

## EVALUACIÓN MOLECULAR DE LOS GENES *KRAS* Y *NRAS* EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO EN VENEZUELA

Carlos Ramírez <sup>1</sup>, Daniela Rodríguez <sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal (CCR), representa el cáncer más frecuente dentro de las neoplasias del tracto digestivo. Además, es el tercer cáncer más frecuente, y afecta tanto a hombres como a mujeres, con un riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad, de 1/21 (4,7 %) y 1/27 (4,4 %), respectivamente. De igual manera, la mortalidad a causa de este cáncer, se ubica en la segunda causa más frecuente, cuando los datos se analizan globalmente. Ras es una familia de oncogenes que incluye *KRAS*, *NRAS* y *HRAS*. En el CCR las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 2 de *KRAS* y menos frecuentemente, y de forma excluyente, en los exones 3 y 4 (codones de *KRAS*). En cuanto a *NRAS*, las mutaciones se han determinado en los exones 2, 3 y en menor medida el 4; además en estrecha relación con 10% de los pacientes que tienen el exón 2 de *KRAS* no mutado.

### MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y experimental, basado en el análisis del gen *KRAS* en 1805 muestras de biopsias de tejido tumoral de pacientes

con CCR, que fueron enviadas a la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses (UEGF), con aprobación del Comité de Bioética y con el consentimiento informado para el estudio molecular, desde el año 2008 al 2015. Además, entre los años 2014 y 2015 se incluyó el estudio de *NRAS*, para el cual se analizaron 488 biopsia de tejido tumoral. El estudio comprendió individuos con una gama de edades entre 17 y 95 años, provenientes de 20 estados de Venezuela. Se obtuvo ADN a partir de 25mg de tejido de biopsia embebidos en parafina utilizando el estuche comercial QIAamp DNA mini Kit (Qiagen), bajo el protocolo recomendado por el fabricante. Se amplificaron por PCR los exones 2 y 3 del gen *KRAS*, correspondiente a los codones 12, 13, 59 y 61, así como también los codones 12, 13, 59, 117 y 146 de *NRAS*. Cada fragmento amplificado fue secuenciado de manera automática empleando el secuenciador ABI-3130XL. Para la verificación de la presencia de mutaciones, se compararon las frecuencias obtenidas con bases de datos disponibles en la Web tal como Hap Map (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>).

## RESULTADOS

Las mutaciones más frecuentes en las muestras analizadas fueron: GAT>G12D (7.98%), GTT>G12V (4.16%) del codón 12, y GAC>G13D (3.16%) del codón 13, para *KRAS* mientras que para *NRAS* sólo fueron positivas 8 muestras para la mutación en los codones 12 y 61, dando como resultado una frecuencia menor al 1% de la población. No se encontraron mutaciones en los codones 59 de *KRAS*, y13, 59, 117 y 146 de *NRAS*, en la muestra estudiada. Además, se encontró mayor incidencia de las mutaciones en el sexo masculino que el femenino y entre la gama de edades de 30-50 años. La muestra de biopsias de pacientes con CCR muestra mayor incidencia de mutaciones en el gen *KRAS*, específicamente para el exón 2, que para el gen *NRAS*. Los pacientes masculinos de edades comprendidas entre los 30 y 50 años pueden ser más propensos a desarrollar tales mutaciones. La frecuencia de mutaciones no sinónimas presentes en el gen *KRAS*, evidencia la necesidad de incluir el análisis molecular de este gen antes de la aplicación de medicamento inhibidores de los factores de crecimiento epidérmico y vascular como terapia de elección en la enfermedad.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de mutaciones en el cáncer, es importante en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad, en la posibilidad de realizar un abordaje farmacogenómico para los diferentes tipos. Se pretende ampliar el estudio para examinar más variables que permitan analizar con precisión el comportamiento de la enfermedad en la población venezolana, incluyendo factores clínicos para poder establecer si existe una relación entre las variables de edad y tipo de mutación y conocer sobre la epidemiología molecular de las neoplasias en el país.

**Palabras clave:** genes *KRAS* y *NRAS*, *biopsia*, *cáncer colorectal*, *Venezuela*.

<sup>1</sup> Licenciado en Biología. MSc y Doctor en Ciencias, mención Genética Humana. Jefe de la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

<sup>2</sup> Estudiante de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.

## CORRESPONDENCIA

Carlos Ramírez. Dirección: Unidad de Estudios Genéticos y Forenses. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Teléfono: 212 5041008. Dirección de correo electrónico: cdramirez@ivic.gob.ve