

# Cáncer colorrectal: trastornos de los mecanismos de reparación del ADN y su importancia médica

Walter Hernán Pavicic<sup>1-2</sup>, Julieta Natalia Soarez<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB) Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (HIBA-IUHI-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

<sup>2</sup> Programa de Cáncer Hereditario (Pro.Can.He.), Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

**Palabras clave:** *cáncer de colon, Síndrome de Lynch, MMR.*

**Keywords:** *colon cancer, Lynch Syndrome, MMR.*

Los mecanismos de reparación del ADN mantienen la estabilidad del genoma al prevenir la multiplicación de errores genéticos, causados por procesos intracelulares y factores ambientales. El daño no reparado puede alterar permanentemente el genoma y las funciones celulares, derivando en, por ejemplo, una transformación maligna de la célula. Varios mecanismos de reparación del ADN son necesarios para garantizar la estabilidad genómica, y se pueden dividir según el daño del ADN que reparan o los síndromes genéticos asociados. Esclarecer estos mecanismos ha sido importante, y los investigadores que realizaron trabajos pioneros recibieron el Premio Nobel de Química de 2015.

Al ocurrir daño sobre el ADN, ambas cadenas de ADN pueden romperse, provocando una rotura de doble cadena, o puede ser más restringido y ocurrir solo en una cadena de ADN, afectando a una o más bases -nucleótidos-. Por su relevancia en el desarrollo tumoral, los dos mecanismos estudiados con mayor detalle son: (i) la recombinación homóloga (HR), y (ii) el sistema de reparación de errores de emparejamiento de bases (MMR). Principalmente, se asocian con Síndromes hereditarios de predisposición a desarrollo de cáncer de mama y ovario (HBOC) o colorrectal (Lynch), respectivamente.

## Reparación de errores de replicación del ADN

Aunque este tipo de error es común durante la replicación del ADN, la estabilidad del código genético está asegurada

por el mecanismo de reparación especializado de emparejamiento de bases, denominado como “sistema MMR” (del inglés, mismatch repair system). Brevemente, se detalla el proceso para denotar los principales genes MMR que participan: la reparación la inicia el complejo proteico MutSa (**genes MSH2 + MSH6**) que reconoce el error. Luego, MutLa (**genes MLH1 + PMS2**), junto a la enzima que sintetiza el ADN (ADN polimerasa) corrigen el error. La presencia de alteraciones genéticas en la línea germinal de los genes MMR, un solo alelo, se asocia con el síndrome de Lynch (SL), un trastorno genético autosómico dominante, y la causa hereditaria más común de cáncer colorrectal (CCR). Los portadores de alteraciones patogénicas o causales en estos genes tienen también un mayor riesgo de desarrollar cáncer asociado a SL. Por ejemplo, carcinomas de endometrio, intestino delgado, estómago, páncreas y vías biliares, ovario, cerebro, tracto urinario superior y piel. La incidencia en la población general puede llegar a 1:370 y se estima que causa alrededor del 3% de los cánceres de colon y recto. Por otra parte, alteraciones congénitas de ambos alelos causan un raro síndrome de cáncer conocido por la sigla CMMRD (del inglés, constitutional mismatch repair deficiency). Además, la función del mecanismo MMR también está alterada en aproximadamente el 15% de los cánceres de colon y otros cánceres no hereditarios, siendo el mecanismo más común la deficiencia en la función del gen *MLH1*, causada por hipermetilación de la región promotora y, con ello, el silenciamiento del gen. Los tumores con presencia de déficit del sistema MMR se los denomina como “tumores inestables”.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés. **Walter Hernán Pavicic:** [walter.pavicic@hospitalitaliano.org.ar](mailto:walter.pavicic@hospitalitaliano.org.ar)  
Recibido: 15/4/2024. Aceptado: 20/4/2024.

Walter Hernán Pavicic: <https://orcid.org/0000-0001-7840-4943>

## Diagnóstico del Síndrome de Lynch

La sospecha de síndrome de Lynch se puede basar en criterios clínicos (Amsterdam o Bethesda) o moleculares (inmunohistoquímica o estudio de microsatélites con técnica e PCR). El detalle de cada uno de estos aspectos excede el foco de la presente editorial, pero lo que debe tenerse presente es que actualmente el diagnóstico definitivo de síndrome de Lynch exigen la identificación de una mutación germinal en los genes de reparación o en el EPCAM. El análisis debe cubrir pequeños cambios de secuencia y grandes reordenamientos (que se pueden lograr mediante secuenciación de ADN más análisis de variantes del número de copias mediante, por ejemplo, estudio de MLPA). Actualmente, la secuenciación de paneles multigénicos (en conjunto con MLPA) se ha convertido en la opción de uso primaria, frente a las pruebas genéticas tradicionales específicas para síndromes. En última instancia, esta información permite remitir a los portadores de la alteración para seguimiento o vigilancia en *pos* de la prevención o tratamiento del cáncer.

## Implicancia de los avances moleculares en Vigilancia, Prevención y Tratamiento del CCR

### Recomendaciones de vigilancia

Avances recientes han permitido comprender con mayor detalle las diferencias asociadas al riesgo de desarrollo tumoral para cada gen MMR. Como consecuencia, las guías de vigilancia y tratamiento clínico han incorporado nuevas directrices específicas para cada uno de estos genes. Por ejemplo, los portadores heterocigotos en *PMS2* muestran una baja incidencia acumulada de CCR, lo que sugiere que la vigilancia por colonoscopia podría ser menos estricta para este grupo. Tanto en Europa como en EE. UU., las nuevas recomendaciones de vigilancia por colonoscopia para portadores de variantes en *MSH6* y *PMS2* indican un inicio a una edad más avanzada. De manera similar, la asociación entre el cáncer urotelial y las variantes de *MSH2* estaría en consonancia con la recomendación de que las detecciones urológicas deben ser específicas para cada gen.

## Importancia de los defectos en mecanismos reparadores y el tratamiento del cáncer

### Sistema inmunológico

El funcionamiento del mecanismo de reparación del ADN puede predecir el curso de la enfermedad y la sensibilidad a los fármacos en el tratamiento contra el cáncer, es decir, puede actuar como marcador pronóstico y predictivo. Los pacientes con cáncer de colon cuyo sistema MMR está alterado, ya sea de forma congénita (síndrome de Lynch) o como resultado de la metilación somática del gen *MLH1* (cáncer esporádico), tienen un mejor pronóstico en comparación con los pacientes cuyos cánceres tienen un mecanismo MMR normal. Hay varios posibles factores explicativos. Uno de los más aceptados es que la reparación inadecuada de los errores del ADN conduce a un aumento en el número de alteraciones genéticas y al consecuente incremento de péptidos (neoantígenos) anormales en la célula. Se considera que la fuerte reacción de defensa inmunitaria que esto provoca podría ser una posible explicación del buen pronóstico.

## Valor pronóstico y predictivo del déficit de reparación

Desde hace varias décadas existe evidencia de la relación entre el mejor pronóstico a largo plazo y el déficit de reparación (tumores inestables). Lo mismo sucede con la relativa resistencia de estos tumores al 5-fluorouracilo. Mas recientemente se ha evidenciado una gran sensibilidad de estos tumores a las terapias inmunológicas. De hecho, adicionalmente a las actuales recomendaciones que la incluyen como línea terapéutica en tumores metastásicos, la experiencia inicial en el cáncer de recto localmente avanzado con bloqueantes PD-1 como el dostarlimab mostró niveles significativos de respuesta clínica completa sin incluir irradiación.

## Concepto Final

Todos los tumores, ya sean hereditarios o esporádicos, se caracterizan por una inestabilidad genética (inestabilidad de los cromosomas o de los microsatélites) que es un mecanismo clave que otorga a la célula cancerosa todas sus características nocivas (ventaja de crecimiento, migración etc.). Si

bien el mecanismo de déficit de reparación que condiciona a la inestabilidad micro satelital ha sido históricamente asociado al síndrome de Lynch, esta característica molecular también se observa en los tumores esporádicos y condiciona no solo el pronóstico sino, sobre todo, la respuesta a las nuevas terapias inmunológicas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hall MJ, Obeid EI, Schwartz SC, y cols. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. *Gynecol Oncol* 2016. 10.1016/j.ygyno.2016.01.019
- Nyström-Lahti M, Perrera C, Räsche M, y cols. Functional analysis of MLH1 mutations linked to hereditary nonpolyposis colon cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2002. 10.1002/gcc.1225
- Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology* 2023. 10.1053/j.gastro.2022.08.058
- Peltomäki P, Olkinuora A, Nieminen T. Updates in the field of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Expert review of gastroenterology & hepatology, 2020.