

## **Algunos aspectos genéticos y epidemiológicos relacionados con el cáncer colorrectal**

### **Some genetic and epidemiologic aspects related to colorectal cancer**

**Dra. Tamara Rubio González<sup>I</sup> y Dr. Manuel Verdecia Jarque<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Policlínico Docente "Camilo Torres Restrepo", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Infantil Sur Docente "Dr. Antonio María Béguez César", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

### **RESUMEN**

Teniendo en cuenta que el cáncer colorrectal es una enfermedad que ocasiona morbilidad y mortalidad notables y que las tasas de incidencia se han incrementado de forma significativa en la última década, se impone establecer estrategias de prevención, para lo cual se requiere identificar tanto las formas hereditarias de la enfermedad como las formas familiares con componente hereditario poligénico. A tales efectos, en el presente estudio se analizan algunos aspectos genéticos y epidemiológicos relacionados con el tema, cuyo conocimiento puede contribuir a la búsqueda de personas con riesgo de padecerlo.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal, tumor maligno, genética.

### **ABSTRACT**

Taking into account that colorectal cancer is a disease that causes significant morbidity and mortality and that the rates of incidence have been increased in a significant way in the last decade, it is decided to establish preventative strategies, for which it is required to identify either hereditary forms of the disease or family forms with poligenic hereditary component. To such effects, in this study some genetic and epidemiologic aspects related to the topic are analyzed whose knowledge can contribute to the search of people with risk of suffering from it.

**Key words:** colorectal cancer, malignancy, genetics.

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal es una enfermedad que ocasiona morbilidad y mortalidad notables, cuyas tasas de incidencia se han incrementado de forma significativa en la última década, con gran incidencia tanto en hombres como en mujeres en la mayoría de los países desarrollados,<sup>1,2</sup> al igual que entre la población de hispanos y latinos;<sup>3</sup> no obstante, 80 % tiene una presentación esporádica y como lesión precursora, el pólipo adenomatoso. De esta cifra, solo 5 % progresará a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de evolución de 10 años, por lo que es posible interferir y modificar su evolución natural.

La prevención primaria se sitúa antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, al interrumpir su progresión; también es posible la prevención secundaria en el estadio preclínico de la enfermedad. Por otro lado, las

formas hereditarias de cáncer colorrectal y las formas familiares con componente hereditario poligénico requieren de la identificación de personas en riesgo para establecer estrategias de prevención y modificar los factores ambientales que pudieran ocasionar la enfermedad.<sup>4</sup>

## DESARROLLO

### Factores asociados con un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal

- Edad: la transición del pólipo adenomatoso avanzado a cáncer, está estrechamente relacionada con la edad en ambos sexos. El riesgo acumulado de progresión en 10 años es de 25% a los 55 años y asciende a 43 % a los 80.<sup>3,4</sup>
- Herencia: estarán en mayor riesgo las personas que hayan heredado un gen de alta penetrancia predisponente o varios genes con pequeños efectos aditivos o de baja penetrancia.<sup>3,4</sup>
- Dieta: constituye un factor de riesgo modificable. Al este de Nebraska se presentaron tasas elevadas de mortalidad por cáncer del colon, principalmente entre las personas procedentes de Checoslovaquia, en quienes los factores dietéticos parecían contribuir al riesgo. El consumo de carne roja, procesada, muy cocinada o en contacto directo con el fuego se asocian con mayor posibilidad de enfermar; por el contrario, la leche y otros productos lácteos, el pescado, las frutas y los vegetales podrían tener un efecto protector. Por otra parte, algunos estudios atribuyen a la fibra de la dieta una reducción importante del riesgo de cáncer colorrectal; sin embargo, sus resultados no se confirman con estudios prospectivos amplios, en especial cuando se controlan otros factores de riesgo. La administración de suplementos de calcio con vitamina D no modifica la incidencia de este tipo de tumor, aunque algunos investigadores indican que podrían disminuir la recurrencia de los pólipos adenomatosos.<sup>5,6</sup>
- Estilos de vida: agregan otros factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, el consumo de tabaco y la ingestión de alcohol.

### Vías moleculares para la carcinogénesis

- Vía supresora convencional: es responsable de la poliposis adenomatosa familiar e implica a los genes *Adenomatous polyposis coli (APC)* y  $\beta$ -catenina. Las mutaciones identificadas en el gen APC, cuyas consecuencias en la vía de señalización WNT y en la formación del huso mitótico, condicionan su función preponderante como primer paso genético en la producción del adenoma, pero esta vía también ha sido observada en pacientes con cáncer colorrectal esporádico por silenciamiento epigenético. De tal modo, esta vía es la más frecuente (60 % de todos los casos de este tipo de cáncer).<sup>7-9</sup>
- Vía de inestabilidad hereditaria de microsatélites (MSI) o fenotipo mutador con ausencia de expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores de replicación del ADN, por mutaciones de los genes de ese sistema (MLH1, MSH2, PMSL1, PMSL2 y MSH6). La alteración de estos genes determina la aparición del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), a través de una ruta que media una inestabilidad genética que alcanza a genes críticos en el control del crecimiento y proliferación celular, relacionada con la inestabilidad de los microsatélites, vista también en 15 % de los tumores esporádicos.<sup>10</sup>
- Otras vías que incluyen puntos de entrada alternativos, como el que suponen las mutaciones en el gen MYH (mutY homólogo); variantes mixtas, como la que implica a las mutaciones en MSH6; o rutas paralelas, como la apuntada por los

nuevos síndromes de "la vía serrada". Además, están algunos alelos de baja penetrancia que influyen en el desarrollo del cáncer colorrectal como enfermedad poligénica.<sup>7-9</sup>

### **Poliposis adenomatosa familiar**

Al igual que todos los tipos de cáncer, solo una pequeña proporción de individuos con cáncer colorrectal (1/10 000) es por carácter hereditario (5-10 %). Esto se debe a una mutación heredada, que es causante de una condición conocida como poliposis adenomatosa familiar (FAP).<sup>11,12</sup>

En los individuos heterocigóticos se desarrollan múltiples pólipos adenomatosos benignos en las primeras décadas de la vida, solo uno o 2 sufren transformación maligna. El gen APC es el más frecuentemente involucrado. Se ha descrito una variante, conocida como síndrome de Gardner, debida a una heterogeneidad genética en el gen APC. Estos pacientes, además de los pólipos con transformación maligna, presentan osteomas y desmoides (tumores originados en la pared abdominal); otros 2 genes se han relacionado con la FAP: el MYH (cuyas mutaciones producen además manifestaciones extracolónicas, tales como los pilomatricomas, pólipos duodenales y el cáncer gástrico de aparición precoz) y el AXIN-2.<sup>11-13</sup>

Resulta importante tener en cuenta esta heterogeneidad para el asesoramiento genético y el seguimiento de los pacientes y familiares con riesgo de FAP.

### **Gen APC**

Este se localiza en 5q21 y codifica una proteína citoplasmática que liga y regula a la  $\beta$ -catenina, la cual actúa, por un lado, como enlace entre la porción citoplasmática de las moléculas de adhesión celular transmembrana (caderinas) y del citoesqueleto (actina); por otro, activa la transcripción.

La proteína APC funciona como supresora de tumores en el colon humano debido a la función que desempeña dentro de la vía de señalización WNT. En ausencia de esta señal, por pérdida del alelo normal APC (por mutación o silenciamiento epigenético), la  $\beta$ -catenina se une a APC y a axina en un complejo que activa la fosforilación mediada por la glucógeno sintetasa-  $3\beta$ . **De esta manera, la  $\beta$ -catenina queda marcada para una posterior proteólisis en el proteosoma, mediada por ubiquitina.** Así, al activarse el receptor WNT se desencadena una cascada que **impide la degradación de  $\beta$ -catenina**, la cual se acumula en el citoplasma, ya sea por señalización WNT, por inactivación de APC o por su propia mutación, forma un complejo con el factor de transcripción LEF-1 (Tcf-4), penetra en el núcleo y activa la transcripción de oncogenes diana como el c-MYC y la ciclina D1. El gen APC también puede participar indirectamente en la apoptosis de las células del epitelio del colon o a través de la región que media la **unión a  $\beta$ -catenina** o, posiblemente, a través de la liberación de la matriz celular o la rotura de la interacción célula a célula.<sup>13</sup>

El extremo C-terminal del gen APC también contiene un sitio de unión para la proteína EB1, la cual está asociada con el centrómero, el huso mitótico y las puntas distales de los microtúbulos implicados en la búsqueda y captura de los microtúbulos en la polaridad celular y en la estabilidad cromosómica en todos los estadios del ciclo celular.

La región APC es la responsable de la inestabilidad cromosómica observada con frecuencia en los tumores colorrectales que siguen la vía APC, ya sean asociados a FAP o esporádicos. Además, APC interviene en la integridad del citoesqueleto,

mediada por actina mediante **el puente con  $\beta$ -catenina** y con el dominio HDLG, en la adhesión célula-célula ligado a cadherina E, y en la migración celular. Esta última acción es fundamental, debido a que la incapacidad para mantener la dirección ascendente de migración de la célula epitelial intestinal, desde la base de la cripta hasta el ápex vellositario, es la responsable de la acumulación celular que inicia el adenoma.<sup>10</sup>

La mayoría de las mutaciones del gen APC en la línea germinal de los pacientes con FAP, originan una proteína truncada (no funcional), que carece de todos los puntos de unión a axina/conductina y de un número variable de las repeticiones de 20 aminoácidos asociados **con la regulación de los niveles intracelulares de  $\beta$ -catenina**.

Las mutaciones en línea germinal en pacientes con FAP están distribuidas, de **manera arbitraria, en la mitad 5' del gen (del codón 200 al 1600), excepto 2 picos** de alta incidencia en los codones 1061 y 1309, presentes aproximadamente en la tercera parte de los casos; en cambio, la mayoría de las mutaciones somáticas, tanto en los tumores colorrectales esporádicos como en los asociados a FAP, se sitúan entre los codones 1286 y 1513, en la denominada región de agregación de mutaciones (MCR, por sus siglas en inglés).

En la carcinogénesis colorrectal, la inactivación de ambos alelos del gen APC no sigue fielmente la hipótesis de doble golpe de Knudson. A diferencia de lo que se propone en dicha teoría (los 2 golpes se producen de manera independiente) en el gen APC, la posición y tipo del segundo golpe en los pólipos FAP depende de la localización de la mutación o primer golpe en la línea germinal. Del mismo modo, en los adenomas esporádicos, ambos impactos en el gen APC parecen estar relacionados y las mutaciones somáticas en este parecen producirse según la ventaja de crecimiento que proporcionan a la célula tumoral.

Por otra parte, en los pólipos FAP de pacientes con mutaciones cercanas al codón 1300, la pérdida del alelo sano es el mecanismo más común para el segundo golpe; sin embargo, cuando la mutación germinal se sitúa fuera de esas regiones (cercana al codón 1190 o distal al 1392), el segundo golpe se produce habitualmente por mutación somática dentro de la región MCR. Esta distribución se justificó inicialmente por un desequilibrio entre **el ligamiento de  $\beta$ -catenina** y su degradación.

Con respecto a lo anterior, nuevos estudios han señalado que algunos genotipos específicos APC se seleccionan durante la carcinogénesis por el nivel de actividad reguladora que determina la proteína APC **resultante sobre la  $\beta$ -catenina residual** y que la función de APC debe reducirse para permitir la acumulación de una cantidad **suficiente de  $\beta$ -catenina** y se produzca la activación subsecuente de la transcripción de genes diana, esenciales para la carcinogénesis intestinal; no obstante, cuando esta se acumula en cantidades excesivas en el núcleo, produce apoptosis, de manera que no es seleccionada durante la carcinogénesis.<sup>7,9,13</sup>

Algunas familias con FAP muestran una reducción de 50 % de la expresión de ARN, sin que existan alteraciones en la secuencia genómica; hecho que se ha relacionado con mutaciones localizadas en secuencias controladoras desconocidas, que se segregan de modo autosómico dominante.

Respecto a la correlación genotipo-fenotipo, se ha comprobado que el riesgo de desarrollar determinadas manifestaciones fenotípicas de la FAP depende de la posición de la mutación en la línea germinal del gen APC: poliposis severa, frecuente en pacientes con mutaciones entre los codones 1250 y 1464, aunque han sido descritos algunos con fenotipos agresivos con mutaciones localizadas en los codones 233, 486 y 499; la existencia de un fenotipo muy severo con inicio precoz

de la enfermedad se ha relacionado con mutaciones en el codón 1309 y en la **secuencia 3' inmediata** y un fenotipo más grave se corresponde con la presencia de la delección (4386 del AGAG) del codón 1462. En algunos casos, la FAP atenuada se relaciona con mutaciones en los sitios de ajuste (*splicing*) originadas por deleciones en pauta, que dan lugar a proteínas con una longitud casi completa denominadas hipomórficas; sin embargo, gran parte de las poliposis atenuadas se deben a mutaciones anteriores al codón 157, que condicionan un reinicio de la traducción que había sido interrumpida, en una secuencia ATG localizada en el codón 184.<sup>12</sup>

De igual forma, la presencia de manifestaciones a distancia de la FAP se ha relacionado con la localización de la mutación en la línea germinal, por ejemplo: la hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina se produce en pacientes con la mutación germinal entre los codones 457 y 1444; los tumores desmoides, suelen aparecer en pacientes con mutaciones entre los codones 1403 y 1578 o entre 1310 y 2011; los hepatoblastomas, **en los casos con mutaciones en la región 5' del gen APC** y los adenomas duodenales, se presentan con mutaciones entre los codones 479 y 1700. Se ha descrito un cuadro con desmoides, osteomas, quistes epidermoides y poliposis en el tracto digestivo superior en individuos con mutaciones en los codones entre 1445 y 1578, entre 1395 y 1493 y entre 1256 y 1303.<sup>11,12</sup>

### **Poliposis asociada al gen MYH**

La poliposis asociada al gen MYH es una entidad clínica con herencia autosómica recesiva, que predispone a la aparición de poliposis adenomatosa colónica múltiple y cáncer colorrectal. Este gen tiene función de reparador-excisora de bases. En este mecanismo, una enzima ADN-glicosilasa específica de adenina, se encarga de eliminar las adeninas emparejadas erróneamente con guaninas o los compuestos estables de la guanina, 8-oxo-7,8-dihidroxi-**2'desoxiguanosina, que resultan del** daño oxidativo en el ADN. Los genes OGG1 y MTH1 eliminan las bases oxidadas de la pareja 8-oxo-dG:C e impiden la incorporación de 8-oxo-dGMP al ADN.

Al mismo tiempo, en las células germinales de 3 familias con múltiples pólipos, se ha observado un patrón de mutaciones somáticas en el gen APC, que específicamente muestran predominio de los cambios G-A en tejido adenomatoso, con la presencia de heterocigosidad compuesta de las variantes Y165C y G382D del gen MYH. La vía carcinogénica de los tumores asociados a MYH sugiere que en ausencia de los marcadores de las vías clásicas de la carcinogénesis colorrectal (la **vía APC/  $\beta$ -** catenina y la vía de los genes reparadores de los errores de la replicación), estos tumores siguen una nueva vía. De esta manera, las vías moleculares de las poliposis relacionadas con el APC y con el MYH convergen a nivel somático, porque la disfunción de dicho gen incrementa la tasa de mutaciones somáticas en el APC, lo que origina la transformación neoplásica.<sup>9,11</sup>

### **Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis**

Esta condición constituye entre 2-4 % del cáncer de colon hereditario. También se conoce con el nombre de síndrome de Lynch por su delineamiento en 1964 por el doctor HT Lynch, aunque ya en 1913 Alfred Warthin había publicado lo relacionado con una familia con cáncer gástrico, de colon y de útero.

Los varones heterocigóticos tienen un riesgo de 90 % de desarrollar cáncer de colon y las mujeres de 70 %, así como también 40 % de desarrollar cáncer de endometrio y de 10-20 % cáncer de las vías biliares o urinarias y de ovario.<sup>4</sup> Los adenocarcinomas de colon en el HNPCC tienen tendencia al denominado patrón de crecimiento sólido, por lo general son pobremente diferenciados, de tipo mucoide

con células en "anillo de sello", infiltrado linfocítico y poseen reacción *crohn-like* tumoral.

Estos tumores tienen una rápida progresión y pasan del microadenoma al adenocarcinoma en 2-3 años, a diferencia de los 8-10 años con que ocurre esta transformación en los casos esporádicos. La incidencia de adenomas en HNPCC parece ser semejante a la población general, aunque los adenomas aparecen a una edad más temprana, son más grandes, más vellosos y muestran mayor grado de displasia. Este tipo de cáncer es un grupo de síndromes (HNPCC1 hasta HNPCC5), que evidencian heterogeneidad genética de locus, pues están causados por mutaciones en uno de los 5 genes responsables de la reparación de errores de emparejamiento del ADN, de modo que los más afectados frecuentemente son MLH1 y MSH2, responsables de 60-70 % de los tumores de colon hereditarios sin poliposis.<sup>7,11</sup>

Todos estos genes son considerados supresores tumorales, por lo que el cáncer se produce cuando hay pérdida de heterocigosidad por una segunda mutación o silenciamiento epigenético del alelo normal. En las células donde se produce el **segundo "golpe" incrementan las mutaciones puntuales** e inestabilidad de segmentos de ADN que contienen repeticiones de secuencia simple o polimorfismos de microsatélites; inestabilidad que se conoce como fenotipo de error de replicación positivo (RER+). Atribuible a ello, se producen mutaciones en otros genes como APC y el factor de crecimiento transformante beta II (TGF $\beta$ II), cuyo producto proteico es una cinasa serina/treonina, que controla el crecimiento mediante fosforilación de moléculas de señalización.<sup>11,14</sup>

### **HNPCC y mecanismo reparador de errores de la replicación**

El HNPCC se produce por una mutación heredada en uno de los genes reparadores de los errores de emparejamiento producidos durante la replicación del ADN, el MMR (*mismatch repair*): MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 o PMS2. El gen MSH2 (proteína MutS homóloga 2) forma un heterodímero con los genes MSH6 o MSH3. El complejo MSH2-MSH6 se denomina MutSa y es necesario para el reconocimiento de los desemparejamientos de base simple. El complejo MSH2-MSH3 se conoce como MutSb y participa en la corrección de los bucles de inserción o deleción que se originan durante la replicación.

Posteriormente, el heterodímero formado por MLH1 y PMS2 se une con MutSa o MutSb en un complejo para realizar, junto con otras proteínas, la excisión, resíntesis y unión del ADN. También se forman heterodímeros MLH1-PMS1 y MLH1-MLH3, aunque sus funciones en el proceso se desconocen aún. La alteración de una de estas proteínas como consecuencia de una mutación germinal en el HNPCC o por hipermetilación del promotor de MLH1 (con el silenciamiento resultante del gen) en los casos esporádicos, necesita de un segundo evento como una deleción u otra hipermetilación del promotor de MLH1 para producir la inactivación funcional. Si los genes MLH1 o MSH2 resultan definitivamente alterados, entonces típicamente se producen muchas mutaciones por falta de corrección de los errores de la replicación, que multiplica por 100 y hasta por 1 000 la tasa de mutación espontánea de las células normales, a la vez que condiciona la inestabilidad de microsatélites. Las mutaciones en MSH6 producen una incapacidad de reparar los desemparejamientos de base simple que no condicionan inestabilidad; sin embargo, en estos pacientes se han demostrado mutaciones puntuales en genes como el APC, que sugieren un mecanismo ligeramente diferente e híbrido entre las 2 rutas explicadas de la carcinogénesis para el desarrollo tumoral.<sup>8,9</sup>

Se conocen más de 300 mutaciones de estos genes y la mayoría de las descritas son mutaciones "sin sentido", pequeñas inserciones/deleciones o sustituciones de

nucleótidos en los sitios de ajuste. Alrededor de 85 % de las mutaciones en MSH2 son de este tipo; mientras que 30 % de las de MLH1 son con sentido erróneo. Estas últimas deben ser distinguidas de los polimorfismos (mediante un test funcional) porque también existen alelos hipomórficos que, en menor medida, afectan la expresión.

Las mutaciones en los genes MLH1 y MSH2, responsables de 90 % de los casos hereditarios, tienen una distribución homogénea a lo largo de su secuencia, sin puntos calientes, aunque las grandes deleciones en MSH2 pueden causar hasta 20 % del total de alteraciones relacionadas con HNPCC. Por otra parte, aparece de forma recurrente un cambio A-T en el intrón 5 de MSH2 y se estima que podría producir de 5-20 % de casos de HNPCC.

En el gen PMS1 se ha descrito una sola mutación. La exonucleasa 1 (EXO1) interactúa con MSH2 y las variantes germinales en el gen correspondiente se han identificado en familias con HNPCC atípico. Se han registrado alteraciones epigenéticas germinales en MLH1, caracterizadas por hipermetilación hemialélica del promotor en 2 individuos no relacionados con antecedente familiar compatible con auténticas fenocopias de HNPCC.<sup>8,9</sup>

Respecto a la relación genotipo-fenotipo, los 4 genes principales implicados en HNPCC tienen manifestaciones fenotípicas diferentes. Según se ha informado, la presencia de tumores extracolónicos es más frecuente en familias con mutaciones en el gen MSH2; mientras que las mutaciones en el intrón 14 del gen MLH1 tienen muy pocas manifestaciones extraintestinales.<sup>14</sup>

Por otro lado, la presencia de inestabilidad de microsatélites en dinucleótidos o trinucleótidos se asocia con mutaciones en MSH2 y MLH1; contrariamente, las mutaciones en el gen MSH6 muestran estabilidad o inestabilidad baja, tienen menor penetrancia, mayor frecuencia de cáncer endometrial y aparecen a edades más avanzadas.<sup>9</sup>

Aún se debate sobre las mutaciones en el gen PMS2, debido a que se han identificado pseudogenes y secuencias parálogas en las cuales la interpretación de las mutaciones germinales resulta difícil, como en la tercera parte de los pacientes con síndrome de Turcot, caracterizado en estos casos por neoplasias colónicas gliales malignas. De esta manera, las mutaciones en los genes MSH6 y PMS2 producen una gravedad mínima.<sup>9,11,15</sup>

## **Gen FAN1**

Estudios recientes informan que mutaciones en línea germinal en el gen FAN1, causan cáncer de colon hereditario, lo cual explica alrededor de 3 % de las familias de alto riesgo sin mutaciones en otros genes conocidos. Este gen codifica una proteína relacionada con la reparación del ADN que forma parte de la vía molecular de la anemia de fanconi, que está asociada a la predisposición al cáncer de mama; sin embargo, este gen presenta características especiales que lo diferencian de otros miembros de esta vía e interacciona, además, con proteínas del sistema de reparación de bases no apareadas del ADN (*mismatch repair*), cuyos genes, al estar mutados, producen cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Estudios recientes indican que en el cáncer de colon hereditario, FAN1 no aparece como un gen supresor tumoral clásico, sino que la alteración de un único alelo es suficiente para desencadenar un fallo en la reparación del ADN, lo que causaría, en último término, el desarrollo de un tumor.<sup>16,17</sup>

## Síndromes de la vía serrada

Existen 4 síndromes de poliposis hamartomatosa intestinal con incremento del riesgo de padecer malignización intestinal, estos son: <sup>6,10</sup> los síndromes de Peutz-Jeghers, de Cowden, de Bannayan-Rubalcaba-Zonnana y la poliposis juvenil.

El síndrome Peutz-Jeghers se produce por mutaciones en el gen STK11/LKB1, que altera la vía de señalización del TGF $\beta$ . Es una poliposis hamartomatosa localizada con más frecuencia en el intestino delgado, que también ocasiona lesiones en el colon, en el estómago y mucocutáneas, con aspecto plano y marrón, localizadas en labios, mucosa bucal y manos, que son depósitos de melanina. Se le atribuye un riesgo reducido de degeneración maligna intestinal y se ha asociado con carcinoma pancreático, testicular y ginecológico. <sup>18,19</sup>

La poliposis juvenil se debe a alteraciones de los genes SMAD4 y BMPR1A, que alteran también la vía de señalización del TGF $\beta$  y causan 50 % de las predisposiciones genéticas a esta afección. Se caracteriza por la aparición de un número variable (de pocos a cientos) de pólipos en el aparato gastrointestinal, los cuales, microscópicamente, tienen un tamaño entre 5-50 mm, son esféricos y con tallo estrecho; microscópicamente, contienen túbulos epiteliales dilatados o quísticos, además de un engrosamiento de la lámina propia. La *muscularis mucosae* no alcanza el tallo, en contraste con lo observado en los pólipos Peutz-Jeghers. Para realizar el diagnóstico se requiere la presencia de uno de los siguientes criterios clínicos: más de 5 pólipos juveniles en el colon y recto, así como pólipos juveniles a lo largo de todo el intestino o presencia de estos en aquellos con antecedente familiar de poliposis juvenil. <sup>7</sup>

El síndrome de Cowden se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas cutáneos, de mama, tiroideos y del aparato gastrointestinal; también puede incluir manifestaciones en el sistema nervioso central como macrocefalia, enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma displásico cerebeloso y, en ocasiones, retraso mental. El gen relacionado con este cuadro clínico es el PTEN, localizado en 10q23.3. Este es un oncogén que codifica una fosforilasa que funciona en la vía de cinasa de fosfatidilinositol. <sup>19,20</sup>

Por su parte, el síndrome de Bannayan-Rubalcaba-Zonnana es una hamartomatosis descrita en una familia compuesta por un padre y sus 2 hijos que padecían poliposis juvenil del colon. La enfermedad cursa con macrocefalia y disfunción cognitivo-motora congénita, lipomas y hemangiomas cutáneos y viscerales, así como también con pigmentación parcheada del pene. Coincidentemente, se ha relacionado con el gen PTEN, por lo que parece existir una heterogeneidad genética alélica. <sup>21</sup>

Además de estos 4 síndromes, el de Bloom (enfermedad recesiva con inestabilidad cromosómica) aumenta el riesgo de padecer varios tipos de tumores entre los que se encuentra el cáncer colorrectal. Esta entidad clínica se debe a mutaciones en el gen BLM que codifica para una ERC, ADN helicasa, cuyo defecto produce una alteración en el control de la recombinación somática, manifestado como un mayor rango de intercambio entre cromátides hermanas. <sup>19</sup>

Una parte de los pólipos hiperplásicos que, a diferencia de los adenomas, han sido considerados como lesiones no precursoras de cáncer, pueden evolucionar a carcinoma, lo cual pone de manifiesto una nueva vía de la carcinogénesis, que **implica a los llamados "pólipos serrados"**, incluidos los hiperplásicos, los mixtos, los adenomas serrados clásicos y serrados sésiles. Todas estas lesiones, que implican



pólipos más grandes, muestran mutaciones en el gen BRAF, a diferencia de las pequeñas lesiones que incluyen focos aberrantes con mutaciones del gen K-ras.

Con referencia a lo anterior, los pólipos serrados, según progresan, aumentan de tamaño e incrementan la atipia estructural y la displasia, en la misma medida que muestran niveles cada vez mayores de metilación del ADN, lo cual resulta superior cuando son múltiples y de localización derecha. Así, la vía podría derivar a la metilación del gen MLH1, que conlleva a un defecto de la reparación de los errores de la replicación y produce tumores menos agresivos, identificados por la inestabilidad de microsatélites o por la metilación de genes como MGMT, con estabilidad de microsatélites y un curso clínico más comprometido.

A esta vía se le ha denominado **"síndrome de la vía serrada"** y se han descrito familias con herencia dominante, inicio precoz, localización proximal, preferentemente en las mujeres (a diferencia del HNPCC), un fenotipo de inestabilidad variable (MSI-V), mutaciones somáticas frecuentes en BRAF y un sustrato de pólipos serrados, manifestado a veces como poliposis hiperplásica. Esta última podría estar incluida en este síndrome, definida por la presencia de más de 20 de estos pólipos, además del síndrome de poliposis hereditaria mixta (HMPS), en el que los pacientes desarrollan menos de 15 pólipos que recuerdan a los de la poliposis juvenil, pero muestran diferencias histológicas con esta, ya que puede incluir también adenomas, adenomas serrados y pólipos hiperplásicos. La HMPS ha sido asignada al locus 15q13-q14, aunque esta y otras asignaciones posteriores como la del gen MBD4 no han podido ser confirmadas.<sup>9,10</sup>

### **Cáncer de colon familiar**

En 25 % de los pacientes con cáncer de colon existen antecedentes de 2 o más familiares de primer grado con esta enfermedad, lo cual sugiere la acción combinada de alteraciones poligénicas en alelos de baja penetrancia y epigenéticas, que confieren a los individuos de estas familias entre 1,5 y 2,5 veces el riesgo de la población general para sufrir cáncer. Esto es lo que se conoce como cáncer familiar. Entre los alelos de baja penetrancia está el polimorfismo I1307K del gen APC, que condiciona la aparición de un tracto poli A hipermutable, que determina un incremento de probabilidad de un primer impacto y eleva el riesgo de desarrollar cáncer de colon al doble de lo normal; asimismo, las mutaciones en heterocigosis del gen MYH, han sido implicadas como genes de baja penetrancia en la predisposición al cáncer de colon.<sup>15,22</sup>

### **Cáncer de colon esporádico**

Por lo general, en el cáncer de colon, al igual que en otras localizaciones, aparece solapamiento de las alteraciones genéticas responsables.

Aproximadamente 85 % de los cánceres de colon esporádico, muestran el fenotipo CIN (inestabilidad cromosómica), con involucramiento del gen APC. Así, las células tumorales en los tumores CIN manifiestan típicamente aneuploidías y rearrreglos cromosómicos múltiples y en 15 % el fenotipo MSI (inestabilidad de microsatélites), causada por deficiencias en genes del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN. Los tumores con fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP) exhiben metilación aberrante del ADN, principalmente hipermetilación del promotor de múltiples genes.<sup>9,10,22</sup>

En 70 % de los pacientes con cáncer de colon esporádico, también se observa pérdida de expresión del gen DCC (delecionado en el carcinoma de colon) con locus 8q21, el cual codifica para el receptor de moléculas implicadas en el direccionamiento axonal durante el desarrollo embrionario normal del sistema

nervioso. En otro 15 % de estos tumores hay mutación del gen SMAD4, que funciona en la señalización corriente debajo del receptor *TGF beta 2*; también se han observado mutaciones en el gen MCC (*mutated in colon cancer*), que se encuentra, al igual que el APC, en la región cromosómica 5q21.<sup>9,14</sup>

### **Polimorfismo genético y cáncer de colon**

Estudios de asociación han identificado 32 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en 23 loci independientes, asociados al cáncer colorrectal.<sup>23</sup> Se han estudiado, por ejemplo, genes de baja penetrancia relacionados con la vía procarcinogénica de la prostaglandina E2 (COX-2, HPGD, ABCC4 y SLCO2A1), los cuales muestran variantes polimórficas que confieren mayor susceptibilidad genética a padecer la enfermedad.<sup>24,25</sup>

Al respecto, en un análisis estratificado pudo evidenciarse una expresión de la interacción del gen-ambiente y se notó entre los individuos con el polimorfismo rs689466 del gen COX-2 y el hábito de fumar; los homocigóticos (GG) de rs689466 que son fumadores, tienen una probabilidad casi 6 veces mayor de padecer cáncer colorrectal.<sup>24</sup>

### **CONCLUSIONES**

El cáncer colorrectal es una enfermedad compleja, con muchos mecanismos que implican un número importante de genes, asociados a factores ambientales adversos. Incluso cuando se hereda una mutación dominante que predispone a padecer la enfermedad, el desarrollo de esta implica el fallo y/o sobreexpresión de otros genes que permiten la proliferación maligna. El conocimiento de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales implicados en su génesis, permitirá prevenirlo, diagnosticarlo precozmente y tratar con efectividad a quienes lo padecen.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas del día mundial contra el Cáncer. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2014 [citado 12 Abr 2015].
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69–90.
3. Sociedad Americana del Cáncer. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos 2009-2011 [citado 15 Sep 2015].
4. Marzo Castillejo M, Bellas Becerro B, Nuin Villanueva M, Cierco Peguera P, Moreno Baquerano M. Estrategias de prevención del cáncer. *Aten Primaria.* 2007; 39(3): 47-66.
5. Vargas Hernández JE, Camacho Gómez MP, Ramírez de Peña D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev Fac Med (Bogotá).* 2013; 61(3): 293-300.
6. Villegas Valverde CA, Faxas García ME. La nutrición en la inmunidad y el cáncer. *Rev Argentina Endocrinol Metab.* 2014; 51(1): 30-6.

7. Russo A, Zanna I, Tubiolo C, Migliavacca M, Bazan V, Latteri MA, *et al.* Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. *Anticancer Res.* 2000; 20(6): 4841-51.
8. Osorio Silla I, Perea García J, Pérez Zapata AI, Gutiérrez Samaniego M, García Nebreda N. Características diferenciales del cáncer colorrectal con fenotipo mutador. XVIII Reunión Nacional de Cirugía. Pamplona: Elsevier; 2011.
9. Ahmed D, Eide PN, Eilertsen IA, Danielsen SA, Eknaes M, Hektoen M, *et al.* Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis.* 2013 [citado 15 Sep 2015]; 2: 71.
10. Álvaro E, Perea J, Alegre C, García M, Pérez A, Osorio I, *et al.* Cáncer colorrectal en el adulto joven: características diferenciales según la inestabilidad de microsatélites. XVIII Reunión Nacional de Cirugía. Pamplona: Elsevier; 2011.
11. De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(10): 769-80.
12. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mordini P, *et al.* Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol.* 2003; 21(9): 1698-707.
13. Heppner Goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Nat Acad Sci.* 2002; 99(12): 8161-6.
14. Abulí A, Bujanda L, Muñoz J, Buch S, Schaufmayer C. The MHL1 C.1852\_1853 delins GC (p.K618A) variant in colorectal cancer: genetic association study in 18,723 individuals. *PLOS ONE.* 2014 [citado 15 Sep 2015]; 9(4).
15. Foulkes W. Inherited susceptibility to common cancer. *N Eng J Med.* 2008 [citado 15 Sep 2015]; 359(20): 2143-53.
16. Valle L. FAN1, un nuevo gen de cáncer de colon hereditario, 2015 [citado 15 Sep 2015].
17. Seguí N, Mina LB, Lázaro C, Sanz Pamplona R, Pons T, Navarro M, *et al.* Germline mutations in FAN1 cause hereditary colorectal cancer by impairing DNA repair. *Gastroenterology.* 2015 [citado 15 Sep 2015]; 149(3): 563-6.
18. Pérez Rodríguez MJ, Anaya Barea FM, Galiano Fernández E, de Diego Sierra D, Condado Sánchez- Rojas I. Síndrome de Peutz-Jeghers. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68(4): 369-72.
19. Llanio Navarro R, Lantigua Cruz A, Batule Batule M, Catarama Peñate M, Arús Soler E, Fernández Naranjo A, *et al.* Síndromes. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.p.134- 267.
20. Almenar BR, Bagén SJV, Milián MMA, Jiménez SV. Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. *An Med Interna (Madrid).* 2001; 18(8): 36-8.
21. Muñoz Díaz M, Urioste M. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava, 2014 [citado 15 Sep 2015].
22. Mae Wan H. El cáncer, una enfermedad epigenética. 2012 [citado 15 Sep 2015].

23. Hiraki LT, Joshi AD, Ng K, Fichs CS, Ma J, Hazra A. **et al.** Joint effects of colorrectal cancer susceptibility loci, circulating 25-hydroxivitamin D and risk of colorectal cancer. PLoS One. 2014 [citado 15 Sep 2015]; 9(3):92212.
24. Pereira C, Queirós S, Galaghar A, Sousa H, Pimentel-Nenes P, Brandão C, **et al.** Genetic variability in key genes in prostaglandin E2 pathway (COX-2, HPGD, ABCC4 and SLCO2A1) and their involvement in colorectal cancer development. PLoS One 2014 [citado 15 Sep 2015]; 9(4):92000.
25. Thompson CL, Fink SP, Lutterbaugh JD, Elston RC, Veigl ML, Sanford D, **et al.** Genetic variation in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and colon cancer susceptibility. PLoS One. 2013 [citado 15 Sep 2015]; 8(5): 64122.

Recibido: 26 de junio de 2015.

Aprobado: 28 enero 2016

**Tamara Rubio González.** Policlínico Docente "Camilo Torres Restrepo", calle Heredia nr 354, entre Calvario y Reloj, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [trubio@medired.scu.sld.cu](mailto:trubio@medired.scu.sld.cu)