

Genodermatosis relacionadas con la vía RAS/MAPK

María Sol Fernández Venegas¹ y Patricia Della Giovanna²

RESUMEN

La vía RAS/MAPK es esencial en la regulación del ciclo celular. Hay un grupo de síndromes, las "Rasopatías", producidos por mutaciones germinales en genes que codifican componentes de esta vía. Estas mutaciones resultan en un aumento de la señalización de la vía Ras/Mapk. Estos síndromes comparten rasgos fenotípicos que incluyen: rasgos faciales típicos, defectos cardíacos, retraso neurocognitivo, alteraciones cutáneas y predisposición a malignidad.

ABSTRACT

The RAS/MAPK pathway is essential in the regulation of the cell cycle. A class of developmental syndromes, the "Rasopathies", is caused by germline mutations in genes that encode components of this pathway. These mutations result in increased signal transduction down the RAS/MAPK pathway. There are numerous overlapping phenotypic features between the syndromes, including characteristic facial features, cardiac defects, cutaneous abnormalities, neurocognitive delay and a predisposition to malignancies.

¹ Médica Dermatóloga. Hospital Nacional A. Posadas.

² Médica a cargo del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional A. Posadas

Recibido: 17-6-2011.

Aceptado para publicación: 4-8-2011.

▶ INTRODUCCIÓN

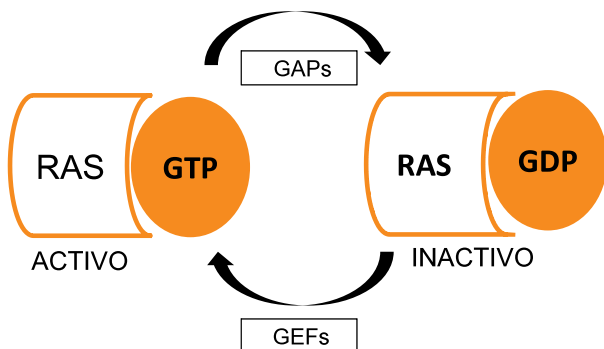
RAS y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) están involucradas en diversas vías de transducción de señales desde el exterior hacia el interior celular. Participan en cascadas de señalización que regulan el crecimiento, diferenciación, proliferación y muerte celular.

Los genes involucrados en la vía RAS- MAPK han sido ampliamente estudiados debido a su potencial oncogénico. En los últimos años se identificaron mutaciones germinales en diversos componentes de esta vía como responsables de un grupo de síndromes que comparten fenotipos similares, cariotipo normal y una base etiopatogénica común con hiperactivación de la vía RAS/MAPK. Este grupo de síndromes han sido agrupados bajo la denominación de “síndromes cardio-facio-neuro cutáneos” e incluyen los síndromes de Noonan, Leopard, Cardio-facio-cutáneo, neurofibromatosis, Costello y malformación capilar-arteriovenosa.

▶ PROTEINAS RAS

Las proteínas RAS son pequeñas GTPasas unidas a nucleótidos de guanósina, codificadas por los genes HRAS, KRAS y NRAS. Actúan como moléculas de señalización, integrando señales extracelulares con efectores citoplasmáticos y activando vías de señalización que intervienen en procesos de proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Ciclan entre un estado activo unido a GTP y uno inactivo unido a GDP (RAS- GTP y RAS- GDP). Este balance se logra a través de factores de intercambio de nucleótidos de guanósina (GEFs) que facilitan la conformación de RAS GTP, y por GTPasas (GAPs) que promueven el estado inactivo como RAS GDP, controlando así su actividad¹ (Gráfico 1).

GRÁFICO 1



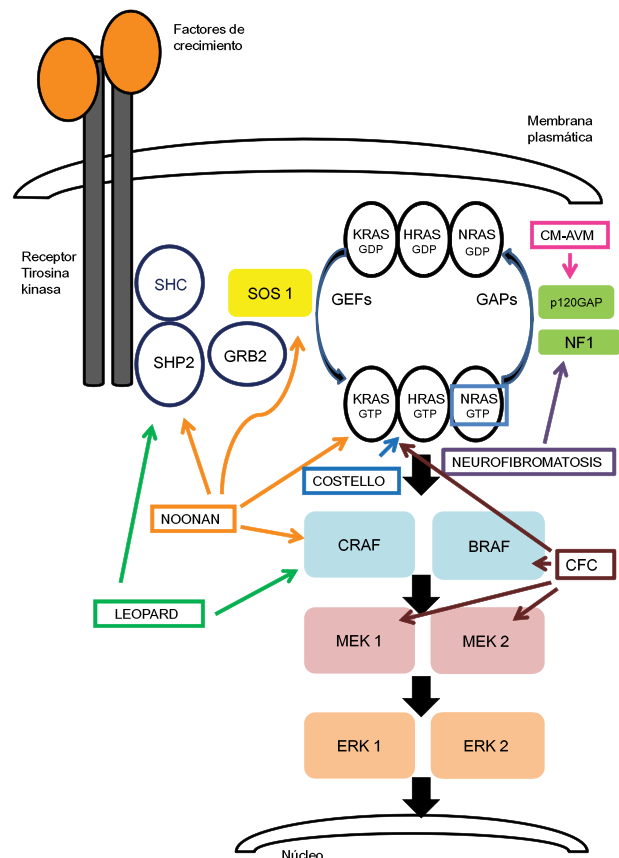
▶ VIA RAS/MAPK

Esta vía se inicia cuando un factor de crecimiento se une a un receptor de tirosina quinasa localizado en la membrana plasmática. Induce su dimerización, fosforilación y la unión a proteínas adaptadoras que tienen dominios SH2 como GRB2, SHC y SHP2. Estas proteínas atraen a SOS1 hacia la membrana plasmática. SOS1 es el mayor GEF conocido y se une a RAS GDP para promover el intercambio a su forma activa como RAS GTP.

En su forma activa, RAS actúa sobre diversas vías de señalización celular, siendo la más importante RAS/MAPK (cascada RAF-MEK-ERK). La principal efectora es RAF, una serina-treonina quinasa que tiene 3 isoformas (ARAF, BRAF, RAF1), de las cuales BRAF es la más efectiva. RAF inicia la cascada de quinasas MEK-ERK. ERK es el último efector de la vía y actúa sobre moléculas citosólicas y nucleares como factores de transcripción, proteínas de membrana y quinasas proteicas (Gráfico 2). El resultado final es un cambio en el patrón de expresión génica que estimula la proliferación, supervivencia y diferenciación celular².

Esta interacción finaliza cuando se produce la hidrólisis de GTP a GDP por medio de la actividad GTPasa intrínseca de RAS, que se incrementa notablemente por medio de GAPs.

GRÁFICO 2



Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es un trastorno con herencia autosómica dominante pero de presentación frecuentemente esporádica. Cuando el caso es esporádico la mutación suele producirse en el alelo de origen paterno y la edad paterna avanzada suele aumentar el riesgo.

Es uno de los síndromes no cromosómicos más frecuentes, con una incidencia estimada en 1/1000 a 1/2500 recién nacidos vivos. Su expresividad clínica es variable y puede cambiar con la edad. Sus principales características clínicas son: talla baja, defectos cardíacos congénitos, deformaciones torácicas y rasgos faciales típicos. En el 25% de los casos hay un retraso mental moderado y pérdida auditiva variable. Con menor frecuencia hay retraso en el desarrollo puberal, criptorquidia en hombres, linfedema y diátesis hemorrágicas. Las facies típicas se van manifestando con la edad: cara triangular con frente amplia, epicanto, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, ptosis palpebral, puente nasal deprimido, paladar ojival, micrognatia (Fig. 1). Las orejas son pequeñas, de implantación baja y rotación posterior. El cuello ancho y corto, con pliegues en la región de la nuca e implantación baja del cabello en la zona posterior. A nivel cutáneo se observan máculas café con leche, lentigos, queratosis pilar de miembros y queratosis atrófica folicular en cara con alopecia parcial de las cejas y alteraciones del pelo. Es frecuente el engrosamiento y acortamiento distal de los dedos con formación de almohadillas en los pulpejos³ (Fig. 2).

Se reconocen mutaciones germinales heterocigotas en distintos genes que codifican componentes de la vía RAS/MAPK. La alteración que se asocia con mayor frecuencia, en el 50% de los casos, es una mutación germinal activadora de tipo sustitutiva en el gen PTPN11, que mapea en el cromosoma 12q24.1⁴. Codifica la proteína citosólica SHP2, con actividad tirosin fosfatasa. Los estudios de relación genotipo fenotipo asocian esta mutación de forma significativa con defectos cardíacos, torácicos, baja estatura y ausencia de defectos cognitivos severos. Determinadas mutaciones en PTPN11 muestran una clara asociación con el desarrollo de leucemia mielomonocítica juvenil.

La segunda mutación más frecuente es sobre el gen SOS1 que codifica la proteína GEF SOS1, responsable de activar a RAS⁵. Estos pacientes se caracterizan por presentar principalmente alteraciones cutáneas y ausencia de déficit cognitivo.

Con menos frecuencia se observan mutaciones en RAF1, KRAS, BRAF y MEK. Se asocian con alteraciones cutáneas pigmentarias y cardiomiopatía hipertrófica.

Algunos pacientes con síndrome de Noonan presentan tumores de células gigantes múltiples. Son tumores benignos que afectan principalmente la mandíbula pero con posibilidad de comprometer otros huesos y tejidos de



Fig. 1: Paciente con Síndrome de Noonan.



Fig. 2: Vista de brazo izquierdo: alteraciones pigmentarias, hiperqueratosis palmar, acortamiento distal de los dedos.

partes blandas. Esta asociación fue descrita inicialmente como síndrome similar Noonan/tumor de células gigantes múltiples⁶. Actualmente se considera una variante dentro del espectro del síndrome de Noonan, basándose en la asociación entre este tipo de tumores y mutaciones en genes que codifican componentes de la vías RAS/MAPK como PTPN11, SOS1, MEK y BRAF. Aún no está aclarado porque algunas mutaciones específicas se asocian a estos tumores de células gigantes múltiples y otras no.

Síndrome de LEOPARD

El síndrome de LEOPARD es un acrónimo que se refiere a la combinación de **L**entiginosis, alteraciones en el **E**CG, hipertelorismo **O**cular, hipertensión **P**ulmonar, **A**lteraciones en desarrollo genital, **R**etardo en el crecimiento y **S**ordera (**D**eafness). La mayoría de los pacientes son hombres con un fenotipo similar al síndrome de Noonan. La aparición de lentiginosis generalizada a partir de los 5-6 años es un dato característico (Figs. 3 y 4).



Fig. 3: Paciente con síndrome de Leopard.

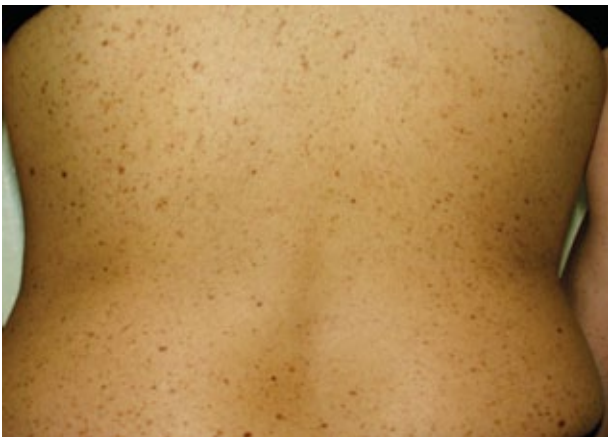


Fig. 4: Vista dorsal: Lentiginosis múltiples.

El síndrome de LEOPARD y el síndrome de Noonan son síndromes alélicos, con herencia autosómica dominante, producidos por distintas mutaciones heterocigotas en los mismos genes: PTPN11 Y RAF1. La más común es la mutación de PTPN11, pero, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Noonan, produce pérdida de la función de la proteína SHP2. Lo que aún queda por descubrir es porque tanto la pérdida como la ganancia de función de la misma proteína producen enfermedades fenotípicamente similares⁷.

Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo

Es una enfermedad esporádica infrecuente. Se observan habitualmente polidramnios durante el embarazo y dificultad en el crecimiento postnatal. Las facies son similares al síndrome de Noonan pero más groseras: macrocefalia,

frente amplia y abombada, fisuras palpebrales, puente nasal deprimido, con narinas evertidas y punta pulposa, implantación baja de las orejas, rotadas y con el hélix prominente, hipertelorismo, epicanto. A nivel cutáneo es característica la piel seca e hiperqueratósica, con pelo escaso y enrulado, alopecia de cejas, queratosis folicular, ictiosis, y en algunos casos uñas distróficas. Las alteraciones neurológicas son casi constantes, con retraso psicomotor leve a moderado.

Hay 4 genes que codifican proteínas para la vía RAS/MAPK involucrados: BRAF (7q34), MEK 1(15q22.31), MEK 2 (19p13.3) y KRAS (12p12.1). La más frecuente es la mutación de BRAF, la principal proteína efectora sobre la que actúa RAS. Su mutación aumenta su actividad de quinasa sobre los demás efectores de la vía RAS/MAPK⁸.

Síndrome de Costello

Es una enfermedad muy poco frecuente, de aparición esporádica, que se caracteriza por alto peso al nacer, con posterior dificultad en la alimentación y retraso madurativo y en el crecimiento. Los rasgos faciales son similares a los descritos en los otros síndromes pero mucho más toscos, con algunas peculiaridades como labios gruesos y boca amplia. El pelo es escaso y ensortijado. La piel es muy laxa y elástica, con tendencia a hacer pliegues, sobre todo a nivel de palmas y plantas. También es frecuente la hipotonía e hiperlaxitud articular de las pequeñas articulaciones. El retraso del desarrollo mental es constante. En el 60% de los casos hay alteraciones cardíacas. Es típica la tendencia a desarrollar tumores benignos y el riesgo de desarrollar tumores malignos, en primer lugar rhabdomyosarcoma y con menor frecuencia neuroblastoma y carcinoma de vejiga⁹.

El gen HRAS, localizado en el cromosoma 11p13.3 es el responsable de la enfermedad en el 85-90% de los pacientes¹⁰. La mutación se produce por sustituciones que interrumpen el sitio de unión a nucleótidos y anulan la actividad intrínseca e inducida GTPasa de RAS y favorecen la activación constitutiva de la vía RAS/MAPK.

Neurofibromatosis

Es una genodermatosis que afecta 1 de cada 3500 individuos. Los pacientes que la padecen son heterocigotos para mutaciones del gen NF1, responsable de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta con máculas café con leche (Fig. 5), efélides, nódulos de Lisch y una mayor predisposición al desarrollo de tumores de las vainas nerviosas periféricas. También se observan alteraciones en la memoria y aprendizaje, deformaciones óseas, así como la aparición de tumores malignos.

La neurofibromatosis se hereda de forma autosómica dominante, tiene penetrancia completa y expresividad variable. Se produce por mutaciones germinales en el gen NF1 que se localiza en el cromosoma 17q11.2 y codifica una pro-



Fig. 5: Vista anterior y posterior de torax de paciente con neurofibromatosis: maculas café con leche, neurofibromas, lentigos.

teína de 2818 aminoácidos llamada neurofibromina¹¹.

La mayoría de los pacientes son heterocigotos para una mutación en este gen y los tipos de mutación incluyen: sin sentido, de sentido erróneo, inserciones, deleciones, inversiones, traslocaciones y mutaciones en elementos promotores y de iniciación. Entre el 30 y 50% de los pacientes carecen de antecedentes familiares, representando mutaciones “de novo”. Un 5% de los pacientes presentan un fenotipo muy severo relacionado con deleciones enteras del gen y genes contiguos¹².

La neurofibromina es una proteína GAP que regula en forma negativa a RAS, al favorecer su estado inactivo unido a GDP. Las mutaciones en este gen producen pérdida de función de la neurofibromina y así un incremento en la forma activa de RAS y de la señalización por la vía RAS/MAPK¹³.

La neurofibromina también actúa como un gen supresor tumoral y al inactivarse la segunda copia normal del gen por una mutación somática aparece el desarrollo tumoral (Teoría de Knudson).

Síndrome Símil Neurofibromatosis Tipo I

Este síndrome fue descrito recientemente. En los individuos que padecen esta condición de herencia autosómica dominante se observan múltiples máculas café con leche, efélides en axilas, macrocefalia y una apariencia “símil Noonan.” Muchos de ellos tienen dificultades en el aprendizaje. A pesar de que el fenotipo es muy similar al de la neurofibromatosis, faltan hallazgos típicos como los nódulos de Lisch en el iris, los neurofibromas y tumores de las vainas nerviosas periféricas.

En esta enfermedad no se produce mutación del gen NF1. El defecto radica en una mutación con pérdida de función sobre el gen SPRED 1. Este gen, que mapea en el cromosoma 15q14, es un inhibidor de RAF, de manera que su mutación resulta en la pérdida de esta inhibición y en el aumento de su actividad de quinasa fosforilando y activando otros efectores de la vía RAS/MAPK.

Síndrome de malformación capilar - malformación arteriovenosa

Es un trastorno con herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones capilares que pueden asociarse a malformaciones arteriovenosas y fistulas.

Se produce a partir de una mutación heterocigota que inactiva al gen RASA1, que, al igual que la neurofibromina, codifica una GTPasa de RAS.

► CONCLUSION

La importancia de la vía RAS/MAPK en oncogénesis se reconoce desde hace mucho tiempo. El descubrimiento de mutaciones germinales en distintos componentes de esta vía en la patogenia de los síndromes descritos pone de manifiesto su rol crucial en el desarrollo embrionario y posnatal normal.

El gran número de genes afectados y la diversidad de mutaciones en cada gen se reflejan en la variabilidad de fenotipos presentes en cada síndrome. Todas las mutaciones causan una desregulación de la vía RAS/MAPK, en su gran mayoría con aumento de la activación y señalización. Por lo tanto, cabe esperar que estas enfermedades compartan rasgos fenotípicos así como una mayor predisposición al desarrollo de malignidad.

El estudio molecular de estas genodermatosis impulsa la esperanza del tratamiento de alguna de estas enfermedades en un futuro próximo. Estas expectativas se basan en que ya existen en el mercado drogas que inhiben la señalización a través de RAS/MAPK. Sin embargo, la aparición de efectos adversos imposibilita aún un tratamiento a largo plazo.

▶ BIBLIOGRAFIA

1. Aoki, Y.; Niihori, T.; Narumi, Y.; Kure, S.; Matsubara, Y.: The RAS/MAPK syndromes: Novel roles of the Ras pathway in human genetic disorders. **Hum Mutat** 2008; 29: 992-1006.
2. Zenker, M.: Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. **Horm Res** 2009; 72: S57-S63.
3. Jorge, A.A.; Malaquias, A.C.; Arnhold, I.J.; Mendoca, B.B.: Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. **Horm Res** 2009; 71: 185-193.
4. Tartaglia, M.; Mehler, E.L.; Goldberg, R.; Zampino, G.; Bruner, H.G.; Kremer, H.; van der Burgt, I.; Crosby, A.H.; Ion, A.; Jeffery, S.; Kalidas, K.; Patton, M.A.; Kucherlapati, R.S.; Gelb, B.D.: Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP2, cause Noonan syndrome. **Nat Genet** 2001; 29: 465-468.
5. Roberts, A.E.; Araki, T.; Swanson, K.D.; Montgomery, K.T.; Schiripo, T.A.; Joshi, V.A.; Li, L.; Yassin, Y.; Tamburino, A.M.; Neel, B.G.; Kucherlapati, R.S.: Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. **Nat Genet** 2007; 39: 70-74.
6. Neumann, T.E.; Allanson, J.; Kavamura, I.; Kerr, B.; Neri, G.; Noonan, J.; Cordeddu, V.; Gibson, K.; Tzschach, A.; Krüger, G.; Hoeltzenbein, M.; Goecke, T.O.; Kehl, H.G.; Albrecht, B.; Luczak, K.; Sasiadek, M.M.; Musante, L.; Laurie, R.; Peters, H.; Tartaglia, M.; Zenker, M.; Kalscheuer, V.: Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. **Eur J Hum Genet** 2009; 17: 420-425.
7. Kobayashi, T.; Aoki, Y.; Niihori, T.; Cavé, H.; Verloes, A.; Okamoto, N.; Kawame, H.; Fujiwara, I.; Takada, F.; Ohata, T.; Sakazume, S.; Ando, T.; Nakagawa, N.; Lapunzina, P.; Meneses, A.G.; Gillessen-Kaesbach, G.; Wiczorek, D.; Kurosawa, K.; Mizuno, S.; Ohashi, H.; David, A.; Philip, N.; Guliyeva, A.; Narumi, Y.; Kure, S.; Tsuchiya, S.; Matsubara, Y.: Molecular and clinical analysis of RAF 1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. **Hum Mutat** 2010; 31: 284-294.
8. Tidyman, W.E.; Rauen, K.A.: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. **Curr Opin Genet Dev** 2009; 19: 230-236.
9. Hasle, H.: Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. **Horm Res** 2009; 72: S8-S14.
10. Aoki, Y.; Niihori, T.; Kawame, H.; Kurosawa, K.; Ohashi, H.; Tanaka, Y.; Filocamo, M.; Kato, K.; Suzuki, Y.; Kure, S.; Matsubara, Y.: Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. **Nat Genet** 2005; 37: 1038-1040.
11. Trovó-Marqui, A.B.; Tajara, E.: Neurofibromin: a general outlook. **Clin Genet** 2006; 70: 1-13.
12. Kehrre-Sawatzki, H.; Schmid, E.; Fünsterer, C.; Kluwe, L.; Mautner, V.F.: Absence of cutaneous neurofibromas in an NF1 patient with an atypical deletion partially overlapping the common 1,4Mb microdeleted region. **Am J Med Genet A** 2008; 146A: 691-699.
13. Hsueh, Y.P.: Neurofibromin signaling and synapses. **J Biomed Sci** 2007; 14: 461-466.

Dirección postal:
 MS. Fernández Venegas
 Avellaneda 350. 2º C
 1642 San Isidro
 Pcia. de Buenos Aires