

Editorial

Inestabilidad genómica y cáncer colorrectal

Existen dos tipos fundamentales de inestabilidad genómica en el cáncer colorrectal (CCR): la inestabilidad en microsatélites (MSI) y la inestabilidad cromosómica (CIN). La MSI conduce a una alta velocidad de mutaciones puntuales, mientras que la CIN se refiere a un aumento en la velocidad de acumulación de desórdenes cromosómicos (1). Los microsatélites son regiones muy cortas de ADN que se repiten en tándem y que pueden estar dentro de genes, o bien, constituyen regiones del genoma que no codifican. La MSI ocurre en 15% de los CCR y es el resultado de la inactivación del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR), ya sea por mutaciones en dichos genes o bien por la hipermetilación del promotor del gen MLH1, uno de los genes de este sistema (2). La función principal del sistema de reparación de apareamientos erróneos después de la replicación es eliminar apareamientos base-base y lazos de inserción/delección que surgen como consecuencia del desliz de la ADN polimerasa durante la síntesis del ADN (3).

Presuntamente, la reparación defectuosa de los apareamientos facilita la transformación maligna al permitir una acumulación rápida de mutaciones que inactivan genes que normalmente cumplen funciones clave en la célula. Parece ser que los genes defectuosos de reparación de apareamientos, al no poder producir las proteínas encargadas de corregir los apareamientos de nucleótidos durante la replicación del ADN, promueven también mutaciones en otros genes. Pero los genes que tienen microsatélites en su propia secuencia codificadora están también involucrados (4).

Existe una forma hereditaria de cáncer colorrectal, el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (HNPCC) o síndrome de Lynch, que representa de 3 a 5% de todos los CCR, siendo la entidad más frecuente dentro del síndrome de CCR hereditario. En este síndrome, el origen de la inestabilidad en microsatélites se debe a mutaciones en los genes MMR (5). La predisposición al cáncer, observada no sólo en HNPCC sino también en otros síndromes cancerígenos provocados por mutaciones germinales en genes que regulan la fidelidad del ADN [p. ej. síndrome de Li-Fraumeni (TP53, CHK2), síndrome de Nijmegen (NBS1), síndrome de Bloom (BLM) y ataxia telangiectasia (ATR/ATM)], demuestra que los mecanismos de inactivación que regulan la estabilidad genómica constituyen un evento primario en la carcinogénesis (2). Las células deficientes en el sistema MMR muestran un fenotipo

Editorial

tipo mutador en el cual se eleva grandemente la velocidad de mutación espontánea que puede ser entre 100 a 1000 veces mayor que en células normales (3,6).

Prácticamente todos los CCR exhiben ya sea MSI o CIN lo que sugiere que la inestabilidad genómica no es sólo común, sino también fundamental en la génesis del CCR. La CIN es el tipo más común de inestabilidad genómica en el CCR y ocurre en aproximadamente el 85% de los tumores de colon. Sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de CIN en CCR, y al hecho de que la aneuploidía se considere desde hace mucho tiempo como un sello del cáncer, nuestra comprensión de este estado de desarreglo cromosómico es aún rudimentario (2). La aneuploidía se caracteriza por cambios en la estructura y en el número de cromosomas (7). Entre los mecanismos que pudieran mediar la CIN, los genes involucrados en detectar las interacciones entre el huso y el cinetocoro durante la mitosis son los mejores candidatos a tener un rol en la inestabilidad cromosómica en los cánceres humanos (2). La lista de genes candidatos que pueden causar CIN sobrepasa los 100 e incluye genes que se emplean en la estructura y función del cinetocoro; en la formación y en el comportamiento del centrosoma y de los microtúbulos; en la condensación de los cromosomas; en la cohesión de las cromátidas hermanas; y en la regulación de los puntos de control del ciclo celular (8). Además de la inactivación de las proteínas que regulan los puntos de control del huso mitótico, se ha demostrado *in vitro* que la inactivación de las proteínas que regulan los puntos de control del daño al ADN, el metabolismo del cromosoma y la función del centrosoma influyen en la estabilidad cromosómica (2). La CIN aumenta la velocidad a la cual ocurren los cambios cromosómicos groseros durante la división celular (9). Según Greenwood (10), la división celular es una cuestión peligrosa ya que cada cinetocoro debe unirse al huso mitótico para que las dos cromátidas segreguen correctamente hacia los polos opuestos de la célula. La integridad de este proceso está cuidadosamente monitoreada por el punto de control del ensamblaje del huso y se ha sugerido que un punto de control defectuoso pudiera conducir a la aneuploidía, tal y como se encuentra frecuentemente en el cáncer humano.

El artículo de Cabrera y cols. (11) que se publica en este mismo número de la revista se refiere a una función poco conocida del gen supresor de tumores *adenomatous polyposis coli* (APC): su participación en la inestabilidad genómica. Se trata de un gen con múltiples funciones que incluyen: a) regulación de la señalización inducida por la beta-catenina; b) regulación de la adhesión celular a través de la beta-catenina y la E-cadherina; c) regulación de la migración celular por mediación de la interacción con los microtúbulos; d) bloqueo del ciclo celular tal vez mediante inhibición directa de los componentes del ciclo; y e) regulación coordinada de la adhesión y motilidad celular (12). Sin embargo, su función más conocida y común es la primera. Cuando el gen APC sufre mutaciones que ocasionan que la proteína no pueda regular la señalización inducida por la beta-catenina, se desencadena un descontrol de la división celular a nivel de la cripta del colon, desencadenándose una serie de pasos que irán a parar al desarrollo, primero de un adenoma y luego de un tumor maligno. El artículo de Cabrera y cols. analiza, no solamente la participación del gen APC en procesos celulares diversos que incluyen proliferación, diferenciación, apoptosis, adhesión, migración, y segregación cromosómica, sino que también profundiza en el análisis mutacional de dicho gen así como en la implicación de dichas mutaciones en el desarrollo de la secuencia adenoma-carcinoma. En cuanto a su papel en la inestabilidad cromosómica, plantean los autores que las células mutantes para APC tienen una gran abundancia de microtúbulos que son incapaces de unirse al cinetocoro y por lo tanto son responsables del fenotipo de inestabilidad

Editorial

cromosómica observado en estas células. Asimismo, tras adentrarse en resultados de experimentos con ratones transgénicos capaces de reproducir la CIN, demuestran cómo se pone de manifiesto la ventaja selectiva que presentan las células tumorales de colon cuando pierden la función dependiente de beta-catenina, y que por tanto la inestabilidad cromosómica resultante es una consecuencia de esta pérdida y no el proceso desencadenante del tumor.

Por otra parte, estos autores refieren que algunas líneas celulares humanas de cáncer de colon bien caracterizadas con mutaciones en APC no presentan inestabilidad cromosómica después de miles de divisiones celulares *in vitro* y concluyen que es poco probable que únicamente la inactivación de APC conduzca por sí misma a un fenotipo CIN en el cáncer colorrectal humano y que es probable que otros genes estén implicados en dicho proceso.

D. Cruz-Bustillo Clarens

Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba