

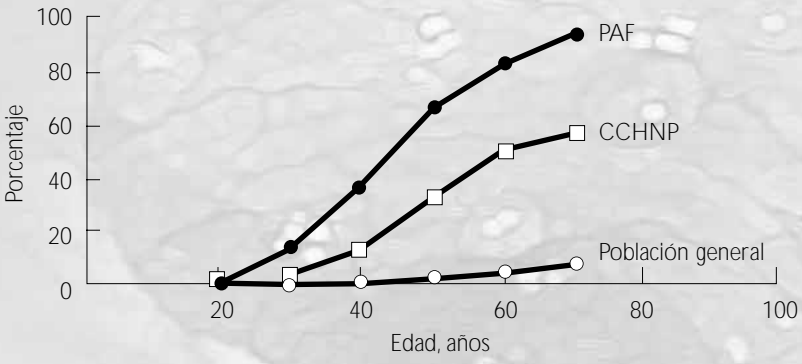
Fisiopatología y patogenia del cáncer colorrectal

Lorena Campo Alegría¹ y Ana Belén García Garrido²

Residentes 4.º año de Medicina Familiar y Comunitaria. ¹C.S. Cazoña, Santander. ²C.S. José Barros, Camargo, Cantabria

Los factores de riesgo¹ para el cáncer colorrectal (CCR) son tanto ambientales como hereditarios. El CCR se presenta según uno de estos tres modelos: esporádico, hereditario y familiar (Fig. 1):

- La enfermedad **esporádica**, en la cual no hay historia familiar, representa aproximadamente el 70% de todos los cánceres colorectales. Se presenta a una edad media de 50 años. En la etiología están implicados factores exógenos. El término esporádico se utiliza para diferenciar los cánceres que ocurren en personas con una mutación genética que les confiere susceptibilidad al desarrollo tumoral, de los cánceres que ocurren en personas que tienen una mutación conocida y asociada a la enfermedad.



Modificado por el autor de: Winawer SW, Fletcher RH, Mille L et al. AGA guidelines: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594.

Figura 1. Incidencia del cáncer colorrectal según edad y factor de riesgo.

- Menos del 10% de pacientes tienen una predisposición **hereditaria**² al CCR y estos casos se dividen en dos categorías, según tengan poliposis o no. Las **enfermedades con poliposis**: poliposis adenomatosa familiar (PAF) y los síndromes de poliposis hamartomatosa (síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil). **Sin poliposis**: el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP, síndrome de Lynch³). Los factores hereditarios pueden determinar la susceptibilidad del individuo a padecer adenomas y cáncer de colon, mientras que los factores ambientales, probablemente, determinan que individuos, de los predispuestos genéticamente, desarrollen adenomas (pequeños, grandes) y finalmente, cáncer colorrectal.
- El tercero y menos conocido es el CCR **familiar**⁴, que explica hasta el 25% de casos. Los pacientes afectados tienen una historia familiar de CCR, pero el modelo no coincide con ninguno de los síndromes hereditarios descritos previamente. Estas familias tienen un riesgo aumentado de desarrollar CCR, aunque el riesgo no sea tan alto como en los de predisposición hereditaria. Tener un familiar de primer grado afectado (padre, hermano, hijo) aumenta el riesgo de desarrollar CCR un 1,7% respecto a la población general. El riesgo es mayor si existen dos familiares de primer grado con CCR o si ocurre antes de los 55 años.

El nivel de conocimiento de las bases moleculares del CCR es mucho mayor que para otros tumores sólidos. *Mutaciones genéticas específicas* son responsables de los síndromes de CCR *hereditarios*, mientras que una acumulación gradual de *mutaciones somáticas* explica los *casos esporádicos*. Por el contrario, las anormalidades genéticas que son la base del CCR familiar no son del todo conocidas. En el caso de los judíos ashkenazi, una mutación específica en el gen APC (gen de la poliposis adenomatosa de colon) ha sido relacionada con un modelo familiar de CCR. Otros autores han postulado que estas familias representan una variante del cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP)⁵ y, de hecho, se han encontrado alteraciones en genes que reparan el ADN en una parte de estos pacientes. Sin embargo, estudios de asociación genómica sugieren que pueda haber un gran número

de loci susceptibles, algunos de los cuales son comunes, ejerciendo cada uno una pequeña influencia en el riesgo.

La identificación de mutaciones genéticas específicas responsables de la tumorigénesis en el CCR ha tenido una influencia directa sobre la práctica clínica⁶. Los pacientes con un riesgo más alto para desarrollar CRC pueden ser identificados a través del diagnóstico genético para mutaciones específicas, y actualmente se encuentran en estudio nuevos métodos de selección moleculares para el diagnóstico precoz⁷ de CCR a través de la detección de mutaciones.

MUTACIONES GENÉTICAS Y TUMOROGÉNESIS COLORRECTAL

Las mutaciones genéticas pueden ser heredadas o adquiridas. Cualquier mutación genética que ocurre antes o durante la fertilización del óvulo (germinal) puede ser transmitida de padres a hijos como un defecto heredado. Si la mutación ocurre espontáneamente en el espermatozoide, el óvulo o el cigoto, los padres no manifiestan el fenotipo de cáncer, pero la descendencia puede heredar la mutación. Lo más frecuente es que una mutación espontánea aparezca en una célula durante el crecimiento y/o el desarrollo de un tejido particular o el órgano (mutación somática). Como estas mutaciones a menudo confieren una ventaja de crecimiento selectiva, generan la proliferación de la célula que contiene el material transformado genético (evolución clonal)⁸.

Se necesitan, al menos, de 5 a 7 alteraciones moleculares de mayor grado para que una célula epitelial normal progrese de manera clonal hasta el carcinoma.

La naturaleza clonal de los tumores es un rasgo crítico de la teoría de la evolución somática /mutación clonal de la carcinogénesis humana. Según este modelo, el crecimiento aventajado adquirido por una sola célula mutada

permite a su progenie superar en número a la de las células vecinas. Dentro de esta población clonal, una célula adquiere una segunda mutación, proporcionando una ventaja de crecimiento adicional que permite la extensión clonal, más mutaciones, más desorganización celular, y tarde o temprano la capacidad de invadir y producir metástasis.

La secuencia adenoma-carcinoma

El adenoma es una neoplasia benigna y aunque se acepta generalmente que el CCR surge a partir de los adenomas del colon, se sabe que la mayoría de los adenomas no se desarrollan para formar carcinomas, si bien, la mayor parte del CCR humano proviene de adenomas (pólipos adenomatosos) displásicos⁹. A nivel microscópico, el colon posee criptas que tienen una profundidad aproximada de 50 células. En el colon no es necesaria una superficie extensa, ya que se reabsorbe sólo agua. En el epitelio sano del colon se produce una renovación casi constante y normal del epitelio superficial, aproximadamente cada seis días, mediante proliferación celular y diferenciación de las células de la cripta. La proliferación de los enterocitos se lleva a cabo en la porción inferior de la cripta, y se caracteriza por sufrir mitosis y porque las células del colon migran hacia la parte superior de la cripta, alejándose de las células madre. La diferenciación y la maduración de las células nuevas se llevan a cabo a medida que éstas suben a lo largo de la cripta¹⁰. Las células maduras pierden su capacidad de dividirse de nuevo y finalmente mueren por apoptosis y se desprenden hacia la luz intestinal.

En el adenoma, esta secuencia está alterada. Ocurre una mitosis continua y las células no sufren la diferenciación, de manera que el compartimento donde proliferan puede llegar a ocupar la cripta completa.

La inmensa mayoría de tumores colorrectales son adenocarcinomas, que se originan a partir de pólipos adenomatosos desarrollados en la mucosa colónica sana. Esta secuencia adenoma-carcinoma se origina tras una serie de acontecimientos clínicos e histopatológicos bien caracterizados, con los

que se han asociado alteraciones genéticas moleculares. La hipótesis de que el CCR invasivo se desarrolla a través de precursores intermedios precancerosos es apoyada por la fisiopatología, la epidemiología y datos clínicos. En resumen: con frecuencia se encuentran carcinomas en estadio inicial en pólipos adenomatosos grandes, y en CCR en humanos pueden verse áreas de cambios adenomatosos:

- Adenomas y carcinomas se desarrollan a lo largo del intestino grueso, y los adenomas se pueden ver entre 10 y 15 años antes del inicio de cáncer, tanto en los casos esporádicos como en familiares.
- En modelos animales, los adenomas se desarrollan antes que los carcinomas, y éstos se desarrollen uniformemente en el tejido adenomatoso.
- Se ha demostrado, en ensayos controlados en humanos, la capacidad de reducir la incidencia de CCR extirpando los pólipos encontrados.

En la figura 2 podemos encontrar un resumen de los factores genéticos que influyen en la carcinogénesis tumoral del cáncer colorrectal.

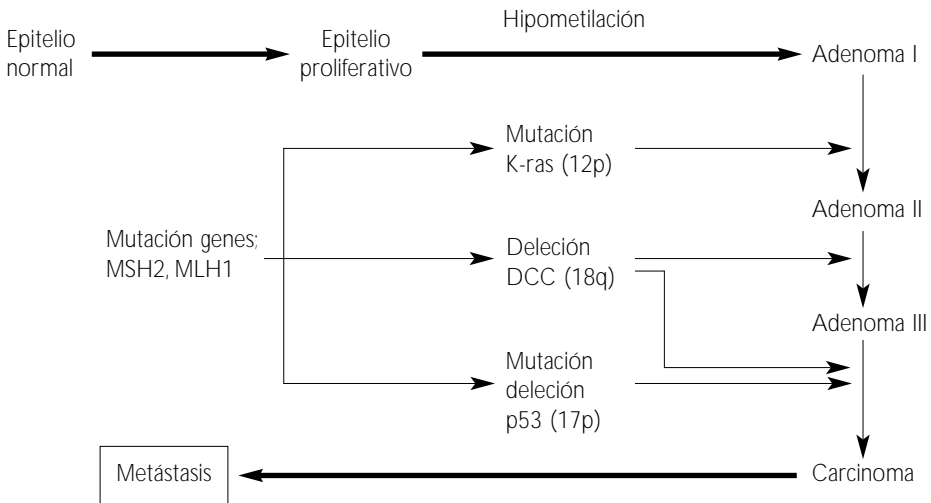


Figura 2. Carcinogénesis del cáncer colorrectal¹⁷.

El proceso de “multipaso” de la carcinogénesis

El concepto actual de carcinogénesis colorrectal implica una cascada de fallos genéticos que afectan a genes reparadores del ADN, a oncogenes y a genes supresores de tumores. La acumulación de estas alteraciones genéticas en el epitelio colónico requiere algunos años, normalmente décadas, que coincide con la edad media de los pacientes diagnosticados de CCR (alrededor de 65-70 años, según las series).

Se cree que cambios genéticos específicos impulsan la transformación del epitelio normal del colon al cáncer invasivo.

En 1990, Fearon y Vogelstein⁹ describieron la base molecular para CCR como un proceso de cascada en el cual cada acontecimiento genético acumulado confiere un crecimiento selectivo a la célula epitelial del colon. Estudios posteriores han reforzado esta hipótesis.

Según el modelo de Vogelstein, las mutaciones de la célula germinal o las mutaciones somáticas son necesarias para la transformación maligna, y la acumulación de múltiples mutaciones genéticas, más que su secuencia, determina el comportamiento biológico del tumor. Las mutaciones de la célula germinal son la base de los síndromes comunes hereditarios (PAF, CCHNP), mientras que los esporádicos son resultado de la acumulación gradual de múltiples mutaciones somáticas. Las mutaciones en el gen APC, un rasgo común del CCR tanto hereditario como esporádico, tienen lugar en un momento inicial del proceso, mientras que las mutaciones del gen supresor de tumores, p53 generalmente ocurren tarde (Fig. 3).

Además de las mutaciones, otros cambios genéticos están implicados en la tumorigénesis: metilación de ADN y cambios genéticos, amplificaciones, sobreexpresión y deleciones.

Todos estos cambios pueden ser agrupados según sus consecuencias moleculares genéticas:

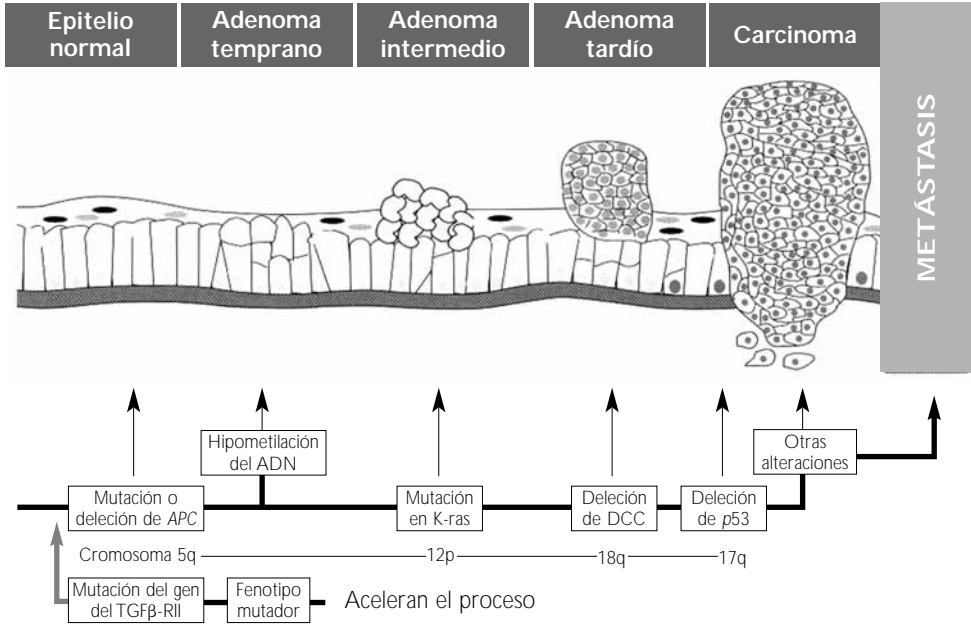


Figura 3. Alteraciones moleculares del cáncer colorrectal¹⁷.

- Vía mutadora: asociada a inestabilidad de microsatélites (MSI+)¹¹. Se presenta en el 15% de los tumores esporádicos así como en el 85% de los CCHNP que, en general, se caracterizan por estar localizados fundamentalmente en colon proximal y tener un mejor pronóstico con respecto a los cánceres de la vía supresora. En ellos se observa una ausencia de mutaciones de los genes alterados habitualmente en los tumores de la vía supresora (ras, APC y p53), siendo las mutaciones en microsatélites consecuencia de otras mutaciones en los genes reparadores del ADN (RER). Algunos de ellos suceden durante la replicación de secuencias de las regiones microsatélites por parte de la ADN-polimerasa, alterándose el número y las secuencias de las bases en dichas regiones. Los microsatélites son segmentos cortos de ADN dispersos a lo largo del genoma humano y representan repeticiones de una secuencia de nucleótidos. Pueden tener de una a múltiples bases de longitud. En los microsata-

télites las alteraciones están dentro de regiones no codificantes, los cambios en estas regiones son una forma de detectar fallos en los mecanismos de corrección de replications. Pero también se producen alteraciones dentro de regiones codificantes (ej.: receptor TGF-beta II, receptor del factor de crecimiento II tipo insulina, reguladores del ciclo celular como E2F4, reguladores de la apoptosis como el BAX e incluso los mismos genes MMR). Existen mecanismos para corregir estos errores¹². Entre ellos se destacan las proteínas RER (reparación de errores –genes MMR– *MisMatch Repair*), cuya función primordial es eliminar esos errores y los bucles de inserción-delección. Las principales son 6 proteínas, derivadas de genes MMR: hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hMLH3, hPMS1 y hPMS2. Las mutaciones en hMSH2 o hMLH1, que son las más frecuentes en el síndrome de Lynch, usualmente terminan en alta inestabilidad de los microsatélites (IMS-H). Las mutaciones en hMSH6 producen baja inestabilidad de los microsatélites (IMS-L). A la MSI se la puede definir según un panel de cinco marcadores señalados por el National Cancer Institute. MSI-H: inestabilidad en 2 ó más de 5 loci (40% ó más); MSI-L: 1 locus con inestabilidad, y MSI-E: no se detecta inestabilidad. Con el reconocimiento de las bases genéticas del síndrome de Lynch se demostró que la alteración heredada en un grupo de genes llamados MMR (*MisMatch Repair*), los más frecuentes MLH1 y MSH2, se manifiesta por la acumulación de numerosas mutaciones en secuencias repetitivas de ADN (inestabilidad de microsatélites –MSI–). Los genes MMR pueden además ser inactivados (como muchos otros genes) por cambios epigenéticos (hipermetilación del área promotora del gen) y por ese mecanismo producirse inestabilidad de microsatélites adquirida. El 95% de los tumores en el síndrome de Lynch tienen MSI en múltiples loci, pero además alrededor de un 15% de los tumores esporádicos (cuyos portadores no heredan mutaciones en los genes MMR) presentan MSI.

Este tipo de inestabilidad permitió clasificar a las lesiones precursoras y al CCR como MSI-E (estables en microsatélites), MSI-L (con baja ines-

tabilidad en microsatélites) y MSI-H (con alta inestabilidad de microsatélites).

- Vía supresora: asociada a inestabilidad cromosómica (CIN)¹³. Existe, en general, estabilidad de microsatélites (MSI-E); en cambio, presentan inestabilidad cromosómica que puede afectar cromosomas enteros o partes de cromosomas y se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad (LOH) en múltiples loci, así como mutaciones que activan oncogenes e inactivan o bloquean genes supresores. En el cáncer de colon, el oncogén ras y los genes supresores APC y p53 son los prototipos. Pertenecen a este grupo el 80-85% de los cánceres de colon de tipo esporádico (sin antecedentes familiares) polipoideos y los hereditarios de la poliposis adenomatosa familiar, que tienden a afectar más al colon distal.

Un paradigma simple de dos vías, una por inestabilidad de microsatélites de origen genético (cuyo ejemplo es el síndrome de Lynch), y otra por inestabilidad cromosómica involucrando a la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y a la mayor parte de los cánceres esporádicos, no explicaba en forma satisfactoria el mecanismo oncogenético involucrado en los CCR *esporádicos con inestabilidad de microsatélites*; surge entonces la necesidad de investigar y definir otras vías oncogenéticas.

- Los CCR esporádicos con MSI-H suelen presentar silenciamiento transcripcional por metilación del promotor del gen MLH1 (el mismo que, alterado en la línea germinal, es uno de los mecanismos más frecuentes involucrados en el síndrome de Lynch). La metilación de los islotes de guanina-citosinadinucleótido (CpG) ubicados en el ADN en las áreas promotoras de los genes se asocia al “silenciamiento” de los mismos. Los islotes (CpG) se hallan presentes en el 50% de los genes a nivel de las zonas promotoras. Su hipermetilación es un mecanismo epigenético de no expresión de un gen. Un grupo significativo de los CCR esporádicos con alta MSI presenta metilación aberrante del ADN de los islotes de CpG en las áreas

promotoras de algunos genes. Ello puede producir disrupción de la p16INK4a/Rb, p53/p14ARF y la vía del APC/ β -catenina, defectos en las redes de reparación de mutaciones (MLH1, BRCA1, MGMT) y alteración de los mecanismos de apoptosis. A través de este mecanismo de metilación de regiones promotoras se produce un tipo de CCR con MSI que se ha llamado CIMP+ (fenotipo metilador de islotes de CpG). Este fenotipo CIMP con MSI-H explica el 15% de los CCR, cuya lesión precursora es el pólipo hiperplásico y las lesiones "serradas" relacionadas¹⁴. En este contexto, la MSI ocurre en forma prácticamente exclusiva como consecuencia de la metilación (asociada a CIMP) del MLH1. Se ha demostrado que estos tumores se deben prácticamente en todos los casos a mutación del gen BRAF, lo que se relacionaría a la aparición del citado fenotipo metilador. La mutación del BRAF es rara en los adenomas esporádicos y no se observa en el CCR asociado a síndrome de Lynch.

ONCOGENES

Los oncogenes¹⁵ son homólogos de los genes normales celulares que codifican proteínas que están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. Una mutación de un oncogén conduce a la activación constitutiva del gen, que entonces causa la proliferación celular incontrolada.

Entre los oncogenes implicados en CCR esporádico que son ras, src, c-myc y c-erbB-2 (HER2/neu), el más importante es ras¹⁶.

RAS

El oncogén ras tiene tres variantes celulares: H-ras, K-ras y N-ras. Aunque los tres oncogenes tengan la capacidad de transformar células normales, K-ras es el que con más frecuencia está implicado en CCR humano. La importancia de ras¹⁷ en la tumorigénesis colorrectal es subrayada por el

hallazgo de que células en las cuales un gen ras transformado ha sido quitado o sustituido pierden su capacidad de formar tumores en ratones. El oncogén ras codifica una familia de pequeñas proteínas homólogas a las proteínas G que regulan la transducción de señal que se encuentra en la cara interna de la membrana celular, actuando como un interruptor de dirección única para la transmisión al núcleo de señales de crecimiento extracelular. En su estado inactivo, K-ras se une a GDP. Pero tras la estimulación del receptor al que está asociada cambia GDP a GTP y se activa a K-ras de nuevo, completando el ciclo. El producto mutado de K-ras es menos sensible a la hidrólisis y mantiene un estado prolongado de activación. Como K-ras está implicada en la vía que conduce señales estimuladoras el mutante hiperactivo de K-ras induce la proliferación celular. La modificación postraslación de la proteína ras por la enzima farnesil-transferasa es necesaria para la activación, un hecho que ha sido explotado para objetivos terapéuticos.

Las mutaciones ras son encontradas en hasta el 50% de CCR esporádico y en el 50% de adenomas colónicos mayores de 1 cm; raras veces son vistos en adenomas más pequeños. Hay estudios que sugieren que son más comunes en los cánceres de colon proximal que en los distales primarios. K-ras también ha sido implicado en el proceso de invasión de tumor y metástasis.

La carencia de mutaciones en adenomas de menor tamaño sugiere que las mutaciones ras son adquiridas durante la progresión posterior del adenoma. Sin embargo, las mutaciones ras no están limitadas a las lesiones displásicas del colon. Hasta el 100% de focos aberrantes no displásicos de cripta (FAC parece ser el paso entre mucosa normal y el pólipo adenomatoso) y el 25% de pólipos hiperplásicos tienen mutaciones ras, pero su significado no está claro.

La identificación de mutaciones ras en CCR es de gran importancia clínica, tanto para el *screening* como para el tratamiento:

- La detección de mutaciones ras en el material fecal¹⁸ es un método de selección potencialmente sensible para el diagnóstico tem-

prano de CCR. Sin embargo, la suma de ras al resto de marcadores de ADN (incluyendo APC, p53, BAT26 y L-ADN) no mejora la especificidad de diagnóstico genético fecal, y estudios subsecuentes que usan el panel entero de marcadores de ADN no han tenido los resultados prometedores que los primeros estudios sugerían.

- El potencial terapéutico de agentes cuyo objetivo es el camino de la transducción de señal de ras (inhibidores de la farnesil-transferasa) está siendo explorado en pacientes con CCR cuyos tumores contienen mutaciones ras.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

En contraste con oncogenes, los genes supresores de tumores normalmente tienen una influencia inhibitoria sobre el ciclo celular¹⁹. Una vez que estos genes son suprimidos o reducida su función, los mecanismos de control normales no son eficaces durante mucho tiempo y se inicia el crecimiento descontrolado, es decir, dejan de inhibir la proliferación celular.

Mientras los oncogenes actúan de manera dominante, ya que la alteración de un único alelo es suficiente para producir la transformación celular, los genes supresores son de carácter recesivo. Por tanto, la pérdida de función de estos genes necesita de la inactivación de ambos alelos, la cual suele producirse por una mutación o por una deleción (o por ambas). La comparación de los alelos presentes en el tejido tumoral con respecto a los del tejido normal permite la identificación de deleciones, siendo una de las más frecuentes la pérdida de heterocigosidad (LOH).

En estudios recientes de CCR se observaron estas pérdidas en los cromosomas 5q, 8p, 17p ó 18q en el 36, 50, 73 y 75% de los casos, respectivamente. Genes supresores de tumores fueron identificados en 5q (gen APC), 18q (DDC, SMAD4 y SMAD2) y 17p (gen p53) (tabla I).

Tabla I. Estudio molecular CCR. Genes implicados¹⁷

Cromosoma/región	Gen
2p	MSH2/MSH6/PMS1
5q	APC/MCC/MSH3
8q12p	K-ras/myc
7p	MLH1/PMS2
17p	p53
17q	NM23
18q	DCC

GEN APC

Quizá el gen más implicado en el inicio del desarrollo de CCR sea el gen supresor de tumores APC. En el 80% de los casos esporádicos de CCR existen mutaciones somáticas en ambos alelos, y en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) se observa una única mutación en la línea germinal (la poliposis adenomatosa familiar es un síndrome en el que se desarrollan cientos de pólipos durante la 2.^a y 3.^a década de la vida, con una herencia autosómica dominante). En el caso de los judíos ashkenazi, otra forma de CCR familiar, se conoce una mutación en la línea germinal del APC.

Estudios genéticos que relacionaban la PAF con el cromosoma 5q21 encontraron las mutaciones del gen APC. Las lesiones malignas más precoces en estos pacientes (microadenomas y pólipos adenomatosos) pierden el segundo alelo del gen APC, lo que sugiere que esta pérdida es un evento muy temprano de la tumorigénesis.

Existe una proteína, la beta-catenina/TCF-4, que juega un papel crucial en este proceso, ya que activa la proliferación y diferenciación de las células epiteliales de las criptas intestinales. Las células se hacen resistentes a la apoptosis y proliferan.

Otras mutaciones del gen APC también contribuyen a la carcinogénesis, producen inestabilidad cromosómica y favorecen la progresión y la transformación hacia células tumorales malignas.

GEN p53

Este gen del cromosoma 17p se muta en la mayor parte de los tumores en humanos. En el 50-70% de los CCR se inactiva el p53 por una mutación en un alelo. Parece que la pérdida de la función supresora de tumor del p53 ocurre en un momento tardío de la tumorigénesis. En un estudio en el que se incluyeron 3.583 casos de CCR se encontró un incremento en la mutación del p53 en los estadios avanzados de la enfermedad.

La identificación de la mutación del p53 en el CCR tiene mucha importancia clínica, tanto en el pronóstico como en el tratamiento. En la mayoría de los estudios, los pacientes con estas mutaciones tenían peor pronóstico y supervivencia que aquellos que no las presentaban. Las diferencias en el pronóstico varían según la localización del tumor, el tipo de mutación y el uso de terapia coadyuvante.

Actualmente hay nuevas terapias en estudio que actúan sobre las células con mutaciones del p53, y otras que intentan corregir directamente la mutación del p53 o repararla.

CROMOSOMA 18q

Los genes DCC, SMAD4 y SMAD2, así como p53 y el gen APC, la primera evidencia de un gen supresor de tumores en el cromosoma 18 surgió con estudios de pérdida de alelos en CCR. En un estudio reciente, en el 73% de los casos se perdía una copia de 18q, en un 47% en adenomas grandes de cáncer invasor, pero en menos del 15% de los adenomas avanzados.

Las mutaciones genéticas probablemente conducen a una pérdida de expresión de la proteína DCC, que se cree tiene un papel en las interacciones entre las células. Esta proteína se expresa en muchos tejidos, incluida la mucosa del colon, pero su función normal no se ha podido conocer ya que es muy larga y no se expresa en el CCR.

La pérdida de expresión de DCC puede tener un valor pronóstico, especialmente en pacientes en un estadio inicial de CCR. Las tasas de supervivencia a 5 años son peores en pacientes que no expresan este gen, respecto a los que sí lo expresan.

Se aisló un segundo gen supresor de tumores en el cromosoma 18q durante la investigación de las pérdidas alélicas del cáncer de páncreas, denominado DPC4 (que está eliminado en el cáncer de páncreas) y ahora redesignado SMAD4.

El SMAD4 codifica una proteína que puede ser importante para señalar los pasos del factor TGF-beta, el cual suprime el crecimiento de la mayoría de las células normales uniéndose a los receptores transmembrana tipo I y tipo II, aunque muchas células son resistentes a este efecto supresivo. Mutaciones en este gen y en el SMAD2 se han encontrado en CCR esporádicos. Quizás sea más importante que se hayan encontrado mutaciones germinales en SMAD4 en casos de poliposis juvenil. Los pacientes desarrollan múltiples pólipos juveniles que son distintos de los adenomas y suponen un riesgo elevado para el desarrollo de CCR invasivo.

LA SEÑAL DEL TGF-beta

Un mecanismo por el cual las células cancerosas escapan de la inhibición normal del TGF-beta se realiza a través de mutaciones en SMAD4, que interfieren en la producción de una proteína imprescindible para el TGF-beta. Otro mecanismo posible que interfiere con la normal función del TGF-beta consiste en la inactivación del TGFBR2, y otros cambios moleculares que conducen a la transformación de señales inhibitorias en señales estimuladoras del crecimiento.

GENES REPARADORES DE SOBRECruzAMIENTO

Son los encargados de reparar los errores en el sobrecruzamiento durante la replicación del ADN. Mutaciones germinales de estos genes parecen tener un papel importante en la mayoría de los casos de CCR hereditario no polipoideo (CCHNP) y se han encontrado en un 15% de los cánceres esporádicos.

A diferencia de los CCR con microsatélites, los tumores esporádicos con mutaciones en estos genes tienen rasgos patológicos comunes: tienden a desarrollarse en el colon proximal, con un gran componente mucinoso, están infiltrados por linfocitos y están pobremente diferenciados. La tendencia a presentar un infiltrado linfocitario refleja la activación de las células T dirigidas específicamente contra unos péptidos concretos asociados a la inestabilidad de los microsatélites. Este descubrimiento sugiere el desarrollo de una vacuna contra estos genes.

DEFECTOS EN MUTYH Y CCR FAMILIAR

Una pequeña proporción de pacientes con múltiples adenomas colorectales e historia familiar de CCR tienen mutaciones germinales (a menudo en los dos alelos) del gen reparador mutY homólogo (MYH o MUTYH), a menudo asociadas a mutaciones somáticas en el gen APC. Estas mutaciones predisponen a una herencia autosómica recesiva de múltiples adenomas y el fenotipo de la poliposis adenomatosa clásica. Estos descubrimientos tienen implicaciones en las estrategias de *screening* para los pacientes en los que se sospecha una poliposis familiar, que se heredan según un patrón autosómico dominante.

GENES MODIFICADORES

Además de los ya descritos, hay otros genes implicados en la carcinogénesis del CCR, aunque aún no se han determinado sus papeles en el mecanismo de la tumorigénesis.

COX-2

Existen estudios prospectivos sobre los efectos protectores del ácido acetilsalicílico y otras ciclooxigenasas que inhiben el desarrollo de CCR. Incluso se ha visto que una COX-2, el sulindaco, puede reducir el tamaño de los pólipos en los pacientes con poliposis familiar.

GENES PPAR

El gen activador de la proliferación del peroxisoma codifica una familia de receptores nucleares que regulan la transcripción de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico y el crecimiento celular. La activación de estos receptores nucleares inhibe el crecimiento celular y promueve la diferenciación en gran variedad de células epiteliales, incluyendo las células del CCR. La pérdida de función de las mutaciones en PPAR ha sido descrita en CCR esporádico.

EL PROCESO MULTIPASO DE LA CARCINOGENÉISIS

El CCR representa un modelo excelente de estudio de las bases moleculares del cáncer debido a la accesibilidad del tejido para biopsiarlo, y la clara progresión desde un epitelio colónico normal hacia un cáncer invasivo a través de un precursor intermedio, el pólipo adenomatoso. Se cree que un proceso multipaso de cambios genéticos específicos conduce a la transformación del epitelio normal hacia cáncer invasivo. Las mutaciones únicas en las líneas germinales son características de los síndromes hereditarios más comunes (p.ej.: APC, HNPCC), mientras que los cánceres esporádicos son el resultado de la acumulación de varias mutaciones somáticas. Las mutaciones del gen APC ocurren temprano, mientras que otras, como las del p53, son un proceso tardío.

Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la mayoría de los tumores colorrectales se inician con la inactivación del gen APC. Sin embargo,

los eventos pueden divergir más adelante, dependiendo de la dirección que tome el mecanismo de inestabilidad genética. La identificación de las mutaciones genéticas responsables de la tumorigénesis del CCR ha tenido influencia directa sobre los cuidados clínicos. Los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar CCR deben ser identificados a través de tests genéticos específicos. Se encuentran en estudio métodos moleculares de *screening* para detectar la mutación en muestras de heces. Además, estas mutaciones están siendo estudiadas como marcadores pronósticos y potenciales dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahnem DJ, Macrae FA. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Walthman (MA): Uptodate (2009).
2. Burt RW. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
3. Lynch HT, Smyrk T: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Cancer* 1996;78(6):1149-67.
4. Cruz-Bustillo Clarens D. Molecular genetics of colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:48-59.
5. Pinsky PF. Does hereditary nonpolyposis colorectal cancer explain the observed excess risk of colorectal cancer associated with family history?. *Epidemiology* 2000;11:297.
6. Schoen RE. Families at risk for colorectal cancer: risk assessment and genetic testing. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(2):114-20.
7. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-750.
8. Fearon, ER, Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61: 759.
9. Chen R, Ravinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Bronner MP, Brentnall TA. The initiation of colon cancer in a chronic inflammatory setting. *Carcinogenesis* 2005;26(9):1513-9.
10. Potter, JD. Colorectal cancer: Molecules and population. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:916-32.
11. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumormicrosatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
12. Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos-Arroyo MA. Genetic mechanisms in the hereditary predisposition to colorectal cancer. *An Sist Sanit Navar* 2006, Vol. 29, N.º 1, enero-abril.
13. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433-438.
14. Rosenberg DW, Yang S, Pleau DC et al. Mutations in BRAF and KRAS differentially distinguish serrated versus non-serrated hyperplastic aberrant crypt foci in humans. *Cancer Res* 2007;67:3551-3544.

15. Forgacs, I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988;29:417.
16. Calvert PM, Frucht H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Uptodate* (2009).
17. Sanz Ortiz, J. Introducción a la Oncología Clínica. Bases moleculares y terapia integral. 94. 2002.
18. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
19. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704.