Oligodendrogliomas: Estado actual

III. Oligodendrogliomas: Biología molecular

M.J. Bello y J.A. Rey

Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC). Madrid.

Resumen

Las dificultades inherentes al diagnóstico, tratamiento y evolución clínica de oligodendrogliomas representan un complejo problema reflejado en la ausencia de factores predictivos reproducibles, con capacidad de identificación de las formas agresivas. La utilización de nuevas metodologías de análisis biológico permite la exploración de características tumorales hasta ahora difícilmente abordables, de tal forma que un detallado conocimiento de los acontecimientos moleculares responsables del desarrollo tumoral de oligodendrogliomas (del proceso neoplásico en general) es un prerrequisito para el establecimiento de nuevos métodos terapéuticos, encaminados a mejorar el pronóstico y, en última instancia, la curación de los enfermos. En este artículo revisamos los datos actuales acerca de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de oligodendrogliomas, que suponen la acumulación secuencial de diversas alteraciones genéticas que producen activación de oncogenes o inactivación de genes oncosupresores o genes reparadores de ADN, así como la alteración de las vías de muerte celular programada.

PALABRAS CLAVE: Oligodendroglioma. Biología molecular.

Oligodendrogliomas: Current state

III. Oligodendrogliomas: Molecular biology

Summary

Accurate and reproducible identification of the aggressive subset of oligodendrogliomas is difficult, and this determination of new biological characteristics of these tumors may prove helpful in predicting postoperative survivals. Detailed knowledge of the molecular events participating in brain tumor growth may be an important aspect for the development of new therapeutic

strategies to improve prognosis. This article reviews the data available on the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of oligodendrogliomas, that imply a sequential accumulation of anomalies leading to oncogene activation and inactivation of genes involved in repair of DNA replication errors or tumor suppressor genes. These anomalies generate growth factor loops, inactivation of some regulatory genes involved in control of cell cycle or alteration of apoptotic pathways.

KEY WORDS: Oligodendroglioma. Molecular biology.

Antecedentes

La información acumulada en los últimos años respecto a la base molecular del cáncer ha permitido identificar tres familias de genes involucrados en los procesos de iniciación y transformación neoplásica: oncogenes, genes oncosupresores (GOS) y genes reparadores de ADN. La activación de oncogenes induce una acción estimulante del crecimiento celular, mientras que los productos proteicos de los GOS inhiben dicho crecimiento. Los genes de reparación son responsables de subsanar las alteraciones inducidas en el ADN por radiaciones y agentes químicos, así como los errores producidos durante la incorporación de nucleótidos en el proceso de replicación.

Los gliomas, especialmente los de estirpe astrocítica, han sido objeto de intensa investigación que ha permitido establecer patrones de evolución molecular en los que se ha propuesto una sucesión de alteraciones específicamente asociada a la génesis de formas de bajo grado de malignidad, anaplásicas y glioblastoma multiforme¹⁷. Incluso existen autores que postulan modelos moleculares distintos para el desarrollo de glioblastomas multiformes secundarios y aquellos con presentación de novo^{23,36}. En resumen podríamos señalar que las características moleculares de los gliomas astrocíticos son: pérdidas alélicas a nivel de 17p paralelas a inactivación (por mutaciones) del gen supresor TP53 en aproximadamente el 50% de astrocitos de grado II y grado III, aceptándose que se trata de alteraciones tempranas durante el desarrollo tumoral. TP53 participa en la regulación del ciclo celular, especialmente

en la transición de la fase G1 a la fase S, así como también en los procesos iniciales de apoptosis. Por otra parte, los astrocitomas de bajo grado de malignidad expresan PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y su correspondiente receptor, sugiriendo la existencia de una regulación autocrina del crecimiento de células gliales ya que PDGF es un potente mitógeno. El estudio del alelo tipo ha puesto de manifiesto otras regiones con afectación de pérdidas alélicas en astrocitomas anaplásicos, habiéndose encontrado incidencias significativas para 19q y 9p, con afectación de genes como MTS1 (p16) que desempeña un papel clave en el control del ciclo celular^{1,16}. La progresión hacia glioblastoma multiforme parece asociarse a la pérdida de regiones del cromosoma 10, que desenmascararían mutaciones inactivantes de genes con carácter oncosupresor recientemente identificados aquí como son PTEN/MMAC1 o DMBT1, que son objeto de amplio análisis en la actualidad⁹. Por último, la amplificación del gen codificador de EGFR, MDM2, CDK4 u otros oncogenes parece desempeñar un papel relevante en estados avanzados de malignidad⁷.

Búsqueda de anomalías moleculares en oligodendrogliomas

Sobre la base del patrón de alteraciones en astrocitomas, se han efectuado estudios para determinar la afectación de regiones genómicas y genes específicos en oligodendrogliomas. En 1991, Ohgaki y col.²⁷ detectaron una baja incidencia de alteraciones a nivel de 17p y TP53, ya que sólo dos de los 17 oligodendrogliomas que estudiaron presentaban este tipo de alteración. Resultados similares han sido aportados con posterioridad por Reifenberger y col.²⁹, concluyendo que la inactivación de este GOS se produce en aproximadamente un 12% de oligodendrogliomas. En contraposición a estos datos, Hagel y col.¹² detectaron mutaciones del gen en 6 de 44 casos de grado II (13.6%) y en 4 de 19 tumores de grado III (21%). Debido a que el número de muestras de las series estudiadas es todavía pequeño, las diferencias halladas por Hagel y col.¹² son de difícil interpretación. Estos autores también apuntaron otros datos de interés; por una parte hallaron acumulación de mutaciones en el exon 6 (71%), correspondiendo generalmente a cambios no descritos con anterioridad en gliomas. Por otra parte detectaron una alta incidencia de oligodendrogliomas con acumulación de proteína p53, existiendo un 10% de estos casos sin mutaciones del gen TP53, en contraste con la correlación positiva existente entre ambos factores en los tumores astrocíticos. La acumulación de proteína p53 parece presentarse con mayor frecuencia en oligodendrogliomas de grado III, habiéndose propuesto que este factor podría ser reflejo de la evolución clínica de oligodendrogliomas (por estar asociada a formas anaplási-

cas). Generalmente, la acumulación de p53 es consecuencia de mutaciones del gen TP53, que inactivan su capacidad pro-apoptótica. Por ello, los contradictorios hallazgos de Hagel y col.¹² han de ser analizados en profundidad para determinar sus implicaciones moleculares.

También se han efectuado estudios para determinar las pérdidas de heterocigosis en regiones comúnmente afectadas en gliomas astrocíticos y glioblastomas multiformes. Se ha podido verificar una escasa afectación a nivel de 9p, cromosoma 10, amplificación de EGFR u otros loci con carácter oncogénico como CDK4, MDM2, etc. Sato y col.³³ estudiaron las alteraciones de 9p, incluyendo los genes MTS1/MTS2 (localizados a nivel de 9p21), en una serie de tumores cerebrales no astrocíticos, que incluía 17 oligodendrogliomas. No se detectaron deleciones (hemi u homocigóticas) de 9p, así como tampoco alteraciones de la dosis o estructura génica de MTS1/MTS2. El análisis por PCR/SSCP para determinar la presencia de mutaciones en estos genes reveló un cambio mutacional en una única muestra que, tras secuenciación, se identificó como una transición G->A a nivel del nucleótido 436 (codon 140) en el exon 2 de MTS1. Este cambio ha sido descrito en otros estudios del gen como un polimorfismo. Li y col.¹⁹ efectuaron un estudio similar en 7 oligodendrogliomas, detectando deleciones a nivel de 9p en 5 de ellos. No obstante, estos autores no encontraron cambios mutacionales de MTS1/MTS2 en estos tumores. Según estos datos, en primera instancia podría excluirse la alteración de MTS1 en oligodendrogliomas, quedando restringido a muestras aisladas de grado III. Se requiere el estudio de series amplias para verificar este aspecto, así como la posible localización en 9p de otros GOS que desempeñen un papel relevante en la génesis de casos aislados de oligodendrogliomas agresivos, que justificaría la existencia de tumores con deleción de 9p y presencia de MTS1/MTS2 normal. Alternativamente, podrían existir cambios del estado de metilación en las secuencias repetitivas de dinucleótidos CpG, que contribuyen a la inactivación de GOS, MTS1 en este caso.

De forma similar se han detectado unos pocos tumores con pérdidas alélicas a nivel del cromosoma 10¹¹. El interés por las alteraciones a este nivel viene demostrado por los datos descritos por Wu y col.³⁹. Estos autores detectaron LOH en loci del cromosoma 10 en un oligodendroglioma de grado II. Cuatro meses y medio después de la cirugía inicial se detectó un tumor recurrente diagnosticado como glioblastoma multiforme, que presentaba pérdidas alélicas idénticas a las que caracterizaron el tumor de bajo grado de malignidad. Según estos autores, la pérdida del cromosoma 10 (es decir la inactivación de GOS localizados aquí) en oligodendrogliomas podría representar un factor predictivo de un comportamiento biológicamente agresivo. Estudios posteriores²⁰ del mapa de deleción indi-

can que la región crítica en oligodendrogliomas podría circunscribirse a una porción distal del brazo largo que incluiría 10q24-10qter.

Recientemente se han localizado y clonado en 10q sendos genes con carácter oncosupresor y potencial significación en tumores cerebrales, por tanto con especial interés en las formas con componente oligodendroglioma. En 10q23.3 se ha identificado^{18,34} PTEN, un gen con homología a los genes codificadores de proteínas del citoesqueleto como Tensina, y que presenta un dominio con actividad proteína fosfatasa (los enzimas con esta actividad juegan un papel clave en los procesos de regulación del ciclo celular). Duerr y col.⁹ encontraron variaciones de PTEN en 5 de 22 oligodendrogliomas, que correspondían a tres polimorfismos y dos mutaciones puntuales. Estas últimas implicaban cambio de un aminoácido de la cadena proteica. Aunque estos resultados podrían indicar que la inactivación de PTEN tiene cierta relevancia en el desarrollo de algunos oligodendrogliomas, la existencia de tumores (no sólo de estirpe oligodendroglioma) con deleciones de otras regiones de 10q distintas de aquella en que se localiza PTEN, confirmaría la existencia de otros GOS en 10q. Como ya hemos indicado, en la región distal de 10q se ha identificado un segundo GOS: DMBT1 (Deleted in Malignant Brain Tumors 1) que está localizado en 10q25.3q26.1, no existiendo datos firmes respecto a su posible implicación en oligodendrogliomas.²⁵

Alteraciones moleculares características de oligodendrogliomas

Los datos aportados hasta el momento ponen de manifiesto que las regiones del genoma y loci frecuentemente alterados en glioblastomas y astrocitomas, únicamente aparecen afectados en casos aislados de oligodendrogliomas, generalmente correspondiendo a formas de grado III de malignidad^{1,2,35}. La existencia de vías moleculares de iniciación y progresión tumoral de oligodendrogliomas, distintas a las que caracterizan los tumores astrocíticos se ha visto corroborada tras estudios de LOH de otras regiones del genoma. De forma independiente, tres grupos de trabajo^{5,15,30} determinaron, en sendas series de 25-35 muestras de oligodendroglioma cada una, la existencia de una alta incidencia de pérdidas alélicas afectando a 1p y 19q. Aproximadamente el 60% de las muestras analizadas presentaron LOH de marcadores localizados en el brazo corto del cromosoma 1, y hasta un 75% de casos se caracterizaron por deleciones a nivel de 19q. Estas alteraciones también caracterizaron subgrupos de tumores astrocíticos, si bien su incidencia fue considerablemente inferior^{4,5}. El análisis detallado en las tres series puso de manifiesto varios aspectos de interés. En primer lugar se comprobó que ambas anomalías ocurrían conjuntamente en más del 50% de tumores con componente oligodendroglioma, lo cual su-

giere la localización en 1p y 19q de sendos genes con carácter oncosupresor cuya inactivación podría actuar de forma cooperativa para favorecer el desarrollo de oligodendrogliomas. Por otra parte, las alteraciones de 1p y 19q aparecen en formas de grado II de malignidad, anaplásicas y tumores mixtos, por lo que se podría aceptar que se trata de alteraciones que acontecen en etapas tempranas del desarrollo de dichos tumores.

Los estudios de alta resolución para determinar la región crítica seleccionada en 19q han mostrado que el hipotético GOS se localizaría a nivel de 19q13.2-q13.4, y podría estar involucrado no solamente en tumores con diferenciación oligodendroglioma sino también en subgrupos de tumores astrocíticos o glioblastomas multiformes^{4,32,37}. En esta región crítica del cromosoma 19 se localizan una serie de genes candidatos como diana de la alta tasa de afectación de esta zona del genoma en tumores oligodendrogliomas. Aquí se localizan genes codificadores de enzimas de reparación de ADN, como son ERCC1, ERCC2 y XRCC1²⁴. En este sentido se ha podido verificar que el gen ERCC2 es capaz de revertir el fenotipo sensible a radiación U.V. de las células de Xeroderma Pigmentosa. No obstante, todavía no se ha verificado la alteración de estos genes en gliomas humanos. En esta región se localiza otro gen de interés CKM (creatinina kinasa de músculo)²⁶. Este gen podría tener también características de supresor tumoral ya que, en murinos, muestra una región reguladora que puede activarse por el producto proteico del gen TP53 (ya hemos mencionado el papel clave desempeñado por este gen en la tumorigénesis glial).

En 19q13.3, Yong y col.⁴⁰ han identificado y clonado el gen PPP5C, que muestra alta homología al gen que codifica la Protein-serin-treonin fosfatasa de rata. Teniendo en cuenta el papel clave desempeñado por las fosfatasas en el control y regulación del ciclo celular, PPP5C había sido propuesto como posible gen tumor-supresor en gliomas humanos. El análisis de expresión y estructura génica en una serie de 17 gliomas primarios con delección de 19q no mostró alteraciones significativas, por lo que podría descartarse su participación en dicho proceso. En esta misma región del genoma se ha localizado otro gen con potencial interés: BAX8, que codifica una proteína que regula los procesos de apoptosis a través de interacciones con los genes bcl-2 y TP53, ambos alterados en gliomas humanos. Chou y col.⁸ efectuaron estudios mutacionales y de estructura génica de BAX en una serie de 20 tumores gliales con deleciones del cromosoma 19, no encontrando alteraciones asociadas al proceso de tumorigénesis glial. No obstante, se requieren estudios funcionales de ambos genes (PPP5C y BAX) al objeto de verificar o descartar su posible afectación en los tumores en estudio.

De forma similar, se ha tratado de determinar cuál es la región crítica de 1p, y por tanto los genes potencialmen-

TABLA 1
Características moleculares en oligodendrogliomas.

Alteración	O-II	O-III	O-A	
LOH 19q	+	+	+	Gen diana no identificado candidatos: ERCC1, ERCC2, XRCC1, CKM, BAX, PPP5C
LOH 1p	+	+	+	Gen diana no identificado localizados en la región crítica: hRAD54, p73
LOH 17p	10%	20%	10%	Correlación inversa con LOH1p/19q
mut. TP53	<10%	<10%	<10%	Acumulación proteína p53 se asocia a O-III
LOH 10	-	+	*	Asociada a génesis de O-III
mut. PTEN	10%	10%	10%	Caracterizan un subgrupo de O-III
amp. EGFR	-	<10%	*	Asociado a formas agresivas
LOH 9p	-	10%	*	Deleción en homocigosis en casos aislados de O-III
mut. MTS1	-	<10%	*	Probable localización en 9p de otro GOS

O-II: oligodendroglioma grado II

O-III: oligodendroglioma grado III

O-A: oligo-astrocitoma

* Sin datos en series amplias

te afectados en oligodendrogliomas. Las alteraciones de 1p se han descrito en gran variedad de tumores sólidos y procesos hematológicos malignos, habiéndose propuesto la posible localización en esta zona del genoma de varios loci involucrados en el control del desarrollo neoplásico. En la mayoría de los oligodendrogliomas estudiados se han detectado deleciones que afectan a importantes regiones de 1p, resultando difícil establecer la(s) zona(s) crítica(s)^{31,43}. Algunos autores han apuntado que, al menos, en la porción terminal 1p32-1p36, estaría localizado un gen involucrado en oligodendrogliomas. Esta es también la región crítica propuesta en neuroblastomas, habiéndose sugerido la existencia de varios GOS²². No obstante, no se descarta que otros loci de 1p puedan ser diana de la alta tasa de afectación de esta región. Aunque en 1p se ha mapeado un elevado número de genes, por el momento existen al menos dos con probable carácter oncosupresor, y por tanto con potencial relevancia en el desarrollo de oligodendrogliomas: hRAD54 y p73^{14,28}.

hRAD54 es el homólogo humano de un gen previamente identificado en levaduras, perteneciente a una familia de genes que codifican proteínas que participan en los procesos de reparación de rotura del ADN de doble banda. Este gen se ha localizado en 1p32 y codifica una proteína incluida en la familia de las helicasas²⁸. Las mutaciones en este tipo de genes parecen ser responsables del desarrollo de síndromes de predisposición al cáncer, como Xeroderma Pigmentosum³⁸, Síndrome de Bloom¹⁰ o Síndrome de Werner⁴¹. Por otra parte, 1p32 es una región delecionada en diversos tipos de carcinoma, así como también está incluida en la región frecuentemente delecionada en oligodendrogliomas, meningiomas y algunos glioblastomas^{3,6}. Este gen únicamente ha sido estudiado en tumores de mama²⁸, no habiéndose encontrado una incidencia significativa de mutaciones; no existen datos al respecto en tumores neurogénicos.

En 1p36 (otra región crítica de 1p, tal como hemos indicado más arriba) se ha identificado un gen¹⁴ que codifica para la proteína p73, que muestra un considerable grado

de homología con p53, y parece ser capaz de transactivar los genes que habitualmente interactúan con éste, es decir, se trata de un gen que, aparentemente, podría actuar como TP53. Hasta el momento, únicamente se han efectuado estudios de p73 en neuroblastomas, verificándose la deleción en hemocigosis del gen, pero sin haberse detectado mutaciones inactivantes de la copia retenida. Al igual que ocurría para hRAD54, todavía no se han efectuado estudios de la implicación de este gen en tumores cerebrales.

Patrón de evolución molecular

En función de los resultados que acabamos de exponer, el patrón de evolución molecular de oligodendrogliomas podría proponerse como sigue:

Las fases iniciales del desarrollo de oligodendrogliomas requieren la inactivación cooperativa de GOS todavía no identificados, pero localizados en 1p y 19q, existiendo autores que sugieren que la alteración a nivel de 19q precede a la de 1p. Un pequeño subgrupo de formas de grado II muestra mutaciones del gen TP53, pero esta alteración no parece ser tan frecuente como se ha descrito para tumores astrocíticos. La evolución hacia formas anaplásicas no está claramente determinada. Existen casos aislados que responderían a vías de alteración aparentemente similares a las descritas en astrocitomas, implicando la inactivación de GOS localizados en 9p ó 10q. Sin embargo, los genes de esta categoría identificados en estas regiones (MTS1 y PTEN respectivamente) sólo aparecen alterados en unas pocas muestras y no parecen ser las dianas de estas alteraciones, habiéndose sugerido la existencia de otros GOS en dichas regiones. Como ya se ha indicado anteriormente, la acumulación de proteína p53, sin mutaciones del gen TP53, parece asociarse a la génesis de formas anaplásicas. Por último, se ha descrito amplificación del gen EGFR u otros oncogenes, asociados a formas agresivas (Tabla 1).

El establecimiento de este patrón molecular unido al hecho que los tumores mixtos oligo-astrocitomas también comparten estas alteraciones, siendo plenamente encuadra-

bles en este esquema, permite el análisis de diversos interrogantes en relación a su origen histogenético. Así, Kraus y col.¹⁵ analizaron la composición alélica respecto a 1p y 19q en tres tumores mixtos con componentes histológicamente distinguibles. En los tres se detectó LOH 1p y LOH 19q en ambas subregiones tumorales, con componente oligodendroglial y con componente astrocitario. Estos resultados sugieren que en los tumores mixtos ambos componentes parecen derivados de un origen celular común.

No obstante, Maintz y col.²¹ han propuesto la existencia de dos subgrupos moleculares de oligoastrocitomas. Teniendo en cuenta la escasa tasa de mutaciones inactivantes de TP53 que caracteriza los oligodendrogliomas de grado II ó III, frente a casi un 50% de afectación en tumores astrocíticos, así como la mayor incidencia de pérdidas alélicas a nivel de 1p y 19q en tumores de este tipo oligodendroglial frente a las halladas en astrocitomas, y teniendo en cuenta la correlación inversa de ambas (TP53 frente a LOH 1p/19q), Maintz y col.²¹ propusieron los siguientes subgrupos:

- tumores mixtos con mutaciones del gen TP53 y bajo grado de afectación de 1p/19q, que se relacionarían con astrocitomas.

- tumores sin mutaciones de TP53 y alta tasa de LOH 19q, que se relacionarían con oligodendrogliomas.

De acuerdo a los datos de Kraus y col.¹⁵ cada subgrupo tendría un origen celular común, aparentemente monoclonal, si bien existen indicios preliminares sugiriendo un origen o evolución policlonal de algunos oligodendrogliomas, de forma similar a como se ha descrito para meningiomas⁴².

En conclusión, la biología molecular ha demostrado que el desarrollo tumoral es el resultado de la acumulación de diversos cambios genéticos que confieren ventajas selectivas de crecimiento a las células diana. Los oligodendrogliomas responden a un patrón secuencial de este tipo que, aunque todavía muestra de forma simplista la sucesión de anomalías específicas, permite verificar que la inactivación de GOS localizados en regiones concretas del genoma contribuyen al inicio del proceso tumoral y participan en etapas clave de la progresión. Del mismo modo, la activación de determinados oncogenes es responsable de la génesis de formas altamente agresivas.

El perfecto conocimiento de los genes responsables de este proceso, así como de sus mecanismos moleculares de control del crecimiento o muerte celular permitirá no solamente establecer factores predictivos del curso biológico de la enfermedad, sino también la investigación y desarrollo de nuevos métodos terapéuticos, tal vez al objeto de introducir copias intactas de los GOS no funcionantes en las células cancerosas, para provocar la muerte celular, la detención del crecimiento incontrolado y/o la rediferenciación celular. La consecución de estos objetivos implica una actuación multidisciplinaria, que requiere la estrecha

colaboración de los profesionales de las distintas especialidades involucradas en el análisis de las complejas variables clínico-biológicas de oligodendrogliomas en particular y de los tumores cerebrales en general.

Bibliografía

1. Bello, M.J., de Campos, J.M., Kusak, M.E. et al.: Molecular analysis of genomic abnormalities in human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 73: 122-129.
2. Bello, M.J., de Campos, J.M., Vaquero, J., et al.: Molecular and cytogenetic analysis of chromosomes 9 deletions in 75 malignant gliomas. *Genes Chrom Cancer* 1994; 9: 33-41.
3. Bello, M.J., Leone, P.E., Nebreda, P., et al.: Allelic status of chromosome 1 in neoplasms of the nervous system. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 83: 160-164.
4. Bello, M.J., Leone, P.E., Nebreda, P., et al.: Molecular abnormalities of chromosome 19 in malignant gliomas: Preferential involvement of the 19q13.2-q13.4 region. *Int. J. Oncol.* 1995; 6: 655-658.
5. Bello, M.J., Leone, P.E., Vaquero, J., et al.: Allelic loss at 1p and 19q frequently occurs in association and may represent early oncogenic events in oligodendroglial tumors. *Int. J. Cancer.* 1995; 64: 207-210.
6. Bello, M.J., Vaquero, J., de Campos, J.M., et al.: Molecular analysis of chromosome 1 abnormalities in human gliomas reveals frequent loss of 1p in oligodendroglial tumors. *Int. J. Cancer* 1994; 57: 172-175.
7. Collins, V.P.: Gene amplification in human gliomas. *Glia* 1995; 15: 289-296.
8. Chou, D., Miyashita, Y., Mohrenweiser, H.W., et al.: The BAX gene maps to the glioma candidate region at 19q13.3, but is not altered in human gliomas. *Cancer Genet. Cytogenet* 1996; 88: 136-140.
9. Duerr, E-M., Rollbrocker, B., Hayashi, Y., et al.: PTEN mutations in gliomas and glioneural tumors. *Oncogene* 1998; 16: 2.259-2.264.
10. Ellis, N.A., Groden, J., Ye, T.Z., et al.: The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83: 655-666.
11. Fujimoto, M., Fuets, d.W., Thomas, G.A., et al.: Loss of heterozygosity on chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *Genomics* 1989; 4: 210-214.
12. Hagel, C., Laking, G., Laas, R., et al.: Demonstration of p53 protein and TP 53 gene mutations in oligodendrogliomas. *Europ. J. Cancer* 1996; 32A: 2.242-2.248.
13. James, C.D., Carlsson, E., Dumanski, J.P., et al.: Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res.* 1988; 48: 5.546-5.551.
14. Jost, C.A., Marin, M.C., Kaelin, W.G.: p73 is a human p53-related protein that can induce apoptosis. *Nature* 1997; 389: 191-194.
15. Kraus, J.A., Koopmann, J., Kasel, P., et al.: Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglial and oligoastrocytoma. *J. neuropathol. Exp. Neurol.* 1995; 54: 91-95.

16. Lang, F.F., Miller, D.C., Koslow, M., Newcomb, E.W.: Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J. Neurosurgery* 1994; 81: 427-436.
17. Leon, S.P., Zhu, J., Black, P.McL.: Genetic aberrations in human brain tumors. *Neurosurgery* 1994; 34: 708-722.
18. Li, J., Yen, C., Liaw, D., et al.: PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947.
19. Li, Y.-J., Hoang-Xuan, K., Delattre, J.-Y., Poisson, M., Thomas, G., Hamelin, R.: Frequent loss of heterozygosity on chromosome 9, and low incidence of mutations of cyclin-dependent kinase inhibitors p15 (MTS2) and p16 (MTS1) genes in gliomas. *Oncogene* 1995; 11: 597-600.
20. Maier, D., Comparone, D., Taylor, E., et al.: New deletion in low-grade oligodendroglioma at the glioblastoma suppressor locus on chromosome 10q25-26. *Oncogene* 1997; 15: 997-1.000.
21. Maintz, D., Fiedler, K., Koopmann, J., et al.: Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56: 1.098-1.104.
22. Martinsson, T., Sjöberg, R.M., Hallstensson, K., Nordin, M., Hedborg, F., Kogner, P.: Delimitation of a critical tumour suppressor region at distal 1p in neuroblastoma tumours. *Eurp. J. Cancer* 1997; 33: 1.997-2.001.
23. Mohapatra, G., Bollen, A.W., Kim, D.H., et al.: Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroups within the grade. *Genes Chrom Cancer* 1998; 21: 195-206.
24. Mohrenweiser, H.W., Carrana, A.V., Fertitta, A., et al.: Refined mapping of three DNA repair genes, ERCC1, ERCC2, and XRCC1, on human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet.* 1989; 52: 11-14.
25. Mollenhauer, J., Wiemann, S., Scheurlen, W., et al.: DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumours. *Nature Genet.* 1997; 17: 32-39.
26. Nigro, J.M., Schweinfest, C.W., Rajkovic, A., et al.: cDNA cloning and mapping of the human creatine kinase M gene to 19q13. *Am. J. Hum. Genet.* 1987; 40: 115-125.
27. Ohgaki, H., Eibl, R.H., Wiestler, O.D., Yasargil, M.G., Newcomb, E.W., Kleihues, P.: p53 mutations in nonastrocytic human brain tumors. *Cancer res.* 1991; 51: 6.202-6.205.
28. Rasio, D., Murakumo, Y., Robbins, D.: Characterization of the human homologue of RAD54: A gene located on chromosome 1p332 at a region of high loss of heterozygosity. *Cancer Res.* 1997; 57: 2.378-2.383.
29. Reifenger, J., Ring, G.U., Gies, U., et al.: Analysis of p53 mutation and epidermal growth factor receptor amplification in recurrent gliomas with malignant progression. *J. Neuropathol. Exp. neurol.* 1996; 55: 822-831.
30. Reifenger, J., Reifenger, G., Liu, L., James, C.D., Wechsler, W., Collins, V.P.: Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am. J. Pathol.* 1994; 145: 1.175-1.190.
31. Rosso, S.M., Van Dekken, H., Krishnadath, K.K., Alers, J.C., Kros, J.M.: Detection of chromosomal changes by interphase cytogenetics in biopsies of recurrent astrocytomas and oligodendrogliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56: 1.125-1.131.
32. Rubio, M.-P., Correa, K.M., Keisuke, U., et al.: The putative glioma tumor suppressor gene on chromosome 19q maps between APOC2 and HRC. *Cancer Res.* 1994; 54: 4.760-4.763.
33. Sato, K., Schauble, B., Kleihues, P., Ohgaki, H.: Infrequent alterations of the p15, p16, CDK4 and cyclin D1 genes in non-astrocytic human brain tumors. *Int. J. Cancer* 1996; 66: 305-308.
34. Steck, P.A., Perhouse, M.A., Jasser, S.A., et al.: Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genet.* 1997; 15: 356-362.
35. Venter, D.J., Thomas, D.G.T.: Multiple sequential molecular abnormalities in the evolution of human gliomas. *Br. J. Cancer* 1991; 63: 753-757.
36. Von Deimling, A., Von Ammon, K., Schoenfeld, D., Wiestler, O.D., Seizinger, B.R., Louis, D.N.: Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain. Pathol.* 1993; 3: 19-26.
37. Von Deimling, A., Louis, D.N., Von Ammon, K., Petersen, I., Wiestler, O.D., Seizinger, B.R.: Evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 19q associated with human astrocytomas, oligodendrogliomas, and mixed gliomas. *Cancer Res.* 1992; 52: 4.277-4.279.
38. Weeda, G., Van Ham, R.C., Vermeulen, W., Bootsma, D., Van Der Eb, A.J., Hoeijmakers, J.H.: A presumed DNA helicase encoded by ERCC-3 is involved in the human repair disorders xeroderma pigmentosum and Cockayne's syndrome. *Cell* 1990; 62: 777-791.
39. Wu, J.K., Folkerth, R.D., Ye, Z., Darras, B.T.: Aggressive oligodendroglioma predicted by chromosome 10 restriction fragment length polymorphism analysis. *Case study. J. Neuro-Oncol.* 1992; 15: 29-35.
40. Yong, W.H., Ueki, K., Chou, D., et al.: Cloning of a highly conserved human protein serine-threonine phosphatase gene from the glioma candidate region on chromosome 19q13.3. *Genomics* 1995; 29: 533-536.
41. Yu, C.E., Oshima, J., Fuy, Y.H., et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258-262.
42. Zhu, J.J., Frosh, M.P., Busque, L., et al.: Analysis of meningiomas by methylation- and transcription-based cloning assays. *Cancer Res.* 1995; 55: 3.865-3.872.
43. Zhu, J.J., Santarius, T., Wu, X., et al.: Screening for loss of heterozygosity and microsatellite instability in oligodendrogliomas. *Genes Chrom. Cancer* 1998; 21: 207-216.

Bello, M.J.; Rey, J.A.: Oligodendrogliomas: Estado actual. III. Oligodendrogliomas: biología molecular. *Neurocirugía* 1999; 10: 381-386.