

La expresión de la proteína específica de neurona CHD5 es un marcador de pronóstico independiente en neuroblastoma.

Idoia Garcia, Gemma Mayol, Eva Rodríguez, Mariona Suñol, Timothy R Gershon, José Ríos, Nai-Kong V Cheung, Mark W Kieran, Rani E George, Antonio R Perez-Atayde, Carla Casala, Patricia Galván, Carmen de Torres, Jaume Mora and Cinzia Lavarino.

Publicado en la revista *Molecular Cancer* 2010; 9:277.

FI: 4.160, Q1.

Resumen

La pérdida del segmento distal del brazo corto del cromosoma 1, es una de las alteraciones cromosómicas más recurrentes en neuroblastomas (NB) de alto riesgo clínico, siendo la delección de la región 1p36 la pérdida más común. El gen *Chromodomain, helicase DNA-binding protein 5 (CHD5)*, es un gen supresor de tumores localizado en la región cromosómica 1p36.31. La expresión génica de esta cromohelicasa dependiente de ATP, ha sido hallada recientemente en tejido neural, en glándula suprarrenal normal y en NB de bajo riesgo pero ausente en líneas celulares y NB de alto riesgo. En cambio, hasta el momento, el patrón de expresión proteica de CHD5 no ha sido investigado.

Los tumores neuroblásticos (TN) y el tejido neural están constituidos mayoritariamente por dos componentes celulares, células neuroblásticas y células estromales de tipo Schwann. Actualmente se desconoce el patrón de expresión de CHD5 en estas dos poblaciones celulares. En el presente estudio hemos realizando una caracterización inmunofenotípica de CHD5 tanto en tejido neural normal como en TN primarios (n=90) y NB post-tratamiento (n=12). Asimismo se ha investigado la potencial utilidad de la expresión de esta proteína como marcador inmunohistoquímico de pronóstico y como biomarcador de respuesta al tratamiento en NB.

En tejido normal, hemos identificado expresión nuclear de CHD5 en células de estirpe neuronal y ausencia de expresión en células gliales. En los TN, la expresión aparece circunscrita a células neuroblásticas en diferenciación y células ganglionares. Los neuroblastos indiferenciados y las células estromales de tipo Schwann son negativos. El patrón de inmunoreactividad de CHD5 ha mostrado una asociación

estadísticamente significativa con las variables clínicas asociadas con pronóstico favorable en NB (edad al diagnóstico <12 meses, estadiaje clínico de bajo riesgo, e histología favorable; $P < 0.001$ en todos los análisis) y, de la misma forma, con las variables clínicas supervivencia global (OS) y supervivencia libre de evento (EFS) ($P < 0.001$, en ambos casos). Análisis multivariantes demostraron que *CHD5* es un factor pronóstico independiente de otros parámetros clínicos y biológicos relevantes en NB (estadiaje INSS, edad al diagnóstico, estado de amplificación de *MYCN* y estado de la región 1p). Estos resultados han sido validados utilizando una cohorte independiente de 32 NB primarios procedentes del Hospital de Niños y del Instituto del Cáncer Dana-Farber, de Boston. Los resultados (OS $P = 0.001$ y EFS $P = 0.001$) confirmaron la consistencia del patrón de expresión de esta proteína como marcador de pronóstico en NB.

Los NB indiferenciados pueden presentar maduración neuroblástica en respuesta a la quimioterapia. La expresión de *CHD5*, circunscrita a células de NB en diferenciación y a células ganglionares, y ausente en neuroblastos indiferenciados, sugiere una posible participación de *CHD5* en los procesos de diferenciación neuroblástica. Todo ello nos ha llevado a investigar la expresión génica y proteica de *CHD5* en muestras pareadas de NB pre y post-quimioterapia ($n = 12$). Las muestras analizadas, NB clínicamente agresivos, mostraban al diagnóstico (pre-tratamiento) niveles de expresión muy bajos de *CHD5*. El análisis de la expresión en las muestras de NB post-tratamiento reveló que los tumores con evidencia de diferenciación neuroblástica (50%) presentaban reactivación de *CHD5*, tanto a nivel de expresión génica como de proteína. Cabe destacar que la reactivación de *CHD5* post-tratamiento de inducción se asocia con una respuesta objetiva del tumor a la terapia citotóxica y con mayor OS del paciente.

En pacientes con NB la respuesta al tratamiento se evalúa mediante análisis bioquímicos, técnicas de imagen y examen histológico. Las limitaciones de sensibilidad y especificidad de estos procedimientos, plantean frecuentemente problemas en la interpretación de los resultados. Actualmente no se han descrito para NB biomarcadores de respuesta al tratamiento. La existencia de biomarcadores de predicción de respuesta terapéutica permitiría efectuar cambios en el tratamiento en el caso de tumores resistentes.

Nuestros resultados sugieren que el patrón de expresión de *CHD5* podría representar un marcador inmunohistoquímico independiente de pronóstico para el NB así como un marcador subrogado del tratamiento, clínicamente útil para una

identificación rápida (análisis inmunohistoquímico en biopsias tumorales) de pacientes que no se benefician del tratamiento convencional.