



UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS TUXTLA



DOCENTE: DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICALDI

ALUMNOS: CÉSAR ALEXIS GARCÍA RODRÍGUEZ

LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: 8^o

UNIDAD: 1

MATERIA: BIOLOGIA MOLECULAR EN LA CLINICA

TITULO DEL TRABAJO: (CASOS CLÍNICOS)

CÁNCER DE CÓLON

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un paciente de 73 años que acude a urgencias hospitalarias por una mala evolución de un cuadro de disuria miccional y dolor abdominal en tratamiento por su médico de familia. Tras la realización de una buena exploración física y algunas pruebas complementarias se confirma que padece un cáncer de colon con metástasis hepáticas.

INTRODUCCIÓN

El CCR es una enfermedad heterogénea, especialmente con respecto a la localización anatómica del tumor, las diferencias genéticas y raciales y, por último, las interacciones del estilo de vida que influyen en su desarrollo. Así pues, el CCR se considera una enfermedad compleja en donde participan factores de riesgos genéticos y ambientales. Son factores de riesgo el hecho de tener una historia familiar de neoplasias colorrectales, el desarrollo de pólipos, las enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerativa), la obesidad, el abuso del consumo de tabaco y/o alcohol y el estrés. Se ha descrito que pacientes que realizan ejercicio y consumen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) presentan un riesgo disminuido de desarrollar CCR.

MECANISMOS MUTACIONALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CCR

Como mecanismos mutacionales asociados al CCR se hallan los epigenéticos (metilación del ADN) y la inestabilidad genómica, la cual se divide en: inestabilidad cromosómica e inestabilidad de microsátelites.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Se trata de cambios epigenéticos en el ADN que inactivan la expresión génica incluyendo la metilación de las islas CpG en secuencias promotoras y modificaciones en proteínas como las histonas e hipometilación global; se ha reportado que ocurren en estadios tempranos de la carcinogénesis colorrectal.

La hipermetilación de secuencias promotoras conlleva el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumor y genes involucrados en el control del ciclo celular, la reparación de ADN y la apoptosis.

La metilación de las islas CpG en promotores es un mecanismo que afecta a la expresión de los genes de reparación del ADN o genes Mismatch. La metilación del ADN es el segundo mecanismo genético más común relacionado con el CCR esporádico (15%).

INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

La inestabilidad cromosómica es el mecanismo que más comúnmente ocurre en el CCR esporádico (70-85%); también conocido como la vía supresora, es el mecanismo más acorde con el modelo genético propuesto por Fearon y Vogelstein. La inestabilidad cromosómica conlleva diversos cambios en el número de copias y la estructura cromosómica, ocasionando pérdida de la heterocigosidad en genes supresores de tumor y mutaciones en protooncogenes.

MODELO GENÉTICO DEL CCR

En 1990, Fearon y Vogelstein propusieron un modelo genético de tumorigénesis como proceso secuencial, llamado secuencia adenoma-carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor.

Este modelo establece que el CCR es el resultado de mutaciones en genes con importantes funciones como la regulación de la proliferación celular o en la reparación del daño al ADN; que se requiere mutaciones en más de un gen, y que la secuencia de las mutaciones es importante para determinar la progresión del CCR.

Los genes que participan en este modelo genético se dividen en dos clases: genes supresores de tumor (APC, DCC y TP53) y oncogenes, como K-RAS y CTNNB.

Los genes supresores de tumor codifican para proteínas que inhiben la proliferación celular o promueven la apoptosis. Estos genes a menudo son inactivados durante la carcinogénesis colorrectal. Por el contrario, los oncogenes son versiones activadas de protooncogenes, los cuales inducen la proliferación celular.

Existen dos mecanismos independientes que pueden conducir al desarrollo del CCR (Fig. 1). El primero es iniciado por la inactivación mutacional del gen supresor de tumor APC, el cual es responsable de la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y de aproximadamente el 85% de los CCR esporádicos. Algunos de estos carcinomas se desarrollan tras la activación mutacional de β -catenina (CTNNB1) (actividad normalmente regulada por APC). El segundo mecanismo es iniciado a través de la inactivación de una familia de genes supresores de tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano mutS (MSH2), el homólogo 1 humano mutL (MLH1) y el gen de segregación posmeiótica aumentada de tipo 2 (PMS2).

CCR HEREDITARIO Y SÍNDROMES POLIPOSOS

Aproximadamente una tercera parte de todos los casos familiares de CCR tienen una etiología genética bien definida. Esta predisposición genética para desarrollar CCR usualmente se caracteriza por la formación de lesiones precursoras en forma de adenomas o hamartomas. Un adenoma y un hamartoma difieren por el origen celular: el adenoma deriva de células del epitelio colónico y el hamartoma, de células del estroma.

GENES IMPLICADOS EN LA CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

Gen APC

Es el primer gen involucrado en la carcinogénesis colorrectal. Denominado gen de la poliposis adenomatosa coli, se ubica en el cromosoma 5q21-q22 y está

constituido por 15 exones que producen un polipéptido de 2,843 aminoácidos con un peso molecular de más de 300,000 kDa.

Este gen forma parte de la vía de señalización Wnt, cuya función primordial es mantener la homeostasis del epitelio intestinal. Dentro de las principales funciones de este gen se encuentran las siguientes: es un miembro crucial de la vía de señalización Wnt/ β catenina, que participa en múltiples procesos como regular la proliferación y la diferenciación celular, así como la apoptosis; la otra función depende de la capacidad de regular las proteínas del citoesqueleto, como la proteína F-actina y los microtúbulos, lo que le permite regular la adhesión y migración celular, así como la segregación cromosómica.

Gen TP53

Es un gen supresor de tumor que se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de todos los cánceres⁶⁰, como el de ovario, el colorrectal, el de pulmón, el de hígado, el de mama, el de tiroides y el de estómago. Se conoce como proteína del tumor p53, se localiza en 17p13 y está constituido por 11 exones. TP53 es un factor de transcripción que normalmente inhibe el crecimiento celular y estimula la muerte celular inducida por estrés celular.

Gen DCC

Se localiza en 18q21.1, está constituido por 29 exones y codifica para un receptor transmembrana que participa en la apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular⁷¹. A través de la vía de la caspasa 3 induce la apoptosis y evita la metástasis por el aumento de los niveles del gen Carcinoma colorectal deleted (DCC).

BIBLIOGRAFIA

Clara Ibet Juárez-Vázquez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso. (2014). Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. 2021, de anmm Sitio web: https://www.anmm.org.mx/bgmm/2014/2/GMM_150_2014_2_154-164.pdf