Gen MGMT

Es un gen que tiene como función, la reparación del genoma mediante la eliminación de grupos alquilo.

Se ha visto hipermetilado fundamentalmente en astrocitomas de bajo grado y glioblastomas secundarios (Nakamura y col., 2001).

El el glioma maligno, por ejemplo, el estado de metilación del promotor del gen que codifica la metiltransferasa O6-metilguanina-ADN (MGMT) se ha establecido como un potente biomarcador predictivo favorable para los pacientes que reciben agentes alquilantes

La metilación de la MGMT inhibe la reparación del ADN y acentúa el efecto antitumor de los alquilantes.

Se ha identificado que los glioblastomas que contienen el gen MGMT (O6-methilguanina-DNA methyltransferase), reparador del ADN tumoral pueden beneficiarse con la temozolamida.

Hegi y col., encontraron que la supervivencia media en pacientes con MGMT metilada aumentaba hasta 21.7 meses en los pacientes asignados al tratamiento combinado y a 15.3 meses en los tratados sólo con radioterapia.

Este biomarcador forma parte de decisiones clínicas y se utiliza actualmente para estratificar o incluso seleccionar a los pacientes de glioblastoma para ensayos clínicos.

En otros subtipos de glioma, tales como gliomas anaplásicos, la importancia de la metilación del promotor MGMT podría extenderse más allá de la predicción de la quimiosensibilidad, y podría reflejar un perfil molecular distinto (Weller, 2010).

El gen MGMT, cuya pérdida de expresión suele estar vinculada a hipermetilación, codifica para una proteína reparadora de ADN que actúa eliminando los radicales mutagénicos y citotóxicos en posición O6 guanina del ADN. Para ello, transfiere estos radicales a una cisterna interna en una reacción que inactiva a una molécula de MGMT por cada lesión reparada. De este modo, la capacidad de reparación de lesiones en el ADN de una célula, depende del número de moléculas de MGMT y por tanto de la tasa de síntesis de novo de la misma. La acumulación de mutaciones en gliomas subsecuente a la inactivación de MGMT no parece ser aleatoria ya que si bien esta inactivación produce acumulación de mutaciones en el oncosupresor TP53, dichas alteraciones son prácticamente inexistentes en otro gen, TP73, estrechamente relacionado con TP53. La metilación aberrante de MGMT producía una mejor respuesta a tratamientos con temozolomida en gliomas. Por lo tanto la ausencia de la proteína o la inactivación del gen es un factor de mal pronóstico debido a que los pacientes que poseen metilación en este gen acumulan más mutaciones, pero a la vez también podría representar un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia en este tipo de tumores (Franco-Hernández 2007).

En una serie de pacientes chinos con GBM, el nivel de (a) nivel de expresión de la MGMT no fue un factor pronóstico, la supervivencia global mostró un aumento en los pacientes con la metilación del promotor MGMT, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa y esta observación tiene que ser validada en una serie más amplia, existe una correlación significativa entre la expresión de la proteína MGMT en la inmunohistoquimia y la metilación del promotor MGMT por pirosecuenciación (Tang et al. 2011).

Bibliografía

Franco-Hernández, C, V Martínez-Glez, y J A Rey. 2007. [Biology molecular of glioblastomas]. Neurocirugía (Asturias, Spain) 18, no. 5 (Octubre): 373-382.

Nakamura, M. et al., 2001. Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C –> A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. Carcinogenesis, 22(10), págs.1715-1719.

Tang, Kai, Qiang Jin, Wei Yan, Wei Zhang, Gan You, Yanwei Liu, y Tao Jiang. 2011. Clinical correlation of MGMT protein expression and promoter methylation in Chinese glioblastoma patients. Medical Oncology (Northwood, London, England) (Marzo 11). doi:10.1007/s12032-011-9901-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394635.

Weller, Michael, Roger Stupp, Guido Reifenberger, Alba A Brandes, Martin J van den Bent, Wolfgang Wick, y Monika E Hegi. 2010. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? Nature Reviews. Neurology 6, no. 1 (Enero): 39-51. doi:10.1038/nrneurol.2009.197.

From:
http://www.neurocirugiacontemporanea.com/ - **Neurocirugía Contemporánea**
ISSN 1988-2661

Permanent link:
http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=mgmt

Last update: **2019/09/26 22:16**