

Susceptibilidad genética en cáncer de colon

N. Zabalegui, R. Zárate, V. Catalán, B. Honorato, F. García, E. Bandrés, J.L. Hernández, J. García-Foncillas

Laboratorio de Biotecnología, Departamentos de Cirugía y Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Jesús García-Foncillas

Laboratorio de Biotecnología. Departamento de Oncología

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra

Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

(jgfoncillas@unav.es)

Resumen

Algunos casos de cáncer presentan una clara causa genética bien definida. Para demostrar la existencia, de forma objetiva, de un cáncer hereditario es necesario identificar la mutación causante en un gen concreto de la línea germinal. La mayoría de los síndromes familiares se transmiten como enfermedades autosómicas dominantes y gran parte de los genes asociados a estos síndromes son genes supresores (APC en el caso de la FAP y MLH1 y MSH2 en el HNPCC). En estos casos hereditarios está recomendado el estudio genético de la familia. Las mutaciones familiares encontradas podrían ayudar a comprender el comportamiento del cáncer.

Palabras clave: Susceptibilidad genética. FAP. HNPCC estudio genético. Gen APC. Gen MLH1. Gen MSH2.

Cáncer hereditario frente a cáncer esporádico

La mayoría de los casos de cáncer son de tipo esporádico causado por factores ambientales químicos y/o radiación. En estos casos, únicamente pueden encontrarse mutaciones genéticas en el propio tumor, es decir, en el tejido que ha sufrido la transformación tumoral. Hay algunos tipos de cáncer, que aunque no presentan una base genética reconocible, afectan a varios miembros de la familia siguiendo un comportamiento similar. Se podría decir que la enfermedad se segrega siguiendo un comportamiento mendeliano. No obstante, en estos casos parece existir una cierta predisposición genética al desarrollo de cáncer debida al contacto de algún cancerígeno habitual en el entorno familiar. Un grupo reducido de cáncer presenta una clara causa genética bien definida. En estos casos está recomendado el *screening* genético de la familia para prevenir la innecesaria morbilidad y mortalidad de aquellos familiares portadores del defecto genético. Se trata de mutaciones que se encuentran en todas las células del cuerpo, por lo que su detección podría realizarse a partir de una muestra de sangre. Detectar la alteración causante del cáncer ayudaría a compren-

Summary

The occurrence of cancer is occasionally explained by genetic alterations. In order to distinguish between a sporadic or hereditary cancer, it becomes necessary to identify a defined mutation on a single gene within the germinal line. Most of the known familial syndromes are autosomic dominant inherited. Frequently, the genes implicated in these disorders are tumor suppressor genes (APC associated with FAP and, MLH1 and MSH2 associated with HNPCC). In the hereditary cases, genetic study of the family is strongly recommended. Moreover, detection of the family mutations could help us understand better the behavior of the cancer.

Key words: Genetic susceptibility. FAP. HNPCC. Genetic study. APC gene. MLH1 gene. MSH2 gene.

der el comportamiento del mismo en la familia. El presente trabajo revisa este último grupo centrándonos especialmente en el desarrollo de cáncer de colon tanto de tipo polipósico como no polipósico.

La mayoría de los cánceres son de origen esporádico, pero entre el 5 y el 10% de los mismos presentan un claro componente hereditario. Los cánceres hereditarios implican, generalmente, la predisposición al desarrollo de tumores concretos. La susceptibilidad se manifiesta en distintos individuos de un grupo familiar a través de las generaciones, con un patrón compatible con una segregación mendeliana. El cáncer hereditario suele aparecer a una edad más temprana que el esporádico, y el riesgo de desarrollarlo está relacionado con el grado de parentesco con familiares que ya han desarrollado la enfermedad. En los individuos predispuestos es frecuente la presencia de tumores de localización multifocal, el desarrollo bilateral de la enfermedad y la asociación de múltiples neoplasias. Las neoplasias que afectan a los miembros de una familia suelen ser de un tipo concreto, pero también pueden encontrarse otros tumores o incluso una agrupación de distintas neoplasias en una misma familia (Tabla 1)¹. Por otra parte, la incidencia elevada de ca-

sos de cáncer en una familia no implica necesariamente una base genética, sino que pueden existir factores ambientales que afecten a dicha familia en concreto.

La existencia de un cáncer hereditario se demuestra objetivamente identificando la mutación en un gen concreto en la línea germinal. Los genes involucrados en el desarrollo de cáncer pueden dividirse en tres principales grupos: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes encargados de mantener la estabilidad genómica. En el caso de producirse una alteración genética en un proto-oncogen, el defecto es denominado mutación con ganancia de función, ya que la aberración producida aumenta o altera la función del gen generándose un potencial oncogénico. En contraste, si la alteración se produce en un gen supresor de tumores, el defecto es denominado mutación con pérdida de función. En las células normales, ambas clases de genes regulan el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis. Los genes encargados de mantener la integridad del genoma también son inactivados por mutaciones de pérdida de función².

Hay que hacer hincapié en que en el cáncer hereditario lo que se transmite a la descendencia no es el cáncer propiamente dicho, sino un aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. La gran mayoría de las alteraciones genéticas en cáncer son somáticas, encontrándose únicamente en el tejido tumoral del individuo afectado. Sólo en aproximadamente un 1% de todos los casos de cáncer la causa es una mutación en genes de susceptibilidad a cáncer en la línea germinal. Sin embargo, es necesario que se produzcan aberraciones somáticas adicionales ya que las alteraciones genéticas en línea germinal son casi siempre de carácter recesivo, manteniéndose el funcionamiento correcto mientras persista una copia normal del gen supresor de tumores³.

Genes supresores de tumores

Estos genes han sido denominados de distintas maneras: *antioncogenes*, *oncogenes recesivos*, *genes de susceptibilidad a cáncer* y *genes supresores de tumores*. Su función es la de inhibir o suprimir la proliferación de células cancerosas⁴.

Las mutaciones en estos genes son recesivas en cuanto a su capacidad de desarrollar tumores, ya que es necesaria la "anulación" de los dos alelos para que la célula se convierta en cancerígena. Knudson postuló una teoría⁵ según la cual es necesaria la presencia de una primera mutación en línea

germinal, es decir, recibida por herencia parental y un segundo evento denominado pérdida de heterocigosidad (*Loss of heterozygosity* o LOH), o pérdida de un alelo. Al producirse la pérdida de un alelo, la célula confiaría como responsable al otro alelo del perfecto funcionamiento del gen, resultando imposible por ser un alelo anómalo para este gen supresor. La probabilidad de que ocurran los dos eventos a la vez en una misma célula es pequeña.

En la actualidad se conocen más de 30 genes supresores de tumores tales como *p53*, *Rb*, *BRCA1*, *BRCA2*, etc.. Entre ellos se encuentra el gen *APC* implicado en el desarrollo de cáncer de colon polipósico.

Susceptibilidad genética en cáncer colorrectal

En 1990, se detectaron en el mundo 783.000 casos nuevos de cáncer colorrectal (CCR) teniendo como consecuencia la muerte de 437.000 afectados por esta neoplasia⁶. Según estos datos, el CCR presentaba una elevada incidencia situándose en el tercer puesto en los hombres y en el segundo en las mujeres. En cuanto a la mortalidad, se situó en el cuarto puesto en ambos sexos. En 1995, llegó a ocupar el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en países desarrollados, después del de pulmón en los hombres y del de mama en las mujeres⁷.

La mayoría de las células cancerosas, si no todas, presentan en común una profunda inestabilidad genómica. Los factores y mecanismos que originan el cáncer colorrectal son variados y complejos, presentando al mismo tiempo, la influencia de factores medioambientales y sobre todo la de las alteraciones genéticas heredadas o somáticas.

El CCR engloba un grupo heterogéneo de tumores malignos entre los que pueden distinguirse formas hereditarias y esporádicas. Los de tipo hereditario (15-20% de los CCR) se pueden presentar como síndromes polipósicos y no polipósicos (tipo I y II, respectivamente). Entre los de tipo I (que presentan pólipos como fenotipo canceroso), se pueden citar la FAP (poliposis familiar adenomatosa) causada, como se ha comentado anteriormente, por mutaciones en la línea germinal del gen *APC*. Este tipo justifica un 1% de los casos. El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) también llamado síndrome de Lynch representa aproximadamente el 5-8% de todos los paciente de CCR. Entre estos, un 3% son positivos para la presencia de mutación en los genes de reparación de

Tabla 1. Síndromes de cáncer hereditario relacionados con el desarrollo de cáncer de colon

Síndrome	Gen	Localización	Tumor
Adenocarcinoma polipósico familiar (FAP)	<i>APC</i>	5q21	colon, recto, tiroides, gástrico, hepatoblastoma
HNPCC	<i>MLH1</i>	3p21	colon, recto, gástrico, endometrio, ovario
	<i>MSH2</i>	2p16	
	<i>MSH6</i>	2p16	
	<i>PMS1</i>	2q32	
	<i>PMS2</i>	7p22	
Poliposis juvenil	<i>DPC4/SMAD4</i>	18q21	colon

DNA implicados (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2). El resto de los casos todavía no han sido justificados desde el punto de vista molecular. Dentro de estas formas polipósicas-no polipósicas de CCR, hay otras variantes también achacables a una anomalía genética (Tabla 2).

Es importante destacar que la mayoría de los síndromes familiares se transmiten como enfermedades autosómicas dominantes y que gran parte de los genes asociados a estos síndromes son genes supresores. Según esto, los individuos que portan mutaciones en la línea germinal, son susceptibles de sufrir la segunda inactivación (somática) requerida⁸. En cierta forma, esto explicaría la naturaleza dominante de la mayoría de los síndromes de cáncer familiar.

En el cáncer de colon existen dos tipos de inestabilidades genómicas claramente diferenciadas. La inestabilidad de microsátélites (MSI)⁹ presente en la mayoría de los HNPCC¹⁰, así como en el 15% de los cánceres esporádicos¹¹⁻¹², y la inestabilidad cromosómica caracterizada por la alteración del balance cromosómico y presente en la mayoría de los tumores esporádicos de colon (85%) y de las FAP. Ambas inestabilidades están relacionadas con dos vías moleculares patogénicas distintas de cáncer de colon. Por un lado, los tumores diploides con MSI de la vía mutadora (HNPCC) y por otro los tumores aneuploides de la vía supresora (FAP)¹³⁻¹⁶.

El cáncer de colon hereditario no polipósico es la forma más común de cáncer de colon hereditario (5-8% de todas las neoplasias de colon) siguiendo un modo de herencia autosómica dominante¹⁷. Para que el desarrollo de cáncer de colon sea considerado dentro de esta categoría tiene que seguir unos criterios de inclusión. De acuerdo con los criterios de diagnóstico internacionales (Criterio I de Amsterdam) al menos tres familiares cercanos de dos generaciones sucesivas deben ser afectados por esta patología siendo la edad de diagnóstico menor de 50 años en, al menos, uno de los casos¹⁸. No obstante, estos criterios presentan limitaciones por el hecho de que estos pacientes, además de ser afectados por CCR, a menudo, se ven afectados por cánceres extracolónicos como puede ser cáncer

Tabla 2. Clasificación general de los distintos tipos de CCR y los genes implicados

Forma hereditaria de CCR	Patrón de herencia	Gen
Poliposis adenomatosa familiar (FAP)	Autosómica dominante	APC
Poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP)	Autosómica dominante	APC
Síndrome de Turcot	Autosómica dominante	Tanto FAP (APC) como HNPCC (PMS2, MLH1)
Poliposis juvenil	Autosómica dominante	<i>pten</i> , <i>smad4</i> , <i>dpc4</i>
Síndrome de Peutz-Jeghers	Autosómica dominante	<i>stk11</i> , <i>lkb1/stk11</i>
HNPCC	Autosómica dominante	MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6

de endometrio, ovario, estómago, tracto hepatobiliar, páncreas, intestino delgado, uréter y pelvis renal. También se ha encontrado algún caso con cáncer de mama y cáncer gástrico. Por esto, el criterio de diagnóstico fue revisado para contemplar la presencia de estos otros tipos de cáncer (Criterios de Amsterdam II)¹⁹. Las modificaciones incluyen el hecho de que tres o más familiares deben presentar un cáncer asociado al HNPCC (CCR, endometrio, intestino delgado o tracto renal) verificado histológicamente o mediante informe médico, uno de los cuales ha de ser familiar en primer grado de los otros dos, excluyendo la poliposis familiar adenomatosa. El *International Collaborative Group* de HNPCC mantiene actualizada una base de mutaciones genéticas asociada a HNPCC (<http://www.nfdht.nl>). Esta base de datos contiene más de 300 mutaciones diferentes que parecen predisponer al desarrollo de cáncer de colon. Estas mutaciones se han encontrado en más de 500 familias con HNPCC en todo el mundo. La mayoría de las mutaciones afecta a dos genes, MSH2 y MLH1, los cuales codifican proteínas imprescindibles para el sistema de reparación del DNA MMR¹⁷. Para comprender la importancia del sistema de reparación del DNA, debemos tener en cuenta que el organismo humano está formado por 10^{14} células y que cada una de ellas sufrirá 10^{16} ciclos de división celular en una vida media normal. En cada división deberán copiarse unas 3×10^9 bases, siendo muy probable que se produzcan errores espontáneos infinitamente más peligrosos que aquellos causados por agresiones exógenas ambientales. Así, pueden producirse anomalías estructurales que pueden corregirse por la maquinaria de reparación del DNA. Esta reparación varía dependiendo de que el error cometido sea una base sin alterar pero colocada en un sitio incorrecto, lo cual modifica el marco de lectura (error), o sean nucleótidos alterados por modificación, fragmentación o interacción (lesión o daño del DNA).

El cáncer colorrectal de tipo no polipósico o HNPCC se asocia con mutaciones en los genes de reparación, fundamentalmente MLH1 y MSH2. Estas mutaciones se asocian con cuadros típicos de HNPCC y con alto grado de MSI en el tumor²⁰, una forma de RER. Recientemente se han descubierto mutaciones en el gen MSH6 en casos clínicos de HNPCC menos típicos ya que presentan desarrollo de cáncer de endometrio tardío o bajo grado de MSI en el tejido tumoral²¹⁻²².

MLH1, en el cromosoma 3p, está formado por 19 exones y da lugar a un cDNA de 2,7 kb de tamaño. MSH2, en el cromosoma 2p, está constituido por 16 exones y da lugar a un cDNA de 2,5 kb de tamaño. No se han encontrado regiones con mayor frecuencia de mutación por lo que es necesario analizar todo el gen.

Hay casos de HNPCC en los que sin haberse encontrado mutaciones en la línea germinal de estos genes, se detecta, por inmunohistoquímica, una disminución en la expresión de estas proteínas²³. Es por esto por lo que se sugiere que MLH1 y MSH2 pueden estar siendo afectadas por otra vía. Una posibilidad es la hipotética existencia de mutaciones en el promotor de estos genes. En el caso de MLH1, se ha descrito la metilación del promotor como fenómeno epigenético, llevando así a una pérdida de la síntesis de la proteína MLH1²⁴.

A pesar del paralelismo existente entre la vía mutadora y la vía supresora, los tumores de la vía mutadora son menos

agresivos y tienen mejor pronóstico que aquellos tumores que siguen la vía supresora. Esto es debido a la diferencia en los genes tumorales involucrados (*caretakers* y *gatekeepers*) y a la presencia o ausencia de secuencias repetidas en la estructura primaria de estos genes. Sería necesario secuenciar los genes implicados en el desarrollo de un tumor de colon en busca de mutaciones, y hallarlas, para poder sugerir un origen tumoral hereditario.

Las investigaciones en el campo de susceptibilidad genética a cáncer colorrectal, hasta el momento, se han ocupado de identificar los genes que causan enfermedades hereditarias de carácter dominante tales como la FAP y la HNPCC. Las mutaciones encontradas suelen traducirse truncando la proteína y por lo tanto, acelerando un desarrollo tumoral. Estas mutaciones son muy poco frecuentes en la población general. Es por esto por lo que, recientes estudios se centran en identificar genes de baja penetrancia pero que también determinan susceptibilidad genética. Probablemente sea ésta la forma de ampliar los casos justificados, desde el punto de vista genético, en el desarrollo de esta patología²⁵.

Bibliografía

- Huusko P. *Predisposing genes in hereditary breast and ovarian cancer*. Tesis doctoral Finland 1999. Finland: Oulu University Library, 1999.
- Haber DA, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998;351 Suppl 2:1-8.
- García-Foncillas J, Bandrés E, Catalán V, García-Amigot F, Zabalegui N. Conceptos básicos en biología molecular del cáncer. Susceptibilidad genética. *ANALES Sis San Navarra* 2001;24 supl 1:31-52.
- Harris H, Miller OJ, Klein G, Worst P, Tachibana T. Suppression of malignancy by cell fusion. *Nature* 1969;223:363-8.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10914-21.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64, 1.
- Thomas G, Olschwang S. Genetic predispositions to colorectal cancer. *Pathol Biol (Paris)* 1995;43:159-64.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761-763.
- Perucho M, Peinado MA, Ionov Y, Casares S, Malkhosyan S, Stanbridge E. Defects in replication fidelity of simple repeated sequences reveal a new mutator mechanism for oncogenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994;59:339-48.
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-6.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-38.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993;75:1215-25.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
- Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986;25:473-6.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
- Sasaki S, Tamura T, Sasaki Y, et al. Dose escalation study of recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor (KRN8601) in patients with advanced malignancy. *Cancer Res* 1989;49:5221-4.
- Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:735-40.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116: 1453-6.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-57.
- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17:271-2.
- Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999;23:142-4.
- Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56:4836-40.
- Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer-Res* 1997;57:808-11.
- Houlston RS and Tomlinson PM. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology* 2001;121:282-301.