

## Metilación en el cáncer colorrectal

La importancia que está adquiriendo en estos últimos años el cáncer colorrectal (CCR) es conocida por todos. En España constituye el tumor maligno más prevalente, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer. Si atendemos a ambos sexos, en España se diagnostican cada año más de 25.000 casos nuevos y fallecen aproximadamente 13.000 personas por esta causa (1). Así, esta incuestionable importancia obliga más que nunca a profundizar en su conocimiento, algo que ha venido evolucionando desde que Fearon y Vogelstein formularon en 1990 su modelo de carcinogénesis colorrectal (2). Hoy en día, la hipótesis de que la mayoría de los CCR surgen de adenomas a través de la vía supresora, también denominada de la inestabilidad cromosómica (IC), que se inicia por medio de una mutación del gen *APC* –la descripción clásica de la carcinogénesis colorrectal correspondiente a la secuencia adenoma-carcinoma (2)–, la cumplen tan sólo el 60% de los casos (3), surgiendo otras dos vías alternativas, aunque no excluyentes, como son la vía de la inestabilidad de microsatélites (IMS), asociada al síndrome de Lynch y a una proporción pequeña de casos esporádicos, y la del fenotipo metilador (FM), la más recientemente identificada (en la nomenclatura anglosajona, CIMP, por *CpG Island Methylator Phenotype*). El progreso en el conocimiento de las bases moleculares del CCR es, sin duda, el mayor impulso para un manejo clínico más racional y concreto de esta enfermedad, a través de la identificación de nuevas dianas terapéuticas más específicas, así como de marcadores que determinan diferentes comportamientos dentro de la misma entidad.

La epigenética es un término que se usa para describir aquellos mecanismos susceptibles de modificar a diferentes niveles la expresión de determinados genes, sin necesidad de alterar la secuencia del ADN correspondiente, y que incluye la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina, y otros procesos mediados por moléculas de ARN no codificante (4). Desde una perspectiva general, la formación de un tumor se originaría a partir de la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo forman: tanto cambios epigenéticos como cambios en la secuencia del ADN. Las alteraciones a nivel de la secuencia abarcan delecciones de regiones cromosómicas, con pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular (genes supresores de tumores); mutaciones que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso, pérdidas o ganancias de cromosomas enteros.

Como se ha señalado previamente, las vías de carcinogénesis colorrectal son en ciertos casos mutuamente excluyentes –como pueden ser la IMS y la IC–, mientras que en otros existe cierto solapamiento, como sucede con el FM. Cada vez con mayor frecuencia el CCR se clasifica en diferentes fenotipos, atendiendo a sus perfiles moleculares (5). Así, la clasificación desde el punto de vista molecular se confecciona a partir de los eventos celulares globales predominantes (IC; IMS o el FM), o, de manera

## Editorial

equivalente, según el factor iniciador de acontecimientos (vía supresora en el caso de la IC; vía mutadora en el de la IMS; o vía metiladora en el del FM).

El FM se relaciona con los cambios que suceden a nivel epigenético, y más concretamente, a nivel de la metilación del ADN. Las islas CpG son regiones del ADN que conforman aproximadamente un 40% de los promotores de los genes de mamíferos. Son regiones donde existe una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos. Estos sitios CpG se encuentran desmetilados si los genes están expresados, y por tanto, la metilación de dichos sitios CpG en los promotores de los genes puede inhibir la expresión del gen en cuestión, inactivándolo. La inactivación transcripcional mediante la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores es un importante mecanismo de carcinogénesis, y es lo que viene denominándose fenotipo metilador. El mecanismo a través del cual tiene lugar la metilación de regiones promotoras de distintos genes se ha confirmado que participa en una proporción de CCR cercana al 35% (6). También se denomina en ocasiones «vía serrada de carcinogénesis colorrectal», y surgiría de una lesión precursora serrada (cuya histología puede englobar los pólipos hiperplásicos, pólipos serrados sesiles, y adenomas serrados). Al contrario que sucede con la determinación del estado de microsátelites de los tumores, en el que el panel de Bethesda es el que, por consenso, se utiliza (7), todavía no existe consenso acerca del panel de islas o sitios CpG óptimo para la caracterización del FM.

En este tipo de tumores pueden identificarse ciertos rasgos diferenciadores. Así, parece tener más predilección por localización a nivel proximal del colon, se presentarían más en mujeres, aparición a edades más avanzadas, más frecuencia de tumores pobremente diferenciados y, desde el punto de vista molecular, una mayor presencia de mutaciones del gen *BRAF*, mientras que la tasa de mutaciones en *TP53* es más baja (8-10).

El mecanismo de los CCR que surgen a través de esta vía parece iniciarse mediante una mutación que activa el gen *BRAF*, lo que ocasiona una inhibición de la apoptosis fisiológica a nivel de las células epiteliales del colon. A partir de este suceso, las lesiones serradas pueden dar lugar a pólipos hiperplásicos o pólipos serrados sesiles. Estas lesiones son muy propensas a la metilación de islotes CpG de regiones promotoras de múltiples genes, y por tanto, provocaría un silenciamiento epigenético –inactivación indirecta del gen– de varios genes, en principio aleatorio. En el caso de la metilación del promotor de *MLH1*, muy frecuente en estos casos, originan los CCR esporádicos con IMS. En este sentido es importante destacar que la mayor parte de los casos esporádicos con IMS son FM positivos, mientras que resulta poco frecuente la presencia de este fenotipo en los casos de síndrome de Lynch (11,12).

Desde un punto de vista clínico, hoy en día se están analizando las implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas asociadas a la vía del FM. Ciertos trabajos se centran en la utilidad de la identificación de ciertos genes metilados, en plasma o heces, a la hora del diagnóstico precoz del CCR (13-18). Incluso, tratar de predecir, a partir del fluido de lavado de la mucosa de la colonoscopia, los casos de CCR con un mayor grado de invasividad a nivel de la pared del colon (19). Desde un punto de vista pronóstico también se han llevado a cabo diversas aproximaciones. Por una parte, intentando relacionar el estado de la metilación de determinados genes con la evolución (por ejemplo, *IGF2*, lo que parece indicar mal pronóstico)(20). Otro ejemplo sería el trabajo presentado, en este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, por Vengazonas y cols. (21), donde se analiza las implicaciones clínicas y pronósticas de la metilación de *p16* en el CCR. También se han llevado a cabo estudios de manera global, para valorar el pronóstico de los tumores con FM, aunque aún permanece sin

## Editorial

definir de manera clara, debido al sesgo que condiciona la asociación frecuente de mutaciones en *BRAF*, esta de mal pronóstico por sí sola (22). Como es lógico adivinar, también las diferentes firmas epigenéticas del CCR se han estudiado en relación con la sensibilidad-resistencia a los tratamientos quimioterápicos, aunque en este sentido aún se conoce poco, entre otros motivos porque la mayoría de estudios han sido realizados *in vitro* (23).

Como se ha indicado anteriormente, la necesidad de conocer las bases moleculares del CCR se hace inexcusable para diseñar correctamente las correspondientes estrategias de diagnóstico y terapéuticas. En este sentido lo es, por tanto, el estudio del FM, más aún si cabe, en cuanto que es la vía de carcinogénesis identificada más recientemente, y el análisis de las correspondientes metilaciones a nivel de las islas CpG de los genes asociados con la carcinogénesis colorrectal, y de ahí el interés del trabajo presentado por Vengazones y cols. (21), como una aportación más en este sentido.

José Perea<sup>1</sup> y Daniel Rueda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General B, <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero E, Andréu M, Lanás A, et al. Estrategias para la detección precoz del cáncer colorrectal. En: Bandrés F, Castells A, Morillas JD, editor. La prevención del cáncer colorrectal en España. Fundación Tejerina, 2009.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
3. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:223-30.
4. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010;330:612-6.
5. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:29-35.
6. Snover DC. Update on serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1-10.
7. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, 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.
8. van Rijnsoever M, Grieu F, Eisaleh H, Joseph D, Iacopetta B. Characterisation of colorectal cancers showing hypermethylation at multiple CpG islands. *Gut* 2002;51:797-802.
9. Samowitz W, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype (CIMP) in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;129:837-45.
10. Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006;55:1000-6.
11. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature Genetics* 2006;38:787-93.
12. McGivern A, Wynter CVA, Whitehall VLJ, Kambara T, Spring KJ, Walsh MD, et al. Promote hyper methylation frequency and BRAF mutations distinguishes hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Familial Cancer* 2004;3:101-7.
13. Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008;54:414-23.
14. deVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009;55:1337-46.
15. Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, et al. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008;3:e3759.
16. Tänzer M, Balluff B, Distler J, Hale K, Leodolter A, Röcken C, et al. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS One* 2010;5:e9061.
17. Kostin PA, Zakhazhevskaia NB, Generozov EV, Govorun VM, Chernyshov SV, Shchelygin IA. Hypermethylation of the CDH1, SEPT9, HMTF and ALX4 genes and their diagnostic significance in colorectal cancer. *Vopr Onkol* 2010;56:162-8.
18. Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2862-70.

## *Editorial*

19. Kamimae S, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Suzuki H, Ashida M, et al. Epigenetic alteration of DNA in mucosal wash fluid predicts invasiveness of colorectal tumors. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:674-83.
20. Baba Y, Nosho K, Shima K, Huttenhower C, Tanaka N, Hazra A, et al. Hypomethylation of the IGF2 DMR in colorectal tumors, detected by bisulfite pyrosequencing, is associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1855-64.
21. Veganzones S, Rafael S, Vidaurreta M, de la Orden V, Mediero B, Fernández C, et al. p16 gene methylation in colorectal cancer patients with long-term follow-up. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(3):111-7
22. Curtin K, Slattery ML, Samowitz. CpG Island methylation in colorectal cancer: Past, present and future. *Patholog Res Int* 2011 Apr 12;2011:902674.
23. Coppède F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: focus on DNA methylation. *Cancer Letters* (2011), doi:10.1016/j.canlet.2011.12.030.