

Los tumores neuroendocrinos (TNEs), particularmente los tumores bien diferenciados o de bajo grado, son tumores muy vascularizados en cuyo desarrollo y progresión la angiogénesis juega un papel esencial. De hecho, algunos fármacos que inhiben la activación de los receptores de VEGF y PDGF, entre otros, han demostrado una actividad antineoplásica significativa en TNEs, y forman parte del tratamiento estándar de esta enfermedad. Existen variantes genéticas de genes implicados en la regulación de la angiogénesis que modifican la expresión o función de la proteína que codifican, lo cual tiene una influencia relevante en el comportamiento biológico de los tumores y en su susceptibilidad a determinados fármacos, como se ha demostrado en diversos modelos preclínicos y en pacientes con distintas patologías neoplásicas. La hipótesis de nuestro trabajo es que la identificación de SNPs en genes implicados en la regulación de la angiogénesis en pacientes con TNEs permitiría una mejor estratificación pronóstica y la identificación prospectiva de subgrupos de pacientes con mayor susceptibilidad potencial a fármacos dirigidos frente a esta diana terapéutica.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue la identificación en muestras parafinadas de 236 pacientes con tumores neuroendocrinos pulmonares y gastroenteropancreáticos de un panel de 192 SNPs de diferentes genes implicados en la regulación de la angiogénesis (genes de la familia del VEGF, PDGF, FGF, genes reguladores de hipoxia y sensores de oxígeno, entre otros), mediante sondas Taqman[®] en plataformas de alto rendimiento Open Array[®]. Los SNPs se correlacionaron con distintas variables clínico-patológicas de interés, así como con la supervivencia. Se han identificado 16 SNPs de 13 genes (EGLN1, EPAS1, FGF 6, FGF8, FGF7, FGF18, FGFR3, HIF1A, IL6, PDGFC, PDGFD, PRKAR1B, VEGFC) cuya frecuencia fue significativamente diferente en nuestra población de pacientes con TNEs respecto a la población europea de referencia. Asimismo se han documentado diversas asociaciones significativas entre los SNPs estudiados y distintas características clínico-patológicas relevantes, como la localización anatómica del tumor primario, la funcionalidad del tumor, su diferenciación histológica, el grado de proliferación o el estadio TNM. Por último, 6 de estos SNPs se asociaron de manera significativa con la supervivencia, 4 de ellos favorablemente (SNPs de los genes VEGFR1, VEGFR3 y FGF7), y 2 de ellos desfavorablemente (SNPs de los genes FGF8 y PDGFRB). Los SNPs de los genes FGF7 y PDGFRB fueron factores pronósticos independientes del estadio tumoral, la diferenciación histológica, el grado la localización del tumor primario o la presencia de síndrome hormonal en el análisis multivariante. En resumen este trabajo ha identificado

variantes génicas relevantes en genes implicados en la regulación de la angiogénesis tumoral de potencial utilidad diagnóstica, que pueden contribuir a una mejor clasificación pronóstica de los pacientes con TNEs y que podrían identificar subpoblaciones de pacientes más sensibles a terapias antiangiogénicas. No obstante, estos resultados deberán ser validados en cohortes independientes y en estudios prospectivos adecuadamente diseñados para ello antes de poder ser aplicados a la práctica clínica de rutina.