

Estudios de genética molecular en el cáncer colorrectal

Fabio Salamanca-Gómez*

En nuestro país el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por neoplasias en hombres, entre 35 y 37 años de edad, y la tercera, después de 75 años (después de pulmón y próstata), mientras que en las mujeres entre 35 y 75 años ocupa el tercer lugar de mortalidad (después de mama y pulmón), pero constituye la primera causa de mortalidad por cáncer después de los 75 años. En los países occidentales es la segunda o tercera neoplasia en frecuencia y ésta se ha incrementado en los últimos años.

Cerca de 90% de estas neoplasias son esporádicas, pero en el 10% existe un componente hereditario. En éstas sobresale el cáncer asociado con la poliposis adenomatosa familiar, entidad autosómica dominante caracterizada por múltiples pólipos adenomatosos en el colon y en la cual se encuentran mutando el gen supresor APC localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q22-23). Como este gen también se encuentra mutado en las células somáticas de los cánceres esporádicos, se ha pensado que la mutación de este gen es un paso muy temprano en la tumorigénesis de esta neoplasia, ya que permite la proliferación del epitelio intestinal.¹ Se han podido establecer los cambios cromosómicos, las alteraciones de los oncogenes y las mutaciones o la pérdida de heterocigocidad de los genes supresores (antioncogenes) que explican la progresión de la neoplasia: si hay

activación del oncogen *ras* se presentará el adenoma clase II; si se pierde o se altera el gen supresor DCC del cromosoma 18 se presenta el adenoma clase III; la pérdida o modificación de p53 en el cromosoma 17 explica la transformación carcinomatosa, y la pérdida de otros cromosomas donde se localizan genes de no-metástasis se relaciona con la invasión de otros órganos.

El producto del gen supresor APC es una proteína de 300 KD localizada en el citoplasma y muy recientemente se ha establecido que cumple su función de regulador de la proliferación celular al unirse a otra proteína supresora, DLG, que es homóloga a una proteína de la mosca *Drosophila*,² por lo que también pudiera regular la migración y la adhesión celular.

Existe también una forma de cáncer hereditario colorrectal no asociado con poliposis (HNPCC) por sus siglas en inglés). Para diagnosticar esta entidad se requieren los siguientes criterios: que al menos tres pacientes, uno de ellos de primer grado, tengan el diagnóstico anatómopatológico de cáncer colorrectal sin poliposis; que al menos dos generaciones sucesivas estén afectadas; y que en al menos un individuo el diagnóstico se haya hecho antes de los 50 años. Los tumores están localizados preferentemente del lado derecho y constituyen del 2 al 4% de todos los cánceres colorrectales.

*Académico número 1. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.

Correspondencia y solicitud de Sobretiros. Coordinación de Investigación Médica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI Apartado Postal 12-951, México D.F. 03020.

La investigación molecular en el cáncer hereditario colorrectal que no se acompaña con poliposis ha permitido reconocer algunos genes fundamentales para la reparación del daño ocasionado al DNA y cuyas mutaciones están implicadas en la susceptibilidad a esta neoplasia. El primero de estos genes identificados, MSH2, está localizado en el brazo corto del cromosoma 2(2p22-21) y está implicado en la reparación del daño por mal apareamiento en las cadenas de DNA.⁴ Un sujeto que haya heredado este gen en forma mutada tiene un riesgo de 80 a 90% de presentar el cáncer colorrectal.

Más recientemente se ha encontrado el gen MLH1, localizado en 3p21, homólogo al gen mutador L de bacterias, alterado en varias familias con cáncer colorrectal,⁵ e igualmente se han descubierto otros dos homólogos al mutador L, llamados PMS1, localizado en 2q, y PMS2, ubicado en 7q, cuyas mutaciones en las células germinales implican susceptibilidad al cáncer colorrectal.⁶

Las alteraciones en la replicación o en la reparación del DNA implican la inestabilidad de cortas secuencias repetidas (microsatélites) que aparecen en mayor cantidad en las células tumorales que en las células normales del mismo individuo. A este fenómeno se le ha llamado error de replicación (RER por sus siglas en inglés). Más del 90% de los cánceres colorrectales hereditarios no asociados con poliposis, y 15 a 20 por ciento de los esporádicos, muestran esta inestabilidad microsatélite. Pero además también se demostró la inestabilidad en las neoplasias que los pacientes

presentaban en otras localizaciones distintas a las del colon, tales como riñón, estómago, duodeno, endometrio y ovario.

La investigación molecular en el cáncer colorrectal ha permitido el descubrimiento de un nuevo mecanismo involucrado en la transformación neoplásica y tendrá importantes repercusiones en la clínica al hacer posible el diagnóstico presintomático y un más adecuado seguimiento de los pacientes y sus familiares.

Referencias

1. Fearon ER. Gene for progression of colon cancer. *Science* 1990;247:59-51.
2. Matsumise A, Ogai A, Senda T, Okumura N, Satoh K, Baeg GH et al. Binding of APC to the human homolog of the *Drosophila* discs large tumor suppressor protein. *Science* 1996;272:1020-1023.
3. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P. Binding of GSK3B to the APC-B-Catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996;272:1023-1026.
4. Fishel R, Kay-Lescoe M, Rao MSR, Copeland NG, Jenkins NA, Garabir J et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
5. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith L, Lescoe MK et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-261.
6. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371: 75-80.
7. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-819.