

2.4. MODELO DE CARCINOGENESIS COLORECTAL

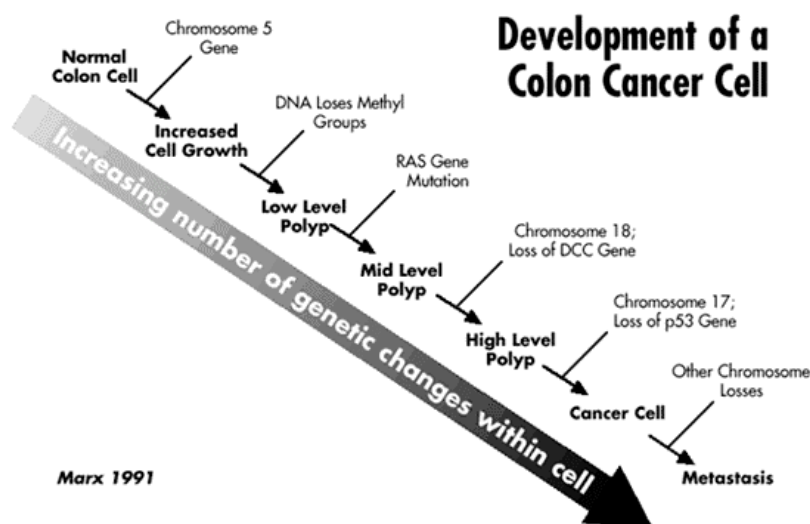
El pólipo adenomatoso, o adenoma, es considerado generalmente como la lesión precursora del CCR, hipótesis bien documentada. La secuencia adenoma-carcinoma (proceso de cambio genético en las células epiteliales de la mucosa del colon) propuesta por Jackman y Mayo en 1951 prevalece como el elemento esencial de la etiología del CCR. Primero, porque estudios longitudinales han demostrado que el no extirpar los pólipos aumenta el riesgo de desarrollar CCR y el extirparlos lo disminuye (Winawer y cols, 1993). Segundo, porque se han encontrado focos de carcinoma en pólipos adenomatosos así como trozos de glándulas adenomatosas en especímenes de carcinoma (Muto y cols, 1975). Y, tercero, porque individuos afectados de síndromes que predisponen al desarrollo de adenomas, como la poliposis familiar adenomatosa (PAF) invariablemente desarrollan CCR en la tercera o cuarta décadas de la vida si no se les realiza colectomía preventiva (Rutsgi, 1994).

Sin embargo, no todos los adenomas progresan a cáncer. Se estima que adenomas mayores de 1 cm tienen un 15% de posibilidades de progresar a carcinoma en un período de 10 años (Stryker y cols, 1987). Asimismo, el potencial maligno de un adenoma puede predecirse, además de por su tamaño, por la presencia de displasia de alto grado y la predominancia de vellosidades (Winawer y cols, 1993).

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

Según Fearon y Vogelstein (1990), se requieren al menos siete alteraciones para que se desarrolle un tumor maligno. Las distintas alteraciones genéticas que acompañan la secuencia epitelio normal, displasia, adenoma temprano, adenoma tardío, carcinoma, metástasis se muestran en la Figura 2.3.

Figura 2.3. Carcinogénesis colorectal. Secuencia adenoma-carcinoma.



Un resumen de los genes más importantes implicados en el CCR se encuentra en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Genes implicados en la carcinogénesis colorectal

Gen	Cromosoma	%	Tipo de gen	Función	Comentarios
K-ras	12p12	30-40	Oncogen	Trasducción de señales	Mutaciones puntuales
Ciclinas	Varios	4	Oncogen	Regular ciclo celular	Sobreexpresión
Neu / her2	17	4	Oncogen	Receptor factor de crecimiento	Amplificación
Myc	8	60	Oncogen	Regular ciclo celular	Sobreexpresión
Nm23H1	17	--	Supresor	Inhibe metástasis	Sobreexpresión
Nm23H2	17	--	Supresor	Inhibe metástasis	Sobreexpresión
APC	5q21	60	Supresor	Adhesión celular	Pérdida heterocigidad
DCC	18q21	70	Supresor	Adhesión celular	Pérdida heterocigidad
P53	17p13.1	70	Supresor	Parar ciclo celular en G1	Mutación germinal
P27	--	--	Supresor	Regular ciclo celular	Pérdida expresión
Bax	19q13	50	Apoptosis	Inducir apoptosis	Mutaciones
TGF-BRII	3p22	15	Supresor	Trasducción de señales	Mutaciones
hMSH2	2p22	60	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
HMLH1	13p21	30	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
HPMS1	2q31-33	0-5	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
hPMS2	7p22	0-5	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal

- Genes reparadores del DNA: son genes que codifican factores esenciales para mantener la fidelidad de la replicación. Se han identificado mutaciones asociadas al cáncer de colon hereditario no poliposis (CCHNP) en 5 de estos genes: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3 y hPMS2. Los genes hMSH2 y hMLH1 son los que están implicados con mas frecuencia.
- Oncogenes: los oncogenes fueron los primeros genes que se encontraron alterados en el CCR (Barbacid, 1987). Estos genes codifican proteínas que están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. Entre los mecanismos que activan los proto-oncogenes están las mutaciones puntuales (K-ras, N-ras, H-ras), la amplificación génica (C-myc) o la traslocación cromosómica (bcr/abl). Todas desregulan la expresión génica y producen una proteína con su función alterada. Aparte del oncogen K-ras, que está implicado en el 40% de los CCR, pocos oncogenes se han visto implicados en la carcinogénesis colorectal.
- Genes supresores: su función es la 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 delección (o por ambas). La comparación de los alelos presentes en el tejido tumoral con respecto a los del tejido normal permite la identificación de delecciones, siendo una de las más frecuentes la pérdida de heterocigosidad (LOH).

Las mutaciones que ocurren en los genes tumorales pueden venir inducidas por factores externos o por errores espontáneos que se producen durante la replicación del ADN. El CCR puede inducirse a través de 2 vías moleculares, la vía supresora y la vía mutadora que fenotípicamente dan soporte a dos tipos de CCR diferentes, polipoideo y no polipoideo:

- 1- *Vía supresora*: asociada a inestabilidad cromosómica. La inestabilidad cromosómica se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad (LOH) en múltiples locus, 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 (PAF), que tienden a afectar más al colon distal.

- 2- *Vía mutadora*: asociada a inestabilidad de microsátélites (MSI+). 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 microsátélites consecuencia de otras mutaciones en los genes reparadores del DNA. A estas mutaciones se las ha dado el nombre de mutaciones mutadoras (Perucho y cols, 1999).

Hemos comentado que el elemento esencial de la etiología del CCR es el pólipo adenomatoso o adenoma que, por definición, es una lesión exofítica de la mucosa del intestino grueso. Sin embargo, estudios meticulosos de la mucosa colorectal con técnicas más sofisticadas, como los de Muto y cols en 1985, han detectado carcinomas de colon que nacen en focos planos de células displásicas. Estas lesiones han sido denominadas “adenomas planos” o “adenomas no polipoideos” y son las que se desarrollarían por la vía mutadora. Presentan características distintivas. Por ejemplo, estos adenomas no polipoideos carecen de angiogénesis y colagenosis, factor indispensable para el crecimiento de los adenomas polipoideos, que requieren una sustancial red vascular y demandan mucho oxígeno para proliferar. Por otra parte, los adenomas polipoideos no están asociados a agregados linfoides, hecho muy común en los adenomas no polipoideos (Rubio, 1997).

Tras un rechazo inicial por parte de la mayoría de los gastroenterólogos, el concepto de los “adenomas planos” es actualmente aceptado como un precursor alternativo del CCR. La detección de nuevos casos de adenomas planos en muchos hospitales en todo el mundo ha conducido a una plétora de artículos que han incrementado nuestro conocimiento del perfil endoscópico e histológico de los mismos (Lambert y cols, 2001). Sin embargo, la mayoría de los autores no aceptan el origen celular alternativo de estas lesiones planas con respecto a las polipoideas