

Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares

Juan Heriberto Torres-Jasso^{1,2}, y Josefina Yoali Sánchez-López^{2*}

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México; ²División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal., México

Resumen

En este trabajo se presentan las alteraciones genéticas y moleculares involucradas en la carcinogénesis gástrica. Entre los genes afectados se encuentran los que codifican para metaloproteínasas de matriz (MMP), factores de crecimiento celular y sus receptores, oncogenes, supresores de tumor, genes que participan en la reparación de daño al ADN, los que codifican para moléculas de adhesión celular, genes que regulan el ciclo celular y otros relacionados a metástasis, así como las regiones cromosómicas, en las cuales se ha observado pérdida de heterocigosidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Alteraciones genéticas y moleculares. Mutación.

Abstract

In this work, the genetic and molecular alterations involved in gastric carcinogenesis are shown; the affected genes are those that encoded for matrix metalloproteinases, cell growth factors and receptors, oncogenes, tumor suppressors, DNA repair and cell adhesion molecule genes, cell cycle regulators and others related to metastasis, as well as lost of heterozygosity in chromosomal regions.

KEY WORDS: Gastric cancer. Genetic and molecular alterations. Mutation.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) representa un problema de salud pública mundial, es el cuarto tipo de cáncer más frecuente y ocupa el segundo lugar en tasa de mortalidad. El promedio de vida después del diagnóstico es alrededor de seis meses, debido a que éste se realiza por lo general en etapas muy avanzadas de la enfermedad.

Los factores involucrados en el desarrollo del CG pueden ser agrupados en ambientales (alimentación, exposición a tóxicos, tabaquismo) y biológicos (agentes infecciosos, hormonales y genéticos)¹. La acumulación de anomalías genéticas y moleculares modifica la expresión de distintos tipos de genes cuya función es importante para el funcionamiento y regulación celular.

Factores etiológicos

Sobreexpresión de genes que codifican para MMP, factores de crecimiento celular y sus receptores

Las MMP son un grupo de enzimas que pueden descomponer las proteínas que se encuentran normalmente en los espacios entre las células de los tejidos, participan en la curación de heridas y en la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos); en CG se ha reportado la expresión aumentada de las MMP-9 y MMP-10 en células tumorales metastásicas². Los factores de crecimiento y sus receptores estimulan el crecimiento, proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares, un incremento en la expresión de EGF, TGF y EGFR puede amplificar el potencial de movilidad o extensión de las células tumorigénicas gástricas, la adhesión y metástasis³.

Activación de oncogenes

Los oncogenes regulan la división celular y pueden ser clasificados por su localización en citoplásmicos y nucleares; al ser activados por mutaciones (sustituciones

Correspondencia:

*Josefina Yoali Sánchez López
División de Genética, CIBO-IMSS
Sierra Mojada, 800
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: yosaloy1745@yahoo.com

de nucleótidos, inserciones, delecciones, amplificaciones o translocaciones) pueden causar cáncer. Actúan con un efecto dominante, ya que con solo una copia del alelo activado ocurre el efecto oncogénico, las alteraciones reportadas en CG son sobreexpresión y amplificación de *c-met*, *K-sam*, *erbB2* y la activación por mutación de *K-ras*³.

Inactivación de genes supresores de tumor

Genes que reparan el daño al ADN y genes que codifican moléculas de adhesión celular. Los genes supresores de tumor reducen la probabilidad de que una célula normal se transforme en célula neoplásica, al detener la progresión del ciclo celular en respuesta a daño en el ADN o a señales de supresión del crecimiento provenientes del medio extracelular. Actúan con efecto recesivo, puesto que una copia normal del gen supresor de tumor es suficiente para el correcto funcionamiento de la célula; al ocurrir una segunda mutación que inactiva al otro alelo (pérdida de heterocigosidad) la célula puede sufrir transformación tumorigénica. En la carcinogénesis gástrica, los genes supresores de tumor con alteraciones son *p53*, *p73*, *bcl-2* y *APC*⁴. Los genes que reparan el daño al ADN son responsables de detectar y reparar alteraciones en otros genes, al afectarse su función, se desencadena una acumulación progresiva de mutaciones; la metilación anormal en regiones del ADN (islas CpG) juega un papel crítico en la evolución del cáncer, los genes inactivados y afectados por metilación son: *ps2*, *RAR β* y *RUNX3*⁴. Las moléculas de adhesión celular son proteínas localizadas en la superficie de la membrana celular, están implicadas en la unión con otras células o con la matriz extracelular, un ejemplo es E-cadherina, la cual puede ser inactivada por pérdida

de heterocigosidad y es la principal alteración observada en el CG tipo difuso³.

Mutaciones en los genes que regulan el ciclo celular

Los puntos de control del ciclo celular representan una vía que regula las transiciones de los ciclos, aseguran la correcta replicación del ADN y la segregación cromosómica de alta fidelidad; cualquier desbalance en la expresión de *P16*, *Rb*, *CDC25B*, *p27* y *E2F* resulta en inestabilidad genómica, proliferación celular descontrolada y el desarrollo de tumor gástrico³. Además de estas alteraciones, existen genes que se han relacionado con metástasis, por ejemplo osteopontina, *CD44v9* y *nm23*; así como las regiones cromosómicas 1p, 1q, 2q, 4p, 5q, 6p, 7q, 11q, 14q, 17p, 17q21, 18q, 19p y 21q, en las cuales se ha observado pérdida de heterocigosidad^{2,4}.

La existencia de diversos mecanismos patogénicos en el CG puede ser comprobable desde el hecho de que sujetos jóvenes (menores de 50 años) se han reportado perfiles genéticos diferentes de los que se observan en pacientes de mayor edad. Con lo anterior podemos concluir que el CG a nivel genómico es una enfermedad heterogénea y que las diferentes alteraciones genéticas y moleculares descritas tienen un impacto en la práctica médica, ya que pueden asociarse con distintos cuadros clínicos en los pacientes.

Bibliografía

1. Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJA. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet*. 2009;126:615-28.
2. Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, et al. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *Oncol Rep*. 2009;4:745-55.
3. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(19):2979-90.
4. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(2):192-8.