

Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal

Genetic mechanisms in the hereditary predisposition to colorectal cancer

A. Alonso, S. Moreno, A. Valiente, M. Artigas, A. Pérez-Juana, M. A. Ramos-Arroyo

RESUMEN

Una proporción de los cánceres colorrectales presentan algún tipo de predisposición genética que es posible reconocer en la práctica clínica. Desde los clásicos patrones hereditarios dominantes de la poliposis adenomatosa familiar o el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, pasando por la transmisión recesiva mostrada por la poliposis asociada al gen *MYH*, hasta llegar a los novedosos síndromes de la "vía serrada" o los alelos de baja penetrancia, el descubrimiento de nuevos genes y el mejor conocimiento de los mecanismos de acción de los ya conocidos, están permitiendo comprender nuevos aspectos de la carcinogénesis colorrectal que arrojan nueva luz sobre algunas de las observaciones de patrones de agregación familiar al cáncer de colon que permanecían inexplicadas.

Palabras clave. Cáncer colorrectal. Genes cáncer. Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. *APC*. Síndromes neoplásicos hereditarios.

ABSTRACT

A proportion of colorectal cancers shows some type of genetic predisposition that can be recognised in clinical practice. From the classical dominant inheritance pattern of familial adenomatous polyposis or hereditary non-polyposis colorectal cancer, through the recessive transmission of the *MYH* associated polyposis, to the new syndromes of the "serrated pathway" or low-penetrance alleles, the discovery of new genes and a deeper understanding of the mechanisms of action of already-known ones are enabling us to understand new aspects of the colorectal carcinogenesis. This is throwing a new light on some of the observed familial aggregation patterns which had remained unexplained.

Key words. Colorectal cancer. Cancer genes. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *APC*. Neoplastic syndromes. Hereditary.

An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (1): 59-76.

Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 2005.

Correspondencia:

Ángel M. Alonso Sánchez
Servicio de Genética
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
Tfno. 848 42 99 90
e-mail: aalonso@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Desde los trabajos de Fearon y Vogelstein en 1990, existe la creencia de que todos los tumores colorrectales tienen una base genética que resulta de la acumulación de alteraciones, en genes que participan en el control de la proliferación y muerte celular¹. Los casos en los que dichas mutaciones son heredadas constituyen un 5-10% de todos los cánceres y en estas agrupaciones familiares se puede identificar una segregación monogénica del cáncer en lo que se denomina “cáncer hereditario” (Tabla 1). Adicionalmente, hasta en un 25% de las familias con cáncer

existen antecedentes de dos o más familiares de primer grado con esta patología, sugiriendo la acción sinérgica de alteraciones poligénicas y factores epigenéticos que confieren a los individuos de estas familias entre 1,5 y 2,5 veces el riesgo de la población general para sufrir este problema. Esto es lo que se conoce como “cáncer familiar”.

Según datos de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), la edad media al diagnóstico de cáncer colorrectal se sitúa en 67,9 años². La presentación de las variantes hereditarias muestra un adelanto de 10-15 años con respecto a las mis-

Tabla 1. Síndromes hereditarios con incremento de riesgo de cáncer colorrectal.

SINDROME	GEN	LOCUS
Adenoma y carcinoma colorrectal múltiple (MAP)	<i>MYH</i>	1p34.3-1p32.1
Carcinoma colorrectal hereditario y agenesia dental	<i>AXIN2</i>	17q24
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC)	<i>MSH2</i>	2p21-22
	<i>MLH1</i>	3p21
	<i>PMS1</i>	2q31-q33
	<i>PMS2</i>	7p22
	<i>MSH6</i>	2p16
	<i>TGF-β RII</i>	3p22
	<i>MSH5</i>	6p22-21
	<i>CDH1</i>	16q22.1
	<i>EXO1</i>	1q42-43
	<i>MLH3</i>	14q24.3
Desmoide hereditario	<i>APC</i>	5q21-q22
	<i>SDHB</i>	1p36.1-p35
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	5q21-q22
	<i>MYH</i>	1p34.3-1p32.1
	<i>AXIN2</i>	17q24
Poliposis juvenil	<i>MADH4</i>	18q21.1
	<i>BMPRI1A</i>	10q22.23
Síndrome de predisposición al cáncer de mama y de colon	<i>CHEK2</i>	22q12.1
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvacalba	<i>PTEN</i>	10q23.3
Síndrome de Cowden (hamartomatosis múltiple)	<i>PTEN</i>	10q23.3
Síndrome de Gardner	<i>APC</i>	5q21-q22
Síndrome de Gorlin (o del basalioma nevoide)	<i>PTCH</i>	9q22.3
Síndrome de Muir-Torre	<i>MSH2</i>	2p21-22
	<i>MLH1</i>	3p21
	<i>STK11</i>	19p13.3
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>PMS2</i>	7p22
Síndrome de Turcot	<i>MLH1</i>	3p21

mas localizaciones esporádicas. Este hecho, asociado a una mayor agresividad de su curso o progresión, conlleva importantes implicaciones en cuanto al coste de “años potenciales de vida perdidos” y gasto sanitario en estos pacientes³ que hacen substancial el conocimiento de los aspectos moleculares que rigen su comportamiento.

ONCOGENES, GENES SUPRESORES Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Los oncogenes fueron descritos en su inicio como genes transformadores capaces de inducir un comportamiento maligno cuando eran transferidos mediante virus a células no neoplásicas. Los protooncogenes humanos controlan puntos estratégicos del crecimiento y diferenciación celular de modo que una ganancia de función mediante mecanismos como mutación, reordenamiento cromosómico o amplificación, los transforma en oncogenes que producen células inmortales capaces de evitar la apoptosis⁴. Se conoce la existencia de más de una centena de estos oncogenes, la mayoría de ellos implicados en cambios somáticos. Sin embargo, también algunos casos raros de cáncer familiar gastrointestinal se deben a mutaciones constitucionales en oncogenes⁵.

Los supresores de tumores son genes recesivos que mayoritariamente se han descrito en síndromes hereditarios de predisposición al cáncer. Se dividen en “gatekeepers”, que son los genes supresores de tumores clásicos como *TP53*, *RBI*, *VHL* o *APC*, cuya inactivación bialélica es determinante para el desarrollo del cáncer específico de tejido. Por el contrario, los genes supresores conocidos como “caretakers” no tienen una función esencial para el desarrollo del cáncer, actuando como supresores indirectos que aceleran el curso del proceso. En esta categoría fueron inicialmente incluidos los genes implicados en los mecanismos de reparación del ADN como *MLH1* y *MSH2*⁶, considerados posteriormente como genes de estabilidad, y los controladores del ciclo celular. Finalmente, los “landscapers” están implicados en la explicación de patologías como los pólipos endometriales, colitis

ulcerosa o poliposis juvenil, donde las alteraciones clonales se demuestran en las células estromales pero no en las epiteliales^{6,7}.

La modificación epigenética es un mecanismo que también se ha revelado importante en la carcinogénesis colorrectal. La hipermetilación de islotes CpG en regiones promotoras causa el silencio transcripcional y reduce la expresión de la proteína correspondiente. Aparte de la propuesta realizada por Toyota sobre la existencia del denominado “fenotipo metilador de islotes CpG” (CIMP)⁸, varios genes supresores de tumores como *p16* o *MLH1* son inactivados por hipermetilación de su promotor.

VÍAS DE LA CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

En 1990 se lanzó la hipótesis de un modelo multipaso de la tumorigénesis colorrectal, según la cual, las mutaciones en el gen *APC* eran un hecho precoz en el desarrollo del pólipo. Se estimó que es necesario la presencia de un mínimo de cuatro a siete mutaciones acumuladas en genes diferentes, entre los que se citaron *K-ras*, *DCC* y *TP53*, cada una de las cuales produce una ventaja clonal selectiva, para la progresión desde el adenoma simple, a través de progresivos estadios de degeneración adenomatosa, hasta el cáncer colorrectal (CCR)¹. El gen *APC* aparece mutado en un 70-80% de los tumores colorrectales y hasta un 50% de ellos muestran mutaciones independientes en la *b-catenina*, destacando el papel preponderante de la vía WNT para el control de la tumorigénesis colorrectal sobre todo en sus estadios iniciales⁹. Las mutaciones en el oncogen *K-ras* se producen durante un estadio adenomatoso más avanzado, afectan preferentemente a sus codones 12 y 13, y se encuentran hasta en el 40% de los tumores colorrectales¹⁰. En 18q21 se sitúa el gen *DCC* con una función en el CCR todavía poco conocida. Sin embargo, el *TP53* juega un papel sobradamente divulgado en la proliferación y apoptosis, y su mutación, y consiguiente sobreexpresión proteica, precede a la transformación maligna en la mayoría de los cánceres humanos y tam-

bién en el CCR¹¹ (Fig. 1). El número de genes actualmente implicados en el desarrollo del cáncer de colon, como los componentes de la vía de señalización *TGFβ*, *SMAD2* y *SMAD4/DPC4*¹², es impresionante, pero la lista está evidentemente incompleta y tiende a dividirse según su acción se relacione con alguna de las dos grandes rutas carcinogénicas del cáncer de colon. Estas rutas, mutuamente excluyentes, se relacionan con el nivel de la inestabilidad tumoral: la inestabilidad cromosómica (CIN) y la inestabilidad de microsatélites (MSI). Además, CIN y MSI, se corresponden con los mecanismos genéticos que determinan los dos grandes síndromes hereditarios, la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), respectivamente.

Alrededor del 85% de los CCR muestran pérdidas o ganancias de material cromosómico microscópicamente visible, como resultado de recombinación mitótica aberrante o defectos de segregación durante la mitosis. Se piensa que la CIN depende de la acción que realiza la proteína APC para mantener la conexión de los microtúbulos con los cromosomas a través de su región EBI que forma un puente para insertar el final del microtúbulo en el cinetocoro a través de Bub1¹³. Para alterar esta capacidad, las mutaciones inactivantes en el gen *APC* necesitan producirse tan sólo en uno de los alelos, actuando de modo “domi-

nante” en vez de recesivo como se había atribuido a la mayoría de sus funciones, al tratarse de un gen supresor de tumores¹⁴. Los trabajos más recientes sugieren un modelo multi-impacto, según el cual la mutación en *APC* resulta carcinogénicamente ineficaz hasta que un evento adicional, en el que se ha invocado una disfunción transitoria del telómero, suprime el punto de control mitótico o de apoptosis de la célula afecta¹⁵. CIN se transmite en las células del cáncer de colon como un rasgo dominante, es típica de los tumores distales y se asocia con hipometilación del ADN¹⁶.

Una minoría de tumores esporádicos son diploides y muestran alteraciones cromosómicas muy infrecuentemente. Sin embargo, en ellos se identifican múltiples cambios en secuencias microsatélites cuando se comparan con el ADN constitucional del individuo¹⁷. Los microsatélites son secuencias cortas de ADN (1-6 pares de bases), codificantes o no codificantes, que están ampliamente distribuidas a lo largo del genoma. Su estructura repetitiva los hace proclives a que se produzca el deslizamiento de la polimerasa durante la replicación, produciendo errores de emparejamiento y pequeños bucles o asas que corrige el sistema reparador de errores de la replicación (MMR). Si la maquinaria reparadora falla, se forman nuevos alelos en estos microsatélites¹⁸. La nomenclatura para este fenómeno es variable, prefirién-

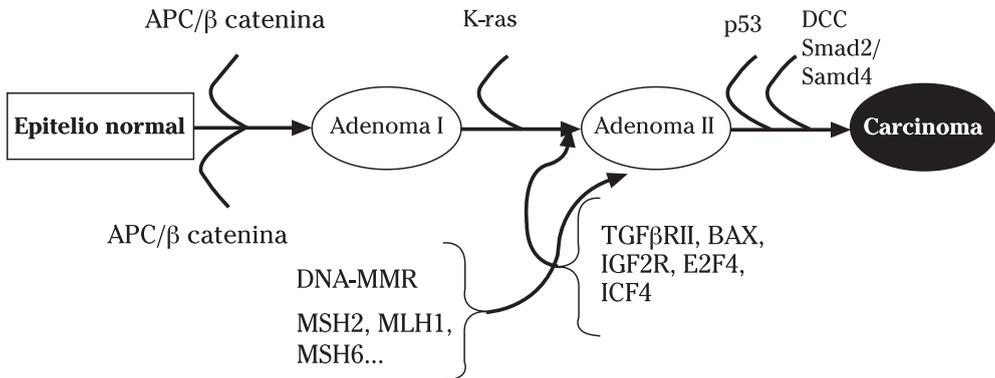


Figura 1. Rutas CIN y MSI de la carcinogénesis colorrectal. Modificado de Chung, 2000.

dose en nuestro medio el término inestabilidad de microsátélites (MSI) a otros como error de la replicación (RER). Muchos genes implicados en la tumorigénesis colorrectal presentan pequeñas partes con estas repeticiones codificantes, lo que les hace dianas de este mecanismo productor de mutaciones somáticas. Así, mutaciones en el tracto poli A (A)₁₀ de *TGF β R2* aparecen en el 90% de los tumores MSI y cambios similares se han identificado en *IGF2R*, *PTEN*, los factores de transcripción *E2F4* y *TCF4*, el gen *BAX* y *caspasa-5*, relacionados con la apoptosis, *MSH3*, *MSH6* y *MBD4* relacionados con la MMR, *AXIN1* y *WISP3* implicados en la vía WNT y el gen homeobox *CDX2* entre otros¹⁹ (Fig. 1). Los tumores MSI-H tienen localización preferentemente proximal, exhiben patología distintiva, tienen menor tendencia a emitir metástasis, lo que condiciona su mejor pronóstico²⁰, y probablemente no presenten beneficio alguno, si acaso perjuicio, en el tratamiento coadyuvante con 5-Fluorouracilo en los estadios II y III²¹. Este tipo de tumores representan más del 90% de los identificados en pacientes HNPCC con mutaciones en uno de los genes MMR, pero también el 15% de los esporádicos, especialmente los de mujeres de mayor edad, donde están asociados con un mecanismo de silenciamiento epigenético somático del promotor de *MLH1* en lugar de con mutaciones germinales hereditarias²².

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La poliposis adenomatosa familiar (FAP) fue inicialmente descrita por Sklifowski en 1881²³. Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante responsable de menos del 1-2% de los CCR. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en colon y recto que, habitualmente, pueden ser identificados a una edad media de 16 años, aunque sin tratamiento quirúrgico, la mayoría de los pacientes desarrollan cáncer en la cuarta o quinta década de la vida. Otra diana intestinal clásica de la FAP se sitúa en el estómago y duodeno donde los hamartomas fúndicos y adenomas gástricos se identifican en el 20-60%²⁴, mientras que los adenomas duodenales, peri-ampulares o

ampulares se desarrollan en casi todos los pacientes con FAP clásica, con un riesgo de malignización del 3-4% a lo largo de la vida²⁵.

Otras manifestaciones extracolónicas de la FAP son los tumores desmoides, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, los osteomas, anomalías dentarias, los quistes epidermoides y otras neoplasias benignas y malignas de tejidos blandos como el cáncer papilar o folicular de tiroides o el hepatoblastoma en niños²⁶.

Los tumores desmoides, también denominados fibromatosis infiltrante, aparecen intrabdominalmente o en la pared abdominal en el 12% de pacientes FAP. Se desarrollan espontáneamente o tras cirugía abdominal, embarazo o uso de anticonceptivos orales, aunque también se pueden situar en localizaciones extrabdominales²⁷. Estas neoplasias benignas pueden mostrar invasividad local afectando a órganos vecinos.

Se ha descrito una forma atenuada de la FAP que difiere de la forma clásica en que existe un número menor de pólipos (<100), con tendencia a desarrollarse en el colon derecho, y la edad de aparición de los pólipos o del cáncer suele retrasarse unos 15 años en relación con la forma clásica²⁸.

El conocimiento de que la FAP podría tener una base hereditaria era sabido desde hace más de un siglo²⁹. Cuarenta años después se observó que el modo de herencia de la FAP era el autosómico dominante con una penetrancia casi completa y una expresividad variable³⁰. En agosto de 1991, el grupo de White, en Salt Lake City y el de Volgestein en Baltimore, en colaboración con el grupo de Nakamura anunciaron simultánea e independientemente la identificación y caracterización del gen *APC* junto con la detección de las primeras mutaciones responsables de producir la FAP³¹⁻³⁴.

El gen *APC* y su proteína

La secuencia del ADNc del gen *APC* predice la formación de un producto proteico final de 2.843 aminoácidos con un peso de 311,8 kDa³³. En ella, se reconoce un dominio de homo-oligomerización en el extre-

mo amino-terminal que permite al gen APC la formación de homodímeros. La retención de los aminoácidos 6 a 57 del APC es esencial para la formación de esta función de oligomerización (Fig. 2).

Probablemente las regiones más exhaustivamente estudiadas en el APC se distribuyen en las 3 repeticiones de 15 aminoácidos (entre los codones 1.020 y 1.169) y las 7 repeticiones de 20 aminoácidos (entre los codones 1.262 y 2.033), que ligan y controlan a la β -catenina, tras la fosforilación mediada por la glucosintetasa-kinasa3 β (GSK3 β). La unión de APC a β -catenina depende de la presencia de al menos 3 de las 7 repeticiones de 20 aminoácidos cuya frontera se sitúa en el codón 1.513.

La proteína APC posee una función supresora de tumores en el colon humano gracias al papel desempeñado en la vía de señalización "WNT". En ausencia de esta señal, la β -catenina se une a APC y a axina en un complejo que activa la fosforilación mediada por GSK3 β . De esta manera β -catenina queda marcada para una poste-

rior proteólisis en el proteosoma mediada por ubiquitina. Cuando el receptor WNT es activado se desencadena una cascada que impide la degradación de β -catenina. Cuando la β -catenina se acumula en el citoplasma bien por señalización "WNT", bien por inactivación de APC o por mutación de la propia β -catenina, 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 *ciclina D1*. Además, APC puede jugar un papel indirecto en la apoptosis de las células del epitelio colónico, también a través de la región que media la unión a β -catenina³⁵, posiblemente a través de la liberación de la matriz celular o la rotura de la interacción célula a célula³⁶.

El extremo C-terminal del gen APC también contiene un sitio de unión para la proteína EB1 (Fig. 2). Esta proteína está asociada con el centrómero, el huso mitótico y las puntas distales de los microtúbulos, que están implicadas en la búsqueda y captura de los microtúbulos en la polaridad celular, y en la estabilidad cromosómi-

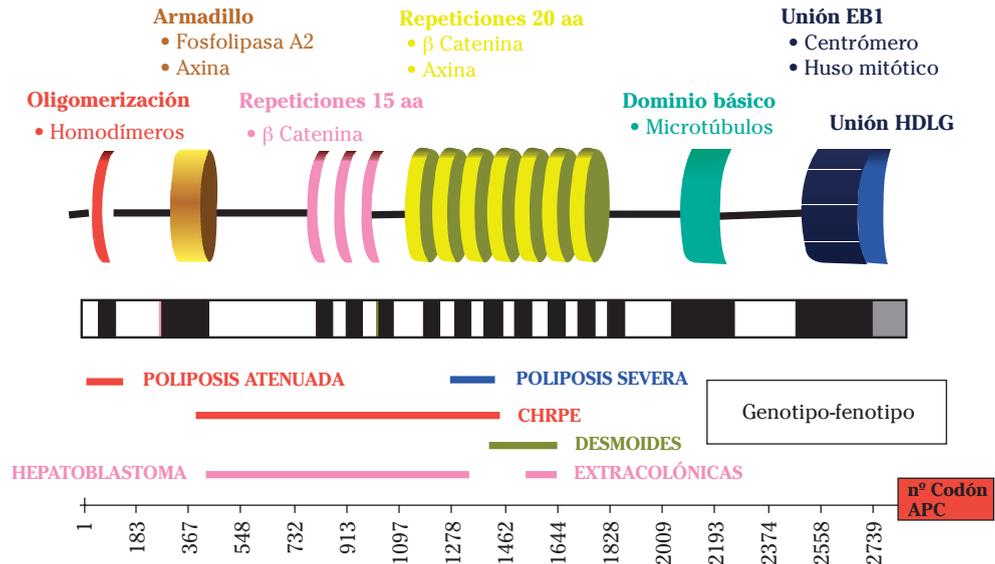


Figura 2. Diagrama mostrando las regiones del gen APC y las relaciones genotipo-fenotipo de sus mutaciones.

ca en todos los estadios del ciclo celular³⁷. Como se ha indicado esta región APC es la responsable de la inestabilidad cromosómica (CIN), habitualmente mostrada por los tumores colorrectales, ya sean asociados a FAP o esporádicos, que siguen la "vía APC". Además, APC interviene en la integridad del citoesqueleto mediada por actina mediante el puente con b-catenina y con el dominio HDLG³⁸, en la adhesión célula-célula ligado a E-cadherina³⁹, y en la migración celular. Esta última acción es transcendental, ya 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 del acúmulo celular que inicia el adenoma⁴⁰.

Las mutaciones en APC

La mayoría de las mutaciones de línea germinal de los pacientes con FAP resultan en una proteína truncada, no funcional, que carece de todos los motivos de unión a axina/conductina y de un número variable de las repeticiones de 20 aminoácidos que están asociadas con la regulación de los niveles intracelulares de β -catenina⁴¹. Las mutaciones en línea germinal en pacientes con FAP, están distribuidas arbitrariamente a lo largo de la mitad 5' del gen, (del codon 200 al 1.600), salvo dos picos de alta incidencia en los codones 1.061 y 1.309, que entre los dos condicionan aproximadamente un tercio de los casos⁴². A diferencia de ello, la mayoría de las mutaciones somáticas, tanto en los tumores colorrectales esporádicos como en los asociados a FAP, se sitúan entre los codones 1.286 y 1.513, en la denominada "región de agregación de mutaciones" (o *mutation cluster region MCR*)⁴².

Recientemente, se ha demostrado que la inactivación de ambos alelos del gen APC en la tumorigénesis colorrectal, no sigue "exactamente" la teoría del doble impacto de Knudson⁴³. A diferencia de lo propuesto por ésta, que los dos impactos son hechos independientes, en el APC, la posición y tipo del "segundo impacto" en los pólipos FAP está determinado por la localización de la mutación o "primer impacto" en la línea germinal⁴⁴. De igual

modo, en los adenomas esporádicos, ambos impactos en el APC parecen estar relacionados. Aparentemente, las mutaciones somáticas en APC se producen según la ventaja de crecimiento que proporcionan a la célula tumoral. En los pólipos FAP de pacientes con mutaciones alrededor del codon 1.300, la pérdida alélica es el mecanismo más común para el segundo impacto. Sin embargo, cuando la mutación germinal se sitúa fuera de esas regiones (proximal al codon 1.190 o distal al 1.392), el segundo impacto se suele producir por mutación somática dentro de la región MCR⁴⁴. La explicación inicial para esta peculiar distribución puede radicar en un desequilibrio entre el ligamiento de β -catenina y su degradación. Sin embargo, nuevos datos parecen señalar que algunos genotipos específicos APC se seleccionan durante la tumorigénesis por el nivel de actividad reguladora que determina la proteína APC resultante sobre la β -catenina residual. Según esta teoría, la función de APC debe quedar disminuida en "su justa medida" para permitir la acumulación de una cantidad suficiente de β -catenina, tal que produzca la activación subsecuente de la transcripción de genes diana esenciales para la tumorigénesis intestinal. Sin embargo, la acumulación excesiva de β -catenina en el núcleo, produciría una muerte celular programada y sería improbable que fuera de este modo seleccionada durante la formación del tumor⁴⁵.

En algunas familias con FAP ha sido posible demostrar una reducción del 50% de la expresión de RNA sin que existan alteraciones en la secuencia genómica. Este mecanismo causal podría estar relacionado con mutaciones localizadas en secuencias controladoras desconocidas. Esta reducción de expresión segrega, además, de modo autosómico dominante con el fenotipo FAP acompañante⁴⁶.

Las relaciones genotipo-fenotipo del gen APC

El riesgo de desarrollar determinadas manifestaciones fenotípicas de la FAP está relacionado con la posición que ocupa la mutación de línea germinal del gen APC (Fig. 2). Así, la poliposis más severa se ve

habitualmente en pacientes con mutaciones entre los codones 1.250 y 1.464, aunque algunos pacientes con fenotipos agresivos se han descrito también en los codones 233, en el 486 y en el 499⁴⁷. Varios autores han comunicado la existencia de un fenotipo particularmente severo, con un inicio muy precoz de la enfermedad en el codon 1.309 y en la secuencia 3' inmediata⁴⁸, aunque recientemente ha sido posible demostrar en pacientes españoles un fenotipo más severo aún en presencia de la delección (4386delAGAG) del codon 1.462⁴⁹. En un pequeño número de pacientes, la FAP atenuada se origina por mutaciones en los sitios de ajuste (*splicing*) que provocan deleciones en pauta (*in-frame*) que codifican proteínas con una longitud casi completa denominadas hipomórficas⁵⁰. Sin embargo, la mayor parte de las poliposis atenuadas se originan por mutaciones previas al codon 157 que condicionan un reinicio de la traducción que había sido abortada, en una secuencia ATG localizada en el codon 184⁵¹.

Además del gran número de pólipos característico de la FAP, esta enfermedad presenta a menudo otras manifestaciones extracolónicas cuya presencia también se ha relacionado con la localización de la mutación germinal. Así, la hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE) se produce en pacientes que portan la mutación germinal entre los codones 457 y 1.444; los tumores desmoides parecen limitarse a pacientes con mutaciones entre 1.403 y 1.578 o entre 1.310 y 2.011; los hepatoblastomas en pacientes con mutaciones en la región 5' del gen y los adenomas duodenales con mutaciones entre los codones 479 y 1.700⁵². Un fenotipo extracolónico más florido con desmoides, osteomas quistes epidermoides y poliposis del tracto gastrointestinal superior se ha sugerido para los pacientes con mutaciones entre 1.445 y 1.578, entre 1.395 y 1.493 o entre 1.256 y 1.303⁵² (Fig. 2).

“MAP”: la poliposis asociada a *MYH*

Existe una entidad con herencia autosómica recesiva que predispone a la aparición de poliposis adenomatosa colónica múltiple y CCR. El gen responsable es el

homólogo humano de *mutY* de *E. coli* (*MYH*), un gen reparador-excisora de bases⁵³. En el mecanismo de reparación-excisión de base, una ADN-glicosilasa específica de adenina, elimina las adeninas erróneamente emparejadas con guaninas o los compuestos estables de la guanina, 8-oxo-7,8-dihidroxi-2'-deoxiguanosina, producidas como consecuencia del daño oxidativo en el ADN⁵⁴. Los homólogos humanos de *mutM* (*OGG1*) y de *mutT* (*MTH1*) eliminan las bases oxidadas de la pareja 8-oxo-dG:C previniendo la incorporación de 8-oxo-dGMP al ADN.

Se ha asociado la presencia de un patrón de mutaciones somáticas en el gen *APC*, que específicamente mostraban predominio de las transversiones G>A en tejido adenomatoso, con la presencia de heterocigosidad compuesta de las variantes Y165C y G382D del gen *MYH* en las células germinales de tres familias con múltiples pólipos⁵³.

Se ha estudiado la ruta carcinogénica seguida por los tumores asociados a *MYH*, y se ha sugerido que, en ausencia de los marcadores de las vías clásicas de la tumorigénesis colorrectal, (la inestabilidad cromosómica -CIN- en la vía *APC*/β-catenina, y de los microsátélites -MSI- en la vía de los genes reparadores de los errores de la replicación), estos tumores siguen una nueva vía carcinogénica en el CCR⁵⁵. Las vías moleculares de las poliposis relacionadas con el *APC* y con el *MYH* convergen a nivel somático, dado que la disfunción del *MYH* aumenta la tasa de mutaciones somáticas en el *APC*, lo cual, a su vez, da lugar a la transformación neoplásica.

En un trabajo de especial relevancia para el diagnóstico molecular de la FAP en sus formas atenuada y clásica, Sieber y col encontraron mutaciones bialélicas germinales en el gen *MYH* en el 29% de pacientes con adenoma múltiple (de 15-100 adenomas) y en el 7,5% de los pacientes con FAP clásica (>100 adenomas) en los que se había encontrado mutación germinal en *APC*⁵⁶. Las familias con FAP que tenían las mutaciones bialélicas en *MYH*, mostraron una segregación de la enfermedad compatible con la herencia autosómica recesiva. El 83 y 81,3% de los cambios en *MYH* halla-

dos en los casos de adenoma múltiple y de FAP, respectivamente, correspondieron a las dos mutaciones previamente descritas: Y165C y G382D⁵⁶.

Según los últimos datos, las mutaciones germinales en *MYH* predisponen a la aparición de un fenotipo recesivo de adenomas múltiples y poliposis adenomatosa familiar clásica que podría suponer una causa de predisposición tan frecuente al CCR como la que supone la propia poliposis adenomatosa familiar por mutaciones en *APC*. Se han descrito manifestaciones extracolónicas relacionadas con el *MYH* como los pilomatricomas, pólipos duodenales y el cáncer gástrico de aparición precoz⁵⁷.

Finalmente también se han descrito familias con fenotipo FAP con mutaciones en *AXIN-2*⁵⁸. Esta heterogenicidad genética tiene consecuencias importantes en el consejo genético y en el seguimiento de los pacientes y familiares en riesgo de FAP.

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

En 1913, Aldred Warthin publicó los datos de la familia de su costurera que le había consultado por su preocupación de fallecer por cáncer ante sus múltiples antecedentes familiares de neoplasias de colon, útero y gástricas. Cuando en 1964 el Dr. H.T. Lynch tuvo conocimiento de esta familia, a través de la consulta de uno de sus descendientes, decidió presentarlos en el congreso de la Sociedad Americana de Genética Humana, describiendo una nueva entidad conocida desde entonces como Síndrome de Lynch, más tarde redeterminada como "cáncer colorrectal hereditario no polipósico" (OMIM 120435 y 120436). Hoy sabemos que aproximadamente 1-5% de todos los casos de CCR en los países occidentales están relacionados con el HNPCC. El riesgo de cáncer entre los portadores de mutación, análogo a la penetrancia del defecto genético subyacente, es del 80% a los 70 años. La edad media al diagnóstico del cáncer de colon es de 45 años, significativamente inferior a la de las formas esporádicas de la enfermedad, y existe, además, un exceso de CCR sincrónico y metacrónico. Watson y

Lynch describieron el espectro tumoral en el HNPCC⁵⁹, definiendo que existía mayor riesgo de aparición de los cánceres de endometrio y tracto urogenital superior y en menor medida del de ovario. En estudios más recientes se ha puesto de manifiesto que la incidencia acumulada de cáncer a los 70 años en portadores de mutaciones HNPCC es: 82% colorrectal, 60% endometrial, 13% gástrico y 12% ovárico. En el resto de tumores asociados con riesgo incrementado, (páncreas, tracto biliar, riñón, sistema nervioso central e intestino delgado), la incidencia acumulada fue menor del 4%⁶⁰. El carcinoma gástrico fue originalmente descrito en la familia G de Warthin, pero tal y como se desprende de este mismo pedigrí, declinó su incidencia en las últimas generaciones, como reflejo de la tendencia apuntada en las observaciones epidemiológicas sobre esta neoplasia en el conjunto de la sociedad occidental. El carcinoma de intestino delgado es raro. Presenta un riesgo de aparición del 1-4% en los pacientes con HNPCC, lo que supone más de 100 veces lo observado en la población general, y aunque su edad promedio de aparición es de 49 años, parece mostrar un mejor pronóstico que sus homólogos de la población general⁶¹. Estos pacientes pueden también presentar adenomas y carcinomas sebáceos y queratoacantomas múltiples, hiperplasia sebácea y nevus de Jadassohn en la variante conocida como síndrome de Muir-Torre (OMIM 158320). El fenotipo del síndrome de Turcot, por el contrario, responde a dos bases genéticas diferentes: una que implica mutaciones en *APC* en la que se dan CCR, adenomas colónicos y meduloblastomas, y otra relacionada con *MLH1* y *PMS2*, con las mismas neoplasias colónicas y neoplasias gliales malignas⁶². Es de destacar que el carcinoma broncogénico parece tener menor incidencia en los portadores de mutaciones predisponentes a HNPCC, aunque la explicación de esta observación todavía no ha podido ser elucidada⁵⁹.

Los adenocarcinomas de colon en el HNPCC tienen tendencia al denominado patrón de crecimiento sólido. Son habitualmente pobremente diferenciados, de tipo mucoide con células en "anillo de sello", infiltrado linfocítico y la denomina-

da reacción “Crohn-like” tumoral. Presentan una rápida progresión, evolucionando del microadenoma al adenocarcinoma en 2-3 años, en contraposición con los 8-10 años que lleva este proceso en los casos esporádicos⁶³. Parece ser que la incidencia de adenomas en HNPCC es semejante a la población general, aunque éstos se producen a una edad más precoz, tienen mayor tamaño, son más vellosos y muestran mayor grado de displasia⁶⁴.

Mecanismo reparador de errores de la replicación y HNPCC

El HNPCC está causado por una mutación heredada en uno de los genes reparadores de los errores de emparejamiento producidos durante la replicación del ADN (*mismatch repair genes* o *MMR*) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MSH3*, *PMS2*, *PMS1* o *MLH3*. *MSH2* forma un heterodímero con *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 llama MutSb y participa en la corrección de los bucles de inserción o deleción producidos durante la replicación. Con posterioridad,

el heterodímero formado por *MLH1* y *PMS2* se une con MutSa o MutSb en un complejo, que con otras proteínas, realiza la excisión, resíntesis y unión del ADN. Aunque se sabe que también se forman heterodímeros *MLH1-PMS1* y *MLH1-MLH3* sus papeles exactos en el proceso son desconocidos. La alteración de una de estas proteínas como consecuencia de una mutación germinal en el HNPCC o hipermetilación del promotor de *MLH1* en los casos esporádicos, necesita aún de un segundo suceso como una deleción u otra hipermetilación del promotor de *MLH1* para desencadenar la inactivación funcional. Si *MLH1* o *MSH2* resultan definitivamente alterados entonces típicamente se observa una tormenta mutadora por no corrección de los errores de la replicación que multiplica por 100 y hasta por 1.000 la tasa de mutación espontánea de las células normales⁶⁵ y condiciona la inestabilidad de microsatélites. Las mutaciones en *MSH6* producen sólo una incapacidad de reparar los desemparejamientos de base simple que no condiciona inestabilidad. Sin embargo, en estos pacientes se han demostrado mutaciones puntuales en genes como el *APC*, sugieren-

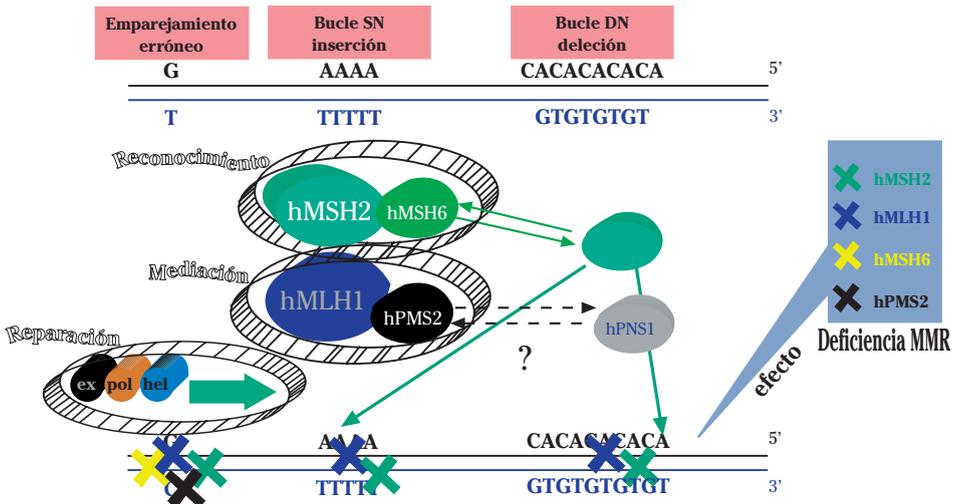


Figura 3. Mecanismo reparador de los errores de la replicación y consecuencia de la alteración de cada uno de sus componentes.

do un mecanismo ligeramente diferente e híbrido entre las dos rutas explicadas de la carcinogénesis, para el desarrollo tumoral⁶⁶. Se conocen más de 300 mutaciones de estos genes que están registradas en bases de datos electrónicas <http://www.insight-group.org/>, <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>. La mayoría de las mutaciones descritas son mutaciones "sin sentido", inserciones/deleciones pequeñas o sustituciones de nucleótidos en los sitios de ajuste o splicing. Alrededor del 85% de las mutaciones en *MSH2* son de este tipo mientras que el 30% de las mutaciones de *MLH1* son mutaciones con sentido erróneo. Estas últimas deben ser distinguidas de los polimorfismos, preferentemente mediante un test funcional, porque se conoce la existencia de alelos hipomórficos que, aun en menor medida, también afectan a la expresión.

Es de destacar que las mutaciones en *MLH1* y *MSH2*, que son responsables del 90% de los casos hereditarios, se distribuyen homogéneamente a lo largo de su secuencia sin puntos calientes, aunque las grandes deleciones en *MSH2* pueden causar hasta el 20% del total de alteraciones relacionadas con HNPCC. Además, una transversión A>T en el intrón 5 de *MSH2* se muestra como recurrente y se estima que podría producir un 5-20% de casos de HNPCC⁵⁰. Tan sólo una mutación en *PMS1* se describió en el pasado en la literatura. La exonucleasa 1 (EXO1) interactúa con *MSH2* y las variantes germinales en su gen respectivo se han identificado en algunas familias con HNPCC atípico⁶⁷. Por último, cabe destacar que se ha reportado el hallazgo de "epimutaciones germinales" en *MLH1*, caracterizadas por hipermetilación hemialélica del promotor en dos individuos no relacionados con historia familiar compatible con auténticas fenocopias de HNPCC⁶⁸.

Inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica

El quasi-monomórfico BAT26, localizado en el intrón 5 de *MSH2*, es el marcador más sensible para detectar tumores inestables. Sin embargo, se ha propuesto un panel de 5 marcadores microsatélites

(BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 y D17S250) que clasifican la inestabilidad como alta (MSI-H), baja (MSI-L) o estable (MSS) según los tumores sean inestables en dos o más de dos, en uno, o en ninguno de estos marcadores, respectivamente, proveyendo la base para seleccionar los casos que accederán a las pruebas de búsqueda de mutaciones germinales en los genes MMR. Entre un 38-51% de familias MSI-H tendrán una mutación identificable en *MLH1* o *MSH2*, mientras que sólo el 3% de las MSS presentarán estas mutaciones, aunque un 22% portarán mutaciones en *MSH6*⁶⁹.

Si se realizan las tinciones inmunohistoquímicas adecuadas, se observa pérdida de expresión nuclear de las proteínas que resultan inactivadas por la mutación germinal correspondiente (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*) en las familias HNPCC, o de la proteína *MLH1* en los tumores esporádicos que siguen esta vía⁷⁰. Para distinguir estos últimos, se ha propuesto que la presencia de la mutación V600E del gen *BRAF* en tumores MSI-H apuntaría a una ausencia de mutaciones germinales en *MLH1* o *MSH2*, y por tanto su hallazgo permitiría ignorar el screening de mutaciones germinales en estos casos, aunque tal hallazgo no ha sido todavía suficientemente contrastado⁷¹. Debe considerarse además, que la pérdida o ausencia de tinción de las proteínas *MSH6* y *PMS2* es a menudo secundaria a la falta de *MSH2* y *MLH1*, respectivamente. Este fenómeno está probablemente causado por una degradación rápida de *MSH6* y *PMS2* cuando no pueden formar sus correspondientes heterodímeros⁷².

Criterios diagnósticos

Aunque el HNPCC se conoce desde principios del siglo pasado, sus criterios diagnósticos no fueron formulados hasta 1990 por un consorcio internacional. De acuerdo con estos criterios de Amsterdam (AC), es necesario que exista un individuo joven afecto de CCR, en una familia con un patrón de transmisión dominante, para diagnosticar HNPCC. Estos criterios han resultado ser excesivamente restrictivos, de modo que las familias pequeñas con cáncer endometrial o una edad más tardía al diagnóstico no los cumplirían, aunque

puedan tener igualmente mutaciones germinales en los genes MMR. Los menos estrictos criterios de “Bethesda”, en su versión original o revisada, se han propuesto para identificar signos clínicos y patológicos que posibiliten la realización de otras técnicas de despistaje, como test de MSI o inmunohistoquímica. Por último, se han propuesto unos nuevos criterios de Amsterdam (ACII) que tienen en cuenta la presencia de otros tumores extracolónicos del espectro HNPCC (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de HNPCC

<p>Amsterdam I</p> <p>(Vasen, 1990)</p> <p>Al menos tres familiares afectos de CCR y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos generaciones sucesivas afectas. • Un caso menor de 50 años. • Poliposis Adenomatosa Familiar excluida.
<p>Amsterdam II</p> <p>(Vasen, 1999)</p> <p>Al menos tres familiares afectos CCR u otro tumor HNPCC relacionado y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos generaciones sucesivas afectas. • Un caso menor de 50 años. • Poliposis Adenomatosa Familiar excluida.
<p>Bethesda (revisados)</p> <p>(Umar, 2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad menor de 50 años. • Neoplasia HNPCC asociada sincrónica o metacrónica. • Patología característica y edad menor de 60. • CCR en 1 ó más familiares I^o grado con tumor HNPCC, uno menor 50 años. • CCR en 2 ó más familiares I^o o II^o grado con tumor HNPCC.

Relaciones genotipo-fenotipo

Se conocen las interacciones de las proteínas MLH1 y MSH2, pero a diferencia de la FAP, la presencia de mutaciones en determinadas regiones no parece correlacionarse claramente con variaciones en la penetrancia o con fenotipos clínicos específicos.

Se ha establecido que la presencia de tumores extracolónicos es más habitual en familias con mutaciones en *MSH2*, mientras que mutaciones en el intrón 14 del *MLH1* tienen muy pocas manifestaciones extraintestinales⁷³. Por otro lado, la presencia de MSI en di- o trinucleótidos se asocia con mutaciones en *MSH2* y *MLH1*. Sin embargo, las mutaciones en *MSH6* muestran estabilidad o inestabilidad baja, exhibiendo además menor penetrancia, una edad más avanzada al diagnóstico y mayor frecuencia de cáncer endometrial^{74,75}. Las mutaciones en *PMS2*, si bien están en amplio debate pues se han identificado pseudogenes y secuencias paralogas en las que la interpretación de las mutaciones germinales resulta problemática, se han identificado en 1/3 de los pacientes con Síndrome de Turcot (OMIM 279300)⁶⁵. De lo anterior podemos concluir que hay suficiente evidencia de que los cuatro genes principales implicados en HNPCC tienen manifestaciones fenotípicas diferentes, con *MSH6* y *PMS2* situándose en los extremos mínimos de la severidad de afectación.

Por último, poco se sabe sobre la acción de genes modificadores que pudieran modular el fenotipo determinado por la mutación MMR causal. Un reciente estudio concluye que la presencia de un polimorfismo G>C en el codon 72 de *TP53* adelanta en 13 años la edad de aparición del CCR en portadores de estas mutaciones MMR germinales⁷⁶.

LA “VÍA SERRADA” Y OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÓN

Existen cuatro síndromes de poliposis hamartomatosa intestinal con incremento del riesgo de padecer malignización intestinal: el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil, el síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Rubalcaba-Zonana. El Peutz-Jeghers es una poliposis hamartomatosa de localización predominante en intestino delgado, pero con lesiones también en colon y estómago. Presenta lesiones mucocutáneas que son depósitos de melanina con aspecto plano y marrón, localizados en labios, mucosa oral y manos^{77,78}. Se le atribuye un riesgo

reducido de degeneración maligna intestinal, aunque se ha asociado con carcinoma pancreático, testicular y ginecológico. Está causado por mutaciones en el gen *STK11/LKB1*, que al igual que las que ocurren en los genes *SMAD4* y *BMPRIA*, que causan el 50% de las predisposiciones genéticas a la poliposis juvenil, alteran la vía de señalización del TGFb⁷⁹. Por lo que respecta a la poliposis juvenil, se trata de la aparición de un número variable, de pocos a unos cientos, pólipos en el tracto gastrointestinal y su diagnóstico requiere la concurrencia de uno de los siguientes criterios clínicos:

- a) más de 5 pólipos juveniles en el colon y recto;
- b) pólipos juveniles a lo largo de todo el intestino o
- c) presencia de pólipos juveniles en presencia de historia familiar de poliposis juvenil⁸⁰.

Macroscópicamente, los pólipos tienen un tamaño entre 5-50 mm, son esféricos y con tallo estrecho. Microscópicamente, contienen túbulos epiteliales dilatados o quísticos, y un engrosamiento de la lámina propia. La muscularis mucosa no alcanza el tallo, en contraste con lo observado en los pólipos Peutz-Jeghers⁸¹.

El Síndrome de Cowden (CS)⁸² está caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas cutáneos, de mama, tiroides y del tracto gastrointestinal, pudiendo incluir manifestaciones en el sistema nervioso central como macrocefalia, enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma displásico del cerebelo y, en algunas ocasiones, retraso mental. Clásicamente la hamartomatosis descrita por Bannayan⁸³ y Zonana⁸⁴ en una familia compuesta por un padre y sus dos hijos que padecían poliposis juvenil del colon, cursa con macrocefalia y disfunción cognitivo-motora congénita, lipomas y hemangiomas cutáneos y viscerales, y pigmentación parcheada del pene. Ambas enfermedades han sido mapeadas a la región 10q23.3, en el conocido oncogen *PTEN* que codifica una fosforilasa que actúa en la ruta de quinasa de fosfatidilinositol⁸⁵.

El Síndrome de Bloom es una rara enfermedad recesiva que condiciona un incremento en el riesgo de padecer varios tipos de tumores entre los que se encuentra el CCR. Está causado por mutaciones en el gen *BLM* que codifica para una ErcQ ADN helicasa, cuyo defecto produce una alteración en el control de la recombinación somática, manifestado como un mayor rango de intercambio entre cromátides hermanas⁸⁶.

Los pólipos hiperplásicos, que a diferencia de los adenomas han sido por muchos años considerados como lesiones no precursoras de cáncer, han atraído últimamente mucha atención al comprobarse que, al menos una parte de ellos, podrían evolucionar a carcinoma. En este sentido se está poniendo de manifiesto una nueva vía de la carcinogénesis que implica a los llamados "pólipos serrados", incluidos los pólipos hiperplásicos, pólipos mixtos, los adenomas serrados clásicos y los recientemente reconocidos adenomas serrados sesiles. En general, estas lesiones que implican pólipos de mayor tamaño, muestran mutaciones en *BRAF*, a diferencia de las pequeñas lesiones que incluyen focos aberrantes que portan mutaciones en *K-ras*. En su progresión a través de un incremento de tamaño y de atipia estructural y displasia, los pólipos serrados van mostrando niveles cada vez mayores de metilación del ADN, que es mayor cuando son múltiples y de localización derecha. En este punto la vía podría derivar a la metilación de *MLH1*, que produce un defecto de la reparación de los errores de la replicación y conlleva tumores menos agresivos, identificados por la inestabilidad de microsatélites, o a la metilación de genes como *MGMT* con estabilidad de microsatélites y un curso más agresivo. En este sentido, según algunos investigadores, existiría el denominado "Síndrome de la Vía Serrada" en el que se identifican familias con herencia dominante, inicio precoz, localización preferentemente proximal, pero que a diferencia del HNPCC tiene predilección por las mujeres, un fenotipo de inestabilidad variable (MSI-V), mutaciones somáticas frecuentes en *BRAF* y un sustrato de pólipos serrados

manifestado a veces como poliposis hiperplásica⁸⁷. La conocida poliposis hiperplásica, definida por la presencia de más de 20 de estos pólipos y la rara entidad denominada “Síndrome de Poliposis hereditaria Mixta” (HMPS) podrían estar incluidas en esta nueva entidad. En la HMPS, los pacientes desarrollan menos de 15 pólipos que recuerdan a los de la poliposis juvenil, pero muestran diferencias histológicas con ésta, ya que puede incluir también adenomas, adenomas serrados y pólipos hiperplásicos. La HMPS había sido inicialmente asignada al locus 15q13-q14⁸⁸ aunque ésta, y otros asignaciones posteriores como la del gen *MBD4*, no han podido ser confirmadas por otros investigadores⁸⁹.

GENES DE BAJA PENETRANCIA

A pesar de la enorme base de conocimiento sobre los genes que operan en los síndromes hereditarios, la mayor parte de los CCR continúan siendo esporádicos o muestran un modesto patrón de agregación que no parece segregarse de acuerdo a los modelos monogénicos. Se supone que esta mayoría de CCR son producto de la interacción entre factores ambientales y los llamados alelos de baja penetrancia. Entre éstos cabe citar algunos como el polimorfismo I1307K del gen *APC*, que condiciona la aparición de un tracto polyA hipermutable que determina un incremento de probabilidad de un primer impacto, y eleva el riesgo de desarrollar cáncer de colon al doble de lo normal⁹⁰.

Hace unos años, también la variante 1100 delC del gen *CHK2* fue ampliamente investigada, al imputársele un papel de puente de unión entre los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC) y el HNPCC. A los portadores de esta variante se les atribuyó finalmente un riesgo relativo de padecer cáncer de colon del doble con respecto a lo observado en no portadores, y se pensó que este cambio podría jugar, además, un posible papel de interacción con un supuesto gen de predisposición al cáncer de mama todavía no conocido⁹¹.

Otras variantes, entre las que se encuentran las mutaciones en heterocigosis

del gen *MYH*, han sido implicadas como genes de baja penetrancia en la predisposición al CCR y se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Alelos de baja penetrancia relacionados con cáncer colorrectal.

Gen	Alelo	Riesgo relativo
<i>APC</i>	I1307K	2
<i>TGFbRI</i>	TGFbRI*6 Ala	1,20
<i>BLM</i>	BLM*Ash	2,4
<i>CHEK2</i>	1100delC	2 ?
<i>CCND1</i>	G870A	1,7
<i>MYH</i>	Heterocigosis	1,5 ?
<i>HRAS1</i>	HRAS*VNTR	2,5

CONCLUSIONES

El desarrollo del cáncer colorrectal es un proceso enormemente complejo en el que intervienen un gran número de alteraciones genéticas. Una buena parte del conocimiento obtenido hasta ahora procede del estudio de los mecanismos de acción en los síndromes de cáncer hereditario. Tal es el caso de las mutaciones identificadas en el gen *APC*, responsable de la poliposis adenomatosa familiar, cuyas consecuencias en la vía de señalización WNT y en la formación del huso mitótico, condicionan su papel preponderante como primer paso genético en la producción del adenoma. Del mismo modo, la alteración de los genes reparadores de los errores de la replicación 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, y que está relacionada con la inestabilidad de los microsatélites, vista también en el 15% de los tumores esporádicos. Además de estas dos grandes vías que clásicamente conducen al CCR, progresivamente se revela un mapa más complejo en el que aparecen también puntos de entrada alternativos, como el que suponen las mutaciones en el gen *MYH*, 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”. Para

acabar de completar este complicado escenario, está empezando a vislumbrarse el verdadero alcance patogénico de algunos de los alelos de baja penetrancia que influyen en el desarrollo del CRC como enfermedad poligénica. Puede esperarse pues, que con todos estos conocimientos, y los muchos que a buen seguro se sucederán, la mejor comprensión de las alteraciones genéticas del CCR permitirá próximamente recomendar medidas terapéuticas y de seguimiento ajustadas al perfil molecular de cada caso y agrupación familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
2. World Health Organization. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. IARC, Scientific Publications N° 155 (2002) Editado por DM Parkin, SL Whelan J Ferlay, L Teppo y DB Thomas.
3. VASEN HF, VAN BALLEGOOLJEN M, BUSKENS E, KLEIBEUKER JK, TAAL BG, GRIFFIOEN G et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82: 1632-1637.
4. PARK M. ONCOGENES. En: The genetic basis of human cancer (eds. Vogelstein B, Kinzler KW), pp. 205-228. McGraw-Hill, New York, USA 1998.
5. NISHIDA T, HIROTA S, TANIGUCHI M, HASHIMOTO K, ISOZAKI K, NAKAMURA H et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene. *Nat Genet* 1998; 19: 323-324.
6. KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761-763.
7. KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; 280: 1036-1037.
8. TOYOTA M, OHE-TOYOTA M, AHUJA N, ISSA JP. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 710-715.
9. SPARKS AB, MORIN PJ, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. Mutational analysis of the APC/ β -catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:1130-1134.
10. ICHI S, TAKEDA S, HORII A, NAKATSURU S, MIYOSHI Y, EMI M et al. Detailed analysis of genetic alterations in colorectal tumors from patients with and without familial adenomatous polyposis (FAP). *Oncogene* 1993; 8: 2399-2405.
11. KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170.
12. THIAGALINGAM S, LENGAUER C, LEACH FS, SCHUTTE M, HAHN SA, OVERHAUSER J et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996; 13: 343-346.
13. FODDE R, KUIPERS J, ROSENBERG C, SMITS R, KIELMAN M, GASPARD C et al. Mutations in the *APC* tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 433-438.
14. GREEN RA, KAPLAN KB. Chromosome instability in colorectal tumor cells is associated with defects in microtubule plus-end attachments caused by a dominant mutation in *APC*. *J Cell Biol* 2003; 163: 949-961.
15. RUDOLPH KL, MILLARD M, BOSENBERG MW, DEPINHO RA. Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 2001; 28: 155-159.
16. LENGAUER C, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2545-2550.
17. AALTONEN L, PELTOMÄKI P, LEACH FS, SISTONEN P, PYLKKÄNEN L, MECKLIN JP et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-816.
18. JIRICNY J. Replication errors: Cha(lle)nging the genome. *EMBO J* 1998; 22: 6427-6436.
19. LIU W, DONG X, MAI M, SEELAN RS, TANIGUCHI K, KRISHNADATH KK et al. Mutations in *AXIN2* cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nat Genet* 2000; 26: 146-147.
20. SHASHIDHARAN M, SMYRK T, KIN KM, TERNENT CA, THORSON AG, BLATCHFORD GJ et al. Histologic comparison of hereditary nonpolyposis colorectal cancers associated with *MSH2* and *MLH1* and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 722-726.
21. RIBIC CM, SARGENT DJ, MOORE MJ, THIBODEAU SN, FRENCH AJ, GOLDBERG RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257.
22. TOYOTA M, AHUJA N, OHE-TOYOTA M, HERMAN JG, BAYLIN SB, ISSA JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686.

23. SKLIFASOWSKI NW. Polyadenoma tractus intestinalis. *Vrac* 1881; 4: 55-57. Quoted by Bülow S 1987.
24. SPIGELMAN AD, TALBOT IC, WILLIAMS CB, DOMIZIO P, PHILLIPS RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-785.
25. ARVANDITIS ML, JAGELMAN DG, FAZIO VW, LAVERY IC, Mc GANNON E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-642.
26. GARDNER EJ. Gardner's syndrome re-evaluated after twenty years. *Proc Utah Academy* 1969; 46: 1-11. Quoted by Bussey HJR 1975.
27. BERTARIO L, RUSSO A, SALA P, EBOLI M, GIAROLA M, D'AMICO F et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001; 95: 102-107.
28. SPIRO L, OLSCHWANG S, GRODEN J, ROBERTSON M, SAMOWITZ W, JOSLYN G et al. Alleles of the *APC* gene: An attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957.
29. CRIPPS WH. Two cases of disseminated polypos of the rectum. *Trans Path Soc Lond* 1882; 33: 165-168. Quoted by Bussey HJR 1975.
30. DUKES CE. Familial intestinal polyposis. *Ann Eugen Lond* 1952; 17: 1-29.
31. JOSLYN G, CARLSON M, THLIVERIS A, ALBERTSEN H, GELBERT L, SAMOWITZ W et al. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. *Cell* 1991; 66: 601-613.
32. GRODEN J, THLIVERIS A, SAMOWITZ W, CARLSON M, GELBERT L, ALBERTSEN H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
33. KINZLER KW, NILBERT MC, SU L-K, VOGELSTEIN B, BRYAN TM, LEVY DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-664.
34. NISHISHO I, NAKAMURA Y, MIYOSHI Y, MIKI Y, ANDO H, HORII A et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665-669.
35. GOSS KH, GRODEN J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1967-1979.
36. FEARHEAD NS, BRITTON MP, BODMER WF. The ABC of *APC*. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 721-733.
37. REHBERG M, GRAF R. Dictyostelium EB1 is a genuine centrosomal component required for proper spindle formation. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2301-2310.
38. MATSUMINE 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; 17; 272: 1020-1023.
39. GUMBINER BM. Regulation of cadherin adhesive activity. *J Cell Biol* 2000; 148: 399-404.
40. MOSS SF, LIU TC, PETROTOS A, HSU TM, GOLD LI, HOLT PR. Inward growth of colonic adenomatous polyps. *Gastroenterology* 1996; 111: 1425-1432.
41. POWELL SM, PETERSEN GM, KRUSH AJ, BOOKER S, JEN J, GIARDIELLO FM et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982-1987.
42. MIYOSHI Y, ANDO H, NAGASE H, NISHISHO I, HORII A, MIKI Y ET AL. Germ-line mutations of the *APC* gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 8: 4452-4456.
43. KNUDSON AG, STRONG LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Nat Cancer Inst* 1972; 48: 313-324.
44. LAMLUM H, ILYAS M, ROWAN A, CLARK S, JOHNSON V, BELL J et al. The type of somatic mutation at *APC* in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nat Med* 1999; 5: 1071-1075.
45. ALBUQUERQUE C, BREUKEL C, VAN DER LUIJT R, FIDALGO P, LAGE P, SLORS FJ et al. The 'just-right' signaling model: *APC* somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the beta-catenin signaling cascade. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1549-1560.
46. YAN H, DOBBIE Z, GRUBER SB, MARKOWITZ S, ROMANS K, GIARDIELLO FM, KINZLER KW et al. Small changes in expression affect predisposition to tumorigenesis. *Nat Genet* 2002; 30: 25-26.
47. ECCLES DM, LUNT PW, WALLIS Y, GRIFFITHS M, SANDHU B, MCKAY S et al. An unusually severe phenotype for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 431-435.
48. CASPARI R, FIEDL W, MANDL M, MÖSLEIN G, KADMON M, KNAPP M et al. Familial adenomatous polyposis: Mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343: 629-632.
49. ALONSO A, MORENO S, PÉREZ-JUANA A, RAMOS MA, CABELLO P, SAN ROMÁN C. A novel mutation (4386delagag) at codon 1462 of the *APC* gene shows an exceptionally severe phenotype in familial adenomatous polyposis Spanish families. *Fam Cancer* 2005; 4: 65-66.

50. DE LA CHAPPELLE A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 769-780.
51. HEPPNER GOSS K, TRZEPACZ C, TUOHY TM, GRODEN J. Attenuated *APC* alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 8161-8166.
52. BERTARIO L, RUSSO A, SALA P, VARESCO L, GIAROLA M, MONDINI P et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1698-707.
53. AL-TASSAN N, CHMIEL NH, MAYNARD J, FLEMING N, LIVINGSTON AL, WILLIAMS GT et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-232.
54. SLUPSKA MM, BAIKALOV C, LUTHER WM, CHIANG JH, WEI YF, MILLER JH. Cloning and sequencing a human homolog (*hMYH*) of the *Escherichia coli mutY* gene whose function is required for the repair of oxidative ADN damage. *J Bacteriol* 1996; 178: 3885-3892.
55. LIPTON L, HALFORD SE, JOHNSON V, NOVELLI MR, JONES A, CUMMINGS C et al. Carcinogenesis in *MYH*-Associated Polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res* 2003; 63: 7595-7599.
56. SIEBER OM, LIPTON L, CRABTREE M, HEINIMANN K, FIDALGO P, PHILLIPS RK et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N Engl J Med* 2003; 348: 791-799.
57. ENHOLM S, HIENONEN T, SUOMALAINEN A, LIPTON L, TOMLINSON I, KARJA V et al. Proportion and phenotype of *MYH*-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol* 2003; 163: 827-832.
58. RENKONEN ET, NIEMINEN P, ABDEL-RAHMAN W M, MOISIO AL, JARVELA I, ARTE S et al. Adenomatous Polyposis Families that screen *APC* mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5651-5659.
59. WATSON P, LYNCH HT. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res* 1994; 14: 1635-1639.
60. AARNIO M, SANKILA R, PUKKALA E, SALOVAARA R, AALTONEN LA, DE LA CHAPPELLE A et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
61. VASEN HF, WINEN JT, MENKO FH, KLEIBEUKER JH, TAAL BG, GRIFFIOEN G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-1027.
62. HAMILTON SR, LIU B, PARSONS RE, PAPADOPOULOS N, JEN J, POWELL SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-847.
63. JASS JR, SMYRK TC, STEWART SM, LANE MR, LANSPA SJ, LYNCH HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1631-1634.
64. JASS JR. Colorectal adenoma progression and genetic change: is there a link? *Ann Med* 1995; 27: 301-306.
65. LIU B, PARSONS RE, HAMILTON SR, PETERSEN GM, LYNCH HT, WATSON P et al. *hMSH2* mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994; 54: 4590-4594.
66. KURAGUCHI M, YANG K, WONG E, AVDIEVICH E, FAN K, KOLODNER RD et al. The distinct spectra of tumor-associated *Apc1638N* mice define the roles of *MSH3* and *MSH6* in DNA repair and intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 7934-7942.
67. WU Y, BERENDS MJ, POST JG, MENSINK RG, VERLIND E, VAN DER SLUIS T et al. Germline mutations of *EXO1* gene in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and atypical HNPCC forms. *Gastroenterology* 2001; 120: 1580-1587.
68. SUTER CM, MARTIN DI, WARD RL. Germline epimutation of *MLH1* in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004; 36: 497-501.
69. LIU T, WAHLBERG S, BUREK E, LINDBLOM P, RUBIO C, LINDBLOM A. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 17-25.
70. DIETMAIER W, WALLINGER S, BOCKER T, KULLMANN F, FISHEL R, RUSCHOFF J. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997; 57: 4749-4756.
71. DOMINGO E, NIESSEN RC, OLIVEIRA C, ALHOPURO P, MOUTINHO C, ESPIN E et al. *BRAF-V600E* is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional *MLH1* and *MSH2* genes. *Oncogene* 2005; 24: 3995-3998.
72. SCHWEIZER P, MOISIO AL, KUISMANEN SA, TRUNINGER K, VIERUMAKI R, SALOVAARA R et al. Lack of *MSH2* and *MSH6* characterizes endometrial but not colon carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 2813-2815.
73. JAGER AC, BISGAARD ML, MYRHOJ T, BERNSTEIN I, REHFELD JF, NIELSEN FC. Reduced frequency of extracolonic cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with

- monoallelic hMLH1 expression. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 129-138.
74. HENDRIKS YM, WAGNER A, MORREAU H, MENKO F, STORMORKEN A, QUEHENBERGER F et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to *MSH6* mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127: 17-25.
75. ALONSO A, MORENO S, ARTIGAS M, GUERRA A, MONTES M, BORDA F. *hMSH6* mutations cause later disease in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Fam Cancer* 2005; 4: 67.
76. JONES JS, CHI X, GU X, LYNCH PM, AMOS CI, FRAZIER ML. *p53* polymorphism and age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Caucasian population. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5845-5849.
77. PEUTZ, JLA. On a very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of the skin and mucous mebrane. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde Jaar* 1921; 10: 136-146.
78. JEGHERS H, MCCUSICK VA, KATZ KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits: a syndrome of diagnostic significance. *N Eng J Med* 1949; 241: 1031-1036.
79. HEMMINKI A, MARKIE D, TOMLINSON I. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-187.
80. JASS J. Related Hyperplastic polyps of the colorectum-innocent or guilty? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 163-166.
81. JÄRVINEN H. Juvenile gastrointestinal polyposis. *Probl Gen Surg*, 1993; 10: 749-757.
82. LLOYD KM, DENNIS M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann of Int Med* 1963; 58: 136-142.
83. ZONANA J, RIMOIN DL, DAVIS DC. Macrocephaly with multiple lipomas and hemangiomas. *J Pediatrics* 1976; 89: 600-603.
84. BANNAYAN GA. Lipomatosis, angiomatosis, and macrencephalia: a previously undescribed congenital syndrome. *Arch Path* 1971; 92: 1-5.
85. ARCH EM, GOODMAN BK, VAN WESEF RA. Deletion of *PTEN* in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggests allelism with Cowden disease. *Am J Med Genet* 1997; 71: 489-493.
86. ELLIS NA, GRODEN J, YE TZ, STRAUGHEN J, LENNON DJ, CIOCCI S et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83: 655-666.
87. YOUNG J, BARKER MA, SIMMS LA, WALSH MD, BIDEN KG, BUCHANAN D et al. Evidence for *BRAF* mutation and variable levels of microsatellite instability in a syndrome of familial colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 254-263.
88. JAEGER EE, WOODFORD-RICHENS KL, LOCKETT M, ROWAN AJ, SAWYER EJ, HEINIMANN K et al. An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1261-1267.
89. LIPTON L, CHOW E, BARKER M, BUCHANAN D, YOUNG J, LEGGET B et al. Hyperplastic polyposis syndrome: Phenotype and the role of MBD4. *Fam Cancer* 2004; 4: 34-35.
90. LAKEN SJ, PETERSEN GM, GRUBER SB, ODDOUX C, OSTREER H, GIARDIELLO FM et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in *APC*. *Nat Genet* 1997; 17: 79-83.
91. OLDENBURG RA, KROEZE-JANSEMA K, KRAAN J, MORREAU H, KLIN JG, HOOGERBRUGGE N et al. The *CHEK2**1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-*BRCA1/BRCA2* multiple-case families. *Cancer Res* 2003; 63: 8153-8157.