

# Vías de carcinogénesis colorrectal y sus implicaciones clínicas

## Pathways of Colorectal Carcinogenesis and Their Clinical Implications

María C. Sanabria<sup>1,2</sup>, Adriana Umaña<sup>2</sup>, Martha L. Serrano<sup>2</sup>, Myriam Sánchez<sup>2</sup>, Jorge Mesa<sup>3</sup>, Gustavo A. Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Hormonas, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>4</sup> Grupo de Investigación Epidemiológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

## Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en Colombia y en el mundo, en ambos sexos; por esta razón, es considerado un problema de salud pública. El CCR es altamente heterogéneo en su fenotipo y genotipo, lo que está en relación con las diferentes vías de carcinogénesis descritas que implican diferentes mecanismos de progresión y agresividad de la enfermedad. Las vías clásicas, supresora y mutadora, se caracterizan por una serie de alteraciones genéticas relacionadas con los cambios fenotípicos de la progresión morfológica en la secuencia adenoma-carcinoma. Las vías alternas, originadas por mutaciones en los genes, *BRAF* y *KRAS*, se relacionan con la progresión de pólipo aserrado a carcinoma. Conocer estas vías es muy importante para comprender la enfermedad de manera integral y profundizar en el estudio de sus mecanismos de control, que incluyen: diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento.

**Palabras clave:** Focos de criptas aberrantes, neoplasias colorrectales, pólipos del colon, inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is ranked fourth among causes of cancer mortality in Colombia and in the world, for both genders; it is therefore regarded as a public health issue. CRC's phenotype and genotype are highly heterogeneous, a fact related to the various carcinogenic pathways described, and which is also implicated in the different progression mechanisms and the aggressiveness of the disease. The classic pathways, suppressive and mutable, are characterized by a series of genetic alterations related to phenotype changes in the morphologic progression of the adenoma-carcinoma sequence. The alternate pathways, originated by *BRAF* and *KRAS* gene mutations, are linked to the serrated polyp progression to carcinoma. Knowledge of these pathways is very important in achieving a fuller understanding of the disease and for broadening the study of mechanisms for its control; these include: early diagnosis, treatment and follow-up.

**Key words:** Aberrant crypt foci, colorectal neoplasms, colonic polyps, chromosomal instability, microsatellite instability

## Correspondencia

María Carolina Sanabria Salas, Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Bogotá, Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1.ª No. 9-85, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: (57-1) 334 1111, ext. 4203. Correo electrónico: csanabria@cancer.gov.co.

Fecha de recepción: 30 de marzo de 2012. Fecha de aprobación: 24 de julio de 2012

## Introducción

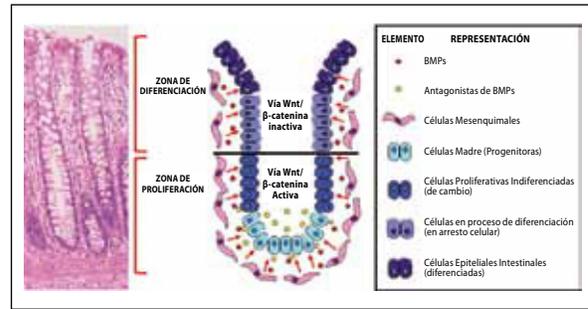
En el mundo el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia en hombres y el segundo en mujeres y es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos (1). En Colombia, esta enfermedad ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en ambos sexos, por lo que se considera un grave problema de salud pública (1). Durante el periodo de 2000 a 2006, la mortalidad por CCR mostró un incremento anual promedio, estadísticamente significativo, del 2,2% y 1,9% entre hombres y mujeres, respectivamente. Este aumento de la mortalidad fue variable entre las diferentes regiones del país; fue mayor en el centro del país y menor en Nariño, Cauca y La Guajira (2), lo cual puede tener relación con la diversidad genética poblacional y las exposiciones ambientales relacionadas con este cáncer en diferentes zonas del país.

Las vías de carcinogénesis son una secuencia de alteraciones moleculares que llevan al desarrollo de un tumor, y su entendimiento es clave para el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento en cáncer. Para el desarrollo del CCR se han descrito varias vías que explican en parte la alta *heterogeneidad fenotípica y genotípica* de esta enfermedad. Estas vías son: la supresora, la mutadora y la aserrada, las cuales serán abordadas en esta revisión.

### *Mecanismos de malignización del epitelio colorrectal y lesiones premalignas implicadas*

El mecanismo de recambio celular que ocurre en las criptas intestinales es importante para entender los procesos de malignización del tejido colorrectal. Las criptas intestinales son invaginaciones del epitelio superficial y se dividen en dos zonas: la zona proliferativa o “nicho de células madre”, que se ubica en la base, y la zona de diferenciación, que se ubica hacia la luz intestinal (figura 1) (3).

El recambio ocurre cada tres a seis días y consiste en la generación de nuevos clones de células a partir de las células madre de la zona proliferativa, que se especializan en células epiteliales intestinales en



**Figura 1.** Procesos de recambio celular en la cripta intestinal

En la zona de proliferación, el fenotipo hiperproliferativo se mantiene gracias a la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y por la activación de la vía Wnt/β-catenina. En la zona de diferenciación, la especialización de las células intestinales se mantiene gracias a la inactivación de la vía Wnt/β-catenina.

la zona de diferenciación, manteniendo así la mucosa colónica (3,4). En la zona proliferativa existe predominio de señales antiapoptóticas, como la proteína Bcl-2, y proliferativas, como la vía Wnt/β-catenina. La preponderancia de esta última vía está influenciada por la acción de proteínas *antagonistas de Bmp*, secretadas por las células madre, permitiendo la *proliferación* y el recambio celular (5,6). Por otra parte, en la zona de diferenciación existen señales antiproliferativas, como la proteína APC y las proteínas Bmp, que regulan negativamente la vía Wnt/β-catenina (figura 1) (6,7).

Alteraciones en las vías de señalización que regulan el recambio celular de las criptas colónicas y que llevan a la persistencia de las señales proliferativas y antiapoptóticas propias del nicho de células madre pueden iniciar una vía de carcinogénesis y conducir a la aparición de CCR, al favorecer la supervivencia celular a este nivel, aun a pesar de la existencia de células defectuosas, haciendo que el tejido sea susceptible al desarrollo de cáncer (8).

Un desequilibrio en el patrón normal de recambio, que favorece la proliferación y disminuye la *apoptosis*, lleva a que ocurra un agrandamiento y fisión de las criptas, formando focos de criptas aberrantes (ACF, por su nombre inglés: *aberrant crypt foci*) (9), que a escala macroscópica se ven como pólipos o protrusiones de tejido hacia la luz intestinal.

Los pólipos adenomatosos se refieren a pólipos de origen epitelial caracterizados por un exceso de células displásicas. Estos pólipos son de tipo:

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3997240>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3997240>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)