



Polimorfismos en genes de reparación del daño al material genético y cáncer de pulmón

Polymorphisms in genetic material damage repair genes and lung cancer

Elizabeth Reyes Reyes¹ <https://orcid.org/0000-0001-6123-7122>

Idania Rodeiro Guerra² <https://orcid.org/0000-0002-2692-6050>

José Alfredo Herrera³ <https://orcid.org/0000-0003-2244-7180>

Elizabeth Cuétara Lugo^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Sección de Farmacología Clínica Experimental. La Habana, Cuba.

²Instituto de Ciencias del Mar. Departamento de Farmacología. La Habana, Cuba.

³Universidad de La Habana. Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: ecuetara@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es uno de los principales problemas de salud en Cuba y el mundo. Las diferencias genéticas a causa de polimorfismos de un solo nucleótido, son factores importantes involucrados en la susceptibilidad genética a esta enfermedad. En Cuba son escasos los datos disponibles sobre los polimorfismos de un solo nucleótido y su posible influencia sobre la aparición y pronóstico del cáncer.

Objetivo: Exponer la importancia del estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido en genes de la reparación del daño al ADN en el cáncer de pulmón.



Desarrollo: El tabaquismo es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, sin embargo, aproximadamente el 15 % de los fumadores desarrollará la enfermedad. Los polimorfismos de un solo nucleótido son factores involucrados en la predisposición genética a las enfermedades. La presencia de variantes polimórficas puede modificar la eficacia de los sistemas de reparación, favoreciendo la aparición de genotoxicidad y/o mutagénesis. También pueden modificar la respuesta a los tratamientos oncológicos y la supervivencia de los pacientes. Por consiguiente, además de ser marcadores de susceptibilidad, los polimorfismos se consideran marcadores de pronóstico individual de respuesta a la terapia. Este trabajo enfatiza la utilidad de su evaluación como biomarcadores clínicos y de susceptibilidad genética a enfermedades en la población cubana.

Conclusiones: El estudio de polimorfismos de un solo nucleótido permitirá el abordaje personalizado de enfermedades oncológicas, lo cual podría contribuir a su detección temprana y a definir grupos de individuos con alto riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Palabras clave: cáncer de pulmón; polimorfismos; genes de reparación; susceptibilidad genética.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is one of the main health problems in Cuba and worldwide. Genetic differences due to single nucleotide polymorphisms are important factors involved in the genetic susceptibility to this disease. In Cuba, there are scarce data available on single nucleotide polymorphisms and their possible influence on the incidence and prognosis of cancer.

Objective: To expose the importance of the study of single nucleotide polymorphisms in DNA damage repair genes in lung cancer.

Results: Smoking is the main risk factor for developing lung cancer, however, approximately 15 % of smokers will develop the disease. Single nucleotide polymorphisms are important factors involved in genetic predisposition to diseases. The presence of polymorphic variants can modify the efficacy of repair systems, favoring the occurrence of genotoxicity and/or mutagenesis. They can also modify the response to oncological treatments and patient's survival. Therefore, in addition to being susceptibility markers, polymorphisms are considered individual prognostic markers of response to therapy. This work



emphasizes the usefulness of evaluating single nucleotide polymorphisms as clinical and susceptibility biomarkers in the Cuban population.

Conclusions. The study of single nucleotide polymorphisms will allow a personalized approach to oncological diseases, which could contribute to define groups of individuals at high risk of getting lung cancer, therefore, early disease detection.

Key words: Lung cancer; polymorphisms; repair genes; genetic susceptibility.

Recibido: 24/05/2021

Aprobado: 10/08/2021

INTRODUCCIÓN

En Cuba, la mayor tasa de mortalidad por cáncer corresponde al cáncer de pulmón, aunque es el tercero en incidencia en ambos sexos. Es más frecuente en hombres (65 %) que en mujeres (35 %). Entre los factores de riesgo se destaca el progresivo envejecimiento de la población cubana. La prevalencia del tabaquismo es elevada, especialmente entre los hombres, los cuales tienden a iniciar más tempranamente que las mujeres. El consumo de alcohol es mayor en los hombres y también entre individuos negros y mestizos.⁽¹⁾ La Organización Mundial de la Salud estima que un 31,4 % de las muertes por cáncer en Cuba son atribuibles al tabaco, 5,7 % al consumo de alcohol y un 2,1 % al riesgo ocupacional.⁽²⁾ El cáncer de pulmón es un tipo de neoplasia originada en células epiteliales de estructuras del tracto respiratorio. Existen diferencias en la incidencia, mortalidad y supervivencia entre distintos grupos étnicos, condicionadas por el predominio de factores de riesgo y disparidades socioculturales. Sin embargo, está demostrado que los factores genéticos también explican parte de las diferencias en su incidencia. A la fecha, los estudios realizados en distintas poblaciones y vías de reparación del ADN, muestran la influencia que algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) pueden ejercer sobre la susceptibilidad, pronóstico y respuesta a los tratamientos en el cáncer de pulmón.⁽³⁾ Una capacidad

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons 



reparadora menos eficiente, puede incrementar el riesgo de enfermar por cáncer. A su vez, resulta en una disminución de la remoción de aductos inducidos por citostáticos en el ADN, lo que correlaciona con mejor respuesta clínica y supervivencia.⁽⁴⁾

En Latinoamérica existen estudios acerca de la prevalencia de polimorfismos. Sin embargo, aún no son suficientes, en una región donde viven más de 80 millones de personas, con grados variables de ancestría africana, europea y amerindia.⁽⁵⁾ En Cuba no existe información acerca de la relación entre SNPs en genes de reparación del daño al ADN y su posible relación con la susceptibilidad a padecer cáncer de pulmón. Estos estudios servirán como referencia para el abordaje personalizado de enfermedades oncológicas, podrían contribuir a la detección temprana y a definir grupos de individuos con mayor riesgo a padecer cáncer. Teniendo en cuenta estos antecedentes se realizó una revisión bibliográfica. Se consideraron artículos científicos publicados en revistas arbitradas. Se utilizaron los motores de búsqueda y bases de datos, Google académico, PubMed, Willey, Direct Science, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) y UCSC (*University of California Santa Cruz Genome Browser*).

Se seleccionaron artículo de los últimos 10 años (2011-2021), acerca de polimorfismos en genes de la reparación del daño al ADN, relacionados con la susceptibilidad y respuesta al tratamiento del cáncer de pulmón. Los genes y SNPs analizados se seleccionaron en base a los reportes de la literatura acerca de su relación con la susceptibilidad a padecer cáncer de pulmón, su influencia sobre el pronóstico y respuesta terapéutica en diferentes grupos étnicos. Se consultaron 185 artículos y se utilizaron 35.

Este trabajo tuvo como objetivo exponer la importancia del estudio de los polimorfismos genéticos en genes involucrados en la susceptibilidad y respuesta al tratamiento del cáncer de pulmón.

DESARROLLO

El cáncer de pulmón es un tipo de neoplasia originada en células epiteliales de estructuras del tracto respiratorio, como la tráquea, los bronquios, bronquiolos o alvéolos. En la clasificación histológica se definen dos grupos: cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer microcítico, (10 al 15 % del total de casos) y el cáncer de células no pequeñas (85 a 90 %). Este a su vez se subdivide en tres subtipos



histológicos principales: adenocarcinoma (40 a 45 %), carcinoma de células escamosas o epidermoide (25 a 30 %) y carcinoma de células grandes (10 %).

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente a nivel mundial (11,6 % del total de casos) y la principal causa de muerte por cáncer (18,4 % del total de decesos). Es más común entre los hombres; en las mujeres es el tercero en la incidencia de cáncer y la segunda neoplasia más letal. Esta enfermedad se asocia al envejecimiento, con tasas crecientes entre los 50 y 80 años. La supervivencia global a los 5 años es de poco más del 20 %, pues gran parte de los casos se diagnostican tardíamente, por la inespecificidad de los síntomas.⁽⁶⁾

Existen diferencias en la incidencia, mortalidad y supervivencia entre distintos grupos étnicos, condicionadas por el predominio de factores de riesgo y disparidades sociales. Sin embargo, está demostrado que los factores genéticos explican algunas de las diferencias en su incidencia.⁽⁷⁾ Entre individuos con un mismo consumo de cigarrillos, especialmente a bajos niveles, los afroamericanos presentan niveles de equivalentes totales de nicotina en orina y niveles séricos de cotinina (metabolito de la nicotina) significativamente elevados, en comparación con los blancos y japoneses - americanos. Los fumadores de ascendencia asiática tienen, como promedio, más nicotina no modificada circulante, lo cual puede incidir en la intensidad del hábito. Esto se asocia a la alta prevalencia de polimorfismos en la enzima CYP2A6 (metabolismo de la nicotina), pues los alelos más comunes en los japoneses-americanos, codifican variantes no funcionales o poco activas (ejemplo. CYP2A6*4, alelo de delección, frecuencia > 30 % en japoneses vs. 1 % en blancos).⁽⁸⁾

Factores de riesgo

Muchos autores coinciden en que el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la exposición ambiental u ocupacional a sustancias peligrosas, y antecedentes personales familiares constituyen factores de riesgo para padecer cáncer de pulmón. Los patrones de incidencia y mortalidad están determinados, fundamentalmente, por el tabaquismo, al cual se le atribuye el 85 % de los casos.⁽⁹⁾ El humo del tabaco contiene al menos 60 carcinógenos establecidos. La exposición pasiva también aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Se estima que el 17 % de los casos en no fumadores es atribuible a esta exposición durante la niñez y la adolescencia. Aproximadamente, uno de cada seis fumadores desarrollará la enfermedad, aunque el riesgo relativo es 10 a 30 veces superior en los fumadores. El riesgo es

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos, otros factores son la edad de comienzo del hábito, el grado de inhalación y el uso de filtros. El cáncer microcítico y el carcinoma epidermoide son los tipos histológicos más frecuentes en fumadores. Desde 1990 se ha observado un aumento progresivo en la frecuencia de adenocarcinoma, que ha reemplazado al carcinoma epidermoide como el subtipo histológico prevalente en ambos sexos. Esto se atribuye a cambios en el diseño de los cigarrillos (uso de filtros y bajo contenido de nicotina y alquitrán), que promueven inhalaciones más profundas y la distribución periférica del humo en los pulmones.⁽¹⁰⁾

El alcohol es un factor de riesgo para numerosos cánceres (cavidad oral, laringe, esófago, hígado, colon y recto), pero la relación con el cáncer de pulmón es controvertida. El efecto protector encontrado en bebedores ligeros o moderados, se atribuye a los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimutagénicos de compuestos de estas bebidas, como la quercitina, el xanthohumol y el resveratrol. En los individuos grandes fumadores y bebedores, estos hábitos interactúan sinérgicamente como factores etiológicos del cáncer. El alcohol actúa como solvente para los carcinógenos del tabaco, facilita su penetración, e induce la actividad de enzimas citocromo P450 (Ej. CYP2E1). Estas a su vez activan procarcinógenos presentes en las bebidas alcohólicas. Las asociaciones son dependientes del tipo de bebida; el mayor riesgo se vincula al consumo de licor y cerveza, y el menor al consumo de vino tinto.⁽¹¹⁾

Se estima que entre el 5 al 10 % de los casos de cáncer de pulmón estén relacionados con exposiciones laborales. Los carcinógenos de mayor importancia son: asbesto, sílice, gas radón, metales pesados (cadmio, arsénico, berilio, cromo, níquel, entre otros) e hidrocarburos policíclicos aromáticos. Estos pueden tener efectos sinérgicos con el tabaquismo. Las ocupaciones de mayor riesgo están vinculadas a la producción de caucho, aluminio, fundición de acero, pintura, pavimentación, producción textil y de pesticidas. Entre los mecanismos carcinogénicos se describen: inducción de daño oxidativo y la distribución de carcinógenos del tabaco al epitelio respiratorio.⁽¹²⁾

La contaminación del aire y el factor urbano se asocian con un incremento de hasta un 40 % de las muertes por cáncer de pulmón y se estima que contribuye al 1 - 2 % de los casos.⁽¹⁰⁾ La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado a la contaminación ambiental del aire, como un carcinógeno del pulmón en humanos y se asocia con el incremento del riesgo a padecer y morir por cáncer de pulmón, independientemente del consumo de tabaco. Algunas enfermedades muestran una



fuerte asociación con el cáncer de pulmón, entre ellas: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad pulmonar intersticial, bronquitis crónica, tuberculosis y neumonía.⁽¹³⁾ El mecanismo carcinogénico propuesto, incluye activación de vías inflamatorias vinculadas al NF- κ B, desequilibrio en la síntesis/ remodelación de la matriz extracelular (fibrosis pulmonar por las infecciones) y formación de especies reactivas del oxígeno. Algunos virus contribuyen a la patogénesis de un subgrupo de tumores de pulmón. Por ejemplo, los serotipos 16 y 18 del virus de papiloma humano, son frecuentemente hallados en los carcinomas epidermoides. En fumadores con infección crónica por el virus de inmunodeficiencia humana, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte. Esto se atribuye a la inflamación crónica, inmunosupresión y las coinfecciones con virus oncogénicos (virus de Epstein-Barr, virus del sarcoma de Kaposi).

Recientemente, la disbiosis en la microbiota pulmonar y la presencia de ciertas taxa comensales orales, han sido asociadas con el desarrollo del cáncer de pulmón. Las toxinas y metabolitos microbianos pueden promover la infiltración de células inflamatorias, activar vías oncogénicas de proliferación y supervivencia celular o causar inestabilidad genómica mediante el incremento de las especies reactivas al oxígeno.⁽¹⁴⁾

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón

Las modalidades terapéuticas más usadas son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En las últimas décadas, el desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapias, han mejorado significativamente los resultados clínicos. La cirugía es la opción potencialmente curativa para esta enfermedad, mientras que la radioterapia se emplea como tratamiento complementario o paliativo. La quimioterapia con dos drogas en base a platino (cisplatino o carboplatino), es la más efectiva, pero tiene una eficacia limitada, ofrece pequeños beneficios a la supervivencia media y debido a su amplia especificidad, además de las células tumorales, las células hematopoyéticas, de las mucosas (tubo digestivo) y del folículo piloso, pueden ser afectadas, ocasionando reacciones adversas.⁽¹⁵⁾

Las terapias dirigidas se basan en la identificación de mutaciones conductoras en el tumor y el empleo de moléculas que actúan de forma específica sobre el producto del gen mutado. Cabe destacar que estas mutaciones conductoras son mutuamente excluyentes en el 97 % de los casos, y las frecuencias varían entre los grupos étnicos. En el este de Asia, es mayor la frecuencia de adenocarcinoma, con mutaciones

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) (30 - 40 %), que en Europa (10 - 20 %), mientras que se reporta una frecuencia intermedia (26 %) entre latinos. Las inmunoterapias utilizan anticuerpos monoclonales que activan la respuesta inmune a través de la inhibición de los puntos de control. Por ejemplo, ipilimumab, dirigido a CTLA-4, nivolumab y pembrolizumab contra el receptor PD-1. Sin embargo, la aparición de resistencia es un evento frecuente.⁽¹⁶⁾

En Cuba se utilizan los tratamientos convencionales y las terapias específicas. Entre las terapias dirigidas se encuentran anticuerpos contra los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) y el EGFR (bevacizumab y cetuximab). En pacientes con tumores con mutación en el EGFR y las alteraciones en ALK y MET se dispone de inhibidores tirosina quinasa (erlotinib y crizotinib). Para el tratamiento del cáncer de células no pequeñas avanzado, existen las vacunas terapéuticas Vaxira y CimaVax-EGF, productos biotecnológicos cubanos, registrados para terapias de mantenimiento de pacientes que respondieron al tratamiento o estabilizaron la enfermedad luego de primera línea, y mantengan buen estado general.⁽¹⁷⁾

Carcinogénesis pulmonar

La evolución de las células normales al estado neoplásico, es un proceso caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas. Estos cambios son promovidos por la presencia de las llamadas características capacitantes para el desarrollo y progresión del cáncer: inflamación e inestabilidad genómica; que posibilitan la adquisición de los sellos distintivos del cáncer. Estas características distintivas aportan ventajas adaptativas a las células. No obstante, su ocurrencia debe venir aparejada del trasfondo ambiental - temporal adecuado. Es por ello que las células del microambiente tumoral, la concentración de oxígeno y nutrientes, representan fuerzas selectivas cruciales de la progresión tumoral. El vínculo entre inflamación y cáncer de pulmón está bien establecido. El humo del cigarrillo es un potente inductor de la inflamación pulmonar. En las vías respiratorias se observan cambios asociados con la inflamación crónica, que incluyen alteraciones en las citoquinas y factores de crecimiento liberados por macrófagos alveolares, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos.⁽¹⁸⁾

La patogénesis del cáncer de pulmón es iniciada por la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores. Estos cambios son causados por la exposición crónica a carcinógenos que

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



producen desde mutaciones puntuales hasta reordenamientos cromosómicos. Adicionalmente, las alteraciones en los patrones de modificaciones epigenéticas también resultan en expresión génica aberrante e inestabilidad genómica. Existen patrones de alteraciones moleculares distintivas en el cáncer de pulmón, tanto en los dos grupos principales de carcinomas (de células no pequeñas y de células pequeñas), como en los tipos histológicos más frecuentes de células no pequeñas (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide). Los tumores de los fumadores presentan más mutaciones que los no fumadores y los patrones mutacionales también son distintos.⁽¹⁹⁾

Predisposición genética a cáncer de pulmón

La variabilidad genética interindividual tiene un papel relevante en la susceptibilidad a desarrollar diversas enfermedades. Los humanos comparten un 99,5 % de identidad de secuencia genómica, lo que implica que la diversidad fenotípica es producto del restante 0,5 % y de las modificaciones epigenéticas. Las diferencias en la secuencia se deben a la presencia de polimorfismos genéticos. Estos son variaciones del genoma, que aparecen por mutaciones y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones (prevalencia de ≥ 1 %). Pueden ocurrir como: repeticiones de una secuencia corta un número variable de veces, deleciones o inserciones de secuencias cortas de nucleótidos o como SNP. Los SNPs representan aproximadamente el 90 % de la variación de secuencia. Se estima que existen al menos 10 millones de SNPs en el genoma humano, la mayoría son bialélicos, es decir, presentan dos alelos o variantes nucleotídicas.⁽²⁰⁾

Los SNPs pueden afectar todas las etapas de la expresión génica, en dependencia de su localización genómica. En regiones reguladoras (promotor), afectan la expresión del ARNm, mientras que en regiones génicas afectan el mecanismo de corte y empalme, la exportación núcleo - citoplasmática, la estabilidad y traducción del ARNm. En regiones codificantes, si producen un cambio aminoacídico (SNP no sinónimo), pueden modificar la actividad de la proteína; pero si no produce cambio en la secuencia aminoacídica (SNP sinónimo), puede afectar la velocidad de traducción o la vida media del ARNm. Si el SNP causa un codón de parada prematuro, produce una proteína truncada o un fenotipo casi nulo.⁽²¹⁾

Los SNPs son un área de intensa investigación en relación con la susceptibilidad genética a las enfermedades y la eficacia de tratamientos farmacológicos, para su empleo como biomarcadores diagnósticos y terapéuticos. Los estudios de agregación familiar confirman la hipótesis del componente

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



de riesgo hereditario; se estima un riesgo 1,5-4 veces mayor en individuos con historia familiar de cáncer de pulmón. La transmisión mendeliana de variantes alélicas raras de moderada y alta penetrancia, ha sido descrita en algunas familias. Un ejemplo es el síndrome Li-Fraumeni, caracterizado por una mutación de línea germinal en el gen TP53. Los individuos con mutaciones germinales en el gen Rb son propensos a desarrollar cáncer microcítico.⁽²²⁾ Los polimorfismos comúnmente estudiados se encuentran en genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo carcinógeno, que incluyen la familia de citocromos P-450 (CYP1A1, CYP2D6 y CYP2E1), la enzima glutatión S-transferasa (GSTM1, GSTT1), epóxido hidrolasa 1, mieloperoxidasa, entre otras. Las diferencias en la sensibilidad a los mutágenos, también determinan el riesgo individual a cáncer de pulmón. En tal sentido, se han investigado SNPs en proteínas de reparación del ADN (XRCC1, ERCC1, XPD, XPA, XRCC3), de control del ciclo celular (MDM2, TP53, P21, P73), de la inmunidad, ciclooxigenasas, metaloproteasas y de la apoptosis (FAS y FASL).⁽¹⁰⁾

Recientemente, se han identificado loci de susceptibilidad a cáncer de pulmón mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), aunque no todos los resultados se han replicado en los distintos tipos histológicos y grupos étnicos. La región 15q25 contiene genes de receptores acetilcolina nicotínicos (CHRNA5, CHRNA3 y CHRNB4) que se relacionan con la adicción nicotínica e intensidad del hábito (número de cigarrillos consumidos por día). Otros autores han identificado las regiones 5p15, 6p21 y 6q23-25 como potenciales modificadoras del riesgo a cáncer de pulmón. En la actualidad no se dispone de herramientas para identificar individuos más propensos al desarrollo de cáncer de pulmón. Este conocimiento permitiría definir poblaciones específicas a quienes dirigir los esfuerzos de prevención y pesquizaje.⁽²³⁾

Consideraciones metodológicas en estudios de asociación genética

Solo los estudios moleculares ponen de manifiesto si los polimorfismos son funcionales, pero los estudios epidemiológicos son fundamentales para valorar los efectos en la salud de la población. El modelo de casos y controles permite evaluar interacciones gen - gen, gen - ambiente y sus efectos en el desarrollo de enfermedades complejas o poligénicas. Dentro de sus ventajas destacan que se realizan en menores períodos y a menor costo, son adecuados cuando se tiene una hipótesis biológica o cuando se ha identificado un gen candidato mediante estudios de ligamiento. Entre las limitaciones vale señalar que

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



este diseño introduce sesgos (de selección, de memoria, de información, de publicación). Además existe variabilidad en los resultados, condicionada por la heterogeneidad de las poblaciones, el tamaño muestral, los falsos positivos, la no consideración de interacciones entre factores genéticos y ambientales, entre otros, lo que dificulta la reproducibilidad e impide realizar extrapolaciones entre poblaciones. Estas desventajas se tratan de solventar mediante metaanálisis, que incluyen varios estudios publicados para un determinado SNP. Esto posibilita la síntesis sistemática y estadística de la información obtenida por estudios similares, lo que ofrece estimaciones más confiables. Los metaanálisis aportan información valiosa en la toma de decisiones clínicas y científicas y evidencian que los polimorfismos que modifican el riesgo de un tipo de cáncer en un grupo étnico, podrían carecer de significado en otro.⁽²⁴⁾

Mecanismos de reparación del ADN

La existencia de más de 130 genes reparadores del ADN en el genoma humano, refleja la importancia del mantenimiento de la integridad genómica. Estas proteínas funcionan en una serie de vías independientes pero interrelacionadas, para reparar de forma específica cada lesión del ADN. Entre las formas de daño se encuentran: las roturas de cadenas, las modificaciones de bases o de los azúcares, puentes intra o intercatenarios, dímeros de pirimidinas y aductos.⁽²⁵⁾

La inactivación de las moléculas de señalización del sistema de respuesta a daño del ADN, implica pérdida de la barrera fisiológica contra la progresión tumoral. Esta hipótesis trata de explicar por qué mutaciones en genes como ATM, BRCA1, BRCA2 o TP53 en la línea germinal, predisponen al individuo a padecer cáncer. La proteína p53, considerada el "guardián del genoma", responde ante múltiples alteraciones celulares (daños inducidos por radiaciones ionizantes, agentes quimioterapéuticos, carcinogénicos o la condición de hipoxia). Sin embargo, el daño al ADN es la principal señal para la activación de p53. La pérdida de la actividad supresora de tumores de p53 conduce a una proliferación desregulada y el aumento de la inestabilidad genómica. Además del rol en la prevención del cáncer, los sistemas de reparación también deben ser considerados en los tratamientos de quimio-radioterapia, puesto que afectan los resultados clínicos.⁽²⁶⁾



SNPs en genes de reparación

Los polimorfismos en genes de la reparación del ADN, potencialmente afectan la funcionalidad de estas proteínas o los niveles de expresión génica, contribuyen así al riesgo diferencial de padecer cáncer. Los estudios epidemiológicos que examinan la relación de riesgo a cáncer, se enfocan en proteínas particulares de los respectivos sistemas de reparación, que contienen las variantes polimórficas más comunes. Los diferentes estudios han examinado distintos tipos de cáncer, poblaciones, vías de reparación del ADN y gran variedad de polimorfismos.⁽²⁷⁾

El gen TP53 se localiza en el cromosoma 17p13.1. Su producto, p53, es un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes involucrados en el control del ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis, la autofagia, la angiogénesis, entre otras. La mayor parte de los SNP para TP53 se localizan en regiones intrónicas (90 %). Uno de los más caracterizados es el polimorfismo de inserción localizado en el intrón 3, el cual se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer algunos tumores. Dentro de las regiones exónicas, el SNP más estudiado es el Arg72Pro. El codón 72 codifica un dominio rico en prolina, esencial para la función proapoptótica de TP53. Existen numerosos estudios acerca de su relación con el riesgo de cáncer de pulmón y su asociación, en su mayoría dependiente de la etnicidad.⁽²⁸⁾

La O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT) constituye la primera línea de defensa celular contra los efectos tóxicos y mutagénicos de la alquilación de bases del ADN producido por nitrosaminas, carcinógenos y agentes alquilantes. La MGMT remueve directamente los aductos (principalmente O-6-metil) en una reacción de un paso: transferencia del grupo alquilo al residuo de cisteína 145 del centro activo. Este mecanismo conduce a la inactivación, ubiquitinación y degradación de la proteína mediada por el proteasoma.⁽²⁹⁾ El gen MGMT está situado en la banda cromosómica 10q26. Se han descrito más de 400 polimorfismos en el locus MGMT. Ile143Val, Leu84Phe y Gly160Arg son de interés debido a que pudieran afectar la función de MGMT a causa de su cercanía al residuo de cisteína 145 en el centro activo. Adicionalmente, se sugiere que el SNP Leu84Phe afecte la unión de Zn^{2+} , conocido potenciador de la actividad de MGMT. Varios polimorfismos en regiones no codificantes, se asocian con riesgo de cáncer. Estos SNPs pueden inactivar o crear nuevos elementos *cis* reguladores, alterar la estructura del ADN o del transcrito naciente. Esto afectaría la interacción con factores de transcripción, el ritmo de



presentación de los elementos reguladores, el reclutamiento de los factores de corte - empalme y por tanto afectar la velocidad de transcripción y el procesamiento del ARNm.

La asociación entre los polimorfismos de MGMT y riesgo de cáncer de pulmón no alcanza un claro consenso entre los estudios, que hallan asociaciones dependientes de la etnia. En el cáncer de pulmón es posible que las variaciones en la actividad de MGMT afecten diferencialmente el riesgo según el tipo histológico. Se sugiere que la exposición a nitrosaminas derivadas del tabaco está más asociada con los adenocarcinomas que con los carcinomas epidermoides. Por tanto, en pacientes con distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón, los efectos son difíciles de detectar.⁽³⁰⁾

El sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER por sus siglas en inglés) escinde fragmentos de oligonucleótidos que rodean a bases anormales. La mayoría de estas lesiones son producidas por agentes exógenos capaces de bloquear la replicación o transcripción del ADN. Las lesiones que repara esta vía son los dímeros de pirimidina, aductos voluminosos y entrecruzamientos.⁽³¹⁾ El gen ERCC2 (del inglés *Excision Repair Cross Complementation Group 2*), también conocido como gen XPD (*Xeroderma pigmentosa D*), se localiza en el cromosoma 19q13.32. Codifica una helicasa dependiente de ATP, necesaria para los procesos de transcripción y reparación del NER. Los SNPs Lys751Gln y Asp312Asn son los más frecuentes. La variante polimórfica Gln751 está presente en el 30 - 40 % de la población general y es el SNP más estudiado. Induce un cambio conformacional en el extremo carboxilo - terminal de la proteína, región importante para la interacción con p44, proteína del complejo TFIIH (factor de transcripción H de la polimerasa II).⁽²⁷⁾ Se plantea que compromete la eficiencia de la reparación del ADN, de forma que las células son más sensibles a las lesiones inducidas por exposición a las radiaciones X y ultravioleta. Este SNP se ha estudiado ampliamente, en relación con el cáncer de pulmón, con resultados inconsistentes, aunque algunos metaanálisis encuentran asociación de riesgo.^(3,32)

El mecanismo de reparación por escisión de bases (ver por sus siglas en inglés) se requiere para la reparación de roturas de simple cadena y del daño a las bases inducido por desaminación, oxidación y alquilación. Estas alteraciones pueden resultar de la quimioterapia (inhibidores de la topoisomerasa I, antimetabolitos), la radioterapia, la exposición ambiental (nitrosaminas, radiación UV, hábito de fumar) o de subproductos del metabolismo celular (especies reactivas al oxígeno).⁽²⁵⁾ El gen XRCC1 (*X-Ray Repair Cross Complementation Group 1*) se ubica en el cromosoma 19q13.2. La proteína XRCC1, sin

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



actividad enzimática conocida, funciona como proteína de andamiaje, necesaria para la coordinación y regulación del sistema BER. Se han descrito más de 60 polimorfismos en este gen. Los SNPs más ampliamente estudiados son: Arg280His, Arg399Gln y Arg194Trp debido a que potencialmente afectan la estructura y función de XRCC1, pues se encuentran cercanos a dominios de interacción de la proteína. Los estudios de asociación a cáncer de pulmón sugieren que el alelo 194Trp modula el riesgo a este, con efectos protectores en individuos fumadores y bebedores. Los estudios acerca del SNP Arg399Gln en relación al riesgo de padecer cáncer de pulmón no son concluyentes. Este polimorfismo es más frecuente en población caucásica y asiática, menos frecuente en afroamericanos y se asocia con elevada frecuencia de alteraciones cromosómicas.⁽³³⁾

La recombinación homóloga es el principal mecanismo de reparación de células en división celular, cuando existen roturas de doble cadena en el ADN, inducidas por el estrés oxidativo, radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos. Estas lesiones son las más nocivas pues, si persisten, bloquean la progresión de la horquilla de replicación y conducen a la muerte celular. Este mecanismo de reparación es más eficiente en las fases S y G2 del ciclo celular, pues utiliza una secuencia de ADN homóloga como plantilla para la reparación sin errores. La deficiencia de la recombinación homóloga, conduce a una inestabilidad genómica y frecuentemente los genes de este sistema se encuentran desregulados en los tumores hereditarios y esporádicos.⁽³⁴⁾ El gen XRCC3 (*X-ray Repair Cross Complementation Group 3*) se localiza en el cromosoma 14q32.3. La proteína XRCC3 participa en la reparación de roturas de doble cadena a través del mecanismo de recombinación homóloga. Thr241Met es probablemente el SNP más estudiado de este gen, debido a que pudiera alterar la estructura y función de la proteína al ocurrir en una región cercana al dominio de unión al ATP. Algunos estudios concluyen este polimorfismo está vinculado a una mejor respuesta a quimioterapia basada en platino, así como al incremento de riesgo a cáncer.⁽³⁵⁾

El cáncer es una enfermedad heterogénea y compleja. Múltiples factores, genéticos y ambientales, determinan su etiopatogenia y curso clínico. Esta revisión muestra la importancia de los sistemas de reparación del ADN en los procesos de tumorigénesis y pronóstico de los pacientes. La presencia de variantes alélicas en las proteínas involucradas en estos procesos, difiere en los distintos grupos étnicos a nivel mundial, lo cual impacta en la susceptibilidad individual y la respuesta a tratamientos



oncoespecíficos. Estas son evidencias que sustentan la necesidad de desarrollar futuras investigaciones sobre la utilidad de estos SNPs como biomarcadores de susceptibilidad, pronóstico y respuesta a tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón, lo que apoyaría el desarrollo de la medicina de precisión en Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lamas RP, Lorenzo TD, Rivera LR. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. 2014 [acceso: 31/03/2021]; 1:1-330. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/indice_p.htm
2. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Revista Panamericana de Salud Pública. 2018 [acceso: 20/01/2021]; 42: e23. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.23>
3. Balkan E, Bilici M, Gundogdu B, Aksungur N, Kara A, Yasar E, et al. ERCC2 Lys751Gln rs13181 and XRCC2 Arg188His rs3218536 gene polymorphisms contribute to susceptibility of colon, gastric, liver, lung and prostate cancer. Journal Of Buon. 2020 [acceso: 02/03/2021]; 25(1): 574-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277685/>
4. Ma J, Setton J, Lee NY, Riaz N, Powell SN. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. Nature communications. 2018 [acceso: 14/09/2020]; 9(1): 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05228-y>
5. Céspedes-Garro C, Naranjo M-EG, Rodrigues-Soares F, LLerena A, Duconge J, Montane-Jaime LK, et al. Pharmacogenetic research activity in Central America and the Caribbean: a systematic review. Pharmacogenomics. 2016 [acceso: 22/11/2020]; 17(15): 1707-24. DOI: 10.2217/pgs-2016-0053
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 [acceso: 20/03/2021]. DOI: 10.3322/caac.21660



7. Ryan BM. Lung cancer health disparities. *Carcinogenesis*. 2018 [acceso: 28/08/2020]; 39(6): 741-51. DOI: 10.1093/carcin/bgy047
8. Murphy SE, Park SL, Balbo S, Haiman CA, Hatsukami DK, Patel Y, et al. Tobacco biomarkers and genetic/epigenetic analysis to investigate ethnic/racial differences in lung cancer risk among smokers. *NPJ precision oncology*. 2018 [acceso: 24/10/2020];2(1):1-10. DOI: 10.1038/s41698-018-0057-y
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 [acceso: 13/12/2020]; 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
10. Bade BC, Cruz CSD. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2020 [acceso: 16/02/2021]; 41(1): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001
11. Brenner DR, Fehringer G, Zhang Z-F, Lee Y-CA, Meyers T, Matsuo K, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY study. *Cancer epidemiology*. 2019 [acceso: 11/12/2020]; 58: 25-32. DOI: 10.1016/j.canep.2018.10.006
12. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. In: Ahmad A, Gadgeel S, editors. *Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2016 [acceso: 20/02/2021]; p. 21-41. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-24223-1#reviews>
13. ACS. *Cancer Facts & Figures 2020*. American Cancer Society. Atlanta. 2020. [acceso: 10/01/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
14. Ramírez-Labrada AG, Isla D, Artal A, Arias M, Rezusta A, Pardo J, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy. *Trends in cancer*. 2020 [acceso: 20/01/2021]; 6(2): 86-97. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.007
15. Horn L, Lovly CM, Johnson DH. Neoplasms of the Lung. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Oncology and Hematology*. 1.19th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2015 [acceso: 15/03/2021]. p. 506-23.



Disponible en:

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79720773>

16. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al.

Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in nonsmall-cell lung cancer in Latin America: the Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 [acceso: 16/03/2021]; 10(5): 838-43. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000481

17. PICC. Guía de cáncer de pulmón. Acciones para su control. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. La Habana: Minsap; 2016. [acceso: 12/12/2020]. Disponible en: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/CUB_B5_CUB_Estrategia_cancer.pdf

18. Gomperts BN, Spira A, Massion PP, Walser TC, Wistuba II, Minna JD, et al., editors. Evolving concepts in lung carcinogenesis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 [acceso: 18/10/2020]; 32(1): 032-043. DOI: 10.1055/s-0031-1272867

19. Samet JM. Carcinogenesis and lung cancer: 70 years of progress and more to come.

Carcinogenesis. 2020 [acceso: 16/03/2021]; 41(10): 1309-17. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa094>

20. Robert F, Pelletier J. Exploring the impact of single-nucleotide polymorphisms on translation.

Frontiers in genetics. 2018 [acceso: 18/01/2021]; 9:507. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00507>

21. Jameson JL, Kopp P. Principles of Human Genetics. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Oncology and Hematology*.

1. 19th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2015. [acceso: 18/03/2021]; p. 425-44. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79720773>

22. Horn L, Araujo LHdL, Nana-Sinkam P, Otterson GA, Williams TM, Carbone DP. Molecular Biology of Lung Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th ed. United States of America: Wolters Kluwer Health; 2015. [acceso:

02/03/2021]; p. 482-94. Disponible en: <https://www.wagecommunication.com/devita/p1.pdf>

23. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*. 2019 [acceso: 04/02/2021]; 85(1): 8. DOI: 10.5334/aogh.2419

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



24. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Revista panamericana de salud pública*. 2012 [acceso: 05/02/2021]; 31: 88-94. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012000100013
25. Stadler J, Richly H. Regulation of DNA repair mechanisms: how the chromatin environment regulates the DNA damage response. *International journal of molecular sciences*. 2017 [acceso: 15/01/2021]; 18(8): 1715. DOI: 10.3390/ijms18081715
26. Coelho A, Nogueira A, Soares S, Assis J, Pereira D, Bravo I, et al. TP53 Arg72Pro polymorphism is associated with increased overall survival but not response to therapy in Portuguese/ Caucasian patients with advanced cervical cancer. *Oncology Letters*. 2018 [acceso: 11/10/2020]; 15(5): 8165-71. DOI: 10.3892/ol.2018.8354
27. Brandt-Rauf PW, Li Y, Long C, Monaco R. The molecular epidemiology of DNA repair polymorphisms in carcinogenesis. En: Chen C, editor. *New Research Directions in DNA Repair*. London: IntechOpen; 2013. [acceso: 11/11/2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/new-research-directions-in-dna-repair/the-molecular-epidemiology-of-dna-repair-polymorphisms-in-carcinogenesis>
28. Barnoud T, Parris JL, Murphy ME. Common genetic variants in the TP53 pathway and their impact on cancer. *Journal of molecular cell biology*. 2019 [acceso: 01/11/2020]; 11(7): 578-85. DOI: 10.1093/jmcb/mjz052
29. Du L, Wang H, Xiong T, Ma Y, Yang J, Huang J, et al. The polymorphisms in the MGMT gene and the risk of cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013 [acceso: 07/10/2020]; 34(5): 3227-37. DOI: 10.1007/s13277-013-0893-x
30. Eiholzer RA, Mehta S, Kazantseva M, Drummond CJ, McKinney C, Young K, et al. Intronic TP53 Polymorphisms Are Associated with Increased Δ 133TP53 Transcript, Immune Infiltration and Cancer Risk. *Cancers*. 2020 [acceso: 18/12/2020]; 12(9): 2472. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12092472>



31. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. Environmental and molecular mutagenesis. 2017 [acceso: 11/01/2021]; 58(5): 235-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/em.22087>
32. Zhang H, Li Y, Guo S, Wang Y, Wang H, Lu D, et al. Effect of ERCC2 rs13181 and rs1799793 polymorphisms and environmental factors on the prognosis of patients with lung cancer. American Journal of Translational Research. 2020 [acceso: 12/03/2021]; 12(10):6941. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653631/>
33. Köberle B, Koch B, Fischer BM, Hartwig A. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and putative cancer risk. Archives of toxicology. 2016 [acceso: 19/11/2020]; 90(10): 2369-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1771-2>
34. Evers B, Helleday T, Jonkers J. Targeting homologous recombination repair defects in cancer. Trends in pharmacological sciences. 20103 [acceso: 28/01/2021]; 31(8): 372-80. DOI: 10.1016/j.tips.2010.06.001
35. Dashti S, Taherian-Esfahani Z, Keshtkar A, Ghafouri-Fard S. Associations between XRCC3 Thr241Met polymorphisms and breast cancer risk: systematic-review and meta-analysis of 55 case-control studies. BMC medical genetics. 2019 [acceso: 25/03/2021]; 20(1):79. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0809-8>

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.