

BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN EL TUMOR DE WILMS

Max J Coppes, MD, PhD, MBA

Professor of Oncology and Pediatrics

Director Children's Cancer Program



**UNIVERSITY OF
CALGARY**



**ALBERTA
CANCER BOARD**

HISTORIA PERSONAL

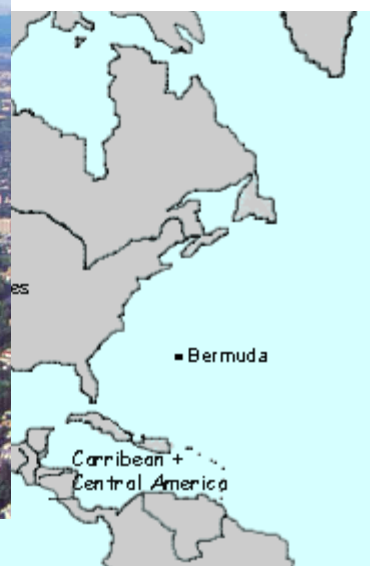
- Nacido en Róterdam, Holanda
- Viví en España de 3 a 10 años
 - Escuela francesa en Barcelona y Madrid
- Preparatoria en Holanda
- Estudios de Medicina en Leiden (Holanda)
- Pediatría en Holanda (4 años)
- Oncología en Ámsterdam, Paris, y Toronto
- 2 años en los Estados Unidos (Cleveland Clinic), y desde 1991.....




Canada



CALGARY





HISTORIA PERSONAL

- Nacido en Róterdam, Holanda
- **Vivido en España de 3 a 10 años**
 - Escuela francesa en Barcelona y Madrid
- Preparatoria en Holanda
- Estudios de Medicina en Leiden (Holanda)
- Pediatría en Holanda (4 años)
- Oncología en Ámsterdam, Paris, y Toronto
- 2 años en los Estados Unidos (Cleveland Clinic), y desde 1991.....

37 años

Facing a tough audience?

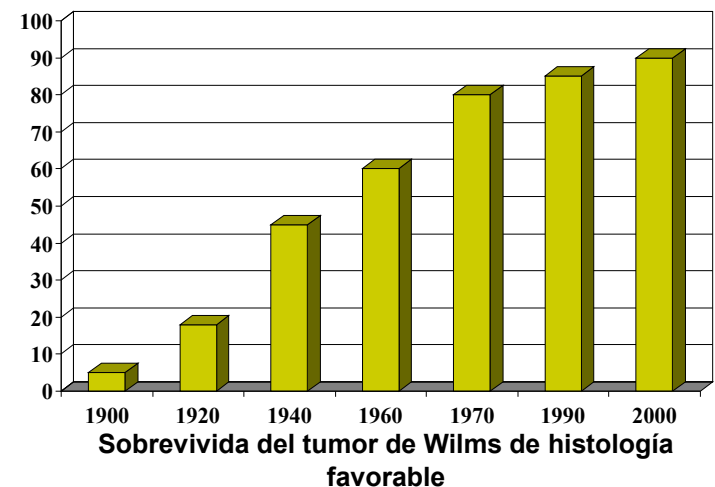


EL TUMOR DE WILMS

- El tumor urogenital más frecuente en los niños, con una incidencia de 7 casos/millón de niños/ año.
- Aproximadamente ~450 casos nuevos por año en los Estados Unidos.
- En la mayor parte esporádico, ocasionalmente (<2%) los casos son familiar.
- 5-10% de los casos presentan bilateral
- Sobrevivida >80%.



Max Wilms, 1867-1918



¿Cuáles son las causas genéticas/moleculares del tumor de Wilms?

Inicialmente presentado como uno de los paradigmas para Knudson's dos golpe-hipótesis, es ahora claro que el desarrollo del tumor de Wilms es más complejo que la mera pérdida de la función de un solo gene, como es el caso por ejemplo en retinoblastoma.



Investigaciones realizadas desde 1990, el año en el cual fue identificado el primer gene del tumor de Wilms, WT1, han destapado varios genes de candidato en el cromosoma 11p15, una segunda localidad asociada con el tumor de Wilms, así como dos localidades asociadas con el tumor de Wilms familiar, FWT1 en el cromosoma 17q y FWT2 en el cromosoma 19q.



Anormalidades recurrentes de otras localidades, incluido 16q, 1p y 7p, han indicado que estos sitios pueden abrigar también genes implicados en la biología del tumor de Wilms. Además, mutaciones del gene de supresor de tumor p53 (17p) se han encontrado también en el tumor de Wilms, en su mayor parte en éstos con histología anaplastica. Finalmente, la participación del las vías Wnt es sugerida por el descubrimiento reciente de mutaciones de β -catenina en algunos tumores de Wilms.



REGIONES CROMOSÓMICAS IMPLICADAS EN LA BIOLOGIA DEL TUMOR DE WILMS

- 11p13 (*WT1*)
- 11p15 (*WT2*)
- 17q (*FWT1*)
- 19q (*FWT2*)
- 16q
- 1p
- 7p
- 17p (*p53*)
- 3p22-p21.3 (beta-catenina)
- 4q ?
- 9p ?
- 20p ?
- 3q ?

**La biología molecular del
tumor de Wilms es
mucho mas complicado
que inicialmente
considerado**

REGIONES CROMOSÓMICAS IMPLICADAS EN LA BIOLOGIA DEL TUMOR DE WILMS

- 11p13 (*WT1*)
- 11p15 (*WT2*)
- 17q (*FWT1*)
- 19q (*FWT2*)
- 16q
- 1p
- 7p
- 17p (*p53*)
- 3p22-p21.3 (beta-catenina)
- 4q ?
- 9p ?
- 20p ?
- 3q ?

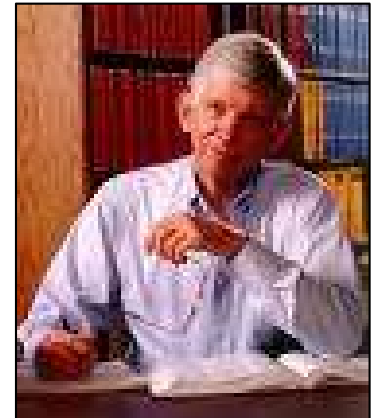


GENES IMPLICADOS EN EL CANCER

- Oncogenes
- Genes supresores de tumor
- Genes reparadores de ADN

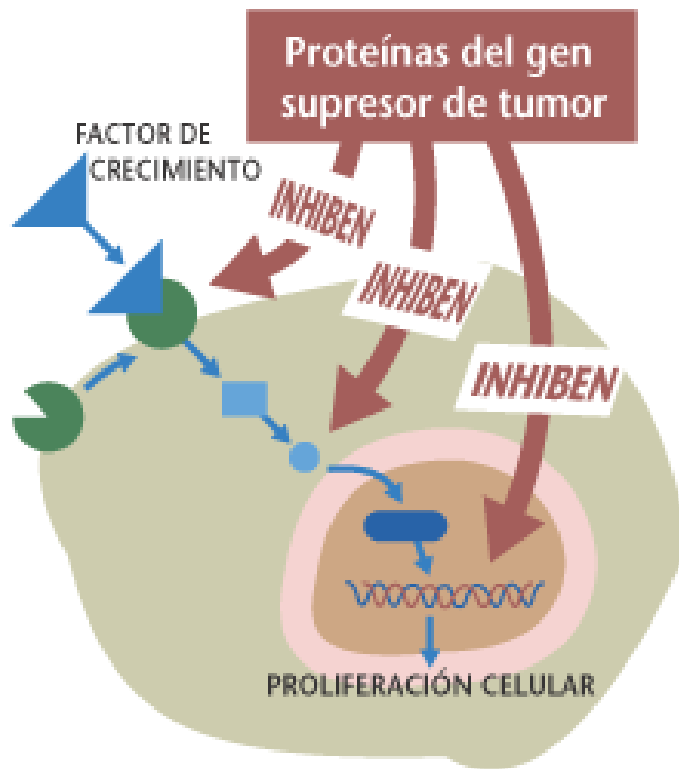
HIPÓTESIS DE KNUDSON

- **1971 Proc Natl Acad Sci USA**
 - Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma
- **1972 J Natl Cancer Inst**
 - Mutation and cancer: A model for Wilms tumor of the kidney



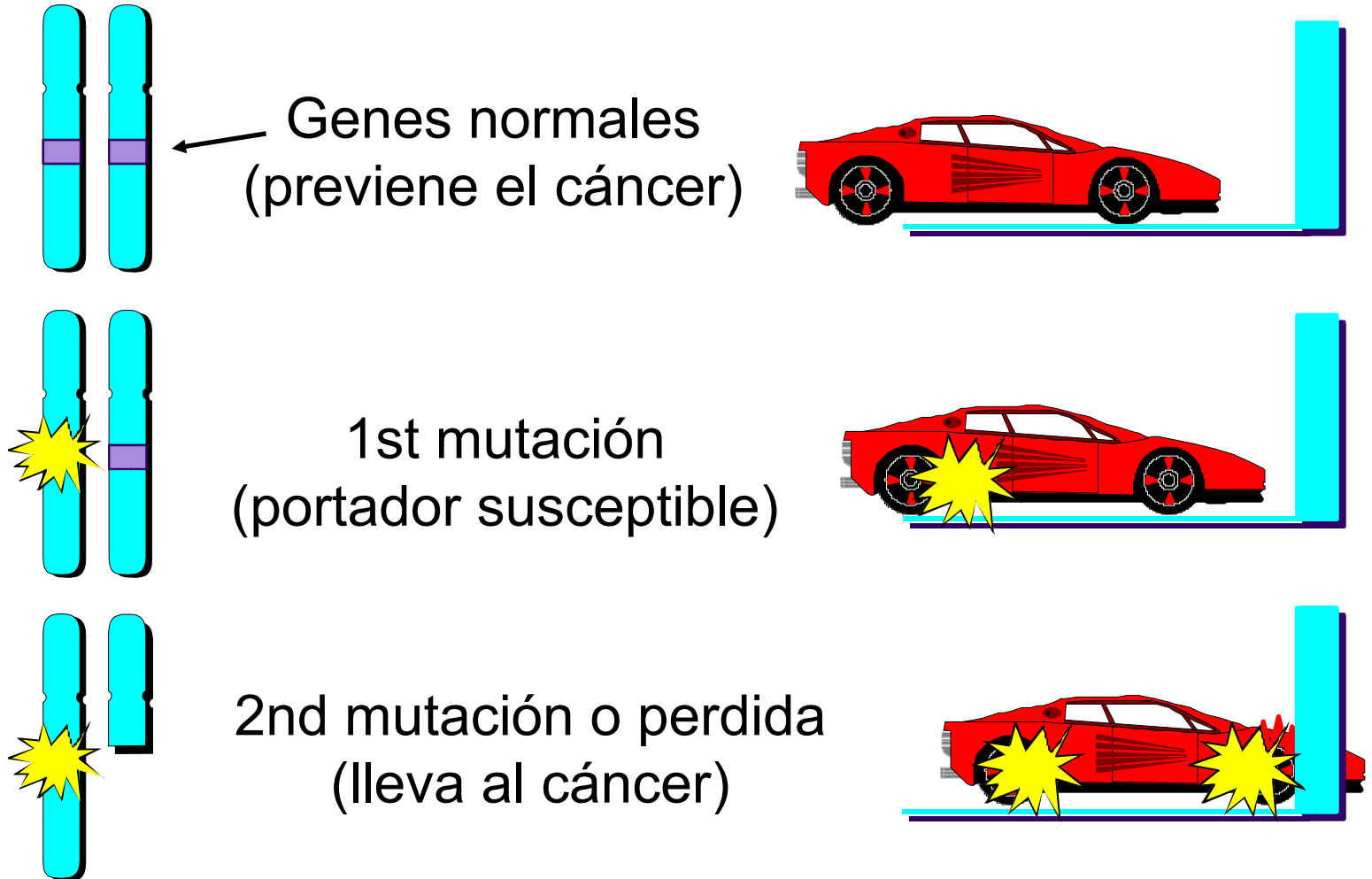
Alfred Knudson, MD, PhD

Genes supresores de tumor



- Los genes supresores de tumor son una familia de genes normales que ordenan a las células a producir proteínas que restringen el crecimiento y la división de células.
- Los genes supresores de tumor actúan como un pedal de freno

Genes supresores de tumor



**Como fueron los dos
gene supresor de
tumor (*WT1* y *WT2*)
'descubierto' ?**

INDICIOS CLINICOS RELACIONADOS A LOS ASPECTOS BIOLOGICOS DEL TUMOR DE WILMS

1. Ciertas anomalías congénitas se asocian con una incidencia alta del tumor de Wilms
 - síndromes de sobre-crecimiento
 - e.g. Beckwith-Wiedemann síndrome, Perlman síndrome
 - síndromes no relacionados a sobre-crecimiento
 - e.g. AGR síndrome, Denys-Drash síndrome
2. Los pacientes con un tumor de Wilms tienen una incidencia más alta de ciertas anomalías

INDICIOS CLINICOS RELACIONADOS A LOS ASPECTOS BIOLOGICOS DEL TUMOR DE WILMS

1. Los niños con anomalías congénitas y éstos con una historia de familia del tumor de Wilms
 - más desarrollan con frecuencia tumores bilaterales
 - son más joven al diagnósticoque éstos sin estas características
4. Los niños con tumores bilaterales de Wilms son más jóvenes al diagnóstico que éstos con un tumor unilateral de Wilms

IDENTIFICACIÓN DE 11p13 COMO UNA REGION IMPORTANTE Y AISLAMIENTO DE *WT1*

- Asociación de aniridia y tumor de Wilms
- Asociación del síndrome AGR y tumor de Wilms
- Pérdida de heterocigosidad para parte del corto brazo del cromosoma 11 (11p)

ANIRIDIA



Aniridia = la falta del iris del ojo

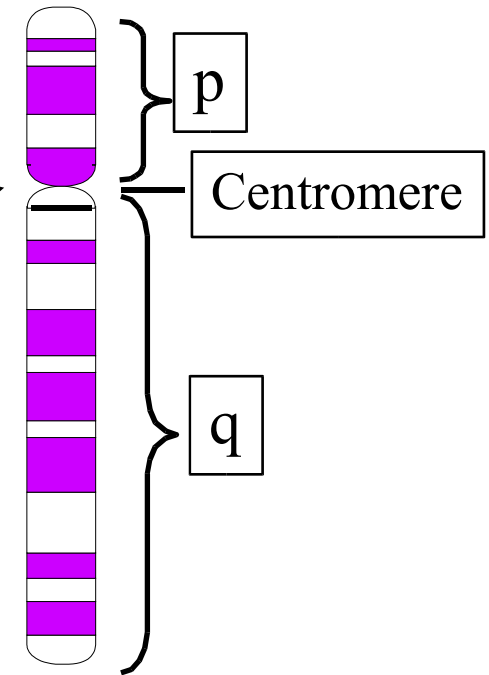
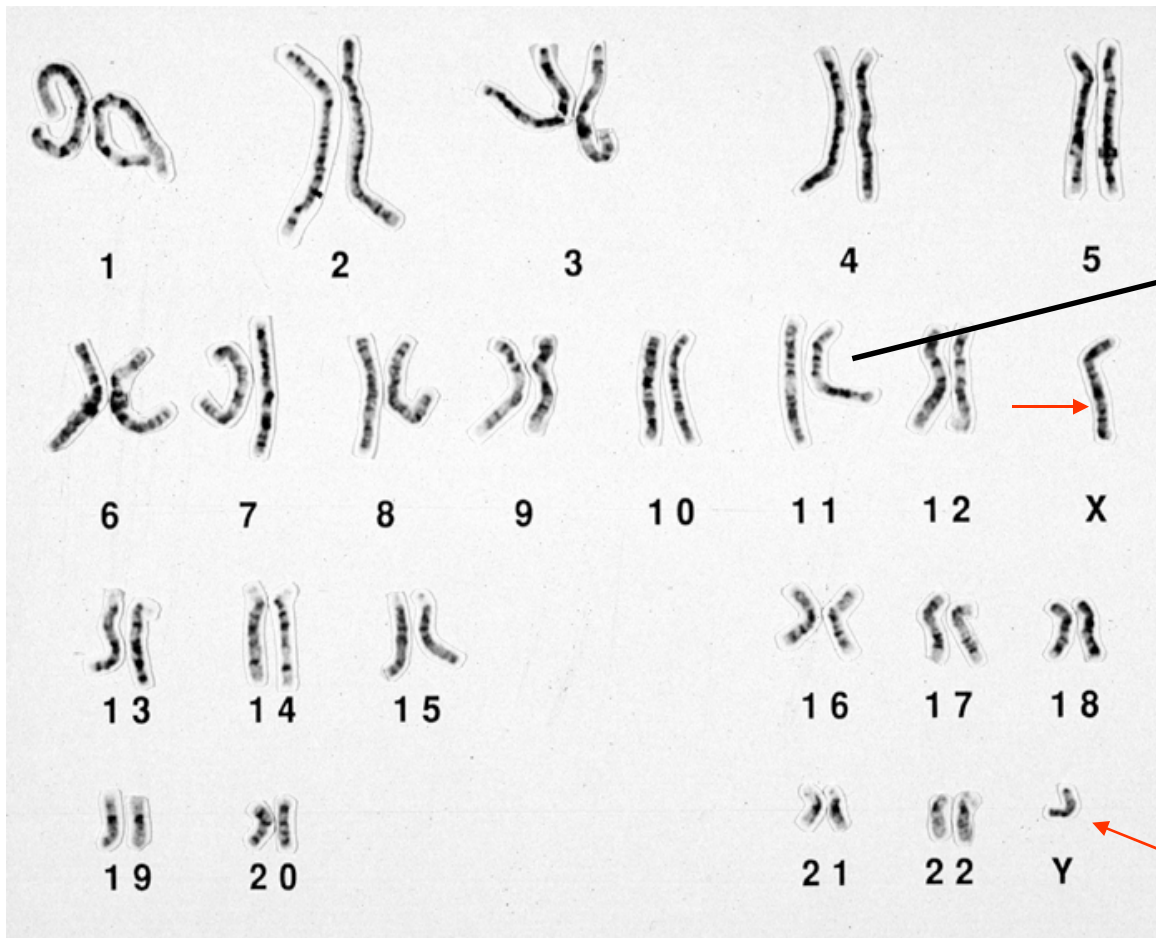
- El iris es la estructura de color que se encuentra debajo de la córnea y cuyo orificio central constituye la pupila
- El color del iris da la tonalidad de nuestros ojos.

EL SÍNDROME (W)AGR

- Miller RW et al., Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital anomalies, NEJM 270: 922, 1964
- Fraumeni JF: The aniridia-Wilms' tumor syndrome. Birth Defects 5:198, 1967
- Riccardi VM et al., Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion, Pediatrics 61:604, 1978

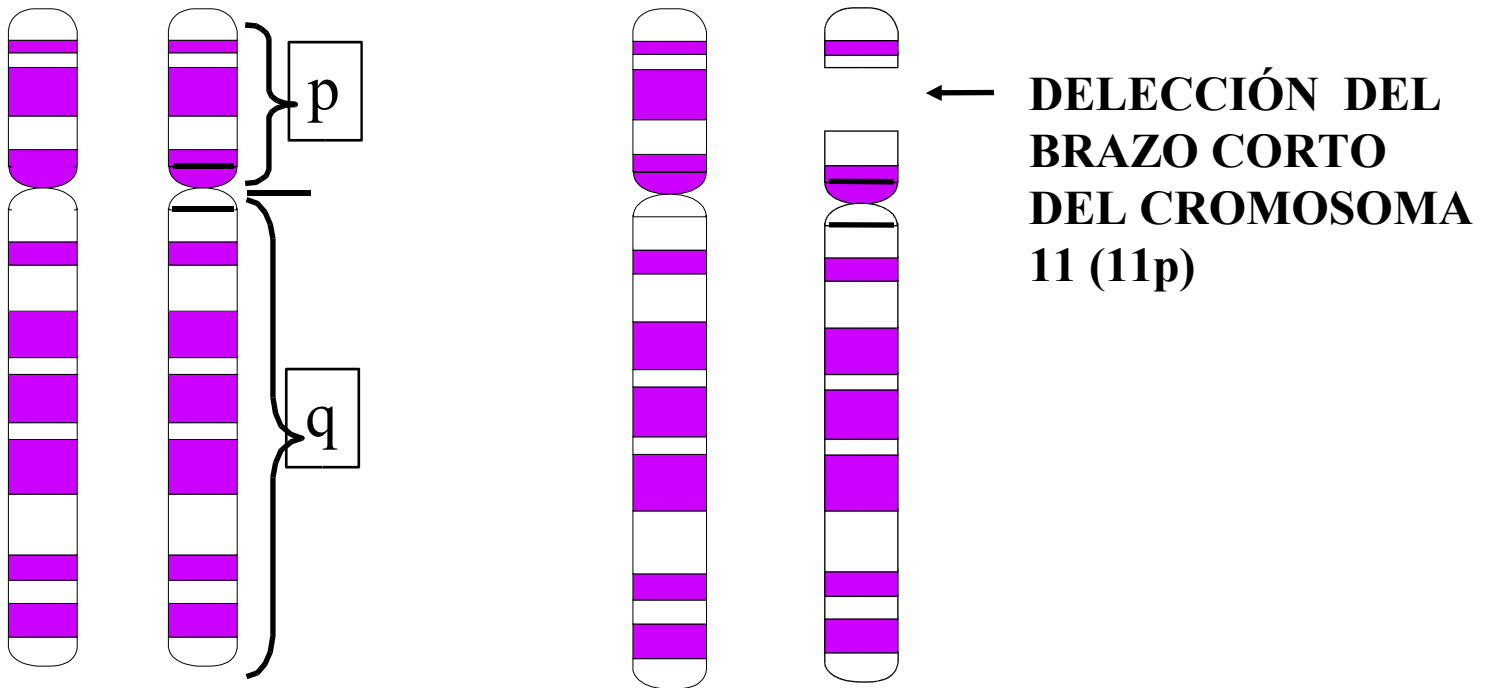
Demostrando una deleción constitucional en el brazo corto del cromosoma 11 (11p) en 3 pacientes con un tumor de Wilms, aniridia, atraso mental y malformaciones genitourinarias

CARIOTIPO MASCULIN

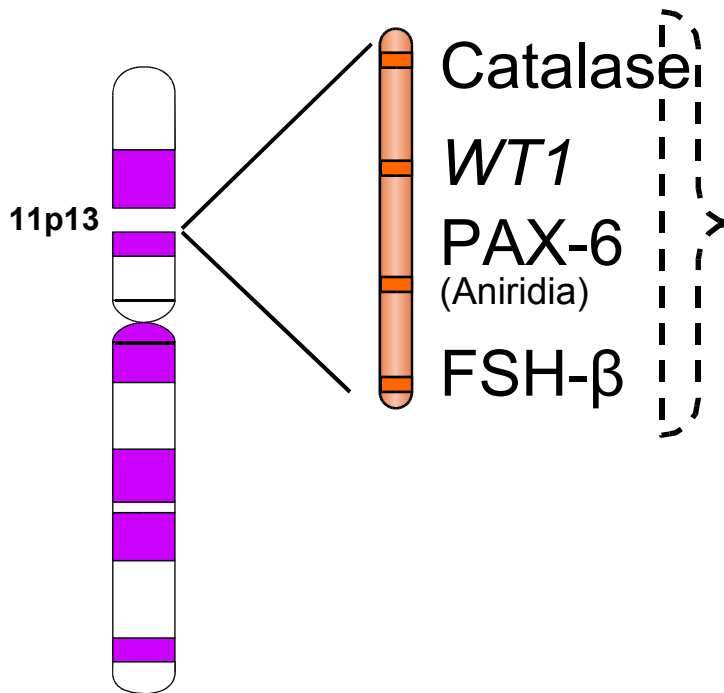


Chromosome 11

CARIOTIPO EN EL SÍNDROME WAGR



CROMOSOMA 11p13 Y EL SÍNDROME WAGR



Delecionado
en el
síndrome
WAGR

Características clínicas

- **W**ilms tumor
- **A**niridia
- **G**enitourinary defects
- **R**etardation (mental)

WT1

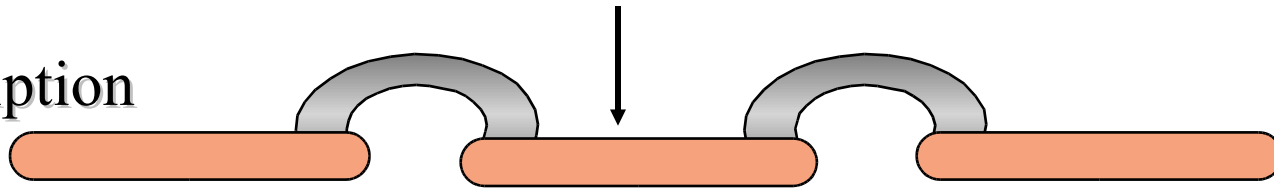
- Clonado en 1990 por tres grupos
- Compuesto de 10 exones, codificando cuatro mRNAs diferentes
- WT1 proteína
 - 449 aminoácidos (45 to 49 kd)
 - Dominio carboxi-terminal contiene 4 ‘dedos de zinc’
 - Dominio aminoterminal contiene un dominio de transactivation (reprime o activa transcripción de otros genes)

Estructura de las 4 isoformas principales de WT1

DNA



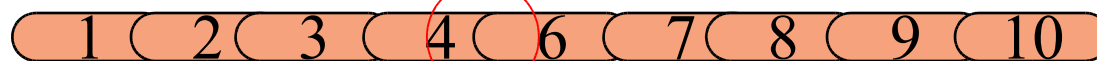
Transcription



mRNA



+KTS



+KTS



-KTS



-KTS



WT1

- Estructura del gen *WT1*
- Expresión de *WT1* en el desarrollo
 - Fenotipo de ratones *WT1*^{-/-}
- Genes candidatos activados o reprimidos por *WT1*
- *WT1* y procesamiento de RNA
- Interacciones de la proteína *WT1* con otras proteínas
- *WT1* i leucemias

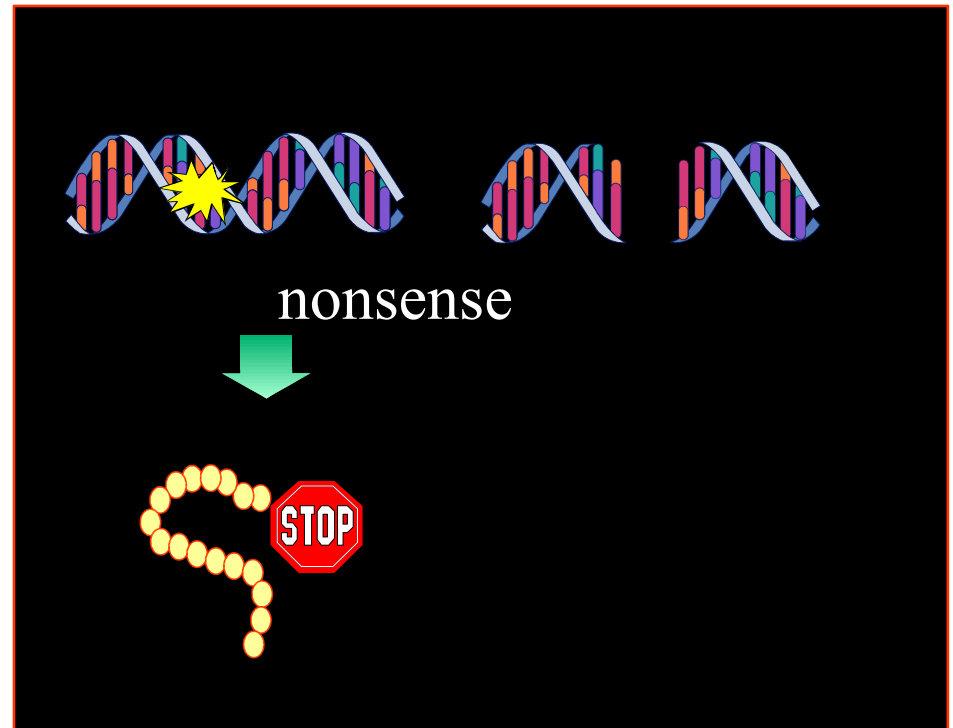
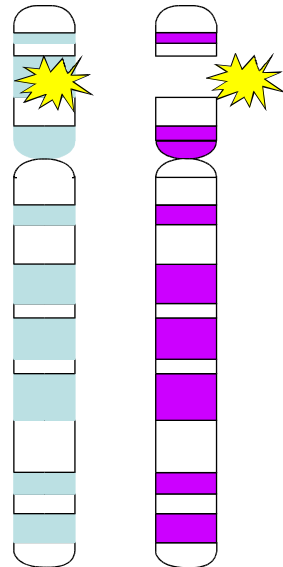


WT1 y el tumor de Wilms

- WAGR deleciones
- Mutaciones de *WT1*
 - En 5-20% de los casos esporádicos unilaterales, del cual <10% son constitucional
 - Hasta 30% de los casos bilaterales, del cual la mayoría es constitucional
 - >95% de los niños con el síndrome de Denys-Drash tienen una mutación constitucional en el gen *WT1*.

Tumor de Wilms

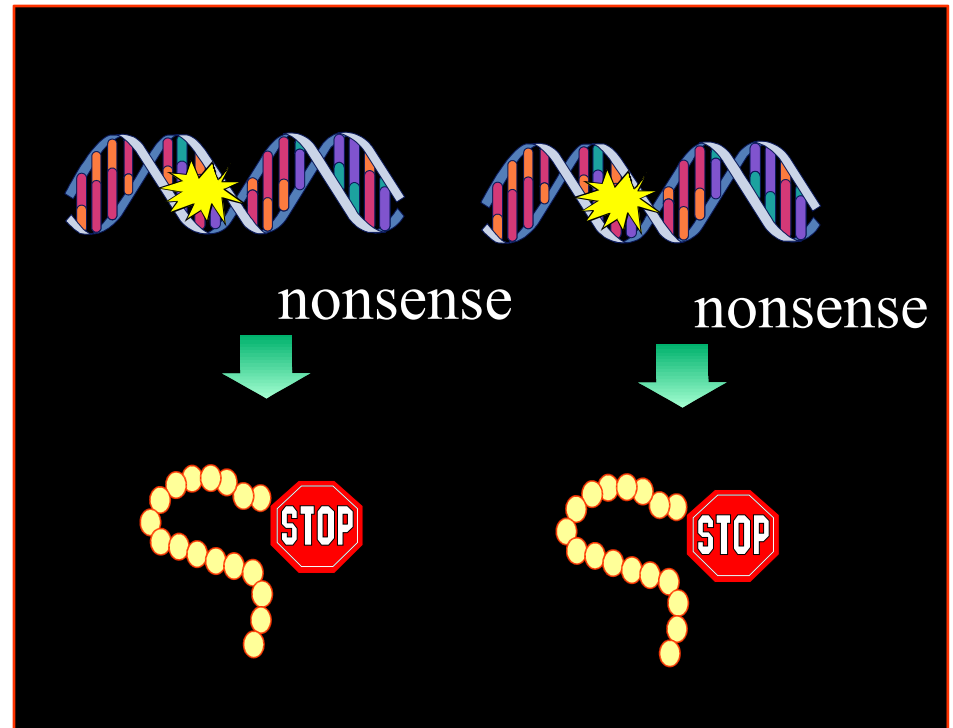
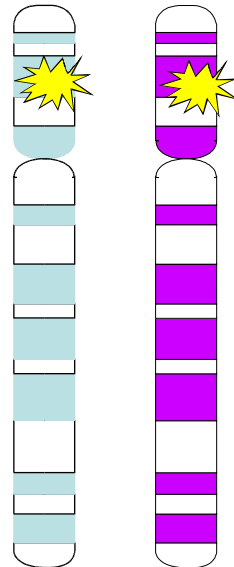
WT1 alterations in
5-20% of Wilms
tumor



nonfunctional protein

Tumor de Wilms

WT1 alterations in
5-20% of Wilms
tumor

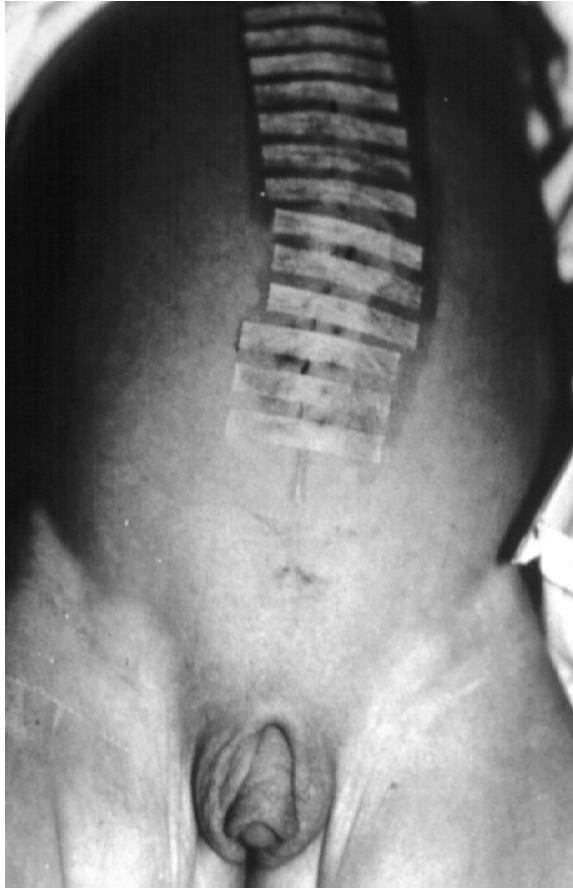


nonfunctional protein

WT1 y el tumor de Wilms

- WAGR deleciones
- Mutaciones de *WT1*
 - En 5-20% de los casos esporádicos unilaterales, del cual <10% son constitucional
 - Hasta 30% de los casos bilaterales, del cual la mayoría es constitucional
 - >95% de los niños con el síndrome de Denys-Drash tienen una mutación constitucional en el gen *WT1*.

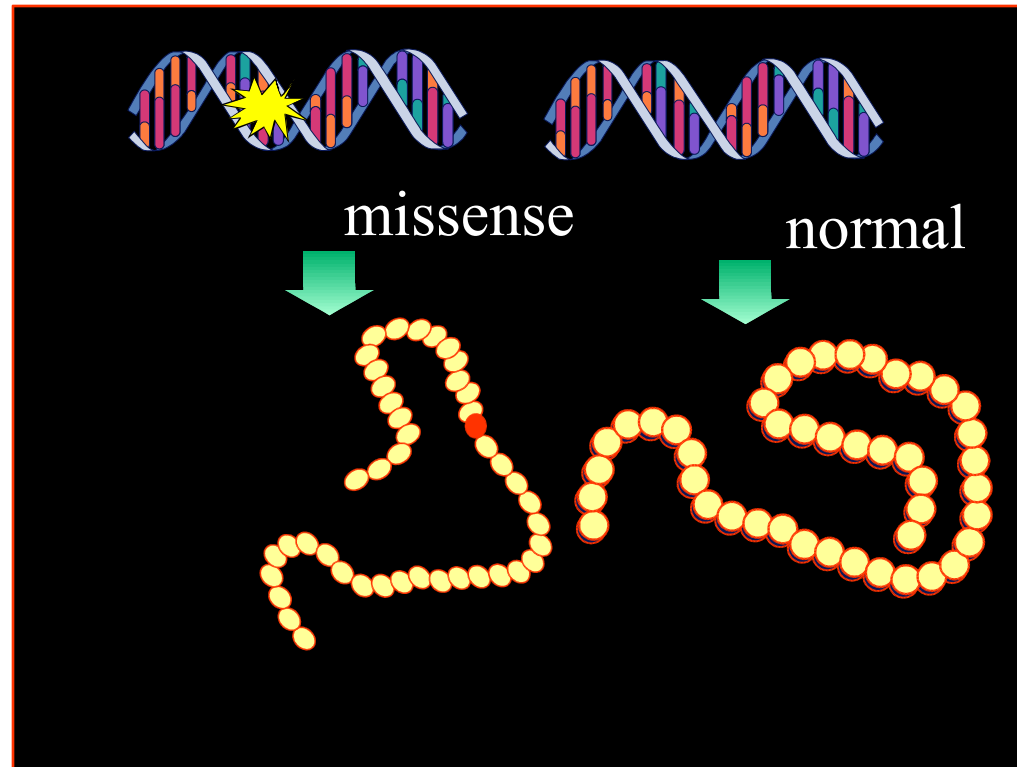
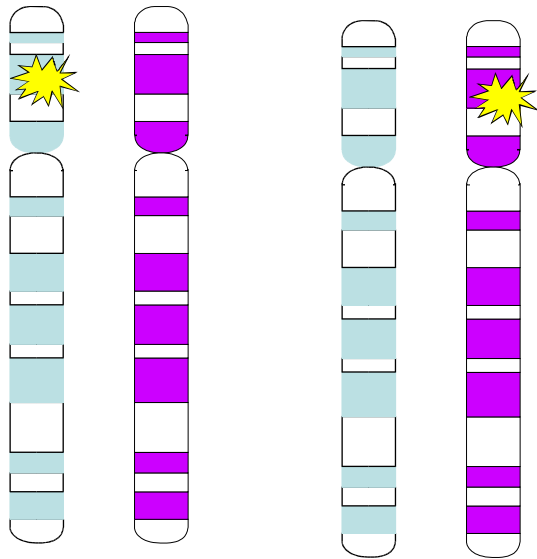
El síndrome de Denys-Drash



- Una nefropatía temprana
 - secundaria a esclerosis mesangial
- Pseudohermafroditismo
 - Genitales ambiguos en chicos
 - Genitales normales in ninas
- Predisposición a desarrollar un tumor de Wilms

El síndrome de Denys-Drash

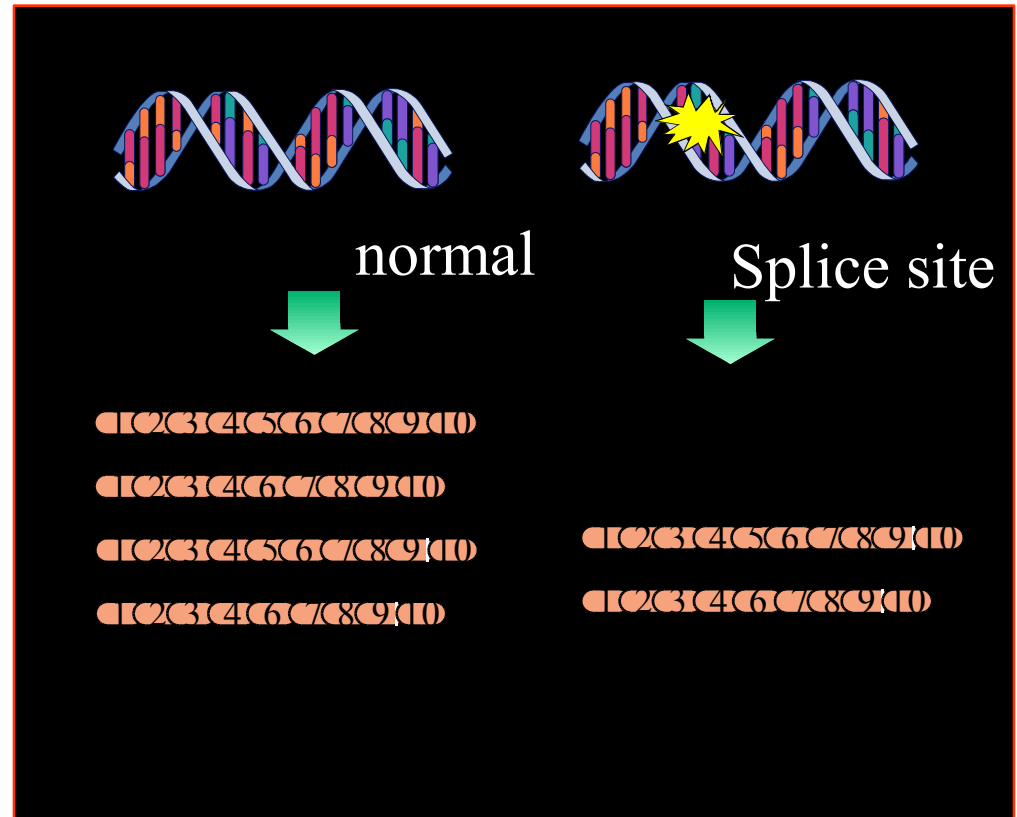
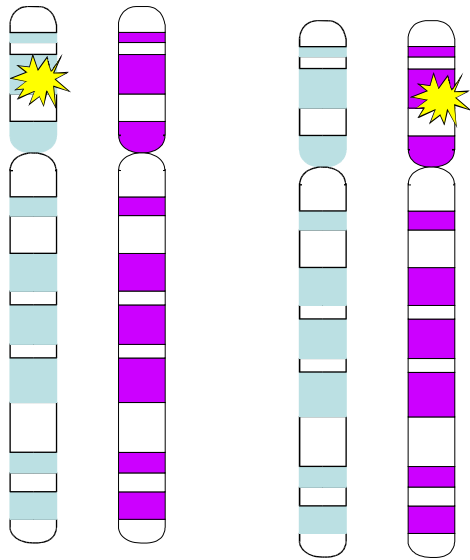
WT1 alterations in
>95% of patients



dysfunctional protein

El síndrome de Frasier

WT1 alterations in
>95% of patients



Imbalance of +KTS/-KTS isoformes

CONCLUSIÓN

WT1 alterations

5-20% of WT	nonsense (sin sentido)
>95% of DDS	missense (cambio de sentido)
>95% of FS	disproportion of isoforms (mutaciones en los sitios de splicing)

WT1 y el tumor de Wilms

- 80% de los tumores esporádicos unilaterales así que 70% de los casos bilaterales **NO** tienen una mutación del gen *WT1*.
 - La función del *WT1* gen es alterado después de su translación
 - El gen *WT1* no juega una parte importante en la mayoría de los tumores de Wilms

INDICIOS CLINICOS RELACIONADOS A LOS ASPECTOS BIOLOGICOS DEL TUMOR DE WILMS

1. Ciertas anomalías congénitas se asocian con una incidencia alta del tumor de Wilms
 - **síndromes de sobre-crecimiento**
 - e.g. **Beckwith-Wiedemann síndrome**, Perlman síndrome
 - **síndromes no relacionados a sobre-crecimiento**
 - e.g. AGR síndrome, Denys-Drash síndrome
2. Los pacientes con un tumor de Wilms tienen una incidencia más alta de ciertas anomalías

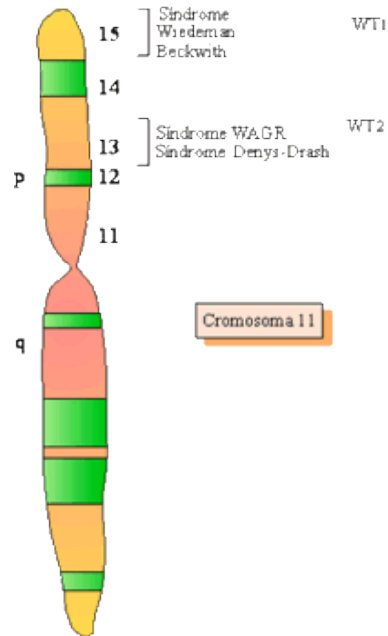
El síndrome de Beckwith-Wiedemann

- Fetal overgrowth syndrome
 - Macrosomia
 - Macroglossia
 - Visceromegaly
 - Microcephaly
 - Retarded brain development
- Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia
- Omphalocèle
- Propensity to develop embryonal neoplasms
 - Wilms tumor
 - Hepatoblastoma
 - Adrenocortical carcinoma
 - Neuroblastoma



11p15 y el tumor de Wilms

Pérdida de heterocigosis para parte del corto brazo del cromosoma 11 (11p) localizado mas cerca del télomero que 11p13



Asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (11p15)



WT2 y 11p15

- IGFII
- H19
- p57^{kip2}
- *SLC22A1* (también conocido como *BWT1A*, *TSSC5*, *IMPT1*, *ITM*, i *ORCTL2*)
- *BWR1C* (también conocido como *TSSC3* i *IPL*)
- *KCNQ1DN*



TUMOR DE WILMS TUMOR FAMILIAR

- <2% de los casos
 - autosomal dominante con penetrance incompleto
- *FWT1* (17q12-21)
- *FWT2* (19q)
- 4q, 9p, 20p, 3q

p53 AND WILMS TUMOR

- *p53* (17p) modificaciones son muy frecuentes en canceres humanos
- *p53* mutaciones son infrecuentes en tumor de Wilms tumor
- *p53* mutaciones son asociadas con histología anaplastica

FUTURE DIRECTION

- Identification of all genes involved in the development of Wilms tumor
 - genetic counselling
 - Identification of molecular markers that will help tailor therapy

?