

Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares

Clara Ibet Juárez-Vázquez^{1,2} y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso^{2*}

¹Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ²División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jal., México

Resumen

El objetivo de esta revisión es presentar el panorama genético y molecular de la carcinogénesis colorrectal (de origen esporádico y hereditario) como un proceso de múltiples etapas, en donde existe una serie de mecanismos moleculares que se asocian al desarrollo del CCR, como la inestabilidad genómica, que permite la acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores, la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites, la metilación y la implicación de la expresión alterada de micro-ARN como factores pronóstico.

PALABRAS CLAVE: CCR. Síndromes polipósicos. Mecanismos moleculares. Oncogenes. Genes supresores de tumor. Micro-ARN.

Abstract

The aim of this review is to present a genetic and molecular overview of colorectal carcinogenesis (sporadic and hereditary origin) as a multistage process, where there are a number of molecular mechanisms associated with the development of colorectal cancer and genomic instability that allows the accumulation of mutations in proto-oncogenes and tumor suppressor genes, chromosomal instability, and methylation and microsatellite instability, and the involvement of altered expression of microRNAs' prognosis factors. (Gac Med Mex. 2014;150:154-64)

Corresponding autor: Mónica Alejandra Rosales Reynoso, mareynoso77@yahoo.com.mx; mareynoso@hotmail.com

KEY WORDS: Colorectal cancer. Polyposis syndrome. Molecular mechanism. Oncogene. Tumor suppressor gene. MicroRNA.

Introducción

Actualmente, el CCR es una de las principales causas de muerte en los países occidentales¹. Según los datos de Globocan, en 2008 México se ubicaba en sexto lugar en incidencia y mortalidad por cáncer para ambos géneros². El CCR es una enfermedad heterogénea, especialmente con respecto a la localización anatómica del tumor, las diferencias genéticas y raciales y, por último, las interacciones del estilo de vida que influyen en su desarrollo. Así pues, el CCR se

considera una enfermedad compleja en donde participan factores de riesgo genéticos y ambientales^{1,3,4}. Son factores de riesgo el hecho de tener una historia familiar de neoplasias colorrectales, el desarrollo de pólipos, las enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerativa), la obesidad, el abuso del consumo de tabaco y/o alcohol y el estrés. Se ha descrito que pacientes que realizan ejercicio y consumen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) presentan un riesgo disminuido de desarrollar CCR^{3,4}. Aproximadamente el ~ 75% de todos los casos de CCR son de origen esporádicos, y los restantes se relacionan con la historia familiar y/o enfermedades intestinales inflamatorias⁵; de los casos familiares, aproximadamente el 5% tienen un patrón de herencia bien definido⁶.

Correspondencia:

*Mónica Alejandra Rosales Reynoso
División de Medicina Molecular
Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS
Sierra Mojada, 800
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: mareynoso77@yahoo.com.mx
mareynoso@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 21-10-2013

Fecha de aceptación: 23-01-2014

Mecanismos mutacionales asociados al desarrollo de CCR

Como mecanismos mutacionales asociados al CCR se hallan los epigenéticos (metilación del ADN) y la inestabilidad genómica, la cual se divide en: inestabilidad cromosómica e inestabilidad de microsátelites^{1,7}.

Mecanismos epigenéticos

Se trata de cambios epigenéticos en el ADN que inactivan la expresión génica⁸ incluyendo la metilación de las islas CpG en secuencias promotoras y modificaciones en proteínas como las histonas e hipometilación global; se ha reportado que ocurren en estadios tempranos de la carcinogénesis colorrectal⁹. La hipermetilación de secuencias promotoras conlleva el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumor y genes involucrados en el control del ciclo celular, la reparación de ADN y la apoptosis. La metilación de las islas CpG en promotores es un mecanismo que afecta a la expresión de los genes de reparación del ADN o genes Mismatch^{8,10}. La metilación del ADN es el segundo mecanismo genético más común relacionado con el CCR esporádico (15%).

Inestabilidad cromosómica

La inestabilidad cromosómica es el mecanismo que más comúnmente ocurre en el CCR esporádico (70-85%); también conocido como la vía supresora, es el mecanismo más acorde con el modelo genético propuesto por Fearon y Vogelstein¹¹. La inestabilidad cromosómica conlleva diversos cambios en el número de copias y la estructura cromosómica, ocasionando pérdida de la heterocigosidad en genes supresores de tumor y mutaciones en protooncogenes¹².

Inestabilidad de microsátelites

Conocida como la vía mutadora¹⁰, es causada por errores en el sistema de reparación por daño al ADN (MMR), principalmente por fallo en la complementariedad de bases, lo que genera la expansión de secuencias cortas en tándem y un aumento en el número de mutaciones⁸. El sistema MMR está conformado por siete genes: *hMLH1*, *hMLH3*, *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hPMS1* y *hPMS2*; hasta la fecha se han descrito más de 500 mutaciones diferentes en estos genes MMR^{8,10}.

Modelo genético del CCR

En 1990, Fearon y Vogelstein¹³ propusieron un modelo genético de tumorigénesis como proceso secuencial, llamado secuencia adenoma-carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor. Este modelo establece que el CCR es el resultado de mutaciones en genes con importantes funciones como la regulación de la proliferación celular o en la reparación del daño al ADN; que se requiere mutaciones en más de un gen, y que la secuencia de las mutaciones es importante para determinar la progresión del CCR¹³ (Fig. 1).

Los genes que participan en este modelo genético se dividen en dos clases: genes supresores de tumor (*APC*, *DCC* y *TP53*) y oncogenes, como *K-RAS* y *CTNNB1*¹⁰. Los genes supresores de tumor codifican para proteínas que inhiben la proliferación celular o promueven la apoptosis. Estos genes a menudo son inactivados durante la carcinogénesis colorrectal. Por el contrario, los oncogenes son versiones activadas de protooncogenes, los cuales inducen la proliferación celular. Una vez activados, los oncogenes pueden acelerar el crecimiento celular y contribuir a la formación del tumor. Existen dos mecanismos independientes que pueden conducir al desarrollo del CCR (Fig. 1). El primero es iniciado por la inactivación mutacional del gen supresor de tumor *APC*, el cual es responsable de la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y de aproximadamente el 85% de los CCR esporádicos. Algunos de estos carcinomas se desarrollan tras la activación mutacional de β -catenina (*CTNNB1*) (actividad normalmente regulada por *APC*)¹⁴. El segundo mecanismo es iniciado a través de la inactivación de una familia de genes supresores de tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano mutS (*MSH2*), el homólogo 1 humano mutL (*MLH1*) y el gen de segregación posmeiótica aumentada de tipo 2 (*PMS2*). Se han encontrado mutaciones en estos genes tanto en individuos con CCR esporádico como hereditario (cáncer colorrectal hereditario no poliposo [HNPCC]), y mutaciones en aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos. Se ha descrito además inactivación mutacional de otros genes supresores de tumor como *DPC4/SMAD4* y activación mutacional de oncogenes como *COX-2*, los cuales están presentes en etapas tardías de la formación del CCR^{1,15} (Fig. 1).

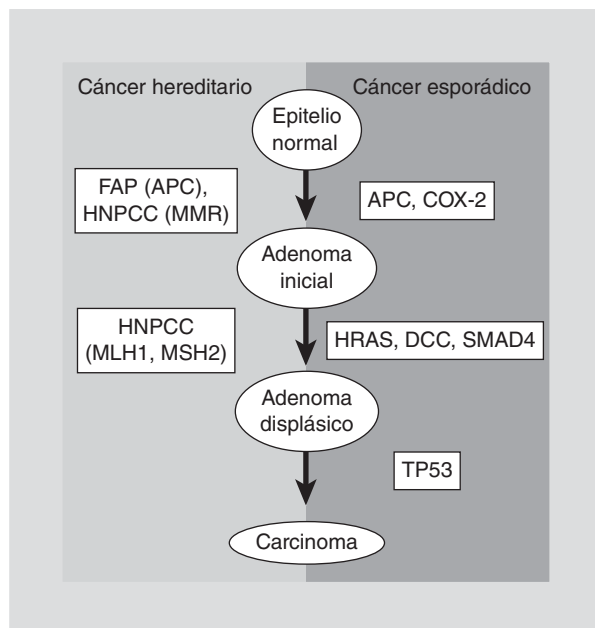


Figura 1. Modelo genético del CCR (adaptado de Fearon y Vogelstein¹³).

CCR hereditario y síndromes poliposos

Aproximadamente una tercera parte de todos los casos familiares de CCR tienen una etiología genética bien definida¹⁶. Esta predisposición genética para desarrollar CCR usualmente se caracteriza por la formación de lesiones precursoras en forma de adenomas o hamartomas¹⁷. Un adenoma y un hamartoma difieren por el origen celular: el adenoma deriva de células del epitelio colónico y el hamartoma, de células del estroma. Hasta la fecha se conocen dos tipos de síndromes con predisposición familiar a desarrollar adenomas: la FAP y el HNPCC, con mutaciones encontradas en el gen *APC* y en los genes de reparación del ADN, respectivamente, y un síndrome con predisposición familiar a desarrollar hamartomas, el conocido como síndrome poliposo juvenil (JPS). La tabla 1 muestra un resumen de los tipos de CCR hereditarios y los síndromes poliposos con adenomas o hamartomas. En los síndromes colorrectales hereditarios se han identificado mutaciones en el gen *APC*, el cual forma parte de los genes denominados *gate-keeper* o porteros, término relacionado con su implicación en la formación de numerosos pólipos cuando el gen está mutado¹⁸. Los genes de reparación del ADN, denominados también *caretaker* o guardianes, están relacionados con el incremento significativo de mutaciones encontradas por la alteración de estos genes¹⁸. Por último, los genes responsables del JPS se denominan también *landscaper* porque las mutaciones ocasionadas en estos genes producen un ambiente

anormal del estroma¹⁸. En la tabla 1 se describe el tipo de herencia y los genes relacionados con algunos de los síndromes hereditarios de CCR.

FAP

La FAP es una enfermedad que se hereda de manera autosómica dominante (AD). Se caracteriza por la presencia de cientos o miles de pólipos adenomatosos a través del sistema gastrointestinal (principalmente en el colon), durante la segunda o tercera décadas de la vida^{17,19}. En EE.UU. la FAP representa aproximadamente el 1% de todos los casos de CCR y es el resultado de mutaciones en la línea germinal del gen *APC*^{20,21}. Existen variantes de la FAP, como el síndrome de Gardner y el de Turcot.

El síndrome de Gardner se identifica por la presencia de manifestaciones extracolónicas, como osteomas, quistes epidermoides e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE). El síndrome de Turcot es definido también como la forma atípica de la FAP y se caracteriza por la presencia de tumores cerebrales, como meduloblastoma y glioblastoma, este último a menudo asociado con mutaciones en los genes MMR. Se han descrito también formas atenuadas de FAP, las cuales se caracterizan por presentar menos de 100 pólipos en el colon e inicio más tardío del CCR, y se asocian con mutaciones en el extremo terminal 5' o 3' del transcrito del gen *APC*²².

HNPCC o síndrome de Lynch

El HNPCC o síndrome de Lynch es un desorden AD causado principalmente por mutaciones en al menos cinco de los genes MMR, de los cuales *MLH1* y *MSH2* se encuentran alterados en aproximadamente el 90% de los casos²³ (Tabla 1). Los criterios mínimos para clasificar al HNPCC son que el CCR sea diagnosticado y verificado histológicamente en al menos tres familiares de primer grado pertenecientes a dos o más generaciones sucesivas y que la edad de inicio sea menor de 50 años en al menos un paciente. Además de la afectación del colon (más a menudo el lado derecho), los órganos comúnmente afectados por el cáncer son el endometrio, el ovario, el estómago, la vesícula biliar, el páncreas y el sistema urinario²⁴.

Síndromes polipósicos con hamartomas

Se han descrito algunos síndromes familiares caracterizados por múltiples hamartomas o pólipos. Entre

Tabla 1. Resumen de los tipos de CCR hereditarios y los síndromes poliposos relacionados

Síndromes	Genes	Herencia	Riesgo de CCR	Número de pólipos	Histología de los pólipos
Síndromes poliposos con adenomas					
FAP	<i>APC</i>	AD	1%	100-1,000	Adenoma
FAP atenuada	<i>APC</i>	AD	> 90%	< 100	Adenoma
Presencia de la mutación I1307K	<i>APC</i>	AD	~ 10%	Pocos	Adenoma
Síndrome de Gardner	<i>APC</i>	AD	100%		
HNPCC	<i>hMLH1</i>				
	<i>hMSH2</i>				
	<i>hMSH6</i>				
	<i>hPMS1</i>				
	<i>hPMS2</i>				
Muir-Torre	<i>hMLH1</i>	AD	0.8%	Pocos	Adenoma
	<i>hMSH2</i>				
Poliposis asociada a MYH	<i>MYH</i>	AR	1%	< 100	Adenoma
Síndrome de Bloom	<i>BLM</i>	AR	0.1%	Pocos	Adenoma
JPS con hamartomas					
PJS	<i>LKB1/STK11</i>	AD	0.4%	Pocos	Hamartoma
Poliposis <i>coli</i> juvenil	<i>SMAD4</i>	AD	10-40%	Pocos	Hamartoma
	<i>BMPRIA</i>				
	<i>PTEN</i>				
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	AD		Pocos	Hamartoma
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	<i>PTEN</i>	AD	10-40%	Pocos	Hamartoma
Otros síndromes					
Síndrome de Turcot (variante atípica de FAP)	<i>APC</i>	AD	1%	100-1,000	Adenoma
Síndrome poliposo hereditario mixto	No identificados	AD	0.3%	Pocos	Mixta

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante; MYH: Gen homólogo a Mut Y.

estos padecimientos se incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), la poliposis *coli* juvenil y algunos síndromes relacionados, como el síndrome de Cowden y el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Es una enfermedad AD caracterizada por máculas melanocíticas en los labios, la mucosa bucal y los dedos,

además de múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Estos individuos tienen un mayor riesgo de sufrir diversas neoplasias de tipo gastrointestinal, de mama, de ovario y de testículo. Entre las principales mutaciones encontradas en la línea germinal se ubican las alteraciones en el gen *LKB1/STK11*, el cual codifica para una cinasa serina-treonina^{25,26}. Sin embargo, no todas las familias con PJS se asocian a este *locus*, lo que sugiere que en su patogénesis están implicados otros genes.

Síndrome de poliposis juvenil

Este síndrome se diagnostica si se cumplen al menos uno de los siguientes tres criterios: 10 o más pólipos colónicos juveniles, pólipos juveniles en el sistema gastrointestinal o cualquier cantidad de pólipos juveniles en una persona con antecedentes familiares de JPS. El riesgo de transformación maligna de un pólipo juvenil es del 10-40%. Actualmente se han relacionado tres genes con el JPS: *SMAD4* y *BMPR1A*, implicados en la señalización de TGF- β ²⁷, y *PTEN*, un gen supresor de tumores con actividad de fosfatasa²⁸. Las mutaciones en el gen *PTEN* también se han observado en el síndrome de Cowden y en el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba²⁹.

Síndrome de Cowden

También llamado síndrome de hamartomas múltiples, se trata de una enfermedad de origen genético que se transmite mediante un patrón AD. Se caracteriza por la aparición en diferentes órganos de una serie de tumores benignos denominados hamartomas. Las principales localizaciones son: piel, tiroides, mama, tracto gastrointestinal, cerebro y útero^{30,31}.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Es un trastorno hamartomatoso raro, también conocido como síndrome de Bannayan-Zonana. Los individuos con este síndrome frecuentemente presentan macrocefalia, retardo del desarrollo e hipotonía. El crecimiento de hamartomas tales como pólipos intestinales, lipomas subcutáneos o viscerales es un hallazgo frecuente. La enfermedad se hereda de manera AD. En la mayoría de los casos, los niños tienen un peso y talla anormalmente elevados al nacer, retrasándose posteriormente el crecimiento hasta alcanzar la normalidad³².

Genes implicados en la carcinogénesis colorrectal

Gen APC

Es el primer gen involucrado en la carcinogénesis colorrectal³³. Denominado gen de la poliposis adenomatosa *coli*, se ubica en el cromosoma 5q21-q22 y está constituido por 15 exones que producen un polipéptido de 2,843 aminoácidos con un peso molecular de más de 300,000 kDa^{33,34}. Se expresa en una variedad

de tejidos epiteliales, sobre todo en células posmitóticas³⁵. Este gen codifica para la proteína APC, la cual posee sitios de unión a las proteínas: β -catenina, EB1 y axina³⁶. Este gen forma parte de la vía de señalización Wnt, cuya función primordial es mantener la homeostasis del epitelio intestinal. Dentro de las principales funciones de este gen se encuentran las siguientes: es un miembro crucial de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que participa en múltiples procesos como regular la proliferación y la diferenciación celular, así como la apoptosis; la otra función depende de la capacidad de regular las proteínas del citoesqueleto, como la proteína F-actina y los microtúbulos, lo que le permite regular la adhesión y migración celular, así como la segregación cromosómica³⁷.

Vía de señalización Wnt/ β -catenina

También llamada vía Wnt canónica, es esencial para el control de la proliferación de las células del epitelio intestinal^{38,39}. El modelo principal para activar la señalización Wnt se describe en la figura 2 A. Los ligandos Wnt son glucoproteínas secretadas que interactúan con dos receptores de superficie celular, los receptores Frizzled (Fzd) y los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LRP5/6)⁴⁰⁻⁴³. En ausencia de ligando Wnt, la proteína β -catenina es secuestrada en el citoplasma para formar un «complejo multiproteico de destrucción» que incluye a los genes APC, Axina y GSK3B, axina y la proteína glucógeno sintasa cinasa-3 β (GSK-3 β), conllevando la degradación de la vía proteosoma^{38,39,43} (Fig. 2 B). Tras la unión a sus receptores de superficie celular, la activación de la vía Wnt libera a la proteína β -catenina del complejo, que también puede ser liberada como resultado de mutaciones en el gen *APC* (Fig. 2 C). La proteína β -catenina que se encuentra libre ingresa en el núcleo, donde libera al factor de transcripción de células T (TCF) de los represores transcripcionales CtBP y Groucho^{43,44}. Entre los genes diana estimulados por β -catenina/TCF se encuentran *MYC* y *CCND1*, esenciales para la progresión del ciclo celular durante la proliferación^{43,45,46}. La unión entre APC y β -catenina es crucial. Entre las principales mutaciones en *APC* se encuentran aquellas que suprimen la capacidad de regular la expresión de β -catenina⁴⁷ (Fig. 2 C). La importancia de la vía de señalización Wnt/ β -catenina en la patogénesis del CCR se demuestra al observar que, en ausencia de mutaciones en el gen *APC*, pacientes con CCR presentan mutaciones que inactivan a otros genes de esta vía de señalización, como axina (1 o 2)⁴⁸ y CTNNB1⁴⁹, entre otros.

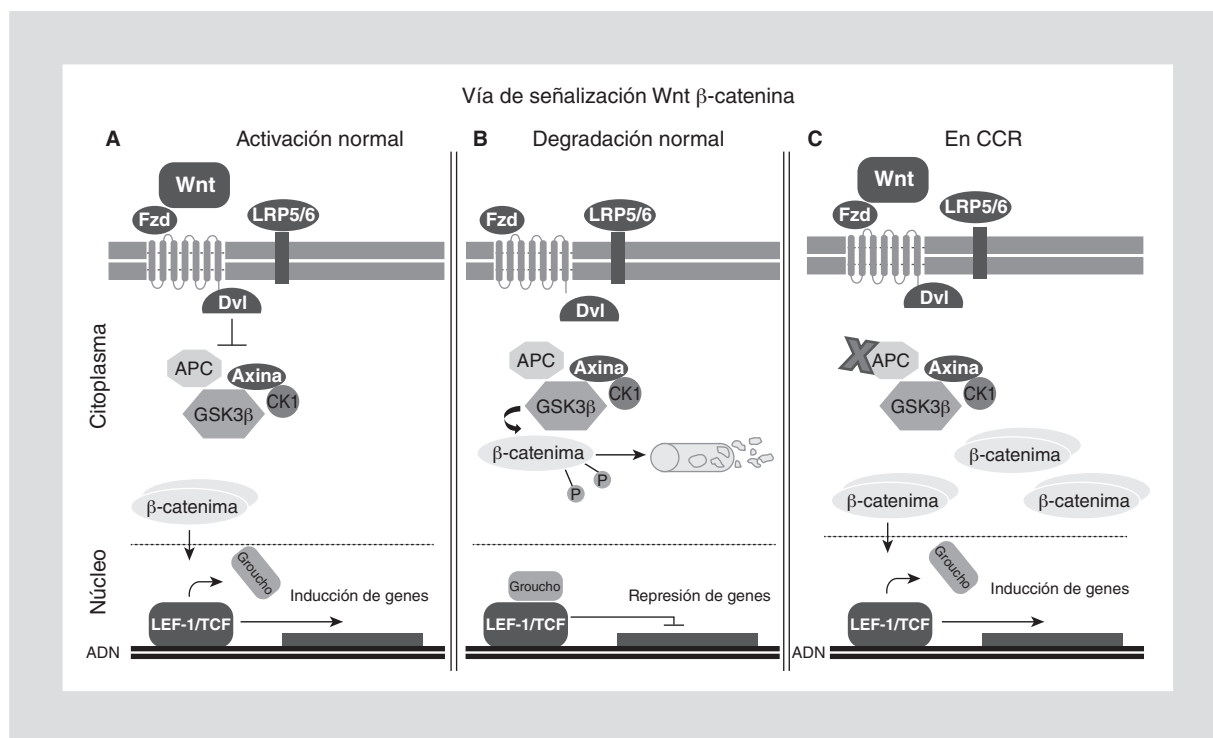


Figura 2. Vía de señalización Wnt/β catenina y su implicación en la carcinogénesis colorrectal.

Regulación de las proteínas del citoesqueleto

Los estudios indican que el extremo carboxilo terminal de la proteína APC se une a las proteínas del citoesqueleto y a los microtúbulos⁵⁰. La proteína de unión a microtúbulos (EB1)⁵¹ y las proteínas que contienen dominios PDZ son intermediarias a través de las cuales APC se une la proteína F-actina⁵². Como proteína asociada a los microtúbulos, APC contribuye a la formación y funcionamiento del huso mitótico. En mitosis tempranas, APC se localiza en el exterior del cinetocoro⁵³, los centrosomas y los husos mitóticos⁵⁴. Es importante resaltar que mutaciones en APC se han correlacionado con anomalías cromosómicas en adenomas colorrectales de inicio temprano⁵⁵, de manera que se puede concluir que la pérdida de APC en tejido de colon normal puede conducir a la inestabilidad cromosómica, lo cual es un mecanismo que contribuye a la tumorigénesis colorrectal⁵⁵.

Hasta la fecha se han descrito más de 800 mutaciones en este gen; la mayoría (95%) son sin sentido o causan corrimiento del marco de lectura por inserciones o deleciones que originan codones de paro prematuro^{17,33}. El exón 15 representa cerca del 75% de toda la región codificante, por lo que en este exón se encuentra la gran mayoría de las mutaciones descritas

que conducen a la inactivación del gen, principalmente en la región denominada *mutation cluster region* (MCR)⁵⁶. La mayoría de las mutaciones puntuales en APC afectan a la unión a estas proteínas, llevando a la estabilidad citoplasmática de β-catenina y la subsecuente translocación al núcleo, donde es acumulada e induce la transcripción de oncogenes como *MYC* y *CCND1*^{57,58}. Hasta la fecha se han reportado mutaciones en la línea germinal que producen pérdida de heterocigosidad, y se asocian al desarrollo de poliposis adenomatosa colónica¹⁷.

Mutación I1307K en el gen APC

La mayoría de las mutaciones encontradas en los CCR hereditarios y esporádicos son mutaciones sin sentido que producen una proteína trunca. En cambio, en el caso de la mutación I1307K del gen APC, nos hallamos ante una mutación de cambio de sentido⁵⁹. Aunque el cambio de aminoácido por sí solo no altera la función de la proteína, el cambio del nucleótido predispone a una región corta hipermutable del gen APC. Esto aumenta la probabilidad de mutación somática en el gen y confiere el doble de riesgo para desarrollar CCR en los portadores de la mutación I1307K, la cual es relativamente frecuente en los judíos ashkenazi⁵⁹.

Gen TP53

Es un gen supresor de tumor que se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de todos los cánceres⁶⁰, como el de ovario, el colorrectal, el de pulmón, el de hígado, el de mama, el de tiroides y el de estómago¹⁰. Se conoce como proteína del tumor p53, se localiza en 17p13 y está constituido por 11 exones. *TP53* es un factor de transcripción que normalmente inhibe el crecimiento celular y estimula la muerte celular inducida por estrés celular⁶¹. Dentro de las principales funciones del gen se encuentran las siguientes: regulación del ciclo celular, apoptosis, desarrollo, diferenciación, recombinación homóloga y mecanismos de reparación del ADN como la escisión de bases, la senescencia y la segregación cromosómica⁶². Este gen es el encargado de mantener la estabilidad del genoma al controlar el ciclo celular, por medio de la transcripción de múltiples genes, por ejemplo p21, que detiene el ciclo celular para permitir la reparación del ADN⁶².

Se ha descrito una mutación de sentido equivocado que altera la función de *TP53* en el 73% de los casos, e inactiva su capacidad para unirse específicamente a su secuencia de reconocimiento cognato. Sin embargo, existen otros mecanismos para lograr este mismo efecto, como la amplificación del gen *MDM2*, el cual codifica para una proteína ligasa de ubiquitina que se une y degrada al gen *TP53*⁶³, la inactivación del gen *p14/p19ARF*, que se une e inactiva al gen *MDM2* (Honda R, 1999), y la infección con virus cuyos productos, como la proteína del virus del papiloma humano E6, inactivan a *TP53*⁶². Se ha establecido que la cantidad y la actividad de *TP53* se incrementan en respuesta a una variedad de señales, como daño en el ADN, disminución de nucleósidos, hipoxia y actividad oncogénica⁶⁴. Además, existen otras formas de modificaciones, como la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ubiquitinación y la sumoilación, que modulan la actividad de *TP53*⁶⁵. Una vez activada, *TP53* inicia un programa transcripcional en donde los genes implicados en la red activan algunos de los mecanismos en los que participa *TP53*: detención del ciclo celular en G1/S y en los límites de G2/M, activación de la apoptosis y senescencia, entre otros⁶⁵.

Detención del ciclo celular en G1/S y en los límites de G2/M

Un importante miembro de la detención en G1 mediada por *TP53* es el inhibidor de la cinasa dependiente

de ciclina p21WAF1/CIP1⁶⁶. La detención en G2 se logra por la capacidad de *TP53* para inhibir la expresión de la ciclina B y CDC2⁶⁷, las cuales son esenciales para la transición de la fase G2/M, y para estimular la expresión de 14-3-3⁶⁸, el cual secuestra a CDC25 en el citoplasma, de manera que evita la activación de la ciclina B/CDC2.

Activación de la apoptosis

TP53 activa un gran número de genes que participan en la apoptosis⁶⁵. Entre los genes regulados por *TP53* se encuentran *BAX*, *NOX* y *PUMA*, los cuales aumentan la secreción del citocromo C en el citoplasma de la mitocondria, permitiendo la activación de caspasas y la subsecuente apoptosis. *TP53* activa la apoptosis por vía intrínseca y extrínseca⁶⁵.

Senescencia

Existe poca información sobre los mecanismos de participación de *TP53* en la senescencia celular. Sin embargo, el primer estímulo de senescencia conocido es el acortamiento de telómeros, debido a la ausencia de telomerasa en la mayor parte de las células somáticas. Durante la fase S de la replicación celular se pierde una sección del extremo de un cromosoma debido a la unidireccionalidad de las enzimas ADN polimerasas. Por otra parte, se ha demostrado que la disfunción telomérica inicia la senescencia celular al activar una señal de daño genético persistente. Esta señal puede producirse en varios sitios no teloméricos del ADN de la célula, ya sea por el rompimiento de la doble hélice, ya sea por la presencia de compuestos como los inhibidores de la enzima histona desacetilasa, cuya función es relajar la cromatina sin producir daño en el ADN, o por la acción de *TP53*, que activa a la proteína ATM, en respuesta al daño genético^{69,70}.

Gen DCC

Se localiza en 18q21.1, está constituido por 29 exones y codifica para un receptor transmembrana que participa en la apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular⁷¹. A través de la vía de la caspasa 3 induce la apoptosis y evita la metástasis por el aumento de los niveles del gen *Carcinoma colorectal deleted (DCC)*¹⁰. La pérdida de la región 18q21 ocurre en el 70% de los casos de CCR; esta región además contiene los genes *DPC4* y *MADR2*, que también están

clasificados como genes supresores de tumor⁷². La pérdida de la heterocigosidad ocurre en el 70% de los casos de CCR; también se han reportado mutaciones puntuales en el 6% e inserciones⁷². Se han encontrado mutaciones en este gen en el cáncer esofágico, el gástrico, el pancreático, el prostático, el ovárico, el endometrial, el de mama y el testicular⁷².

KRAS y otros protooncogenes

Se localiza en 12p12; el gen está constituido por seis exones¹⁰. Las proteínas Ras son reguladoras centrales de los procesos de transducción de señales relacionadas con el crecimiento celular y la diferenciación. La familia RAS comprende tres isoformas (H-RAS, K-RAS y N-RAS) con alta similitud en su secuencia. Ras pertenece a una familia de proteínas G con propiedad de GTPasa⁷³. KRAS es una proteína G que presenta forma activa al unirse a GTP; funciona como interruptor molecular y transductor de señales extracelulares⁷⁴. La cascada de señalización RAS constituye una de las principales vías de control de la regulación del ciclo celular, apoptosis, migración, crecimiento, quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular⁷⁵. Estas proteínas son capaces de integrar señales extracelulares de diversos tipos de receptores. La señalización a través de Ras se acompaña de varios efectores, es decir, la vía clásica se origina por la activación secuencial de tres cinasas: RAF, MAPKK o MEK y MAPK. Otro efector de Ras es la cinasa fosfatidilinositol 3 (PI3K), que regula la vía de Akt/PKB, la cual participa en la supervivencia celular⁷⁶. Las mutaciones puntuales más frecuentes en KRAS (98%) ocurren en los codones 12 y 13, produciendo pérdida de su actividad GTPasa y expresándose constitutivamente; estas mutaciones se relacionan con resistencia a la terapia anti-EGFR (factores de crecimiento epidermal) y con mal pronóstico. Mutaciones activadoras en KRAS se encuentran en aproximadamente el 33% de todos los cánceres⁷⁷, entre ellos el CCR (más del 50% de los pólipos y carcinomas colorrectales)⁷⁸. En el epitelio normal adyacente al tumor se han encontrado mutaciones en KRAS, lo que sugiere que es un evento temprano en la tumorigénesis. Esta conclusión fue demostrada en un modelo murino en donde se observó transformación tumorigénica por mutaciones dirigidas en el oncogen KRAS del epitelio intestinal. se observó transformación tumorigénica^{79,80}. Las mutaciones en este gen se presentan hasta en el 42% de casos de CCR, y más frecuentemente en adenomas avanzados. En pacientes con CCR metastásico con mutaciones en este gen se relacionan con resistencia a la acción del fármaco cetuximab⁸¹.

BRAF

Se localiza en el cromosoma 7q34, y está constituido por 18 exones; es un protooncogén con actividad de serina treonina cinasa que forma parte de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK. Se han encontrado mutaciones en BRAF en el melanoma, el carcinoma de tiroides y el CCR. Estas mutaciones permiten un aumento en la transcripción de genes que intervienen en la proliferación y supervivencia celular por activación de las proteínas MEK y ERK⁸². Hasta en el 20% de los casos de CCR con KRAS sin alteraciones hay mutaciones en BRAF, principalmente ubicadas en el exón 15. Aproximadamente el 91% de los casos de CCR esporádicos con MSI alta (MSI-H) tienen esta mutación⁸². La presencia de mutaciones en KRAS y BRAF implica un papel central de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK en la patogénesis del CCR^{79,80}. Pacientes con mutaciones en BRAF presentan un mala respuesta al tratamiento con EGFR y mal pronóstico, por lo que este gen se utiliza como biomarcador predictivo y de pronóstico⁸⁰.

Otros dos protooncogenes que han sido relacionados con el CCR son SRC y MYC. Este último es un protooncogén que ha sido identificado como gen diana de la vía de señalización Wnt⁸³ en líneas celulares de CCR⁴³ y en criptas epiteliales intestinales después de la delección del gen APC. La función primaria de MYC es la regulación transcripcional de aproximadamente el 15% de todos los genes del genoma⁴³. Por medio de análisis genómicos y funcionales de los genes diana de MYC se ha demostrado que participa en la apoptosis, la regulación del ciclo celular, la proliferación, la reparación del ADN, el metabolismo, la biogénesis ribosomal, la síntesis proteica, la angiogénesis y la mitocondria. También se ha demostrado que MYC actúa como un represor transcripcional de genes implicados en la adhesión celular y la detención del crecimiento, como *p21Cip1* y *p15INK4B*⁴³. Por otra parte, datos recientes sugieren que MYC puede desempeñar un papel directo en la replicación del ADN. Bettess, et al.⁸³ demostraron que MYC es esencial para la formación de las criptas intestinales. Sin embargo, Muncan, et al.⁸⁴ mostraron que los enterocitos intestinales deficientes de MYC habían reducido los niveles de proliferación y eran más pequeños en comparación con los enterocitos intestinales normales. Finalmente, se han descrito mutaciones en el gen SRC en aproximadamente el 12% de los casos con CCR, en donde se ha observado aumento del potencial metastásico de las células colorrectales⁸⁵.

Tabla 2. Lista de micro-ARN identificados como factores pronóstico cuya expresión alterada se ha identificado en tumores colorrectales y/o en plasma sanguíneo de pacientes con CCR

Tumores colorrectales			
Micro-ARN	Expresión encontrada en los tumores	Expresión asociada con el pronóstico	Micro-ARN experimentalmente validados
miR-143	Disminuida		KRAS, DNMT3A, ERK5
miR-145	Disminuida		IRS1, MYC, YES1, STAT1, OCT4, SOX2, STAT1
miR-21	Incrementada	Sí	PDCD4, PTEN, RECK
Let-7	Disminuida		NF1B, TPM1, SPRY2, RHOB, TIMP3
miR17 y 92	Incrementada	Sí	KRAS
miR-135a/b	Incrementada		E2F1
miR-451	Incrementada		APC
miR-675	Incrementada		MIF
miR-101	Disminuida		RB
miR-200c		Sí	COX2
miR-320		Sí	ZEB1, ZEB2
miR-498		Sí	
Plasma sanguíneo			
	Expresión encontrada en plasma	Expresión asociada con el riesgo de cáncer	
miR-17	Incrementada	Sí	
miR92	Incrementada	Sí	

Otros genes relacionados con la patogénesis del CCR

Durante varios años se ha observado que el uso de NSAID se asocia con disminución del riesgo de desarrollar CCR. Gracias a éste y otros estudios epidemiológicos se ha demostrado que el gen *PTGS2*, mejor conocido como ciclooxigenasa 2 (*COX-2*), juega un papel importante en la patogénesis molecular del carcinoma colorrectal. Las ciclooxigenasas regulan la producción de los metabolitos del ácido araquidónico, los cuales son mediadores de procesos inflamatorios. En líneas celulares de cáncer de colon que sobreexpresan *PTGS2* se ha demostrado que producen factores que promueven la angiogénesis⁸⁶.

Otro mecanismo que ha presentado recientemente importancia es la dieta rica en grasas, que es asociada con un riesgo incrementado de CCR, por lo que se ha investigado la relación de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR). Los PPAR son activados en respuesta a compuestos de derivados lipídicos

y ácidos grasos; algunos de estos genes relacionados son el *PPAR* y *PPARG*, han sido encontrados sobreexpresados en células de cáncer de colon^{87,88}. Otro gen que ha mostrado un papel en la progresión del CCR es el *NOS3*, el cual es sobreexpresado en los modelos murinos inducidos a CCR⁸⁹. Otras proteínas relacionadas son las metaloproteinasas (MMP), las cuales degradan la matriz extracelular facilitando la migración celular y la subsecuente metástasis. En pacientes con CCR la presencia de MMP1 ha sido asociada con peor pronóstico, independientemente de la clasificación Dukes⁹⁰. Por último, en el gen *PPP2R1B*, el cual codifica para una subunidad de la fosfatasa de serina/treonina, han sido observadas deleciones en más del 15% de los pacientes con adenocarcinoma colorrectal^{91,92}.

Alteraciones en micro-ARN y su relación con el CCR

Los micro-ARN son pequeños ARN no codificantes que reprimen la traducción de genes diana. Desde su

descubrimiento se ha demostrado que juegan un papel importante en el desarrollo del cáncer, ya que pueden actuar como supresores de tumores u oncogenes; la actividad oncogénica en micro-ARN puede ser dependiente del tipo de tejido. Actualmente se ha determinado la utilidad de los micro-ARN como biomarcadores para el diagnóstico y como dianas terapéuticas en el CCR. En la tabla 2 se describen los micro-ARN que han sido representados como factores pronóstico y cuya expresión se ha encontrado en tumores y/o en el plasma de pacientes con CCR⁹³.

Conclusiones

El CCR presenta una gran heterogeneidad genética, debido a que puede desarrollarse por diferentes vías; entre las descritas más a menudo se encuentran la vía supresora, la mutadora y la de la metilación. La vía por la cual se produce el cáncer dependerá del gen alterado inicialmente; por ejemplo, si ocurre una alteración en un gen supresor de tumores o en un protooncogén, como *APC* o *K-RAS* respectivamente, se desarrolla la vía supresora; si, por el contrario, la mutación se presenta en un gen de reparación como *MLH1* o *MSH2*, se desencadena la vía mutadora, mientras que si se produce una inactivación en la expresión de genes por mecanismos epigenéticos, el cáncer se podría desarrollar por la vía de la metilación. El disponer de una caracterización más detallada de los mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales que predisponen al CCR serviría para un mejor entendimiento de sus bases moleculares y sería de gran utilidad para la implementación de un mejor diagnóstico genético, que permitiese la detección temprana en familias que presentan un alto riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Asimismo, favorecería el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos con el objeto de lograr una terapia más eficiente que mejore la tasa de supervivencia de los pacientes con CCR. El estudio del CCR hereditario y los síndromes polipósicos como la FAP y el HNPCC ha contribuido significativamente a la comprensión de la patogénesis del CCR.

Bibliografía

- Manne U, Shanmugam C, Katkouri VR, Bumpers HL, Grizzie WE. Development and progression of colorectal neoplasia. *Cancer Biomark*. 2010;9(1-6):235-65.
- [Internet] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
- Huxley RR. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125:171-80.
- Lin OS. Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:361-72.
- Hisamuddin IM, Yang VW. Genetics of colorectal cancer. *Med Gen Med*. 2004;6:13-9.
- Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(2):31-8.
- Jenkinson F, Steele RJ. Colorectal cancer screening – methodology. *Surgeon*. 2010;8:164-71.
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-60.
- Deng G, Bell I, Crawley S, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(1 Pt 1):191-5.
- Palacio Rua AK, Muñeton Peña CM. Bases moleculares del cáncer colorrectal. *latreia*. 2012;25:137-48.
- Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(28):3784-91.
- Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut*. 2011;60(1):116-29.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
- Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta catenina/tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:1130-4.
- Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: Implications for molecular diagnosis. *Cancer*. 2005;104:2035-47.
- Hisamuddin IM, Yang VW. Molecular Genetics of Colorectal Cancer: An Overview. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2006;2:53-9.
- De la Chapelle A. A genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:769-80.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science*. 1998;280:1036-7.
- Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:885-94.
- Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253:665-9.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66:589-600.
- Soravia C, Berg T, Madlensky L, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1290-301.
- Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat*. 1997;10:89-99.
- Mecklin JP, Jarvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome [hereditary non polyposis colorectal cancer]. *Cancer*. 1991;68:1109-12.
- Hemminki A, Avizienyte E, Roth S, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Duodecim*. 1998;114(7):667-8.
- Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998;18:38-43.
- Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:901-6.
- Olschwang S, Serova-Sinilnikova OM, Lenoir GM, Thomas G. PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli. *Nat Genet*. 1998;18:12-4.
- Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1461-72.
- Chen YM, Ott DJ, Wu WC, Gelfand DW. Cowden's disease: a case report and literature review. *Gastrointest Radiol*. 1987;12(4):325-9.
- Almenar Besó R, Bagan Sebastian V, Milian Masanet MA, Jimenez Soriano Y. Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. *Ann Med Inter*. 2001;18: 426-8.
- Parisi MA, Beth Dunulos M, Leppig KA, Sybert VP, Eng C, Hudgins L. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:52-8.
- Jang YH, Lim SB, Kim MJ, et al. Three novel mutations of the APC gene in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;200(1):34-9.
- Yang VW. APC as a checkpoint gene: the beginning or the end? *Gastroenterology*. 2002;123:935-9.
- Midgley CA, White S, Howitt R, et al. APC expression in normal human tissues. *J Pathol*. 1997;181:426-33.
- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26.
- Natke IS. The adenomatous polyposis coli protein: the Achilles heel of the gut epithelium. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:337-66.
- Reya T, Clevers H. Wnt signaling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005;434:843-50.
- Gregorieff A, Clevers H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev*. 2005;19:877-90.

40. Bhanot P, Brink M, Samos CH, et al. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature*. 1996;382:225-30.
41. Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. *Nature*. 2000;407:530-5.
42. Pinson KI, Brennan J, Monkley S, et al. An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice. *Nature*. 2000;407:535-8.
43. Ochoa-Hernández AB, Juárez-Vázquez CI, Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. WNT- β -catenin signaling pathway and its relationship with cancer. *Cir Cir*. 2012;80:389-98.
44. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M, et al. Functional interaction of β -catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature*. 1996;382:638-42.
45. He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998;281:1509-12.
46. Tetsu O, McCormick F. β -catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature*. 1999;398:422-6.
47. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, et al. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet*. 1992;1:229-33.
48. Webster MT, Rozycka M, Sara E, et al. Sequence variants of the axin gene in breast, colon, and other cancers: an analysis of mutations that interfere with GSK3 binding. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28:443-53.
49. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/ β -catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(6):1130-4.
50. Smith KJ, Levy DB, Maupin P, et al. Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Res*. 1994;54:3672-5.
51. Su LK, Burrell M, Hill DE, et al. APC binds to the novel protein EB1. *Cancer Res*. 1995;55:2972-7.
52. Matsumine A, Ogal A, Senda T, et al. Binding of APC to the human homolog of the *Drosophila* discs large tumor suppressor protein. *Science*. 1996;272:1020-3.
53. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, et al. Mutations in the APC tumor suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol*. 2001;3:433-8.
54. Kaplan KB, Burds AA, Swedlow JR, et al. A role for the adenomatous polyposis coli protein in chromosome segregation. *Nat Cell Biol*. 2001;3:429-32.
55. Leslie A, Stewart A, Baty DU, et al. Chromosomal changes in colorectal adenomas: relationship to gene mutations and potential for clinical utility. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;45:126-35.
56. Kim DW, Kim IJ, Kang HC, et al. Mutation spectrum of the APC gene in 83 Korean FAP families. *Hum Mutat*. 2005;26(3):281.
57. Smith G, Carey FA, Beattie J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(14):9433-8.
58. Tejpar S, Van Cutsem E. Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):171-85.
59. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet*. 1997;17:79-83.
60. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. TP53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253:49-53.
61. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the TP53 network. *Nature*. 2000;408:307-10.
62. Wsierska-Gadek J, Horky M. How the nucleolar sequestration of TP53 protein or its interplayers contributes to its [re]-activation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:266-72.
63. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the TP53 protein and inhibits TP53-mediated transactivation. *Cell*. 1992;69:1237-45.
64. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, et al. The TP53 network. *Biol Chem*. 1998;273:1-4.
65. Harris SL, Levine AJ. The TP53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*. 2005;24:2899-908.
66. el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VEL, et al. WAF1, a potential mediator of TP53 tumor suppression. *Cell*. 1993;75:817-25.
67. Taylor WR, Stark GR. Regulation of the G2/M transition by TP53. *Oncogene*. 2001;20:1803-15.
68. Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, et al. 14-3-3 sigma is a TP53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell*. 1997;1:3-11.
69. Sahin S, De Pinho RA. Axis of ageing: Telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:397-404.
70. Freeman JA, Espinosa JM. The impact of post-transcriptional regulation in the TP53 network. *Brief Funct Genomics*. 2013;12(1):46-57.
71. Wang W, Wang GQ, Sun XW, et al. Prognostic values of chromosome 18q microsatellite alterations in stage II colonic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16:6026-34.
72. Font A, Abad A, Monzó M, et al. Prognostic value of K-ras mutations and allelic imbalance on chromosome 18q in patients with resected colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(4):549-57.
73. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:459-65.
74. Chang DZ, Kumar V, Ma Y, Li K, Kopetz S. Individualized therapies in colorectal cancer: KRAS as a marker for response to EGFR-targeted therapy. *J Hematol Oncol*. 2009;2:18.
75. Jancik S, Drábek J, Radzich D, Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:150960.
76. Shields JM, Pruitt K, McFall A, et al. Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'. *Trends Cell Biol*. 2000;10(4):147-54.
77. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989;49:4682-9.
78. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer*. 2001;85(5):692-6.
79. Tuveson DA, Shaw AT, Willis NA, et al. Endogenous oncogenic K-ras[G12D] stimulates proliferation and widespread neoplastic and developmental defects. *Cancer Cell*. 2004;5:375-87.
80. Janssen KP, el-Marjou F, Pinto D, et al. Targeted expression of oncogenic K-ras in intestinal epithelium causes spontaneous tumorigenesis in mice. *Gastroenterology*. 2002;123:492-504.
81. Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1168-76.
82. Sharma SG, Gulley ML. B-RAF mutation testing in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(8):1225-8.
83. Bettess MD, Dubois N, Murphy MJ, et al. MYC is required for the formation of intestinal crypts but dispensable for homeostasis of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol*. 2005;25:7868-78.
84. Muncan V, Sansom OJ, Tertoolen L, et al. Rapid loss of intestinal crypts upon conditional deletion of the Wnt/Tcf-4 target gene MYC. *Mol Cell Biol*. 2006;26:8418-26.
85. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet*. 1999;21:187-90.
86. Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, Patrignani P. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res*. 2013;191:7-37.
87. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPAR γ . *PPAR Res*. 2009;2009:498352.
88. Harman FS, Nicol CJ, Marin HE, Ward JM, Gonzalez FJ, Peters JM. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta attenuates colon carcinogenesis. *Nat Med*. 2004;10(5):481-3.
89. Yerushalmi HF, Besselsen DG, Ignatenko NA, et al. The role of NO synthases in arginine-dependent small intestinal and colonic carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2006;45(2):93-105.
90. Wong JC, Chan SK, Schaeffer DF, et al. Absence of MMP2 expression correlates with poor clinical outcomes in rectal cancer, and is distinct from MMP1-related outcomes in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4167-76.
91. Wang SS, Esplin ED, Li JL, et al. Alterations of the PPP2R1B gene in human lung and colon cancer. *Science*. 1998;282(5387):284-7.
92. Takagi Y, Futamura M, Yamaguchi K, Aoki S, Takahashi T, Saiji S. Alterations of the PPP2R1B gene located at 11q23 in human colorectal cancers. *Gut*. 2000;47(2):268-71.
93. Schetter AJ, Harris CC. Alterations of microRNAs contribute to colon carcinogenesis. *Semin Oncol*. 2011;38(6):734-42.