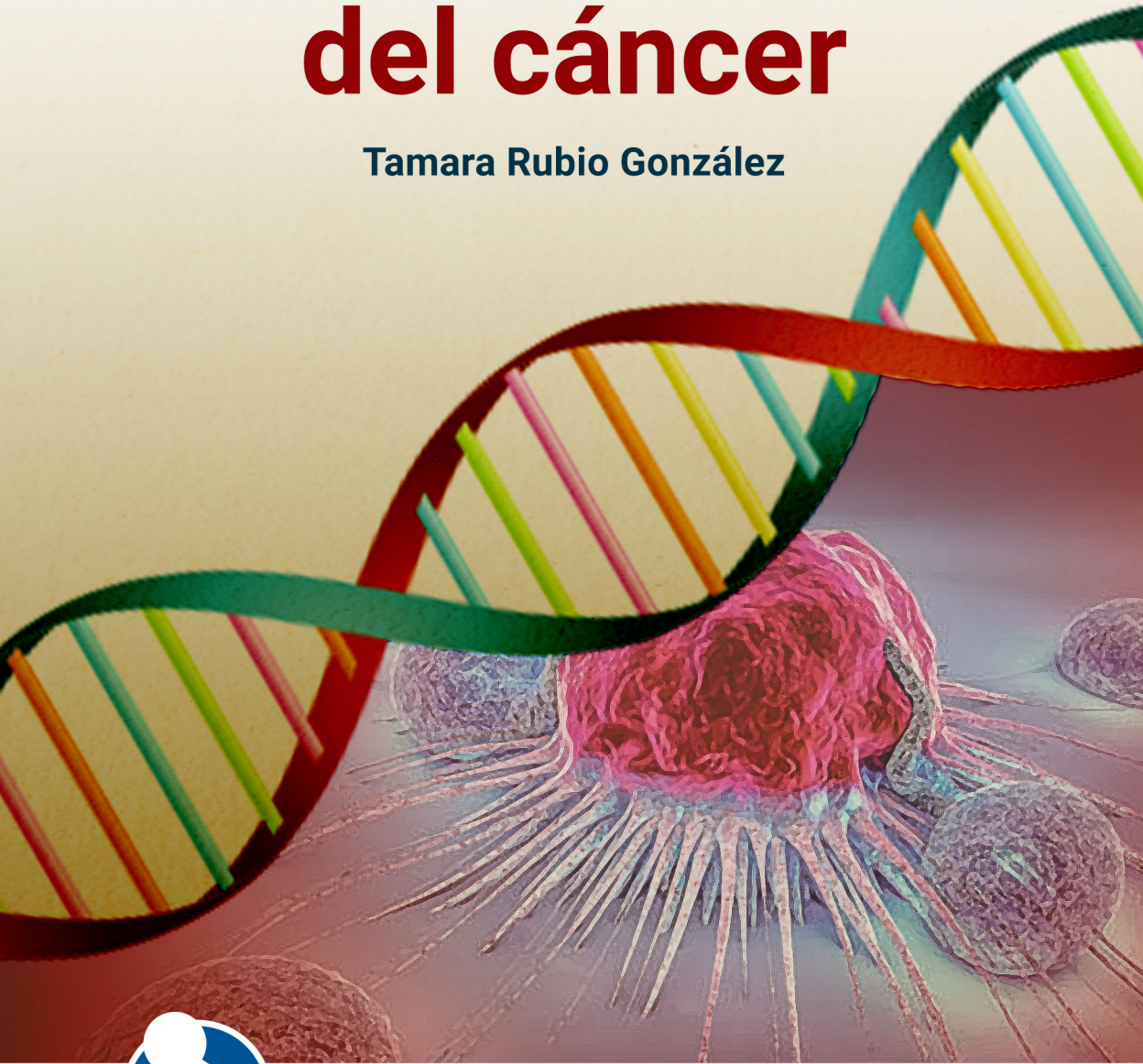


# Genética del cáncer

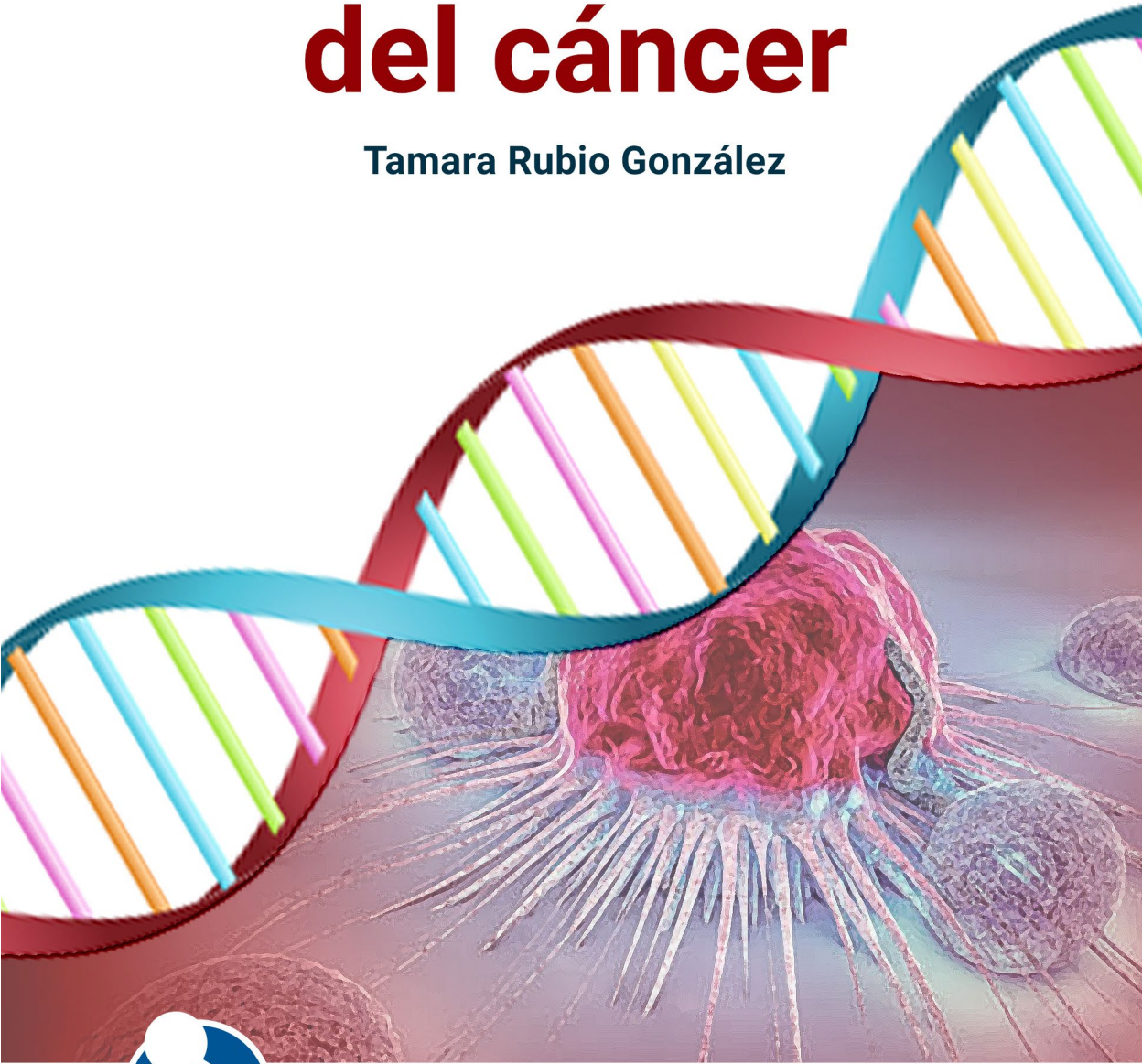
Tamara Rubio González



# **Genética del cáncer**

# Genética del cáncer

Tamara Rubio González



CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS • GENÉTICA CLÍNICA

La Habana • 2021

## **Catalogación Editorial Ciencias Médicas**

Rubio González, Tamara.

Genética del cáncer/ Tamara Rubio González. — La Habana:  
Editorial Ciencias Médicas, 2021.

161 p.: fig. tab. — (Colección Ciencias Básicas Biomédicas. Serie Genética Clínica)

-

-

Neoplasias/genética, Biomarcadores de Tumor/genética,  
Síndromes Neoplásicos Hereditarios/genética, Ciclo Celular,  
Epigénesis Genética, Predisposición Genética a la Enfermedad,  
Carcinogénesis/genética, Análisis Citogenético

QZ 50

### **Cómo citar:**

Rubio González T. Genética del cáncer [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/genetica\\_cancer/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros/genetica_cancer/indice_p.htm)

Edición: Dra. Giselda Peraza Rodríguez

Diseño, realización de figuras y emplane: DI. Meylín Sisniega Lorigados

© Tamara Rubio González, 2021

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2021

ISBN 978-959-313-937-3 (PDF)

ISBN 978-959-313-938-0 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

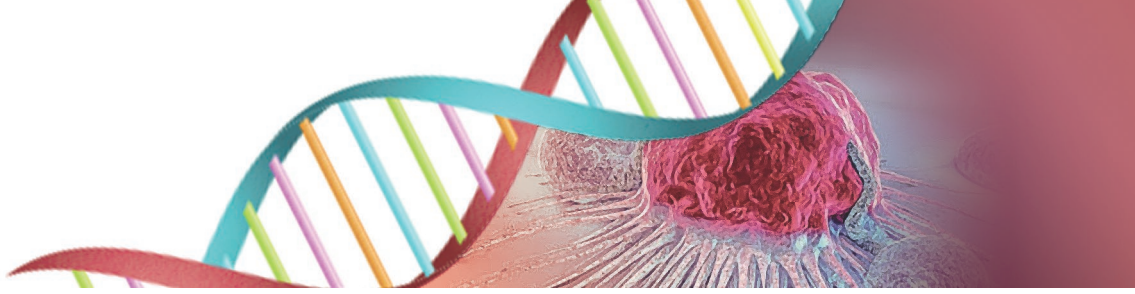
Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado

La Habana, CP 10 400, Cuba

Correo electrónico: [ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)

Teléfono: +53 836 1893

Sitio web: [www.ecimed.sld.cu](http://www.ecimed.sld.cu)



## **Autora**

### **Tamara Rubio González**

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de II Grado en Genética Clínica

Investigadora Auxiliar

Profesora Auxiliar

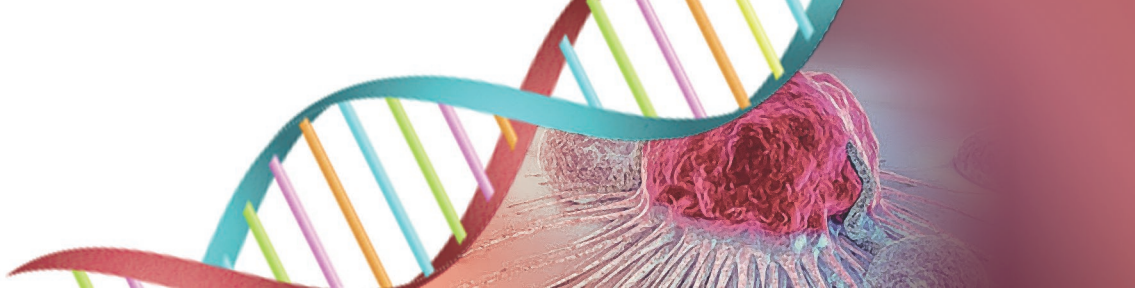
Policlínico Camilo Torres

Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba

*A mi hermano (in memoriam)*

*A todas las víctimas de esta enfermedad*

*Agradezco, de manera especial, por la colaboración en la realización de este libro a mi esposo, el Dr. Manuel Verdecia Jarque, por su apoyo incondicional, paciencia sin límites y valiosas sugerencias; al Ing. Manuel Verdecia Rubio; a las licenciadas Tamara González Rubio y Tahimy González Rubio por su ayuda en el diseño y realización de las figuras; a la Dra. Sandra González Fernández, por su paciente lectura y valoración de esta obra, a la Dra. Giselda Peraza Rodríguez, por su disposición, profesionalidad y respeto en la edición de este libro. A todos, muchas gracias.*



## Prefacio

En la historia de la medicina, numerosas han sido las enfermedades que han causado gran mortalidad, por lo que constituyeron, en su momento, motivo de preocupación y ocupación de los médicos. Desde hace muchas décadas, el cáncer ocupa los primeros lugares en la morbilidad y la mortalidad humanas. A su estudio y tratamiento han sido dedicados múltiples esfuerzos y recursos y, aun así, el cáncer amenaza con ser una de las pandemias de esta centuria, pues, a pesar de los adelantos en las investigaciones sobre su etiología no se ha logrado un tratamiento efectivo que, con seguridad, pueda resolver este problema de salud.

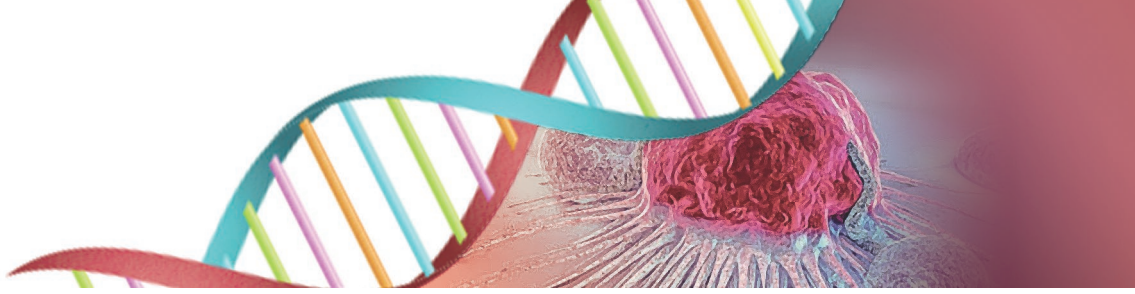
Transcurridos muchos años de estudio, la opinión generalizada es que no se ha alcanzado entender completamente la enfermedad, la cual ha sido calificada por los estudiosos como compleja, pero la sensación de muchos es la de estar sumergidos en un océano de genes susceptibles, proteínas y otras moléculas involucradas. Sin embargo, creemos que la solución definitiva no está lejos.

En este libro se realiza un acercamiento al ciclo celular y su regulación, a las dianas genéticas principales del cáncer, se abordan las alteraciones genéticas y epigenéticas que constituyen las bases moleculares de esta enfermedad, los síndromes hereditarios que predisponen al cáncer, los biomarcadores utilizados para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como las técnicas que en la actualidad se utilizan para estudiarla.

Los conocimientos reflejados en esta obra pueden ser de utilidad para residentes y especialistas en oncología, genética y otras especialidades afines. Si así fuera, me sentiría complacida.

La autora





# Contenido

## **Capítulo 1. Generalidades/ 1**

- Célula eucariota/ 1
  - Señalización y comunicación intercelular/ 2
- Ciclo celular/ 4
  - Regulación del ciclo celular/ 5
  - Sistema de complejos ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas/ 6
  - Sistema de la ubiquitina y el proteasoma/ 9
- El cáncer/ 10
  - Factores genéticos/ 10
  - Factores epigenéticos/ 24
  - Factores ambientales/ 30
- Inestabilidad genómica y cáncer/ 31
- Alteraciones del ciclo celular y cáncer/ 32
- Tipos de cáncer según el componente genético/ 35
  - Árbol genealógico en los diferentes tipos de cáncer/ 38
- Bibliografía/ 40

## **Capítulo 2. Telómeros y cáncer/ 43**

- Funciones de los telómeros/ 43
- Replicación y mantenimiento de los telómeros/ 44
- Telómeros y envejecimiento/ 45
- Activación de la telomerasa/ 46
- Bibliografía/ 47

## **Capítulo 3. Etapas de la carcinogénesis/ 48**

- Inicio de la carcinogénesis/ 48
- Promoción de la carcinogénesis/ 50
  - Papel de los estrógenos/ 51
- Progresión de la carcinogénesis/ 51
  - Metástasis/ 52
- Bibliografía/ 53

## **Capítulo 4. Síndromes que predisponen al cáncer: personas en riesgo/ 54**

- Cáncer de mama u ovario/ 57

Cáncer colorrectal/ 58  
    Síndrome de Lynch/ 59  
Cáncer de próstata/ 61  
Neoplasia endocrina múltiple tipo I/ 61  
Neoplasia endocrina múltiple tipo II/ 62  
Melanoma maligno familiar/ 62  
Síndrome de Li-Fraumeni/ 62  
Síndrome de Cowden/ 63  
Síndrome de Peutz-Jeghers/ 64  
Síndrome de Von-Hippel-Lindau/ 65  
Neurofibromatosis tipo I/ 65  
Neurofibromatosis tipo II/ 66  
Esclerosis tuberosa/ 66  
Retinoblastoma/ 67  
Cáncer renal papilar tipo II y leiomiomatosis/ 68  
Bibliografía/ 68

## Capítulo 5. Aspectos genéticos de los cánceres más frecuentes en los adultos/ 70

Cáncer de pulmón/ 70  
    Alteraciones de genes del ciclo celular/ 71  
    Alteraciones de los genes de la transducción de señales/ 71  
    Alteraciones de los genes de la apoptosis/ 72  
    Alteraciones en los genes reguladores de la transcripción/ 72  
    Heterogeneidad genética del cáncer de pulmón/ 72  
    Alteraciones de genes específicos involucrados/ 74  
Cáncer de mama/ 84  
    Genes *BRCA1* y *BRCA2*/ 85  
    Gen *P53*/ 87  
    Gen homólogo de fosfatasa y tensina/ 87  
    Gen cadherina 1/ 88  
    Gen serina-treonina quinasa 11/ 88  
    Gen socio y localizador del gen *BRCA2*/ 88  
Cáncer colorrectal/ 89  
    Factores asociados con mayor riesgo de la enfermedad/ 89  
    Vías moleculares para la carcinogénesis/ 90  
    Poliposis adenomatosa familiar/ 91  
    Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis/ 94  
    Síndromes de la "vía serrada"/ 97  
    Cáncer de colon familiar/ 99  
    Cáncer de colon esporádico/ 100  
Cáncer de cuello uterino/ 100  
Cáncer de ovario/ 101  
    Genes *BRCA1* y *BRCA2*/ 102  
Cáncer de próstata/ 103

- Cáncer de próstata hereditario/ 105
- Cáncer de próstata esporádico/ 106
- Factores epigenéticos en la prevención y tratamiento del cáncer/ 107
- Bibliografía/ 109

## **Capítulo 6. Aspectos genéticos de los cánceres infantiles más frecuentes/ 114**

- Leucemias/ 114
  - Genética en las leucemias/ 116
- Linfomas/ 117
  - Clasificación de los linfomas/ 117
  - Genética de los linfomas no Hodgkin/ 118
  - Genética de los linfomas Hodgkin/ 120
- Tumores del sistema nervioso central/ 121
  - Genética de los tumores del sistema nervioso central/ 122
- Neuroblastoma y su relación con otros tumores del sistema nervioso simpático/ 127
  - Genética del neuroblastoma/ 128
- Tumor de Wilms/ 129
  - Genética del tumor de Wilms/ 129
  - Causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT1*/ 130
  - Causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT2*/ 131
- Sarcomas de partes blandas/ 131
  - Clasificación de los sarcomas de partes blandas/ 132
  - Genética de los sarcomas de partes blandas/ 133
- Tumores de estirpe ósea/ 134
  - Genética de los tumores de estirpe ósea/ 135
- Retinoblastoma/ 136
  - Genética del retinoblastoma/ 137
- Tumores germinales/ 137
  - Tumores gonadales de ovario/ 137
  - Tumores gonadales de testículo/ 138
  - Tumores extragonadales/ 139
  - Genética de los tumores germinales/ 139
- Hepatoblastoma/ 139
  - Genética del hepatoblastoma/ 140
- Bibliografía/ 140

## **Capítulo 7. Marcadores tumorales/ 143**

- Historia de los marcadores tumorales/ 143
- Biomarcadores genéticos/ 144
- Biomarcadores epigenéticos/ 146
- Biomarcadores proteicos/ 146
  - Antígeno prostático específico/ 147
  - Fosfatasa ácida prostática/ 147
  - Antígeno cancerígeno 125/ 148

Antígeno cancerígeno 72.4/ 148  
Antígeno carcinoembrionario/ 149  
Alfafetoproteína/ 149  
Gonadotropina coriónica humana/ 149  
Antígeno cancerígeno 19-9/ 150  
Antígeno cancerígeno 15-3/ 150  
Antígeno cancerígeno 27-29/ 150  
Enolasa neuroespecífica/ 151  
Proteínas de reparación de errores de emparejamiento/ 151  
Biomarcadores cromosómicos/ 152  
Bibliografía/ 152

## **Capítulo 8. Técnicas genéticas y moleculares utilizadas para estudiar el cáncer/ 155**

Estudios citogenéticos/ 155  
Detección de mutaciones/ 157  
Estudios genotípicos/ 158  
Secuenciación de nueva generación/ 159  
Perfilado de la expresión génica/ 160  
Bibliografía/ 160

## Generalidades

---

El cáncer es el resultado de la transformación de una célula (o un grupo de estas), que le confiere propiedades diferentes de las células normales. En la actualidad es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiacas, y se estima que, a lo largo del siglo XXI, será la primera causa de muerte en los países desarrollados.

En este libro se hace referencia a aspectos genéticos de esta enfermedad, lo cual resulta una tarea difícil por ser muy compleja, lo que obedece, al parecer, a diversos mecanismos, aun cuando debe existir un punto o situación común que sienta las bases para la transformación maligna de una o varias células en un determinado tejido. En los últimos años se presta gran atención a las modificaciones del patrón epigenético, como condición necesaria para que ocurra la variación de la expresión de los genes que conlleva la transformación maligna, y hasta para facilitar cambios en el material hereditario. En este texto, se abordan los cambios epigenéticos relacionados con el cáncer, aunque quedan muchas cuestiones por dilucidar.

## Célula eucariota

---

Las células eucariotas miden entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , pero, en el caso especial de las neuronas, pueden ser más grandes, debido a que poseen prolongaciones de varios centímetros de longitud. Tienen una estructura compleja y un sistema de membranas en el que se incluyen la membrana citoplasmática, que delimita la célula y, a la vez, la relaciona con el medio externo. El interior de estas células recibe el nombre de protoplasma, y está constituido por el núcleo, limitado por la membrana nuclear, y el citoplasma.

El complejo sistema de membranas en el interior de la célula eucariota determina la compartimentación de los procesos metabólicos y de los organelos intracelulares: mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico liso y rugoso, aparato de Golgi, ribosomas y estructuras del citoesqueleto; en las plantas se añaden los cloroplastos. Algunas células, según su función, poseen inclusiones específicas y vacuolas para el almacenamiento de determinadas sustancias.

En la especie humana, el material hereditario presente en una célula recibe el nombre de genoma humano, y se organiza en genoma nuclear y genoma mitocondrial. El primero está constituido por 46 moléculas lineales de ADN, 23 de origen paterno y 23 de origen materno; el segundo está conformado por el ADN mitocondrial circular, que es de origen casi exclusivamente materno.

## Señalización y comunicación intercelular

En los organismos pluricelulares debe existir un funcionamiento coordinado y armónico, que garantice el estado de salud. Las células son capaces de detectar señales del medio exterior, reaccionar ante estas y producir señales correspondientes para estimular a otras células. Este comportamiento ha recibido el nombre de comunicación intercelular, y se fundamenta en las propiedades mecánicas activas y pasivas de la célula, en mecanismos de adhesión célula-célula y en el control genético.

El sistema de señalización principal se sustenta en sustancias químicas que concluyen una señal o información que ha sido captada por la célula por medio de otras moléculas de la superficie celular, que reciben el nombre de receptores. La unión entre la molécula señal (ligando) y su receptor desencadena una cascada de reacciones en el interior de la célula, que causa una respuesta final, acorde a la especialización de la célula diana. Tal cascada recibe el nombre de cascada de transducción de señales (Fig. 1.1).

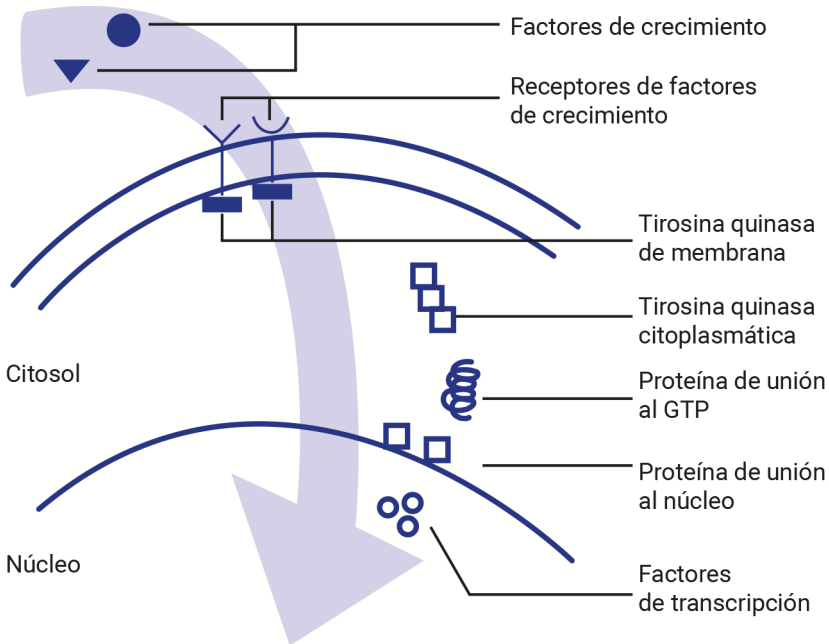


Fig. 1.1. Cascada de transducción de señales.

Los factores de crecimiento son las primeras proteínas que inician la proliferación celular; por ejemplo, la eritropoyetina y el factor de crecimiento epidérmico actúan como señales que, al unirse a los receptores de membrana, activan a otras proteínas que en forma

de cascada enzimática van transformando la información recibida desde el exterior hacia el núcleo, activando la replicación y luego la división. De manera resumida, la cascada de transducción de señales en la célula cumple los pasos siguientes:

1. Unión del factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana citoplasmática.
2. Activación del receptor de membrana de forma transitoria y limitada; lo cual activa, a su vez, a varias proteínas transductoras de señales localizadas en la capa interna de la membrana citoplasmática, denominadas tirosinas quinasas de membrana.
3. Transmisión por el citosol de la señal recibida y transducida hasta el núcleo celular, por medio de segundos mensajeros, como son: tirosinas quinasas citoplasmáticas y las proteínas de unión al GTP.
4. Inducción y activación de los factores reguladores del núcleo celular que inician la transcripción del gen correspondiente; estos factores reciben el nombre de proteínas de unión al núcleo y factores de transcripción.
5. Finalmente ocurre el paso de la célula por las diferentes etapas del ciclo celular hasta su división.

En organismos pluricelulares, la señalización depende de la distancia entre el tejido emisor de la señal y el tejido que la capta, y entonces puede ser de tres tipos:

- Autocrina: Si la misma célula que emite la señal, la capta y la responde; por ejemplo, en varios tipos de cáncer, el tejido afectado produce factores de crecimiento que necesita para su propia proliferación.
- Paracrina: Cuando la célula emisora de la señal y la célula que la responde son vecinas, por lo general del mismo tejido, y la molécula difusora de la señal viaja por el espacio intercelular. El ejemplo más utilizado es el de las señales que regulan la cicatrización de las heridas, las cuales son emitidas por células presentes en la lesión para estimular el cierre de esta.
- Telecrina o endocrina: Cuando las células están alejadas y la señal viaja a través de la sangre. Las moléculas mediadoras se denominan hormonas; por ejemplo, las hormonas producidas por la hipófisis regulan la secreción de otras hormonas en otras glándulas del organismo.

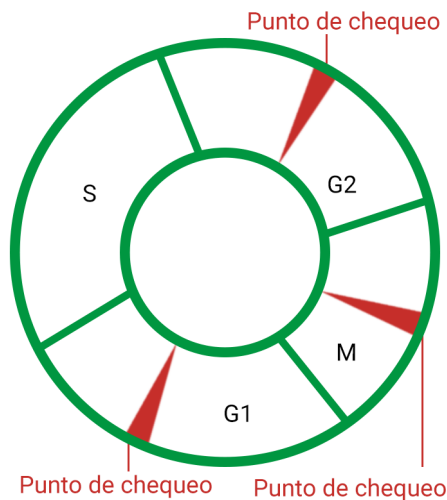
Las neuronas tienen un tipo especial de comunicación por medio de señales químicas, que reciben el nombre de neurotransmisores, los cuales establecen comunicación con sus células diana mediante uniones específicas denominadas sinapsis, en las que no hay contacto directo entre las células.

La unión célula-célula constituye una alternativa adicional de señalización; sin embargo, al igual que la señalización química y la afinidad entre el ligando y su receptor, anteriormente descritos, no resultan suficientes para explicar la regulación del crecimiento en tejidos en desarrollo, por lo que se cree que deben existir otras vías de señalización aún no conocidas.

## Ciclo celular

Los cambios estructurales y funcionales experimentados por las células eucariotas durante su vida, ocurren durante un intervalo que recibe el nombre de ciclo celular. Dicho intervalo se extiende desde una división celular hasta la siguiente.

El ciclo celular o ciclo de vida de una célula eucariota consta de un periodo de división (fase M), llamado mitosis en las células somáticas y meiosis en las células germinales. El periodo entre dos divisiones sucesivas se denomina interfaz, y durante este tiempo la célula se prepara para el nuevo ciclo de división, pues los cromosomas están difusos y la envoltura nuclear está intacta. Durante este tiempo la célula tiene su mayor actividad transcripcional y de síntesis proteica, es decir, es el momento de la expresión genética. La interfaz consta, a su vez, de tres periodos: G1, S y G2 (Fig. 1.2).



**Fig. 1.2.** Ciclo celular.

En las células somáticas, al finalizar la división, la célula tiene dos opciones: puede entrar en un periodo de reposo o quiescencia (G0), en el que la célula mantiene sus funciones vitales al nivel basal; o bien, puede comenzar su preparación para la replicación del ADN (G1).

Durante el periodo G1 (G procede del inglés *gap*, que significa intervalo) la célula crece y aumenta de tamaño y los cromosomas son muy largos. En este tiempo se produce un incremento del transporte de nutrientes hacia el interior de la célula, en especial de glucosa y aminoácidos; se incrementa la intensidad de oxidación de la glucosa para formar ATP y la síntesis de proteínas. En los momentos finales de este periodo se incrementa el flujo de proteínas hacia el núcleo celular. La célula presenta una actividad metabólica que decrece si no es estimulada por factores de crecimiento (PDGF) los cuales hacen a la célula



competente para continuar transitando por G1 (punto C); pasado ese punto, muestra una intensa actividad metabólica.

El siguiente periodo es el de síntesis (periodo S), en este momento ocurre la replicación del ADN, que resulta en la formación de dos cromátides por cada cromosoma.

El periodo G2 sucede al anterior y durante este los cromosomas comienzan a condensarse, se origina la metilación del ADN en bases de secuencias específicas (por lo general islotes CpG, aunque también se conoce que hay metilación al nivel de las adeninas), y se produce la síntesis de los componentes necesarios para la próxima división celular.

En la mayoría de las células de mamíferos, el ciclo celular dura entre 10 y 30 h: la fase M dura 30 min; el periodo G1, 9 h; el periodo S, 10 h; y el periodo G2, de 2 a 5 h.

## Regulación del ciclo celular

Para el organismo resulta imprescindible la coordinación de los diferentes periodos del ciclo celular. Los errores en esta coordinación pueden ocasionar graves alteraciones en el ADN y, en consecuencia, para la célula; por tal motivo, se requiere de un engranaje de regulación perfecto para la progresión ordenada de la célula mediante las distintas etapas de su ciclo de vida.

El ciclo celular tiene tres puntos de control (*check points*) con la finalidad de comprobar que el material hereditario está en óptimas condiciones para transmitirlo a la siguiente generación celular: punto R o punto de restricción, punto de chequeo transición G2-mitosis y punto de chequeo transición metafase-anafase (véase la figura 1.2).

El punto R o punto de restricción se encuentra en el periodo G1, para revisar al ADN que recién ha pasado por un mecanismo de división (mitosis), pero, también, se controlan otros factores como el tamaño celular, la existencia de los nutrientes requeridos y la presencia de los factores de crecimiento necesarios. Es en este punto donde la célula detiene su ciclo de vida, si las condiciones ambientales hacen la división celular imposible o si la célula debe permanecer en G0 por un tiempo prolongado. La detección de daño celular en el punto R activa a p53, proteína que favorece la reparación del ADN, lo cual detiene el ciclo promoviendo la transcripción del gen *p21*, cuyo producto proteico tiene función inhibidora de quinasas dependientes de ciclinas (CDK), y, en el caso de que todo falle, estimula la apoptosis.

Resulta de suma importancia el hecho de que las células quiescentes que retornan al ciclo celular lo hacen entrando directamente en el periodo S, por lo que no chequean su material genético, corriendo el riesgo de perpetuar el daño en el ADN durante la replicación.

El segundo punto de control se localiza al final del periodo G2 (punto de chequeo transición G2- mitosis), con el objetivo de chequear el ADN que acaba de salir de un proceso de replicación no exento de que se ocasionen errores; de igual forma al chequeo anterior, la célula es capaz de garantizar su entrada a otra división con su material hereditario íntegro,

impidiendo así que se perpetúe un daño en la siguiente división celular. La célula verifica también si ha alcanzado el tamaño adecuado y, si se pasa la prueba, comienzan procesos moleculares que señalizan el inicio de la mitosis.

Finalmente, durante la metafase de la mitosis tiene lugar el tercer control (punto de chequeo transición metafase-anafase, o punto de control M), para garantizar que los 23 pares de cromosomas estén alineados en el ecuador de la célula. Se monitorea la alineación y anclaje correctos de los cromosomas por medio del huso mitótico y asegurar así que en anafase cada célula hija reciba un juego completo de cromosomas.

La regulación de todo este engranaje corre a cargo de dos sistemas multiproteínicos: el sistema de complejos ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y el sistema de la ubiquitina y el proteasoma.

## Sistema de complejos ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas

El sistema de complejos ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas (ciclinas/CDK) está conformado por cuatro familias de proteínas: ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, fosfoproteínas fosfatasas e inhibidores de CDK. Los tres primeros grupos ejercen una regulación positiva del ciclo y favorecen la proliferación celular; mientras que los inhibidores de las CDK ejercen una regulación negativa, y frenan el ciclo celular.

### Ciclinas

Las ciclinas se descubren a comienzos de la década de los años 80 por Timothy Hunt, en sus trabajos con erizos de mar. Se sintetizan según la fase del ciclo, y su función es activar a las CDK. Una vez que cumplen con esta tarea, sus niveles disminuyen rápido. Existen varios tipos de ciclinas: A, B, C, D, E, F, G, H, K y T. Estas proteínas contienen una región relativamente conservada conocida como *cyclin box*, de aproximadamente 150 aminoácidos, la cual es responsable de la unión y activación de las CDK. Las mutaciones en este dominio inhiben tanto la unión como la activación.

Las ciclinas C, D y E (también llamadas ciclinas G1) tienen una vida corta y funcionan principalmente durante el periodo G1 y en la transición de G1 a S, siendo destruidas por la vía de la ubiquitina, la cual es ATP dependiente e implica la unión covalente de moléculas de ubiquitina a los sustratos diana. Las proteínas modificadas de esta manera son reconocidas y degradadas por el proteosoma. La proteólisis mediada por la proteína ubiquitina tiene gran importancia en el control del ciclo celular, porque la irreversibilidad de este proceso confiere una fuerte direccionalidad al ciclo celular, obligándolo a seguir hacia delante en varias etapas críticas.

La síntesis de ciclina D (D1, D2, D3) está inducida por factores de crecimiento. Cuando se expresa de manera constante, sin la necesidad de dichos factores, las células pueden mantenerse en un ciclo de división constante. La ciclina D es considerada un oncogén;

aunque por sí misma no es capaz de transformar una célula normal en cancerosa, pero colabora con otros oncogenes.

Las ciclinas A y B son ciclinas mitóticas que permanecen estables durante la interfaz, pero son rápidamente proteolizadas durante la mitosis, por la vía dependiente de la ubiquitina. Las mutaciones en la ciclina A provocan la inhibición del inicio de la mitosis, deteniendo el ciclo en el periodo G2.

Respecto a las ciclinas F, G y H, parece ser que la ciclina F actúa en la transición G2-M; la ciclina G actúa en respuesta al daño del ADN y la ciclina H, forma complejos con la CDK7, para producir una enzima quinasa activante dependiente de ciclina que está implicada en la activación de las quinasas CDC2 y CDK2.

## Quinasas dependientes de ciclinas

Las quinasas dependientes de ciclinas, conocidas por sus siglas CDK, ya identificadas en el texto, se expresan de forma constitutiva durante el ciclo celular, aunque en forma inactiva. Al ser fosforiladas por las ciclinas (formando los complejos ciclina/CDK) se activan y son las encargadas de conducir a la célula por los diferentes periodos del ciclo, fosforilando proteínas necesarias o críticas para que la célula progrese a la siguiente fase. Existen varios tipos: CDC2 (también llamada CDK1, p34 o MPF, -factor promotor de la fase M-), CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

Las CDK4, CDK5 y CDK6 forman complejos con las ciclinas de la familia D y funcionan durante la fase G0/G1 del ciclo. Algunos autores plantean que se unen a CDK4, especialmente durante un periodo muy concreto, el final de la fase G1 y el inicio de la fase S. Una de las funciones de los complejos ciclina D/CDK4 es fosforilar la proteína Rb (denominada así porque se descubrió al estudiar el retinoblastoma) y activar así la expresión de genes necesarios para la entrada en el periodo S.

Aunque la CDK2 se une también a miembros de la familia de la ciclina D, lo hace con mayor frecuencia con las ciclinas A y E, y están implicados en el inicio del periodo S, es decir, en la replicación del ADN. El complejo ciclina A/CDK2 parece tener una función en el control de la elongación de la síntesis de ADN. La CDK7 se asocia con la ciclina H para fosforilar tanto a la CDC2 como a la CDK2.

La CDC2 (CDK1) se asocia a las ciclinas mitóticas A y B. Los complejos ciclinas B/CDC2 son los más importantes, pues son activados muy rápido durante la mitosis y se asocian al huso acromático durante la metafase. La ciclina B se degrada en la transición de metafase a anafase provocando la inactivación de la CDC2. Este hecho marca la terminación de la mitosis, pues se ha observado que mutaciones en las ciclinas B, que evitan su degradación, bloquean las células en esta etapa del ciclo celular. Parece ser que el punto de control M controla la degradación de la ciclina B1. Se han descrito otras funciones para las ciclinas y CDK como son la regulación de la transcripción, la reparación del ADN, la diferenciación y la apoptosis. Por ejemplo, diferentes complejos ciclina/CDK, como ciclina C/CDK8, ciclina T/CDK y ciclina H/CDK7, son componentes de la maquinaria basal de la transcripción.

También la ciclina K forma un complejo con la ARN polimerasa II a través de la activación de una CDK que no se ha identificado.

## Fosfoproteínas fosfatasa

Las fosfoproteínas fosfatasa son proteínas que actúan fosforilándose y desfosforilándose por intermedio de los complejos ciclinas/CDK, y de esta forma determinan el paso de la célula de una fase a otra del ciclo. Las fosfoproteínas fosfatasa (críticas) pertenecen a la familia génica CDC 25, descubierta por Leland Harwell y Paul Nurse en la década de 1970 en levaduras. En los humanos se han descrito tres proteínas de esta familia: CDC25A, CDC25B y CDC25C. Las dos primeras se expresan durante la fase G1 y en la transición hacia la fase S; y la última es la isoforma mitótica.

Existe una actividad fosfatasa asociada a la quinasa, denominada fosfatasa asociada a la quinasa (KAP, del inglés *kinase associated phosphatase*), que se encarga de catalizar la hidrólisis del enlace éster fosfórico en la posición T160. Para que esta reacción se realice, la CDK debe estar libre, pues la ciclina inhibe la actividad enzimática de la fosfatasa asociada a la quinasa, o bien tanto la ciclina como la fosfatasa se unen a la CDK por el mismo sitio.

Para que ocurra la desfosforilación de los sitios inhibitorios, las fosfatasa de la familia CDC25 deben estar presentes catalizando la reacción. Estas proteínas se fosforilan para activarse; por ejemplo, la CDC25A debe ser fosforilada y activada por el complejo ciclina E/CDK2 para que se inicie el periodo S del ciclo celular. En las desfosforilaciones, además, parecen estar implicadas otras proteínas fosfatasa inespecíficas como son las de tipo 1A y 2A.

## Inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas

Estas proteínas inhibitorias de las CDK están implicadas en la parada del ciclo celular en respuesta a varias señales antiproliferativas, como privación de factores de crecimiento, citoquinas, daño en el ADN, entre otras. Existen dos familias de inhibidores: ICDK, también denominada familia KIP/CIP que inhiben a todas las CDK y en las que se incluyen las proteínas (p21, p27, p57); y las INK4 (p14, p15, p16, p18, p19), que inhiben selectivamente a las CDK4 y CDK6.

La familia KIP/CIP interactúa e inhibe la actividad quinasa de los complejos ciclina E/CDK2, ciclina D/CDK4, ciclina D/CDK6, ciclina A/CDK2 y ciclina B/CDC2, y actúan a lo largo del ciclo celular. La proteína p21 (denominada también Cip I, WAF1) fue el primer miembro aislado de la familia, gracias a su capacidad para interactuar con CDK2, aunque puede inhibir otros complejos como los que incluyen la CDK4. Además, p21 también puede unirse al antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), una subunidad de la enzima ADN polimerasa, e inhibir directamente la síntesis de ADN. El gen *p21* fue clonado como un gen inducido por la proteína p53 (supresora tumoral). Cuando el ADN sufre una alteración, se incrementa la concentración y la actividad de la proteína p53. Al activarse p53, se estimula la

transcripción del gen que codifica la proteína p21. La proteína p21 bloquea el ciclo celular en la transición G1-S, uniéndose a los complejos ciclina D/CDK4 y ciclina E/CDK2, responsables de conducir a la célula al periodo S. Esta detención del ciclo celular permite a la célula reparar el ADN dañado antes de replicarse, para evitar así que se perpetúe el daño. El gen *p21* fue aislado como un gen que se acumula en células próximas a la senescencia, sugiriendo que esta proteína puede jugar un papel importante en este proceso celular.

La proteína p27 media señales inhibitoras del crecimiento, como lo son la del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ) y la inhibición por contacto. Se ha observado que ratones que carecen de esta proteína, son anormalmente grandes, con hiperplasia en diferentes órganos.

Las proteínas p21 y p27 tienen una expresión ubicua; es decir, que se encuentran en todos los tipos celulares. Sin embargo, la proteína p57 tiene una ruta de expresión tejido-específica, lo que sugiere un papel especializado en el control de ciclo celular.

La familia INK4 tiene cinco proteínas, p14, p15 (INK4B), p16 (INK4A), p18 (INK4C) y p19 (INK4D), todas estas inhiben selectivamente los complejos ciclina D/CDK4 y D/CDK6 los cuales están implicados en el control del periodo G1. A diferencia de la familia KIP/CIP, que se une a complejos ciclina/CDK, la familia INK4 se une a subunidades monoméricas, y su mecanismo de acción consiste en competir con las ciclinas por las subunidades catalíticas CDK.

La proteína p16 parece tener un único papel en la regulación del estado de la proteína Rb. Ambos genes (*Rb* y *p16*) están alterados en muchos tumores humanos. Aunque existe una fuerte homología entre las proteínas p16 y p15; sin embargo, parecen desempeñar funciones biológicas diferentes. El nivel de la proteína p15, no parece estar afectado por la proteína Rb, aunque es inducido por un factor inhibidor del crecimiento como es el TGF $\beta$ .

Las proteínas p18 y p19 también responden a estímulos extracelulares. Algunos tipos de células tratadas con el interferón presentan alteración de la expresión de p18. La interleuquina-6 induce la expresión de las proteínas p16 y p18 en células hematopoyéticas, y se correlaciona con la detención del ciclo celular en el periodo G1 y diferenciación terminal.

Además de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, existen otros reguladores negativos del ciclo celular que son los formados por los productos de los genes supresores de tumores *p53* y *Rb*, que pueden interactuar y modular las actividades de los complejos ciclina/CDK.

## Sistema de la ubiquitina y el proteasoma

Este sistema de la ubiquitina y el proteasoma es el encargado de destruir proteínas, lo cual ocurre en dos etapas: durante la primera, la ubiquitina se une a un residuo de lisina de la proteína que debe ser degradada; y en la segunda etapa, la proteína marcada con la ubiquitina es degradada por el proteasoma.

Existen dos complejos multiproteínicos encargados de marcar proteínas con ubiquitina, interviniendo de esta forma en la regulación del ciclo celular: el complejo SCF, el cual

debe su nombre a tres de sus componentes, una proteína asociada a la quinasa de la fase S, Skp1 (*S-phase kinase associated protein 1*), un miembro de la familia de las culinas (culina-1) y otro, de la familia de proteínas con motivo F y el complejo promotor de anafase denominado APC.

El complejo SCF actúa desde mediado el periodo G1 hasta el inicio de la mitosis, pero requiere que las proteínas sean fosforiladas previamente. El complejo APC actúa durante el resto del ciclo celular, y su función es eliminar las proteínas cuya función haya finalizado. La acción coordinada y consecutiva de ambos permite que la célula progrese por las diferentes etapas de su ciclo celular.

## El cáncer

El cáncer es una enfermedad compleja que no obedece a un defecto básico simple, en la que están implicados diversos mecanismos que involucran a varios genes.

Algunos autores consideran que el cáncer es un conjunto de enfermedades, debido a que el comportamiento de la afección en cuanto a edad de aparición, la tasa de crecimiento tumoral, la capacidad invasiva, la evolución y la respuesta al tratamiento varía considerablemente de un paciente a otro. Sin embargo, esas variaciones pueden atribuirse a la individualidad genética/epigenética de los afectados, en estrecha relación con los factores ambientales y estilos de vida.

Desde el punto de vista etiológico, el cáncer se considera una enfermedad multifactorial; pues, para que se desencadene la transformación maligna de una célula, primero debe haber fallado una impresionante serie de sistemas protectores de la célula que involucran a los genes, al epigenoma y al ambiente intra- y extracelular. Por lo tanto, en la etiología de esta enfermedad común se involucran factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

## Factores genéticos

Los genes relacionados con la carcinogénesis constituyen las dianas principales del cáncer. Estos genes se involucran, de una u otra forma, en la transformación maligna de una célula y han sido agrupados en cuatro tipos: protooncogenes, genes supresores de tumores, genes reparadores del ADN y genes de la apoptosis.

### Protooncogenes

Francis Peyton Rous, en 1910, hizo notar por primera vez la implicación entre virus y cáncer, y demostró que un agente filtrable (virus) era capaz de inducir cáncer en aves. Su trabajo fue reconocido, 56 años después, con el Premio Nobel.

Los retrovirus poseen genomas basados en ARN, y se replican por medio de la síntesis intermediaria de ADN en las células infectadas. Los oncogenes que portan dichos virus tienen alta homología con genes muy parecidos en las células animales y que han recibido

el nombre de protooncogenes. Se han podido identificar varios retrovirus responsables de la transformación maligna de muchas especies, incluyendo la humana. En la actualidad se conoce un gran número de protooncogenes, cuya participación en el control del crecimiento celular resulta muy compleja, pues pueden, incluso, interactuar entre estos.

De tal forma, se puede definir a los protooncogenes como genes que estimulan el crecimiento y desarrollo normales; es decir, genes cuyos productos proteicos normalmente funcionan regulando de forma positiva el ciclo celular; y que pueden transformarse en oncogenes por diferentes mecanismos. Por tanto, atendiendo a su función, las proteínas que estos codifican se clasifican en:

- Factores de crecimiento: Son proteínas que actúan por medio de receptores y promueven la división celular. La transformación de un protooncogén en oncogén puede implicar, incluso, la expresión de estas proteínas en tejidos donde normalmente no se expresan; por ejemplo, el gen que codifica al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con *locus* 22q12, al transformarse a oncogén *v-sis*, produce gliomas.
- Receptores de los factores de crecimiento: Son proteínas que se localizan en la membrana celular, capaces de unirse a los factores de crecimiento y transducir, mediante transformaciones electroquímicas, señales mitogénicas hacia el interior de las células promoviendo de este modo la división celular. Los cambios electroquímicos y estructurales en estas proteínas, debidos a mutaciones en los genes que las codifican, favorecen el desarrollo de tumores, al estimular la señal de replicación celular. Un ejemplo conocido es el gen *c-erb-B2*, que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual, al transformarse en el oncogén *v-erbB*, produce un cambio estructural y electroquímico en dicho receptor que envía una señal mitogénica al interior de la célula estimulando de esta forma el desarrollo de tumores cerebrales infantiles y cáncer de pulmón.
- Quinasas: Son proteínas encargadas de la activación de otras proteínas asociadas por medio de fosforilación; también, pueden ser activadas por otras proteínas constituyendo complejos proteicos que hacen avanzar a la célula en el ciclo celular (complejos ciclinas/CDK). Cambios estructurales en estas proteínas, debidos a mutaciones en los genes que las codifican, pueden afectar su función normal y modificar la cascada de transducción de señales intracelular, provocando el crecimiento celular descontrolado. Por ejemplo, es conocida la participación de la *CDK4* en la producción de algunos tumores de la cabeza y el cuello, el pulmón, gliomas, tumores gastrointestinales, de testículo, así como de ovario, endometrio, leucemias y osteosarcomas.
- Transductores de señales: Estas moléculas proteicas transfieren información en el interior de la célula. Los cambios en la estructura, localización o cantidad de estas causan un fallo en la transmisión normal de las señales que determinan la función celular. Los productos proteicos de los oncogenes *H-RAS*, con *locus* 11p15; *K-RAS*, localizado en 12p12, y *Abl* en 9q34, funcionan como transductores de señales alterados. El oncogén *H-RAS* está relacionado con el cáncer de colon, de páncreas y de pulmón; el *K-RAS* con el melanoma y el carcinoma de tiroides; y el *Abl*, con la leucemia no linfoblástica crónica y la leucemia no linfoblástica aguda.

- Proteínas nucleares y factores transcripcionales: Son proteínas encargadas de la regulación de la expresión genética. Los protooncogenes N-myc, localizados en 2p24; MYB, con *locus* 6q22; y Fos, con localización 14q24, codifican factores de transcripción del crecimiento celular normal. Su transformación ha sido relacionada con tumores como el neuroblastoma y el carcinoma de pulmón el primero; el melanoma, el linfoma y la leucemia, el segundo; y con el osteosarcoma, el tercero.

En cuanto a los mecanismos de transformación de los protooncogenes en oncogenes se puede decir que un oncogén se define como un protooncogén transformado o sobreexpresado que afecta el crecimiento y el desarrollo normales, y puede dar lugar a una transformación maligna de la célula. La secuencia de bases de los protooncogenes puede alterarse por muchas vías y resultar en la pérdida del control de los mecanismos que rigen el crecimiento normal de las células y producir proliferación incontrolada, transformándolas en células tumorales. Otras veces, no existen cambios en dicha secuencia, pero existe sobreexpresión del producto proteico debida a cambios en el epigenoma. Estas alteraciones pueden ser resumidas en: amplificación genética, otras alteraciones cromosómicas, mutaciones puntuales e inserción viral.

**Amplificación genética.** Es el incremento en el número de copias de un gen o grupos de genes modificando su función. Ocurre por reduplicación de fragmentos cromosómicos de diferentes tamaños. Las amplificaciones génicas pueden observarse microscópicamente como dos tipos de anormalidades en el cariotipo: los minúsculos dobles o la presencia de un bandeado cromosómico anormal. Los primeros son minicromosomas formados a partir del propio ADN amplificado y carecen de centrómeros, por lo que son muy inestables y no se transmiten durante la división celular. La segunda alteración, cuando la región de ADN amplificado permanece en el cromosoma ocasiona cambios en el patrón de bandeado claro-oscuro característico de cada cromosoma; se observa como una región de tinción homogénea, y se puede transmitir de manera estable durante la división celular (Fig. 1.3). Por tanto, la expresión incrementada de genes confiere una ventaja de crecimiento a las células tumorales, justificando la alta frecuencia de procesos de amplificación génica en tumores. Entre los protooncogenes que sufren esta alteración están: *NMYC*, *LMYC*, *CMYC* y *ERBB2/HER2*. La amplificación génica es frecuente en tumores resistentes a la quimioterapia. Se ha observado en tumores como neuroblastomas, carcinomas de pulmón y carcinomas de mama. En el caso particular del neuroblastoma, el oncogén *C-MYC* se ha encontrado amplificado unas 300 veces.

**Otras alteraciones cromosómicas.** La translocación de segmentos completos de un cromosoma a otro provoca cambios en la posición de los oncogenes dentro del genoma humano, lo que puede alterar su función. La tabla 1.1 muestra algunas translocaciones asociadas a neoplasias.



**Tabla 1.1.** Algunas translocaciones asociadas a neoplasias

Neoplasia	Genes involucrados	Locus	Marcador citogenético
Leucemia no linfoblástica crónica	<i>ABL</i> <i>BCR</i>	9q34.1 22q11	t(9;22)(q31,q11)
Leucemia no linfoblástica aguda, mielodisplasia	<i>AML1</i> <i>EAP</i> <i>EVI1</i>	21q22 3q26 3q26	t(3;21)(q26,q22)
Melanoma	<i>ATF1</i> <i>EWS</i>	12q13 22q12	t(12;22)(q13,q12)
Linfoma	<i>BCL1</i> <i>IgH</i>	11q13.3 14q32	t(11;14)(q13,q32)
Linfoma folicular	<i>BCL2</i> <i>IgH</i>	18q21.3 14q32	t(14;18)(q32,q21)
LLC de células B	<i>BCL3</i> <i>IgH</i>	19q13.1 14q32	t(14;19)(q32,q13)
Sarcoma de Ewing	<i>ERG</i> <i>EWS</i>	21q22.3 22q12	t(22;21)(q12,q22)
Sarcoma de Ewing	<i>FLI1</i> <i>EWS</i>	11q24 22q12	t(11;22)(q24,q12)
LAL	<i>LCK</i> <i>TCRB</i>	1p34 7q35	t(1;7)(p34,q35)
LAL	<i>MLL/ALL1/HRX</i>	11q23	t(4;11)(p21,q23)
LB	<i>MYC</i>	8q21	t(8;14)(q24,q32)
LAL	<i>TAN1</i>	9q34	t(7;9)(q34,q34)
Tumor dermoepitelial de células pequeñas	<i>WT1</i> <i>EWS</i>	11p13 22q12	t(11;22)(q13,q12)
Liposarcoma mixoide	<i>TLS/FUS</i> <i>CHOP</i>	16p11 12q13	t(11;22)(q13,q12)
Rabdomiosarcoma alveolar	<i>PAX3</i> <i>FKHR/ALV</i>	2q35 13q14	t(2;13)(q35,q14)
Rabdomiosarcoma alveolar	<i>PAX7</i> <i>KHR/ALV</i>	1p36 13q14	t(1;13)(p36,q14)
Carcinoma papilar de tiroides	<i>RET</i>	10q11.2	t(10;17)(q11.2,q23)

Leyenda: LLC: leucemia linfoblástica crónica; LAL: leucemia linfoblástica aguda; LB: linfoma de Burkitt.

El caso de la leucemia granulocítica crónica implica la translocación del oncogén *C-ABL*, desde el cromosoma 9 al cromosoma 22 en una región denominada clúster de interrupción llamada BCR por sus siglas en inglés (*breakpoint cluster region*), la cual después es

retranslocada al cromosoma 9 (Fig. 1.4). La proteína codificada por el producto génico resultante de la translocación (*BCR-ABL*) llamada p120, posee actividad quinasa.

Además, algunas enfermedades causadas por aberraciones cromosómicas que involucran a oncogenes, muestran predisposición para padecer cáncer. En la tabla 1.2 se muestran estas enfermedades.

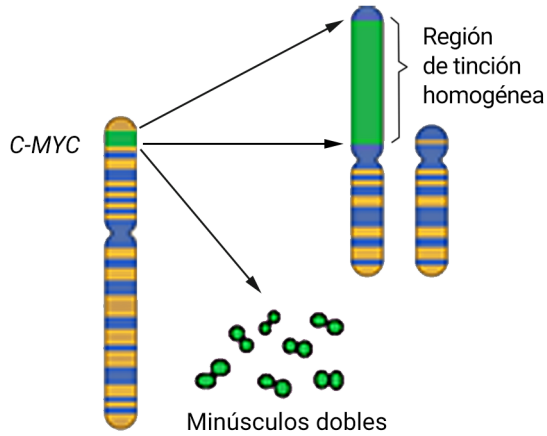


Fig. 1.3. Amplificación génica.

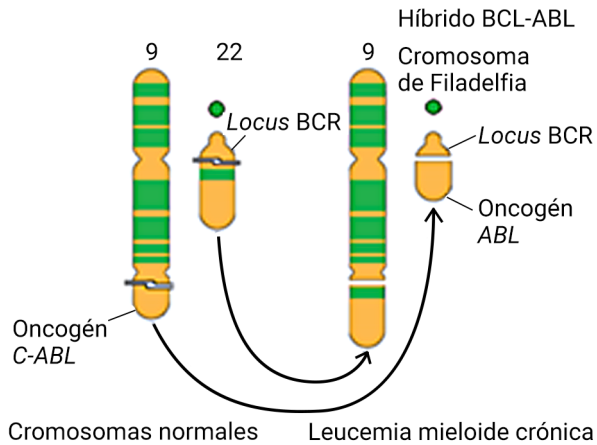


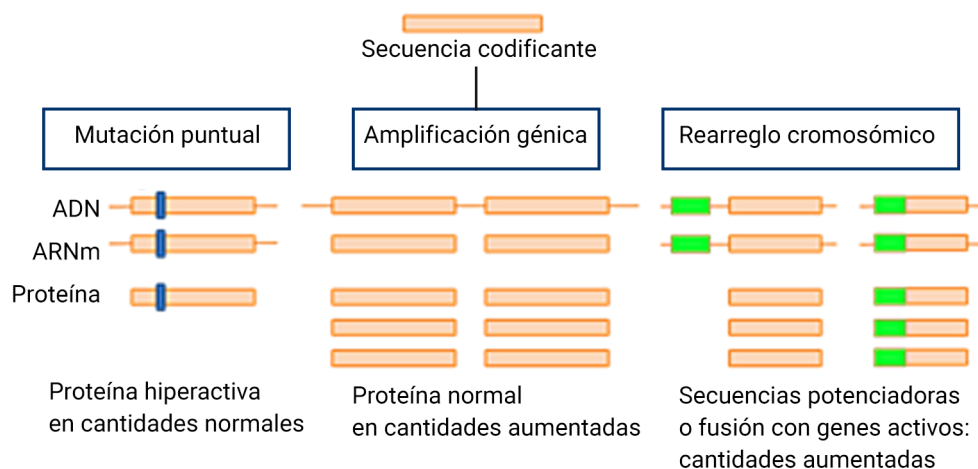
Fig. 1.4. Translocación 9/22: Formación del cromosoma de Filadelfia en la leucemia mieloide crónica.

**Tabla 1.2.** Enfermedades cromosómicas que predisponen a padecer cáncer

Enfermedad cromosómica	Aberración cromosómica	Tipo de cáncer
Síndrome de Down	Trisomía 21	Leucemia linfoblástica aguda
Síndrome de Patau	Trisomía 13	Leucemia aguda y crónica
Síndrome de Klinefelter	Trisomía gonosómica (47 XXY)	Leucemia aguda, cáncer de mama
Monosomía parcial 13q	del 13q14	Retinoblastoma
Monosomía parcial 10q	del 10q11.2	Neoplasia endocrina múltiple
Translocación 8;14	t(8;14)	Linfoma no Hodgkin
Síndrome WARG* (síndrome de genes contiguos)	del 11p13, que involucra los genes AN2, que produce aniridia y WT1, que causa tumor de Wilms	Tumor de Wilms

\*Síndrome WARG, caracterizado por un complejo de anomalías congénitas del desarrollo, discapacidad intelectual y un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms.

**Mutaciones puntuales.** Los cambios en una base de la secuencia de ADN de los protooncogenes pueden localizarse en la región estructural o exoma y alterar directamente al producto proteico (Fig. 1.5). Se han reportado mutaciones puntuales en los genes para RAS (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) asociados al cáncer; por ejemplo, en el 85 % de los carcinomas pancreáticos y en el 50 % de los carcinomas de colon.



**Fig. 1.5.** Algunos mecanismos de transformación de los protooncogenes en oncogenes.

**Inserción viral.** Las funciones normales de los protooncogenes pueden alterarse por la inserción de elementos virales. Un ejemplo bien conocido es el caso del virus de la hepatitis B, el cual, siendo un virus de ADN, se replica independientemente del genoma del huésped y su inserción puede activar al gen *N-myc*. Los oncovirus causan tumores mediante dos mecanismos que pueden ocurrir de manera simultánea, estos consisten en lo siguiente:

- Mecanismo de inserción de genes transformantes virales, en el cual se incorporan en el genoma celular genes transformantes de origen viral, originando proteínas transformantes codificadas por los virus y que son la causa de la transformación maligna.
- Mecanismo de transducción, por el cual el ADN de una célula normal pasa a un virus incorporándose a su genoma; este virus, al infectar a otra célula, introduce el segmento de ADN transducido en el genoma de la célula, comportándose como un oncogén e induciendo la proliferación celular.

**Sobreexpresión del producto proteico por modificaciones epigenéticas.** Entre las modificaciones epigenéticas relacionadas con la activación de oncogenes están las que suceden en las histonas (acetilación-desacetilación de lisinas en las histonas), las cuales se correlacionan con accesibilidad de la cromatina y la transcripción sin regulación de protooncogenes, lo que provoca crecimiento celular incontrolado. Otro cambio involucrado es la hipometilación en los promotores de los protooncogenes, lo que provoca sobreexpresión de estos al permitir la exposición constante de las regiones promotoras a los factores de transcripción y a la ARN polimerasa, desregulando el crecimiento normal.

En la tabla 1.3 se resumen los mecanismos de activación, funciones y niveles de actuación celular de algunos oncogenes, así como ejemplos de neoplasias donde se ha observado su función alterada.

**Tabla 1.3.** Oncogenes: función, nivel de actuación celular y mecanismo de activación

Oncogén	Función	Nivel de actuación	Mecanismo de activación	Neoplasias
<i>AKT1</i>	Quinasa de serina/treonina	Citoplasma	Amplificación génica	CA estómago
<i>AKT2</i>	Quinasa de serina/treonina	Citoplasma	Amplificación génica	CA pulmón, colorrectal y melanoma
<i>MYB</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Amplificación génica	LMA, CA colon y melanoma
<i>C-MYC</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Amplificación génica	CA mama, colon, estómago y pulmón
<i>L-MYC</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Amplificación génica	CA pulmón y vejiga

Oncogén	Función	Nivel de actuación	Mecanismo de activación	Neoplasias
<i>N-MYC</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Amplificación génica y activación por inserción viral	Neuroblastoma y CA pulmón
<i>WNT1</i>	Factor de crecimiento	Cara externa de la membrana celular	Amplificación génica	Retinoblastoma
<i>REL</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Amplificación génica y redistribución	Linfomas
<i>BRAF</i>	Quinasa de serina/treonina	Citoplasma	Mutación puntual	Melanoma, CA pulmón y colorrectal
<i>CTNNB1</i>	Transducción de señales	Citoplasma	Mutación puntual	CA colon, próstata, piel y melanoma
<i>H-RAS</i>	GTPasa	Cara interna de la membrana celular	Mutación puntual	CA colon, pulmón y páncreas
<i>K-RAS</i>	GTPasa	Cara interna de la membrana celular	Mutación puntual	Melanoma, CA colorrectal y LMA
<i>N-RAS</i>	GTPasa	Cara interna de la membrana celular	Mutación puntual	Carcinomas diversos y melanoma
<i>ERBB2</i>	Receptor de tirosinquinasa	Membrana celular	Mutación puntual y redistribución	CA mama, ovario, estómago y neuroblastoma
<i>MET</i>	Receptor de tirosinquinasa	Membrana celular	Mutación puntual	Osteocarcinomas, CA riñón y gliomas
<i>FOS</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Sobreexpresión génica	Osteosarcoma
<i>JUN</i>	Factor de transcripción	Núcleo	Sobreexpresión génica	CA pulmón
<i>ABL</i>	Quinasa	Citoplasma	Redistribución	LMC

Leyenda: CA: carcinoma; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica.

## Modelos de transformación de los protooncogenes en oncogenes

En cuanto a los modelos de transformación de los protooncogenes en oncogenes, atendiendo a los mecanismos de este proceso se han planteado dos modelos: cuantitativo y cualitativo. Ambos modelos proponen la dominación de mutaciones ganadoras de función, implicando nuevas funciones para el gen y su producto proteico.

**Modelo cuantitativo de transformación de los protooncogenes en oncogenes.** Plantea que la transformación maligna es inducida por el aumento de la cantidad absoluta del

producto proteico del protooncogén o por su expresión en un tipo de célula inapropiado. Por ejemplo, en la inserción viral, un retrovirus se inserta cercano al protooncogén, ocasionando su expresión sin control; como ocurre en el linfoma de Burkitt, por acción del virus de Epstein-Barr. También se incluye en este modelo la amplificación genética, que origina múltiples copias de un gen y, por tanto, de su producto proteico; un ejemplo es la amplificación de genes *MYC*, que causa neuroblastoma.

**Modelo cualitativo de transformación de los protooncogenes en oncogenes.** Plantea la existencia de cambios en la secuencia de bases del protooncogén, que determina la adquisición de nuevas propiedades. Las mutaciones puntuales y las translocaciones cromosómicas son mecanismos de transformación de protooncogenes en oncogenes por modificación en la secuencia de bases de los primeros. Un cambio en las secuencias de bases de un protooncogén *RAS* es responsable de tumores de colon, pulmón y páncreas. Además, las translocaciones cromosómicas pueden ocasionar la inserción del segmento translocado en una región cercana a un protooncogén, dando lugar a genes quiméricos (como ocurre en la leucemia mieloide crónica, con la formación del cromosoma de Filadelfia) o sobreexpresión del gen, como ocurre en el linfoma de Burkitt.

## Genes supresores de tumores

Experimentos en células somáticas, donde la hibridación entre células tumorales y células normales resultó no carcinogénico, permitieron la identificación de genes supresores tumorales. Este hallazgo sugirió la presencia de uno o más genes en las células normales capaces de suprimir el potencial carcinógeno de las células cancerosas. Por ello, la denominación de genes supresores de tumores, porque sus productos proteicos detienen la proliferación celular, aun en presencia de señales anormales, por lo que son reguladores de la proliferación celular y la pérdida o mutación de un alelo no repercute en la función del otro. También, ambos alelos deben estar mutados para inactivar la función del gen. De acuerdo a su función, las proteínas codificadas por estos genes pueden clasificarse en:

- Proteínas que regulan la transcripción y el ciclo celular: La pérdida de estas moléculas, por mutación o silenciamiento genético, resulta esencial para la transformación maligna; entre estas están: p16, Rb, p53, BRCA1 y BRCA2.
- Receptores de la superficie celular: Estos receptores son de dos tipos: receptores de los factores inhibidores del crecimiento, también llamado factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y proteínas que regulan las adherencias celulares (cadherinas).
- Proteínas que regulan la transducción de señales: Entre estas moléculas se encuentran los productos proteicos de los genes *NF1* y *APC*.
- Otras proteínas consideradas supresoras tumorales: En este grupo se señalan las proteínas codificadas por los genes *NF2* y *Von Hippel-Lindau*.

## Pérdida de heterocigosidad constitutiva en genes supresores tumorales

La pérdida de la heterocigosidad constitutiva (LOCH, del inglés: *loss of constitutional heterozygosity*) es un fenómeno característico de la expresión de los genes supresores

de tumores (Fig. 1.6). Se ha descrito en varios tipos de tumores, en los cuales existe una primera mutación que determina un genotipo heterocigótico; y un segundo evento mutacional sobre el gen no mutado, lo cual determina un genotipo homocigótico recesivo. De este modo, se pierde el genotipo heterocigótico y se desarrolla el tumor.

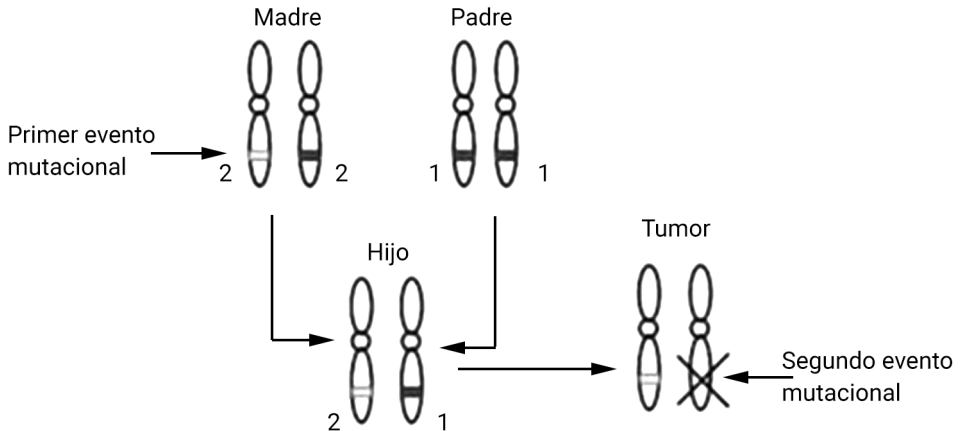


Fig. 1.6. Pérdida de heterocigosidad constitutiva.

La pérdida de heterocigosidad en una célula puede ocurrir por varias razones, estas son:

- Pérdida de un cromosoma completo que contiene un alelo normal, debido a una falla de segregación de los cromosomas durante la mitosis (segregación defectuosa: no disyunción).
- Un intercambio no balanceado de material genético que ocurre en una translocación, resultando en la pérdida de una región cromosómica que contiene el gen normal.
- Por pérdida de un gen normal, al ocurrir una reduplicación del cromosoma restante con un gen anormal, dejando a la célula con dos copias de genes anormales.
- Pérdida de genes normales durante la recombinación mitótica normal o como consecuencia de una mutación de punto en el segundo alelo, conduciendo a la inactivación del gen normal.
- Por reparación defectuosa de un daño en el gen normal.
- Por un daño no reparado en un gen normal.
- Por una metilación inadecuada del alelo normal.

**Hipótesis de dos golpes de Knudson.** La hipótesis de dos golpes de Knudson explica el mecanismo de pérdida de heterocigosidad constitutiva de genes supresores tumorales, en los casos de tumores hereditarios y en los esporádicos. En los casos hereditarios, el primer “golpe” está dado por una mutación heredada de un progenitor y presente en todos los tipos celulares del individuo en cuestión. El segundo “golpe” es un segundo evento mutacional en el gen normal, en un tipo celular específico. Por ejemplo, los individuos con

mutaciones germinales en el gen *Rb* nacen normales, pero tienen una alta predisposición para el cáncer, con preferencia por algún tipo celular o tejido. Frecuentemente (95 % de los que tienen la mutación) desarrollan retinoblastoma si, en algún momento de su vida, sufren una segunda mutación en el gen normal y, si logran curarse, tienen alto riesgo de desarrollar un osteosarcoma. La proteína *Rb* puede ser detectada en todos los tejidos corporales; sin embargo, la pérdida de función de ambos genes tiene una expresión diferente en cada tejido: algunos tipos celulares dependen solo de este gen para regular la proliferación celular, como sucede en los retinoblastos; mientras que otros tejidos pueden utilizar la proteína como amortiguador de la proliferación celular anormal.

En los casos esporádicos, ambos “golpes” (mutaciones) ocurren y están presentes en un solo tipo celular.

En la tabla 1.4 se muestran varios cánceres humanos que exhiben el mecanismo de la pérdida de la heterocigosidad constitutiva.

**Tabla 1.4.** Algunos cánceres humanos que exhiben pérdida de la heterocigosidad constitutiva

Tipo de cáncer	Locus involucrado
Carcinoma de pulmón	3p, 13q, 17p
Carcinoma de mama	1q, 3p, 13q, 17p
Carcinoma colorrectal	5q, 17p, 18p
Carcinoma de vejiga	9q, 11p, 17p
Carcinoma renal	3p
Carcinoma hepatocelular	11p
Carcinoma de tiroides medular	1p
Retinoblastoma	13q
Osteosarcoma	13q, 17p
Tumor de Wilms	11p
Rabdomiosarcoma	11p, 5q, 17p, 18p
Cáncer gástrico	13q
Hepatoblastoma	11p
Meningioma	22q
Neoplasia múltiple endocrina tipo I	11q
Feocromocitoma	1p

## Gen *P53*

Otro gen supresor de tumores es el *p53*, que se localiza en 17p13.1. También conocido como “guardián del genoma”. Las mutaciones somáticas de este gen se encuentran en un alto porcentaje de los cánceres humanos, y también pueden encontrarse mutaciones germinales en algunas familias con el síndrome de Li-Fraumeni; estos individuos tienen un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias a lo largo de su vida.



El fenotipo resultante del gen *p53* mutado y el producto proteico correspondiente responde a uno de los tres eventos siguientes:

- Pérdida de función para regular la transcripción y el ciclo celular.
- Ganancia de una nueva función para promover el crecimiento tumoral.
- Aumento en la inmortalización celular, al perder su función de efector de la apoptosis celular.

La proteína silvestre *p53* tiene una vida media de alrededor de 20 min, mientras que las proteínas resultantes de genes mutados viven horas. La proteína *p53* actúa como factor de transcripción o como activador transcripcional; sin embargo, las variantes mutadas tienen una capacidad reducida o anulada para unirse al ADN. En la condición de inactivación de *p53* se han comprobado cuatro mecanismos:

- Por mutaciones puntuales.
- Por productos oncogénicos virales, como la proteína E6 del virus del papiloma humano (HPV) 16 o 18 en el cáncer cervicouterino.
- Por amplificación génica, como sucede con el gen *mdm2*, observada en varios sarcomas humanos.
- Por localización intracitoplasmática de la proteína *p53*.

En la figura 1.7 se muestra el mecanismo de acción de la proteína *p53*.

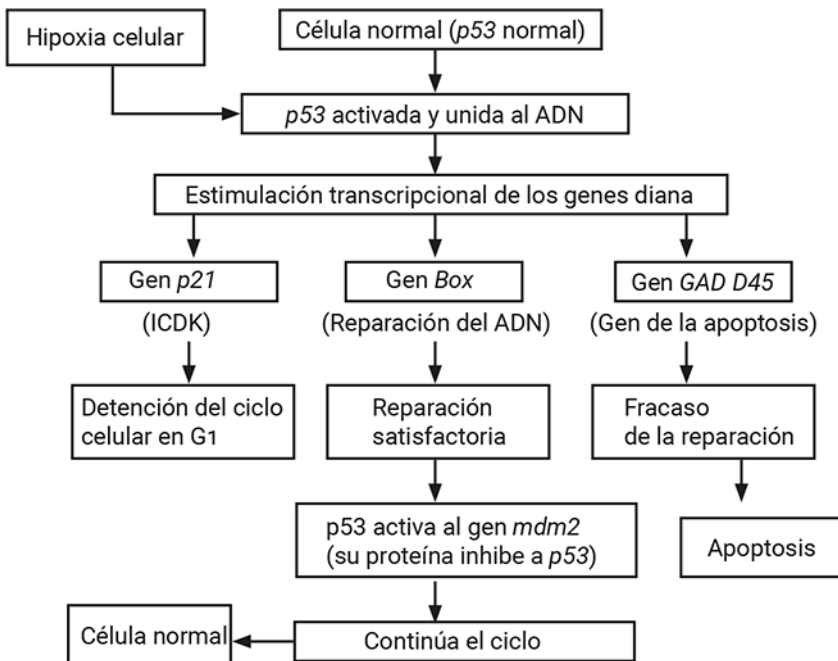


Fig. 1.7. Mecanismo de acción de la proteína *p53*.

En la tabla 1.5 se muestran algunos genes supresores tumorales, así como su *locus* cromosómico, su función y las neoplasias en las que están implicados.

**Tabla 1.5.** Genes supresores tumorales y neoplasias con las que se relacionan

Gen	Locus	Función	Neoplasias
<i>APC</i>	5q21-22	Regula la transducción de señales	Cáncer polipósico adenomatoso de colon
<i>BRCA I</i>	9q31	Regula el ciclo celular (activa los tres puntos de chequeo del ciclo)	Carcinoma de mama y ovario
<i>BRCA II</i>	13q12-13	Regula la transcripción y el ciclo celular	Carcinoma de mama
<i>CMAR/CAR</i>	16q	Regula el ciclo celular	Carcinoma de mama y próstata
<i>DCC</i>	18q21	Adhesión celular	Carcinoma de colon
<i>P53</i>	17p13.1	Inductor de apoptosis (bloquea el ciclo ante daños en el ADN e induce apoptosis)	Más de 50 tipos
<i>Rb</i>	13q14	Supresor tumoral (bloquea el ciclo ante daños en el ADN)	Retinoblastoma, carcinoma de vejiga, pulmón y mama
<i>WT1</i>	11p12	Regula el ciclo celular	Tumor de Wilms
<i>NM23</i>	17q21	Regula el ciclo celular	Neuroblastoma y carcinoma de colon
<i>NF1</i>	17q11.2	Inhibidor del protooncogén RAS	Neurofibrosarcoma, schwannoma, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma y leucemias
<i>NF2</i>	22q12	Oncosupresor relacionado con la unión a proteínas de membrana	Meningioma, astrocitoma, schwannoma
<i>PTEN</i>	10q23	Inhibidor del crecimiento celular	Hamartomas y carcinoma de mama

## Genes reparadores del ADN

Las células deben transmitir a sus descendientes la información contenida en el ADN de manera intacta; sin embargo, los errores de las polimerasas durante la replicación y los daños causados por mutágenos químicos o radiaciones pueden impedirles cumplir ese objetivo. No obstante, las células cuentan con varios sistemas de reparación de daños en el ADN, entre los que se encuentran: el sistema de reparación por escisión (NER) y el sistema de reparación de emparejamientos erróneos (MMR).

El sistema de reparación por escisión es utilizado por la célula para reparar regiones del ADN que contienen modificaciones químicas; por ejemplo, dímeros de timina ocasionados por radiación ultravioleta o bases modificadas por carcinógenos. Los individuos con mutaciones en genes que codifican para proteínas que participan en esta vía de reparación del ADN presentan xeroderma pigmentoso, enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de numerosos tumores de piel en las áreas expuestas al sol. Estos enfermos han heredado un alelo mutado y para desarrollar cáncer deben sufrir una nueva mutación que inactive el gen normal y estar expuestos a la luz ultravioleta que es el agente ambiental que causa los daños en el ADN. La división de células con daños no reparados en el ADN puede conducir a la aparición de cánceres.

Los genes reparadores de emparejamiento, detectan errores del emparejamiento de los pares de bases, que surgen durante el proceso de replicación del ADN o por causas adquiridas, como son las que resultan por efecto de mutágenos. Cuando el alelo normal es mutado, la función del sistema de reparación de emparejamientos erróneos se pierde y la célula acumula mutaciones en otros protooncogenes y genes supresores tumorales. Los defectos en este sistema se encuentran en alrededor del 13 % de los tumores de colon, del endometrio y del estómago, y en menos del 2 % de los demás cánceres. Estas mutaciones generan el fenómeno de inestabilidad de los microsatélites (MSI) o error de replicación (RER), que ocurre en todos los marcadores de microsatélites. Este fenómeno se ha detectado en el síndrome de coli no poliposo hereditario, que lleva al cáncer colorrectal.

## Genes de la apoptosis

La muerte celular programada o apoptosis se define como el mecanismo celular, genéticamente controlado, por el que la célula induce su propia muerte en respuesta a determinados estímulos. La apoptosis puede ser inducida respondiendo a múltiples causas, como un daño en el ADN, una infección por virus u otros microorganismos, por la acción de agentes químicos tóxicos o por acumulación de sustancias de desecho. Existen numerosos factores que intervienen en este mecanismo celular, los cuales pueden ser agrupados como sigue:

- Inductores: Son señales que inducen la apoptosis; entre estas están los genes *Fas* (CD95 o APO-1) y *Fas-L*, gen que codifica el factor de necrosis tumoral (TNF), neurotransmisores, calcio y la falta de factores de crecimiento.
- Efectores: Los efectores son las enzimas caspasas, por lo que los genes involucrados serán: *p53*, *c-myc*, *nur 77*, *erg-1*, *ICE*.
- Inhibidores: Son genes cuyos productos proteicos frenan la apoptosis; ejemplo, *bcl-2* que inhibe la apoptosis mediada por *p53* y *c-myc*.
- Potenciadores: Son genes cuyas proteínas potencian la apoptosis, como ocurre cuando la proteína *bax* se une a la proteína *bcl-2* para suprimir su efecto inhibidor, y permite que se complete la muerte celular.

La apoptosis se desencadena con la presencia de inductores; por ejemplo: el incremento de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) intracelular libre, procedente de orgánulos citoplasmáticos o del espacio extracelular (o de ambos), produce la activación de *p53*, cuyo producto proteico es efector de la muerte celular programada (caspasa apoptótica) y activa, a su vez, al gen *bax*, quien potencia la muerte celular de dos maneras (Fig. 1.8):

- Su producto proteico se une al producto del gen *bcl-2* para suprimir su efecto inhibitor.
- Permeabiliza la membrana mitocondrial, permitiendo la entrada de agua a la mitocondria, la generación de aniones superóxidos y la liberación de más  $\text{Ca}^{++}$ , con lo cual se activan más caspasas y se produce la degradación celular.

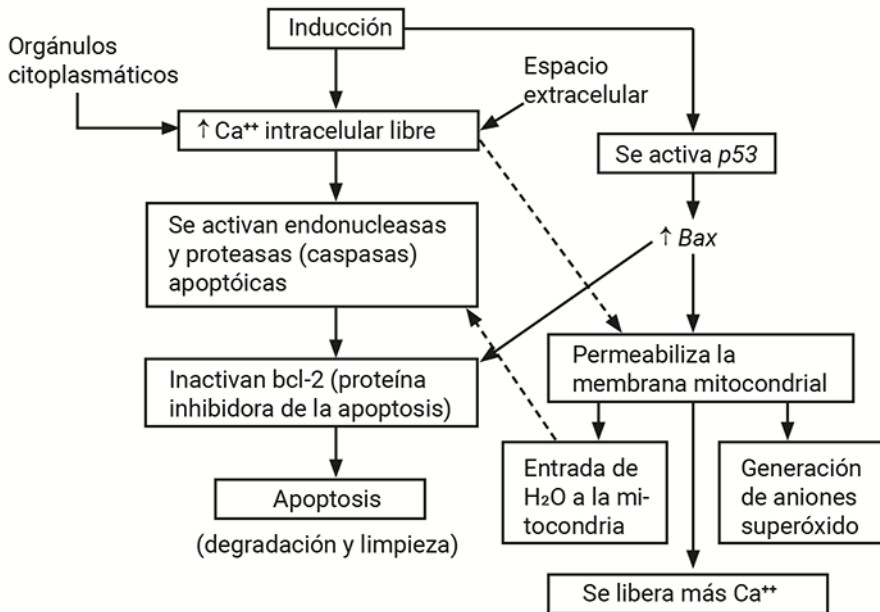


Fig. 1.8. Mecanismo de apoptosis.

## Factores epigenéticos

El patrón epigenético está constituido por proteínas, grupos metilo y otras moléculas que se adhieren a la molécula de ADN. Este patrón no altera la secuencia de bases del material hereditario, se transmite de padres a hijos y parece tener un papel esencial en el desarrollo, el envejecimiento y las enfermedades complejas como el cáncer, la diabetes, la esquizofrenia, los trastornos bipolares y otras.

Las alteraciones epigenéticas consisten en cambios en esas moléculas unidas al ADN que provocan activación incontrolada de oncogenes o silenciamiento de genes supreso-

res tumorales, genes reparadores del ADN o genes de la apoptosis. Los tipos de cambios epigenéticos pueden agruparse como sigue:

- Alteraciones de la estructura de la cromatina mediada por metilación de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG.
- Modificación del patrón de histonas mediante acetilación o metilación.
- Alteraciones ocasionadas por ARN no codificantes (ncARN).

## Metilación del ADN

La metilación de las citosinas en los mamíferos es un proceso bien conservado en las divisiones celulares. El fallo para mantener la información epigenética correcta tiene consecuencias graves para la célula, tales como alteraciones de la expresión génica y apoptosis, lo cual se ha asociado con el cáncer. La metilación del ADN ejerce regulación sobre la expresión génica por dos mecanismos:

- Por interferencia directa en la unión de los factores de transcripción con secuencias blanco, evitando su activación.
- Por la unión de proteínas que reconocen al ADN metilado, conocidas como *methyl-CpG-binding proteins*, las cuales actúan uniendo correpresores y reclutando a las desacetilasas de histonas, provocando la compactación de la cromatina.

En la especie humana ha sido suficientemente documentada la relación entre los cambios de metilación en el ADN y la aparición de tumores. Varias son las evidencias de la activación por hipometilación de genes promotores de crecimiento y el silenciamiento genético por hipermetilación, especialmente en las etapas tempranas de la progresión tumoral. Las células tumorales muestran cambios graduales en el patrón de metilación del ADN. Se observa una hipometilación global (20-60 %), que conlleva una inestabilidad cromosómica y la formación de estructuras cromosómicas anormales; también, se ha reportado que induce activación de oncogenes como el homólogo RAS viral (*r-RAS*), antígeno de melanoma 1 (*MAGE1*) y *PAX2*. La hipometilación por lo general compromete de manera simultánea los dos alelos y conduce a la mayor expresión de los genes; por lo tanto, una mayor cantidad de la enzima metiltransferasa que inhibe la metilación, puede conducir a la mayor expresión de oncogenes. Esta enzima se encuentra elevada en los tejidos tumorales.

Además, las células cancerosas exhiben también hipermetilación local (en las islas CpG) relacionada con genes supresores tumorales. La ausencia de metilación en un islote CpG señala que el sitio de transcripción está activado; pero, contrariamente, en células neoplásicas los islotes CpG se encuentran hipermetilados en las regiones promotoras de algunos genes que participan en la regulación del ciclo celular (*p15*, *p16*, *Rb*), en la reparación del ADN (*BRCA1*, *MGMT*), genes de señalización, involucrados con resistencia a fármacos, con la detoxificación, la apoptosis (*DAPK*, *TMS1*), la diferenciación, la angiogénesis y la metástasis; sin embargo, no ocurre así en regiones fuera de estas zonas.

De este modo, las modificaciones del patrón de metilación repercuten en la estructura de la cromatina, y como resultado ocurre un silenciamiento del gen, pues el factor de transcripción no reconoce al promotor. La figura 1.9 muestra las modificaciones de una zona del ADN por el patrón de metilación, así como sus posibles consecuencias.

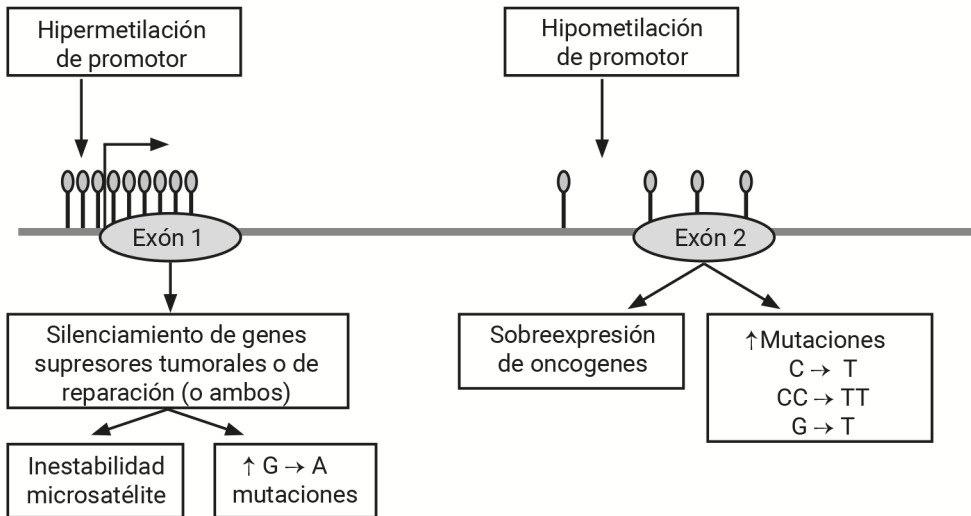


Fig. 1.9. Modificaciones del patrón de metilación y sus consecuencias.

Si el silenciamiento transcripcional ocurre en genes supresores tumorales, se origina la progresión del fenotipo celular tumoral. La inactivación de los genes supresores tumorales mediante hipermetilación es mucho más frecuente que su inactivación por pérdida de los dos alelos (mecanismo LOCH), pero afortunadamente infrecuente. El gen *P161NK4a* es un supresor tumoral con capacidad de desencadenar senescencia replicativa o muerte celular por apoptosis, pero su silenciamiento permite que se acumulen mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas, alteraciones que han sido observadas en linfomas y tumores epiteliales.

Igualmente, el silenciamiento epigenético puede ocurrir en lesiones premalignas e involucrar a genes reparadores del ADN, predisponiendo así a alteraciones en la secuencia del ADN, al no contar con un sistema reparador eficiente. La inactivación por hipermetilación del gen *06-metilguanina-ADNmetiltransferasa*, que en condiciones normales previene el cambio de una guanina por una adenina, se ha observado muy temprano en la aparición del cáncer de colon, desencadenando la acumulación de cambios G por A en genes reguladores como *KRAS* y *p53*.

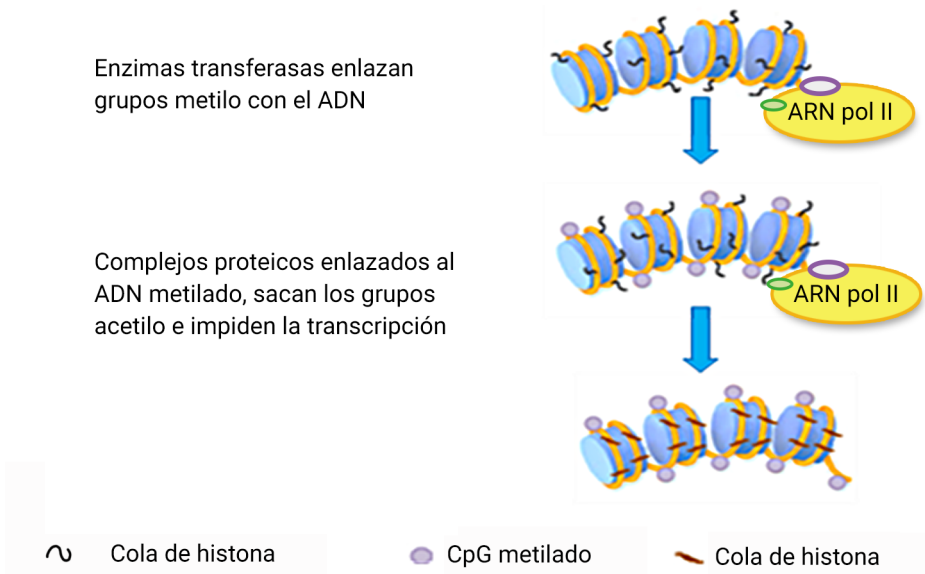
Es importante señalar que durante el proceso de envejecimiento se ha observado una hipometilación generalizada e hipermetilación en zonas localizadas del genoma, por lo que la mayor incidencia de cáncer en individuos adultos y adultos mayores tiene una explicación epigenética.

## Modificación de las histonas

Las histonas que forman parte de los nucleosomas poseen una secuencia de aminoácidos altamente conservada y tienen una función importante en la regulación de la estructura de la cromatina. Esos aminoácidos pueden sufrir modificaciones covalentes por acetilación, metilación y fosforilación de sus residuos mediante enzimas.

En tejidos con lesiones precancerosas y algunos cánceres como linfomas, adenocarcinoma colorrectal y carcinoma escamoso, se ha descrito la pérdida de acetilación en la lisina 16 de la histona H4 (H4K16) y la deficiente trimetilación de la lisina 20 de la misma histona (H4K20). Estas marcas epigenéticas están asociadas a la hipometilación de secuencias repetitivas de ADN. También se ha observado que la acetilación de los extremos aminoterminales de las histonas, en especial la H3 y la H4, inducen un cambio conformacional en la estructura de la cromatina, lo que favorece el inicio de la transcripción de genes supresores de tumores. Por el contrario, la desacetilación o la metilación de las histonas provocan el empaquetamiento de la cromatina y el consiguiente silenciamiento transcripcional.

De este modo, parece existir una interacción entre la modificación de las histonas y la metilación del ADN. Algunos investigadores han planteado que estas modificaciones podrían atraer complejos represivos y generar una configuración de la cromatina que impida la transcripción (Fig. 1.10). Esta alteración en la estructura de la cromatina influye a su vez en la cromatina cercana haciéndola más sensible a la difusión de la metilación



Leyenda: pol II: polimerasa II.

Fig. 1.10. Interacción entre la modificación de histonas y la metilación del ADN.

Para que las enzimas puedan leer y transcribir la información genética, la región de ADN que será copiada debe ser accesible para estas. Pero solo tendrán acceso cuando el ADN, por ejemplo, por acetilación de las colas de las histonas, esté disponible en forma menos compacta en la llamada eucromatina. Esto se debe a que los grupos acetilo que se agregan en forma adicional anulan las cargas positivas de las colas de las histonas. De esta manera, las moléculas de ADN cargadas negativamente no pueden ser neutralizadas de manera adecuada, y se origina una desestabilización de la estructura de la cromatina. La fosforilación de las colas de las histonas también modifica el empaquetamiento de la cromatina mediante cargas negativas adicionales, y facilita la lectura de determinadas regiones de ADN.

En la tabla 1.6 se muestran genes cuya desregulación por modificaciones postranscripcionales de las histonas se ha observado en varios tipos de tumores.

**Tabla 1.6.** Genes desregulados por modificaciones de las histonas en el cáncer

Genes	Función	Histona modificada
<i>TMS1/ASC</i>	Apoptosis/inflamación	H4K16ac
<i>BIM</i>	Angiogénesis	H3K27me3
<i>Vasohibin-1</i>	Angiogénesis	H3K27me3
<i>TGFβ-1</i>	Crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis	H3K27me3
<i>INK4A-ARF</i>	Ciclo celular y apoptosis	H3K27me3
<i>CDKN1C</i>	Ciclo celular y apoptosis	H3K27me3
<i>OCT 4, NANOG</i>	Pluripotencialidad	H3K27me3
<i>CLDN3/4</i>	Adhesión celular	H4K20me3
<i>VEGFR1</i>	Angiogénesis	H3.3K56ac
<i>EPCAM</i>	Adhesión celular	H3K9me3
<i>INK4A</i>	Ciclo celular y apoptosis	H3K9me3
<i>Familia BCL-2, caspasas, p53</i>	Ciclo celular y apoptosis	H3K56ac
<i>MYC</i>	Proliferación celular	H3K4me3
<i>Thrombospondin-1</i>	Angiogénesis y adhesión celular	H3K4me3
<i>Genes HOX</i>	Progresión de leucemia	H3K4me3



<i>BRCA1</i>	Reparación ADN	H3K4me3
<i>N-MYC</i>	Proliferación celular	H3K4me3
<i>CRKL</i>	Proliferación, invasión y apoptosis	H3K4me3
<i>WNT10B</i>	Proliferación celular	H3K4me3
<i>R12</i>	Proliferación celular	H3K4me3
<i>hTERT</i>	Replicación ilimitada	H3K4me3
<i>Ciclina G1</i>	Ciclo celular	H3K4me3
<i>CDK2</i>	Ciclo celular	H3K4me3

## ARN no codificantes

Las pequeñas moléculas de ARN no codificantes desempeñan un importante papel en la estructura y función de la cromatina. Su importancia fue vislumbrada por Andrew Fire y Craig C. Mello, quienes en el año 2006 obtuvieron el Premio Nobel de medicina por su trabajo sobre los ARN pequeños asociados al sistema de interferencia del ARN (ARNi). Este sistema es capaz de fragmentar el ARN en pequeños fragmentos de aproximadamente 21 a 27 nucleótidos, denominados ARN de interferencia pequeños (siRNA, por sus siglas en inglés) y micro-ARN (miRNA). Estas pequeñas moléculas pueden alterar la estabilidad del ARN mensajero (ARNm) o provocar su destrucción alterando el resultado de la síntesis de proteínas; además, interactúan con regiones del genoma pudiendo actuar como supresores tumorales o como oncogenes (Tabla 1.7).

El modo de acción de los siRNAs y miRNAs en la cromatina se debe a su capacidad de interactuar, por una parte, con el ADN por complementariedad de bases; por otra, de interactuar con numerosas proteínas, entre las que se encuentran enzimas modificadoras de las histonas, y componentes de complejos de remodelación de la cromatina. Por esta razón son considerados factores epigenéticos de la carcinogénesis, aunque aún se desconocen muchos aspectos de su función.

**Tabla 1.7.** Algunos tipos de miRNA y su papel en el cáncer

Tipo de miRNA	Actividad	Papel en el cáncer
miR-17-92	Oncogénica (induce la expresión de c-myc)	Sobreexpresado en el linfoma de células B y en el cáncer de pulmón Participa en la angiogénesis tumoral
miR-372 y miR-373	Oncogénica	Sobreexpresado en tumores de células germinales del testículo
miR-21	Oncogénica	Expresado en glioblastomas y cáncer de mama Es un factor antiapoptótico

Tipo de miRNA	Actividad	Papel en el cáncer
miR-155	Oncogénica	Sobreexpresado en el cáncer de mama, colon y pulmón, y en linfomas de células B
miR-146	Oncogénica	Sobreexpresado en el cáncer de mama, páncreas y próstata
miR-127	Supresor tumoral (metilación de ADN y modificaciones de las histonas)	Expresión disminuida en el cáncer de vejiga y próstata Blanco: protooncogén <i>BCL6</i>
miR-15a, miR-16-1	Supresor tumoral	A menudo bajo regulado en las leucemias linfoblásticas crónicas de células B Blanco: <i>BCL2</i>
let 7	Supresor tumoral	Expresión reducida en cáncer de pulmón Se asocia con pobre pronóstico Blanco: <i>RAS</i>
miR-145	Supresor tumoral	Expresión reducida en el cáncer de colon y mama

## Factores ambientales

Los factores ambientales relacionados con la carcinogénesis son numerosos y extensamente abordados en la literatura sobre el tema. En este texto se mencionan los más conocidos. Estos factores se subdividen en tres grupos: físicos, químicos y biológicos. Entre los factores físicos se encuentran las radiaciones solares y las ionizantes. Los factores químicos que por lo común se relacionan con la transformación maligna de la célula pueden afectar de manera directa al ADN o al epigenoma; entre los primeros están: breas y alquitranes, hollín, mostaza azufrada, humo y derivados del tabaco, níquel y sus derivados, asbesto, radón, etc. Los agentes químicos que afectan al epigenoma son diversos: anti-conceptivos orales, estrógenos esteroideos, ciclosporina A y azatioprina. Existe un grupo de carcinógenos químicos identificados en los que no se ha precisado la diana específica, estos son: bebidas alcohólicas, arsénico y sus derivados, benceno, aceites minerales no tratados, entre otros. Como agentes biológicos que causan cáncer se mencionan el parasitismo crónico y los virus; entre estos últimos están los virus de ADN como el papiloma (HPV), Epstein Barr (EBV) y hepatitis B (HBV), y los retrovirus humanos como los virus linfotrópicos de las células T humanas (VLTH) y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSAHV).

Aunque los agentes ambientales antes mencionados resultan ser los tradicionalmente relacionados con el cáncer, desde 1981 William Richard Shaboe Doll y Richard Peto comienzan a referirse a factores dietarios como un factor tan importante como el consumo de cigarrillos, y a que la dieta puede influir un 30 % en el riesgo de desarrollar cáncer. En 2007, la Fundación Mundial para Investigaciones sobre el Cáncer (World Cancer Research

Foundation) establece la importancia de la dieta como un modificador del riesgo de cáncer. En 2012, un estudio EPIC demostró los efectos de la dieta en el cáncer; por ejemplo, diversos nutrientes han sido implicados en el riesgo de cáncer colorrectal, tales como el folato, la vitamina D, la fibra, el butirato y las carnes rojas procesadas o asadas directamente al carbón. Igual, varios estudios han reportado que dietas abundantes en grasas constituyen un factor de riesgo asociado al cáncer de mama.

También, esta compleja enfermedad se ha relacionado a la acción de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual resulta una proteína importante en las reacciones de metilación. El polimorfismo C667T (alanina a valina) en el gen *MTHFR*, provoca una reducción de la actividad enzimática, y está asociado inversamente con la presencia de cáncer colorrectal y leucemia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> o metionina se asocia con un mayor riesgo de cáncer entre los que poseen el genotipo MTHFR TT.

## Inestabilidad genómica y cáncer

La inestabilidad del genoma es el requisito necesario para la progresión tumoral y uno de los requerimientos de la heterogeneidad tumoral, pues garantiza que dos tumores no sean iguales y que en un tumor no todas las células sean genéticamente idénticas. Es frecuente que la inestabilidad genética ocurra al nivel de los cromosomas, denominándose inestabilidad cromosómica. Los tipos de inestabilidad genómica pueden considerarse como:

- Inestabilidad asociada a inadecuada reparación por escisión (NER).
- Inestabilidad de microsátélites (MIN), asociada a mutaciones en los genes encargados de la reparación de emparejamientos erróneos (MMR).
- Inestabilidad cromosómica (CIN).
- Inestabilidad generada por translocaciones.

Al explicar los genes supresores de tumores se hizo referencia a los dos primeros tipos de inestabilidad genómica. Los genes alterados que originan la inestabilidad cromosómica no se conocen del todo, podrían ser los que codifican proteínas implicadas en la condensación de los cromosomas, en la cohesión de las cromátides hermanas, en la formación y función del cinetocoro y del huso, y los genes que controlan el ciclo celular en el paso de metafase a anafase. Como ejemplos de genes involucrados en este tipo de inestabilidad están: el gen *MAD2* en el cáncer de mama y el gen *BUB1* en el cáncer de colon.

Los cromosomas con daños en su ADN, no reparados, pueden segregarse inapropiadamente, porque las cromátides hermanas pueden permanecer conectadas por uniones entre el ADN o ADN-proteínas en el momento de la segregación, motivo por el cual las mutaciones en genes responsables de controlar la integridad de ADN pueden originar inestabilidad cromosómica; como ejemplos de estos genes se pueden mencionar: *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2* y *p53*. Los centrosomas anormales constituyen también causa potencial de inesta-

bilidad cromosómica. La inestabilidad cromosómica lleva con frecuencia a una pérdida de heterocigosidad; la pérdida del alelo materno o paterno es común en los tumores.

Las translocaciones que originan inestabilidad pueden ser simples o complejas. Las translocaciones simples involucran los mismos fragmentos cromosómicos de forma reproducible como ocurre en los linfomas, las leucemias y los sarcomas. Estas alteraciones en la molécula de ADN ocasionan la activación de un oncogén al situarse cercanas a un promotor o al fusionarlo con otro gen; por ejemplo, el cromosoma de Filadelfia de la leucemia mieloide crónica, en el que la región carboxilo terminal del gen *c-abl* en el cromosoma 9 se une a la región amino terminal del gen *BCR* del cromosoma 22. En el caso de las translocaciones complejas no existe un patrón repetitivo en tumores con el mismo origen histológico; con frecuencia, debidas a grandes deleciones, generan pérdidas o ganancias de material genético y también nuevos genes. La ganancia en el número de copias de un gen o grupos de genes puede causar inestabilidad genómica, tal como se explicó en el caso del gen *c-myc* y el neuroblastoma.

## Alteraciones del ciclo celular y cáncer

El cáncer se inicia cuando una célula escapa a la regulación en cualquier fase del ciclo celular y comienza a proliferar de manera descontrolada. La pérdida del control del crecimiento en cualquier fase del ciclo es definitoria para el inicio de la transformación maligna de una célula. Una alteración en las vías del control negativo, puede llevar a un proceso de oncogénesis.

Las ciclinas son proteínas encargadas de activar a las CDK para hacer transitar a la célula por las diferentes fases de su ciclo de vida; por tanto, cuando tienen una ganancia de función por mutación de los genes que las codifican o están sobreexpresadas por defecto de la regulación epigenética, la célula tendrá alterado su ciclo de desarrollo. Así, una mutación en la ciclina D1, que se expresa fuertemente en la retina, causa el desarrollo anómalo de esta y afecta la actividad de la proteína Rb. En muchos tumores de mama y en el desarrollo de la mama durante el embarazo, se da una sobreexpresión de la ciclina D1. Se ha encontrado una relación significativa entre esta sobreexpresión con el aumento en la inestabilidad cromosómica. En el cáncer de estómago, en el de esófago y en otros tipos de cáncer se ha observado incremento de la ciclina D; mientras en el carcinoma hepatocelular, se observa sobreexpresión de las ciclinas A, D1 y E1, y el nivel de la sobreexpresión se relaciona con la agresividad de la enfermedad. En el cáncer cervicouterino se incrementan los niveles de ciclina B, en casos positivos a los virus del papiloma humano

16 o 18 (HPV 16 o 18). El herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi, frecuente en pacientes inmunodeprimidos, codifica una oncoproteína con función de ciclina que desregula el ciclo al actuar sobre la proteína Rb, y los complejos E/CDK2 y A/CDK2.

Los inhibidores de CDK (ICDK) actúan como barrera energética potencial en los complejos ciclinas/CDK para inducir la entrada al ciclo celular. Cuando una mutación ocasiona la pérdida de estas barreras, se reduce la actividad quinasa de las CDK requerida para entrar al ciclo, y entonces ocurre una regulación negativa. Cuando las células que están en G0 regresan a un estado proliferativo, se incrementan los niveles de ciclinas o se disminuyen los inhibidores de CDK o la función de la proteína Rb. De esta forma, las células pueden sufrir una transformación maligna, por la alteración de los inhibidores utilizados por estas, provocada por el daño durante la replicación del ADN como resultado de las mutaciones en los genes supresores tumorales que controlan la estabilidad del genoma. Las mutaciones en las p21 y p27 en tumores son muy poco frecuentes o no se encuentran, y se cree que pueden actuar como supresores al combinarse con otros reguladores negativos. El 80 % de los tumores cervicales muestra sobreexpresión de *c-myc*, debido a que no se origina inhibición del crecimiento por el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que induce la expresión de factores inhibidores del ciclo celular (p15, p21, p27) que son reprimidos por *c-myc*.

La proteína Rb requiere ser fosforilada finalizando el tránsito de la célula por la fase G1, para lograr la activación del factor E2F encargado de hacer avanzar a la célula hacia la fase S de su ciclo vital. Las mutaciones de la proteína Rb en humanos causan tumores en la retina y otros tipos de neoplasias. En la mayoría de los cánceres esporádicos, esta proteína se inactiva por fosforilación, más que por su degradación total, y se incrementa la proliferación celular sin ocasionar apoptosis.

El gen *p53* se ha observado mutado en el 50 % de los cánceres humanos (hígado, piel, pulmón, entre otros); sin embargo, en el otro 50 % se ha observado silenciado. La pérdida de la función de la proteína p53 por mutación o inactivación, conlleva inestabilidad genómica, apoptosis débil y restricción del ciclo celular. Cuando un solo alelo está mutado, procedente del padre o de la madre, el portador tiene una susceptibilidad para enfermar de cáncer de mama, osteosarcoma u otro tipo de tumor, tal es el caso del síndrome de Li-Fraumeni, y el tumor se desarrollará en el tejido en que ocurra la segunda mutación que anule el alelo funcional. En las leucemias mieloides el gen se encuentra silenciado.

En la tabla 1.8 están resumidas las principales alteraciones de reguladores del ciclo celular en diferentes tipos de tumores humanos.

**Tabla 1.8.** Principales alteraciones de reguladores del ciclo celular en tumores humanos

Tumores	Reguladores del CC involucrados	Porcentaje reportado (%)
Tumores de hipófisis	KIP1*, Rb, D1, D3, INK4A	>80
Tumores de cabeza y cuello	KIP1*, P130, CDK4, D1, INK4A	>90
Gliomas y blastomas	KIP1*, E1, INK4A, CDK6, CDK4, Rb	>80
Linfomas	E1*, KIP1*, Rb, CDK6, D1, D2, D6, INK4A y 4B	>90
Tumores de mama	KIP1*, E1*, INK4A, D1, CDK4, P130, Rb, P53	>80
Tumores de pulmón	KIP1*, E1*, P130*, Rb*, INK4B y 4A, D1, CDK4, P53	>90
Tumores de hígado	E1*, KIP1*, Rb, CDK4, D1, INK4B y 4A, P15, CDK2, A, P53	>90
Tumores de páncreas	KIP1*, D3*, D1*, INK4A	>80
Tumores gastrointestinales	KIP1*, E1*, D1, D2, CDK2, CDK4, INK4	>90
Tumores de próstata	Rb*, KIP1*, D1, E1, INK4A	>70
Tumores de testículo y ovario	Rb*, KIP1*, E1*, D1, D2, CDK4	>70
Tumores de endometrio	Rb*, P130*, D1*, KIP1, E1, INK4A, CDK4	>80
Tumores cervicouterinos	B, P15, P21, P27, E2, E6, E7, RB, P53	>80
Tumores de vejiga	KIP1*, E1*, Rb*, D1, INK4A	>70
Leucemias	Rb*, KIP1, E1, D1, INK4B y 4A, CDK4, P53	>90
Melanoma	P130*, P16*, D1, E1	>20
Osteosarcomas	INK4A*, Rb, E1, CDK4, P53	>80
Otros sarcomas	KIP1*, D1, E1, CDK6, INK4A	>90

*Leyenda:* (CC) ciclo celular; (KIP1) inhibidores de quinasas; (A, B, D, E) ciclinas; (INK) inhibidores de quinasas; (CDK) quinasas dependientes de ciclinas; (P130, P15, P16, P21, P27, P53) proteínas inhibidoras del ciclo celular; (\*) Alteración relevante para el pronóstico del tumor.

## Tipos de cáncer según el componente genético

Atendiendo al componente genético, se ha clasificado el cáncer en tres tipos: esporádico, familiar y hereditario. Aproximadamente el 80 % de todos los tipos de cáncer es esporádico, un 15 % es familiar y solo un 5 % se considera hereditario (Fig. 1.11).

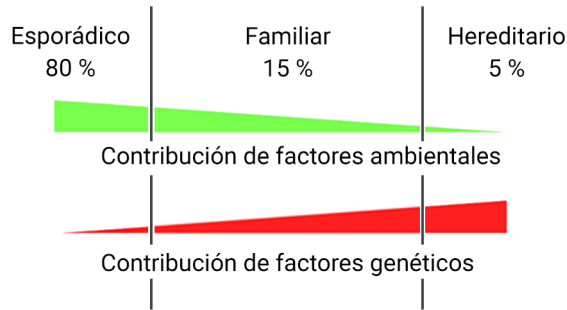


Fig. 1.11. Tipos de cáncer según el componente genético.

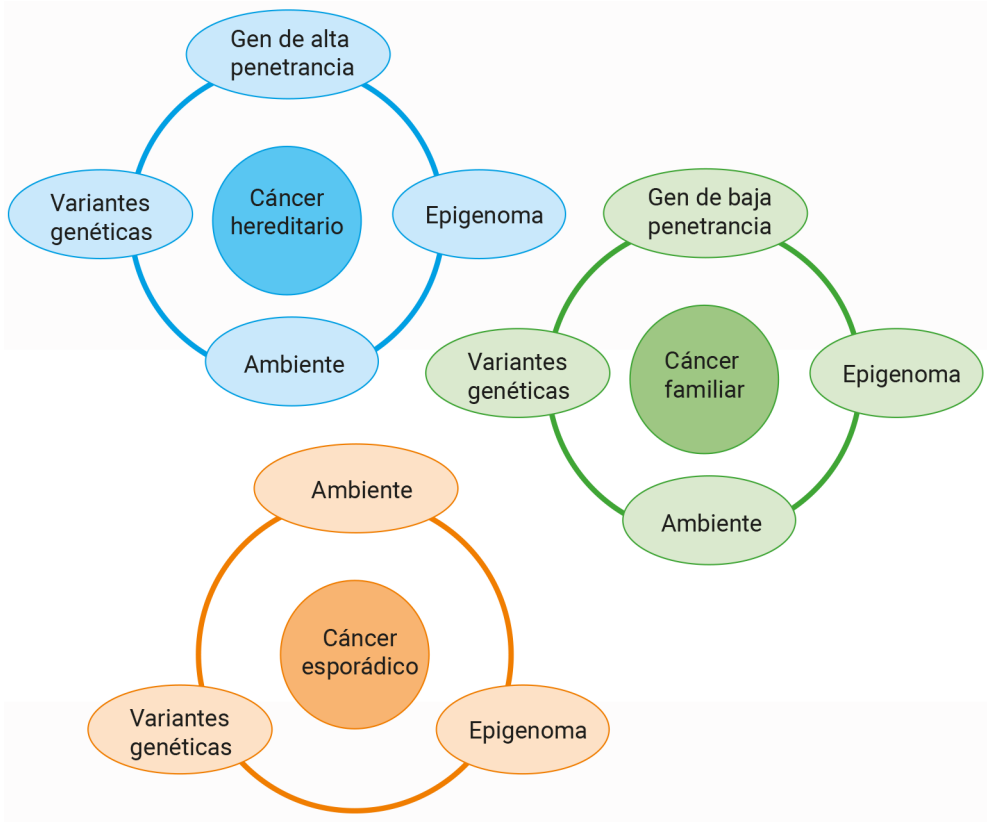
Como puede verse, de alguna u otra manera, todas las formas de cáncer involucran a los genes; ya que, la carcinogénesis, se ocasiona por mutaciones genéticas o por silenciamiento o sobreexpresión de genes. Además, la susceptibilidad a factores ambientales carcinogénicos es de causa genética o predispuesta por variantes genéticas y variaciones epigenéticas (Fig. 1.12).

El cáncer hereditario es aquel en el que se ha heredado un gen mutado con alta penetrancia que predispone al individuo a padecer cáncer. Los genes de alta penetrancia son los que confieren un elevado riesgo relativo de padecer cáncer en los individuos portadores. Se han identificado muchos de estos genes, mediante la aplicación de estudios de ligamiento en familias y clonaje posicional; la mayoría de estos son supresores de tumores.

Los estudios de ligamiento intentan determinar la ubicación cromosómica (*locus*) de un posible gen causante de una enfermedad en relación a uno o más marcadores genéticos. Este método se fundamenta en el principio de cosegregación de *loci* cromosómicos cercanos. A medida que la distancia entre dos *loci* aumenta, es decir, los genes están más separados; entonces la probabilidad de cosegregación disminuye. El método más utilizado en los análisis de ligamiento genético es el Lod Score.

El clonaje posicional es una técnica de la genética inversa, utilizada para ubicar la posición de un gen causante de un fenotipo en estudio. Esta técnica consiste en aislar segmentos de ADN que se superponen parcialmente y se van localizando a lo largo del cromosoma, para identificar un gen candidato.

Por medio de estos estudios se han podido identificar genes implicados en el cáncer de mama y de ovario hereditario (*BRCA1* y *BRCA2*), genes de susceptibilidad al cáncer colorrectal no polipósico (*APC*, *MLH1* y *MSH2*) y el gen causante del melanoma hereditario (*CDKN2A*).



**Fig. 1.12.** Componente genético del cáncer.

Sin embargo, el hecho de haber heredado un gen de alta penetrancia no significa que inexorablemente padecerá la enfermedad; ello dependerá de la actividad o no de otros genes o variantes genéticas (polimorfismos) y de la participación de factores ambientales. Por lo general, el gen mutado heredado es un supresor de tumores, que es recesivo y requiere de la pérdida de la heterocigosidad constitutiva para que se inicie la transformación maligna. Pero aún, esta condición no resulta suficiente, pues se necesita de la inactivación o silenciamiento epigenético de otros genes para que se desarrolle el tumor. Es probable que el carácter dominante de las lesiones en los oncogenes tenga efectos letales e impida subsistir a aquellos fetos que hereden una mutación de este tipo. La susceptibilidad se manifiesta en diferentes individuos de un grupo familiar a través de las generaciones, con un patrón de segregación mendeliana. El cáncer hereditario suele aparecer a edades más tempranas, y el riesgo de desarrollarlo está relacionado con el grado de parentesco. En los individuos predispuestos es frecuente la presencia de tumores de localización multifocal, el desarrollo bilateral de la enfermedad y la asociación de múltiples neoplasias. Las neoplasias que afectan a los miembros de la familia suelen ser del



mismo tipo, pero también pueden encontrarse otros tumores o incluso una agrupación de distintas neoplasias en una misma familia.

El cáncer familiar se refiere a la herencia de varios genes de baja penetrancia, cada uno de estos con pequeño efecto aditivo y de variantes genéticas de moderada penetrancia. Cada una de estas variantes conferiría un incremento moderado del riesgo relativo de padecer la enfermedad. Entre las variantes genéticas de moderada penetrancia se incluyen polimorfismos de nucleótido simple (SNPs, por sus siglas en inglés: *single nucleotide polymorphisms*) de baja frecuencia, variantes subpolimórficas (ejemplo en el gen *APC*) y mutaciones. La detección de este tipo de alelos se ha realizado por medio de la resecuenciación de genes candidatos que codifican proteínas involucradas en las rutas alteradas en individuos portadores de mutaciones de alta penetrancia. Para el cáncer de mama, por ejemplo, se han detectado variantes de moderada penetrancia en los genes *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* y *PALB2*. Estos genes codifican proteínas implicadas en las rutas de *BRCA1* y *BRCA2*; también, el SNP del gen *CASPASE8*, se relaciona con cáncer de mama. Otro ejemplo de variantes de penetrancia moderada se ha visto en la susceptibilidad a desarrollar adenomas colorrectales, donde se han detectado variantes en los genes *AXIN1* y *CTNNB1*, involucrados en la ruta de *APC*. Igual, el SNP del gen *MTHFR* se relaciona con el cáncer de colon. Los SNP se heredan en grupos o bloques que se encuentran estrechamente relacionados en el ADN formando haplotipos.

Los estudios de asociación son los empleados para detectar efectos pequeños de los genes. En este tipo de estudios se compara la frecuencia de una variante genética en individuos con la enfermedad (casos) frente a individuos sin la enfermedad (controles). Se considera una asociación alélica positiva, cuando la distribución de los genotipos difiera en casos y controles. Estos estudios de asociación a gran escala han detectado más de 300 asociaciones relacionadas con 70 enfermedades, entre estas el cáncer.

Utilizando otras técnicas asociadas como la secuenciación del genoma completo y del exoma (secuencia genética restringida a los exones) de los propios tumores, se están caracterizando tanto las mutaciones conductoras (*drivers*), responsables de la transformación oncogénica, como las mutaciones pasajeras (*passengers*), que son cambios que no causan proliferación celular y no contribuyen al desarrollo del cáncer, de diferentes tipos tumorales.

El papel de los factores ambientales adversos en este grupo tiene mayor peso y se requiere rebasar un determinado umbral para que aparezca la enfermedad.

El cáncer esporádico depende de las transformaciones que los factores ambientales puedan desarrollar en el epigenoma que hagan susceptible al genoma para mutar, o bien que se produzca silenciamiento de algunos genes o sobreexpresión de otros; también dependerá de variantes genéticas raras heredadas que puedan hacer al individuo más susceptible a determinados factores ambientales.

De esta manera, como puede observarse, la transformación maligna de una célula siempre depende del ambiente, el cual actúa sobre el epigenoma o el genoma (o en ambos). Además, para que ocurra la expansión clonal que determina el desarrollo de un

tumor, se requiere el fallo de múltiples mecanismos de defensa que involucran a un número importante de genes y variantes genéticas, por lo que el cáncer es considerado una enfermedad compleja, de etiología multifactorial en todos los casos. Pudiera pensarse en una condición especial en la dinámica y estabilidad energética de la molécula de ADN que facilitará modificaciones epigenéticas ante determinadas condiciones del ambiente celular, que condujera al fallo múltiple de genes de protección y sobreexpresión de oncogenes, condición necesaria para el desarrollo de la enfermedad.

## Árbol genealógico en los diferentes tipos de cáncer

El árbol genealógico es la representación esquemática de una familia, el cual se construye a partir de un caso índice o propósito, que es la persona mediante la cual se inicia el estudio familiar.

Cada tipo de cáncer, según el componente genético muestra un árbol genealógico diferente. En el cáncer hereditario es posible observar un patrón de herencia mendeliano, por lo general dominante, tal es el caso de familias donde se está segregando un gen *BRCA1* o *BRCA2*. En la figura 1.13 se muestra una familia en la que varios de sus miembros han desarrollado cáncer de mama, por una mutación heredada en el gen *BRCA1*.

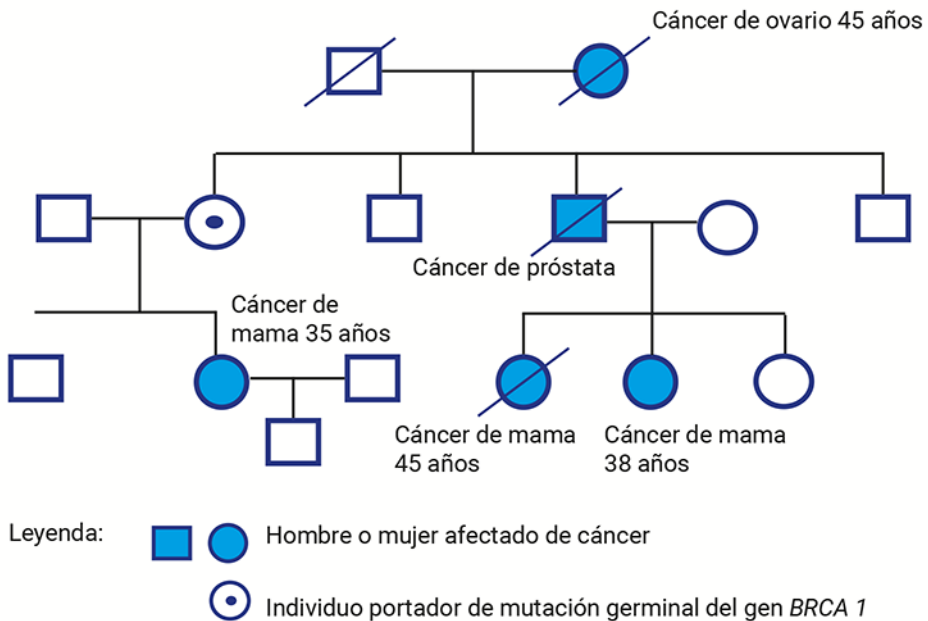


Fig. 1.13. Árbol genealógico que corresponde al cáncer hereditario.

En el cáncer de mama familiar no es posible identificar un patrón mendeliano de herencia, por el contrario, se manifiesta agregación familiar para el cáncer; es decir, varios familiares afectados de diferentes tipos de tumores con una frecuencia mayor que la que cabe esperar en la población general. La figura 1.14 muestra el árbol genealógico de una familia con agregación familiar para el cáncer.

En el cáncer esporádico, generalmente no existen antecedentes familiares de la enfermedad, por lo que en el árbol genealógico aparece un caso aislado de cáncer, como se muestra en la figura 1.15.

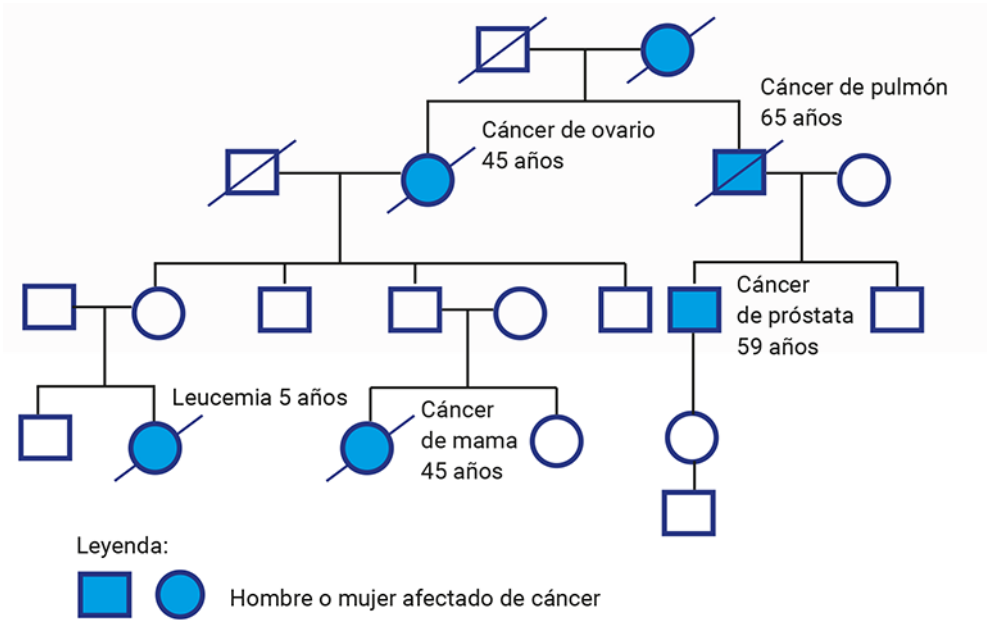


Fig. 1.14. Árbol genealógico que corresponde al cáncer familiar.



- Escalona, M.J.R. (2019). Ciclo celular. <http://www.embriologia.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2019/07/ciclo-celular-Rene-Escalona.pdf>
- Ferbeyre, B.L., Salinas, G.J.C. (2005). Bases genéticas y moleculares del cáncer/1ª. parte. *Gamo*; 4(2): 32-39. <https://oncocentercancun.com/wp-content/uploads/2011/10/bases-genet-y-molec-del-cancer-1ra-parte4.pdf>
- Flanagan, J.M., PopenkiKyte, V., Pozdniakovaite, N., Sobolev, M. et al. (2006). Intra and Interindividual Epigenetic Variation. *Human Germ Cell*, 79, pp. 67-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474120/>
- Foulkes, W.D. (2008). Inherited Susceptibility to Common Cancer. *N Eng J Med*; 359(20): 2143-53. <http://www.nejm.org/aboutnejm/copyrigh.asp>
- Fragoso, R.L. (2016). El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. Facultad de Farmacia. Universidad Autónoma del estado de Morelos, México. [base de datos en línea]. <http://scielo.isciii.es/scielo>
- Gale, R.P. (2018). Base celular y molecular del cáncer. Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematologia-y-oncologia/generalidades-sobre-el-cancer/>
- García, R.R., Ayala, R.P.A., Perdomo, V.S.P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud*; 10(1): 59-71. <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2020/1773>
- García-Giménez, J.L. (2012). Epigenética. La gramática del código genético. *Journal of Feelsynapsis*; 4:34-8. <https://www.uv.es/cdciencia/pdf/premi%20innova%20modalitat%20b.pdf>
- Ghavami, S., Hashemi, M., Ande, S.R., Yeganeh, B., Xiao, W. et al. (2009). Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. *J Med Genet*; 46: 497-510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505876/>
- González, T.R., Jarque, M.V. (2018). Brief notes on cancer. *MOJ Tumor Res*; 1(4):122-124. DOI: 10.15406/mojtr.2018.01.00027
- Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer de los EE. UU. (2012). Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999-2011. <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/statistic/>
- Guillén, I.A. (2017). Mecanismos moleculares participantes en el ciclo celular. *Rev Biotecnología Aplicada*; 30(3), pp. 223-27. [base de datos en línea]. <http://scielo.isciii.es/scielo>
- Ho, M.W. (2012). El cáncer, una enfermedad epigenética. [http://www.i-isis.org.uk/Cancer\\_an\\_Epigenetic\\_Disease.php](http://www.i-isis.org.uk/Cancer_an_Epigenetic_Disease.php)
- INEGI (2014). Estadísticas del día mundial contra el Cáncer. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>
- Instituto Nacional del Cáncer (2012). Análisis de la situación del cáncer en Argentina. <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
- Lagos-Sánchez, E., Soto-Monge, T. (2007). Epigenética y cáncer. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*; LXIV (580): 177-182. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/580/art10.pdf>
- Navarrete, M., Pérez, V.P., Cruz, A.R. (2012). Síndromes de inestabilidad cromosómica asociados con inmunodeficiencia: Aspectos citogenéticos de importancia en el diagnóstico. *Pediátricas*; 21(1): 13-22. <https://www.medigraphic.org.mx>
- OPS/OMS (2020). Perfiles de país sobre cáncer. <https://www.paho.org/>
- Organización Mundial de la Salud (2018). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Pérez, C.R., Cárdenas, C.E., Mondragón, T.P., Erazo, V.S.A.A. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Rev Esp Méd Quir*; 22, pp. 171-81. <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq174d.pdf>

- Porta, M., Crous, M. (2005). La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja. *Gac Sanit*; 19: 273-76.
- Reyes, B.K., Robaina, C.M.S. (2013). Virus oncogénicos. *Rev. cuba. Genet. Comunit.*; 7(2). <http://www.sld.cu/revistas/rcgc/v7n2/rcgc010213.html>
- Robinson, D.C.L. (2018). Regulación epigenética. *Curr Top Dev Biol*; 126, pp. 235-56. [base de datos en línea]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304334>
- Sociedad Americana Contra el Cáncer™ (2018). Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer. <https://www.cancer.org/>
- Sociedad Española de Oncología Médica (2019). Cáncer hereditario. Instituto Roche. 3a ed. [https://www.institutoroche.es/static/pdfs/3ed\\_libro\\_Cancer\\_hereditario\\_seom2019.pdf](https://www.institutoroche.es/static/pdfs/3ed_libro_Cancer_hereditario_seom2019.pdf)
- Song, J., Rechkoblit, O., Bestor, T.H., Patel, D.J. (2011). Structure of DNMT1-DNA complex reveals a role for autoinhibition in maintenance DNA methylation. *Science*, 331(6020), pp.1036-40. [https://www.science.org/doi/10.1126/science.1195380?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://www.science.org/doi/10.1126/science.1195380?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
- Turpenny, P., Ellard, S. (2018). Emery's Elements of Medical Genetics. 15 ed. ELSEVIER, pp. 177-193.
- Vargas, H.J.E., Camacho, G.M.P., Ramírez, P.D. (2013). Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev. Fac. Med.*; 61(3): 293-300. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112013000300009&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112013000300009&script=sci_abstract&tlng=es)
- Velázquez, P.P. (2016). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y la evolución humana. *Rev Ciencia y Salud*; 10(1), pp. 59 [base de datos en línea]. <https://revistas.urosario.edu.co>
- Villegas, V.C.A., Faxas, G.M.E. (2014). La nutrición en la inmunidad y el cáncer. *Rev Argent Endocrinol Metab*; 5(1): 30-6. <http://www.raem.org.ar/numeros/2014-vol51/numero-01/30-36-endo1-14-villegas-valverde-bindd-a.pdf>
- Weinberg, C.R., Shi, M., DeRoo, L.A., Taylor, J.A., Sandler, D.P. et al. (2014). Asymmetry in Family History Implicates Nonstandard Genetic Mechanisms: Application to the Genetics of Breast Cancer. *Plos Genetic*; 10(3): 1-7. <http://www.plosone.org>

## Telómeros y cáncer

---

Hermann Müller y Bárbara McClintock identificaron en 1930 el rol biológico fundamental de los telómeros como protectores de la estabilidad del cromosoma. Las investigaciones moleculares modernas han revelado su importante papel en la carcinogénesis y el envejecimiento celular; estos hallazgos justifican la extensión del tema para estudiar en detalle esta parte del cromosoma.

Los telómeros son elementos funcionales esenciales de los cromosomas eucarióticos, constituidos por ADN y proteínas. El ADN de esta región cromosómica es altamente repetitivo; contiene, hasta 2000 veces, la secuencia 5' TTAGGG 3'. La longitud y estructura de los telómeros están ligadas, desde el punto de vista funcional, con los mecanismos involucrados en la respuesta al daño del ADN, en la respuesta celular al estrés y en la organización de la cromatina.

La estabilidad de los cromosomas durante el ciclo celular depende, en gran medida, de la presencia de telómeros funcionales, los que logran tal estabilidad debido al mantenimiento del número de secuencias repetitivas y de las proteínas que se unen a estas, denominadas proteínas de unión a los telómeros, las cuales resultan de gran importancia para la elongación, replicación y función de los telómeros.

Durante las fases G1 y G2, los telómeros se asocian entre sí, orientándose hacia la periferia del núcleo, y para resolver dichas asociaciones al progresar hacia la mitosis, debe activarse un mecanismo específico. Cuando la longitud de los telómeros llega a ser críticamente corta, su separación durante la mitosis no ocurre de manera adecuada, llevando a la formación de asociaciones teloméricas (tas) e inestabilidad cromosómica.

## Funciones de los telómeros

---

Los telómeros tienen diversas funciones, todas de gran importancia para el mantenimiento de la estructura del cromosoma, así como para la vida celular en general. Seguidamente, se hace referencia a cada una de estas:

- Estabilidad del cromosoma y protección de sus extremos: Los telómeros protegen a los cromosomas de la acción de las exonucleasas celulares, los protege frente a la unión de extremos no homólogos, permiten a las células diferenciar entre los extremos naturales de los cromosomas y el ADN dañado, y mantienen la integridad de los cromosomas permitiendo la replicación sin perder secuencias codificantes.

- Registradores del número de divisiones celulares: Los telómeros mantienen un registro del número de divisiones celulares y determinan la vida celular y el momento de ocurrencia de la senescencia replicativa, es por esto que se les ha llamado “relojes biológicos de la célula”.
- Suministran el mecanismo para replicar los extremos del ADN: La replicación discontinua en la hebra retrasada requiere la participación de los fragmentos de Okazaki. La telomerasa añade repeticiones de hexámeros a los extremos 3', permitiendo a la enzima ADN polimerasa completar la síntesis de la hebra opuesta.

## Replicación y mantenimiento de los telómeros

Para el inicio de la replicación de esta región cromosómica, la enzima ADN polimerasa requiere un cebador de ARN, el cual es eliminado después y se rellenan los huecos resultantes con desoxinucleótidos; ello sucede, siempre que la polimerasa correspondiente pueda anclarse a ambos lados del hueco. En el extremo 5' de la nueva cadena, este doble anclaje no es posible, por lo que no se puede reparar el trozo de cebador. En cada replicación se pierde un segmento (monocatenario) del extremo del cromosoma, es decir, del telómero, lo cual tiene importantes repercusiones para la célula, que se verán más adelante.

El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares impide su función protectora del cromosoma, el cual se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células con estos defectos no pueden duplicarse y dejan de ser viables, por lo que se activa la apoptosis. Además, el acortamiento de la longitud telomérica afecta la separación de los telómeros durante la mitosis, lo que lleva a la formación de asociaciones teloméricas (tas). Por tales motivos, resulta imprescindible para las células el mantenimiento de la longitud telomérica, lo que se logra por varios mecanismos que se explican a continuación.

**La enzima telomerasa.** La telomerasa es una enzima ADN polimerasa cuya función es alargar los telómeros y utiliza como molde ARN. Se encuentra funcional en las células germinales y durante el desarrollo embrionario. Está reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, y de esta forma se produce el acortamiento telomérico después de cada división celular. Esta enzima consta de varios componentes en su estructura, por lo que se puede considerar como un complejo proteico; dichos componentes son:

- Componente ARN: hTERC (ARN codificante de telomerasa humana, *human telomerase encoded RNA*): El ARN: AAUCCC, codificado por hTERC sirve de molde para la síntesis de TTAGGG y se expresa de manera constitutiva.
- Componente catalítico: hTERT (transcriptasa inversa del telómero humano, *human telomere reverse transcriptase*): sintetiza ADN a partir de un molde ARN. No se expresa en la mayoría de las células somáticas.

Las proteínas asociadas a la telomerasa incluyen hEST2, hTEP1, SSB0, DKC1 (disque-ratina). El mecanismo de mantenimiento de los telómeros dependientes de la telomerasa consiste en la transcripción inversa realizada por la proteína hTERT, la cual sintetiza las



secuencias teloméricas que se pierden durante la replicación del ADN. La actividad de la hTERT es un factor crítico para la estabilización de los telómeros, y se logra por medio de la adición de repeticiones TTAGGG.

Esta enzima actúa alargando los extremos erosionados de los cromosomas, a expensas de un componente de ARN que contiene un dominio complementario a la secuencia de ADN telomérico. Ese dominio permite el alineamiento de la enzima con el sustrato y la adición de novo de desoxinucleótidos a las secuencias teloméricas. La telomerasa produce una copia de ADN de su propia copia de ARN por retrotranscripción, la cual se fusiona al extremo 3' del telómero. La elongación de los telómeros por la telomerasa es necesaria para llegar a la contracción normal que ocurre después de cada replicación del ADN. Se ha detectado actividad de telomerasa en las fases G1, S y G2 del ciclo celular, observándose una represión cuando las células entran en G0 por: carencia de factores de crecimiento; inhibición por contacto de la división celular; inducción de la senescencia, por reversión en una línea celular inmortalizada o por diferenciación.

**Alargamiento alternativo de los telómeros/telómero-independiente (ALT, *alternative lengthening of telomeres*).** La longitud de los telómeros sintetizados por ALT es heterogénea. En el mecanismo ALT es probable que participe la recombinación homóloga entre los telómeros; las secuencias se copian de un telómero a otro mediante emparejamiento por complementariedad para formar un nuevo ADN telomérico.

**Modificaciones epigenéticas en las regiones teloméricas y subteloméricas.** Influye en la organización de los telómeros en dominios de cromatina, mediante el control de su longitud y de sus funciones.

**Influencia de ARN teloméricos no-codificantes.** También tienen participación en la organización de los telómeros en dominios de cromatina, así como en el control de sus funciones y de su longitud.

## Telómeros y envejecimiento

El envejecimiento prematuro observado en ratones sin telomerasa puede rescatarse reactivando la expresión de dicha enzima. Su reexpresión evita que la longitud de los telómeros disminuya por debajo de un umbral crítico, y se recupera la estabilidad de los cromosomas.

Existen enfermedades humanas en las que aparece envejecimiento prematuro debido a alteraciones genéticas que aumentan la erosión de los telómeros e inhiben la reparación normal del ADN. Estas enfermedades manifiestan elevada predisposición al cáncer. Algunas de estas son mencionadas a continuación:

- Síndrome de Werner: Muestra destrucción acelerada de los telómeros.
- Síndrome de Bloom (BLM): La enzima ADN helicasa BLM (también llamada proteína BLM) elimina la recombinación inadecuada, se une al factor de repetición 2 (TRF2) en las células con mecanismo de alargamiento alternativo de los telómeros/telómero-independiente (ALT [+]), permite la amplificación de los telómeros mediada por recombinación.

- Ataxia-telangiectasia: Muestra pérdida acelerada de telómeros por alteración de la proteína ATM (producto proteico del gen *ATM*, que significa ataxia-telangiectasia mutado), que provoca la aparición de alteraciones en la reparación del ADN y alteraciones en el control del ciclo celular.
- Disqueratosis congénita: En la que hay una telomerasa defectuosa y telómeros muy cortos.

## Activación de la telomerasa

En cuanto a la activación de la telomerasa, solo la expresión de hTERT causa inmortalización (con divisiones celulares sin control y sin muerte celular programada por envejecimiento), que debe acompañarse de silenciamiento de genes supresores de tumores y de la activación de oncogenes para que se origine la transformación maligna. Investigaciones recientes sugieren que la reactivación de la telomerasa contribuye al proceso neoplásico por vías independientes del mantenimiento de la longitud de los telómeros, al estabilizar los cambios cromosómicos, favorecer el crecimiento de clones inmortales y conferir resistencia a la apoptosis.

Diferentes reportes han mostrado la asociación entre la presencia de tas y el acortamiento telomérico en diferentes tumores sólidos y líneas celulares, así como correlación entre la reducción telomérica y el aumento de los niveles de telomerasa en leucemias y pre-leucemias. De igual forma, se ha reportado evolución clonal de las fusiones teloméricas en diferentes neoplasias, lo que sugiere la posibilidad de hacer el seguimiento por medio del cariotipo, pudiendo constituir lesiones precursoras para otras anomalías estructurales; tales como: translocaciones inestables, dicéntricos o anillos. Estos hallazgos también señalan a la telomerasa como un marcador tumoral específico y prevalente, y la transforman en un buen blanco para las terapias anticáncer utilizando inhibidores de esta.

También, el mecanismo de alargamiento alternativo de los telómeros/telómero-independiente se activa en las neoplasias sin actividad telomerasa (aproximadamente entre el 10 y el 15 % de todas las neoplasias), y está activo con preferencia en células mesenquimales y derivadas. Los represores del mecanismo de alargamiento alternativo de los telómeros/telómero-independiente se expresan en células normales y en algunas células sin actividad de telomerasa. Además, se ha observado que la proporción de células ALT (+) está relacionada con los cuerpos nucleares de la leucemia promielocítica (PML o PMLNB).

## Bibliografía

- Bernardes, D.B., Blasco, M. (2013). Telomerasa at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet*; 29(9), pp. 513-20.
- Cottliar, A.S.H, Slavutski, I.R. (2001). Telómeros y actividad de telomerase: su participación en el envejecimiento y el desarrollo neoplásico. *Medicina*; 61(3), pp. 335-42. <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol61-01/3/telomeros.htm>
- Fatyh, Y., Tato, M.P. (2019). Telómeros, cáncer y envejecimiento. *Chem Evol*. <https://www3.uah.es/chemevol/index.php/2019/12/10/telomeros-cancer-y-envejecimiento/>
- Foronda, M., Donate, L.E., Blasco, M.A. (2018). *Importancia de los telómeros y telomerase en el cáncer*. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. [https://www.serina.es/empresas/aecientificos/documentos/revision\\_definitiva\\_telomeros\\_figuras.pdf](https://www.serina.es/empresas/aecientificos/documentos/revision_definitiva_telomeros_figuras.pdf)
- Gallardo, M. (2012). Implicación de la longitud de los telómeros en la Biología reproductiva. *Rev. Asoc. Est. Biol. Rep.*; 17(2), pp. 39-44. <https://revista.asebir.com/implicaciones-de-la-longitud-de-los-telomeros-en-la-biologia-reproductiva/>
- Hernández, F.R.A. (1999). Telómeros y telomerasa. *Rev. Cuban Invest. Biomed.*; 18(2): 121-9. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v18n2/ibi09299.pdf>
- Hoyl, M.T. (2016). Teorías actuales de envejecimiento. *Ars Medica. Revista de Ciencias Médicas*; 32(2), pp. 33. DOI: 10.11565/arsmed. v32i2.258. <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/258/190>
- Martí, A., Echeverría, R., Morell, A.L., Ojeda, R.A. (2017). Telómeros y calidad de la dieta. *Nutr. Hosp.*; 34(5), pp. 1226-45. [https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v34n5/28\\_revisión3.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v34n5/28_revisión3.pdf)
- Menguel, G.D., Armando, R.G., Farina, H.G. et al. (2014). Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. *Medicina*; 74(1), pp. 69-76. <https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol74-14/n1/69-76-MED5-6053-Mengual.pdf>
- Murillo, O.B., Martínez, G.S., Suárez, G.D., García, R.F., Aboytes, R.B. (2019). Longitud de los telómeros y obesidad en mujeres con cáncer de mama. *Rev. Mex. Mastol.*; 9(2-3), pp. 53-61. [https://www.mediagraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2019/ma192\\_3d.pdf](https://www.mediagraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2019/ma192_3d.pdf)
- Orozco, F.V.M., Caicedo, M.C.A. (2016). Rol de la telomerasa en la carcinogénesis y en el envejecimiento prematuro. *Rev. Med. Sanitas*; 19(1), pp. 36-43. [https://www.unisanitas.edu.co/Revista/58/ROL\\_DE\\_LA\\_TELOMERASA.pdf](https://www.unisanitas.edu.co/Revista/58/ROL_DE_LA_TELOMERASA.pdf)
- Rico, R.M.G., Oliva, R.D., Vega, R.G.B. (2018). Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*; 56(3), pp. 287-94. <https://www.mediagraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im1831.pdf>
- Rubio, G.T., (2018). Brief approach to the relationship between aging and telomeres. *MOJ Gerontol Ger*; 3(4), pp. 293-95. DOI: 10.15406/mojg.2018.03.00135

## Etapas de la carcinogénesis

---

El cáncer es un proceso patológico causado por la acumulación de alteraciones genéticas, propiamente dichas, o de alteraciones epigenéticas que modifican la expresión de varios genes involucrados en el crecimiento celular o de su regulación (o ambas), las cuales se van adquiriendo de manera progresiva. Ello provoca finalmente la desregulación del ciclo celular por pérdida de la capacidad apoptótica de las células o por crecimiento incontrolado. Con el tiempo, la enfermedad adquiere capacidad invasora, pudiendo migrar a tejidos más lejanos, lo que se conoce como metástasis.

El origen de la carcinogénesis puede ocurrir en cualquiera de las etapas siguientes de la vida:

- Preconcepcional (células germinales); por ejemplo, deleción del gen supresor tumoral *RB1* (13q14).
- Concepcional (fecundación del óvulo); por ejemplo, altas dosis farmacológicas de hormonas pueden causar cambios epigenéticos (hiper- o hipometilación, desacetilación de gonadostimulantes).
- Transplacentaria (feto); por ejemplo, paso de sustancias cancerígenas a través de la barrera placentaria de la madre al feto.
- Posnatal (recién nacido, resto del periodo pediátrico, adolescencia, juventud y adultez).

La formación de un tumor incluye tres etapas, el inicio, la promoción y la progresión. Las dos primeras se observan en los tumores benignos y malignos, pero la última es exclusiva de los malignos.

## Inicio de la carcinogénesis

---

La etapa de inicio de la carcinogénesis ocurre en el genoma o el epigenoma. Los agentes desencadenantes que actúan en esta etapa pueden ser: físicos, químicos o virales. Los agentes físicos como las radiaciones (diagnósticas, terapéuticas o por exposición permanente a rayos solares o por emanaciones de radón de los suelos) ionizan las bases, silencian el gen *p53*, estimulan citoquinas como la IL 1 y 6 que actúan como factores de crecimiento, facilitan la formación de radicales libres y pueden lesionar el haplotipo que codifica para el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) localizado en el cromosoma 6. Los carcinógenos químicos (alquilantes, aminas aromáticas, nitrosaminas y grasas poliinsaturadas) afectan preferencialmente al nitrógeno de la guanina causando mutacio-

nes irreversibles. La aflatoxina (aislada de alimentos contaminados con un tipo de hongo) se considera oncogénica para el hepatocito; además, se atribuyen efectos genotóxicos a los compuestos policlorados contenidos en insecticidas y plaguicidas, así como también productos de la manufactura de materiales eléctricos y plásticos formando parte de los contaminantes ambientales, que llegan a los seres vivos por medio del aire, del agua y de los alimentos. Los carcinógenos virales (papiloma virus humano, del Epstein Bar y de las hepatitis B y C) actúan introduciendo sus propios oncogenes al genoma de la célula afectada, cambiando su secuencia normal de bases. Los oncogenes virales se ubican, por lo general, en las proximidades de protooncogenes o de genes supresores tumorales, activando a los primeros y desactivando a los segundos.

En aproximadamente el 50 % de los tumores no es posible evidenciar un daño en el ADN. En estos casos, los carcinógenos pueden haber actuado durante años sobre el epigenoma transformándolo y, de esta manera, provocar la sobreexpresión de oncogenes o el silenciamiento de supresores tumorales (o ambos), reparadores del ADN e inductores y efectores de la apoptosis.

También, los ARN no codificantes pueden constituir agentes carcinógenos al interactuar con ciertas regiones del genoma, comportándose como oncogenes y como silenciadores de los genes supresores tumorales.

Además de todo lo anterior, una afectación global del epigenoma puede causar cambios en la estructura de la cromatina con inestabilidad en el genoma, y favorecer, a largo plazo, el daño directo en el ADN. Al respecto, algunos investigadores han propuesto que las células responden al estrés mediante cambios epigenéticos que pueden ser:

- Hipermetilación de los genes supresores de tumores implicados en la paralización del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN, desactivándolos.
- Hipometilación con la correspondiente activación de los protooncogenes asociados con la proliferación celular persistente.
- Desmetilación del ADN, que provoca la activación continua de genes con la consiguiente inestabilidad de todo el genoma.

Como resultado de los cambios epigenéticos, las células se siguen replicando, y se suprimen procesos relacionados con la inhibición de la proliferación, la paralización del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN. Las mutaciones por errores de replicación del ADN no son aleatorias, sino que coinciden con las alteraciones epigenéticas. Los genes hipermetilados quedan predispuestos a mutaciones de todo tipo: deleciones, inversiones y translocaciones, lo que resulta en la pérdida de funcionalidad. La hipometilación, además, predispone a mutaciones cromosómicas, como son los reordenamientos estructurales y las aneuploidías, traduciéndose en ganancia de funciones. También, la desmetilación global conduce a una variedad de mutaciones mediante la activación de repeticiones del ADN. En resumen, las modificaciones epigenéticas predisponen a las células a generar mutaciones adaptativas características de las células tumorales. Esto explica los efectos

de acción retardada de los factores ambientales en el desarrollo del cáncer, —el periodo de latencia correspondiente a la adaptación epigenética—, aunque no se ha logrado explicar por qué existen diferentes periodos de latencia.

Las evidencias experimentales sobre las transformaciones epigenéticas en el cáncer sugieren que el estrés crónico y la inflamación pueden predisponer a las células epigenéticamente a mutaciones en los genes relacionados con dichos fenómenos; pero, los cambios adicionales de mutaciones en los genes de control del ciclo celular y la apoptosis, están implicados en la carcinogénesis.

## Promoción de la carcinogénesis

Durante la etapa de promoción de la carcinogénesis ocurre crecimiento tisular que culmina con la formación del tumor. En esta participan los factores de crecimiento (FC) y los receptores de los factores de crecimiento, se origina la angiogénesis y la degradación de las matrices extracelulares.

Los factores de crecimiento, son proteínas producidas por la propia célula o por las vecinas y posteriormente migran al espacio intercelular ejerciendo sus funciones sobre células vecinas. Los factores de crecimiento actúan incorporando en fase S del ciclo celular a algunas células que se encuentran en fases G0 o G1 prolongada y facilitando la mitosis. Los primeros factores de crecimiento descubiertos fueron el factor de crecimiento neuronal (NGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y posteriormente se sumaron otros, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor estimulante de crecimiento de colonias, etc. Algunas hormonas ejercen acciones similares a factores de crecimiento, una vez que son captadas por los receptores de membrana o intracitoplasmáticos; por ejemplo, los estrógenos estimulan la proliferación de los epitelios de la mama y del tracto genital; las gonadotrofinas hipofisarias estimulan especialmente al epitelio del ovario; la prolactina actúa sobre las mamas y ovarios; la insulina pancreática y el factor símil insulina de origen hepático actúan también como factores de crecimiento.

Los receptores de factores de crecimiento son compuestos de naturaleza glucoproteica, que se localizan en la membrana citoplasmática y se unen a los factores de crecimiento, transmitiendo la señal de proliferación celular por intermedio de sus conexiones transmembrana o dominios transmembrana. En ocasiones, la sobreexpresión de estos receptores los hace “autoinducibles”; es decir, que se encuentran activados permanentemente aún en ausencia del factor de crecimiento. Algunas citocinas, originadas en distintos tipos de células, pueden ejercer efectos moduladores o inhibidores de la proliferación; tal es el caso del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), del interferón y del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) que son antagonistas de los factores de crecimiento.

Es necesario destacar que también algunas hormonas funcionan como factores de crecimiento, al ser captadas por los receptores de membrana o intracitoplasmáticos. Como ejemplos están el efecto proliferativo de los estrógenos sobre los epitelios mamario y del tracto genital; las gonadotropinas hipofisarias que estimulan al epitelio ovárico; la prolactina, que actúa sobre la mama y el ovario; la insulina pancreática y el factor símil insulina, de origen hepático, que funcionan además como factores de crecimiento.

## Papel de los estrógenos

El papel de los estrógenos en las neoplasias malignas hormonodependientes ha sido extensamente comprobado por su acción proliferativa sobre los epitelios de la mama y de los ovarios. Entre las acciones atribuidas a estas hormonas están:

- Estimulantes de protooncogenes como el *FOS* (protooncogén perteneciente a la familia de factores de transcripción).
- Estimulantes de factores de crecimiento y de sus receptores.
- Facilitadoras de la síntesis y liberación de prolactina.
- Activadoras de la replicación celular, al incrementar el adenosín mono fosfato (AMP) cíclico que participa en la transducción de señales.
- Incrementan los niveles de ciclinas (especialmente la ciclina E).

Debido a todas estas acciones, la utilización de los estrógenos como terapia hormonal de reemplazo ha sido y es muy controversial.

## Progresión de la carcinogénesis

Durante la etapa de progresión de la carcinogénesis ocurre la invasión a tejidos vecinos o a distancia por parte de células malignas; capacidad conferida por las modificaciones estructurales o funcionales (o por ambas) que se han producido en el genoma del individuo.

Las células normales tienen su propio hábitat; el contacto con las células vecinas controla su propia división celular y existen moléculas de adhesión que mantienen la aproximación entre estas y permiten la transmisión de señales de una a otra. En condiciones normales, las células son incapaces de atravesar la membrana basal que las separa del tejido conectivo subbasal de donde se nutren; de igual forma, tienen capacidad de introducirse a los capilares sanguíneos o linfáticos, con excepción de los linfocitos.

Las células tumorales, a diferencia de las normales, adquieren capacidades tales como: autosuficiencia de señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento, evasión de la apoptosis, replicación ilimitada, angiogénesis mantenida, invasión y metástasis e inestabilidad genómica.

## Metástasis

Para iniciar la metástasis, las células neoplásicas necesitan más oxígeno; para ello se produce la activación de genes que codifican factores estimulantes de angiogénesis. Se conocen más de 15 factores angiogénicos y otros encargados de frenar dicho proceso. Las células endoteliales, que constituyen entre el 5 y el 10 % de la población celular tumoral, son consideradas factores angiogénicos. También, las “nuevas” células endoteliales liberan alrededor de seis proteínas que estimulan la proliferación celular y la motilidad de las células tumorales.

Además, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) facilita la migración hacia y desde el torrente vascular de neutrófilos, macrófagos y de células neoplásicas.

Para ayudar a la expansión, los vasos de nueva formación poseen paredes porosas que facilitan la entrada y salida de las células neoplásicas, lo cual se acompaña de una mayor liberación de proteinasas que degradan la matriz extracelular, permitiendo la migración de estas. Varios estudios han documentado la existencia de sustancias estimulantes de angiogénesis y de la antiangiogénesis producidas por el propio tumor.

## Mecanismos para la metástasis

Solo una célula de entre 10 000 que logran introducirse al torrente sanguíneo o linfático es capaz de colonizar un tejido diferente de donde se originó. Esta evidencia hace pensar que la célula tumoral también enfrenta dificultades para lograr asentarse en el tejido distante, porque debe desprenderse de las células vecinas, transitar por el espacio intercelular y atravesar la membrana basal, lo cual recibe el nombre de degradación de matrices. Luego, debe ser capaz de introducirse a un vaso sanguíneo o linfático, es decir realizar la migración celular; también, debe sobrevivir al ataque de la respuesta inmune; y, finalmente, de nuevo tendrá que atravesar la pared vascular para sembrarse en otro tejido, que muchas veces no es de su propia estirpe, y esto se conoce como colonización metastásica. Seguidamente se resume cada uno de estos mecanismos utilizados por las células tumorales para lograr metastatizar:

- Degradación de matrices: Para degradar la matriz intercelular, la membrana basal y traspasar las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos, las células neoplásicas producen proteínas enzimáticas denominadas metaloproteinasa. También, en esta degradación, participa el plasminógeno, que activa la plasmina encargada de disolver a la fibrina, a la fibronectina y a la laminina de la membrana celular.
- Migración celular: Dos proteínas del citoplasma, la actina y la miosina, están encargadas de producir los constantes movimientos intracitoplasmáticos, permitiendo a la célula desplazarse en los espacios extracelulares; de igual manera, participan las integrinas y las cadherinas, que son proteínas de adhesión transmembrana, y fijan las células al substrato que le servirá de vehículo, como puede ser la proteína fibronectina.
- Respuesta inmune: La composición antigénica de las células tumorales les permite burlar la vigilancia inmunológica. Otro factor que contribuye a burlar al sistema inmune es la



ausencia de la proteína B7 del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I), necesaria para que la presentación sea correcta por parte de este complejo a los linfocitos citotóxicos (CD8); se ha demostrado que las células neoplásicas indiferenciadas carecen, por lo general, de complejo mayor de histocompatibilidad.

- Colonización metastásica: Algunos investigadores consideran que la colonización metastásica es posible debido a que las células presentan en su superficie moléculas de adhesión, que son identificadas por células vecinas o situadas a distancia, y de esta forma ellos tratan de explicar la selectividad de algunos tipos de tumores para metastatizar; por ejemplo, los tumores de mama y próstata metastatizan en huesos. Otros consideran que algunos órganos serían fácil asiento de metástasis por su disposición microcapilar, lo que facilita una estasis en la circulación y el asiento de la célula tumoral. Independientemente de estas consideraciones, la célula neoplásica, que migra por el torrente circulatorio o linfático, debe encontrar un tejido que, por ciertas características, se parezca o presente condiciones metabólicas y energéticas similares al tejido donde se originó. Al final, el desarrollo o no de la metástasis, en un mayor o menor tiempo, dependerá de que, en el nuevo tejido de asiento, existan las mismas condiciones que le permitieron su progresión.

## Bibliografía

- Bermúdez, G.A.J., Serrano, G.N.B., Teruel, G.R., Leyva, M.M.A., Naranjo, C.A.A. (2019). *Biología del cáncer*. CCM; 23(4). <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2019/ccm194t.pdf>
- Chmielowski, B., Territo, M. (2017). *Manual de oncología clínica*. 8va ed. Walters Kluwer. pp:10-13. ISBN edición en español 978-84-17033-13-2.
- DeLeón, J., Pareja, A. (2019). *Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis*. Horiz Med;19(2). [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X201900020001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X201900020001&script=sci_arttext)
- González, R.T., Jarque, V.M. (2018). Brief notes on cáncer. *MOJ Tumor Res*; 1(4), pp. 122-24. DOI: 10.15406/mojtr.2018.01.00027.
- Herrera, P.J.C., Vázquez, P.G., Ramírez, C.J.L., Muñetón, P.C.M. (2004). Papel del gen *TP53* en la oncogénesis. *Salud UIS*; 36; pp. 88-99. <https://core.ac.uk/download/pdf/230209708.pdf>
- Iniesta, S.P. (2007). Carcinogénesis pulmonary. *Rev Patol Respir*; 10(1), pp. 50-4. [https://www.revistade-patologiaspiratoria.org/descargas/pr\\_10-1\\_50-54.pdf](https://www.revistade-patologiaspiratoria.org/descargas/pr_10-1_50-54.pdf)
- Martín de Civetta, M.T., Civetta, J.D. (2011). Carcinogénesis. *Salud Pública Mex*; 53(5). [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-363420110005500008](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-363420110005500008)
- Miguel, S.P.E., Argüelles, G.I., Peña, G.M. (2016). Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. *Rev Finlay*; 6(4). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342016000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007)
- Morales, M.G., Soel, E.I., Maldonado, V.R., Solares, S.M. Viveros, J.M. et al. (2005). Gen supresor de tumor p53 como factor de recurrencia y progresión en cáncer de vejiga. *Rev Mex Urol*; 65(3): 183-91.
- Sánchez, O.G., Cuello, A.D., Almaguer, M.L.E. (2020). Bases evolutivas y ecológicas de la carcinogénesis humana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*; 19(5). <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3144/2712>

## Síndromes que predisponen al cáncer: personas en riesgo

Se han descrito alrededor de 200 síndromes monogénicos de predisposición hereditaria al cáncer; sin embargo, son escasamente reconocidos, lo que dificulta la identificación de personas en riesgo. En la tabla 4.1 se relacionan algunos de estos síndromes, los genes responsables, el grado de penetrancia de estos y el modo de herencia.

**Tabla 4.1.** Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer

Síndrome	Genes involucrados	Penetrancia	Patrón de herencia
Adenoma de hipófisis aislado familiar	<i>AIP</i>	Desconocida	Autosómica dominante
Anemia de Fanconi	<i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, (BRCA2) FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, FANCI, FANCJ, FANL, FANCM, FANCN (PALB2)</i>	100 % en homocigóticos	Autosómica recesiva
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i>	100 % en homocigóticos	Autosómica recesiva
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	<i>WT2</i>	Desconocida	Esporádico
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>	Reducida	Autosómica dominante
Síndrome de Bloom	<i>RECQL3</i>	100 %	Autosómica recesiva
Cáncer de mama y ovario hereditarios	<i>BRCA1, BRCA2</i>	60 % (reducida)	Autosómica dominante
Cáncer de próstata	<i>RNASEL, BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1</i>	RNASEL desconocida, BRCA1 y BRCA2 reducida, MSH2 y MLH1 80-90 %	Autosómica dominante

Síndrome	Genes involucrados	Penetrancia	Patrón de herencia
Carcinoma gástrico difuso hereditario	<i>CDH1</i>	70-80 % (reducida)	Autosómica dominante
Complejo de Carney	<i>PRKRA1A</i>	Reducida	Autosómica dominante
Síndrome de Costello	<i>HRAS</i>	Desconocida	Autosómica dominante
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Desconocida	Autosómica dominante
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1, TSC2</i>	95-100 %	Autosómica dominante
Exostosis múltiple	<i>EXT1, EXT2, EXT3</i>	100 %	Autosómica dominante
Síndrome de Gorlin	<i>PTCH1, PTCH2</i>	90-97 %	Autosómica dominante
Hiperparatiroidismo	<i>HRPT2</i>	90 %	Autosómica dominante
Leiomiomatosis uterina y cáncer renal hereditarios	<i>FH</i>	Desconocida	Autosómica dominante
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	90-95 %	Autosómica dominante
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	80-90 %	Autosómica dominante
Melanoma maligno familiar	<i>CDKN2A, CDK4</i>	Reducida, 30 % a los 50 años	Autosómica dominante
Neoplasia endocrina múltiple tipo I	<i>MEN1</i>	100 % a los 60 años	Autosómica dominante
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	<i>RET</i>	70-100 %	Autosómica dominante
Neurofibromatosis 1	<i>NF1</i>	100 %	Autosómica dominante
Neurofibromatosis 2	<i>NF2</i>	100 % a los 60 años	Autosómica dominante
Síndrome de Nijmegen	<i>NBS1</i>	100 %	Autosómica recesiva
Paraganglioma familiar	<i>SDHB, SDHC, SDHD, SDH5</i>	75 % <i>SDHB</i> 90 % <i>SDHD</i> Resto desconocida	Autosómica dominante
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	95-100 %	Autosómica dominante

Síndrome	Genes involucrados	Penetrancia	Patrón de herencia
Síndrome PTEN-hamartomas,	<i>PTEN</i>	Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Zonana: desconocida Cowden: 99 %	Autosómica dominante y esporádico, dependiendo del síndrome asociado
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	100 %	Autosómica dominante
Poliposis asociada a MUTYH	<i>MUTYH</i>	Alta en homocigóticos	Autosómica recesiva
Poliposis juvenil	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	90-100 %	Autosómica dominante
Retinoblastoma hereditario	<i>RB1</i>	90 %	Autosómica dominante
Síndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQL4</i>	100 % en homocigóticos	Autosómica recesiva
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	<i>GPC3, CXORF5</i>	Desconocida	Recesiva ligada al X
Síndrome linfoproliferativo ligado al X	<i>SH2</i>	Desconocida	Recesiva ligada al X
Síndrome de Sotos	<i>NSD1</i>	100 %	Esporádico
Tumor de Wilms familiar	<i>WT1</i>	100 %	Autosómica dominante
Síndrome de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	90-95 %	Autosómica dominante
Síndrome de Werner	<i>RECQL2</i>	100 %	Autosómica recesiva
Síndrome de Wiskott-Aldrich	<i>WASP</i>	Desconocida	Recesiva ligada al X
Xeroderma pigmentoso	<i>XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, DDB2, POLH</i>	100 %	Autosómica recesiva

Para contribuir al mejor diagnóstico de los síndromes de predisposición al cáncer, expertos de distintas especialidades elaboraron criterios. Los signos clínicos y los datos familiares que se han tenido en cuenta para la elaboración de los criterios son heterogéneos, varían de un síndrome a otro, y no están de manera universal consensuados; sin embargo, son herramientas de trabajo que se pueden utilizar para identificar o sospechar un determinado síndrome, para hacer una primera evaluación del riesgo, o para valorar la indicación del estudio genético. Seguidamente se abordan los criterios para algunos de estos síndromes.

## Cáncer de mama u ovario

En este caso, según el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se considerará una familia con riesgos alto y moderado para cáncer de mama y ovario cuando presente, al menos, uno de los criterios siguientes:

Familias de riesgo alto:

- Un caso de cáncer de mama a edad  $\leq 40$  años.
- Cáncer de mama y cáncer de ovario en la misma paciente, a cualquier edad.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado a edad  $\leq 50$  años, o bilateral.
- Un caso de cáncer de mama diagnosticado a edad  $\leq 50$  años o bilateral, y un cáncer de ovario en un familiar de primer o segundo grado.
- Tres casos de cánceres de mama u ovario (al menos uno de ovario), en familiares de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de mama en varón, y otro caso de cáncer de mama (varón o mujer) u ovario en un familiar de primer o segundo grado.

Familias de riesgo moderado:

- Dos cánceres de mama en parientes de primer grado, diagnosticados entre los 51 y 60 años.
- Un cáncer de mama en un familiar de primer grado y otro en un familiar de segundo grado, si la suma de las edades al diagnóstico es  $\leq 118$  años.
- Si no existen casos de cáncer de ovario.

Como se explicó en el capítulo 1, en las familias de alto riesgo, la aparición de las enfermedades se debe a un gen autosómico dominante, con alta penetrancia (*BRCA1* y *BRCA2*), y la probabilidad de ser portador un hijo de padres afectados es de 50 %. En las de riesgo moderado, por el contrario, la aparición de los casos no se debe a un gen predisponente, heredado de forma dominante.

Si se dispone de una prueba genética para identificar mutaciones en estos genes, un resultado positivo significa para un paciente y su familia que:

- Existe una mutación germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- El cáncer mamario es hereditario.
- Si ha tenido cáncer de mama, posee mayor riesgo de cáncer contralateral.
- Cada uno de los hijos tiene 50 % de probabilidad de haber heredado el gen.

La prueba de diagnóstico genético se puede realizar a otros miembros de la familia para confirmar o descartar que han heredado un gen mutado de predisposición al cáncer.

Además, un resultado negativo significa para un paciente y su familia que:

- No ha sido encontrada una mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- Esto no niega la susceptibilidad heredada del tumor, lo cual se confirmó por el estudio del árbol genealógico.

- Existen posibles genes de predisposición que aún no han sido identificados.
- Otros miembros de la familia podrían tener un mayor riesgo que el de la población general de desarrollar cáncer de mama u ovario.
- La muestra de sangre se estudiará nuevamente cuando se desarrollen nuevas técnicas o se identifiquen nuevos genes.
- No se puede ofrecer, por el momento, un diagnóstico genético a otros familiares.

## Cáncer colorrectal

En el caso de síndromes de predisposición hereditaria para cáncer colorrectal se utilizan varios criterios, que se relacionan a continuación:

Criterios de Ámsterdam I: Para el diagnóstico deben de cumplirse todos los criterios siguientes:

- Al menos tres familiares con cáncer colorrectal.
- Un caso debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- Al menos uno de los casos debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
- La poliposis adenomatosa familiar debe estar excluida como posibilidad diagnóstica.

Criterios de Ámsterdam II: Para el diagnóstico deben cumplirse todos los criterios siguientes:

- Al menos tres familiares con cáncer asociado al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC): cáncer colorrectal, de endometrio, de estómago, de ovario, de uréter/pelvis renal, de cerebro, del intestino delgado, del conducto hepato biliar y cutáneo (tumores sebáceos), confirmados mediante estudio histopatológico.
- Un caso debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- Al menos un caso debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
- La poliposis adenomatosa familiar debe estar excluida como posibilidad diagnóstica.

Criterios de Bethesda: Si se cumple al menos uno de los siguientes criterios, debe realizarse despistaje del síndrome de Lynch (inestabilidad de microsatélites y estudio inmunohistoquímico) en tejido tumoral:

- Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Presencia de tumores colorrectales sincrónicos (localización bilateral, en este caso en colon derecho e izquierdo), metacrónicos (tumores que aparecen más tardíamente), u otros tumores asociados a cáncer colorrectal hereditario no polipósico, independientemente de la edad.
- Cáncer colorrectal con una histología asociada a la inestabilidad de microsatélites, diagnosticado en pacientes con edad menor de 60 años.
- Al menos un pariente de primer grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con cáncer colorrectal hereditario no polipósico y diagnosticados antes de los 50 años.

- Al menos dos parientes de primer o de segundo grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con cáncer colorrectal hereditario no polipósico diagnosticado a cualquier edad.

Los tumores asociados con el cáncer colorrectal hereditario no polipósico son el cáncer colorrectal, el de endometrio, de estómago, ovario, uréter o pelvis renal, conducto biliar, páncreas, de cerebro (más frecuente glioblastoma, síndrome de Turcot), adenomas de glándula sebácea y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre) y carcinoma del intestino delgado.

La etiología del cáncer colorrectal asociada a inestabilidad de microsatélite se sospecha cuando hay presencia de infiltrado linfocitario en el tumor, reacción linfocítica como en la enfermedad de Crohn, diferenciación de células en anillo de “sello” mucinoso, o patrón de crecimiento medular.

## Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es un síndrome de herencia autosómica dominante, que exhibe penetrancia incompleta o reducida; por lo que, el riesgo más importante, que es el de desarrollar el cáncer colorrectal, no supera el 80 %. El cáncer colorrectal que aparece en este síndrome presenta ciertas características que, aunque no específicas, pueden ayudar en su caracterización; como son:

- Que aparezca a una edad más temprana que en la población general, siendo la edad al diagnóstico del cáncer colorrectal de 44 años, alrededor de 20 años antes que para los casos esporádicos.
- Una mayor incidencia de tumores múltiples, sincrónicos (18 %) o metacrónicos (24 %) (o ambos).
- Es más frecuente la localización proximal de la neoplasia en el colon.
- Es más común la presencia de tumores mucinosos o pobremente diferenciados.
- Otras características anatomopatológicas son el patrón de crecimiento sólido, la presencia de células en “anillo de sello”, el patrón de infiltración *Crohn-like*, o la infiltración linfoide tumoral.
- Además, los pólipos y adenomas en el síndrome de Lynch tienen un mayor tamaño, son más frecuentes, más vellosos, con características displásicas y una progresión a la malignización mucho más rápida, aunque otras veces pueden ser planos.

El segundo tipo de tumor en frecuencia es el cáncer de endometrio, siendo el riesgo de desarrollarlo antes de los 70 años del 30 al 60 %; la edad al diagnóstico es más temprana que en los casos esporádicos (unos 15 años antes); la mayoría son de tipo endometriode, presentando además otros posibles rasgos diferenciales respecto al esporádico (diferenciación mucinosa y escasa diferenciación).

Una variante del síndrome de Lynch es el síndrome de Muir-Torre, caracterizado por la presencia de tumores sebáceos de piel (adenomas sebáceos, epiteliomas y carcinomas),

a veces asociados a queratoacantomas, y al cáncer colorrectal. La mayoría de las mutaciones asociadas se encuentran en el gen *MSH2*.

Otra variante es el síndrome de Turcot, que se caracteriza, además de la aparición del cáncer colorrectal, por la presencia de tumores del sistema nervioso central.

Sin embargo, respecto a las bases genéticas, se distinguen dos tipos de síndrome: el producido por mutaciones en el gen *APC* (relacionado con la poliposis adenomatosa familiar), y asociado particularmente a meduloblastoma infantil de cerebelo; y el causado por mutaciones en los genes de reparación *MLH1*, *MSH2* y *PMS2* (relacionados con el síndrome de Lynch), y asociado a gliomas que aparecen tanto en niños como en adultos.

## Criterios para el diagnóstico del síndrome de Lynch

Criterios de Ámsterdam I:

- Tres o más familiares con cáncer colorrectal, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones afectadas.
- Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
- Habiendo descartado la poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Criterios de Ámsterdam II:

- Tres o más familiares con un cáncer asociado al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (colorrectal, endometrio, intestino delgado, ovario, uréter, pelvis renal, cerebro, tracto hepatobiliar y tumores sebáceos de piel), uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.
- El cáncer colorrectal aparece al menos en dos generaciones.
- Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
- Habiendo descartado la poliposis adenomatosa familiar.

Criterios de Bethesda:

- Familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.
- Individuos con dos cánceres asociados al cáncer colorrectal hereditario no polipósico, incluyendo cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al cáncer colorrectal hereditario no polipósico.
- Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal o un cáncer extracolónico (o ambos) asociado al cáncer colorrectal hereditario no polipósico o a un adenoma colorrectal, o ambos; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40.
- Cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado antes de los 45 años.
- Cáncer colorrectal derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años.
- Cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
- Adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

Criterios de Bethesda modificados:

- Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.



- Individuos con dos cánceres asociados al cáncer colorrectal hereditario no polipósico, incluyendo cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.
- Cáncer colorrectal con fenotipo de inestabilidad alta de microsátélites (presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en “anillo de sello”, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn y patrón de crecimiento medular), diagnosticado antes de los 60 años.
- Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal, o un cáncer extracolónico (o ambos) asociado al síndrome de Lynch; uno de estos diagnosticado antes de los 50 años.
- Individuos con cáncer colorrectal y al menos dos familiares de primer o segundo grado con cáncer colorrectal o un cáncer extracolónico (o ambos), asociado al síndrome de Lynch; independientemente de la edad.
- Cáncer colorrectal de células en “anillo de sello” diagnosticado antes de los 45 años.

## **Cáncer de próstata**

En el cáncer de próstata hereditario, es posible distinguir familias de riesgo alto y de riesgo moderado. Los criterios para identificarlas son:

Familias de riesgo alto:

- Tres o más parientes de primer grado con cáncer de próstata.
- Cáncer de próstata en tres generaciones de la misma línea parental (materna o paterna).
- Dos o más parientes cercanos (padre, hermano, hijo, abuelo, tío o sobrino) de la misma línea parental, a quienes se les haya diagnosticado cáncer de próstata, antes de los 55 años.

Familias de riesgo moderado:

- Un familiar de primer grado con cáncer de próstata diagnosticado antes de los 60 años.
- Dos familiares de primer grado o uno de primero y uno de segundo, con cáncer de próstata diagnosticado después de los 60 años.

Si un hombre tiene un pariente de primer grado (padre, hermano, hijo) con cáncer de próstata, su riesgo de desarrollar la enfermedad es de dos a tres veces mayor que el riesgo promedio. El riesgo aumenta aun más con la cantidad de parientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

## **Neoplasia endocrina múltiple tipo I**

La neoplasia endocrina múltiple tipo I es rara en la infancia o después de los 60 años. Comprende tumores o hiperplasia de: paratiroides, células de los islotes pancreáticos, corteza suprarrenal y tiroides. Los síntomas dependen de la glándula afectada; alrededor de dos tercios de los pacientes tienen adenomas de dos o más sistemas y una quinta parte

de tres o más sistemas. La mayoría de los afectados presenta alguno de los problemas siguientes: úlcera péptica, hipoglucemia, hipercalcemia, nefrocalcinosis o ambas. También pueden presentarse síntomas hipofisarios como cefalea, defectos de campos visuales y amenorrea secundaria. Los afectados pueden tener lipomas múltiples en piel. Menos del 10 % de los casos presentan acromegalia, Cushing, adenomas tiroideos no funcionales, hipertiroidismo, hepatomegalia por metástasis y bochorno por síndrome carcinoide.

El criterio para sospechar predisposición hereditaria para este tipo de neoplasia está dado por la presencia de dos casos de tumores enteropancreáticos, hiperplasia de paratiroides o adenoma de hipófisis en parientes de primer o segundo grado o ambos en un mismo individuo.

## Neoplasia endocrina múltiple tipo II

La edad al establecer el diagnóstico de la neoplasia endocrina múltiple tipo II oscila entre 2 y 67 años. Los tumores que suelen presentarse son: feocromocitoma (a menudo bilateral y en ocasiones extrasuprarrenal), carcinoma medular de tiroides (palpable o silencioso), hiperplasia de las parótidas (en cerca de la mitad de los casos), gliomas, glioblastomas y meningiomas.

Existen dos criterios para sospechar el carácter hereditario de este tipo de neoplasia:

- Dos casos de carcinoma medular de tiroides (CMT) en parientes de primer y segundo grado.
- Un pariente de primer o segundo grado con carcinoma medular de tiroides y otro con hiperplasia de paratiroides o adenocarcinoma (puede ser la misma persona).

## Melanoma maligno familiar

En este tipo de tumor, la existencia de dos o más casos de melanoma invasivo en familiares de primer grado, es criterio para sospechar el carácter hereditario de la enfermedad.

## Síndrome de Li-Fraumeni

El síndrome de Li-Fraumeni se origina por una mutación del gen *PT53* (codifica la proteína p53), que manifiesta una alta penetrancia y se asocia a una alta probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de la vida, cercana al 100 %. Clínicamente se caracteriza, además del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, por un riesgo incrementado de múltiples tumores, tales como: osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, carcinoma suprarrenal, tumores cerebrales, cáncer de colon, cáncer gástrico y leucemia, entre otros.

Para diagnosticar esta enfermedad deben estar presentes todos los criterios siguientes:

- Caso índice con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años.
- Un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

No obstante, algunos autores consideran que se debe derivar para estudio por sospecha de este síndrome a cualquier individuo o familia que cumplan, al menos, uno de los criterios siguientes:

- Diagnóstico de un carcinoma suprarrenal infantil o de los plexos coroideos.
- Dos o más diagnósticos oncológicos en parientes de primer o segundo grado de la lista siguiente: sarcoma, cáncer de mama premenopáusico, tumor cerebral y leucemia.

También se ha descrito el síndrome de Li-Fraumeni-*like*. Para su diagnóstico, la familia debe cumplir todos los criterios siguientes:

- Caso índice con cualquier cáncer infantil o un sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años.
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer asociado o "típico" del síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, mama, cerebro, suprarrenal o leucemia), a cualquier edad.
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 60 años de edad.

## Síndrome de Cowden

La incidencia del síndrome de Cowden es de 1 entre 200 000 habitantes, aunque esta estimación pudiera no ser correcta debido a la dificultad de su diagnóstico clínico. Se asocia, en la mayoría de los pacientes, a mutaciones del gen *PTEN*, y se transmite de forma autosómica dominante. En la clínica se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas o lesiones cancerosas (o ambos) en varios órganos y tejidos, incluyendo la piel, las mucosas, las mamas, la tiroides, el endometrio y el cerebro.

Para identificar este síndrome hereditario deben ser considerados signos patognomónicos, como son: lesiones mucocutáneas como tricoleomas faciales, queratosis acral, pápulas papilomatosas y lesiones mucosas. Además, se han definido criterios mayores y menores, como son:

Criterios mayores:

- Carcinoma de mama.
- Carcinoma de tiroides (no medular), especialmente el folicular.
- Macrocefalia, megalencefalia (PC  $\geq 97$  percentil).
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD).
- Carcinoma de endometrio.

Criterios menores:

- Otras lesiones de tiroides (adenoma, bocio multinodular, etc.).
- Retraso mental (IQ  $\leq 75$ ).
- Hamartomas gastrointestinales.
- Mastopatía fibroquística.
- Lipomas.
- Fibromas.
- Tumores o malformaciones gastrointestinales.

Debe sospecharse el síndrome en un individuo que presenta:

- Solo las lesiones mucocutáneas patognomónicas, si hay al menos una de las siguientes: Seis o más pápulas faciales, siendo tres o más tricolemomas; o pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral; o papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral, o queratosis palmoplantar, seis o más.
- Dos criterios mayores, pero uno debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos.
- Un criterio mayor y tres menores.
- Cuatro criterios menores.

En una familia con un individuo diagnosticado con la enfermedad, debe sospecharse el síndrome en aquellos miembros con:

- Alguno de los criterios patognomónicos.
- Cualquiera de los criterios mayores, con o sin menores.
- Dos criterios menores.

## Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers se origina por una mutación en el gen *STK11*, que codifica una proteína enzimática del tipo serina treonina, importante en la transducción de señales por segundos mensajeros. Se hereda de forma autosómica dominante.

Se observa en ambos sexos y en todos los grupos étnicos. Durante la adolescencia se inician los síntomas, caracterizados por dolor abdominal severo y recurrente, que mejora con maniobras de masaje fuerte en el abdomen. En ocasiones, hay borborigmos y, en etapas avanzadas, hemorragia digestiva. Es típico observar, desde el nacimiento, una pigmentación melanótica de 2 a 5 mm de diámetro, a veces coalescentes en los labios, la mucosa oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies o en la región abdominal. Las pigmentaciones de las mucosas son permanentes; sin embargo, las otras pueden modificarse y casi desaparecer durante el desarrollo. Presenta riesgo de cáncer de mama, de hamartomas y adenomas en el intestino delgado, de cáncer de colon, gástrico, de páncreas, de endometrio y de pulmón.

Debe sospecharse cuando en la familia se cumple al menos uno de los criterios siguientes:

- Familiar de primer o segundo grado con tres o más pólipos Peutz-Jeghers (PJ), histológicamente confirmados.
- Familiar de primer o segundo grado con pólipos Peutz-Jeghers (cualquier número) e historia familiar sugestiva del síndrome.
- Familiar de primer o segundo grado con la pigmentación característica y una historia familiar sugestiva del síndrome.
- Familiar de primer o segundo grado con pólipos Peutz-Jeghers (cualquier número) y pigmentación característica.

## Síndrome de Von-Hippel-Lindau

El síndrome de Von-Hippel-Lindau es causado por una mutación en el gen *VHL*, localizado en 3p26-25. Esta enfermedad se hereda de forma autosómica dominante y el gen tiene penetrancia reducida.

El síndrome se inicia en adultos jóvenes y se caracteriza por pérdida de la visión, ataxia cerebelosa progresiva, cefalea y vértigo, angiomas y quistes en el encéfalo, predominantemente en el cerebelo, la médula espinal, el hígado, el páncreas y los riñones, estos últimos son la causa de muerte en algunos casos.

Debe considerarse la enfermedad si:

- Con historia familiar de la enfermedad, aparece:
  - Hemangioblastoma único de retina.
  - Hemangioblastoma único de cerebelo.
  - Carcinoma renal de células claras.
  - Feocromocitoma.
  - Cistoadenoma seroso microquístico en el páncreas.
- Sin historia familiar de la enfermedad, aparece:
  - Dos o más hemangioblastomas retinianos o cerebelares.
  - Hemangioblastoma retiniano o cerebelar único en presencia de otro tumor visceral asociado.

## Neurofibromatosis tipo I

El gen *NF1* que causa el síndrome de la neurofibromatosis tipo I es un supresor de tumores, se localiza en 17q11.2 y codifica la proteína neurofibromina 1. Se hereda de forma autosómica dominante y tiene penetrancia completa.

La enfermedad se caracteriza por manchas café con leche y tumores fibromatosos de la piel. Se asocia a tumores malignos de la vaina neural y a otros tumores del sistema nervioso central y del estroma gastrointestinal. La probabilidad de desarrollar un tumor maligno se ha estimado en el 59,6 % a lo largo de la vida y, entre otros tumores, también hay riesgo de cáncer de mama. Se ha observado que la asociación con cáncer de mama es mayor en mujeres menores de 50 años.

Los criterios para considerar el diagnóstico son dos o más de los signos siguientes:

- Seis o más manchas llamadas “café con leche”: En adultos, de 1,5 cm o mayor; en individuos prepuberales, de 0,5 cm o mayor.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
- Pecas axilares o inguinales.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris).
- Lesión ósea característica (pseudoartrosis, arqueamiento de la tibia, defectos vertebrales, escoliosis, entre otras).

- Displasia del esfenoides.
- Displasia o adelgazamiento del córtex óseo.
- Familiar de primer grado con *NF1*.

## Neurofibromatosis tipo II

En la neurofibromatosis tipo II, el gen responsable *NF2* se localiza en el cromosoma 2. Los individuos afectados desarrollan inevitablemente schwannomas, con implicación de ambos nervios vestibulares, que provocan pérdida auditiva y sordera. El inicio del cuadro clínico, en la mayoría de los pacientes, se caracteriza por pérdida auditiva, con frecuencia unilateral, y puede estar acompañada o precedida de *tinnitus*. Los schwannomas vestibulares también pueden causar mareo o desequilibrio como primer síntoma. Las náuseas, los vómitos o el vértigo real son síntomas raros, excepto en la última etapa de la enfermedad. Los otros tumores principales son schwannomas de los otros nervios craneales, espinales y periféricos; meningiomas tanto intracraneales (incluyendo meningiomas del nervio óptico) como intraespinales, y algunos tumores de bajo grado del sistema nervioso central (ependimomas). Las afecciones oculares también son destacables e incluyen agudeza visual reducida y cataratas. Cerca de un 70 % de los pacientes con *NF2* tienen tumores de piel (lesiones intracutáneas en forma de placa o tumores nodulares subcutáneos más profundos).

Esta enfermedad debe ser diagnosticada, si el individuo cumple los criterios siguientes:

- Schwannoma bilateral del nervio acústico.
- Catarata subcapsular posterior.
- Tumor unilateral del nervio acústico más meningioma, neurofibroma o schwannoma.
- Tumor unilateral del nervio acústico más tumor espinal o del sistema nervioso central en familiar de primer grado.

## Esclerosis tuberosa

Los genes involucrados en la esclerosis tuberosa son el *TSC1*, en el *locus* 9q34 (que codifica hamartina) o *TSC2* (codificación de tuberina) y se localiza en 16p13. En raros casos con deleciones de *TSC2* abarcan el gen *PKD2* presentando una enfermedad poliquística de inicio temprano grave. La enfermedad se transmite de forma autosómica dominante.

En la clínica se caracteriza por lesiones dérmicas con más del 90 %, lesiones cerebrales del 90 %, anomalías renales entre el 70 y el 90 %, hamartomas retinianos del 50 %, y rabdomiomas en aproximadamente del 40 al 60 % de los pacientes. En la actualidad, la tríada clásica (retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo) aparece en menos de un tercio de los pacientes; y en un 6 % de los casos no se presentan ninguna de esas características.

Debido a la expresividad variable que exhibe esta enfermedad, han sido establecidos criterios mayores y menores para el diagnóstico definitivo, probable y posible. Debe

considerarse diagnóstico definitivo con dos criterios mayores o uno mayor y dos menores; probable con un criterio mayor y uno menor; y posible, con uno mayor o dos menores.

Criterios mayores:

- Tuberosidades corticales (corroboradas por tomografía, resonancia magnética o anatomía patológica).
- Nódulos endimarios (corroborados por tomografía, resonancia magnética o anatomía patológica).
- Manchas acrómicas o hipocrómicas (tres o más).
- Angiofibromas faciales de Pringle.
- Fibromas periungüeales de Koenen, no traumáticos.
- Placas fibrosas en la frente o el cuero cabelludo.
- Facomas retinianos.
- Múltiples angiomiolipomas renales.
- Linfangiomiomatosis.
- Rbdomioma cardíaco.

Criterios menores:

- Áreas cutáneas con aspecto de "piel de zapa" (en *peau de chagrin*, en francés).
- Facoma retiniano único.
- Angiomiolipoma renal. Múltiples quistes renales.
- Hamartomas.
- Linfangiomiomatosis pulmonar.
- Astrocitoma de células gigantes (corroborado por tomografía, resonancia magnética o anatomía patológica).
- Epilepsia parcial, generalizada o síndrome de West.
- Familiar de primer grado con esclerosis tuberosa.
- Fibromas gingivales.
- Quistes óseos.
- Pólipos rectales hamartomatosos.

## Retinoblastoma

El retinoblastoma es un tumor maligno de la infancia, causado por mutaciones en el gen *Rb*, localizado en 13q14.1-q14.2. Codifica una proteína de igual nombre que pertenece a la familia de las proteínas llamadas proteínas *pocket* (en español "bolsillo"), cuyos miembros presentan un "bolsillo" para la unión funcional a otras proteínas. También las proteínas p107 y p130 son miembros de esta familia, y son estructural y funcionalmente similares a la proteína Rb participando en las mismas vías de señalización, pero muestran funciones diferentes en determinados contextos.

Para considerar el estudio de un niño, por riesgo de esta enfermedad y dada la característica que posee el gen de tener penetrancia reducida (90 %), es suficiente el criterio de un diagnóstico de retinoblastoma en la familia.

## Cáncer renal papilar tipo II y leiomiomatosis

El síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario se origina por mutaciones de línea germinal en el gen *FH*, que se localiza en 1q42.3-43, y posee 10 exones. Este gen codifica para la proteína fumarato hidratasa, que participa en el ciclo de Krebs, y contiene 510 aminoácidos. Esta proteína presenta dos isotipos, uno citosólico del que se desconoce su función, pero podría estar relacionado con el metabolismo de aminoácidos, y uno mitocondrial que cataliza la conversión de fumarato en malato en el ciclo de Krebs.

La enfermedad se hereda con patrón autosómico dominante y se caracteriza por leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y un carcinoma renal papilar tipo 2 de mal pronóstico, inicio temprano y comportamiento agresivo.

Debe sospecharse riesgo de cáncer renal papilar tipo III y leiomiomatosis, si el individuo o familia bajo estudio cumple el criterio siguiente: Un diagnóstico de dos de los tres tumores que se mencionan a continuación: leiomiomatosis cutánea, leiomiomas uterinos o tumores renales de histología papilar tipo II o ambos, ya sea en el mismo individuo o en un pariente de primer grado.

## Bibliografía

- Alter, B.P. (2014). Fanconi anemia and the development of leukemia. Best practice & research. *Clinical Haematology*, 27(3-4), pp. 214-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254647/>
- American Cancer Society (2015). *Cáncer de próstata*. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancer-deprostata/guidetallada/cancer-de-prostata-causes-risk-factors>
- Antoniou, A.C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, P. et al. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *New Engl J Med*, 371(6), pp. 497-506. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1400382>
- Arenas, V.C., Arteaga, D.C.E. (2017). *Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales: revisión de la literatura*. ELSEVIER; 26(2), pp. 126-34. DOI: 10.1016/j.uroco.2017.03.013
- Bolocan, A., Ion, D., Ciocan, D.N., Gogescu, G., Punga, A. et al. (2014). The Influence of Genetic Basis Analysis on the Management of Breast and Ovarian Cancer. *International Journal of Academic Research*. Part A, 6(1), pp. 100-9. <http://www.ijar.eu>
- Castro, M.M.C., Barletta, C.C. (2018). Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 38(3). [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292018000300008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000300008)
- Chirivella, G.I., Garcés, H.V. (2018). Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2. *Genotipia*; 2. [https://genotipia.com/revista\\_gm/gmgrev-cancer-de-mama/](https://genotipia.com/revista_gm/gmgrev-cancer-de-mama/)
- Chmielowski, B., Territo, M. (2017). *Manual de oncología clínica*. 8va ed. Walters Kluwer. pp:10-13. ISBN edición en español 978-84-17033-13-2.
- Chong, H.K., Wang, T., Lu, H.M., Seidler, S., Lu, H. et al. (2014). The Validation and Clinical Implementation of BRCAplus: A Comprehensive High-Risk Breast Cancer Diagnostic Assay. *Plos One*, 9(5), pp. 1-9. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097408>
- García, M.R., Téllez, T.A. (2016). Aspectos moleculares y asesoramiento genético de síndromes de sobrecrecimiento. *Rev. Cien. Méd.*; 16(5), pp. 116-23. <http://scielo.isciii.es/scielo//dx.doi/o>



- Giannikou, K., Lassetter, K.D., Grevelink, J.M., Tyburczy, M.E., Dies, K.A. et al. (2019). Low-level mosaicism in tuberous sclerosis complex: prevalence, clinical features, and risk of disease transmission. *Genet. Med.*; 21, pp. 2639-43. <https://www.nature.com/articles/s41436-019-0562-6>
- Gómez, C.M.T., Vargas, M.J.A. (2019). Esclerosis tuberosa. *Revista Médica Sinergia*; 4(3). <http://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms193b.pdf>
- Kalish, M.J., Brioude, F. (2019). Diagnóstico clínico y molecular, detección y tratamiento del Síndrome de Beckwith-Wiedeman: una declaración de consenso internacional. *Nat Rev Endocrinol*; 14, pp. 229-49. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2019.166>
- Marquetti, H.A. (2012). Carcinoma de células renales y síndromes hereditarios asociados. *Rev. Cuban. Urol.*; 1(1). <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/16/19>
- Navarrete, M., Pérez, V.P., Cruz, A.R. (2012). Síndromes de inestabilidad cromosómica asociados con inmunodeficiencia: Aspectos citogenéticos de importancia en el diagnóstico. *Pediátricas*, 21(1), pp. 13-22. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx).
- Nelson, H.D., Pappas, M., Zakher, B., Priest, M.J., Okinaka, Hu L. et al. (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Inter Med*, 160(4), pp. 255-66. [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M13-1684?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M13-1684?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org)
- Noreno, M.E. (2019). Cáncer gástrico hereditario. Indicaciones de estudio genético ¿Cuándo y a quién? *Rev. Cir.*; 71(5). [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2452-45492019000500458](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492019000500458)
- Reynolds, R.M., Brouning, G.G.P., Nawroz, I., Campbell, I.W. (2017). Von Recklinghausen's neurofibromatosis type 1. *Lancet*; 361, p. 1552. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673603131662?via%3Dihub>
- Rodríguez, L.F.A., Sorlí, G.J.V., Romero, M.I.M., Codoñer, F.P. (2020). Registro y seguimiento clínico de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers en Valencia. *Rev. Gastroenterol. Méx.*; 85(2), pp. 123-39. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03750906193000485>
- Rubio, G.T., Verdecia, J.M. (2016). Algunos aspectos genéticos y epidemiológicos relacionados con el cáncer colorrectal. *MEDISAN*; 20(3), pp. 369-80. <http://www.medisan.sldcu/index.php/san>
- Rubio, G.T., Verdecia, J.M. (2006). Asesoramiento genético en el cáncer de mama. *MEDISAN*; 10(1). [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10\\_1\\_06/san13106.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.htm)
- Savón, M.L. (2019). Cáncer de próstata: actualización. *Rev. Inf. Cient.*; 98(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000100117](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000100117)
- Seguí, N., Mina, L.B., Lázaro, C., Sanz-Pamplone, R., Pons, T. et al. (2015). Germline Mutation in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair. *Gastroenterology*, 149(3), pp. 563-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052075>
- Sociedad Española de Oncología Médica (2019). *Cáncer hereditario*. Instituto Roche. 3a ed. [https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/3ed\\_libro\\_Cancer\\_hereditario\\_seom2019.pdf](https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/3ed_libro_Cancer_hereditario_seom2019.pdf)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Sociedades de atención primaria (SEMFYC, SEMERGEN, SEMG). (sf). *Consenso de cáncer hereditario*. [https://www.semg.es/doc/documentos\\_SEMG/consenso\\_cancer.pdf](https://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/consenso_cancer.pdf)
- Tenorio, J., Arias, P., Martínez, G.V., Santos, F., García, M.S. et al. (2014). Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, p. 138. <http://www.ajrd.com/content/pdf/S13023-014-0138-0.pdf>
- UT Southwestern Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center (2020). *Síndrome de Peutz-Jeghers* (mutaciones en el gen STK11). <https://utsw.med.org/cancergenetics>
- Valle, L. (2015.). FAN1, un nuevo gen de cáncer de colon hereditario. *Rev. Genét. Méd.* <http://www.revista-geneticamedica.com/2015/10/04/fan1-cancer-colon-hereditario/>
- Viqueira, B.E. (2017). Síndrome de Beckwith-Wiedeman. *Rev. Clín. de Med. de Fam.*; 7(1), pp. 113-7. <http://scielo.isciii.es/scielo/dx.doi/10.4321/S16699>

## Aspectos genéticos de los cánceres más frecuentes en los adultos

---

Entre los cánceres más frecuentes en el humano adulto se citan el cáncer de pulmón, el de mama, el colorrectal, el cáncer del cuello de útero, el de ovario y el de próstata.

### Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente respecto a la incidencia (1 040 000 casos nuevos cada año), el 12,8 % en todo el mundo. Es una de las primeras causas de mortalidad por cáncer en el varón; y en la mujer, comienza a desplazar a los tumores de la mama y el colon.

El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaquismo. Se estima que contribuye a la aparición del 80 al 90 % de los casos de cáncer en varones y del 55 al 80 % en las mujeres. También se han observado tasas elevadas de mortalidad por tumores de pulmón no solo entre los trabajadores de fundiciones, sino también entre individuos que viven cerca de fundiciones que emiten arsénico. La exposición al asbesto ha sido relacionada con altas tasas de cáncer del pulmón entre los hombres que trabajan en astilleros y otros lugares donde existe esta sustancia. Además, se consideran factores de riesgo al radón, la contaminación ambiental, ciertos suplementos alimentarios (betacarotenos), la marihuana, la edad, entre otros.

Es necesario mencionar la presencia de antecedentes familiares de cáncer para explicar el componente genético de esta enfermedad. Los genes intervienen de manera determinante en el riesgo de desarrollar cáncer, al exponerse los individuos con predisposición genética a los factores de riesgo ambientales; por tanto, existe una susceptibilidad individual a sustancias carcinógenas, que justifica la posibilidad de cada individuo de formar o no intermediarios genotóxicos, de desintoxicar a estos intermediarios y de reparar el daño en el ADN, lo que incrementa el riesgo de enfermar.

Las formas histológicas de esta enfermedad son básicamente dos tipos: cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés); este último se divide, a su vez, en adenocarcinoma, tumores escamosos, carcinoma (indiferenciado) de células grandes y otros subtipos (carcinoma adenoescamoso y el carcinoma sarcomatoide). La literatura ha hecho referencia a otros tipos de cáncer de pulmón como los tumores carcinoides, los

carcinomas adenoides quísticos, linfomas, sarcomas y tumores benignos como hamartomas. Cada uno de estos posee características clinicopatológicas que reflejan diferentes vías de carcinogénesis.

## Alteraciones de genes del ciclo celular

En el cáncer de pulmón se han identificado varios genes del ciclo celular alterados. Entre estos, los genes supresores tumorales Rb y p16; el primero se altera frecuentemente en el cáncer de pulmón de células pequeñas; y el p16, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. En ambos casos son mutaciones puntuales, deleciones génicas y, en el caso de p16, hipermetilación de su región promotora.

Estudios recientes mostraron un vínculo entre el cáncer de pulmón y el gen *BRCA2* defectuoso (que incrementa el riesgo de cáncer de mama, de ovario y de otros tumores), especialmente fuerte en los pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas. Los investigadores también encontraron una asociación entre el cáncer de pulmón de células escamosas y un defecto en un segundo gen, *CHEK2*, que normalmente evita que estas se dividan cuando han sufrido daños en su ADN. Los portadores de mutaciones en los dos genes, *BRCA2* y *CHEK2*, tienen un alto riesgo de cáncer de pulmón, si son fumadores. En particular, la mutación en *BRCA2* parece aumentar el riesgo en alrededor de 1,8 veces y advierten que los fumadores con mutaciones *BRCA2* corren un riesgo de cáncer de pulmón, de casi un 25 %.

En los tumores de pulmón, también suelen asociarse alteraciones de reguladores del ciclo celular como KIP1, E1, P130, INK4B y 4A, D1 y p53, los cuatro primeros están relacionados con progresión de la enfermedad. Además, se ha observado la pérdida de los inhibidores del ciclo p21 y p27, así como incrementos en los niveles de distintas ciclinas (ciclina A, B, D, E) y quinasas dependientes de ciclinas (CDK1, CDK2, CDK4, CDK6) que favorecen la progresión del ciclo celular. Todas estas alteraciones de los genes del ciclo celular o de sus productos proteicos conllevan una desregulación del ciclo celular estimulando una división celular constante en la célula tumoral.

## Alteraciones de los genes de la transducción de señales

Las alteraciones de los genes de la transducción de señales producen un estímulo constante al interior de la célula, independientemente de los factores reguladores, tal situación tiene efecto mitogénico, es decir, transmisión de señales que inducen a la célula a dividirse. Las mutaciones más frecuentes ocurren en el gen *KRAS*, en tumores de tipo histológico adenocarcinomas. La frecuencia de mutaciones en el codón 12 de *KRAS* en este tipo de tumores oscila entre el 25 y el 48 %, aunque también se han descrito en pequeña proporción en tumores escamosos y de células pequeñas. Estas mutaciones se han

asociado a tumores poco diferenciados que presentan peor pronóstico. También se mutan con frecuencia los genes *PTEN* y *LKB1*, el primero en el cáncer de pulmón de células pequeñas y el segundo en adenocarcinomas. Como en el caso anterior, existen alteraciones en los niveles de algunas proteínas implicadas en esta vía de transducción de señales que participan en el proceso carcinogénico de estos tumores.

## Alteraciones de los genes de la apoptosis

En el cáncer de pulmón, dependiendo del tipo histológico, puede encontrarse mayor o menor afectación de los genes que participan en la apoptosis *p53* y *p14*. Además de alteraciones genéticas o epigenéticas de estos, son comunes los cambios en los niveles de distintas proteínas implicadas en la apoptosis como los reguladores fas, survivina, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB), entre otras.

## Alteraciones en los genes reguladores de la transcripción

En los tumores pulmonares, tipo cáncer de pulmón de células pequeñas, con frecuencia están amplificadas los genes de la familia *myc* (familia de protooncogenes: *L-myc*, *N-myc* y *c-myc*). Además, se ha demostrado la presencia de mutaciones y alteraciones en los niveles de proteínas implicadas en la regulación transcripcional por medio de la remodelación de la cromatina. De este modo, son frecuentes las pérdidas de la proteína activadora de la transcripción (BRG1), más conocida como remodelador de la cromatina dependiente del ATP (SMARCA4) y del componente con actividad ATPasa del sistema regulador de la cromatina denominado SWI/SNF (por sus siglas en inglés, SWItch/*Sucrose Non Fermentabl*), que es un complejo remodelador del nucleosoma de levaduras compuesto de diversas proteínas, producto de los genes *swi* y *snf*.

## Heterogeneidad genética del cáncer de pulmón

Existe una gran heterogeneidad genética asociada a la susceptibilidad de padecer esta afección, dependiendo de la población. Las regiones cromosómicas 15q25.1; 5p15.33 y 6p21.33 se asocian a susceptibilidad de padecer cáncer de pulmón en poblaciones descendientes de europeos. La región 15q25.1 corresponde a los genes de los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales humanos (CHRNA5, CHRNA3 y CHRNA4). La región 5p15.33 se conoce como región TERT-CLPTM1L, porque implica al gen *TERT*, que codifica la enzima transcriptasa reversa de telomerasa, y el gen *CLPTM1L*, que codifica la proteína 1 transmembrana del labio leporino y el paladar hendido, también denominada proteína 9, la cual ha sido relacionada con la resistencia al cisplatino. Por último, la región 6p21.33 incluye

el gen *BAT3*, que contiene la información para la proteína grande abundante en prolina, y al gen *MSH5*, que codifica la proteína *MutS Homolog 5*, la cual pertenece a una familia de proteínas implicadas en la reparación de errores de apareamiento del ADN o en los procesos de recombinación meiótica. Entre los japoneses y coreanos se ha relacionado el *locus* 3q28 (contiene el gen *TP63*, que codifica la proteína tumoral p63), con el riesgo de padecer adenocarcinoma de pulmón. Recientemente se han asociado los polimorfismos rs10937405-G y rs4488809-G con el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, en especial, en poblaciones del Este asiático.

El carcinoma de pulmón que no es de células pequeñas constituye la neoplasia maligna que se diagnostica con mayor frecuencia en el mundo. Más del 50 % de los pacientes están en estadio iv cuando se les hace el diagnóstico. Entre el 10 y el 15 % de los casos existen mutaciones del gen *EGFR* (receptor del factor de crecimiento epidérmico), y en el 5 % rearreglos del gen *ALK* (gen de fusión *EML4-ALK*, resultado de translocación cromosómica 2;5).

De manera general existe un gran solapamiento en las alteraciones genéticas responsables de la enfermedad. En un 42 % de casos no se puede demostrar mutación, evidenciándose muchas veces cambios en el patrón de metilación del ADN. En un reducido grupo de pacientes se comprueba mutación de algún gen: *KRAS* (23 %); *EGFR* (15 %); *TP53* (5 %); *PIK3CA* (4 %); *ALK* (3 %); *CTNNB1*, *HER2* y *BRAF* (2 %) y *AKT*, *NRAS* e *IDH1* (1 %).

Además de los genes antes mencionados, estudios de aberraciones cromosómicas globales basados en cariotipos, alelotipos, hibridación genómica comparativa (CGH) y otros indican que existen diferentes cromosomas que presentan frecuentes ganancias o pérdidas de material genético, lo que sugiere que deben existir otros oncogenes y genes supresores tumorales por identificar. Las regiones cromosómicas identificadas son 3p, 6q, 8q y 19q.

En la tabla 5.1 se muestran algunas alteraciones genéticas y epigenéticas asociadas al cáncer de pulmón.

**Tabla 5.1.** Alteraciones genéticas y epigenéticas relacionadas con el cáncer de pulmón

Alteraciones genéticas	SCLC (%)	NSCLC (%)
Mutación de <i>p53</i>	75-100	50
Baja o nula expresión del gen <i>Rb</i>	>90	15-30
Amplificación de <i>myc</i>	15-30	80
Sobreexpresión de <i>bcl-2</i>	75-95	10-35
Expresión anormal de <i>p53</i>	40-70	40-60
Mutación en <i>p16</i>	<1	10-40
Nula expresión de <i>p16</i>	0-10	30-70
Mutaciones en <i>KRAS</i>	<1	25-35
Sobreexpresión de <i>HERB2</i>	-	7-35

Alteraciones genéticas	SCLC (%)	NSCLC (%)
Mutación en <i>EGFR</i>	-	10-15
Mutación en <i>BRAF</i>	10-20	1
Reordenamiento de <i>ALK</i>	-	3-7
Reordenamiento de <i>ROS1</i>	-	1-2
Reordenamiento de <i>RET</i>	-	1-2
Alteraciones epigenéticas (hipermetilación del promotor)	(%)	(%)
<i>RASSF1A</i>	79-85	30-40
<i>FHIT</i>	64	37
<i>CDH1</i> (E-cadherina)	60	18-33
<i>RAR β</i>	45	40-43
<i>CDH13</i> (H-cadherina)	15	43-45
<i>APC</i>	15	46-96
<i>MGMT</i>	16	16-27
<i>p16</i>	5	25-40
<i>TIMP-3</i>	-	20-26
<i>DAPK</i>	-	16-44

Leyenda: SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas; NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

## Alteraciones de genes específicos involucrados

### Gen *p53*

El gen *p53* juega un papel crítico en el desarrollo del cáncer de pulmón, donde con frecuencia aparece deletado. Está localizado en 17p13, y codifica la proteína 53, denominada así por su tamaño (53 kDa).

La proteína *p53* detecta y controla cualquier daño celular y estimula la transcripción dirigida de un grupo de genes. Entre estos, el más importante es el *p21*. El producto proteico del gen *p21* funciona como regulador negativo de las quinasas dependientes de ciclinas. Al activarse su síntesis, la proteína *p53* impide la proliferación celular, permitiendo a las células llevar a cabo cualquier reparación que sea necesaria. Si el daño en el ADN resulta importante, la proteína *p53* contribuye a inducir la muerte celular evitando de esta forma que proliferen mutaciones nocivas.

La presencia de delección en uno de los alelos del gen se asocia con inactivación por mutaciones puntuales del otro alelo. Esta alteración se ha detectado en el 75 % de los tumores de pulmón de células pequeñas, y en el 50 % del grupo de los carcinomas de pulmón que no son de células pequeñas.

Además, las mutaciones en *p53*, detectadas en tumores de pulmón, han sido asociadas con el consumo de tabaco. Algunas de las mutaciones puntuales descritas en *p53* conducen a un incremento de la vida media de la proteína, por lo que inicialmente los análisis de *p53* por inmunohistoquímica se correlacionaron con la existencia de mutaciones en el gen. Sin embargo, investigaciones posteriores reportaron que hay mutaciones en el gen que no se asocian con los resultados obtenidos por inmunohistoquímica, por la cual los análisis genéticos son determinantes en el estudio de *p53*.

## Gen del retinoblastoma (*Rb*) y gen inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (*p16* o *CDKN2K*)

El gen del retinoblastoma (*Rb*), denominado así porque fue identificado durante el estudio de un tipo de tumor maligno de la retina que lleva este nombre, codifica una proteína (*Rb*) cuya función es evitar que células con ADN dañado progresen en el ciclo celular y repliquen su ADN; por lo que detiene el ciclo celular entre las fases G1 y S. Para lograr este objetivo, la proteína *Rb* se une e inhibe a factores de transcripción de la familia E2F, compuestos de dímeros de una proteína E2F y una proteína DP. Los complejos E2F-DP activan genes que inducen la entrada de la célula en fase S. Cuando E2F-DP está inactivo, la célula permanece en la fase G1. La unión de la proteína *Rb* a E2F provoca la inactivación del complejo, suprimiendo la proliferación celular al inhibir la progresión por medio del ciclo celular. El complejo pRb-E2F/DP estimula la unión de una histona deacetilasa (HDAC) a la cromatina, disminuyendo de esta forma la transcripción de factores que promueven la entrada en fase S, y se inhibe la síntesis de ADN.

El gen inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina codifica diversas variantes transcripcionales que se diferencian en sus primeros exones, generando isoformas de la proteína *p16* (han sido descritas tres de estas, dos de las cuales actúan como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4 [CDK4], y el otro transcrito codifica una proteína no relacionada estructuralmente con las otras isoformas, que funciona como un estabilizador de la proteína supresora de tumores *p53* cuando interacciona y secuestra a la proteína *Mdm2* [por sus siglas en inglés *murine doble minute 2*], una proteína responsable de la degradación de *p53*). A pesar de las diferencias estructurales y funcionales, estas isoformas comparten una funcionalidad común en el control de la fase G1 del ciclo celular.

La vía supresora tumoral *p16*-ciclina D1-CDK4-*Rb* (la proteína *p16* se une específicamente al complejo D1-CDK4 durante la fase G1 del ciclo celular inhibiendo de forma indirecta la fosforilación de la proteína *Rb*) se ha encontrado, con frecuencia, alterada en el cáncer de pulmón. Esta vía es fundamental en el control del paso de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. En este tipo de neoplasia es frecuente la inactivación del gen de retinoblastoma (*Rb*). Las alteraciones en la proteína *Rb* se deben a la pérdida de función del gen producto de diferentes mutaciones que han sido detectadas en el 90 % de los tumores de pulmón de células pequeñas, y del 15 al 30 % de los carcinomas de pulmón que no son de células pequeñas.

Igualmente, en la carcinogénesis pulmonar es frecuente la pérdida de función de *p16*. El mecanismo de acción de este gen inhibidor del ciclo celular, está de manera directa relacionado con el papel supresor de *Rb* y, por tanto, implica la parada del ciclo celular. La inactivación de *p16* se debe a distintas alteraciones en el gen, tales como deleciones en ambas copias del gen, hipermetilación del promotor y mutaciones puntuales. Estas alteraciones se detectan en una proporción elevada de tumores de pulmón que no son de células pequeñas y están estrechamente relacionadas con el mal pronóstico de estos carcinomas.

## Mutaciones en el oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten

El oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (*KRAS*, por sus siglas en inglés, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) está localizado en 12q12.1; codifica para una proteína de igual nombre involucrada en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, la maduración y la destrucción de las células. La proteína *KRAS* actúa en la cascada de varios receptores de tirosina quinasa, incluido el receptor del factor de crecimiento epidérmico, y está asociada con la activación de las vías de señalización *RAS/RAF/MAP* quinasa y quinasa (*MEK*) (ruta de transducción de señales en las células eucariotas situada corriente abajo de los receptores tirosina quinasa y en la mayoría de los receptores para citosina) regulada por señales extracelulares (*ERK*) y la vía *RAS* (proteína G monomérica)/*MAPK* (proteína quinasa activada por mitógenos; esta última es la más importante de las vías de señalización del ciclo celular).

Las mutaciones de *KRAS* están presentes del 25 al 35 % de los pacientes con carcinoma de pulmón que no es de células pequeñas, principalmente adenocarcinomas con un patrón sólido, y se encuentran con mayor frecuencia en individuos blancos que en asiáticos, en exfumadores o fumadores actuales, pero, sin mostrar predilección por el sexo. Las mutaciones sin sentido de un solo nucleótido se encuentran en los codones 12 y 13 en aproximadamente el 95 % de los casos. En individuos no fumadores, las mutaciones de *KRAS* más comunes son G12D y G12V; mientras que, G12C, es la mutación más comúnmente asociada al hábito de fumar. Desde el punto de vista de la utilidad pronóstica, la presencia de la mutación *KRAS* puede estar asociada con un resultado desfavorable y se considera un predictor negativo de la respuesta a la quimioterapia. También se asocia con una mayor probabilidad de tener un segundo tumor primario y es un predictor de resistencia a la terapia dirigida con el receptor de crecimiento epidérmico combinado con inhibidores tirosina quinasa (*EGFR-TKI*), como gefitinib o erlotinib, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Aunque no existen terapias dirigidas aprobadas para pacientes con cáncer de pulmón y mutación de *KRAS*, diferentes ensayos de fase 2 han informado mejoras tanto en la supervivencia libre de progresión como en la tasa de respuesta con la combinación de selumetinib (inhibidor de los genes *MEK1/MEK2*, que codifican proteínas específicas duales, que actúan como *MAP* quinasa quinasa, integrando varias señales bioquímicas) y docetaxel, en comparación con docetaxel solo y resultados prometedores con sorafenib (inhibidor de la vía de señalización intracelular [*RAS/RAF*]), con una tasa de control de la enfermedad de aproximadamente 50 %.



## Mutaciones en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HERB2*) es un protooncogén localizado en 17q21.1, que codifica una proteína tirosina quinasa denominada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, el cual forma parte de la familia de receptores transmembrana tirosina quinasa (ERBB). El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HERB2*) no posee un ligando específico, pero, es capaz de unirse con otros receptores transmembrana tirosina quinasa para formar un heterodímero, lo que permite la activación de algunas vías de transducción de señales, incluidas las vías de la tirosina quinasa mitógeno activada (MAPK, por sus siglas en inglés) y de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), relacionadas con la proliferación, diferenciación y migración celular.

La expresión o amplificación (o ambas situaciones) del gen *HERB2* se ha reportado en muchos cánceres, incluido el cáncer de mama y en el gástrico. Asimismo, se encuentra sobreexpresado entre el 7 y el 34,9 % de los carcinomas de pulmón que no son de células pequeñas, y se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con estos tumores.

Las mutaciones activadoras del gen *HERB2* están presentes entre el 1,6 y el 4 % de los cánceres de pulmón; estas ocurren al nivel de los 4 exones del dominio de tirosina quinasa (exones 18-21) y, desde el punto de vista clinicopatológico, se encuentran con mayor frecuencia en adenocarcinomas, en mujeres, asiáticas, fumadoras o no fumadoras. Al igual que las mutaciones en otros genes, como se ha explicado antes, las mutaciones en este gen casi siempre son mutuamente excluyentes con otras alteraciones del oncogén conductor en el cáncer de pulmón.

Para la implementación de la medicina de precisión, algunos estudios evidencian la importancia del cribado de adenocarcinomas de pulmón para la mutación del gen *HERB2*, como método para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de terapias dirigidas a las mutaciones específicas de este gen, como son el afatinib y trastuzumab, con tasas de respuesta de 50 % aproximadamente. Ya se realizan ensayos clínicos con trastuzumab, neratinib y pyrotinib, en pacientes con la mutación de este gen.

## Mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) se localiza en 7p11.2. Codifica una proteína denominada receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), que es un receptor de tirosina quinasa miembro de la familia de receptores transmembrana tirosina quinasa (ERBB). Cuando el ligando extracelular se une al receptor de crecimiento epidérmico, produce homo- o heterodimerización del receptor, lo que lleva a la fosforilación de sitios en la tirosina quinasa citoplasmática y la activación de varias vías intracelulares, incluida la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT/diana de mamífero de las vías de rapamicina (mTOR) y RAS/RAF/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que estimulan la mitosis, la angiogénesis, la metástasis y la inhibición de la apoptosis.

El gen *EGFR* está sobreexpresado en el 62 % de los cánceres de pulmón de células no pequeñas, y su expresión se ha asociado con un mal pronóstico. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en los EE. UU. y entre el 30 y el 50 % en el este de Asia tienen tumores pulmonares asociados con mutaciones de este gen.

Las mutaciones ocurren en los exones 18-21, y codifican una porción del dominio quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Alrededor del 90 % de las mutaciones son deleciones en el exón 19 o mutaciones sin sentido en el exón 21 (44 y 41 % de todas las mutaciones, respectivamente). La activación de mutaciones que implican el dominio quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico desencadena la activación de tirosina quinasa independiente del ligando, activando las vías de señalización antiapoptóticas posteriores.

Las mutaciones del gen *EGFR* se encuentran con mayor frecuencia en adenocarcinomas de mujeres no fumadoras. Los pacientes con tumores con mutación en este gen han mostrado altas tasas de respuesta (55-78 %) al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), como gefitinib, erlotinib y afatinib; y una supervivencia libre de progresión (SSP) significativamente mayor, lo que ha contribuido a la selección de estos inhibidores como el tratamiento estándar para pacientes con estas mutaciones. No obstante, la mayoría de estos pacientes desarrollan resistencia y recaída en poco tiempo, debido a la aparición de una nueva mutación (T790M) en el exón 20 del dominio quinasa del receptor del factor crecimiento epidérmico (50 %), amplificación del oncogén *MET* (21 %), o mutaciones del gen *PI3KCA*.

## Mutaciones en el protooncogén *B-raf*

El protooncogén *B-raf* (*BRAF*) se localiza en 7q34 y codifica una proteína denominada serina/treonina quinasa *B-raf*, que está involucrada en la vía de señalización interna RAS/RAF/MEK/ERK enviando señales en las células y en la multiplicación celular. Cuando se activa por mutaciones oncogénicas, la proteína serina/treonina quinasa *B-raf* fosforila a la proteína quinasa MEK y favorece el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular.

La mayor incidencia de la mutación *BRAF* se da en el melanoma maligno (27-70 %), seguido del cáncer de tiroides papilar, el cáncer colorrectal y el cáncer de ovario seroso. También se han informado mutaciones de este gen del 1 al 3 % de los cánceres de colon no polipósico. A diferencia del melanoma, solo la mitad de las mutaciones en este gen en el cáncer de pulmón de células no pequeñas son mutaciones de V600E. Otras mutaciones no V600E notificadas en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas incluyen G469A (~35 %) y D594G (~10 %). Todas las mutaciones del gen *BRAF* son mutuamente excluyentes con otras alteraciones del controlador como las de los genes *EGFR*, *KRAS* y *ALK*.

En el carcinoma de pulmón de células no pequeñas la mutación en el gen *BRAF* causa principalmente adenocarcinoma en individuos fumadores, a diferencia de los pacientes con mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico o reordenamientos del gen *ALK* que en su mayoría no son fumadores.

Desde el punto de vista pronóstico, los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas y mutaciones del gen *BRAF* del tipo V600E tienen un mal pronóstico y una respuesta más baja a la quimioterapia basada en platino, que los pacientes con el gen normal. Estos pacientes han sido tratados con inhibidores de los genes *BRAF* y *MEK*. Los inhibidores del gen *BRAF*, como vemurafenib y dabrafenib, tienen una actividad alta y selectiva contra la proteína quinasa mutante V600E, con tasas de respuesta generales del 33 al 42 %.

## Reordenamiento del gen de la quinasa del linfoma anaplásico

El gen *ALK* (también denominado gen de la quinasa del linfoma anaplásico, por sus siglas en inglés) es un protooncogén que se localiza en el cromosoma 2 y codifica una proteína que funciona como receptor de tirosina quinasa que, inicialmente, fue identificada en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes, producto de un reordenamiento cromosómico debido a la translocación (p23;q35). Su patrón de expresión sugiere que el gen *ALK* está relacionado con el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) durante el periodo embrionario; sin embargo, no se expresa en el tejido pulmonar normal.

En el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, debido a aberraciones cromosómicas estructurales como son inversiones o translocaciones que involucran el cromosoma 2, ocurre un reordenamiento genético que origina oncogenes de fusión: *EML4-ALK*, en el caso que ocurra una inversión en el brazo corto del cromosoma 2 quedando el dominio de tirosina quinasa bajo el control de un gen diferente, que ocasiona la activación constitutiva e independiente del ligando de la tirosina quinasa; y *NPM-ALK*, debido a translocación t(2;5) (p23-q35).

El punto de ruptura del gen *ALK* está situado en el exón 20; sin embargo, el punto de ruptura del gen *EML4* es variable, lo que da lugar a variantes distintas de la proteína de fusión. La traducción clínica de las variantes del gen de la quinasa del linfoma anaplásico no está esclarecida aún. Aunque no existen diferencias respecto a las características basales, se han observado distintos patrones de respuesta al tratamiento y de progresión, así como, implicación en los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas.

La acción efectora del gen *ALK* incluye la activación de importantes vías de señalización celular como la vía RAS/MEK/ERK, PI3K/AKT y JAK3-STAT3. Estas vías han sido estudiadas en el linfoma anaplásico mediante la fusión *NPM-ALK*. De tal forma, la activación de la vía RAS/MEK/ERK induce la proliferación celular; mientras que, la activación de las vías PI3K/AKT/ y JAK3- STAT3, juegan un papel relevante en la supervivencia de la célula y los cambios en el citoesqueleto. Sin embargo, las diversas fusiones del gen de la quinasa del linfoma anaplásico pueden activar de manera distinta estas vías, los productos de fusión *EML4-ALK* como NPM transmiten su señal señales extracelulares (ERK) y de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). La inhibición farmacológica del producto de fusión *EML4-ALK* que usa inhibidores de tirosina quinasa actúa regulando de forma negativa las vías RAS/MEK/ERK y PI3K/AKT, y conduce a la muerte celular por apoptosis.

Desde el punto de vista clinicopatológico, la sobreexpresión del gen *ALK* se asocia a la aparición de la enfermedad en pacientes jóvenes (mediana de edad, de 52 años), no fumadores

y con histología de adenocarcinoma. Sin embargo, la translocación es más frecuente en subtipos de adenocarcinomas con patrones célula de “anillo de sello”, cribiforme y acinar; aunque se ha descrito que puede coexistir con mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pero es infrecuente. Asimismo, está asociada a la presencia de metástasis cerebrales tanto, en el momento del diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad.

## Reordenamiento del protooncogén tirosina-proteína quinasa ROS

El protooncogén tirosina-proteína quinasa ROS (*ROS1*), localizado en 6q22, codifica la proteína que funciona como receptor tirosina quinasa, que forma parte de la familia de receptores de la insulina. Durante el desarrollo embrionario, este gen participa en la diferenciación de las células epiteliales de varios órganos, pero no se ha podido identificar algún ligando para este receptor. Los reordenamientos en este gen han sido identificados en glioblastomas, colangiocarcinoma y tumores de ovario.

En los pacientes que muestran carcinoma de pulmón de células no pequeñas, se han observado reordenamientos del gen como producto de fusión con otros genes como clúster de diferenciación 74 (*CD74*, por sus siglas en inglés), la variante 2 de la familia de portadores de solutos 34 (*SLC34A2*), repeticiones abundantes en leucina y dominios 3 similares a inmunoglobulina (*LRIG3*), ezrin (*EZR*), sindecano 4 (*SDC4*) y tropomiosina 3 (*TPM3*). Todas estas fusiones causan una proteína quimérica oncogénica.

Los reordenamientos en el protooncogén tirosina-proteína quinasa ROS presentes en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, se han observado en mujeres jóvenes, no fumadoras con diagnóstico histológico de adenocarcinoma; y mutuamente excluyente con otros oncogenes (*EGFR*, *KRAS*, *ALK*).

Esta información resulta de gran utilidad para la medicina de precisión. Los ensayos clínicos realizados han informado que los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado, con reordenamiento de el gen tirosina-proteína quinasa (*ROS*), muestran tasas de respuesta de hasta el 80 % al ser tratados con crizotinib.

## Reordenamientos en el protooncogén receptor tirosina-quinasa RET

El gen receptor tirosina-quinasa (*RET*) es un protooncogén que se localiza en 10q11.2. Codifica una proteína que funciona como receptor de tirosina quinasa para la familia de ligandos del factor neutrófilo derivado de la línea celular glial, y tiene que ver con la proliferación, diferenciación y migración celular; así como, también, con la navegación neuronal. Sus reordenamientos han sido descritos en el carcinoma papilar de tiroides y entre el 1 y el 2 % de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas, donde se han reportado fusiones con varios genes, incluido *KIF5B*, que forma parte de la familia de la quinesina 5B, el dominio en espiral que incluye *CCDC6*, el coactivador del receptor nuclear 4 (*NCOA4*) y el tripartito 33 (*TRIM33*).

Algunos estudios *in vitro* demostraron que los tumores con reordenamientos de este gen pueden ser tratados con inhibidores de quinasas como vandetanib, sorafenib y sunitinib.

## Alteraciones del gen receptor del factor de crecimiento del hepatocito

El gen receptor del factor de crecimiento del hepatocito (*MET*) es un protooncogén localizado en 7q31 y codifica una proteína con el mismo nombre, que también es un receptor de tirosina quinasa, y se encarga de activar múltiples vías de señalización que participan en la proliferación, supervivencia, motilidad e invasión celular. Este gen puede activarse de manera patológica por mutaciones, amplificación y sobreexpresión.

Las mutaciones de este gen que se localizan en el dominio de la quinasa, que activa de forma constitutiva al receptor, se han reportado en individuos con carcinoma papilar renal; sin embargo, en el cáncer de pulmón, las alteraciones se encuentran en los dominios extracelulares de semaforina y yuxtamembrana; y aparecen en el 3 % de los tumores pulmonares de células escamosas y en el 8 % de los adenocarcinomas de pulmón. Asimismo, las amplificaciones del gen se han reportado en el 4 % de los adenocarcinomas de pulmón y en el 1 % de los tumores de células escamosas y se asocian con sensibilidad a los inhibidores del propio gen.

Se ha observado que las mutaciones puntuales que afectan a los sitios de empalme del exón 14 del gen (*METex14*), que ocurren en el 4 % de los adenocarcinomas de pulmón, pueden estimular la carcinogénesis e identifican un grupo de pacientes que pueden beneficiarse de los inhibidores de este gen como capmatinib y crizotinib.

## Alteraciones del gen de la subunidad catalítica alfa de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato3-quinasa

El gen de la subunidad catalítica alfa de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato3-quinasa (*PIK3CA*) se encuentra localizado en 3q26.3. Codifica, como lo indica su nombre, la subunidad catalítica p110 alfa de la enzima fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato3-quinasa. Las PI3Ks son lípido quinasas heterodiméricas compuestas de subunidades catalíticas y reguladoras, que forman parte de varias vías descendentes involucradas en el crecimiento, la transformación, la adhesión, la apoptosis, la supervivencia y la motilidad celular. En numerosos estudios de tumores se han reportado amplificaciones, deleciones y mutaciones somáticas sin sentido de este gen, incluidos los cánceres de pulmón. De hecho, *PIK3CA* es uno de los oncogenes mutados con mayor frecuencia, junto con el gen *KRAS*, en los cánceres humanos. Entre el 1 y el 4 % de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas aparecen mutaciones en este gen; y el 80 % de estas por lo general afectan a los exones 9 y 20. Estas mutaciones no son mutuamente excluyentes con otras alteraciones del conductor y se han informado con mayor frecuencia en el carcinoma de células escamosas de pulmón en comparación con el adenocarcinoma (6,5 % frente a 1,5 %).

A pesar de lo expuesto, las mutaciones de *PIK3CA* no han mostrado asociación con ninguna característica clinicopatológica. Los carcinomas de células escamosas con ganancias de *PIK3CA* no se acompañan de otras alteraciones genéticas, sugiriendo que este gen puede desempeñar un papel importante en la patogenia de los cánceres de células escamosas.

Algunos estudios han demostrado que las mutaciones de este gen en el cáncer de pulmón, con mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, confieren resistencia a los inhibidores tirosina quinasa del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) y predicen un mal pronóstico en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas tratados con estos inhibidores. Las alteraciones del gen *PI3KCA* y sus efectores posteriores, como el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), la proteína mTOR (por sus siglas en inglés, *mammalian target of rapamycin*) y la proteína serina-treonina quinasa AKT, son posibles dianas terapéuticas para la terapia del carcinoma de pulmón de células no pequeñas, lo que constituye objetivo de estudio para el cáncer de pulmón en varios ensayos clínicos.

## Alteraciones del gen del receptor neurotrópico tirosina quinasa 1

El gen del receptor neurotrópico tirosina quinasa1 (*NTRK1*) es un protooncogén localizado en 1q21-22; contiene la información necesaria para la síntesis de un receptor tirosina quinasa relacionada con tropomiosina A (Trk A), perteneciente a la superfamilia de receptores activados al unirse a las neurofinas Trk (Trk A, Trk B y Trk C). El receptor *NTRK1* está relacionado con la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, activando varias vías de transducción de señales como MAPK, P13K y fosfolipasa C-gamma.

En estudio de los cánceres de colon, de tiroides y en el glioblastoma multiforme se han reportado reordenamientos de este gen. Asimismo, en el 3 % de los adenocarcinomas de pulmón se ha encontrado reordenamientos de este gen en fusión con el gen de la proteína de interacción de la miosina fosfatasa RHO: *MPRIP-NTRK1* y *CD74-NTRK1*. Todas estas fusiones dan como resultado una actividad oncogénica de la quinasa Trk A. En los primeros estudios de fase 1, los inhibidores del receptor neurotrópico tirosina quinasa, como entrectinib y LOXO-101, han mostrado resultados prometedores en pacientes con tumores sólidos que albergan fusiones de este gen.

## Alteraciones del gen receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

El gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) pertenece a la superfamilia de receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca, la cual incluye 4 receptores tirosina quinasa (FGFR 1-4). Al efectuarse la unión ligando-receptor, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos dimeriza y fosforila el sustrato 2-alfa (FRS2 $\alpha$ ) produciendo activación de diferentes vías, incluidas las vías *RAS/MAPK* y *PI3K/AKT/mTOR*, que favorecen la supervivencia, la motilidad, la invasividad y la proliferación celular. Los mecanismos de

activación más frecuentes de *FGFR* son las amplificaciones, las mutaciones somáticas sin sentido y las translocaciones cromosómicas.

Las alteraciones oncogénicas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos han sido reportadas en tumores de mama, gástrico, endometrial, urotelial y cerebral, entre otros. En el cáncer de pulmón, la incidencia de amplificación de *FGFR1* es significativamente mayor en el carcinoma de células escamosas (20 %) en comparación con el adenocarcinoma (3 %), y es más frecuente en fumadores actuales en comparación con exfumadores y no fumadores. Algunos estudios han reconocido la amplificación de este gen como un factor de mal pronóstico en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas; mientras otros estudios han demostrado lo contrario. Además, las amplificaciones del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos se pueden encontrar junto con otras alteraciones genéticas tumorales, incluida la mutación de *TP53* y *PIK3CA* y la amplificación del receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFRA*). Las mutaciones somáticas del *FGFR* en los tumores de pulmón suelen ocurrir en *FGFR2* y *FGFR3*, y se han detectado en el 6 % de los carcinomas de células escamosas de pulmón.

Desde la óptica de la medicina individualizada o de precisión, se están desarrollando varios inhibidores del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos, como ponatinib, un inhibidor de quinasa multidireccional que muestra una potente actividad pan-anti-FGFR, con resultados prometedores en líneas celulares y modelos de xenoinjerto. Los ensayos clínicos de fase 1 y 2 de inhibidores del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (dovitinib, nintedanib, ponatinib y AZD4547, entre otros) están en curso en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

## Alteraciones del gen receptor de dominio de discoidina 2

Los receptores de dominio de discoidina constituyen una familia de receptores con función clave en la comunicación con el ambiente. El gen receptor de dominio de discoidina 2 (*DDR2*) está ubicado en 1q23.3 y la proteína de igual nombre que codifica funciona como receptor tirosina quinasa. Este receptor se expresa en tejidos mesenquimales y se une al colágeno fibrilar como ligando. Su función consiste en activar importantes vías de señalización que incluyen la vía Src (familia de proteínas no receptores con actividad de tirosina quinasa que regulan la división celular, la motilidad, la adhesión, la angiogénesis y la supervivencia), la vía de las señales extracelulares (ERK1/2) y la del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato3-quinasa (PI3K), y estimula la migración, la proliferación y la supervivencia celular.

Las mutaciones en este gen han sido reportadas en el melanoma, así como en cánceres de útero, gástrico, de vejiga y colorrectal. En el cáncer de pulmón, estas mutaciones ocurren entre el 3 y el 4 % de los carcinomas de células escamosas de pulmón, en comparación con el 0,5 % de los adenocarcinomas, y solo se presentan en fumadores.

Se han descrito, al menos, 11 mutaciones diferentes del gen *DDR2*, a lo largo de todo el gen e incluyen el dominio de discoidina de unión extracelular y el dominio de quinasa citoplasmática, lo cual evidencia la heterogeneidad genética alélica.

Algunos ensayos clínicos en fase inicial han asociado las mutaciones de este gen con la respuesta a un inhibidor de la quinasa multidireccional (dasatinib); aunque existen algunos en fase 2, con el mismo fármaco en pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón.

## Cáncer de mama

Entre las mujeres, el cáncer de mama es uno de los tumores malignos más frecuentes; una de cada ocho mujeres lo padece y constituye una de las primeras causas de muerte en este sexo, aunque la tendencia de la mortalidad en los últimos años es a la disminución. No es una enfermedad exclusiva del sexo femenino, ya que, en un porcentaje muy pequeño, los hombres también pueden padecerlo. En la etiología y el desarrollo del cáncer de mama están implicados diversos factores:

- La edad y el sexo son los factores más importantes. Un 85 % de los cánceres de mama ocurre en las mujeres mayores de 50 años.
- La enfermedad benigna de la mama, especialmente la hiperplasia lobular atípica y la hiperplasia ductal atípica, aumenta el riesgo. Las mujeres con historia personal de cáncer de mama presentan un mayor riesgo de cáncer contralateral.
- El nivel socioeconómico alto presenta mayor riesgo, lo que se ha explicado por el nivel de educación, ocupacional y económico, pero también por el patrón reproductivo.
- La obesidad en mujeres posmenopáusicas se asocia con un mayor riesgo; aunque en las mujeres premenopáusicas las mujeres con un peso elevado presentan un mayor riesgo.
- Los estilos de vida como el consumo de alcohol, la dieta abundante en grasas y el consumo de carne roja se asocian con un incremento del riesgo; mientras que, el consumo diario de lácteos, los fitoestrógenos y la soja se han asociado, aunque con alguna inconsistencia, con una disminución. El ejercicio físico tiene efectos protectores, mientras el tabaco muestra resultados inconsistentes.
- Los factores reproductivos, como la menarquia a edad temprana, la menopausia a edad tardía, la ooforectomía antes de los 40 años, la infertilidad y la nuliparidad, así como la edad tardía en el nacimiento del primer hijo, incrementan el riesgo, mientras que una edad temprana al nacer el primer hijo, la multiparidad y la lactancia materna prolongada son factores protectores.
- El incremento de la concentración de estrógenos endógenos, debido al aumento de la grasa corporal en las mujeres posmenopáusicas, explica el elevado riesgo de cáncer de mama. La densidad de la mama y la densidad mineral ósea son marcadores de la exposición acumulativa de estrógenos y se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama.
- Las concentraciones elevadas de andrógenos y testosterona se asocian con un mayor riesgo de este tipo de neoplasia.
- Los tratamientos con hormonas exógenas, ejemplo el tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos se asocia con un mayor riesgo, pero esta asociación no se observa



en el tratamiento solo con estrógenos. La relación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama es un tema controvertido.

- La historia familiar es un factor de riesgo importante. Alrededor del 10 % de los cánceres de mama son hereditarios, y se han identificado mutaciones en genes susceptibles de cáncer de mama que confieren un alto riesgo de desarrollo de la enfermedad como son *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*. También existen mutaciones en otros genes, que son más frecuentes en la población, y causan un riesgo menor de cáncer de mama, tales como: *BRIP1*, *ATM*, *PALB2* y *CHEK2*. Asimismo, se han descrito alelos de bajo riesgo que pueden incrementar de forma ligera el riesgo de cáncer de mama, y en los que el seguimiento indicado dependerá de la historia familiar. En los casos de cáncer familiar, el riesgo depende del número de familiares afectados y se modula tanto por la edad del paciente como del familiar en el momento del diagnóstico. En la última década se han descrito otros factores de riesgo genético, tales como: efecto genético materno desde la vida prenatal, variaciones en el ADN mitocondrial y variaciones genéticas con efecto del origen parental (genes autosómicos polimórficos imprintados). Todos estos factores provocan asimetrías en las historias familiares de pacientes con esta enfermedad.

En el 80 % de los pacientes con tumores de mama se evidencian alteraciones en reguladores del ciclo celular; tales como: el inhibidor de quinasa KIP1, las ciclinas E1 y D1, el inhibidor INK4A, la CDK4, las proteínas P130, Rb y P53. El KIP1 y la ciclina E1 constituyen indicadores de progresión de la enfermedad.

## Genes *BRCA1* y *BRCA2*

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son supresores tumorales. Su denominación corresponde al cáncer de mama (del inglés, *BReast CAncer*) y codifican proteínas que participan en el proceso de reparación del ADN. Se han descrito alrededor de 1200 mutaciones para el gen *BRCA1*, y aproximadamente 1300 de *BRCA2*, lo cual evidencia una gran heterogeneidad genética alélica. Las células que no muestran actividad de las proteínas codificadas por estos genes acumulan alteraciones cromosómicas; tales como, roturas, severas aneuploidías y amplificación del centrosoma, todo lo cual provoca inestabilidad cromosómica.

### Gen *BRCA1*

El gen *BRCA1* (del inglés *breast cancer gen 1*) se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, en el *locus* 17q21. Posee 23 exones que codifican una proteína con 1863 aminoácidos. La proteína *BRCA1* es una fosfoproteína nuclear que desempeña una importante acción en el mantenimiento de la estabilidad del genoma. Participa en el mecanismo de reparación del ADN, por lo que tiene función de supresor tumoral y participa en la transmisión de señales formando un complejo con múltiples subunidades nombrado BASC (*BRCA1-complejo asociado de inspección del genoma*). Además, este complejo se asocia

al ARN polimerasa 2 que toma parte en la transcripción, la reparación de la doble cadena de ADN y en la recombinación. También se ha localizado un pseudogén en el cromosoma 17; se trata de una duplicación conjunta (YBRCA1), de aproximadamente 30 kb que contiene dos copias de los exones 1 y 2 de *BRCA1*, de los exones 1 y 3 del gen adyacente denominado *1A1-3B*, así como de una región intergénica de 295 pb.

Las mutaciones del gen *BRCA1* se caracterizan por la ocurrencia prematura de codones de parada (STOP) al comienzo del marco de lectura, resultando una proteína truncada. Las mutaciones más frecuentes son: 185delAG (c.68\_69del AG), presente en el 1 % de los judíos Ashkenazi, la cual determina la presencia de un codón de parada al nivel del aminoácido 39 de la secuencia polipeptídica; 5385insC (c.5266dupC), que se ha reportado en el 0,15 % de ese mismo grupo étnico; la mutación 188del11 (c.71\_81del), que ocasiona cambios en el marco de lectura al nivel de los codones 36 y 39, en el exón 3, originando igualmente una proteína truncada.

Otra característica de la proteína BRCA1 son las secuencias Alu repetitivas. Se han identificado 45 rearrreglos genéticos, que incluyen deleciones y duplicaciones de uno o más exones. El genoma humano contiene cerca de un millón de copias de elementos Alu (uno cada 5 kb), aparentemente mediando rearrreglos cromosómicos y recombinaciones homólogas, resultando por consiguiente duplicaciones, inversiones o deleciones (o ambas). Alrededor del 41,5 % de las secuencias intrónicas del gen *BRCA1* están compuestas por elementos Alu, consideradas con frecuencia como un factor genético de inestabilidad.

## Gen *BRCA2*

El gen *BRCA2*, del inglés *breast cancer gen 2*, tiene *locus* 13q12-q13, posee 27 exones, es abundante en nucleótidos AT y codifica una proteína de 390 kDa. El inicio de la traducción ocurre en el exón 2. La proteína BRCA2 funciona como reparador del ADN por interacción con la proteína supresora tumoral RAD51. Esta proteína interactúa con el dominio C-terminal de la proteína BRCA, una secuencia única de aminoácidos que se repite 8 veces en la región central de BRCA2. La pérdida de esa región causa la inhibición de la apoptosis. La proteína BRCA2 aparece hiperfosforilada durante la metafase y desfosforilada cuando la célula completa la metafase y entra en interfase. Los rearrreglos en el gen *BRCA2* son menos frecuentes. La mayoría de las mutaciones descritas en este gen son alteraciones del inicio del marco de lectura y mutaciones sin sentido localizadas en el exón 11. La más frecuente de estas es la mutación 6174delT, encontrada en aproximadamente el 1 % de los judíos Ashkenazi. Algunas mutaciones de este gen suponen entre el 10 y el 20 % de todos los cánceres de mama en el varón.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* se heredan de forma autosómica dominante y tienen alta penetrancia, por lo que, la herencia de una mutación en alguno de estos genes, confiere un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama (45-85 %) y también de ovario (11-63 %).

En los cánceres de mama asociados a estos genes se ha observado que, cuando el gen mutado es *BRCA1*, resulta frecuentemente receptores de estrógenos y progesterona negativos y HER-2 negativo, lo que se ha denominado “triple negativo” (7-28 % de los casos con mutaciones en *BRCA1*).

## Gen *P53*

Las mutaciones del gen *p53* o *TP53*, cuyas características y funciones se abordaron antes, son responsables del 25 % de los tumores de mama. La incidencia de cáncer de mama en mujeres que presentan mutación en este gen es del 54 % a los 70 años.

El síndrome de Li-Fraumeni es una rara condición debida a una mutación en el gen *p53*, pero ocasiona el 1 % del cáncer de mama hereditario; se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante, y el gen muestra alta penetrancia. En el 50 % de las familias que cumplen los criterios para este síndrome (véase el capítulo 5), se observan mutaciones germinales en este gen.

El gen *p53* tiene un papel importante en el pronóstico del cáncer de mama; su sobreexpresión está asociada a tumores invasivos, poco diferenciados y con alto grado de malignidad, por lo que se relacionan con mala respuesta a la quimioterapia.

## Gen homólogo de fosfatasa y tensina

El gen homólogo de fosfatasa y tensina (*PTEN*, denominado así por las siglas en inglés de *phosphatase and tensin homologes*), es un supresor de tumores, localizado en 10q23.3, y con una penetrancia alta (80 %). Codifica una proteína fosfatasa con especificidad dual denominada fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa, como fosfatasa lipídica, activa la vía de señales P13K/AKT/mTOR para detener el ciclo celular en G1 y, después, apoptosis; y como fosfatasa proteínica regula las vías de supervivencia celular como la vía MAPK (*mitogen-activated kinase*). Su homología con moléculas de adhesión focal como la tensina y auxilina sugiere que puede tener una función en la migración celular y la adhesión focal.

Este gen es el responsable del síndrome tumor hamartoma PTEN que incluye: el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad del adulto de Lhermitte-Duclos, el síndrome de Proteus-like y malformaciones del espectro del autismo como la macrocefalia.

La probabilidad de cáncer de mama en mujeres portadoras de esta mutación se estima entre el 25 y el 50 %, con una media de edad al diagnóstico entre los 38 y 50 años. También tienen riesgo de presentar otros tumores, como son: cáncer de endometrio (5-10 %), cáncer no medular de tiroides (3-10 %), pólipos hamartomatosos (el 40-93 %), y de estas últimas, con un riesgo de cáncer de colon del 9 %; además, hay un aumento del riesgo de cáncer renal y de melanoma.

## Gen cadherina 1

El gen cadherina 1 (*CDH1*) es un gen supresor de tumores que requiere de la inactivación del segundo alelo por metilación, mutación somática o pérdida de heterocigosidad. Se localiza en 16q22.1, contiene 16 exones y se hereda siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante.

La proteína que codifica pertenece a la familia de las cadherinas. Es una glicoproteína de adhesión célula-célula dependiente de calcio, que contiene 700 aminoácidos y consta de cinco repeticiones tipo cadherina extracelulares, una región transmembrana y un extremo citoplasmático altamente conservado.

Se han descrito más de 100 mutaciones germinales en este gen, lo que evidencia gran heterogeneidad alélica. El 80 % de esas mutaciones son sin sentido, originando una proteína incompleta no funcional; un 16 % son mutaciones con sentido, que dan lugar a una proteína con cambio en la secuencia de aminoácidos, y un 4 % son deleciones completas de exones que afectan la función.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama, que suele ser lobulillar, es del 39 al 52 %. También hay riesgo, principalmente, de cáncer gástrico, en el hombre en el 70 % y en las mujeres del 56 % a los 80 años.

## Gen serina-treonina quinasa 11

El gen serina-treonina quinasa 11 (*STK11*) es un supresor de tumores que se localiza en 19p13.3, y codifica una enzima multifuncional del tipo serina treonina, la cual juega un importante papel en la transducción de señales por segundos mensajeros, actuando como regulador negativo (inhibidor) en varias vías metabólicas. Por ello su alteración ocasiona una disminución de la inhibición del crecimiento y desarrollo celular, provocando un crecimiento celular incontrolado. Se hereda de forma autosómica dominante y, cuando está mutado, es el responsable del síndrome de Peutz-Jeghers, con un riesgo de cáncer de mama entre el 30 y el 54 %.

El riesgo se incrementa con la edad y se ha descrito del 8 % a los 40 años, del 13 % a los 50 años, del 31 % a los 60 años y del 45 % a los 70 años. Asimismo, aumenta el riesgo de otros tumores como: hamartomas y adenomas en el intestino delgado, cáncer de colon (2-39 %), cáncer gástrico (29 %), cáncer pancreático (11-36 %), cáncer de endometrio (9-21 %) y cáncer de pulmón (15 %).

## Gen socio y localizador del gen *BRCA2*

El gen socio y localizador del gen *BRCA2* (*PALB2*), es un gen supresor de tumores, que codifica una proteína que interactúa con las proteínas producidas por los genes *BRCA1* y

*BRCA2* para ayudar a reparar daños en el ADN y detener el crecimiento celular. Recientemente, la literatura ha hecho referencia a que las mutaciones heredadas en el gen *PALB2* están relacionadas con un riesgo de cáncer de mama, casi tan alto como el asociado con las mutaciones heredadas del *BRCA1* y del *BRCA2*. Los investigadores calcularon que, en las mujeres que heredan una mutación de este gen, el riesgo de presentar cáncer de mama alrededor de la 7.<sup>ma</sup> década de la vida, está entre el 35 y el 40 % en comparación con el 12 % en la población general. También puede haber otros riesgos aumentados de cáncer, como el cáncer de páncreas y el de mama masculino.

Las mutaciones en *PALB2* (conocido como *FANCN*) se asocian también con mayores riesgos de cánceres de ovario, de páncreas y de próstata. Cuando las mutaciones en este gen se heredan de cada padre, pueden causar un subtipo de anemia Fanconi (FA-N) asociado con tumores sólidos en los niños.

## Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es una enfermedad de notable morbilidad y mortalidad. Las tasas de incidencia se han incrementado de forma significativa en la última década, representando una de las primeras causas de incidencia y mortalidad por cáncer, tanto en varones como en mujeres, en la mayoría de los países desarrollados. No obstante, el 80 % de los casos tiene una presentación esporádica, y como lesión precursora el pólipo adenomatoso; de este porcentaje solo un 5 % progresará a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de evolución de 10 años, por lo que es posible interferir y modificar su evolución natural. De tal forma, la prevención primaria debe realizarse antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, al interrumpir su progresión. También resulta posible la prevención secundaria en el estadio preclínico de la enfermedad. Las formas hereditarias de cáncer colorrectal y las formas familiares con componente hereditario poligénico requieren de la identificación de personas en riesgo para establecer estrategias de prevención, modificando los factores ambientales que pudieran hacer aparecer la enfermedad.

## Factores asociados con mayor riesgo de la enfermedad

Entre los factores con mayor riesgo asociados al cáncer colorrectal se tiene la edad, por lo que es uno de los factores a tener en cuenta, pues la transición del pólipo adenomatoso avanzado a cáncer está estrechamente relacionada con la edad en ambos sexos. El riesgo acumulado de progresión en 10 años es del 25 % a la edad de 55 años y asciende al 43 % a los 80 años.

La herencia es un factor de riesgo importante, pues estarán en mayor riesgo las personas que hayan heredado un gen de alta penetrancia predisponente o varios genes con pequeños efectos aditivos o de baja penetrancia.

La dieta constituye un factor de riesgo modificable. En el este de Nebraska se observaron tasas elevadas de mortalidad por cáncer de colon, principalmente entre las personas que procedían de Checoslovaquia, en quienes los factores dietéticos parecen contribuir al riesgo. El consumo de carne roja, carne procesada y carne muy cocinada o en contacto directo con el fuego se asocian con mayor riesgo de enfermar. Por el contrario, la leche y otros productos lácteos, el pescado, las frutas y los vegetales podrían tener un efecto protector. Algunos estudios atribuyen a la fibra de la dieta una reducción importante del riesgo de cáncer colorrectal; sin embargo, sus resultados no se confirman con estudios prospectivos amplios, en especial cuando se controlan otros factores de riesgo de la enfermedad. La administración de suplementos de calcio con vitamina D no modifica la incidencia de este tipo de tumor, aunque algunos investigadores indican que podrían disminuir la recurrencia de los pólipos adenomatosos.

Los estilos de vida agregan otros factores de riesgo como son la obesidad, el sedentarismo, el consumo de tabaco y la ingesta de alcohol.

## Vías moleculares para la carcinogénesis

Entre las vías moleculares para la carcinogénesis se citan las que se explican a continuación:

- La vía supresora convencional responsable de la poliposis adenomatosa familiar involucra a los genes de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*, por las siglas en inglés de *adenomatous polyposis coli*) y  $\beta$ -catenina. Las mutaciones identificadas en el gen *APC*, cuyas consecuencias en la vía de señalización de las proteínas (WNT) (proteínas que deben su nombre a la contracción del inglés de los genes que las codifican *Wingless* e *Int*) y en la formación del huso mitótico, condicionan su papel preponderante como primer paso genético en la producción del adenoma. Pero esta vía también ha sido observada en pacientes con cáncer colorrectal esporádico por silenciamiento epigenético. De tal modo, esta vía es la más frecuente (60 % de todos los casos de este tipo de cáncer).
- La vía de inestabilidad hereditaria de microsatélites (MSI) o fenotipo mutador, con ausencia de expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores de replicación del ADN, por mutaciones de los genes de ese sistema: *mutL homolog 1 (MLH1)*, *mutS homolog 2 (MSH2)*, *PMS 1 homolog 1, (PMSL1)*, *PMS 2 homolog 2, (PMSL2)* y *mutS homolog 6 (MSH6)*. La alteración de estos genes determina la aparición del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC); por medio 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.
- Otras vías, que incluyen puntos de entrada alternativos, como el que suponen las mutaciones en el gen de la cadena pesada de la miosina (*MYH*); variantes mixtas, como la que implica a las mutaciones en *MSH6*; o rutas paralelas, como la apuntada por los síndromes de "la vía serrada". Además, están algunos alelos de baja penetrancia que influyen en el desarrollo del cáncer colorrectal como enfermedad poligénica.

## Poliposis adenomatosa familiar

Al igual que todos los tipos de cáncer, y como se ha hecho referencia, solo una pequeña proporción de individuos con cáncer colorrectal tienen carácter hereditario (5-10 %). Esta pequeña proporción (1 por 10 000) se debe a una mutación heredada, que es causante de una condición conocida como poliposis adenomatosa familiar (FAP). En los individuos heterocigóticos se desarrollan múltiples pólipos adenomatosos benignos, en las primeras décadas de la vida. En casi todos los casos, uno o dos pólipos sufren transformación maligna. El gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*) es el más frecuentemente involucrado.

En los casos de cáncer existe pérdida de heterocigosidad. Se ha descrito una variante, conocida como síndrome de Gardner, debida a una heterogeneidad genética en el este gen. Estos pacientes, además de los pólipos con transformación maligna, presentan osteomas y desmoides (tumores originados en la pared abdominal). Otros dos genes se han relacionado con la poliposis adenomatosa familiar, el gen de la cadena pesada de miosina (*MYH*), cuyas mutaciones causan además manifestaciones extracolónicas tales como los pilomatricomas, pólipos duodenales y el cáncer gástrico de aparición precoz; y el gen de la axina-2 (*AXIN-2*). Esta heterogeneidad genética tiene consecuencias importantes en el consejo genético, y en el seguimiento de los pacientes y familiares en riesgo de poliposis adenomatosa familiar.

### Gen de la poliposis adenomatosa del colon

El gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*) se localiza en 5q21 y codifica una proteína citoplasmática del mismo nombre que liga y regula a la catenina  $\beta$ , la cual actúa como enlace entre la porción citoplasmática de las moléculas de adhesión celular transmembrana (cadherinas) y del citoesqueleto (actina); además, activa la transcripción. La proteína APC funciona como supresora de tumores en el colon humano debido al papel desempeñado dentro de la vía de señalización de las proteínas WNT (familia de glucoproteínas que se unen a los receptores Frizzled y a proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad, para estabilizar la  $\beta$ -catenina e iniciar una compleja cascada de señalización desde el exterior hasta el interior de las células). En ausencia de esta señal, por pérdida del alelo normal del gen *APC* (por mutación o silenciamiento epigenético), la catenina  $\beta$  se une a la proteína APC y a la axina en un complejo que activa la fosforilación mediada por la glucogenosintetasa-quinasa3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ).

De esta manera, la catenina  $\beta$  queda marcada para una posterior proteólisis en el proteosoma mediada por ubiquitina. Al activarse el receptor WNT se desencadena una cascada que impide la degradación de catenina  $\beta$ , la cual se acumula en el citoplasma, ya sea por señalización WNT, por inactivación de *APC* o por mutación de la propia catenina  $\beta$ ; 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 la *ciclina D1*. El gen *APC* también puede

participar de manera indirecta en la apoptosis de las células del epitelio del colon, o a través de la región que media la unión a catenina  $\beta$ , o posiblemente mediante la liberación de la matriz celular, o la rotura de la interacción célula a célula. El extremo C-terminal del gen *APC* también contiene un sitio de unión para la proteína EB1. 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 cromosómica en todos los estadios del ciclo celular.

Esta región *APC* es la responsable de la inestabilidad cromosómica (CIN), observada con frecuencia en los tumores colorrectales que siguen la "vía *APC* o vía supresora convencional", ya sean asociados a poliposis adenomatosa familiar o esporádicos. Además, *APC* interviene en la integridad del citoesqueleto mediada por actina, mediante el puente con catenina  $\beta$  y con el dominio HDLG, en la adhesión célula-célula ligado a cadherina E, y en la migración celular. Esta última acción es fundamental, debido a 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 cúmulo celular que inicia el adenoma.

La mayoría de las mutaciones del gen *APC* en la línea germinal de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar originan una proteína truncada (no funcional), que carece de todos los puntos de unión a axina/conductina y de un número variable de las repeticiones de 20 aminoácidos asociadas con la regulación de los niveles intracelulares de catenina  $\beta$ . Las mutaciones en línea germinal en pacientes con poliposis adenomatosa familiar están distribuidas, de manera arbitraria, en la mitad 5' del gen (del codón 200 al 1600), excepto dos picos de alta incidencia en los codones 1061 y 1309, presentes aproximadamente en la tercera parte de los casos. En cambio, la mayoría de las mutaciones somáticas, tanto en los tumores colorrectales esporádicos como en los asociados a poliposis adenomatosa familiar, se sitúan entre los codones 1286 y 1513, en la denominada región de agregación de mutaciones (MCR, por sus siglas en inglés *mutation cluster region*).

En la carcinogénesis colorrectal, la inactivación de ambos alelos del gen *APC* no sigue fielmente la hipótesis de doble golpe de Knudson. A diferencia de lo que se propone en dicha teoría (los dos golpes se producen de manera independiente), en este gen la posición y tipo del segundo golpe en los pólipos de la poliposis adenomatosa familiar depende de la localización de la mutación o primer golpe en la línea germinal. Del mismo modo, en los adenomas esporádicos, ambos impactos en el gen *APC* parecen estar relacionados.

Las mutaciones somáticas en este gen parecen ocasionarse según la ventaja de crecimiento que proporcionan a la célula tumoral. En los pólipos de la poliposis adenomatosa familiar de pacientes con mutaciones cercanas al codón 1300, la pérdida del alelo sano es el mecanismo más común para el segundo golpe. Sin embargo, cuando la mutación germinal se sitúa fuera de esas regiones (cercana al codón 1190 o distal al 1392), el segundo golpe ocurre, por lo habitual, debido a mutación somática dentro de la región de agregación de mutaciones. Esta distribución se justificó en un inicio por un desequilibrio entre el



ligamiento de catenina  $\beta$  y su degradación. Sin embargo, nuevos estudios han señalado que algunos genotipos específicos APC se seleccionan durante la carcinogénesis por el nivel de actividad reguladora que determina la proteína APC resultante sobre la catenina  $\beta$  residual; y la función de APC debe reducirse, para permitir la acumulación de una cantidad suficiente de catenina  $\beta$  para que cause la activación subsecuente de la transcripción de genes diana esenciales para la carcinogénesis intestinal. No obstante, la catenina  $\beta$  acumulada en cantidades excesivas en el núcleo, provocaría apoptosis y, de esta forma, no sería seleccionada durante la carcinogénesis.

Algunas familias con poliposis adenomatosa familiar muestran una reducción del 50 % de la expresión de ARN, sin que existan alteraciones en la secuencia genómica. Este hecho se ha relacionado con mutaciones localizadas en secuencias controladoras desconocidas. Estas mutaciones se segregan de modo autosómico dominante.

Respecto a la correlación genotipo-fenotipo, se ha comprobado que el riesgo de desarrollar determinadas manifestaciones fenotípicas de la poliposis adenomatosa familiar depende de la posición de la mutación en la línea germinal del gen *APC*: la poliposis severa se observa con frecuencia en pacientes con mutaciones entre los codones 1250 y 1464, aunque algunos pacientes con fenotipos agresivos se han descrito también con mutaciones localizadas en los codones 233, 486 y 499; la existencia de un fenotipo muy severo con inicio precoz de la enfermedad se ha relacionado con mutaciones en el codón 1309 y en la secuencia 3' inmediata; un fenotipo aún más grave se corresponde con la presencia de la delección (4386delAGAG) del codón 1462. En algunos casos, la poliposis adenomatosa familiar atenuada se relaciona con mutaciones en los sitios de ajuste (*splicing*) originadas por deleciones en pauta (*in-frame*) que dan lugar a proteínas con una longitud casi completa denominadas hipomórficas; sin embargo, gran parte de las poliposis atenuadas se deben a mutaciones anteriores al codón 157, que condicionan un reinicio de la traducción que había sido interrumpida, en una secuencia de bases ATG localizada en el codón 184.

La presencia de manifestaciones a distancia de la poliposis adenomatosa familiar se ha relacionado de igual forma con la localización de la mutación en la línea germinal; por ejemplo, la hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina ocurre en pacientes con la mutación germinal entre los codones 457 y 1444; los tumores desmoides suelen aparecer en pacientes con mutaciones entre los codones 1403 y 1578 o entre 1310 y 2011; los hepatoblastomas en los casos con mutaciones en la región 5' del gen *APC* y los adenomas duodenales se presentan con mutaciones entre los codones 479 y 1700. Se ha descrito un cuadro clínico con desmoides, osteomas, quistes epidermoides y poliposis en el tracto digestivo superior en individuos con mutaciones en los codones entre 1445 y 1578, entre 1395 y 1493, y entre 1256 y 1303.

## Gen *MYH*

El gen *MYH* (denominado así porque la proteína que codifica, del mismo nombre, tiene un 41 % de homología con la proteína homóloga MutY de *E. coli*) está localizado en

1p32.1-p34.3, contiene 7 100 bases nitrogenadas y 16 exones. La proteína que genera tiene 535 aminoácidos. La poliposis asociada a este gen es una enfermedad con herencia autosómica recesiva que predispone a la aparición de poliposis adenomatosa colónica múltiple y al cáncer colorrectal. El gen *MYH* tiene función de reparador-excisora de bases. En el mecanismo de reparación-escisión de base, una enzima ADN-glicosilasa específica de adenina se encarga de eliminar las adeninas emparejadas de manera errónea con guaninas o los compuestos estables de la guanina, 8-oxo-7,8-dihidroxi-2'-deoxiguanosina, que resultan del daño oxidativo en el ADN. Los genes 8-oxoguanina ADN glicosilasa-1 (*OGG1*) y 2-hidroxi-dATP difosfatasa (*MTH1*) eliminan las bases oxidadas de la pareja 8-oxo-dG:C, impidiendo la incorporación de 8-oxo-dGMP al ADN. Además, en las células germinales de tres familias con múltiples pólipos se ha observado un patrón de mutaciones somáticas en el gen *APC* que, en específico, muestran predominio de los cambios G-A en el tejido adenomatoso, con la presencia de heterocigosidad compuesta de las variantes Y165C y G382D del gen *MYH*.

La vía carcinogénica de los tumores asociados al gen *MYH*, sugiere que, en ausencia de los marcadores de las vías clásicas de la carcinogénesis colorrectal (la vía *APC*/catenina  $\beta$ , y la vía de los genes reparadores de los errores de la replicación), estos tumores siguen una nueva vía. Las vías moleculares de las poliposis relacionadas con el *APC* y con el *MYH* convergen al nivel somático, porque la disfunción del gen *MYH* incrementa la tasa de mutaciones somáticas en el gen *APC*, lo que origina la transformación maligna.

## Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis

Esta condición también se conoce con el nombre de síndrome de Lynch, por su delimitamiento en 1964 por el doctor Henry T. Lynch, aunque ya, en 1913, Alfred Warthin había publicado una familia con cáncer de colon, útero y gástrico. Constituye del 2 al 4 % del cáncer de colon hereditario.

Los varones heterocigóticos tienen un riesgo del 90 % de desarrollar cáncer de colon. Las mujeres heterocigóticas tienen un riesgo del 70 %, pero, también, un riesgo de un 40 % de desarrollar cáncer de endometrio, además de un 10 o un 20 % de cáncer de vías biliares o urinarias y de ovario. Los adenocarcinomas de colon en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis tienen tendencia al denominado patrón de crecimiento sólido, son por lo habitual pobremente diferenciados, de tipo mucoide con células en "anillo de sello", infiltrado linfocítico y poseen reacción "*Crohn-like*" tumoral (infiltrado inflamatorio parecido al de la enfermedad de Crohn). Estos tumores tienen una rápida progresión y pasan del microadenoma al adenocarcinoma en 2 o 3 años, a diferencia de los 8 a 10 años con que ocurre esta transformación en los casos esporádicos. La incidencia de adenomas en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis parece ser semejante a la población general, aunque los adenomas aparecen a una edad más temprana, son más grandes, más vellosos y muestran mayor grado de displasia.

Este tipo de cáncer es un grupo de síndromes (HNPCC1 hasta HNPCC5), que evidencian heterogeneidad genética de *locus*, pues están causados por mutaciones en uno de los cinco genes responsables de la reparación de errores de emparejamiento del ADN; siendo los que con mayor frecuencia se afectan *MLH1* y *MSH2*, responsables del 60 al 70 % de los tumores de colon hereditarios sin poliposis. Todos estos genes son considerados supresores tumorales, por lo que el cáncer se origina cuando hay pérdida de heterocigosidad por una segunda mutación o silenciamiento epigenético del alelo normal. En las células donde ocurre el segundo “golpe” se observa incremento de mutaciones puntuales e inestabilidad de segmentos de ADN que contienen repeticiones de secuencia simple o polimorfismos de microsatélites. Esta inestabilidad se conoce como fenotipo de error de replicación positivo (RER +). Secundario a ello se ocasionan mutaciones en otros genes como *APC* y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  II (*TGF  $\beta$ II*), cuyo producto proteico es una quinasa serina/treonina que controla el crecimiento mediante fosforilación de moléculas de señalización.

## Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis y mecanismo reparador de errores de la replicación

El cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis se origina por una mutación heredada en uno de los genes reparadores de los errores de emparejamientos producidos durante la replicación del ADN (genes de reparación de errores o *MMR*, por sus siglas en inglés): *MLH1* (3p21.3-23), *MSH2* (2p16-15), *MSH3* (5q11-13), *MSH6* (2p15), *PMS1* (2q31-33) o *PMS2* (7p22). El gen *MSH2* (*mutS homolog 2*) forma un heterodímero con los genes *MHS6* 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 conoce como MutSb y participa en la corrección de los bucles de inserción o deleción que se originan durante la replicación. Después, el heterodímero formado por *MLH1* (*mutL homolog 1*) y *PMS2* (*postmeiotic segregation 2*) se une con MutSa o MutSb en un complejo para realizar, junto con otras proteínas, la escisión, resíntesis y unión del ADN. También se forman heterodímeros *MLH1-PMS1* y *MLH1-MLH3*, aunque sus funciones en el proceso se desconocen aún.

La alteración de una de estas proteínas, como consecuencia de una mutación germinal en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis o por hipermetilación del promotor de *MLH1* (con el silenciamiento resultante del gen) en los casos esporádicos, necesita de un segundo evento como una deleción u otra hipermetilación del promotor de *MLH1* para causar la inactivación funcional. Si los genes *MLH1* o *MSH2* resultan definitivamente alterados, entonces es típico que se produzcan muchas mutaciones por falta de corrección de los errores de la replicación que multiplica por 100 y hasta por 1000 la tasa de mutación espontánea de las células normales, y condiciona la inestabilidad de microsatélites. Las mutaciones en *MSH6* provocan 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*, sugiriendo un mecanismo ligeramente diferente e híbrido entre las dos rutas explicadas de la carcinogénesis, para el desarrollo tumoral.

Se conocen más de 300 mutaciones de estos genes. La mayoría de las mutaciones descritas son mutaciones "sin sentido", pequeñas inserciones/deleciones 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 (mediante una prueba funcional), porque también existen alelos hipomórficos que, en menor medida, afectan la expresión.

Las mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2*, responsables del 90 % de los casos hereditarios, tienen una distribución homogénea 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 el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. Además, aparece, de forma recurrente, un cambio A-T en el intrón 5 de *MSH2*, y se estima que podría causar un 5 o un 20 % de casos de cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. En el gen *PMS1* se ha descrito una sola mutación. La exonucleasa 1 (EXO1) interactúa con *MSH2* y las variantes germinales en el gen correspondiente se han identificado en familias con cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis atípico. Se han reportado alteraciones epigenéticas germinales en *MLH1*, caracterizadas por hipermetilación hemialélica del promotor en dos individuos no relacionados con historia familiar compatible con auténticas fenocopias de cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis.

Respecto a la relación genotipo-fenotipo, los cuatro genes principales implicados en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis tienen manifestaciones fenotípicas diferentes. Se ha reportado que la presencia de tumores extracolónicos es más frecuente en familias que exhiben mutaciones en el gen *MSH2*; mientras que, las mutaciones en el intrón 14 del gen *MLH1*, tienen muy pocas manifestaciones extraintestinales. Además, la presencia de inestabilidad de microsatélites en di- o trinucleótidos se asocia con mutaciones en *MSH2* y *MLH1*. Por el contrario, las mutaciones en el gen *MSH6* muestran estabilidad o inestabilidad baja, tienen menor penetrancia y mayor frecuencia de cáncer endometrial y, también, aparecen a edades más avanzadas. Las mutaciones en el gen *PMS2* aún se encuentran en debate, debido a que se han identificado pseudogenes y secuencias parálogas en las que la interpretación de las mutaciones germinales resulta difícil; sin embargo, se han identificado en la tercera parte de los pacientes con síndrome de Turcot, caracterizado en estos casos por neoplasias colónicas y neoplasias gliales malignas. De esta manera, las mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2* ocasionan una severidad mínima de la afección.

## Gen Fanconi asociado a nucleasa 1

Estudios recientes reportan que mutaciones en línea germinal en el gen Fanconi asociado a nucleasa 1 (*FAN1*) causan cáncer de colon hereditario, explicando alrededor en un 3 % de las familias de alto riesgo sin mutaciones en otros genes conocidos. Este gen codifica una proteína relacionada con la reparación del ADN que forma parte de la vía molecular de la anemia Fanconi; vía asociada a la predisposición al cáncer de mama. Sin embargo, este gen presenta características especiales que lo diferencian de otros miembros de esta vía, y además interacciona con proteínas del sistema de reparación de bases no apareadas del ADN (reparación de errores), cuyos genes, al estar mutados, originan cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Los estudios indican que, en el cáncer de colon hereditario, el gen *FAN1* no se comporta como un gen supresor tumoral clásico, sino que la alteración de un único alelo es suficiente para desencadenar un fallo en la reparación del ADN, lo que causaría en último término el desarrollo del tumor.

## Síndromes de la “vía serrada”

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 síndrome de Peutz-Jeghers se origina por mutaciones en el gen serina-treonina-quinasa 11 (*STK11/LKB1*), el cual se localiza en 19p13.3. El producto génico resultante es una proteína de igual nombre truncada, que altera la vía de señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$ . Se caracteriza por ser una poliposis hamartomatosa localizada con más frecuencia en el intestino delgado, que además causa lesiones en el colon y en el estómago. También aparecen lesiones mucocutáneas con aspecto plano y marrón, localizados en labios, en la mucosa oral y en las manos, que son depósitos de melanina. Se le atribuye un riesgo reducido de degeneración maligna intestinal, y también se ha asociado con carcinoma pancreático, testicular y ginecológico.

La poliposis juvenil se debe a alteraciones de los genes *SMAD4* (es el miembro número 4 de la familia SMAD, por sus siglas en inglés *mothers against decapentaplegic homolog*, “decan-tapléjico” por una proteína de las moscas que es homóloga a la proteína morfogénica ósea humana) y *BMPR1A* (receptor de proteína morfogenética ósea 1A), que alteran también la vía de señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , y causan el 50 % de las predisposiciones genéticas a esta afección. Se caracteriza por la aparición de un número variable (pocos a cientos) de pólipos en el aparato gastrointestinal; los cuales, macroscópicamente, tienen un tamaño entre 5 y 50 mm, son esféricos y con tallo estrecho, y al microscopio, contienen túbulos epiteliales dilatados o quísticos, además de un

engrosamiento de la lámina propia. La *muscularis* mucosa no alcanza el tallo, en contraste con lo observado en los pólipos de Peutz-Jeghers. Para realizar el diagnóstico se requiere de la presencia de uno de los criterios clínicos siguientes:

- Más de 5 pólipos juveniles en el colon y recto.
- Pólipos juveniles a lo largo de todo el intestino.
- Presencia de pólipos juveniles en presencia de historia familiar de poliposis juvenil.

El síndrome de Cowden se caracteriza por múltiples hamartomas cutáneos, de mama, tiroideos y del aparato gastrointestinal; también, puede incluir manifestaciones en el sistema nervioso central como macrocefalia, enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma displásico del cerebelo y, en ocasiones, retraso mental. El gen homólogo de fosfatasa y tensina (*PTEN*) está relacionado con este cuadro clínico, y se localiza en 10q23.3. *PTEN* es un oncogén que codifica una fosforilasa que funciona en la vía de quinasa de fosfatidilinositol.

El síndrome de Bannayan-Rubalcaba-Zonana es una hamartomatosis descrita en una familia compuesta por un padre y sus dos hijos que padecían poliposis juvenil del colon. La enfermedad evoluciona con macrocefalia y disfunción cognitivo-motora congénita, lipomas y hemangiomas cutáneos y viscerales, y pigmentación parcheada del pene. Coincidentemente se ha relacionado con el gen *PTEN*, por lo que parece existir una heterogeneidad genética alélica.

Además de estos cuatro síndromes, el síndrome de Bloom (enfermedad recesiva con inestabilidad cromosómica) condiciona un aumento en el riesgo de padecer varios tipos de tumores, entre los que se encuentra el cáncer colorrectal. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen *BLM* (nombrado así por las consonantes de Bloom) que codifica para una ErcQ ADN helicasa, cuyo defecto causa una alteración en el control de la recombinación somática, manifestado como un mayor rango de intercambio entre cromátides hermanas.

Una parte de los pólipos hiperplásicos que, a diferencia de los adenomas, han sido considerados como lesiones no precursoras de cáncer, pueden evolucionar a carcinoma, poniendo de manifiesto una nueva vía de la carcinogénesis que implica a los llamados "pólipos serrados", incluidos los pólipos hiperplásicos, los pólipos mixtos, los adenomas serrados clásicos y los adenomas serrados sésiles. Todas estas lesiones, que implican pólipos más grandes, muestran mutaciones en el gen *BRAF*, a diferencia de las pequeñas lesiones que incluyen focos aberrantes con mutaciones en K-ras. Los pólipos serrados en su progresión van aumentando de tamaño e incrementando la atipia estructural y la displasia, en la misma medida que van mostrando niveles cada vez mayores de metilación del ADN, que resulta superior cuando son múltiples y de localización derecha. Así, la vía podría derivar a la metilación del gen *MLH1*, que conlleva un defecto de la reparación de

los errores de la replicación y causa tumores menos agresivos, identificados por la inestabilidad de microsatélites; o a la metilación de genes como *MGMT* (metilguanina-ADN metil-transferasa) con estabilidad de microsatélites y una evolución clínica más agresiva. A esta vía se le ha denominado “síndrome de la vía serrada”, y se han descrito familias con herencia dominante, inicio precoz, localización proximal preferentemente, predilección por las mujeres (a diferencia del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis), un fenotipo de inestabilidad de microsatélites variable (MSI-V), mutaciones somáticas frecuentes en *BRAF* y un sustrato de pólipos serrados que se manifiesta a veces como poliposis hiperplásica. En este síndrome, podrían estar incluidas la poliposis hiperplásica, definida por la presencia de más de 20 de estos pólipos y el “síndrome de poliposis hereditaria mixta” (HMPS), en el que los pacientes desarrollan menos de 15 pólipos que recuerdan a los de la poliposis juvenil; pero, muestran diferencias histológicas con esta, ya que puede incluir también adenomas, adenomas serrados y pólipos hiperplásicos. La poliposis hereditaria mixta ha sido asignada al *locus* 15q13-q14, aunque esta, y otras asignaciones posteriores como la del gen *MBD4* (mediador activo de la demetilación del ADN) no han podido ser confirmadas.

## Cáncer de colon familiar

En un 25 % de los pacientes con cáncer de colon existen antecedentes de dos o más familiares de primer grado con esta enfermedad, sugiriendo la acción combinada de alteraciones poligénicas en alelos de baja penetrancia y epigenéticas, que confieren a los individuos de estas familias entre 1,5 y 2,5 veces el riesgo de la población general para sufrir cáncer. Esto es lo que se conoce como “cáncer familiar”.

Estudios de asociación han identificado 32 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en 23 *loci* independientes asociados al cáncer colorrectal. Se han estudiado, por ejemplo, genes de baja penetrancia relacionados con la vía procarcinogénica de la prostaglandina E2 gen ciclooxygenasa- 2 (*COX-2*), gen 15 hidroxiprostaglandina dihidrogenasa (*HPGD*), miembro 4 de subfamilia C de casetes de unión al ATP (*ABCC4*) y miembro 2A1 de la familia soluto de transportadores de aniones orgánicos (*SLCO2A1*), los cuales muestran variantes polimórficas que confieren mayor susceptibilidad genética a padecer la enfermedad. En un análisis estratificado pudo evidenciarse una expresión de la interacción gen-ambiente, se notó entre los individuos con el polimorfismo rs689466 del gen *COX-2* y el hábito de fumar; los homocigóticos (GG) de rs689466 que son fumadores, tienen una probabilidad casi seis veces mayor de padecer cáncer colorrectal.

También entre los alelos de baja penetrancia está 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 normal.

Las mutaciones en heterocigosis del gen *MYH*, han sido implicadas como genes de baja penetrancia en la predisposición al cáncer de colon.

## Cáncer de colon esporádico

Por lo general, en el cáncer de colon, al igual que en otras localizaciones, aparece solapamiento de las alteraciones genéticas responsables.

Aproximadamente el 85 % de los casos de cáncer de colon esporádico muestran el fenotipo de inestabilidad cromosómica, con involucramiento del gen *APC*. Las células tumorales en los tumores con fenotipo de inestabilidad cromosómica muestran típicamente aneuploidías y rearrreglos cromosómicos múltiples. Otro 15 % muestra fenotipo inestabilidad de microsátélites (MSI) causada por deficiencias en genes del sistema de reparación de errores de empareamiento del ADN. Los tumores con fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP) exhiben metilación aberrante del ADN, principalmente hipermetilación del promotor de múltiples genes.

En el 70 % de los pacientes con cáncer de colon esporádico se observa también pérdida de expresión del gen delecionado en el carcinoma de colon (DCC) con *locus* 8q21, el cual codifica para el receptor de moléculas implicadas en el direccionamiento axonal durante el desarrollo embrionario normal del sistema nervioso. En otro 15 % de los tumores esporádicos de colon hay mutación del gen miembro 4 de la familia SMAD (*SMAD4*), que funciona en la señalización corriente abajo del receptor del factor de crecimiento transformante  $\beta$  II. También se han observado mutaciones en el gen cáncer de colon mutado (*MCC*, por sus siglas en inglés), que se encuentra también, al igual que el *APC*, en la región cromosómica 5q21.

## Cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es una de las formas más comunes de cáncer en las mujeres; el 80 % de los casos ocurre en los países en vías de desarrollo. En las últimas décadas, se ha observado una tendencia al incremento en países subdesarrollados, que no tienen programas de vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés); sin embargo, los países que realizan esta vacunación han mostrado una reducción de este cáncer en los últimos 10 años. El 80 % de estos tumores es de tipo escamoso y, el resto, corresponde a adenocarcinomas.

Respecto a su etiología, la causa que predomina es la infección por el virus del papiloma humano, el cual se adquiere en el tracto genital por contacto sexual (heterosexual u homosexual). En todas las regiones, la prevalencia de virus del papiloma humano es más elevada en mujeres de más de 35 años y disminuye entre las mujeres mayores. La respuesta inmunológica a la infección por el virus del papiloma humano desempeña un papel importante en la progresión hacia el cáncer: genotipos y variantes virales (el 70 % de los cánceres invasivos se asocian a los serotipos 16 y 18), carga viral, inmunodepresión por coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana. Además, existen diversos factores asociados con un mayor riesgo; por ejemplo, el número de parejas sexuales, la edad de inicio de las relaciones sexuales, la edad del primer nacimiento, la obesidad y los anticonceptivos



orales. El tabaco se asocia con el tipo escamoso, pero no con el adenocarcinoma. La multiparidad se relaciona más con el adenocarcinoma.

En el cáncer de cuello de útero, los productos de los genes *E7* y *E6* interfieren con las funciones de las proteínas Rb y p53, respectivamente, y desregulan el ciclo celular. El ADN del virus del papiloma humano se integra a los cromosomas del huésped conduciendo a una alteración del gen *E2*. Esta alteración promueve la expresión de las proteínas codificadas por los genes *E6* y *E7* ocasionando la acumulación del ADN dañado y el desarrollo del cáncer cervical. En este tipo de tumor, además, se han podido evidenciar en alrededor del 80 % de los casos alteraciones en los reguladores del ciclo celular siguientes: ciclina B y los inhibidores p15, p21, p27.

## Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es una neoplasia frecuente entre los cánceres ginecológicos, que ha ocasionado muchas muertes; aunque, en los últimos 10 años, los avances en el tratamiento quirúrgico y la disponibilidad de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas han mejorado de manera notable la supervivencia. No obstante, en países subdesarrollados existe dificultad para realizar el diagnóstico precoz; de manera que, en más del 60 % de las mujeres, se establece el diagnóstico en estadios avanzados.

Diversos son los factores de riesgo que se han identificado con el cáncer de ovario, entre estos:

- La edad resulta el primer factor a tener en cuenta, pues el riesgo se incrementa con la edad.
- La historia familiar es otro factor importante, ya que es más frecuente en mujeres con antecedentes familiares de esta enfermedad. Tendrán un riesgo elevado de cáncer de ovario aquellas que tienen uno o más familiares de primer grado con este tipo de cáncer, las que tienen síndromes familiares que incluyen el cáncer de ovario (mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, síndrome de Li-Fraumeni, cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, entre otros) y las que tienen historia personal de cáncer de mama.
- Los factores reproductivos son interesantes; por ejemplo, parece existir una relación entre el número de ciclos menstruales en la vida de una mujer y el riesgo de cáncer de ovario. También incrementan el riesgo, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y el hecho de tener el primer hijo después de los 30 años. En cambio, el riesgo disminuye con la multiparidad, la lactancia materna, el consumo de anticonceptivos orales durante al menos 3 años (reducción del riesgo del 30-50 %) y, en menor magnitud, con la histerectomía y la ligadura tubárica.
- Los tratamientos estimulantes de la ovulación pueden incrementar su incidencia, probablemente por los microtraumas repetidos del epitelio ovárico asociado con la estimulación de la secreción estrogénica.
- Los tratamientos hormonales se han asociado al riesgo de padecer este tipo de cáncer. Algunos estudios muestran un riesgo elevado entre las mujeres con tratamiento hormonal prolongado (10 años o más), sobre todo en las que consumen solo estrógenos.

En casi el 70 % de las pacientes con tumores de ovario se ha demostrado la existencia de alteraciones en genes reguladores del ciclo celular; por ejemplo, el gen *Rb*, el inhibidor de quinasa 1 *KIP1*, las ciclinas E1, D1 y D2, y la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4). Las modificaciones en *Rb*, *KIP1* y ciclina E1, son indicadoras de progresión de la enfermedad.

Algunas aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales han sido asociadas al cáncer de ovario. Entre las primeras están la pérdida de cromosomas X, 22, 17, 13, 14, 4, 11, 8 y 15; así como, la ganancia de cromosoma 20, 1, 2, 3, 6, 7, 9. Entre las segundas se encuentran: t (6;14) (q21; q32) y 19p+.

## Genes *BRCA1* y *BRCA2*

Como se hizo referencia, las mutaciones de la línea germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los factores de riesgo genéticos conocidos más fuertes para el cáncer de mama y el cáncer de ovario epitelial. Las alteraciones de estos genes se encuentran entre el 6 y el 15 % de las mujeres con cáncer de ovario epitelial. El gen *BRCA1* participa en la reparación del ADN, en los puntos de control del ciclo celular, la remodelación de la cromatina, la regulación transcripcional y la mitosis. También, el gen *BRCA2* juega un papel importante en la recombinación homóloga.

Desde el punto de vista clínico, los portadores de mutaciones en estos genes difieren de los no portadores. El cáncer de ovario que involucra mutaciones del gen *BRCA1*, por lo general tiene histología serosa, grado alto y estadio avanzado. El que involucra a mutaciones en *BRCA2*, aunque con menor prevalencia, exhibe un patrón similar.

Respecto a la supervivencia, diversos estudios han demostrado que las mujeres con cáncer de ovario y mutación *BRCA* tienen una mayor supervivencia en comparación con aquellas que desarrollan un cáncer esporádico sin componente genético. Aunque se desconoce el mecanismo que la asocia a las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, algunos estudios retrospectivos han sugerido que la ventaja de supervivencia de los portadores de estas alteraciones genéticas podría estar mediada por una mejor respuesta a los agentes a base de platino. Tal afirmación es consistente con estudios *in vitro* que muestran que las células deficientes en *BRCA1* y *BRCA2* son hipersensibles a los fármacos, que inducen roturas del ADN de doble hebra, como los agentes a base de platino.

En la actualidad se están investigando agentes antiangiogénicos en combinación con inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP) en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente. Las enzimas polimerasas ADP ribosa (ARP), en particular las variantes 1 y 2 (PARP-1 y PARP-2), desempeñan un papel fundamental en la reparación de roturas de una sola hebra del ADN. La inhibición de la poli ADP ribosa polimerasa causa acumulación de roturas monocatenarias, provocando el colapso de las horquillas de replicación y la acumulación de roturas bicatenarias que, comúnmente, son reparadas por enzimas de recombinación homólogas. El cáncer de ovario con mutaciones *BRCA1/BRCA2* resulta en particular sensible a los inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa, debido a la acumulación de roturas de ADN no reparadas que conducen a la muerte celular. Para

ello se utiliza el término “letalidad sintética” para describir el fenómeno de muerte celular causado por mutación o falta de función de dos o más genes. Estos inhibidores también interfieren con la vía de reparación del ADN-unión de extremos no homólogos (NHEJ), que se regula al alza cuando las vías de recombinación homólogas son deficientes, o causan atrapamiento de las variantes 1 y 2 de la enzima (PARP-1 y PARP-2) en el nivel de roturas del ADN, produciendo la obstrucción de las horquillas de replicación del ADN.

Se debe destacar que el cáncer de ovario es una enfermedad que tiene muchas de las características distintivas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) excesivo, asociado con: angiogénesis/densidad de microvasos y ascitis por fugas capilares debido a la sobreproducción del factor de crecimiento del endotelio vascular. La medicina de precisión actual está utilizando al respecto el bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, y ocasiona como beneficio inmediato la reducción de la ascitis. Se han evaluado otros antiangiogénicos en el cáncer de ovario, que incluyen pazopanib, sorafenib, sunitinib, cediranib, trampa para el factor de crecimiento del endotelio vascular (afilibercept) y AMG386. Sin embargo, ninguno se ha adoptado en la práctica clínica habitual, debido a problemas de toxicidad o al costo de la licencia (o por ambas situaciones). En la actualidad, el bevacizumab es el único antiangiogénico en la práctica clínica habitual. El bevacizumab también se ha convertido en un agente clave en el tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente. Los estudios han demostrado una mejoría significativa entre las mujeres con enfermedad recurrente sensible al platino, cuando se agrega a la quimioterapia combinada con carboplatino y gemcitabina. También deben tenerse en cuenta las toxicidades adicionales relacionadas con el bevacizumab, en particular las relacionadas con la cicatrización tardía de la herida, la hipertensión y la propensión a la perforación o fistulización del intestino, en el contexto de un tumor voluminoso en las proximidades del intestino.

## Cáncer de próstata

La incidencia del cáncer de próstata varía dependiendo de la localización geográfica. La tasa de mortalidad por esta enfermedad ha descendido en países en desarrollo, atribuible a la disponibilidad de tratamientos más efectivos; sin descartar, lo que ha significado, respecto al diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad, la introducción de la pesquisa con antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés). No obstante, su incidencia ha ido en aumento, ya que alcanzó un pico en 1992, decreció hasta 1995 y después ha ido incrementándose un 1 % anual; y como en el resto de los tumores, también en este tipo existen factores genéticos y ambientales implicados.

Entre los factores de riesgo identificados están:

- Edad: La probabilidad de padecer la enfermedad se incrementa después de los 50 años; alrededor de seis de 10 casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años.

- Raza/grupo étnico: Este tumor aparece con más frecuencia en hombres de raza negra y en hombres afrocaribeños que en los hombres de otras razas, y tienen más del doble de probabilidades de fallecer debido a esta enfermedad que los hombres de raza blanca. El cáncer de próstata es más infrecuente en los hombres asiático-americanos y en los hispanos-latinos que en los hombres blancos. Las causas de estas diferencias raciales y étnicas aún no se han esclarecido.
- Área geográfica: El cáncer de próstata es más común en Norteamérica y en la región noroeste de Europa, Australia y en las islas del Caribe, y menos frecuente en Asia, África, Centroamérica y Sudamérica. Es probable que el mayor uso de pruebas diagnósticas en algunos países desarrollados sea responsable, por lo menos en parte, de esta diferencia (determinación del PSA), aunque, también, es muy probable que otros factores sean relevantes, como las diferencias en los estilos de vida; por ejemplo, los hombres de ascendencia asiática que viven en los EE. UU. tienen un menor riesgo de cáncer de próstata que los estadounidenses blancos, pero el riesgo de ellos es mayor que el de los hombres que viven en Asia con antecedentes similares.
- Antecedentes familiares: Se ha observado mayor afectación en algunas familias, lo cual sugiere la presencia de factores genéticos predisponentes. El riesgo es mayor para los hombres que tienen un hermano con la enfermedad que para aquellos con un padre afectado por este cáncer. Asimismo, el riesgo es mucho mayor en el caso de los hombres que tienen varios familiares afectados, es decir, con mayor agregación familiar, en particular si los familiares con la enfermedad eran jóvenes cuando se les diagnosticó el cáncer.
- Cambios genéticos: En un pequeño porcentaje de casos con cáncer de próstata existen mutaciones genéticas que parecen aumentar el riesgo de padecer la enfermedad. Las mutaciones de los genes *BRCA1* o *BRCA2* aumentan el riesgo de cánceres de mama y de ovario en algunas familias, pero también pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata en algunos hombres. Los varones con el síndrome de Lynch, tienen un mayor riesgo de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata.
- Estilos de vida: En los últimos tiempos se hace mucha referencia a la alimentación, aunque no está claro cuál es el papel exacto de la dieta que desempeña en el desarrollo del cáncer de próstata. Los hombres que comen muchas carnes rojas o productos lácteos altos en grasa parecen tener una probabilidad ligeramente mayor de cáncer de próstata. Estos hombres también tienden a comer menos alimentos de origen vegetal como frutas, ensaladas y verduras. Algunos estudios sugieren que los hombres que consumen una gran cantidad de calcio (proveniente de alimentos o complementos) pueden tener un mayor riesgo de padecer la enfermedad, de ahí que los productos lácteos, que contienen mucho calcio, también puedan aumentar el riesgo; sin embargo, la mayoría de los estudios no ha encontrado tal asociación con los niveles de calcio encontrados en una dieta regular.

El hábito de fumar se menciona en muchas referencias bibliográficas con una relación entre el número de años fumando y el riesgo de cáncer de próstata, la que ha sido atribuida a la testosterona y a su metabolito DHT3 más potente. Inversamente, los estrógenos

actúan en el hipotálamo y en la pituitaria para suprimir la secreción de gonadotropinas, lo cual puede hacer más pequeño el testículo, interviniendo en la producción de andrógenos al nivel celular. El fumar cigarros puede establecer un ambiente hormonal, lo cual es favorable para el auge del cáncer de próstata. Además, en la próstata ocurren alteraciones enzimáticas debidas, probablemente, a la intoxicación por etanol, pero no puede descartarse la posibilidad de una acción directa del alcohol sobre la glándula prostática, pues se ha revelado la existencia de alcohol deshidrogenasa (ADH) en el tejido prostático, así como en otros órganos considerados como diana de los efectos tóxicos del etanol. También la obesidad se ha relacionado con la aparición del cáncer de próstata y, como se analizó antes, en este tipo de tumor los trastornos hormonales pueden influir en la aparición de esta enfermedad y la obesidad se acompaña con frecuencia de alteraciones hormonales por la producción estrogénica que presentan los adipocitos.

- Exposiciones a productos tóxicos: Algunos estudios han sugerido que los bomberos están expuestos a productos tóxicos de la combustión que podrían aumentar el riesgo de cáncer de próstata.
- Inflamación de la próstata: En algunos reportes se sugiere que la prostatitis puede estar asociada a un riesgo aumentado de cáncer en este órgano; sin embargo, otros estudios no han encontrado tal asociación. A menudo, la inflamación se observa en las muestras del tejido de la próstata que también contiene cáncer, aunque tal asociación no está clara. Algunos estudiosos del cáncer han referido que las evidencias experimentales señalan que, en la carcinogénesis, las transformaciones epigenéticas sugieren que el estrés crónico y la inflamación pueden predisponer a las células epigenéticamente a mutaciones en los genes relacionados con dichos fenómenos, así como cambios adicionales de mutaciones en los genes de control del ciclo celular y apoptosis.
- Vasectomía: Algunos estudios han reportado que los hombres que se han sometido a una vasectomía presentan un riesgo ligeramente mayor de cáncer de próstata. Sin embargo, otros estudios no han hallado un incremento en el riesgo entre los hombres que se han sometido a esta operación.

## Cáncer de próstata hereditario

Aproximadamente del 5 al 10 % de los cánceres de próstata son hereditarios, pues los individuos afectados han heredado una mutación en uno de los genes involucrados en este tipo de tumor maligno. Varios genes mutados han sido relacionados a una tendencia hereditaria del hombre de padecer cáncer de próstata, entre estos están:

- Gen ribonucleasa-L (*RNASEL*, anteriormente *HPCT1*): Es un gen supresor de tumores, su función normal consiste en ayudar a las células a morir cuando tienen alguna alteración. Las mutaciones hereditarias en este gen podrían permitir que las células con transformaciones vivan más tiempo, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de cáncer de próstata.

- Genes de cáncer de mama (*BRCA1* y *BRCA2*): Estos genes supresores tumorales normalmente ayudan a reparar errores en el ADN de una célula, o provocan que la célula muera si el error no se puede corregir. Las mutaciones hereditarias en estos genes están involucradas con el cáncer de mama y de ovario. No obstante, los cambios hereditarios en el gen *BRCA* también representan un número muy pequeño de los cánceres de próstata. Recientemente se ha confirmado que las mutaciones en el gen *BRCA2* son responsables de cáncer de próstata avanzado en el momento del diagnóstico en los hombres, considerándose un marcador pronóstico en esta enfermedad. Se han descrito más de 800 mutaciones del gen *BRCA2*. Estas mutaciones se han encontrado agrupadas fuera de la región del gen donde se agrupan las mutaciones implicadas en otros tipos de cánceres. Algunas de las variaciones encontradas hasta ahora en la secuencia del gen se han implicado en el desarrollo del cáncer de próstata, otras son polimorfismos del gen y otras serían variantes genéticas de significación incierta. Sin embargo, no se han encontrado sustituciones de aminoácidos asociadas con este tipo de tumor maligno, por lo que las mutaciones que se consideran implicadas están restringidas a las que provocan la síntesis de una proteína truncada. Las mutaciones observadas, que implican la generación de la proteína truncada, consisten en inserciones o deleciones de nucleótidos, con corrimiento del marco de lectura, en mutaciones sin sentido o en alteraciones de los lugares de escisión. Las mutaciones implicadas con el cáncer de próstata son 2558insA, 4074delGT, 4625delACATT, 6710delACAA, 7084delAAAG, 7772insA, 8525delC, e IVS17-1gàc. A pesar de ello, las publicaciones recientes continúan sin asignar una implicación importante a las mutaciones encontradas, ya que su frecuencia solo se ha encontrado entre el 2 y el 5 % de los casos. Cuando existen mutaciones en una copia del gen, hay mayor riesgo de cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de mama masculino y melanoma. La presencia de dos copias alteradas de este gen en cada célula se relaciona con la anemia de Fanconi y los tumores de varias localizaciones que pueden aparecer en esta enfermedad (neoplasias de la cabeza, el cuello, la piel y los órganos reproductores).
- Genes de reparación de discordancias de ADN (*MSH2* y *MLH1*): Estos son genes reparadores de los errores de emparejamiento en el ADN que se cometen cuando una célula se está preparando para dividirse en dos nuevas células. Los hombres con mutaciones hereditarias en estos genes tienen una condición conocida como síndrome de Lynch, y tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal, próstata y otros tipos de cáncer.

## Cáncer de próstata esporádico

La mayoría de las mutaciones del ADN relacionadas con el cáncer de próstata ocurren durante el transcurso de la vida de un hombre. Como se explicó en el capítulo 1, cada vez que una célula se prepara para dividirse debe replicar su ADN. Durante este proceso, algunas veces ocurren errores, lo que provoca mutaciones en el ADN en la célula nueva. No está claro con qué frecuencia estos cambios del ADN se deben a eventos aleatorios, ni con

qué frecuencia son influenciados por otros factores (alimentación, niveles hormonales, etc.). Además, el desarrollo del cáncer de próstata puede estar asociado a un aumento en los niveles de andrógenos (como la testosterona) que promueven el crecimiento de las células de la próstata, y podrían contribuir al riesgo de cáncer de próstata en algunos hombres. También, algunos estudios reportan que los hombres que presentan altos niveles de factor de crecimiento análogo a la insulina-1 (IGF1), tienen más probabilidades de padecer cáncer de próstata. El factor de crecimiento análogo a la insulina-1 es similar a la insulina, pero afecta el crecimiento celular, no el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado una relación entre el factor de crecimiento análogo a la insulina-1 y el cáncer de próstata. La exposición a la radiación o a las sustancias químicas cancerígenas puede causar mutaciones en el ADN de muchos órganos, pero no se ha comprobado que estos factores sean causas importantes de mutaciones en las células de la próstata.

En cerca del 70 % de los casos se han encontrado involucrados reguladores del ciclo celular como son el gen del retinoblastoma (*Rb*), el inhibidor de quinasa 1 (*KIP1*), las ciclinas D1 y E1, y el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (*INK4A*). Las alteraciones en los dos primeros se relacionan con progresión de la enfermedad.

Respecto a las anomalías cromosómicas relacionadas con el cáncer de próstata se encuentran la monosomía de Y (secuencia para gen supresor), la trisomía del cromosoma 7, las anomalías del cromosoma 1, la delección 8p, la delección 7q22 y la delección 10q.

## Factores epigenéticos en la prevención y tratamiento del cáncer

Como se explicó en el capítulo 1, una forma de regulación de expresión de los genes es la epigenética. El cáncer, como enfermedad compleja, se relaciona también con factores epigenéticos.

La metilación del ADN, mediada por las enzimas DNA-metiltransferasas (DNMT), al nivel de los islotes CpG, localizados entre la región central del promotor y el sitio de inicio de la transcripción, causa represión en la expresión del gen. Además, las histonas sufren modificaciones postraduccionales de acetilación y desacetilación, lo cual puede alterar sus propiedades de unión al ADN y provoca modificación de la estructura de la cromatina. Así mismo, existe una correlación entre la acetilación de histonas (en especial de las histonas H3 y H4) y el incremento de la transcripción génica: al acetilarse, la histona posee menor afinidad hacia la molécula de ADN, por cambio en la carga electrostática de la proteína, lo que ocasiona una menor compactación de la cromatina, dando por resultado que los factores de transcripción (FT) reconozcan más fácil al promotor de los genes y ocurra la transcripción. Al concluir la transcripción, es necesario que el ADN y las histonas vuelvan a empaquetarse, proceso que se realiza por la acción de las enzimas desacetilasas de histonas. La desacetilación de las histonas, por el contrario, origina una configuración más compacta de la cromatina, traduciéndose en una inhibición de la transcripción.

La enzima metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una proteína importante en las reacciones de metilación. El polimorfismo C667T (alanina a valina), en el gen que la codifica (*MTHFR*, de igual nombre), causa una reducción de la actividad enzimática y está asociado inversamente con la presencia de cáncer colorrectal y leucemia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, de vitamina B<sub>12</sub>, de vitamina B<sub>6</sub> o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer entre los que poseen el genotipo *MTHFR TT* (esto quiere decir que, en ambos miembros del par génico, se encuentra el alelo T).

También, el cáncer ha sido relacionado con la enzima detoxificadora de metabolitos N-acetiltransferasa (NAT), la cual tiene dos isoformas: N-acetiltransferasa 1 y N-acetiltransferasa 2. Este último polimorfismo se asocia a menor capacidad de acetilación y detoxificación; por tal motivo, algunos estudios han relacionado el genotipo N-acetiltransferasa 2 con mayor probabilidad de aparición de cáncer colorrectal en individuos en los que el consumo de carne (especialmente, de carne roja) es elevado.

En la actualidad, existe gran interés en conocer y caracterizar qué alimentos tienen efectos en la regulación epigenética. Se conoce que algunos alimentos contienen sustancias inhibitorias de las desacetilasas de histonas, lo que ha adquirido gran importancia para el campo de la oncología, como alternativa preventiva y terapéutica. Por lo tanto, los alimentos que tienen sustancias que funcionan como tales se están investigando, en especial para prevenir y tratar el cáncer de mama, el de colon, de estómago y el de próstata, debido a sus propiedades para permitir la expresión de genes silenciados epigenéticamente que están involucrados en la regulación del ciclo celular, apoptosis o en mecanismos de detoxificación (o en ambos).

Los polifenoles son sustancias presentes en frutas y vegetales, y constituyen una parte importante de la dieta. Algunos estudios estiman que existen hasta 8000 polifenoles diferentes en la dieta, entre estos la epigalotocatequina-3-galato (EGCG) que son abundantes en el té verde; la curcumina, en el curry; el resveratrol presente en las uvas y el vino tinto; la genisteína en la soya y el selenio en la cebolla y las nueces brasileñas. Estos compuestos, debido a su capacidad de alterar mecanismos epigenéticos mediante la remodelación de la cromatina y la activación de genes silenciados, por su capacidad de modificar la acetilación y desacetilación de histonas e inhibir las enzimas DNA-metiltransferasas, tienen una participación e impacto significativo en la prevención del cáncer.

Diversos estudios han demostrado que otras sustancias como el sulforafano, el alilmercaptano, el dialil-disulfuro y el butirato contenidas en distintos alimentos, por medio de mecanismos aún desconocidos, pueden regular la metilación del ADN, y la acetilación y desacetilación de las histonas. El sulforafano (1-isotiocianato-4-[metilsulfini]-butano; CH<sub>3</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N = C = S) es un miembro de la familia de isotiocianatos y se encuentra presente en vegetales como el brócoli y la col.

El sulforafano ha despertado gran atención por sus propiedades anticancerígenas, además de sus efectos antimicrobianos; también, ha mostrado una protección significativa



contra el cáncer de mama inducido químicamente con el agente 9,10 dimetil-1,2 benzantraceno en ratas y contra el cáncer de estómago inducido con benzopireno en ratones. El mecanismo sugerido por el cual el sulforafano protege contra el cáncer es mediante la inducción de la expresión de enzimas detoxificantes como la glutatión-transferasa. Otros investigadores demostraron que el tratamiento del cáncer de colon humano de células HT29 con sulforafano, genera la detención del ciclo celular en la fase G2-M e induce apoptosis. El mecanismo por medio del cual el sulforafano logró tales efectos se asocia a su propiedad para actuar como inhibidor de las desacetilasas de histonas y permitir la expresión del gen de la proteína X asociada a Bcl2 (BAX), que favorece la apoptosis.

El dialil-disulfuro y el alilmercaptano (un metabolito de la S-alil-mercaptocisteína) son compuestos organosulfurados que se encuentran en los ajos y las cebollas. Algunos estudios han mostrado que esos compuestos tienen efectos antiproliferativos e inducen apoptosis por el mecanismo de la hiperacetilación de las histonas, sugiriendo que pueden actuar como inhibidores de las desacetilasas de histonas. Diversos estudios han analizado estos compuestos *in vitro* e *in vivo* e identificaron que el alilmercaptano es el inhibidor competitivo más potente de la actividad de las desacetilasas de histonas entre los compuestos organosulfurados estudiados. De tal forma, en el cáncer de colon, el alilmercaptano induce el cúmulo de histonas acetiladas y promueve la unión del factor transcripcional Sp3 a la región promotora del gen inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (*P21WAF1*), incrementando su expresión al nivel de ARNm y de la proteína resultante de dicho gen; el efecto es el bloqueo del ciclo celular y la inhibición de la proliferación de células tumorales.

Actualmente la nutrigenómica intenta dilucidar en qué concentraciones todos estos componentes de los alimentos logran los efectos referidos en las células tumorales, así como el tiempo que debe durar la administración de estos.

## Bibliografía

- Abulí, A., Bujanda, L., Muñoz, J., Buch, S., Schaufmayer, C. et al. (2014). The MHL1 C.1852\_1853 delins GC (pK618A) *Varint in Colorectal Cancer*: Genetic Association Study in 18,723 Individuals. PLOS ONE; 9(4): e95022. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095022>
- Álvarez, M.A.M. (2011). Evaluación del estado de metilación de genes supresores tumorales y amplificación de oncogenes, como marcadores moleculares en DNA libre en plasma de pacientes con cáncer pulmonar, atendidos en cuatro hospitales de Bogotá-Colombia. "Tesis presentada como requisito para optar el título de Magister en Genética Humana". Universidad Nacional de Colombia. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/7675/598187.2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- American Cancer Society (2014). *Cáncer de pulmón no microcítico*. <http://www.cancer.org/acs/groups/acid/documents/webcontent/002310-pdf.pdf>
- American Cancer Society (2015). *Cáncer de próstata*. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guidetallada/cancer-de-prostata-causes-risk-factors>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2019). *Cáncer de cuello uterino: Estadísticas*. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-cuello-uterino/>

- American Cancer Society (2018). *Risk factors for prostate cancer*. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guidetallada/cancer-de-prostata-causas-risk-factors>
- Antoniou, A.C, Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, P. et al. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *New Engl J Med*; 371(6):497-506. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1400382>
- Arroyo, V.M., Bautista, M.R., Claros, D.M.G., de la Cruz, R.J.L. (2015). Genómica del cáncer de pulmón. *Encuentros en la Biología*; 6(155). <http://www.encuentrosenlabiologia.es/2015/09/genomica-del-cancer-pulmon>
- Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) (2013). *Incidencia del cáncer de mama*. <http://www.aecc.es/SobreElCancer/ContraPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>
- Asociación Española Contra el Cáncer (2013) ed. *El cáncer de pulmón en cifras*, AECC. <http://www.todocancer.com/ESP/El+cancer+de+pulmon+en+cifras.htm>.
- Ball, E. (1998) Virus papiloma humano. *Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico*. Parte I. *Derm Venez*; 37: 136-41. <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/451>
- Bertario, L., Russo, A., Sala, P., Varesco, L., Giarola, M. et al. (2003). Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*; 21: 1698-707. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.09.118?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3A-crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.09.118?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3A-crossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
- Bolton, K.L., Chenevix-Trench, G., Goh, C. et al. (2012). Association Between BRCA1 and BRCA2 and Survival in Women with Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA*; 307(4), pp. 382-89. DOI: 10.1001/jama.2012.20 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727895/>
- Cahuana, B.J., Donado, G.G., Barroso, M.L., González, R.N., Lizarazu, D.I., Iglesias, A.J. (2019). Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *Arch Med*; 15(4), pp. 5. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>
- Camacho, R., Rubio, M.C., Rodríguez, R., Pérez Braojo, I., Valdés del Pozo, Z., Sánchez Varelo, I. et al. (2010). *Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama*. <https://blogs.sld.cu/inorbib/files/2009/04/guia-de-diagnostico-y-tratamiento-en-cancer-de-mama.pdf>
- Carrillo, G.C.S., Molina, N.L.D., Torres, B.O. (2017). Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. *El Residente*; 12(3), pp. 89-103. <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2017/rr173c.pdf>
- Clinical Cancer Institute (2015). BRCA 1 and BRCA 2: *Cancer risk and genetic test*. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa.brca>
- Cortés-Urrea, C., Tróchez-Jaramillo, D.M., Solarte-Cadauid, M., Barreto, G. (2012). Mutaciones en el exón 11 del gen BRCA 1 y variantes en genes de baja penetrancia en pacientes con cáncer de mama familiar. *Journal of Basic & Applied Genetics*; XXIII (1): 211. [https://sag.org.ar/jbag/wp-content/uploads/2020/01/JBAG\\_Supp-V-XXIII-1.pdf](https://sag.org.ar/jbag/wp-content/uploads/2020/01/JBAG_Supp-V-XXIII-1.pdf)
- Chmielowski, B., Territo, M. (2017). *Manual de oncología clínica*. 8va ed. Walters Kluwer. pp. 10-13. ISBN edición en español 978-84-17033-13-2.
- Choi, H., Mazzone, P. (2014). Radon and lung cancer: assessing and mitigating the risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 81 (9): 567-75. <http://www.ccmj.org/content/81/9/567.long>
- Chong, H.K., Wang, T., Lu, H.M., Seidler, S., Lu, H. et al. (2014). The Validation and Clinical Implementation of BRCA-plus: A Comprehensive High-Risk Breast Cancer Diagnostic Assay. *Plos One*; 9(5): 1-9. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097408>
- European Society of Gynecological Oncology (ESGO) (2018). Cáncer de cérvix. *Guía Clínica. Cancer*; 28(4): 641-655. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216. <http://www.esgo.org/media/2018/19/Cervical-cancer-Spanish.pdf>

- Gainor, J.F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R. et al. (2016). Molecular Mechanisms of Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in ALK- Rearranged Lung Cancer. *AACR*; 6(10). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596. <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/6/10/1118>
- Gallo, A., De la Cruz, V.J.A. (2019). Nutrición de precisión en los tiempos de la medicina del estilo de vida. *Rev Fac Med Hum*; 19(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v19i3.2175>
- González del Alba, A., Garcías de España, C. (2021). *Cáncer de próstata*. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=1>
- González, M.A. (2015). Cáncer de mama. *Oncobyg*. [http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/cancer\\_de\\_mama/investigación/4/](http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/cancer_de_mama/investigación/4/)
- Hsu, W.H., Yang, J.C.H., Mok, T.S., Loong, H.H. (2018). Overview of current systemic management of EGFR- mutant NSCLC. *Ann Oncol*; 29 (suppl\_1), pp. i3-i9. DOI: 10.1093/annonc/mdx702
- Instituto Nacional del Cáncer (2015). BRCA1 y BRCA2: *Riesgo de cáncer y pruebas genéticas*. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa.brca>
- Instituto Nacional del Cáncer (2020). *Tipos comunes de cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes>
- Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI). (2015). *Cáncer de próstata*. Gen BRCA2. [http://www.ivami.com/noticia\\_indiv\\_php?id\\_noticia=2153&opc=5&1d=2067&lang=es](http://www.ivami.com/noticia_indiv_php?id_noticia=2153&opc=5&1d=2067&lang=es)
- Jiang, X, Castela, J.E, Vandenberg, D., Carracedo, A., Redondo, C.M. et al. (2013). Genetic Variations in SMAD7 Are Associated with Colorectal Cancer Family Registry. *Plos One*; 8(4): 1-8. <http://www.plosone.org>
- Kalemkeriam, G.P, Narula, N., Kennedy, E.P, Biermann, W.A., Dinington, J., Leighl, N.B. et al. (2018). Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients with Lung Cancer for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of American Pathologists/ International Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*; 36(9), pp. 911-19. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401004/>
- Konstantinopoulos, P.A., Norquist, B., Lacchetti, C., Armstrong, D., Grishaw, R.N., Goodfellow, P.J. et al. (2020). Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: *ASCO Guideline*. *J Clin Oncol*; 38(11); pp. 1222-45. DOI: 10.1200/JCO.19.02960
- Lheureau, S., Brauntein, M., Oza, A.M. (2019). Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21559>
- Lindeman, N., Cagle, P.T., Aisner, D.L., Arcile, M.E., Beasley, M.B., Bernicker, E.H. et al. (2018). Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*; 142(3), pp. 321-46. DOI: 10.5858/arpa.2017-03
- Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., Platte, R., Fineberg, E. et al. (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of embrace. *J Natl Cancer Inst*; 105:812-22. DOI:10.1093/jnci/djt095.88-CP. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355391/>
- Miguel, S.P.E, Arguelles, G.I, Peña, G.M. (2016). Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. *Rev Finlay*; 6(4). Cienfuegos. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221.24342016000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221.24342016000400007)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2014). Clinical Practice Guidelines in Oncology: *Non-Small Cell Lung Cancer*; 4. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
- Nelson, H.D., Pappas, M., Zakher, B., Priest, M.J., Okinaka-Hu, L. et al. (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Inter Med*; 160(4): 255-66. Recuperado de: <http://www.annals.org>
- Núñez, C.A.C., Frómata, M.C.I., Rubio, G.T. (2011). *Factores ambientales y genéticos asociados al cáncer de mama en féminas del área de salud "28 de septiembre"*. *MEDISAN*; 15(2):162. <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol15-2-11/san0311.htm>

- Osorio, S.I., Perea, G.J., Pérez, Z.A.I., Gutiérrez, S.M., Álvaro, E. *et al.* (sf). *Características diferenciales del cáncer colorrectal con fenotipo mutador*. <http://zl.elsevier.es>
- Páramo, G.D.L., Flores, V.Y.I., Gracia, M.E.A. (2020). Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad ALK positiva. *Rev. Cuba. de Oncol.*; 18(1), pp. e\_07. <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/7/15>
- Pletcher, M.J., Vittinghoff, E., Kalhan, R., Richman, J. *et al.* (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*; 307:173-81. [http://archfaci.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/22485/joc15154\\_173\\_181.pdf](http://archfaci.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/22485/joc15154_173_181.pdf)
- Reyes, B.K., Marcheco, T.B., Crombet, R.T. (2010). Agrupación familiar para el cáncer en individuos afectados por cáncer de pulmón. *Rev. Cuba. Genét. Comun.*; 4(1):11-18. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2010/cgc101c.pdf>
- Riely, G.J., Kris, M.G., Rosembaum, D., Marks, J., Li, A., Chitate, D.A. *et al.* (2008) Frequency and Distinctive Spectrum of KRAS Mutations in Never Smokers with Lung Adenocarcinoma. *Clin. Cancer. Res.*; 14(18), pp. 5731-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/14/18/>
- Rubio, G.T., Verdecia, J.M. (2016). Algunos aspectos genéticos y epidemiológicos relacionados con el cáncer colorrectal. *MEDISAN*; 20(3). <http://www.medisan.sldcu/index.php/san>
- Ruiz López, A., Pérez Mesa, J., Cruz Batista, Y., & González Lorenzo, L. (2017). Actualización sobre cáncer de próstata. *Correo Científico Médico*, 21(3). <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2637>
- Runowicz, C.D., Leach, C.R., Henry, N.L., Henry, K.S., Mackey, H.T., Cowens-Alvarado, R.L. *et al.* (2016). American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*; 34:611-35. DOI:10.1200/JCO. 2015. 64.3809. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.3809?url\\_ver=Z39.88-003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.3809?url_ver=Z39.88-003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Sánchez, R.C.P., Rodríguez, C.J.R., Martínez, B.L.M., Santillán, D.P., Alatorre, A.J.A. (2019). Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro referencial nacional. *Neumol Cir Torax*; 78(4): 356-362. <http://www.medigraphic.com/neumologia>
- Sánchez, R.C.P., Rumbo, N.U., Báez, S.R., Rivera, R.R.M., Luna, R.C., Téllez, N.N.A., Pensado, P.L. (2018). Perfil mutacional de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores. *Neumol. Cir. Torax.*; 77(2), pp. 137-44. <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2018/nt182e.pdf>
- Savón, M.L. (2019). Cáncer de próstata: actualización. *Rev inf cient*; 98(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000100117](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000100117)
- Schottenfeld, D. (2010). The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass, H.I., Carbone, D.P., Johnson, D.H., Minna, J.D., Scagliotti, G.V., Turrisi, A.T., eds. *Principles and Practice of Lung Cancer*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. pp: -22.
- Seguí, N., Mina, L.B., Lázaro, C., Sanz-Pamplona, R., Pons, T. *et al.* (2015). Germline Mutation in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair. *Gastroenterology*. Sep; 149(3): 563-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052075>
- Solomon, B.J., Mok, T., Kin, D.W., Wu, Y.L., Nakgawa, K., Mekhail, T. *et al.* (2014). First- Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK- Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*; 371, pp. 2167-77. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1408440>
- Sosa, A.L.M., Marcheco, T.B., Ocaña, G.M.A., Fuentes, S.L.E., Pérez, M.D. (2009). Estudio de agregación familiar para cáncer de mama en la provincia de Cienfuegos. *Rev. cuban. Genét. Comun.*; 3 (1): 42-9.
- Valle, L. (2015). FAN1, un nuevo gen de cáncer de colon hereditario. *Rev. Genét. Méd.* <http://www.revis-tageneticamedica.com/2015/10/04/fan1-cancer-colon-hereditario/>

- Villafuerte, R.J., Hernández, G.Y., Ayala, R.Z.E., Naranjo, H.L., González, A.J.A., Brito, M.M. (2019). Aspectos bioquímicos y factores de riesgo asociados con el cáncer cérvico uterino. *Rev. Finlay*; 9(2) ISSN:221-2434. <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/635/1749>
- Villalobos, P., Wistuba, I.I. (2017). Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol North Am*; 31(1), pp. 13-29. DOI: doi.10.1016/j.hoc.2016.08.006 <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1016/j.hoc.2016.08.006&route=2>
- Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y., Kuroda, H. et al. (2016). Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK- Positive Non- Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 34(28), pp. 3383-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8732. <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1200/jco.2015.65.8732&route=6>
- Zhang, C., Su, Z.Y., Khor, T.O., Shu, L., Kong, A.N. (2013). Sulforaphane enhances Nrf2 expression in prostate cancer TRAMP C1 cells through epigenetic regulation. *Biochem Pharmacol*; 85: 1398-1404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123317/>

# Aspectos genéticos de los cánceres infantiles más frecuentes

---

El cáncer infantil representa cerca del 2 % de todos los cánceres, pero difiere de manera considerable de la enfermedad en edades adultas. La carcinogénesis en estas edades (0 a 18 años), parece estar más influenciada por los factores endógenos que por los factores ambientales externos. Además, en el niño, las neoplasias malignas muestran diferentes patrones epidemiológicos, histopatológicos y clínicos, y responden a diversos esquemas terapéuticos.

## Leucemias

---

La leucemia es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia, representa el 40 % de los pacientes menores de 14 años. La mayor incidencia aparece entre uno y 10 años de edad, en varones y en la raza blanca. Las leucemias agudas constituyen cerca del 95 % de los casos, y entre estas, la linfoblástica es la más habitual. Por lo general, su evolución es insidiosa, subaguda, que progresa en varias semanas. Es habitual que aparezca un cuadro clínico febril prolongado, de más de 2 semanas, o recurrente, que coexiste con linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, astenia, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, dolores osteoarticulares, impotencia funcional o alteraciones de la marcha (incluso estas dos últimas pueden coexistir), que alertan al pediatra sobre la enfermedad; aunque, estas manifestaciones se observan también en las infecciones virales. A menudo, los padres refieren cambios de comportamiento en los niños, que con frecuencia son subvalorados.

Debido a la anemia secundaria a la infiltración medular aparece palidez, astenia, soplo cardiaco o taquicardia o ambos, acufenos, cefalea, vértigo, disnea e insuficiencia cardiaca en los casos agravados. La trombocitopenia causa epistaxis, gingivorragia, petequias, equimosis, hematomas (generalizados o en localizaciones atípicas), hematuria o melenas (en ocasiones las dos). Especialmente en la leucemia promielocítica (M3) pueden existir alteraciones de la coagulación, con diátesis hemorrágica. La neutropenia predispone a infecciones graves por gérmenes atípicos y de evolución tórpida, mucositis y aftas orales.

En caso de afectación del sistema nervioso aparece cefalea, afectación de pares craneales (especialmente III, IV, VI y VII), hemorragia intracraneal, síndrome meníngeo, afectación de la médula espinal y convulsiones. En los varones puede haber, incluso, infiltración testicular, que se manifiesta con aumento de volumen. En las leucemias mieloides son

características las lesiones orales con hiperplasia gingival, los cloromas (sarcoma granulocítico) y los nódulos subcutáneos azulados-verdosos (*blueberry muffin*), en especial en las monocíticas (M4, M5). Cualquier órgano puede ser infiltrado por blastos leucémicos que ocasionan nefromegalia, masa mediastínica en las leucemias T, infiltrados pulmonares, derrame pericárdico y afectación glandular.

Estos hallazgos deben ser considerados de manera especial en niños con predisposición genética a desarrollar leucemia, los cuales presentan alguna aberración cromosómica (Tabla 6.1) o síndrome genético predisponente (síndrome de Down, anemia Fanconi, neurofibromatosis, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Turner o secuencia de Poland, inmunodeficiencias, entre otras). Los hermanos de individuos que padecen leucemia, tienen un riesgo entre dos y cuatro veces mayor que en la población general. En gemelos homocigóticos, el riesgo en el hermano sano se incrementa hasta un 20 o un 25 %, y es mayor si la enfermedad ocurrió durante el 1.º año de vida.

**Tabla 6.1.** Aberraciones cromosómicas observadas en las leucemias infantiles

Tipo de leucemia	Tipo de aberración	Genes implicados	Fenotipo	Frecuencia	Características	Pronóstico
Leucemia aguda linfoblástica	t(4;11) (q21-q23)	<i>MLL- AF4</i>	B- inmadura	60-80 % <1 año 5-10 % >1 año	Hiperleucocitosis	Mal pronóstico
	t(1;19) (q23-p13)	<i>PBX1-E2A</i>	Pre-B	5-6 %	Hiperleucocitosis	Mal pronóstico
	t(8;14) (q24-q32)	<i>MYC- IGH B</i>	Madura	1-5 %	Afectación extramedular frecuente	Buen pronóstico
	t(9;22) (q34-q11)	<i>BCR- ABL B</i>	Inmadura	4 % >10 años	Hiperleucocitosis	Mal pronóstico
Leucemia aguda no linfoblástica	t(12;21) (p12-q22)	<i>TEL- AML 1</i>	Línea B Línea T	25 %	-	Buen pronóstico
	t(15;17) (q21-q21)	<i>PML-RAR</i>	Promielocítica (M3)	7-10 %	-	Buen pronóstico asociando ácido transretinoico (ATRA) al tratamiento
	inv(16) (p13-q22)	<i>CB- FB-MYH11</i>	Diversos	6-10 %	-	Buen pronóstico
	t(9;11) (p21-q23)	<i>MLL-AF9</i>	Más frecuentes en monocíticas	18-23 %	-	Incierto

## Genética en las leucemias

En el 60 y el 80 % de los niños menores de 1 año con leucemia linfoblástica aguda (LAL) se observan alteraciones del gen de la leucemia linfoide-mieloide (MLL), con *locus* 11q23; y solo en el 5 o el 10 % de los niños de más edad. La aberración más frecuente que involucra al gen de la leucemia linfoide-mieloide es la t (4;11) (q21-q23), que causa la fusión de los genes de la leucemia linfoide-mieloide y el miembro número 4 de la familia AF4/FMR 2 (AF4). Los menores de 1 año con esta alteración tienen una pobre sobrevida con quimioterapia convencional (10-30 %). Tal situación determina que en estos pacientes se realice un trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH) en primera remisión; procedimiento que, en otras leucemias linfoblásticas agudas de la infancia, se reserva para situaciones de muy alto riesgo o de recidiva.

La t (9;22) (q34; q11), que origina el cromosoma Filadelfia (Ph), se encuentra en un 4 % de niños con leucemia linfoblástica aguda, lo que es señal de mal pronóstico. Esta translocación, como se ha explicado, origina el gen híbrido *BCR/ABL* (véase el capítulo 1), que es detectable por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), por transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (véase el capítulo 2), lo cual es utilizado para monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR). Ocurre en pacientes mayores de 10 años, inmunofenotipo B inmaduro (pero también puede ser T), y se caracteriza por hiperleucocitosis al diagnóstico y con frecuencia afectación del sistema nervioso central. Responden mal a la quimioterapia y tienen mal pronóstico, con una sobrevida de tan solo entre el 20 y el 30 %. En general, también se recomienda el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos en primera remisión, si se dispone de un donante compatible, de no ser posible, se administra quimioterapia más agresiva que en otros grupos de leucemia linfoblástica aguda.

En las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), las aberraciones citogenéticas se encuentran en un 70 o un 80 % de los casos. La t(15;17), que causa la fusión del gen que codifica la proteína de la leucemia promielocítica (PML), localizado en el cromosoma 15 con el gen del receptor alfa del ácido retinoico (*RARα*) ubicado en el cromosoma 17, se asocia a la leucemia aguda no linfoblástica M3 o promielocítica. Estos pacientes deben ser tratados con ácido transretinoico para lograr que los promielocitos blásticos maduren, de forma que el tratamiento combinado con ácido transretinoico y quimioterapia ha mejorado sensiblemente el pronóstico de la leucemia aguda no linfoblástica M3 con la t (15;17).

Son muchos los autores que han reportado que en más del 90 % de los casos de leucemias están involucrados genes reguladores del ciclo celular, tales como: *Rb*, *KIP1*, *E1*, *D1*, *INK4B* y *4A*, *CDK4*, y *p53*. La mutación del gen *Rb* es una alteración relevante para el pronóstico de la enfermedad.



## Linfomas

Los linfomas son neoplasias malignas de las células linfoides que se originan a partir de las células del sistema inmune en diferentes etapas de diferenciación, ocasionando una amplia variedad de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunológicos. Constituyen el 10 % de las neoplasias infantiles, con una relación hombre/mujer de 3:1. Cada año ocurre 1 caso por cada 100 000 habitantes en menores de 15 años y 3,6 casos por cada millón.

En la etiología de estos tumores se consideran factores genéticos (síndrome proliferativo ligado al cromosoma X); infecciosos (virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]); inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren); condiciones médicas (amigdalectomía); exposición a radiaciones (irradiación del timo, irradiación vertebral) y exposiciones ocupacionales (aserrín).

## Clasificación de los linfomas

Neoplasias de células B:

- Neoplasias de células precursoras B: Leucemia/linfoma de células precursoras B.
- Neoplasias de células B periféricas:
  - Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B y linfoma linfocítico pequeño de linfocitos B.
  - Leucemia prolinfocítica de linfocitos B.
  - Linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico.
  - Linfoma de células de manto.
  - Linfoma folicular.
  - Linfoma extranodal de zona marginal de linfocitos B de tipo MALT.
  - Linfoma nodal de zona marginal de linfocitos B (de linfocitos B ± monocitoides).
  - Linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos ± vellosos).
  - Leucemia de células pilosas.
  - Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.
  - Linfoma difuso de células B grandes.
  - Linfoma de Burkitt.

Neoplasias de células T y células citolíticas naturales (*natural killer*, NK):

- Neoplasias de células precursoras T: linfoma/leucemia T linfoblástico de células precursoras.
- Neoplasias de células T periféricas y de células citolíticas naturales:
  - Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de linfocitos T.
  - Leucemia linfocítica granular de linfocitos T.
  - Micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

- Linfoma periférico de linfocitos T, sin alguna otra caracterización.
- Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gamma y delta.
- Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de linfocitos T.
- Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T.
- Linfoma extranodal de linfocitos T y de células “citólicas naturales”, tipo nasal.
- Linfoma intestinal de linfocitos T, de tipo enteropático.
- Linfoma y leucemia de linfocitos T en adultos (virus linfotrópico de células T humanas [HTLV 1+]).
- Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo sistémico primario.
- Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo cutáneo primario.
- Leucemia agresiva de células “citólicas naturales”.

#### *Enfermedad de Hodgkin:*

- Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos.
- Linfoma de Hodgkin clásico:
  - Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
  - Linfoma de Hodgkin clásico abundante en linfocitos.
  - Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
  - Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

## Genética de los linfomas no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen entre el 7 y el 8 % de los tumores malignos infantiles. Pueden estar asociados a infecciones anteriores, tales como: virus de la inmunodeficiencia humana y virus Epstein-Barr. La distribución universal es similar, excepto en el cinturón ecuatorial de África, donde un 50 % de las neoplasias de la infancia corresponde al linfoma de Burkitt. La enfermedad es más frecuente en niños menores de 10 años y rara por debajo del año de edad. Predomina en el sexo masculino con una relación de 3:1.

En contraste con los linfomas no Hodgkin del adulto, en el niño se presentan solo tres subtipos histológicos: el de células pequeñas no hendidas (Burkitt o no Burkitt), por lo general de tipo B y de localización abdominal preferente; el linfoblástico, en especial de inmunofenotipo T y con predominio de localización mediastínica, y el de células grandes (inmunoblástico o anaplásico Ki-1, tipo T o B).

La forma de presentación clínica más común es en localizaciones primarias extraganglionares: abdominal (60 %), torácica y anillo de Waldeyer; aunque eventualmente pueden tener origen en los ganglios linfáticos (localización más frecuente en adultos), gónadas, piel y otros sitios.

En la clínica se caracterizan por un crecimiento rápido y por ser agresivos en su presentación. Los síntomas iniciales en el niño suelen ser inespecíficos: tos, odinofagia, dolor abdominal y vómitos; pero, la rápida progresión, orienta hacia un proceso linfoproliferativo

maligno: síndrome constitucional; inflamación de ganglios linfáticos; masa tumoral cervical, en ocasiones con parálisis de pares craneales u obstrucción nasal; masa tumoral mediastínica con insuficiencia respiratoria, síndrome de vena cava superior y derrame pleural; masa abdominal con distensión, dolor abdominal, abdomen agudo, estreñimiento, invaginación intestinal, y obstrucción intestinal; asimetría de las amígdalas o dolor mandibular por infiltración. En niños mayores de 6 años que presenten una invaginación intestinal, debe considerarse la posibilidad de linfoma en el diagnóstico diferencial. A menudo afectan el sistema nervioso central o la médula ósea por infiltración. En estas neoplasias, especialmente en los de tipo Burkitt, hay un elevado riesgo de ocasionar un síndrome de lisis tumoral.

En la mayoría de los linfomas no Hodgkin pediátricos se identifican translocaciones cromosómicas, que originan proteínas de fusión que alteran los mecanismos de control del crecimiento y la maduración celulares, favoreciendo de este modo la carcinogénesis.

Los linfomas de células pequeñas no hendidas con inmunofenotipo B presentan un genotipo con reordenamiento de genes de las inmunoglobulinas y del gen *MYC*: t (8;14) (q24; q32), involucrando los genes *MYC/IGH*; y mucho menos frecuente t (2;8) (q12; q24), con implicación de los genes *IGk/MYC* y t (8;22) (q24; q11), con reordenamiento de los genes *MYC/IGλ*.

Entre el 50 y el 70 % de los linfomas linfoblásticos de inmunofenotipo T comparten un gran número de reordenamientos génicos, productos de las translocaciones siguientes: t (11;14) (p13; q11), que involucra a los genes de los receptores de células T (*TRC*)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ; t (7;11) (q35; p13) y t (7;14) (p15; q11); aunque no se ha demostrado que dichas alteraciones sirvan para diferenciar subgrupos con características clínicas diferentes.

En los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) (Ki-1 o CD30+) la identificación de la translocación (2;5) (p23; q35), o al nivel molecular del reordenamiento de los genes *NMP* (fosfoproteína nuclear, implicado en el ensamblaje y transporte del ribosoma) en 2p23 y *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico) en 5q35, empleando la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) permite el reconocimiento de la enfermedad y la clasificación en un subgrupo de pacientes que requieren terapia específica. Los linfomas anaplásicos de células grandes positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK+) presentan mejor pronóstico que en el adulto. Los linfomas anaplásicos de células grandes negativos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK-) tienen peor pronóstico. La afectación cutánea exclusiva de los linfomas anaplásicos de células grandes con quinasa del linfoma anaplásico tiene un excelente pronóstico. Esta quinasa puede ser determinada por inmunohistoquímica o por técnicas moleculares, siendo la primera muy fiable para su uso clínico.

La expresión del gen *BCL2* en los linfomas foliculares, que son raros en la edad pediátrica, es indicativo de enfermedad diseminada y refractaria a la quimioterapia.

## Genética de los linfomas Hodgkin

El linfoma Hodgkin (LH) representa entre el 6 y el 10 % de los tumores malignos infantiles. Es más frecuente en varones por debajo de los 5 años y en las hembras entre 15 y 19 años. La incidencia de linfoma Hodgkin es elevada entre los pacientes con una historia de infección por virus de Epstein-Barr, aunque este ha sido asociado con otras malignidades relacionadas, incluso el linfoma de Burkitt.

La enfermedad consiste en una proliferación tumoral de células de Reed-Sternberg y sus variantes, que por lo general constituyen una minoría de los elementos celulares (1 %) presentes en los tejidos afectados, y se acompañan de un infiltrado inflamatorio mixto característico. Los estudios moleculares apoyan en la actualidad fuertemente un origen en células B para una proporción importante de casos con este tipo de linfoma.

En la clínica ocurre un significativo aumento de volumen de los ganglios linfáticos, por lo general supraclaviculares o cervicales (incluso en ambas localizaciones), aunque también mediastínicos, axilares, paraaórticos e ilíacos; también, puede haber afectación esplénica, ósea, pulmonar o de la médula ósea, aunque menos frecuente. En algunos casos aparece una tos persistente por la masa mediastínica. Las adenopatías son indoloras, con crecimiento lento pero progresivo, duras, fijas, adheridas a planos profundos. En la tercera parte de los pacientes se asocia sintomatología inespecífica: fiebre de origen inexplicable, de aparición intermitente y recurrente, sudoración nocturna, pérdida de peso (más de un 10 % en menos de 6 meses), prurito, cansancio, somnolencia y anorexia.

Respecto a su ocurrencia, según la variedad, el linfoma de Hodgkin clásico (90-95 % de los casos) se comporta de la forma siguiente:

- Esclerosis nodular (70-80 % en adolescentes y 40-50 % en menores de 10 años).
- Celularidad mixta (10-15 % en adolescentes y 30-35 % en menores).
- Depleción linfocítica (poco frecuente en edades pediátricas).
- Predominio linfocítico (5-10 % de los casos).

En la incidencia del linfoma Hodgkin parece jugar un papel importante la susceptibilidad genética. Se ha evidenciado agregación familiar en las familias de individuos con la enfermedad. Existe riesgo incrementado de este tipo de cáncer entre gemelos idénticos. Se reporta una incidencia aumentada en los hermanos del mismo sexo, contra los hermanos de sexo opuesto; que ha sido interpretada por la influencia medioambiental o por la presencia de un gen de susceptibilidad localizado en la región pseudoautosómica de un cromosoma sexual.

Los genes inmunorreguladores dentro o cercanos del complejo mayor de histocompatibilidad, que pueden ser responsable de la susceptibilidad a las infecciones virales, pueden influir en la susceptibilidad para este tipo de linfoma. Esta hipótesis se apoya por la demostración de la inmunidad celular deprimida en estos pacientes y sus parientes.

Las alteraciones genéticas que más prevalecen en el linfoma Hodgkin involucran dos vías de la señalización: transductor de la quinasa-señal de Janus y activador de la transcripción

(quinasa JAK-STAT, que controla la actividad de varias citoquinas y factores del crecimiento), y el factor nuclear B (NF-B). Las células de este tipo de tumor muestran ganancia de función del gen Janus quinasa 2 (*JAK2*) e inactivación del regulador negativo de la vía JAK-STAT y del supresor de señalización de la citoquina 1. En cerca de la mitad de los casos con este tipo de linfoma hay ganancia de función y amplificación del factor de transcripción Rel/NF-B (familia de factores de transcripción formada por proteínas relacionadas estructuralmente como p50, p52, p65, c-Rel y Rel B). En cerca del 40 % de los pacientes se han encontrado mutaciones que inactivan el gen de una proteína de unión al ADN (*A20*), un factor inhibidor del factor nuclear B; de estos pacientes, casi todos eran negativos para el virus Epstein-Barr.

Los mecanismos de señalización autocrina y paracrina también contribuyen a la activación constitutiva de la vía JAK-STAT y a la transcripción del factor nuclear B. Los factores activadores de la transcripción (STAT) son activados por medio de la expresión autocrina de interleuquinas 13 y 21 y de sus receptores.

## Tumores del sistema nervioso central

Los tumores del sistema nervioso central constituyen la segunda localización más frecuente de cáncer en edad pediátrica. Se dividen en supratentoriales e infratentoriales; en edades pediátricas, son más frecuentes los infratentoriales. La sintomatología inicial es inespecífica y, en muchas ocasiones, el niño no coopera lo suficiente para describir sus síntomas. La hipertensión endocraneana se asocia con frecuencia debido al crecimiento del tumor o bien con la compresión-infiltración de las estructuras adyacentes a este, dependiendo de su localización. Al sospechar una hipertensión endocraneana, acompañada o no de déficit focal, debe practicarse un fondo de ojo.

Los síntomas y signos son muy variables. En tumores intracraneales puede aparecer cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones de la marcha o coordinación (o ambas) y edema de papila. En niños menores de 4 años con tumores intracraneales, la sintomatología más frecuente es: macrocefalia, náuseas y vómitos, irritabilidad y letargia. Los pacientes con antecedente de neurofibromatosis muestran una disminución de la agudeza visual, exoftalmia y atrofia óptica. En tumores de la fosa posterior aparecen náuseas y vómitos, cefalea, trastornos de la marcha o de la coordinación (o ambas situaciones) y edema de papila. En tumores supratentoriales se encuentran signos de hipertensión intracraneal, convulsiones y edema de la papila. En tumores del tronco cerebral son frecuentes los trastornos de la marcha y de la coordinación, parálisis de los nervios craneales, signos piramidales, cefalea y estrabismo. En tumores medulares, los síntomas y signos serán: dolor de espalda, alteraciones de la marcha o de la coordinación (incluso ambas), deformidad de la columna, debilidad focal y pérdida del control de los esfínteres. Si su origen es hipotálamo-hipofisario aparecen alteraciones visuales, panhipopituitarismo, diabetes insípida o trastornos de la pubertad (o ambas inclusive). Los signos de hipertensión intracraneal

no están presentes en más de la mitad de los niños con un tumor cerebral. En pacientes con neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de von Hippel-Lindau, ataxia-telangiectasia o síndrome de Gorlin se debe sospechar la presencia de un tumor cerebral ante sintomatología sugerente.

## Genética de los tumores del sistema nervioso central

En los tumores del sistema nervioso central están implicados muchos genes. En el proceso de carcinogénesis en los gliomas participan los oncogenes siguientes: caja pareada 5 (*PAX5*), quinasa dependiente de la ciclina 4 (*CDK4*) y doble minuto murinos (*MDM2*). Los productos proteicos de estos están involucrados en la transducción de la señal mitogénica (factores de crecimiento y proteínas de transducción de señales) y en la transcripción génica (proteínas reguladoras de la transcripción del ADN).

La sobreexpresión del gen denominado factor asociado a P300/CBP (*PCAF*), que codifica una histona acetiltransferasa y funciona como coactivador transcripcional asociado a p53, también se ha asociado a tumores malignos del sistema nervioso central.

Algunos genes supresores tumorales se han relacionado con los tumores cerebrales y constituyen marcadores de peor pronóstico; por ejemplo, la pérdida de la función de la proteína p53 es la alteración genética que con mayor frecuencia se identifica en los tumores sólidos, el gen *p53* tiene *locus* 17p13, y se ha encontrado alterado en el 30 % de los astrocitomas. El gen *Rb*, con *locus* 13q14, codifica la proteína Rb1 que regula la transición de la fase G0/G1 a S en el ciclo celular; su inactivación por delección o mutación ocurre en el 20 % de los astrocitomas anaplásicos y en el 35 % de los glioblastomas multiformes, y se correlaciona inversamente con las mutaciones del gen *p16*. El gen inhibidor 2A de la quinasa dependiente de ciclina (*p16*) se localiza en la región 9p21 y codifica la proteína inhibidora p16, que ejerce una regulación negativa sobre las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (*CDK4* y *CDK6*), facilitando la acción reguladora de la proteína Rb1. En el 80 % de los glioblastomas multiformes se observa delección 9p21. También resulta muy frecuente en estos tumores, sobre todo en las etapas avanzadas, la mutación del gen fosfatasa homólogo de tensina (*PTEN/MMAC1*), localizado en 10q23.3, junto con la pérdida de la heterocigosidad (LOCH) del cromosoma 10.

La expresión del gen *p53* o del gen ligasa 1 ubiquitina E3 (*MIB-1*) mayor del 5 % ( $L1 >5\%$ ) después de una resección parcial, o mayor del 15 % ( $L1 >15\%$ ) después de una resección completa, constituyen indicadores de agresividad del tumor y de mal pronóstico.

Además de las alteraciones descritas, después de estudios realizados en los tumores intracraneales se han reportado aberraciones en el cromosoma 22, siendo la más frecuente la delección 22q. También, las duplicaciones en el cromosoma 1q se han asociado con un comportamiento más agresivo. Otros hallazgos reportados son las pérdidas o deleciones

en los cromosomas 4, 6 (que han sido asociadas al desarrollo y progresión de los ependimomas en niños), y en los cromosomas 9, 10, 11, 13, 16, 17, 19 y 20.

Los tumores gliales, tienen comportamiento muy diferente en niños y en adultos. Igual, hay importantes diferencias respecto a las alteraciones moleculares, sugiriendo rutas genéticas distintas de estos tumores dependiendo de la edad. En adultos, se presenta con más frecuencia amplificación/sobreexpresión del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y mutación del gen fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (*PTEN*); sin embargo, en niños se observan con mayor frecuencia mutaciones del *p53*, así como pérdida de heterocigosidad constitutiva de los cromosomas 10q, 19q y 22q.

## Gliomas de grado bajo

Los gliomas de bajo grado son más frecuentes en edades pediátricas, y representan de un 30 a un 50 % de los tumores del sistema nervioso central. Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central, pero en el cerebelo se localizan con mayor frecuencia. Clínicamente los síntomas dependen de la localización del tumor, y muchas veces aparecen meses antes del diagnóstico. La Organización Mundial de la Salud los ha clasificado como sigue:

Tumores astrocitarios:

- Grado 1:
  - Astrocitoma pilocítico.
  - Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Grado 2:
  - Astrocitoma difuso (fibrilar, gemistocítico o protoplásmico).
  - Astrocitoma pilomixóide.
  - Xantastrocitoma pleomórfico.

Tumores oligodendrogiales:

- Grado 2: Oligodendrogial.

Tumores neuronales y neurogliales mixtos:

- Grado 1:
  - Ganglioglioma.
  - Gangliocitoma.
  - Ganglioglioma desmoplásico infantil.
  - Tumor neuroepitelial disembrionárico.

La existencia de varios subtipos clínicos evidencia la heterogeneidad genética de estos tumores. Las alteraciones genómicas que comprometen la activación del gen de la proteína serina/treonina quinasa B-raf (*BRAF*) son muy comunes en casos esporádicos de astrocitoma pilocítico, lo que causa la activación de la vía regulada por señales extracelulares y la proteína quinasa activada por mitógenos (vía ERK/MAPK).

La activación de *BRAF* en el astrocitoma pilocítico ocurre, con frecuencia, por fusión génica entre *KIAA1549* (gen presente en enfermedades de la retina, pero al que no se le ha asignado otro nombre) y *BRAF*, generando una proteína de fusión a la que le falta el dominio regulador de *BRAF*. Esta fusión se observa en la mayoría de astrocitomas pilocíticos infratentoriales y de la línea media, y se presenta, con menor frecuencia, en los tumores supratentoriales (hemisféricos). La presencia de la fusión *BRAF-KIAA1549* se ha asociado a pronóstico favorable. Sin embargo, otros factores, como la ubicación tumoral y una deleción en *p16* pueden modificar el efecto de la mutación del gen *BRAF* en el resultado. La activación de *BRAF* por medio de la fusión *KIAA1549-BRAF* también se ha descrito en otros gliomas infantiles de grado bajo como el astrocitoma pilomixoide.

Además, pueden observarse otras alteraciones genómicas en los astrocitomas pilocíticos, pero con menor frecuencia, que de igual forma pueden activar la vía ERK/MAPK; por ejemplo, fusiones génicas alternativas de *BRAF*, reordenamientos del protooncogén serina/treonina quinasa *RAF1*, mutaciones del gen que codifica proteínas de unión a nucleótidos de guanina (*RAS*) y mutaciones puntuales (V600E) del gen *BRAF*. Esta última se observa también en los gliomas no pilocíticos infantiles de grado bajo, incluidos aproximadamente dos terceras partes de los casos de xantastrocitoma pleomórfico y ganglioglioma, y ganglioglioma infantil desmoplásico.

Debido a la función deficiente del gen neurofibromina 1 (*NF1*) en la activación de la vía ERK/MAPK, la activación de las alteraciones genómicas de *BRAF* es poco frecuente en el astrocitoma pilocítico relacionado con el gen neurofibromina 1.

En los astrocitomas pilocíticos no cerebelosos también se han identificado mutaciones activantes en el gen del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (*FGFR1*) y en el gen de la proteína no receptor tirosina fosfatasa tipo 11 (*PTPN11*), así como en los genes de fusión *NTRK2* en los astrocitomas pilocíticos no cerebelosos. En los astrocitomas difusos infantiles de grado II, las alteraciones más frecuentes reportadas, en un 53 % de los casos, son los reordenamientos en los genes de la familia de factores de transcripción de *MYB* (denominado así porque el primer gen *MYB* que se identificó fue el oncogén *v-myb* del virus del mieloblastoma aviar).

## Astrocitomas de grado alto

Los gliomas infantiles de grado alto o astrocitomas de alto grado son tumores de crecimiento muy rápido y se propagan por el cerebro. Estos manifiestan gran agresividad, por lo que requieren de un tratamiento intensivo lo antes posible. Se originan, con mayor frecuencia, por alteraciones genómicas del factor de crecimiento derivado de plaquetas y de su receptor (*PDGF/PDGFR*) y mutaciones en los genes de la histona *H3.3*; proteína que, en humanos, está codificada por los genes *H3F3A* y *H3F3B*, y es fundamental en el mantenimiento de la integridad del genoma durante el desarrollo de los mamíferos.



Hay dos subgrupos con mutaciones identificables del gen *H3F3A* recidivantes, indicando la implicación de mecanismos reguladores epigenéticos afectados; un subgrupo presenta mutaciones en K27 (lisina 27), y el otro grupo presenta mutaciones en G34 (glicina 34):

- Mutación de *H3F3A* en K27: El complejo de K27 se presenta en especial hacia mediados de la niñez (aproximadamente 10 años), en tumores de línea media (tálamo, tronco encefálico y médula espinal) y tiene un pronóstico muy adverso. Con frecuencia, estos tumores también tienen mutaciones de *p53*.
- Mutación de *H3F3A* en G34: Se encuentra, en cierta medida, en niños grandes y adultos jóvenes (18 años), surge de manera exclusiva en la corteza cerebral y tiene mejor pronóstico. Los complejos de G34 también tienen mutaciones de *p53* y amplía hipometilación en todo el genoma.

Las mutaciones del gen *H3F3A* en regiones de aminoácidos críticos (K27 y G34) parecen ser exclusivas de los gliomas de grado alto, y no se han observado en otros tumores cerebrales infantiles. Ambas mutaciones inducen patrones de metilación de ADN característicos en el dominio de unión al sustrato de la enzima isocitrato deshidrogenasa NADPH dependiente (IDH tipo 1 y 2, que participa en la conversión de isocitrato a alfa-cetoglutarato en el proceso de producción de NADPH), que se presentan en adultos jóvenes.

Otros subgrupos de glioblastoma multiforme infantil son los complejos tirosín quinasa/factor alfa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (RTK/PDGFR) y mesenquimatoso, los cuales se presentan en un intervalo amplio de edades y afectan tanto a niños como a adultos. Los subtipos RTK PDGFR y mesenquimatoso comprenden, principalmente, los tumores corticoides; los tumores multiformes de glioblastoma cerebeloso se observan en escasas ocasiones, y ambos tienen un pronóstico adverso.

## Meduloblastoma

El meduloblastoma es el tumor embrionario del sistema nervioso central más común en la edad pediátrica, representando entre el 20 y el 25 % de los tumores cerebrales. Constituye el paradigma de la era molecular. El perfil de transcriptoma indica que hay cuatro grupos principales:

- Meduloblastoma-WNT (Wingless): El 85 % de los casos de este grupo presentan una mutación en el gen catenin beta 1 (*CTNNB1*); el 80 % monosomía 6; el 50 % mutación en el gen DEAD-box helicasa 3 ligada al X (*DDX3X*); el 25 % mutación del gen de una helicasa dependiente de ATP (*SMARCA4*), y el 13 % mutación *p53*. En el 49 % de los casos hay remodelación de la cromatina. En sentido general, este grupo muestra mayor supervivencia.
- Meduloblastoma-SHH (Sonic-Hedgehog): En el 29 % de los casos de este grupo presentan mutación/delección del gen que codifica el receptor Sonic Hedgehog (*PATCH1*), un 18 % del gen de la proteína supresora de tumores (*p53*), un 12 % del gen que codifica la histona-lisina N-metiltransferasa 2D (*MLL2*), el 11 % del gen de la proteína DEAD-box helicasa 3 ligada al X (*DDX3X*), un 8 % del gen de la proteína zinc finger 2 (*GLI2*), un 8 % del gen de la proteína básica 37 helix-loop-helix (*N-myc*), un 6 % del gen del regulador

negativo de la señalización hedgehog (*SUFU*) y un 3 % del gen de un receptor acoplado a proteínas G de la ruta de señalización Hedgehog (*SMO*). En el 21 % de los casos se observa remodelación de la cromatina.

- Meduloblastoma no-WNT, no-SHH, grupo 3: Los genes implicados en este grupo son, en el 41 % de los afectados, el gen glutamato formiminotransferasa 1 (*GFT1/1B*), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (*TGF-\beta*) en el 20 %, el protooncogén C-MYC en el 17 %, el oncogén variante de plasmacitoma translocación 1 (*PVT1*) en un 12 %, el gen de la helicasa dependiente de ATP (*SMARCA4*) en el 10 %, y el gen de la proteína básica 37 helix-loop-helix (*N-MYC*) en el 4 %. En el 26 % de los casos se observa isocromosoma 17q (i17q); y también hay remodelación de la cromatina en el 28,5 % de los afectados.
- Meduloblastoma non-WNT, non-SHH, grupo 4: El 80 % de los casos en este grupo presentan un isocromosoma del brazo largo del cromosoma 17 (i17q), un 10 % mutación del gen glutamato formiminotransferasa 1 (*GFI1/1B*), el 10 % muestra afectación en el gen de la proteína sinucleína de interacción alfa (*SNCAIP*), el 13 % en el gen de la demetilasa lisina específica 6A (*KDMA6A*), un 5 % en el gen de la proteína básica 37 helix-loop-helix (*N-MYC*), un 1 % en el gen de la proteína supresora de tumores p53 (*p53*) y otro 1 % en el protooncogén C-MYC. El 30 % de todos los afectados en este grupo tiene remodelación de la cromatina.

Cada uno de estos grupos de tumores tiene, a su vez, subgrupos (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2.** Clínica y genética del meduloblastoma según los grupos y subgrupos

Grupo	Subgrupo (%)	Clínica/genética
Meduloblastoma-WNT (Wingless)	<i>WNTa</i> (70)	En edades tempranas, monosomía 6
	<i>WNTb</i> (30)	En adultos, infrecuente y de mal pronóstico
Meduloblastoma-SHH (Sonic-Hedgehog)	<i>SHHa</i> (29)	Mutación <i>p53</i> /amplificación genes <i>MYCN/GLI2</i>
	<i>SHHb</i> (16)	Niños: metástasis, pobre respuesta
	<i>SHHy</i> (4)	Niños: meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN), buena respuesta
	<i>SHHd</i> (34)	Adultos: mutación en el promotor del gen <i>TERT</i>
Grupo 3	<i>Grupo 3a</i> (47)	Metástasis en niños, mejor respuesta
	<i>Grupo 3b</i> (26)	Menos metástasis: activación de <i>GFI</i>
	<i>Grupo 3c</i> (28)	Amplificación del gen <i>CDK6</i>
Grupo 4	<i>Grupo 4a</i> (30)	Amplificación <i>MYCN</i>
	<i>Grupo 4b</i> (33)	Duplicación <i>SNCAIP</i>
	<i>Grupo 4c</i> (37)	Amplificación <i>CDK6</i>

Con respecto a las modificaciones epigenéticas, se ha reportado alta frecuencia de metilación del promotor del gen de la proteína 1 que contiene el dominio de asociación RAS (*RASSF1A*), y remodelación de la cromatina.

Algunas de estas alteraciones han sido asociadas al pronóstico y la respuesta al tratamiento; así, la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 17 (LOCH 17p) que involucra

al gen de hipermetilación del cáncer (*HIC*), puede indicar pobre respuesta al tratamiento y menor supervivencia, sobre todo si se asocia la amplificación del protooncogén *MYC* por resistencia al tratamiento. La sobreexpresión del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*) es indicativa de mal pronóstico, al igual que la amplificación del gen *C-MYC*. También, la sobreexpresión del receptor de la neurofina-3 (*TrkC*) se relaciona con un buen pronóstico.

El meduloblastoma se asocia a algunos síndromes hereditarios; entre estos, el síndrome de Gorlin (involucra a los genes *PATCH1* y *SUFU*), el síndrome de Li-Fraumeni (gen *p53*) y el síndrome de Turcot (gen *APC*).

## Neuroblastoma y su relación con otros tumores del sistema nervioso simpático

El neuroblastoma es la neoplasia sólida extracraneal más frecuente de la infancia, representando un 8,8 % de los casos de cáncer y un 15 % de las neoplasias infantiles diagnosticadas por debajo de los 5 años. Aparece en la infancia temprana, un 80 % de los pacientes son diagnosticados antes de los 4 años de vida, la tercera parte de ellos antes de los 2 años. Se origina a partir de la glándula suprarrenal o de los ganglios simpáticos paravertebrales, por lo que puede aparecer a lo largo de todo el eje espinal. Su localización, entre un 65 y un 69 % de los casos, es abdominal en el área retroperitoneal y la glándula suprarrenal; seguida del mediastino posterior (20 %), la región cervical (5 %) y la pelvis (2-3 %).

La clínica es inespecífica, puede observarse fiebre, pérdida de peso, astenia, hiporrexia, estancamiento ponderal, adenopatías, dolores osteoarticulares, claudicación de la marcha, entre otras. Los síntomas relacionados con el “efecto masa” son la tos persistente, la disnea, la distensión abdominal, el estreñimiento y la obstrucción intestinal. También pueden aparecer síntomas por la compresión medular o de raíces nerviosas, representados por el dolor de espalda, de características radiculares con paraplejía e incontinencia urinaria o fecal (aunque pueden estar ambas). Es poco frecuente que se presente hipertensión arterial, por lo habitual debida a la compresión de la arteria renal y no por la secreción de catecolaminas, más típica esta última del feocromocitoma. Es posible en estos casos diferenciar distintos síndromes que, solos o en combinación, se asocian al comienzo del neuroblastoma, entre estos se citan:

- Síndrome de Pepper: Caracterizado por hepatomegalia, debido a la infiltración masiva del hígado, en formas metastásicas en recién nacidos y lactantes.
- Síndrome de Horner: Que ocasiona ptosis, miosis y anhidrosis, en tumores cervicales o torácicos.
- Síndrome de vena cava superior, en tumores cervicales e intratorácicos.
- Síndrome de Hutchinson: En el que se observa hematoma en “anteojos” o en “ojos de mapache”, con proptosis, en caso de infiltración retrobulbar y orbitaria; a veces, se

manifiesta como dolor óseo, anemia, hemorragia o infecciones (o ambas inclusive), si hay infiltración de la médula ósea.

- Síndrome de *blueberry muffin*: Nódulos subcutáneos azulados por invasión cutánea, característico de neonatos y lactantes.
- Los síndromes paraneoplásicos asociados al neuroblastoma son los siguientes:
- Síndrome opsoclono-mioclono: Caracterizado por la aparición de movimientos oculares involuntarios, caóticos, conjugados, de gran amplitud, asociados a mioclonías focales y ataxia de tronco.
- Síndrome de Kerner-Morrison (7-9 %): Dado por diarrea secretora, hipocaliemia y deshidratación, por secreción de péptido vasoactivo intestinal (VIP) y somatostatina, en formas más benignas (ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas), de mejor pronóstico.
- Hipercalcemia de origen tumoral por secreción de moléculas similares a la paratohormona.

## Genética del neuroblastoma

El neuroblastoma es el primer tumor sólido infantil en el que se han identificado varias anomalías genéticas y cromosómicas específicas con valor pronóstico, y que condicionan el tipo de tratamiento que recibirá el paciente y que se explican a continuación:

- Amplificación del protooncogén *N-Myc* (más de 10 copias por genoma haploide), localizado en la porción distal del brazo corto del cromosoma 2: Este gen se encuentra amplificado en tumores en estadios avanzados (el 30-40 % de los estadios 3 y 4), y se asocia con una progresión rápida y un mal pronóstico, independientemente de otros factores. Es por esta razón que en los actuales protocolos de tratamiento se estratifica a los pacientes en función de que haya o no amplificación del *N-Myc*. Los pacientes que en la biopsia inicial presenten dicha amplificación, serán tratados con quimioterapia más intensiva.
- Pérdida de la heterocigosidad por delección de una porción variable del brazo corto del cromosoma 1, que siempre incluye la banda 1p36.2-36.3: Se cree que representa la pérdida de uno o dos posibles genes supresores de este tumor (mecanismo LOCH). La delección 1p se encuentra, sobre todo, en tumores de estadios avanzados y se asocia a una evolución desfavorable de la enfermedad.
- Analizando el contenido en ADN de las células del neuroblastoma, por citometría de flujo, se puede encontrar un índice de ADN elevado (hiperploidía), cuyo significado pronóstico es diferente según la edad del niño: en lactantes, si no se acompaña de amplificación del *N-Myc*, se asocia con estadios precoces y buena respuesta a la quimioterapia; pero, en niños mayores de 1 año, la hiperdiploidía suele estar asociada a otras alteraciones estructurales como la pérdida de 1p y tiene peor pronóstico. En estadios avanzados se encuentra un índice de ADN normal y presentan mala respuesta a la quimioterapia.
- Otras aberraciones cromosómicas: Se han descrito recientemente dos nuevas líneas celulares en neuroblastomas metastásicos, sin amplificación del *N-MYC*, que muestran

translocación con desequilibrio entre 11q y 17q, pérdida del 3p, 4p, 11q23 y 19q13 con hipermetilación de *EMP3*, y ganancia en 17q33. Todas estas alteraciones han sido asociadas a mal pronóstico.

- Bajos niveles de proteínas de los genes *Trk A* y *Trk C* y altos de *Trk B* indican mal pronóstico.
- La sobreexpresión del gen de la telomerasa, que implica incremento de la actividad enzimática es indicativa de mal pronóstico.
- Finalmente, la baja expresión del gen del antígeno (*CD44*) también se relaciona con mal pronóstico de la enfermedad.

## Tumor de Wilms

El tumor de Wilms, también conocido como nefroblastoma, es el tumor renal más frecuente en niños. El comienzo ocurre, por lo general, entre 1 y 5 años de edad, con una incidencia media entre los 2 y 3 años. En un 75 % de los casos se descubre como un hallazgo casual de una masa tumoral abdominal. Su localización es anterior y suele circunscribirse a un hemiabdomen. Un 25 % de los pacientes presentan hipertensión arterial o hematuria (incluso ambas). Los antecedentes de dolor abdominal recurrente, vómitos, pérdida del apetito, estreñimiento, fiebre o infección del tracto urinario suelen ser habituales. Puede presentarse de forma unilateral o bilateral, esta última entre el 3 y el 13 % de los casos.

## Genética del tumor de Wilms

El tumor de Wilms es el ejemplo clásico de cáncer asociado a trastornos genéticos, entre los que están:

- Mutaciones germinales del gen tumor de Wilms 1 (*WT1*), que ocasionan alrededor del 10 al 15 % de los tumores de Wilms. Estas mutaciones del gen *WT1* pueden dar lugar a este tumor de forma aislada (es decir, tumor de Wilms sin evidencia de un síndrome subyacente); o formando parte del síndrome de tumor de Wilms-aniridia (WARG), o del síndrome de Denys-Drash (DDS) o del síndrome de Frasier.
- Alteraciones epigenéticas y genéticas del *locus* 11p15.5, que dan lugar al síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW).
- Otros genes de predisposición al tumor de Wilms familiar: *FWT1* en 17q21 y *FWT2* en 19q13.

Los pacientes con síndrome de tumor de Wilms-aniridia o síndrome de Denys-Drash, presentan afectación del gen supresor tumoral *WT1*, con *locus* 11p13, que codifica cuatro transcripciones diferentes del ARNm, las cuales se expresan preferentemente en las células renales. El producto proteico de este gen es posible que ejerza algún control de la entrada de la célula a la fase S del ciclo celular. Estos individuos tienen un 33 y un 50 % de riesgo de desarrollar un nefroblastoma.

Contiguo al gen *WT1* se localiza el gen de caja pareada 6 (*PAX6*), cuya pérdida causa aniridia. La incidencia del tumor de Wilms en niños con aniridia es del 4,2 al 5,5 %.

En pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann, se ha identificado un segundo gen de tumor de Wilms, el *WT2*, localizado en 11p15.5, que se observa en un 0,8 y el 1,9 % de los casos con este tipo de tumor. Se han descrito mutaciones bialélicas del gen del cáncer de mama 2 (*BRCA2*) en el tumor de Wilms familiar.

Recientemente se ha relacionado el pronóstico con alteraciones cromosómicas del tumor, independientemente de la histología favorable o desfavorable: la pérdida de la heterocigosidad de las regiones 16q y 1p han sido asociadas a tumores anaplásicos y pobre sobrevida a los 2 años. Así también, la trisomía parcial o ganancia 1q ha sido relacionada con mal pronóstico, por mayor riesgo de recaídas. La citometría de flujo ha demostrado que la aneuploidía y la tetraploidía, con un índice de ADN mayor o igual a 1,5, son predictores de una evolución desfavorable, aún en estadios tempranos y con histología favorable.

## Causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT1*

Entre las causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT1* se describen las siguientes:

- Síndrome de tumor de Wilms-aniridia (WARG) (tumor de Wilms, aniridia, retraso mental, anomalías congénitas): Es causado por la delección en el cromosoma 11p13 que incluyen tanto *PAX6* y *WT1*. La aniridia se debe a la pérdida de *PAX6*, que se encuentra a unos 0,6 Mb de *WT1*. Ante un individuo con aniridia aislada es obligado descartar el riesgo de tumor de Wilms; si el estudio genético revela que hay integridad del gen *WT*, el riesgo es el mismo que para la población general. En la clínica se distingue por presentación más temprana y frecuentemente bilateral. También es característica la alta incidencia de restos nefrogénicos intralobares y tumores con una histología favorable.
- Síndrome de Denys-Drash: La mayoría de las personas van a tener una mutación en el exón 8 o 9 del gen *WT1*, lo cual provoca la presencia de genitales externos poco masculinizados (de ambiguos a aparentemente femeninos) en individuos con cariotipo 46, XY; además se observa esclerosis difusa mesangial, que conduce a fallo renal y a tumor de Wilms, cuyo riesgo es del 90 %.
- Síndrome de Frasier (FS): Se debe a mutaciones puntuales en el intrón 9 del gen *WT1*, lo que provoca en individuos con cariotipo 46, XY la presencia de genitales externos poco masculinizados, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, y gonadoblastoma. Aunque el síndrome de Frasier no se asocia típicamente con el tumor de Wilms, varios casos han sido reportados. Esto, además de informes de casos de gonadoblastoma en las personas con síndrome de Denys-Drash, ha llevado a la sugerencia de que el síndrome de Denys-Drash y el síndrome de Frasier representan dos extremos de un espectro fenotípico.
- Anomalías genitourinarias sin fallo renal: Otras mutaciones en *WT1* dan lugar a anomalías genitourinarias y a tumor de Wilms.

## Causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT2*

Entre las causas sindrómicas del tumor de Wilms por defectos en *WT2* se describe el síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia. En el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el riesgo de desarrollar un tumor de Wilms es de aproximadamente un 5 %. La disomía uniparental paterna de 11p15.5, o el aumento de la metilación en el centro de impronta 1 (IC1) se asocia con mayor riesgo de tumor de Wilms y hepatoblastoma. En más del 80 % de las personas con este síndrome pueden detectarse una de las alteraciones siguientes:

- Pérdida de metilación del centro de impronta 2 (IC2) en el cromosoma materno.
- Aumento de la metilación del centro de impronta 1 IC1 en el cromosoma materno.
- La mutación del alelo materno inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1C (CDKN1C).
- Disomía uniparental paterna del cromosoma 11p15.5.
- Duplicación, inversión o desplazamiento que implica la banda p15.5 del cromosoma 11.

Otros síndromes asociados con el tumor de Wilms son:

- Autosómicos dominantes:
  - Síndrome de Li-Fraumeni.
  - Síndrome de Sotos.
  - Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandíbula ocasionado por mutación del gen ciclo de división celular 73 (*CDC73*).
  - Neurofibromatosis tipo 1.
- Autosómicos recesivos:
  - Anemia Fanconi.
  - Síndrome de Bloom.
- Ligados al cromosoma X: síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.
- Cromosómicos: trisomía 18.

## Sarcomas de partes blandas

Los sarcomas de partes blandas se originan en el tejido primitivo mesenquimatoso y constituyen de un 6 a un 7 % de los tumores infantiles, siendo el más frecuente el rabdomiosarcoma. Aparecen con más frecuencia entre 2 y 6 años y en la adolescencia, con un ligero predominio en varones. Su variante histológica embrionaria es más común en niños pequeños y lactantes. El tipo alveolar es más agresivo, sobre todo en niños mayores de 6 años. La localización de estos tumores es muy diversa: el tipo embrionario aparece preponderantemente en la cara (nasofaringe, cavidad nasal, conducto auditivo, región mastoidea y parótida), la pelvis, las vías biliares e hígado, y la región paratesticular; mientras el tipo alveolar se localiza por lo habitual en las extremidades, la pared del tronco, en localización

intratorácica o intraabdominal. El rhabdomioma embrionario, cuando se localiza en una cavidad (por ejemplo, la vagina), se denomina sarcoma botrioides.

Los sarcomas de partes blandas no rhabdomiomas (NRSTS, por sus siglas en inglés), aunque pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, son más frecuentes en el tronco y las extremidades. Estos tumores se pueden presentar como una masa sólida asintomática, o pueden ser sintomáticos debido a la invasión local de estructuras anatómicas adyacentes. Entre los síntomas sistémicos se tienen la fiebre, la pérdida de peso y la sudoración nocturna, y son poco comunes. Se ha reportado hipoglucemia y raquitismo hipofosfatémico en casos de hemangiopericitoma, e hiperglucemia en algunos pacientes con fibrosarcoma del pulmón. Con estos sarcomas se asocian factores genéticos y ambientales.

El sarcoma sinovial es el sarcoma de partes blandas no rhabdomiomas más común entre los niños. La localización más frecuente son las extremidades inferiores, seguida de las extremidades superiores, el tronco, el abdomen, la cabeza y el cuello. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con sarcoma sinovial son menores de 20 años. El lugar más común de las metástasis es el pulmón.

Los sarcomas de partes blandas no rhabdomiomas pediátricos suelen estar asociados con mejores respuestas al tratamiento, que en los adultos. El pronóstico es mejor en lactantes y en los niños pequeños (menores de 4 años) con el fibrosarcoma, cuyos tumores son localmente agresivos, pero sin metástasis; estos pacientes tienen un pronóstico excelente cuando se les trata con cirugía solamente. Los sarcomas de partes blandas que ocurren en niños mayores y adolescentes con frecuencia se comportan en forma similar a los que se observan en pacientes adultos.

## Clasificación de los sarcomas de partes blandas

Los sarcomas de partes blandas infantiles se clasifican histológicamente según las células de partes blandas a las que más se parecen, e incluyen los siguientes:

- Tumores de tejido fibroso: fibromatosis, fibrosarcoma infantil y adulto, y dermatofibrosarcoma.
- Tumores fibrohistiocíticos: histiocitoma fibroso maligno.
- Tumores del tejido adiposo: liposarcoma.
- Tumores del músculo liso: leiomioma.
- Tumores del músculo estriado: rhabdomioma embrionario, alveolar, pleomórfico y mixto.
- Tumores de los vasos sanguíneos y linfáticos: angiosarcoma, hemangiopericitoma y hemangioendoteloma.
- Tumores del sistema nervioso periférico: schwannoma maligno.
- Tumores óseos y cartilaginosos: osteosarcoma extraóseo, condrosarcoma mixoide extraóseo y condrosarcoma mesenquimatoso extraóseo.
- Tumores de más de un tipo de tejido: mesenquimoma maligno y tumor tritón maligno.



- Tumores de histogénesis desconocida: sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epiteliode, sarcoma de células claras, sarcoma sinovial y tumor desmoplásico de células pequeñas redondas.

## Genética de los sarcomas de partes blandas

Existen formas hereditarias asociadas al síndrome de Li-Fraumeni o neurofibromatosis tipo 1. En las familias con el síndrome de Li-Fraumeni, pueden ocurrir asociados con el gen supresor de tumores *p53*. Los miembros de dichas familias tienen un riesgo incrementado para desarrollar tumores de partes blandas, sarcomas óseos, cáncer de mama, tumores cerebrales y leucemia aguda. Aproximadamente el 4 % de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 padecen de tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos, los cuales se desarrollan después de mantenerse latentes durante largo tiempo; algunos pacientes padecen lesiones múltiples.

Muchos sarcomas de partes blandas se caracterizan por anomalías cromosómicas, y algunas de estas provocan la fusión de dos genes dispares. Aproximadamente el 90 % de los rhabdomyosarcomas alveolares presentan una translocación recíproca de los cromosomas 2 y 13, la  $t(2;13)(q35;q14)$ , en la que el gen *PAX3*, de la familia de genes que controlan la morfogénesis PAX (significa caja pareada 3) se fusiona dentro de la banda 2q35 con el gen proteína de caja de horquilla 01 (*FKHR*, por las siglas del inglés *forkhead box protein*) en la banda 13q14. Algunos pacientes presentan una variante,  $t(1;13)(p36;q14)$ , con reordenamiento del gen *PAX7* del cromosoma 1, el cual se une con el gen *FKHR* del cromosoma 13. El transcrito de fusión resultante puede ser fácil de detectar usando técnicas basadas en una reacción en cadena de polimerasa (PCR) y en hibridación fluorescente *in situ* (FISH), lo cual facilita el diagnóstico.

La  $t(X;18)(p11.2;q11.2)$  es específica para el sarcoma sinovial y se encuentra en todos los subtipos morfológicos. Resulta en el reordenamiento del gen *SYT* en el cromosoma 18 con uno de los subtipos (1,2, o 4) del gen *SSX* del cromosoma X.

En la tabla 6.3 aparecen algunas de las aberraciones cromosómicas más frecuentes que se observan en los tumores de partes blandas.

En estos tumores se han encontrado también mutaciones del gen *p53* en el 50 % de los pacientes, tanto en tumores alveolares como embrionarios. Aunque en el subtipo embrionario no se ha descrito una alteración específica, las mutaciones puntuales de los protooncogenes *N-RAS* y *K-RAS* son más frecuentes que en el subtipo alveolar. En este último se observa amplificación del gen *N-MYC* en un 10 % de los casos.

Estos marcadores genéticos además de ser buenos indicadores diagnósticos, también tienen importancia para el pronóstico. La expresión del *PAX-FKHR* es indicador pronóstico en el rhabdomyosarcoma alveolar. La expresión del *PAX3-FKHR* identifica a un subgrupo de muy alto riesgo y el *PAX7-FKHR* a otro subgrupo de evolución favorable en el rhabdomyosarcoma alveolar metastásico.

**Tabla 6.3.** Aberraciones cromosómicas observadas en los tumores de partes blandas

Tumor	Aberración cromosómica	Genes involucrados
Fibrosarcoma infantil	t(12;15);+11; +8;+17;+20	<i>ETVG/TEL/NTRK3</i>
Neurofibrosarcoma	del 17q11.2	<i>P53</i>
Histiocitoma fibroso maligno	19p+; cromosoma en anillo +7q22 y q31, 8q21, 9q32 -13q21 y q22	<i>MYC</i>
Hemangiopericitoma	t(12;19) (q13;q13.3) t(13;22) (q22;q13.3) inv 12q13	<i>NAB2/STAT6</i>
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3/FKHR</i> <i>PAX7/FKHR</i>
Leiomiomasarcoma	t(12;14)	
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11.2;q11.2)	<i>SYT/SSX</i>
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	<i>ATF1/EWS</i>
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS/CHOP</i>
Tumor desmoplásico	t(11;22)(p13;q12)	<i>WT1/EWS</i>
Sarcoma alveolar de partes blandas	t(X;17)(p11.2;q25)	<i>TFE3/ASPL</i>

En cuanto al contenido de ADN, los tumores tetraploides y los diploides suelen evolucionar peor (sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 25 y 33 %, respectivamente), y los hiperdiploides suelen ser más sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia, con una supervivencia del 73 % libre de enfermedad a los 5 años.

## Tumores de estirpe ósea

Las neoplasias óseas malignas constituyen un 5,5 % de los cánceres infantiles. Ocurren con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, coincidiendo con el estirón puberal, aunque los tumores de la familia Ewing pueden verse en niños más pequeños. Estos tumores son raros, pero se debe pensar en estos especialmente en la segunda década de la vida y si no existe antecedente de traumatismo previo.

El osteosarcoma se presenta en niños entre 13 y 16 años, en las metafisis de huesos largos, y es más frecuente en varones que en hembras. En cuanto a los factores de riesgo se citan, entre otros:

- Radiaciones ionizantes (10-15 años después).
- Quimioterapia previa (agentes alquilantes).
- Osteomielitis crónica.
- Exostosis hereditaria múltiple.
- Displasia fibrosa.

Estas neoplasias ocasionan dolor en los huesos, especialmente en el fémur o en las articulaciones, sobre todo en la rodilla. Se presentan con dolor óseo localizado, a veces multifocal, de inicio intermitente y luego se hace persistente, no se alivia con analgésicos y causa insomnio por la noche. Después aparece una masa tumoral palpable, de consistencia dura y alteración de la funcionalidad. En el caso del sarcoma de Ewing, acaece fiebre en la cuarta parte de los pacientes. Puede observarse, en ocasiones, pérdida de peso. En el estudio radiográfico puede hallarse una fractura patológica con un aumento de partes blandas que no resulta proporcional a la lesión. El sarcoma de Ewing muestra un patrón de múltiples láminas o “capas de cebolla”. El osteosarcoma presenta áreas osteoclásticas y osteoblásticas dentro del tumor, resultando típico el triángulo de Codman, que es una formación de hueso reactivo entre el periostio intacto elevado y la cortical subyacente en la zona de transición con la zona extraósea del tumor. Con frecuencia hay un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de estos tumores, especialmente en localizaciones axiales o pélvicas, debido a lo insidioso de la evolución de la enfermedad.

## Genética de los tumores de estirpe ósea

Las alteraciones genéticas de los tumores de la familia Ewing se caracterizan por la presencia de translocaciones cromosómicas. Estas translocaciones causan la fusión del gen del sarcoma de Ewing (*EWS*) con algunos miembros de la familia de factores de transcripción específicos de transformación de eritoblastos (*Ets*). La alteración más frecuente (90 % de los casos) es la translocación t (11;22) (q24; q12), que origina la fusión de los genes sarcoma de Ewing (22q12) y factor de transcripción de integración de la leucemia de Friend 1 (*FLI-1*) (11q24), resultando en una nueva proteína quimérica con función oncogénica.

Existen varios tipos de combinaciones entre los genes *EWS* y *FLI-1*, algunos de los cuales parecen estar asociados con un peor pronóstico de la enfermedad. También pueden encontrarse las translocaciones siguientes:

- t (21;22) (q22; q12): Que involucran a los genes *ERG* (del inglés *Ets related gene 1*) y (*EWS*).
- t (7;22) (p22; q12): Implica los genes de variante 1 del factor de transcripción *Ets* (*ETV1*) y *EWS*.
- t (17;22) (q21; q12). Genes proteína de unión al potenciador E1A (*E1AF*) y *EWS*.
- t (2;22) (q33; q12): Genes factor de transcripción de la familia *Ets* (*FEV*) y *EWS*.

La presencia de estas y otras translocaciones específicas de tipo tumoral resulta de gran ayuda para el diagnóstico diferencial de sarcomas de Ewing, rhabdomyosarcomas, linfomas y otros tipos de sarcomas los cuales, desde el punto de vista morfológico, pueden resultar muy similares y difíciles de diferenciar. Estas translocaciones cromosómicas, y sus productos de fusión son exclusivos de las células tumorales, por lo que su identificación es de gran utilidad para la detección y monitorización de la enfermedad mínima residual. De modo que, la presencia de células tumorales en la médula ósea en pacientes

con tumor de Ewing, identificada mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), se asocia con un pronóstico desfavorable en pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico.

La sobreexpresión de la proteína p53 constituye un factor pronóstico muy desfavorable. El estudio molecular puede llevarse a cabo en porciones relativamente pequeñas de tejido que se obtienen mediante biopsias invasivas mínimas, y permite obtener resultados más rápidos que el análisis citogenético.

Entre los síndromes genéticos predisponentes del osteosarcoma están el síndrome de Bloom (el gen involucrado es *BLM* [*RecQL3*], con *locus* en 15q26.1), la anemia de Diamond-Blackfan (involucra proteínas ribosomales), el síndrome de Li-Fraumeni (gen *p53*, *locus* 17p13.1); la enfermedad de Paget (gen *LOH18 CR1*, los *loci* involucrados son 18q21-qa22, 5q31 y 5q35-qter), el síndrome de Werner (gen *WRN* [*RecQL2*]), *locus* 8p12-p11.2) y el síndrome de Rothmund-Thomson (gen *RTS* [*RecQL4*], *locus* 8q24.3).

## Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en niños. Este representa cerca del 1 % de todas las neoplasias malignas infantiles y el 5 % de las causas de ceguera en la infancia. Su incidencia anual se ha reportado entre 1 por 15 000 y 1 por 30 000 niños. El 90 % de estos tumores aparece en menores de 4 años (principalmente durante el 1.º año de vida). Existe una forma hereditaria, a menudo de presentación bilateral sincrónica y multifocal, con herencia autosómica dominante y penetrancia elevada.

Un factor epidemiológico a considerar en este tipo de tumor es la infección por papiloma virus humano (HPV, por sus siglas en inglés), porque hay estudios en los que se ha demostrado la presencia de secuencias del virus en pacientes con retinoblastoma, lo que puede sugerir un mecanismo alternativo en la forma esporádica de la enfermedad.

Los signos de alerta para el médico en el diagnóstico de este tumor son los siguientes:

- La leucocoria, descubierto casi siempre por la madre, y que no es más que la expresión clínica de la visualización del tumor (que ya ha alcanzado gran volumen) a través del cristalino.
- Estrabismo de aparición reciente, sobre todo en mayores de 3 meses, y está relacionado con la afectación de la mácula, causando pérdida de la visión central.
- Inflamación y enrojecimiento ocular persistente.
- Hipema.
- Pupila fija.
- Heterocromía del iris.
- Proptosis, en estadios avanzados.
- Disminución de la agudeza visual.
- Dolor, solo cuando existe glaucoma secundario o inflamación importante.

Los antecedentes familiares son de especial interés, para discriminar las formas hereditarias de las esporádicas. Parece existir una asociación entre el retinoblastoma con el labio leporino, la dentinogénesis imperfecta, la incontinenia pigmentaria y la catarata familiar congénita. En el 5 % de los niños con este tumor se han observado alteraciones como: retraso mental, dermatoglifos anormales y otras anomalías.

Se han descrito algunos casos con regresión espontánea y también se ha descrito una variante benigna que se denomina retinocitoma o retinoma, el cual puede coexistir con el retinoblastoma o precederlo, por lo que deben ser observados evolutivamente. Los niños con historia familiar positiva de retinoblastoma deben ser examinados al nacer y a intervalos regulares durante el periodo de crecimiento, por el riesgo conocido de aparición del tumor.

## Genética del retinoblastoma

El retinoblastoma se origina a causa de la mutación del gen supresor de tumores *Rb1*, con *locus* 13(13q-14q). La forma hereditaria presenta herencia autosómica dominante con penetrancia variable entre el 70 y el 95 %, en el 40 % de los casos; la forma no hereditaria o esporádica se presenta en el 60 % de los casos. Los casos hereditarios heredan una mutación germinal de uno de sus progenitores, que estará presente en todos los tipos celulares. La pérdida de heterocigosidad del alelo sano en las células de la retina inicia la transformación maligna. Este segundo “golpe”, puede haber sido por un segundo evento mutacional o por silenciamiento epigenético. Los casos esporádicos reciben los dos “golpes” en una célula de la retina, por mutación o silenciamiento epigenético, como punto de inicio de la carcinogénesis.

La identificación de la mutación puede tener implicaciones pronósticas. Por ejemplo, determinadas mutaciones en el gen *Rb1* que afectan a los sitios de reconocimiento para el procesamiento del ARNm, parecen estar asociadas a fenotipos menos agresivos de la enfermedad (afección unilateral o aparición tardía del tumor).

## Tumores germinales

Los tumores germinales suponen un 3,5 % de los casos de neoplasias infantiles. Aparecen en múltiples localizaciones, de modo que la clínica de presentación dependerá de su ubicación: gonadales y extragonadales.

## Tumores gonadales de ovario

La ubicación de los tumores en el ovario se presenta en el 24 % de los pacientes. Son diagnosticados en todas las edades, pero tienen una mayor incidencia entre los 10 y 14 años (50 %); sigue en frecuencia, el grupo de edad de 5 a 9 años (30 %), el resto se diagnostica

por debajo de los 5 años y continúa disminuyendo su frecuencia, siendo muy raro por debajo del año de edad. En la clínica se manifiestan con dolor abdominal (por lo general crónico, aunque en la tercera parte de los casos simulan un abdomen agudo en relación con torsión ovárica), masa abdominal, fiebre recurrente, estreñimiento, amenorrea, sangrado vaginal, pubertad precoz y, con muy poca frecuencia, disuria. Los tumores malignos de ovario solo representan cerca del 2 % de las neoplasias malignas de la infancia.

La mayor parte de los tumores gonadales que se diagnostican en las edades pediátricas son benignos, representados por los quistes dermoides y los quistes foliculares, en niñas de 9 a 14 años y en el periodo neonatal. El 80 % de los tumores malignos de ovario a estas edades se originan en tejidos germinales, contrario a lo que ocurre en la mujer adulta en la que predominan las neoplasias malignas epiteliales (carcinomas). Los tumores derivados del estroma ovárico son raros y, en ocasiones, es difícil determinar su naturaleza maligna o benigna. Entre estos se describen los tumores de células granulosas y el de células de Sertoli-Leydig, y otros menos frecuentes aún, cuya expresión clínica puede estar determinada por la característica de que pueden ser secretores de estrógenos o de hormonas androgénicas.

Los tumores germinales más comunes en las niñas son los teratomas maduros o inmaduros, el disgerminoma y el tumor de senos endodérmicos. Los carcinomas representan menos del 20 % de los tumores ováricos y ocurren preferentemente en la adolescencia. Los tumores germinales se clasifican en disgerminomas y tumores germinales no seminomatosos, los cuales pueden ser: tumores del saco vitelino o de senos endodérmicos (*yolk sac tumor*), teratoma inmaduro y teratoma maduro (benigno o quiste dermoide).

## Tumores gonadales de testículo

Los tumores de testículo constituyen el 9 % de los casos de tumores germinales en la infancia. Existe una importante asociación con el antecedente de criptorquidia. A menudo su presentación es en forma de masa escrotal indolora, y con muy poca frecuencia se presentan como pubertad precoz. Es común que sean benignos, aunque pueden tener un desarrollo maligno. Al parecer, se derivan de las células germinales primitivas y pueden afectar las gónadas y sitios extraganglionares. Las neoplasias provenientes del epitelio gonadal conservan algunas características de ese epitelio, lo que hace que su historia natural sea algo diferente a la del resto de los tumores sólidos.

A las 4 semanas del desarrollo embrionario se encuentra la primera célula germinal reconocida en el saco vitelino. Las células migran a través de la mesentérica dorsal de la línea media, y hacia la 6.ta semana del desarrollo fetal, se puede identificar un epitelio germinal incipiente del cordón germinal. Por razones no bien conocidas, pueden existir errores en la migración celular que dejan células a lo largo de la columna vertebral desde la región cervical al área sacrolumbar, todos situados en la línea media como la región sacrococcígea, el retroperitoneo, el mediastino, el cuello, el área pineal y el cerebro. Por tal motivo, la transformación maligna puede ocurrir en sitios gonadales y extragonadales,

y el tipo de tumor depende del grado de la diferenciación abarcando desde un carcinoma embrionario hasta el teratoma maduro benigno. Se clasifican en cuatro tipos: teratomas (maduro e inmaduro), carcinoma embrionario, tumores de senos endodérmicos y tumores mixtos germinales.

## Tumores extragonadales

Los tumores extragonadales tienen varias localizaciones, siendo las más frecuentes la región sacrococcígea, el mediastino y la intracraneal:

- Tumores en región sacrococcígea: Representa el 42 % de los casos. Con frecuencia está asociada a anomalías congénitas (en especial, musculoesqueléticas o del sistema nervioso). Son más frecuentes en niñas (75 %). A menudo se diagnostican de manera casual en una exploración de imagen realizada por otro motivo o en relación con la palpación de una masa abdominal o una masa exofítica en la región sacrococcígea.
- Tumores en mediastino: Constituyen el 8 % de los tumores germinales, y es frecuente que se presenten como una masa mediastínica anterior. Estos tumores causan disnea, insuficiencia respiratoria y hemoptisis. El sexo más afectado es el masculino.
- Intracraneales: La localización más frecuente es en la región pineal o supraselar. Se presentan con alteraciones visuales, anorexia, pubertad precoz, diabetes insípida e hipopituitarismo.
- Otras localizaciones: También se han reportado ubicaciones retroperitoneales, en el cuello y en la vagina.

## Genética de los tumores germinales

En los tumores germinales se han descrito alteraciones cromosómicas en la estructura de los cromosomas autosómicos 1; 5; 7; 9; 12; 17; 21 y 22. Igualmente los individuos con síndrome de Klinefelter, que es una cromosomopatía sexual, pueden desarrollar tumores de este tipo.

## Hepatoblastoma

El hepatoblastoma es la neoplasia hepática primaria más frecuente en la edad pediátrica. Constituye del 0,6 al 1 % de los tumores malignos infantiles. Es un tumor embrionario de origen epitelial y se presenta por lo general entre los 4 meses y los 4 años de vida. Ha sido asociado con tóxicos, a los que se expusieron los padres, entre los que están el humo de la soldadura, las pinturas y los derivados del petróleo.

En la clínica se presenta una hepatomegalia acompañada o no de otros síntomas como la distensión abdominal, la ictericia, la pérdida de peso, la anorexia, los vómitos, la fiebre o el dolor abdominal. Las metástasis se dirigen principalmente al pulmón y, con menos frecuencia, al hueso, el sistema nervioso central y la médula ósea.

## Genética del hepatoblastoma

Respecto a la biología molecular, se han identificado dos vías de desarrollo del hepatoblastoma, la vía Wnt, que es la cascada de activación más frecuente del hepatoblastoma, y vías Notch-Sonic-Hedgehog-PIK3/MAPK.

Este tumor maligno puede acompañar a síndromes genéticos como son:

- Poliposis adenomatosa familiar (se involucra el gen *APC*, con *locus* 5q22.2).
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann (genes *p57kip2*, *Wnt* y otros, *locus* 11p15.5).
- Síndrome de Li-Fraumeni (gen *p53*, *locus* 17p13.1).
- Trisomía 18, trisomía 13 y las trisomías parciales 2, 8 y 20.

En los casos relacionados con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, se ha detectado pérdida de heterocigosidad (LOCH) para el *locus* 11p15 en las células tumorales, que se ha asociado también con el tumor de Wilms y el rhabdomyosarcoma.

En los casos esporádicos se han identificado alteraciones genéticas como la LOCH de la región cromosómica 11p15.5; LOCH en los brazos cromosómicos 1p y 1q; mutaciones activadas en el exón 3 del gen de la betacatenina (*BCM*), así como la sobreexpresión del oncogén receptor del factor de crecimiento de hepatocito (*C-MET*). Estas alteraciones pueden estudiarse en el tejido tumoral en comparación con el tejido hepático normal o en leucocitos de sangre periférica (o en ambos). La pérdida de heterocigosidad en 11p15.5 y en 1p aparecen significativamente en hepatoblastomas embrionarios; mientras que no se encuentran otras alteraciones genéticas específicas en otros tipos histológicos.

## Bibliografía

- Alonso, J., Sastre, J. (2005). Genética del cáncer infantil. *An. Pediatr. Contin*; 3(1):34-9. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1696281805747636&r=5>
- Alter, B.P. (2014). Fanconi anemia and the development of leukemia. Best practice & research. *Clinical Haematology*; 27(3-4):214-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254647/>
- Baena-Gómez, M.A., Mateos-González, M.E., Peña-Rosa, M.J., López-Lazo, E., Pérez-Navero, J.L. et al. (2014). Tumores del sistema nervioso central en niños. Experiencia del hospital infantil Reina Sofía. *Vox Pediátrica*; XXI (1): 9-15. <https://spaoyex.es/articulo/tumores-del-sistema-nervioso-central-en-ni%C3%B1os-experiencia-del-hospital-infantil-reina-sof%C3%ADa>
- Bautista, M.D., Ariza, V.M., Medina, V.D.L., Restrepo, A.F., Linares, B.A. et al. (2015). Tumores germinales en niños: experiencia de 20 años en un centro de referencia pediátrico. *Rev. Fac. Med.*; 63(1): 47-56. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112015000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112015000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Becerra, M.J.A., López, O.J.B. (2020). Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para el diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Rev. Fac. Cienc. Colombia*; 9(1). <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rfc/article/view/74595/73885>
- Espinoza, D.C., Rivadeneira, C.J.M, Alvarez, S.J.S., Rodríguez, C.F.S., Avilés, J.A.C., Rivera P.J.C. et al. (2019). Comportamiento epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes: una revisión narrativa. *AVFT*; 38(3). [https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft\\_3\\_2019/19\\_comportamiento\\_epidemiologico.pdf](https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_3_2019/19_comportamiento_epidemiologico.pdf)



- González-Meneses, L.A. (2016). Bases genéticas y moleculares del cáncer infantil. *Pediatr. Integral*; XX (6), pp. 359-66. [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/01/n6-350-366\\_AntonioGonzalez.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/01/n6-350-366_AntonioGonzalez.pdf)
- Huerta, A.J. (2014). Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form. Act. Pediatr. Aten. Prim.*; 7: 67-74. <https://fapap.es/articulo/301/oncologia-para-el-pediatra-de-atencion-primaria-ii-formas-de-presentacion-de-las-diferentes-neoplasias-infantiles>
- Instituto Nacional del Cáncer (2020). *Cánceres infantiles*. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
- López-Aguilar, E., Sepúlveda-Vildósola, A.C., de la Cruz-Yañez, H., Gascón, Lastiri, G. (2011). La importancia de los marcadores moleculares en el planteamiento terapéutico del niño con tumor cerebral. *GAMO*; 10(1): 46-50. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-la-importancia-marcadores-moleculares-el-X166592011102277X>
- López-Aguilar, E., Sepúlveda-Vildósola, A.C., Rioscovián-Soto, A.P., Mendoza-Galván, L., García-Vázquez, F. et al. (2011). Sobreexpresión de p53 como factor pronóstico en niños con astrocitomas. *GAMO*; 10(1): 19-25.
- Michaelis, M., Barth, S., Breitting, R., Bruch, J., Steinberger, D. et al. (2012). Selection of a highly invasive neuroblastoma cell population through long-term human cytomegalovirus infection. *Oncogenesis*; 1: 1-8. <https://www.nature.com/articles/oncsis201210>
- Moreno, L.Y., Laguna, S.L., Larquin, C.J.I., León, R.C.C., Hernández, S.Y.F., González, B.M.J. (2019). Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. *Archivo Médico Camagüey (AMC)*; 23(3). <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/6340/3366>
- National Cancer Institute: PDQ® (2014). *Descripción del tratamiento de tumores de cerebro y de médula espinal infantiles*. Bethesda, M.D.: National Cancer Institute. <http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cerebralinfantil/Patient>.
- Organización Mundial de la Salud (2021). *El cáncer infantil*. [https://www.who.int/es/news-room/fact\\_sheets/detail/cancer-in-children](https://www.who.int/es/news-room/fact_sheets/detail/cancer-in-children)
- Pardal, S.M.J., Hernández, M.C., Lassaletta, A.A., Ruano, D., Cormenzana, L.M. (2015). Gliomas de bajo grado: revisión de 10 años. *Anales de Pediatría*; 82(2), pp. 68-74. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.02.009
- Pérez, O.V., Reyna, V.E. (2020). Tumor maligno mixto de células germinales de ovario. Reporte de caso. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet.*; 66(1). [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322020000100107](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000100107)
- Pérez, Z.J.M., Aguilar, A.C., Alvarez, V.J.L., Augusto, P.M., Báez, I.P.E., Bates, M.R.A. et al. (2018). Generalidades sobre linfomas. *Rev Hematol Mex*; 19(4), pp. 174-88. <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematolgia/re-2018/re184c.pdf>
- Pulford, K., Morris, S.W., Turturro, F. (2004). Anaplastic lymphoma Kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*; 199(3), pp.330-58. DOI: 10.1002/jcp.10472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095281/>
- Rueda, A. (2020). *Linfoma de Hodgkin*. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?showall=1>
- Sánchez de Toledo, C.J., Sábado, A.C. (2016). Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr. Integral*; XX (6): 390-400. [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/04/n6-390-400\\_JoseSanchez.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/04/n6-390-400_JoseSanchez.pdf)
- Shi, H., Guo, J., Duff, D.J., Rahmatpanah, F., Chitima-Matsiga, R. et al. (2007). Discovery of novel epigenetic markers in non- Hodgkin's lymphoma. *Carcinogenesis*; 28(1): 60-70. <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1093/carcin/bgl092&route=6>

- Sociedad Argentina de Hematología (2019). *Leucemias agudas*. [http://www.sah.org.ar/docs/2019/Leucemias\\_Agudas.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/2019/Leucemias_Agudas.pdf)
- Valdés, G.R., Valdés-Blanco, V.B.M., Rodríguez, V.E.C., Cabrera, N.A., Fontaine, O.J.E., Díaz, V.C. (2020). Tumores hepáticos en edad pediátrica. *Rev. cuban. Pediatr.*; 92(3). <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/876>
- Verón, D.A. (2013). Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. *Hematología*; 17(2): 159-68. <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17-n2-linfomanohodgkinpediatria.pdf>
- Yang, B., Liu, Ch., Diao, L., Wang, C., Guo, Z. (2014). A polymorphism at the microRNA binding site in the 3' untranslated region of C14orf101 is associated with non-Hodgkin lymphoma overall survival. *Cancer Genetics*; 207(4): 141. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210776214000623?via%3Dihub>

## Marcadores tumorales

---

Los marcadores tumorales o biomarcadores son moléculas biológicas que pueden encontrarse en cantidades mayores que las normales en la sangre, la orina o en los tejidos del cuerpo de algunos pacientes con ciertos tipos de tumores (malignos y benignos). Para que un marcador sea considerado útil, este debe requerir de una mínima cantidad de la muestra, y debe permitir la identificación de diferencias significativas entre un estado normal y un estado de cambios epigenéticos que pueden desarrollarse en una enfermedad. Estas moléculas son producidas por el propio tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de este, y permiten realizar una evaluación objetiva del estado de salud, facilitan la comprensión y definición molecular de la enfermedad, brindan información sobre su evolución y predicen la respuesta al tratamiento.

La naturaleza del marcador puede ser muy variable; por ejemplo, un gen, una alteración cromosómica, una modificación epigenética o una proteína. Algunos consideran la variación de un proceso celular como la apoptosis, la angiogénesis y la proliferación celular, medidos con técnicas apropiadas, como indicadores de una condición precancerosa o un cáncer. También las células cancerosas circulantes son consideradas biomarcadores, que pueden ser observadas en sangre periférica o en la médula ósea.

## Historia de los marcadores tumorales

---

La historia de los marcadores tumorales se remonta a mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones describió el primero de estos, una proteína que precipitaba en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple y que se conoce como proteína de Bence-Jones. Después, entre los años 1928 y 1963, fueron descritas numerosas hormonas, enzimas y otras proteínas que modifican sus concentraciones en sangre en presencia de tumores malignos; por ejemplo, la fosfatasa ácida fue el primer marcador relacionado con el cáncer de próstata, descubierto a finales de la década del 30 del siglo XX y utilizado hasta el año 1990; en esta fecha fue reemplazado por la fosfatasa ácido-prostática, y luego por el antígeno prostático específico, descubierto por Wang y colaboradores en 1979.

Otros marcadores utilizados desde la pasada centuria fueron la alfafetoproteína, relacionada en 1963 con el hepatocarcinoma y el antígeno carcinoembrionario relacionado con el cáncer colorrectal, y ambos continúan vigentes en la actualidad. En 1958, Solomon Berson y Rosalyn Sussman Yalow descubrieron el radioinmunoanálisis, lo que unido al descubrimiento de los anticuerpos monoclonales en 1975 por Georges Köhler y César

Milstein, abrió el camino de los marcadores tumorales como los antígenos de cáncer: CA 125, para el cáncer de ovario; CA 15-3, para el cáncer de mama y CA 19-9, para el cáncer digestivo y de ovario. No fue, hasta las décadas del 70 y 80, que se incorporan los oncogenes, los genes supresores tumorales y las aberraciones cromosómicas como marcadores del cáncer.

En los albores del siglo XXI se incorporan, para la detección de biomarcadores, nuevas técnicas de chip de ADN (conocida como *microarray*), la espectrofotometría de masa, las redes neurales, los análisis multiparamétricos y la bioinformática. Estos avances en la tecnología y el desarrollo experimentado por las ciencias “ómicas” han permitido utilizar las variantes genéticas o polimorfismos del ADN y las variaciones del epigenoma como marcadores en el cáncer.

**Utilidad de los marcadores tumorales.** La determinación del nivel de los biomarcadores resulta de utilidad cuando se emplea junto con otros medios diagnósticos para la detección de algunos tipos de cáncer. La medición de los niveles de estas moléculas por sí sola no resulta suficiente para diagnosticar un cáncer; esto se debe a que:

- El nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas con condiciones benignas.
- El marcador no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.
- Muchos marcadores tumorales no son específicos a un tipo particular de cáncer, el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer.

También hay que destacar que los biomarcadores resultan de utilidad cuando son medidos antes del tratamiento para ayudar a los médicos a programar la terapia adecuada; ya que, en algunos tipos de cáncer, los niveles del marcador tumoral reflejan el estadio de la enfermedad y pueden ser útiles para planificar el tratamiento y predecir cómo responderá el enfermo a la terapia. Una disminución o regresión a la normalidad del nivel de un marcador tumoral puede indicar que el tumor ha respondido de manera favorable a la terapia. Si, por el contrario, el nivel del marcador tumoral aumenta, sugiere que existe una progresión de la enfermedad o una recaída de esta.

Por último, el desarrollo de la medicina de precisión está indisolublemente ligada a los biomarcadores, los cuales permiten ya, en algunos tumores, utilizar terapias personalizadas, atendiendo a la expresión o no de estas moléculas. Fundamentada en estos marcadores se está utilizando la inmunoterapia; por ejemplo, en el cáncer de pulmón y en los tumores cerebrales, y se desarrolla la farmacogenética, que permitirá administrar a cada paciente lo que en realidad necesita.

## **Biomarcadores genéticos**

Los biomarcadores genéticos son mutaciones génicas. Las mutaciones en los genes del cáncer de mama 1 y 2 (*BRCA1* y *BRCA2*) constituyen marcadores genéticos. Su determinación puede ser utilizada como indicador de alto riesgo de cáncer de mama.

El marcador BAT26, localizado en el intrón 5 del gen *MSH2*, consiste en una repetición poli-A de un número invariante de nucleótidos. Este marcador es el más sensible para detectar tumores de colon con inestabilidad de microsatélites. Sin embargo, se ha propuesto un grupo de 5 marcadores microsatélites, dos de tipo mononucleótido (BAT25, BAT26) y tres de tipo dinucleótido (D5S346, D2S123 y D17S250) que clasifican la inestabilidad de microsatélites 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. Ello proporciona la base para seleccionar los casos que accederán a las pruebas de búsqueda de mutaciones germinales en los genes del sistema de reparación de apareamientos erróneos (*MMR*). Entre el 38 y el 51 % de familias con inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) tendrán una mutación identificable en genes del sistema de reparación de apareamientos erróneos (*MLH1* o *MSH2*); mientras que un 3 % de las familias con inestabilidad estable de microsatélite (MSS) presentarán estas mutaciones, aunque un 22 % portarán mutaciones en el gen del sistema de reparación de apareamientos erróneos (*MSH6*).

Igual, algunos biomarcadores genéticos tienen valor pronóstico; por ejemplo, tumores de mama con el gen *HERB2* (HER/neu2 +), son más agresivos. La mutación del gen *KRAS* es un predictor negativo de las mutaciones del gen *EGFR* y de los rearrreglos de *ALK* (gen de fusión *EML4-ALK*) en los tumores de células no pequeñas de pulmón (NSCLC).

Los biomarcadores genéticos se emplean además para predecir la respuesta a la terapia, por lo que constituyen herramientas muy útiles para lograr tratamientos personalizados; es decir, los pacientes con HER/neu2 (+) responden a la terapia con trastuzumab, pero los que muestran HER/neu2 (-) no.

Las mutaciones del gen *EGFR* pueden utilizarse como marcador pronóstico del modo en que el paciente va a reaccionar a la terapia con inhibidores de este mismo gen. En el 10 al 15 % de los casos con tumores de pulmón de células no pequeñas existen mutaciones del gen receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), estos pacientes responden bien a drogas como gefitinib, erlotinib, osimertinib, afatinib y dacomitinib. Los pacientes con rearrreglos del gen del receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) (5 % de los tumores de pulmón de células no pequeñas), muestran buena respuesta terapéutica al ser tratados con crizotinib, alectinib, brigatinib y ceritinib. En la mayoría de los casos y en una proporción bastante elevada, la respuesta a este tipo de tratamiento es la desaparición completa de todos los focos que causan la enfermedad, incluso de los que se encuentran en el cerebro. Por el contrario, la amplificación del gen receptor tirosina quinasa (*MET*) se asocia a la resistencia al tratamiento con estos inhibidores.

Además, el polimorfismo del gen del grupo 3 del complemento cruzado de rayos X (*XRCC3*) (gen esencial en las vías de reparación del daño causado al ADN) es un biomarcador pronóstico de supervivencia a un determinado tipo de quimioterapia, como es el cisplatino en los pacientes tratados con esta droga. Asimismo el gen *BRCA1* manifiesta un funcionamiento similar en su actividad reparadora, por lo que niveles bajos de este gen aumentan la sensibilidad al cisplatino y, al tiempo, producen resistencia a otros citostáticos.

También los marcadores genéticos son empleados como predictores para la dosificación o farmacocinética. Ello es posible, porque existen pacientes que tienen diferente metabolismo para ciertos citostáticos debido a la alteración en uno o más genes del metabolismo. La determinación de alteraciones en estos genes permite dosificar el fármaco para evitar efectos tóxicos; por ejemplo, el gen marcador del metabolismo del irinotecan o la mercaptopurina, entre otros.

## **Biomarcadores epigenéticos**

Los biomarcadores epigenéticos son cambios del patrón epigenético asociados a la aparición de la enfermedad. Para la detección del cáncer, uno de los marcadores que se utiliza con mayor frecuencia son las modificaciones epigenéticas del promotor de los genes involucrados en la inhibición de quinasas dependientes de ciclinas p15, p16 y de la familia de dominios de asociación RAS 1 (RASSF1A). Estos sirven como marcadores para detectar en etapas tempranas carcinomas hepatocelulares. Se toman muestras de sangre del paciente en el que se pueden detectar secuencias metiladas de los genes mencionados.

De igual forma, cambios epigenéticos se utilizan como predictores de respuesta al tratamiento. La hipermetilación del gen O-6-metilguanina-DNA-metiltransferasa (*MGMT*) ha sido identificada como marcador de buen pronóstico en terapias alquilantes. El 35 % de los casos con cáncer colorrectal se origina por silenciamiento de los genes factor de crecimiento transformante beta (*TGFβ*) y regulador de la apoptosis (*BAX*), debido a hipermetilación de las islas CpG en los promotores de estos genes, esta modificación epigenética constituye un biomarcador que puede ser empleado en el futuro para monitorizar la respuesta a tratamientos desmetilantes.

En enfermos en los que el tumor alcanza un peso de 100 g (3 por 10<sup>10</sup> células malignas) se estima que el 3,3 % del ADN de ese tumor se trasvasa a la circulación diariamente (ADN circulante). Es posible analizar la metilación en el ADN, en el suero de enfermos con cáncer de pulmón. La metilación de un determinado gen llamado proteína ligasa ubiquitina E3 (*CHFR*) se asocia a la sensibilidad a fármacos antitumorales específicos, tales como el docetaxel. Es significativo que el efecto de la quimioterapia en presencia de esta anomalía en el suero provoque un extraordinario aumento de la supervivencia de los pacientes, en especial, de los que tienen más de 66 años.

## **Biomarcadores proteicos**

Existen numerosos biomarcadores proteicos. Muchos son antígenos asociados a tumores, los cuales no son exclusivos de tumores, pueden haber estado presentes durante el desarrollo fetal y ser reactivados por el tumor, o estar presentes también en células normales. Seguidamente se tratan algunos de estos:

## Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), es un antígeno asociado a tumor; está presente en concentraciones bajas en la sangre de todos los varones adultos. Se localiza en el citoplasma de las células acinales y en el epitelio ductal del tejido prostático. Es una glicoproteína monocatenaria de 33kDa. Tanto las células normales como anormales de la próstata lo producen; por tanto, puede encontrarse elevado en la sangre de hombres con enfermedades benignas de la próstata, como son la prostatitis y la hiperplasia prostática benigna (comunes en varones mayores de edad), y también, cuando hay un cáncer de próstata. Cuando el antígeno prostático específico no permite distinguir entre las enfermedades benignas de la próstata y el cáncer, un nivel elevado de este puede alertar la necesidad de realizar otras pruebas para determinar si hay un cáncer. Aumentos de la velocidad del antígeno prostático específico mayores de 0,75 ng/mL al año, es sugestivo de carcinoma prostático. La relación antígeno prostático específico libre/antígeno prostático específico total por 100 menor o entre el 18 y el 25 % es indicativa de carcinoma de próstata. Respecto a la densidad del antígeno prostático específico, una relación antígeno prostático específico total/volumen prostático mayor a 0,15 es sugestiva de neoplasia maligna.

Los valores del antígeno prostático específico son útiles para comprobar la eficacia del tratamiento, y para controlar la recaída después de concluida la terapia. En este último caso, un solo nivel elevado puede no resultar de mucho valor. El incremento regular en los niveles del antígeno prostático específico, en múltiples pruebas realizadas en un tiempo determinado, posee más valor como criterio de recaída que una sola determinación con valor de antígeno prostático específico elevado.

## Fosfatasa ácida prostática

La fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus siglas en inglés) se presenta en cantidades pequeñas en la sangre de individuos normales, pero, puede encontrarse en niveles más altos en algunos pacientes con cáncer de la próstata, sobre todo cuando el cáncer se ha extendido más allá de esta. También los valores en sangre de este marcador pueden elevarse en pacientes que tienen enfermedades benignas de la próstata o con cáncer en estadios precoces.

En un inicio se consideró que la fosfatasa ácida prostática era producida por la próstata; sin embargo, los valores elevados de esta han sido relacionados posteriormente con el cáncer testicular, la leucemia, el linfoma no-Hodgkin y con otras condiciones patológicas como la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Paget, la osteoporosis, la cirrosis hepática, la embolia pulmonar y el hiperparatiroidismo. Por tal motivo, este marcador ha perdido valor específico para el cáncer de próstata.

## Antígeno cancerígeno 125

El antígeno cancerígeno 125 (CA 125) es un antígeno asociado a tumor. Es producido por muchas células, pero, en particular, por las células tumorales del ovario. Los valores normales son los inferiores a 35 U/mL. Solo el 50 % de pacientes con tumor de ovario en estadio I tiene el antígeno cancerígeno 125 elevado.

Se recomienda evaluación por el oncólogo ginecólogo ante una mujer posmenopáusica con masa tumoral sugestiva de cáncer de ovárico y antígeno cancerígeno 125 >35 U/mL. En caso de mujeres premenopáusicas, si los valores de antígeno cancerígeno 125 son mayores de 200 U/mL, es recomendable la evaluación por el oncólogo.

Aunque en el cáncer de ovario no existen, hasta la fecha, métodos de pesquisa efectivos, en mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario se recomienda realizar cribado combinado con antígeno cancerígeno 125 y ecografía. En caso de mutación del gen *BRCA1* o de genes de reparación como *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, se recomienda iniciar pesquisa entre los 30 y 35 años. En mujeres portadoras de mutación en el gen *BRCA2* se recomienda iniciar la pesquisa entre los 35 y 40 años.

El antígeno cancerígeno 125 se utiliza principalmente en la evaluación del tratamiento del cáncer ovárico. En las mujeres con este tipo de tumor, tratadas con quimioterapia, una disminución en el nivel de antígeno cancerígeno 125, por lo general indica que el cáncer está respondiendo a la terapia seleccionada; mientras que, si los niveles de antígeno cancerígeno 125 se incrementan durante o después del tratamiento, sugieren que el tumor no está respondiendo a la terapia o que aún existen células cancerosas. El marcador se emplea además para monitorizar si hay recaída de la enfermedad (niveles <15 U/mL tras seis ciclos de quimioterapia, se correlacionan con periodos largos libres de recurrencia). La elevación del antígeno cancerígeno 125 puede anteceder hasta en 3 meses a la detección clínica de recurrencia.

Los niveles de antígeno cancerígeno 125 pueden estar elevados también en los cánceres de cuello y cuerpo del útero, páncreas, hígado, colon, mama, pulmón y del tracto digestivo. Algunas condiciones benignas pueden causar aumento en los niveles de esta proteína, como son la endometriosis, la enfermedad pélvica inflamatoria, la peritonitis, la pancreatitis, la enfermedad hepática, así como inflamaciones de la pleura. También la menstruación y el embarazo pueden causar incremento del antígeno cancerígeno 125.

## Antígeno cancerígeno 72.4

Los valores normales del antígeno cancerígeno 72.4 (CA 72.4) son inferiores a 6 U/mL. Es un marcador de carcinoma gastrointestinal y de ovario. Se considera útil en el seguimiento de pacientes con carcinoma gástrico y mucinoso de ovario (asociado con CA 125). Algunas situaciones benignas pueden causar niveles elevados de este marcador, tales como: cirrosis, pancreatitis, enfermedad benigna de mama, pulmón y gastrointestinal.



## Antígeno carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés) es otro antígeno asociado a tumores; se encuentra en cantidades pequeñas en la sangre de la mayoría de las personas normales (inferior a 3 ng/mL), pero puede estar elevado en individuos con cáncer o con algunas enfermedades benignas. Este marcador es utilizado fundamentalmente para monitorizar el cáncer colorrectal, sobre todo cuando el tumor ha ocasionado metástasis. Tiene utilidad además para saber si hay recaída de la enfermedad después del tratamiento.

Existen otros cánceres que pueden causar valores elevados de antígeno carcinoembrionario, como son el melanoma, el linfoma y los cánceres de mama, pulmón, páncreas, estómago, cuello de útero, vejiga, riñón, tiroides, hígado y de ovario. Además, condiciones benignas pueden presentar niveles elevados de este marcador, entre las que se encuentran la enfermedad inflamatoria del intestino, la pancreatitis y la enfermedad hepática. El tabaquismo, también puede ocasionar valores elevados de antígeno carcinoembrionario.

Este marcador puede ser utilizado para detectar cáncer metastásico en el ovario de origen mamario o gastrointestinal.

## Alfafetoproteína

La alfafetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) es producida normalmente por los fetos (véase el capítulo 8), por lo que pueden encontrarse valores de esta en la sangre materna durante el embarazo. Los niveles de esta proteína comienzan a disminuir después del parto y no debe detectarse en la sangre de las personas sanas (valor normal inferior a 15 ng/mL), se considera un antígeno asociado a tumores. Valores elevados de alfafetoproteína hacen pensar en la presencia de un cáncer primario del hígado o de un cáncer de las células germinales del ovario o testículo. Los pacientes con otros tipos de cáncer (como cáncer del estómago) rara vez tienen niveles elevados de alfafetoproteína. Existen otras enfermedades que pueden causar niveles elevados de alfafetoproteína como enfermedades benignas del hígado (cirrosis o hepatitis); ataxia telangiectasia y el síndrome de Wiskott-Aldrich.

## Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (HCG, por sus siglas en inglés) es producida por la placenta durante el embarazo, y se utiliza a veces como una prueba de embarazo, porque aumenta durante el primer trimestre de la gestación. También se emplea para detectar el coriocarcinoma en las mujeres que tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad, y para monitorizar el tratamiento de la enfermedad trofoblástica (un cáncer poco común que se desarrolla a partir de un huevo fertilizado anormalmente). Los valores inferiores a 5 mUI/mL son considerados normales.

Los valores elevados de gonadotropina coriónica humana también pueden indicar la presencia de cánceres del testículo, ovario, hígado, estómago, páncreas y pulmón. El uso de la marihuana puede causar incremento de los niveles de este marcador.

## Antígeno cancerígeno 19-9

La proteína denominada antígeno cancerígeno 19-9 (CA 19-9) es un antígeno asociado a tumores. Se consideran valores normales los inferiores a 37 U/mL. Inicialmente se detectaba en individuos con cáncer colorrectal, pero, con posterioridad, se ha encontrado en pacientes con cáncer de páncreas, estómago, de conductos biliares y en los tumores de ovario, en especial el subtipo mucinoso. En pacientes con tumores de páncreas, los niveles más altos de este marcador suelen estar relacionados a los casos con enfermedad en estadios avanzados.

Otras entidades pueden elevar los niveles de la proteína antígeno cancerígeno 19-9; por ejemplo, la litiasis biliar, la pancreatitis, la cirrosis hepática y la colecistitis.

## Antígeno cancerígeno 15-3

El antígeno cancerígeno (CA 15-3) es producido por las células del cáncer de mama, y puede ser detectado en el suero mediante el método radioinmunométrico. Se consideran valores normales los inferiores a 30 U/mL. Este marcador es una proteína con función antigénica, que se utiliza fundamentalmente para hacer seguimiento de la terapia en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, en especial, en estadios avanzados. Los tumores de ovario, pulmón y próstata pueden elevar los niveles de antígeno carbohidrato 15-3. Los valores elevados pueden estar relacionados con enfermedades benignas de la mama o del ovario, la endometriosis, la enfermedad pélvica inflamatoria y la hepatitis. El embarazo y la lactancia, también pueden incrementar los niveles del antígeno carbohidrato 15-3.

Algunos autores plantean, en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama, que este marcador tumoral puede ayudar en la vigilancia de la respuesta, pero recomiendan no emplearlo como único determinante para decidir el tratamiento. Sin embargo, en ausencia de una buena medición de la enfermedad, el incremento de los niveles de antígeno carbohidrato 15-3 y de antígeno cancerígeno 27-29 puede ser utilizado como un indicativo del fracaso del tratamiento. En varios estudios, se ha observado que un incremento en el antígeno carbohidrato 15-3 y el antígeno cancerígeno 27-29, después del tratamiento primario o adyuvante (o ambos), puede predecir la recurrencia en un promedio de 5 a 6 meses, antes de otros síntomas y estudios.

## Antígeno cancerígeno 27-29

El antígeno cancerígeno 27-29 (CA 27-29) se encuentra en la sangre de la mayoría de las pacientes con cáncer de mama. Los niveles de la proteína pueden utilizarse junto a otros

medios diagnósticos (mamografía y niveles de otros marcadores tumorales) para evaluar la recaída en las mujeres con cáncer de mama en estadios II y III previamente tratadas.

Los niveles del antígeno cancerígeno 27-29 pueden estar incrementados además en el cáncer de colon, estómago, riñón, pulmón, ovario, páncreas, útero e hígado. Otras condiciones benignas pueden alterar este marcador, como ocurre durante el primer trimestre del embarazo, en la endometriosis, los quistes de ovario, la enfermedad benigna de la mama, las enfermedades renales y las hepáticas.

## Deshidrogenasa láctica

La deshidrogenasa láctica (HDL) es una proteína que se encuentra normalmente en el cuerpo humano. Numerosos tipos de tumores malignos y muchas otras enfermedades, pueden incrementar su valor en sangre. Por tanto, no es un marcador que pueda ser utilizado para diagnosticar un tipo particular de cáncer. Sin embargo, el mayor valor de la deshidrogenasa láctica, cuando se encuentra elevada, está dado como factor pronóstico adverso de algunos tumores; por ejemplo, el cáncer testicular, el sarcoma de Ewing, el linfoma no Hodgkin y algunos tipos de leucemia.

Algunas condiciones benignas, como la insuficiencia cardiaca, el hipotiroidismo, la anemia y las enfermedades pulmonares y hepáticas, pueden evolucionar con valores elevados de deshidrogenasa láctica.

## Enolasa neuroespecífica

La enolasa neuroespecífica (NSE, por sus siglas en inglés) es una enzima glucolítica producida por las neuronas y las células neuroendocrinas del sistema nervioso central y periférico. Valores inferiores a 15 ng/mL se consideran normales. Está elevada en pacientes con glioma, neuroblastoma, meningiomas, carcinoma de células pequeñas del pulmón, tumor de Wilms, melanoma y cánceres del riñón, testículo, páncreas y de tiroides. También algunas condiciones benignas pueden alterar sus valores. Los niveles de enolasa neuroespecífica en pacientes con neuroblastoma y carcinoma de células pequeñas de pulmón pueden proporcionar información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico del paciente, así como la respuesta del tumor a la terapia utilizada.

## Proteínas de reparación de errores de emparejamiento

Si se realizan las tinciones inmunohistoquímicas adecuadas, puede observarse la pérdida de expresión nuclear de las proteínas que resultan inactivadas por la mutación germinal correspondiente (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2) en las familias con cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), o de la proteína MLH1 en los tumores esporádicos de colon que siguen esta vía. Para distinguir estos últimos, se ha propuesto que la

presencia de la mutación V600E del gen *BRAF* en tumores con inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) apuntaría a una ausencia de mutaciones germinales en *MLH1* o *MSH2*, y no sería necesario el tamizaje (*screening*) de mutaciones germinales en estos casos, aunque se necesitan más evidencias. La pérdida o ausencia de tinción de las proteínas *MSH6* y *PMS2* es, a menudo, secundaria a la ausencia de *MSH2* y *MLH1*, respectivamente. Es probable que este comportamiento se deba a la degradación rápida de *MSH6* y *PMS2*, cuando no pueden formar sus correspondientes heterodímeros.

## Biomarcadores cromosómicos

Los biomarcadores cromosómicos son alteraciones cromosómicas asociadas a determinados tumores. Estas alteraciones pueden ser translocaciones, deleciones u otras que pudieron ser heredadas y están en todos los tejidos, o ser producto de una mutación de novo en un tejido específico. Las listas completas de estas alteraciones pueden ser consultadas por los lectores en los sitios siguientes:

- Alteraciones cromosómicas y genes implicados en las leucemias: <http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP>
- Alteraciones cromosómicas y genes implicados en los linfomas: <http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP>
- Alteraciones cromosómicas y genes implicados en tumores sólidos: <http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP> y [http://www.helsinki.fi/~lgl\\_www/CMG.html](http://www.helsinki.fi/~lgl_www/CMG.html)

## Bibliografía

- Álvarez, M. A. M. (2011). Evaluación del estado de metilación de genes supresores tumorales y amplificación de oncogenes, como marcadores moleculares en DNA libre en plasma de pacientes con cáncer pulmonar, atendidos en cuatro hospitales de Bogotá-Colombia. "Tesis presentada como requisito para optar el título de Magister en Genética Humana". Universidad Nacional de Colombia. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/7675/598187.2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Arias, B.E., Pérez, F.G., Arias, B.M.B., Fernández, A.L. (2013). CA 15-3 elevado en el seguimiento de un paciente con neoplasias de mama y tiroides. *MEDISAN*; 17(12). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013001200017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013001200017)
- Arias, F.J.S., Martínez, D.A.M., Alarcón, T.M.L., Isvasty, E.J.S., Díaz, M.L.A. (2018). Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado. *Rev Med Chile*; 146 (12), pp. 1422-28. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcm/v146n12/0717-6163-rcm-146-12-1422.pdf>
- Becerra, M.J.A., López, O.J.B. (2020). Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Rev. Fac. Cienc.*; 9(1). DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.74595>
- Bonilla, S.O.A. (2020). Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. *Ginecol. Obstet. Mex.*; 88(12), pp. 860-69. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/gom2012f.pdf>

- Campuzano, M.G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio*; 16: 411-45. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf>
- Clinical Cancer Institute (2015). BRCA 1 and BRCA 2: *Cancer risk and genetic test*. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa.brca>
- Cruz, F., Grande, E., Bolós, M., Rebolledo, M., Guzmán, C., Ruiz, D., Martín, A. (2010). *Utilidad de los marcadores tumorales en Atención Primaria*. [https://www.researchgate.net/publication/329629753\\_Utilidad\\_de\\_los\\_marcadores\\_tumorales\\_en\\_Atencion Primaria](https://www.researchgate.net/publication/329629753_Utilidad_de_los_marcadores_tumorales_en_Atencion Primaria)
- Chmielowski, B., Territo, M. (2017). *Manual de oncología clínica*. 8va ed. Walters Kluwer. pp:10-13. ISBN edición en español 978-84-17033-13-2.
- Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S. *et al.* (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 25(33): 5287-312. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.2364?url\\_ver=Z39.88-003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.2364?url_ver=Z39.88-003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Hermida, L.I., Sánchez, T.E., Nerín, S.C., Cordero, B.R., Mora, E.I., Pinar, S.J. (2016). Marcadores tumorales. *Rev. Clin. Med. Fam.*; 9(1), pp. 31-42. <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
- Lavín de Juan, L. (2015). Marcadores tumorales: presente y futuro. "Trabajo Fin de Grado". Facultad de Farmacia Universidad Complutense. [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA\\_LAVIN\\_DE\\_JUAN.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA_LAVIN_DE_JUAN.pdf)
- Le Tourneau, C., Borcoman, E., Kamal, M. (2019). Molecular profiling in precision medicine oncology. *Nat. Med.*; 25, pp. 711-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0442-2>
- López-Aguilar, E., Sepúlveda-Vildósola, A.C., de la Cruz-Yañez, H., Gascón Lastiri, G. (2011). La importancia de los marcadores moleculares en el planteamiento terapéutico del niño con tumor cerebral. *GAMO*; 10(1): 46-50. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-la-importancia-marcadores-moleculares-el-X166592011102277X>
- López-Aguilar, E., Sepúlveda-Vildósola, A.C., Rioscovián-Soto, A.P., Mendoza-Galván, L., García-Vázquez, F. *et al.* (2011). Sobreexpresión de p53 como factor pronóstico en niños con astrocitomas. *GAMO*; 10(1): 19-25. [https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2011/GAMO\\_V10\\_No1-2011.pdf](https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2011/GAMO_V10_No1-2011.pdf)
- Merker, J.D., Oxnard, G.R., Compton, C., Diehn, M., Hurley, P., Lazar, A.J. *et al.* (2018). Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*; 36, pp. 1631-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504847/>
- Montuenga, L.M. (2005). Búsqueda de marcadores moleculares para la detección precoz de cáncer de Pulmón. En: *Cáncer de pulmón*. Curso de la ESC en español. <http://www.cnio.es>
- Olivares, A.M., Pereyra, D.C., Richardson, D., Reyes, O. (2020). Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *Ciencia y Salud*; IV (1), pp. 27-47. DOI: <https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47>
- Pulford, K., Morris, S.W., Turturro F. (2004). Anaplastic lymphoma Kinase proteins in growth control and cáncer. *J Cell Physiol*; 199(3), pp.330-58. DOI: 10.1002/jcp.10472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095281/>
- Rodon, J., Soria, J.Ch., Berger, R., Miller, W.H., Rubin, E., Kugel, A. *et al.* (2019). Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*; 25, pp. 751-58. <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0424-4>
- Shi, H., Guo, J., Duff, D.J., Rahmatpanah, F., Chitima-Matsiga, R. *et al.* (2007). Discovery of novel epigenetic markers in non-Hodgkin's lymphoma. *Carcinogenesis*; 28(1): 60-70. <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1093/carcin/bgl092&route=7>
- Sicklick, J.K., Kato, S., Okamura, R., Schwaederle, M., Hahn, M.E., Williams, C.B. *et al.* (2019). Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*; 25, pp. 744-50. <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0407-5>

- Solomon, B.J., Mok, T., Kin, D.W., Wu, Y.L., Nakgawa, K., Mekhail, T. *et al.* (2014). First- Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK- Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*; 371, pp. 2167-77. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1408440>
- Villalobos, P., Wistuba, I.I. (2017). Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am*; 31(1): 13-29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137804/>
- Yang, B., Liu, Ch., Diao, L., Wang, C., Guo, Z. (2014). A polymorphism at the micro-RNA binding site in the 3' untranslated region of C14orf101 is associated with non-Hodgkin lymphoma overall survival. *Cancer Genetics*; 207(4): 141. <http://www.cancergeneticsjournal.org>
- Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y., Kuroda, H. *et al.* (2016). Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK- Positive Non- Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 34(28), pp. 3383-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8732. <https://click.endnote.com/viewer?-doi=10.1200/jco.2015.65.8732&route=7>
- Zhang, C., Su, Z.Y., Khor, T.O., Shu, L., Kong, A.N. (2013). Sulforaphane enhances Nrf2 expression in prostate cancer TRAMP C1 cells through epigenetic regulation. *Biochem Pharmacol*; 85: 1398-1404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123317/>
- Zhang, L., Wang, X.F., Ma, Y.Sh., Xia, Q., Zhang, F. *et al.* (2014). Quantitative Assesment of the Influence of TP63 Gene Polymorphisms and Lung Cancer Risk: *Evidence Based on 93,751 Subjects*. *PlosOne*; 9(1): 1-8. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087004>

## Técnicas genéticas y moleculares utilizadas para estudiar el cáncer

---

Las investigaciones sobre el cáncer han requerido de la competencia de nuevas tecnologías, que no siempre están disponibles en todos los países; no obstante, se considera de utilidad mencionarlas para el conocimiento de los profesionales de la salud, ya que constituyen, además de nuevas posibilidades diagnósticas, mayor información sobre la enfermedad particular en cada paciente. El empleo de estas tecnologías novedosas, también permite individualizar el tratamiento y, en consecuencia, repercute en mayores probabilidades de curación para los afectados.

### Estudios citogenéticos

---

Como su nombre lo indica, los estudios citogenéticos buscan alteraciones cromosómicas en los individuos enfermos y en los posibles portadores, que pudieran ser heredadas o adquiridas; también, estudian cromosómicamente las células tumorales lo que, además de valor diagnóstico, tiene valor pronóstico y con fines de tratamiento. Estas técnicas o pruebas consisten en:

- Cariotipo y bandeo cromosómico: Ambas técnicas permiten identificar aberraciones cromosómicas de número o estructura, por medio del microscopio. Para estudiar alteraciones más pequeñas como microdeleciones o microduplicaciones serán necesarias técnicas de citogenética molecular.
- Hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés): La técnica consiste en hibridar un segmento de ADN marcado (sonda), específico para un cromosoma, con cromosomas en metafase, profase o interfase, y luego se visualiza mediante un microscopio de fluorescencia. Además de ser utilizadas en el diagnóstico, es válida para detectar enfermedad residual después del tratamiento.

Existen varias modalidades de hibridación *in situ* fluorescente que se escogen dependiendo del tipo de la sonda a utilizar, entre estas están:

- Cariotipo espectral (SKY, por sus siglas en inglés): Utiliza sondas de coloreado cromosómico (*chromosome painting probes*). Se hibrida el cromosoma completo y luego son resaltados en colores diferentes, dependiendo de los fluorocromos que se utilicen. Es útil en el estudio de cromosomas marcadores, translocaciones pequeñas o complejas y anillos en células en metafase. No es aconsejable utilizar en células en

interfase pues la cromatina se encuentra dispersa en el núcleo; igualmente tampoco se aconseja emplear en afecciones con índice proliferativo bajo, dada la necesidad de obtener células en división. El resultado se analiza mediante un software para detectar y discriminar las diferentes sondas de ADN que hibridan de manera simultánea. Esta modalidad tiene el inconveniente de no detectar aberraciones intracromosómicas ni permitir el reconocimiento de puntos de rotura asociados a deleciones, inserciones, adiciones y translocaciones de tamaño pequeño (inferiores a 500-1500 Kb).

- FISH- multibanda (Rx-FISH): Esta técnica es similar a la anterior, pero se fundamenta en las homologías genómicas entre la especie humana y diferentes especies de monos. La ventaja sobre SKY es que genera un patrón de bandas de distintos colores para cada cromosoma, por lo que cada segmento de cromosoma se colorea con una tonalidad diferente, lo que permite detectar también aberraciones intracromosómicas y la localización de los puntos de ruptura. Se obtiene una mejor resolución por juego haploide en los cromosomas humanos, lo que admite determinar cariotipos complejos y cromosomas no identificables con las técnicas de bandeado cromosómico. Su limitación está dada por necesitar células en división.
- Hibridación *in situ* fluorescente-sondas de genes puntuales: Para utilizar esta modalidad se debe conocer la secuencia de ADN diana, y se realiza su marcaje con la sonda. Marca secuencias repetitivas o genes puntuales.
- Hibridación genómica comparativa: La hibridación genómica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés) es una forma especial de hibridación *in situ* fluorescente que utiliza sondas para ADN genómico completo. Resulta de gran utilidad en genética del cáncer para la detección de regiones de pérdidas alélicas y amplificación génica. El ADN objeto de estudio se pinta de color verde y el ADN control de color rojo. Ambas muestras se mezclan e hibridan sobre metafase normal. Si la muestra que se está estudiando contiene más ADN de una región cromosómica en particular que la muestra control, la región se identificará por el incremento de fluorescencia verde sobre la roja. De igual forma, una deleción en la muestra experimental mostrará reducción en la proporción verde sobre rojo.

En tumores sólidos y en neoplasias hematológicas de índice proliferativo bajo, la hibridación genómica comparativa tiene particular interés en el análisis de cambios numéricos de secuencias de ADN, debido a que para la realización de la técnica no se necesita obtener metafases. También resulta de gran utilidad en los casos que presentan cariotipos complejos con numerosos cromosomas marcadores, dobles diminutos y regiones de tinción homogénea. Esta técnica solo detecta los cambios presentes en una proporción elevada de células tumorales (50 %). Tiene como limitación que no permite detectar translocaciones, inversiones y otras alteraciones de tipo equilibrado que no implican pérdidas o ganancias de material genético. Existe una modificación de la técnica anterior que aporta una mejor resolución, y se aplica a fragmentos del genoma humano clonados que han sido “arreglados” sobre



portaobjetos; dicha técnica recibe el nombre de hibridación genómica comparativa con microarreglos. Estos últimos tienen su base en fragmentos de ADN humano que han sido introducidos por ingeniería genética en cromosomas de bacterias, formando cromosomas artificiales de bacterias (BAC, por sus siglas en inglés), los cuales son insertados como sustrato genómico y sobre estos se realiza la hibridación de los dos ADN, el control y el ADN prueba. Este método tiene como ventajas la posibilidad de realizar cientos de experimentos simultáneos de hibridación *in situ* fluorescente, permite detectar deleciones o ganancias de ADN en el orden de 78 kb, y asociado al cariotipo espectral o Sky permite obtener un mapa del genoma humano de alta resolución y detectar la presencia de aberraciones muy pequeñas.

## DetECCIÓN DE MUTACIONES

Para la detección de mutaciones en el ADN han sido de gran utilidad las técnicas de la tecnología del ADN recombinante, entre estas están:

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés): Esta técnica permite amplificar de forma selectiva una cadena simple de ADN localizado entre dos oligonucleótidos que señalan los extremos del segmento. Se fundamenta en la propiedad que tienen las dos cadenas de ADN de disociarse y reasociarse por calentamiento y enfriamiento. Entre sus ventajas están, que permite amplificar rápidamente cantidades mínimas de ADN; es muy sensible, pues el ADN puede amplificarse a partir de una sola célula; resulta específica, pues puede detectarse incluso la variación de un solo nucleótido; tiene robustez, porque puede utilizarse una muestra de ADN de calidad inferior al valor estándar y, finalmente, tiene un costo accesible.

La utilidad clínica de la reacción en cadena de la polimerasa está extensamente reconocida:

- El estudio de loci específicos (genotipificación) permite encontrar mutaciones puntuales, deleciones, inserciones y polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés). Puede ser utilizado para estudiar la predisposición genética al cáncer de algunos individuos; por ejemplo, las mutaciones en el gen *BRCA1*.
- La detección de secuencias raras como la del virus del herpes 8 en muestras de tejidos con sarcoma de Kaposi.
- La determinación de ADN o ARN viral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis B o C u otros virus.
- La utilización de perfiles de expresión genética como prueba para determinar el pronóstico de recurrencia de la enfermedad en individuos con cáncer de próstata, mama o melanoma uveal.
- La cuantificación de una secuencia de ácido nucleico como vigilancia de enfermedad residual; por ejemplo, la determinación de la cantidad de *bcr-abl* en pacientes con leucemia mieloide crónica, que están bajo tratamiento con imatinib.

- Digestión por enzimas de restricción: Esta técnica utiliza enzimas de origen bacteriano capaces de obtener fragmentos del ADN; pues, al interactuar con este, reconocen e hidrolizan sitios específicos según su patrón de metilación, y lo cortan en o cerca de determinadas secuencias de nucleótidos denominados sitios o dianas de restricción (poseen entre 4 a 12 pares de bases), o en una zona no muy lejana a estos, dependiendo de la enzima. El mecanismo de corte se realiza mediante la ruptura de dos enlaces fosfodiéster en la doble cadena de ADN. Si existe una mutación, la escisión no ocurre, al no poder reconocer la nueva secuencia de bases, por lo que los segmentos de restricción varían de tamaño. Esta técnica se utiliza con menos frecuencia, debido a que no resulta de utilidad si existen mutaciones en varios sitios del ADN o si estas ocurren en sitios que no pueden ser reconocidos por dichas enzimas.
- Microordenamientos de genotipificación: Se utilizan para realizar estudios de mutaciones múltiples en un paciente, o de una mutación en muestras de varios pacientes simultáneamente.
- Hibridación de oligonucleótido específico de alelo (ASO, por sus siglas en inglés): Este método está fundamentado en la reacción en cadena de la polimerasa y utiliza dos membranas. Se aplica e hibridiza un producto obtenido a través de reacción en cadena de polimerasa con sondas marcadas, específicas para una mutación en la primera membrana y para una secuencia de ADN normal ubicada en la segunda membrana. Para cada paciente se pueden analizar varias mutaciones, pero solo detectará una mutación; por tal motivo, se utiliza de manera exclusiva para el análisis de tumores con escaso número de mutaciones.
- Sistema amplificador de mutaciones refractarias (ARMS, por sus siglas en inglés): Es un método también basado en la reacción en cadena de la polimerasa, en el que se incluyen dos conjuntos de cebadores en el mismo tubo de ensayo. Los cebadores serán diseñados de forma tal que se unan o no al ADN que contiene la mutación de interés. El segundo conjunto de cebadores constituye un control interno de calidad de reacción en cadena de la polimerasa. Esta prueba es utilizada en la detección de mutaciones puntuales; por ejemplo, de la mutación V600F BRAF del melanoma, cáncer de colon y cáncer de pulmón. Tiene como ventaja que permite analizar varias muestras de forma simultánea y es muy rápido. No se emplea en tumores con múltiples mutaciones.

## **Estudios genotípicos**

Estas pruebas incluyen una porción mayor del genoma, se utilizan cuando no se seleccionan mutaciones específicas a priori, y permiten detectar mutaciones no conocidas. Entre estas pruebas se tienen las siguientes:

- Análisis de heterodúplex y análisis de conformación de una cadena (SSCA, por sus siglas en inglés): Estas técnicas se utilizan con la finalidad de detectar mutaciones puntuales en una cadena de ADN; sin embargo, no pueden determinar su localización.

- Secuenciación automática: Esta técnica utiliza finalizadores de cadena o cebadores marcados con fluorescencia, con la finalidad de detectar la secuencia exacta del ADN. Se emplea para identificar con precisión tanto mutaciones conocidas como desconocidas.
- Secuenciación de todo el genoma: Analiza toda la secuencia del ADN, detectando todas las mutaciones, así como las variantes cuyo significado se desconoce (VUS, por sus siglas en inglés), aunque suele resultar muy difícil la diferenciación entre mutaciones patológicas y las variantes cuyo significado se desconoce. La mayoría de estas variantes desconocidas pueden no representar riesgo en un individuo sano, pero, existe la posibilidad de que constituya una nueva variante patogénica. El Colegio Americano de Genética y Genómica Médica ha recomendado la terminología siguiente para reportar datos de las variantes genéticas identificadas:
  - Patogénica: Variantes con evidencia fuerte de asociación con enfermedad.
  - Probablemente patogénica: Variantes que probablemente están implicadas con enfermedad, pero no hay evidencia suficiente para demostrar asociación.
  - De significado incierto (VUS): Variantes con posibles cambios funcionales, pero con evidencia contradictoria o insuficiente como para considerarla benigna o patogénica.
  - Probablemente benigna: Variantes con evidencia que sugiere benignidad, pero con datos débiles en la literatura que no descartan impacto biológico y de manera eventual clínico.
  - Benigna: Variantes genéticas que no alteran funcionalidad.
- *Southern blotting*: Consiste en la digestión del ADN mediante una enzima de restricción y luego se somete a electroforesis en gel de agarosa. Con este procedimiento se logra separar los fragmentos de restricción de ADN por sus diferentes tamaños: los más pequeños corren más rápido en el gel, por tanto, se separan más del origen donde se colocó la muestra, y los más pesados se quedan más cerca del origen. Esta técnica detecta un gran número de mutaciones, pero se necesita gran cantidad de ADN.

## Secuenciación de nueva generación

La secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) permite secuenciar en paralelo múltiples fragmentos pequeños de ADN. Es muy rápida y disminuye de manera considerable los costos. Se purifica, amplifica y fragmenta el ADN en estudio para luego secuenciarlo. Los datos se procesan de forma computarizada y se alinean frente al ADN de referencia, de forma tal que la secuencia total puede ser restaurada a partir de los fragmentos. Puede aplicarse a todo el genoma, al exoma solamente o a zonas limitadas de algunos genes.

Esta secuenciación de nueva generación es la prueba molecular disponible más avanzada; sin embargo, no debe ser solicitada en todo momento, en especial cuando el posible resultado no modifique el diagnóstico o el esquema de tratamiento seleccionado y, sobre todo, cuando una prueba más simple conduzca a un resultado similar.

## Perfilado de la expresión génica

La mayoría de las técnicas de perfilado de la expresión génica están fundamentadas en la medición del ARN que participa entre el ADN y las proteínas, utilizando la tecnología de microordenamientos, y brindando información sobre los niveles de expresión génica, pero, sin ofrecer información sobre mutaciones o arreglos estructurales. Entre estas técnicas se tienen las siguientes:

- Microordenamientos (ordenamientos de oligonucleótidos): Esta técnica utiliza laminillas con sondas cortas sintetizadas de forma directa sobre el vidrio. Se aísla el ARNm del paciente, se transcribe en sentido inverso al ADNc, luego se amplifica mediante la reacción en cadena de la polimerasa, después se transcribe a un ARNc marcado con biotina y se hibridiza con sondas sobre el vidrio. Posteriormente se aplica un fluoróforo y se digitaliza utilizando un escáner de láser computarizado. Este proceso permite obtener información en un nivel relativo de expresión de miles de genes de manera simultánea, la localización sobre el vidrio permitirá identificar los genes.
- Secuenciación del transcriptoma: Con esta técnica se puede determinar el perfil de expresión génica que utiliza la secuenciación directa del ARN sobre el vidrio.

Son varias las aplicaciones clínicas del perfilado de la expresión génica; por ejemplo, la puntuación de recurrencia de 21 genes (*RS-Dx Oncotype*) en pacientes con cáncer de mama, identifica a aquellos individuos con mayor o menor probabilidad de beneficiarse con quimioterapia adyuvante; otro ejemplo, es la posibilidad de predecir el riesgo de metástasis a distancia en pacientes con melanoma uveal y melanoma cutáneo en estadios I y II.

## Bibliografía

- Calasanz, M.J., Odero, M.D., Martín, S.I., Zudaire, I., Lahortiga, I., Valgañón, M. et al. (2000). Técnicas de citogenética molecular: aplicaciones en el diagnóstico e investigaciones del cáncer. *Rev Esp Patol*; 33(4). <http://www.conganat.org/seap/revista/v33-n4/10.pdf>
- Chmielowski, B., Territo, M. (2017). *Manual de oncología clínica*. 8va ed. Walters Kluwer. pp:10-13. ISBN edición en español 978-84-17033-13-2.
- Fanfán, B.M. (2015). Biología Molecular Aplicada al Diagnóstico Clínico. *Rev Med Clin Condes*; 26(6), pp. 788-93.
- Garrote, S.H., Díaz, A.C.A. (2019). Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa: del “Nobel” a la actualidad. *Rev cubana Hematol Inmunol Hematot*; 35(4), pp. a\_1025. <https://scielo.cu/pdf/hih/v35n4/1561-2996-hih-35-04-e1025.pdf>
- Hussing, C., Morling, N. (2015). Comparison of techniques for quantification of next-generation sequencing libraries. *Forensic Sci Int Genet*; 5, pp. e276-e278.
- López, D.J., Moran, S.K.M., Placier, S.D., López, M.A. (2018). *Tecnología del ADN Recombinante*. Kuxulkab; 23(47), pp. 41. DOI: <https://doi.10.19136/kuxulkab.a23n47.2627>
- Meza, G., Ulloa, J.C., Uribe, A.M., Gutiérrez, M.F. (2013). Técnica no convencional de extracción de ADN a partir de tejido embebido en parafina para uso en la Reacción en Cadena de la Polimerasa. *Rev U.D.C.A Act & Div Cient*; 16(1), pp. 35-41. <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v16n1/v16n1a05.pdf>

- Pinedo, D.S., Ball, E. (2020). Secuenciación de nueva generación: utilidad en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am*; 48(1), pp. 47-62. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2020/mc201h.pdf>
- Rodríguez, S.B., Armengol, L. (2012). *Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal*. Asociación Española de diagnóstico Prenatal. ELSEVIER; 23(2), pp. 56-66. DOI: 10.1016/j.diapre.2012.02.001
- Rubio, S., Pacheco, O.R.A., Gómez, A.M., Perdomo, S., García, R.R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*; 61(2). [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/61-2\(2020\)/231062391008/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/61-2(2020)/231062391008/)
- Sánchez, R.C.P., Flores, S.M.R., Rodríguez, C.J.R., Martínez, B.L.M., Santillán, D.P., Alatorre, A.J.A. (2020). Perfil molecular tumoral del cáncer pulmonar medido por secuenciación de nueva generación. *Neumol Cir Totax*; 79(1), pp. 17-25. <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2020/nt201d.pdf>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2019). *Cáncer hereditario*. 3.ª Ed. [https://www.institutoroche.es/static/pdfs/3ed\\_libro\\_Cancer\\_hereditario\\_seom2019.pdf](https://www.institutoroche.es/static/pdfs/3ed_libro_Cancer_hereditario_seom2019.pdf)
- Tamay de Dios, L., Ibarra, C., Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y de la RCP en tiempo real. *Investigación en discapacidad*; 2(2), pp. 70-8. <https://www.medigraphic.com/pdfs/invis/ir-2013/ir132d.pdf>
- Villalobos, P., Wistuba, I.I. (2017). Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am*; 31(1): 13-29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137804/>



# Genética del cáncer

El cáncer ocupa los primeros lugares en la morbilidad y la mortalidad humanas desde hace muchas décadas. Al estudio y el tratamiento de esta enfermedad han sido dedicados múltiples esfuerzos y recursos; sin embargo, persiste la amenaza de que el cáncer se convierta en una de las pandemias de esta centuria. La opinión generalizada de los científicos ante esta situación consiste en que no se ha alcanzado entender por completo la enfermedad, que califican de compleja, y la sensación de muchos de ellos es la de estar sumergidos en un océano de genes susceptibles, proteínas y otras moléculas involucradas.

En *Genética del cáncer* se realiza un acercamiento al ciclo celular y su regulación, a las dianas genéticas principales del cáncer, se explican las alteraciones genéticas y epigenéticas que constituyen las bases moleculares de esta enfermedad, los síndromes hereditarios que predisponen al cáncer, los biomarcadores utilizados para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como las técnicas que se utilizan para estudiarla.

Su autora, la Dra. Tamara Rubio González, con el noble propósito de que esta obra sea de utilidad tanto para residentes como para especialistas en oncología, en genética y en otras especialidades afines, expuso sus conocimientos sobre el tema, fundamentados en su experiencia y en una revisión bibliográfica profunda y actualizada.