

Genética, cáncer y cirugía

El cáncer es una enfermedad de base genética, pues lo que se altera es el material genético de la célula. Para que esto suceda es precisa la acumulación sucesiva de una serie de modificaciones (mutaciones) de genes funcionalmente importantes, durante un período prolongado (años), dando como resultado un crecimiento más agresivo en cada mutación.

El cáncer tiene un origen monoclonal, es decir, procede de una sola célula y, cuando ésta se divide, las dos células hijas también serán cancerosas.

En las células normales el crecimiento y la división están estrictamente regulados, es decir, tienen programada la duración de su vida: es la llamada apoptosis o muerte celular programada. Las células cancerosas son una excepción a este control, debido a que han sufrido cambios fundamentales: cambios en su proliferación, multiplicándose indefinidamente y perdiendo el control del crecimiento de una célula normal, y cambios en su comportamiento y morfología, es decir, pierden su adhesividad al sustrato y se hacen independientes del anclaje, aumentan su movilidad, pierden la inhibición por contacto, y tienen un crecimiento multidireccional desordenado desde un foco. La célula cancerígena adquiere la propiedad de desplazarse desde el tejido de origen y establecer una colonia en otro lugar del organismo, lo que da lugar a la aparición de metástasis.

La estructura y la función celulares se mantienen gracias a la acción de las enzimas, formadas por uno o más polipéptidos, que son cadenas de aminoácidos; la correcta actividad de las enzimas depende de la correcta secuencia de los aminoácidos que las forman. Estos polipéptidos se sintetizan en la célula a partir de segmentos de ADN que se denominan *genes*¹.

En este punto es conveniente definir algunos conceptos básicos en genética.

El *genoma* es la secuencia completa de ADN que contiene la información genética de un ser vivo. Sólo el 3% del genoma humano es codificante, es decir, constituye el material genético con capacidad para copiarse en ARN mensajero (ARNm), mediante el llamado proceso de transcripción; la cadena de ARNm es complementaria de la del ADN. Tras la salida del núcleo celular del ARNm y su paso al citoplasma, se provoca la síntesis de una secuencia de aminoácidos que constituye un polipéptido.

Un *gen* o unidad hereditaria es, en términos de biología molecular, la secuencia de ADN cromosómico que se requiere para dar lugar a un producto funcional, y por tanto codifica la cadena de aminoácidos de un polipéptido o proteína. En un mismo individuo, un gen puede presentar distintas variantes de su secuencia, a lo que se denomina *alelos*².

El *codón* es un triplete de bases de ADN o ARN que especifica un único aminoácido de la proteína o polipéptido que el gen correspondiente ha de sintetizar. El gen está compuesto por codones que especifican los diferentes aminoácidos de la proteína que sintetiza.

La *mutación* es una alteración permanente en la secuencia del ADN genómico. Consiste generalmente en el cambio sólo de una base por otra de la cadena de ADN; este cambio de una base de la secuencia de ADN y, por tanto, de la secuencia de un triplete de bases de un codón dará lugar al cambio del aminoácido codificado por éste en la proteína que se va a sintetizar. Este cambio condicionará alteraciones en la proteína y, por tanto, en su funcionamiento, aumentándolo o disminuyéndolo, lo que inducirá la enfermedad en las células donde actúe esta proteína. La mutación puede ser *germinal*, si supone un cambio en un gen presente en el cigoto o célula inicial y, por tanto, en todas las células subsiguientes que proceden de él; también puede ser *somática*, si se trata de un cambio de un gen tras la concepción y afecta sólo a algunas células de una persona: las que proceden de la célula en la que ocurre la mutación.

Genes tumorales

Se han identificado tres grupos de genes que pueden estar mutados en el cáncer:

1. *Protooncogén*. Los productos de estos genes normalmente están relacionados con varios aspectos de la división celular. Su mutación y transformación en oncogén traduce un aumento de función, perjudicial en la regulación del crecimiento celular. Como consecuencia, el alelo mutante confiere un potencial oncogénico al provocar la síntesis de una proteína que estimula la división celular. Las versiones mutantes son excesiva o inapropiadamente activas. Las mutaciones son de tipo dominante y, por tanto, es suficiente la mutación en un alelo para que se produzca la alteración de la función celular y en consecuencia la transformación neoplásica

2. *Gen supresor tumoral*. Codifica productos que ejercen normalmente un control negativo en la división y crecimiento celular, o están implicados en la muerte celular programada. La actividad oncogénica requiere la mutación o alteración de ambos alelos. Si en un alelo se produce la mutación germinal, para que ocurra su inactivación es necesario que en el otro alelo se produzca la mutación somática, adquirida a lo largo de la vida: se produce una completa pérdida de función y presumiblemente un crecimiento celular no regulado.

3. *Genes reparadores de ADN*. Normalmente funcionan en el reconocimiento del daño y reparación del ADN. Son responsables de mantener la integridad del genoma y la fidelidad de la información que transfieren. Su mutación requiere la pérdida de la función de los dos alelos y una vez que ocurre hace que puedan acumularse errores en el ADN de la célula. Los errores se producen al azar y el ADN dañado se duplica en la proliferación celular, con el consiguiente aumento de oncogenes activados y genes supresores inactivados, directamente relacionados con el desarrollo del cáncer, como anteriormente se ha comentado³.

Cáncer hereditario

Las mutaciones que se observan en el cáncer son generalmente de origen somático (sólo aparecen en algunas células del organismo) causadas por carcinógenos químicos, mutágenos medioambientales o por puro azar, y son las responsables de los cánceres esporádicos. Sólo el 5-10% de todos los cánceres es hereditario. En estos casos la mutación es germinal y aparece en todas las células del cuerpo.

Desde el punto de vista del cirujano general que trata a estos pacientes con cáncer, hoy día la genética es útil en el diagnóstico de las formas familiares de dichos tumores. Por ejemplo, hay que tener en cuenta que el 10% de los cánceres de mama, colon y tiroides son hereditarios. Estos cánceres se heredan cuando se transmite una mutación germinal, es decir, una alteración en el ADN "de nacimiento". La posibilidad de identificación de esa mutación, mediante tests genéticos, permitirá realizar un diagnóstico temprano, con frecuencia en pacientes asintomáticos, y practicar, en algunos casos, una cirugía profiláctica, sugerir un pronóstico o aplicar terapia génica.

La mayoría de los cánceres familiares se transmiten con carácter autosómico dominante con diferentes grados de penetración.

En algunos casos, la herencia de un solo alelo mutado es suficiente para que se desarrolle la enfermedad: es lo que ocurre cuando la mutación afecta a un protooncogén.

En otros casos, lo que se transmite es un riesgo elevado de desarrollar un cáncer. La primera mutación aparece en las células germinales y se transmite de forma hereditaria. Las sucesivas mutaciones son de carácter adquirido y ocurren en las células somáticas tras el nacimiento. Existe una probabilidad muy alta a lo largo de la vida de sufrir el único acontecimiento de inactivación que requieren en el otro alelo, lo que explicaría la naturaleza dominante de la mayor parte de los síndromes de cáncer familiar.

La mayoría de los genes de los cánceres hereditarios son supresores y, por tanto, es preciso que se inactiven los dos alelos del gen^{4,5}.

Estudio de los cánceres hereditarios

Cuando un paciente acuda con una neoplasia, al recoger su historia familiar, hay que tener en cuenta si existen

antecedentes positivos ante la posibilidad de que se trate de un cáncer hereditario. Es conveniente confirmar la historia familiar con informes patológicos.

Por otro lado, hay que establecer unos criterios para reconocer a los individuos que tengan probabilidad de estar afectados por un síndrome hereditario. Puede sospecharse que un cáncer es hereditario cuando numerosos miembros de la familia desarrollan cáncer a una edad temprana. Los estudios genéticos tienen una mayor probabilidad de ser positivos en familias con muchos individuos afectados y en dos o más generaciones. Pero hay que tener en cuenta que, en una familia, puede existir agregación de casos por casualidad o por efecto de factores ambientales.

Sin embargo, en algunas formas de cáncer como el medular de tiroides o la poliposis adenomatosa familiar (FAP) es conveniente el estudio genético aunque sólo exista un caso⁶.

En general, si es posible, se debe estudiar primero al paciente afectado y, cuando la mutación esté localizada, a sus familiares para esta misma mutación.

A continuación se analizan algunos ejemplos en los que hoy día los estudios genéticos tienen aplicación clínica:

1. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo II se desarrolla cuando los pacientes presentan una mutación del protooncogén *RET*, que se localiza en el cromosoma 10. Como el implicado es un protooncogén y la mutación en un alelo es suficiente para que se desarrolle la neoplasia, ésta aparecerá de forma temprana, por lo que el estudio genético habrá que realizarlo inmediatamente tras el nacimiento. Si un miembro de una familia afectada es portador de la mutación, se deberá practicar una tiroidectomía a partir de los 5 años de edad, si se trata de un síndrome MEN II A, y a partir del año de edad, si es un síndrome MEN II B. De esta forma se consigue llevar a cabo cirugía profiláctica de esta neoplasia^{7,8}.

Además, todos los pacientes que presenten un cáncer medular de tiroides o un feocromocitoma bilateral, sobre todo en edades tempranas, deben ser estudiados genéticamente para descartar la presencia de mutaciones de este u otros genes⁹.

2. La FAP se debe a la mutación del gen *APC*, un gen supresor tumoral situado en el cromosoma 5. La mutación se detecta en el 80% de los familiares con FAP, mientras que en el 20% restante en la actualidad no son detectables por métodos de biología molecular. La identificación de las mutaciones del gen *APC* en la línea germinal que predisponen a la enfermedad permite un diagnóstico molecular presintomático de familiares portadores.

En este caso, la actividad oncogénica requiere la mutación de los dos alelos, por lo que las neoplasias no son tan tempranas en su aparición.

Si se detecta la mutación en una persona afectada, se deberá ofrecer el estudio genético a los demás parientes, ya que si en ellos aparece la mutación, el 100% desarrollará el cáncer. En estos casos está indicada la colectomía total, pero a partir de la segunda década de la vida, como cirugía profiláctica^{6,10}.

3. Dos son los genes relacionados con el cáncer de mama: a) el *BRCA1*, localizado en el cromosoma 17, que es un gen supresor tumoral regulador transcripcional; si presenta la mutación hay un 85% de riesgo de presentar cáncer de mama antes de los 70 años y un 50% de presentar cáncer de ovario, y b) el *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13, que es también un gen supresor tumoral; si presenta la mutación, el riesgo de presentar cáncer de mama es mayor del 85% (generalmente antes de los 50 años), el de presentar cáncer de ovario es del 10-20% y el de cáncer de mama en varón es del 5-10%.

Si una paciente tiene la mutación, estará indicado el estudio genético en los miembros de la familia hacia los 20 años de edad, ya que antes no aparece la neoplasia. Si el paciente es portador se considerará la posibilidad de practicar cirugía profiláctica entre los 30 y 40 años de edad¹¹.

La detección de estas u otras mutaciones hereditarias implica que tengamos que procurar el consejo genético adecuado a los miembros de la familia afectada¹².

José Luis Ponce

Profesor Titular de Cirugía. Departamento de Cirugía.
Facultad de Medicina. Hospital Universitario La Fe.
Valencia.

Bibliografía

1. Ponder BAJ. Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-41.
2. Smith MP. Exploring molecular biology. An older surgeon looks at a new universe. *Arch Surg* 1995;130:811-6.
3. Miltenburg DM, Conklin L, Sastri S. The role of genetic screening and prophylactic surgery in surgical oncology. *J Am Coll Surg* 2000;190:619-28.
4. Humphrey GME, Squire R, Lansdown M, Markham A, MacLennan K. Cytogenetics and the surgeon: an invaluable tool in diagnosis, prognosis and counselling of patients with solid tumours. *Br J Surg* 1998;85:725-34.
5. Ponder BAJ. Cost, benefits and limitations of genetic testing for cancer risk. *Br J Cancer* 1999;80(Suppl 1):46-50.
6. Ivanovich JL, Read TE, Ciske DJ, Kodner IJ, Whelan AJ. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. *Am J Med* 1999;107:68-77.
7. Learoyd DL, Messina M, Zedenius J, Robinson BG. Molecular genetics of thyroid tumors and surgical decision-making. *World J Surg* 2000;24:923-33.
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-71.
9. Sebastian C, Ponce JL, Meseguer M, Carbonell F, González P, Martínez F, et al. Feocromocitoma bilateral asociado a Von Hippel-Lindau: estudio genético. *Cir Esp* 2002; 72(4):244-5.
10. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counselling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999;86(11 Suppl):2540-50.
11. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001;322:1052-6.
12. Stopfer JE. Genetic counselling and clinical cancer genetics services. *Semin Surg Oncol* 2000;18:347-57.