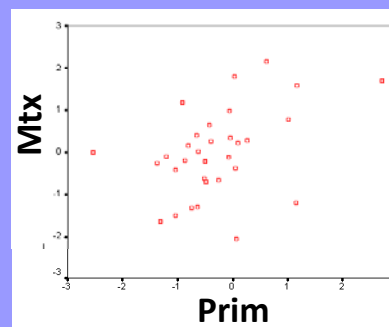
TS (p=0.490)

CCR6 (p=0.301)



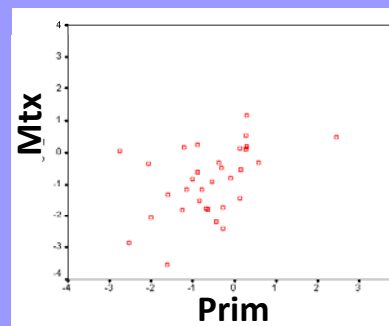
Nivel de expresión tiende a ser parecido

Hipótesis: modificaciones expresión (mutaciones) → estadios precoces enfermedad



Dificultad de establecer su papel predictivo

Determinación niveles mRNA tumor primario refleja actividad en enfermedad metastásica.



Dificultad establecer su papel predictivo.

Similitud de expresión → subpoblación de células con potencial metastásico.

Conclusiones

- Diferencias de expresión génica en **CXCR4, TSP-1, GSTP-1, TP, DPD y MMP-9**.
- En el resto de genes donde no se pudo demostrar sólo se encontró correlación en **SMAD4, ERCC1 y VEGFA**.

- **¿Perfil de expresión génica de la metástasis refleja fielmente el del primario?**

- No debemos asumir una correlación entre la tumoración primaria y las metástasis a distancia.
- Diferencias perfil de expresión génica en distintos estadios enfermedad → enfermedad dinámica.

- **¿Cambios de expresión molecular modifican la sensibilidad a los tratamientos?**

- Genes con potencial valor predictivo → fundamental analizar grado de correlación → ausencia de concordancia puede explicar presencia de resistencia al tratamiento.

- **¿Es correcto decidir el tratamiento de la enfermedad metastásica utilizando información molecular de la tumoración primaria?**

- Probablemente NO.
- Necesidad de incorporar estudio génico en la enfermedad a distancia para tomar decisiones terapéuticas.