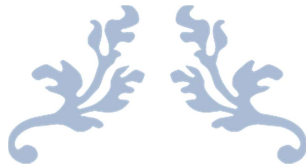


# GENETICA ȘI CANCERUL



**Mihai TOMA**  
**Oana Andrada ALEXIU-TOMA**



---

# **GENETICA ȘI CANCERUL**

---



**EDITURA UNIVERSITARĂ**  
**București, 2021**

Colecția MEDICINĂ

Redactor: Gheorghe Iovan  
Tehnoredactor: Ameluța Vișan  
Coperta: Monica Balaban

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.) și inclusă de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (C.N.A.T.D.C.U.) în categoria editurilor de prestigiu recunoscut.

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**TOMA, MIHAI**

**Genetica și cancerul** / Mihai Toma, Oana Andrada Alexiu-Toma. -  
București : Editura Universitară, 2021  
Conține bibliografie  
ISBN 978-606-28-1268-3

I. Alexiu-Toma, Oana Andrada

616

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/9786062812683

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2021  
Editura Universitară  
Editor: Vasile Muscalu  
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București  
Tel.: 021 – 315.32.47  
www.editurauniversitara.ro  
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021.315.32.47/ 0745 200 718/ 0745 200 357  
comenzi@editurauniversitara.ro  
www.editurauniversitara.ro

## CUPRINS

CUPRINS .....	5
CUVÂNT ÎNAINTE .....	7
Capitolul 1. GENETICA ȘI CANCERUL .....	9
1.1. Epidemiologie.....	11
1.2. Aspecte clinico-patologice.....	13
1.3. Etiopatogeneza bolii .....	16
1.4. Metode de diagnostic.....	37
1.5. Corelații genotip – fenotip.....	41
1.6. Tratament.....	42
1.7. Perspective.....	42
Capitolul 2. CANCERUL COLORECTAL .....	45
2.1. Introducere.....	45
2.2. Epidemiologia cancerului colorectal .....	47
2.3. Descrierea clinică a bolii .....	49
2.4. Etiologia bolii .....	52
2.4.1. Determinismul genetic al bolii.....	56
2.4.2. Factori cu efect modulator asupra riscului de boală .....	64
2.5. Tumorigeneza colorectală–din perspectivă genetică și ecologică .....	66

2.6. Tehnici utilizate pentru identificarea mutațiilor din gena APC .....	71
2.6.1. Tehnici aplicate pentru identificarea mutațiilor din gena APC.....	71
2.6.2. Protocol pentru evidențierea mutațiilor din gena APC .....	73
2.7. Analiza genei APC pentru formele sporadice de cancer colorectal în populația din România.....	80
2.8. Concluzii.....	86
 BIBLIOGRAFIE .....	 87

## CUVÂNT ÎNAINTE

*Celulele organismului uman colaborează la nivel structural și funcțional pentru a menține homeostazia și arhitectura organismului. Alterarea căilor și mecanismelor de semnalizare pot influența rata de proliferare celulară și riscul apariției unor proliferații celulare de tip benign sau malign. Celulele transformate dobândesc proprietăți noi care pot avea un impact semnificativ asupra structurilor locale sau asupra întregului organism. Celulele care proliferază dobândesc proprietăți noi (ex., dobândesc independență față de sistemele care controlează derularea ciclului celular, dezvoltă abilitatea de a invada alte țesuturi) care pot altera homeostazia organismului și pot predispuce la baza unor condiții patologice care au un prognostic infaust.*

*În această carte încercăm să prezentăm caracteristicile generale ale bolilor maligne și să le particularizăm pentru cancerul colorectal. Această abordare ne permite să evidențiem problemele cu care se confruntă clinicienii și cercetătorii din domeniile biomedicale care abordează bolile maligne.*





# CAPITOLUL 1

## GENETICA ȘI CANCERUL

Cancerul reprezintă o boală genetică caracterizată prin alterarea eficienței mecanismelor care controlează proliferarea celulară. Un element de bază al tumorigenezei este reprezentat de mutații care sunt dobândite de către celulele somatice sau care sunt moștenite de la părinți prin intermediul celulelor germinale. Aceste mutații pot avea un impact semnificativ asupra sintezei sau funcționării produșilor codificați de către gena în care se găsesc. Alterarea produșilor codificați de către gene va perturba căile de semnalizare celulară care contribuie la apariția unui context favorabil pentru achiziția unor noi mutații și pentru alterarea diverselor programe celulare; aceste modificări predispun la transformarea celulară și, ulterior, la apariția fenotipului tumoral complet.

Tranziția de la celula normală la celula tumorală are la bază modificări genetice și sau epigenetice. Mutațiile, în concepția clasic, au fost considerate evenimente spontane, care se produc aleator și care au caracter permanent. Mutațiile se pot produce atât în zone codificatoare cât și în

zone care nu sunt codificatoare sau care nu sunt funcționale. Unele mutații pot altera genele care controlează rata de proliferare celulară (ex. protooncogene sau gene supresor de creștere tumorală). În condiție normală, sistemele care asigură integritatea ADN sunt foarte eficiente și îndepărtează modificările apărute la nivelul ADN. Totuși, se poate constata o creștere a ratei de apariție a mutațiilor în cazul în care capacitatea de reparare a acestor sisteme este depășită de rata cu care apar mutații sau dacă eficiența sistemelor scade.

Cancerul este o boală complexă, multistadială. În fiecare etapă se produc modificări genetice și/sau epigenetice care perturbă căile de semnalizare celulară. Aceste modificări pot afecta o anumită populație de celule și stroma sau vasele de sânge din vecinătate. Toate aceste modificări conferă proprietăți noi celulelor transformate. Acestea dobândesc un grad crescut de independență față de factorii trofici sau de creștere, de control al integrității și stabilității genomului, devin mai rezistente față de factorii pro-apoptotici, dobândesc capacitate de metastazare și angiogeneză. Pe baza diversității acestor mecanisme s-a estimat că numărul de gene care pot contribui la malignizare este foarte mare. Acest aspect este susținut și de „*Census of human cancer genes*” care estimează că 1% dintre genele umane pot să fie implicate în malignizare<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton MR. A census of human cancer genes. Nat Rev Cancer. 2004 Mar;4(3):177-83.

Analiza ADN de la pacienți cu boli maligne a evidențiat că în cele mai multe dintre aceste gene s-au produs mutații somatice, în 20% dintre ele au fost identificate mutații germinale iar în 10% dintre ele au fost detectate ambele tipuri de mutații. O mare parte dintre aceste gene au fost asociate cu procesul de malignizare în ultimele decenii prin implementarea tehnicilor moderne de analiză a ADN.

### 1.1. Epidemiologie

Cancerul reprezintă o importantă problemă de sănătate publică. Incidența bolilor maligne a prezentat variații semnificative în decursul timpului. Diferențe semnificative au fost observate și la compararea valorilor raportate pentru diferite populații sau chiar pentru diferite grupuri etnice care conviețuiesc în același spațiu geografic. În decursul timpului cancerul de plămâni, colo-rectal și stomac s-au regăsit pe în primele 5 poziții ale frecvenței tumorilor atât la bărbați, cât și la femei. La bărbați, cancerul de plămâni și de prostată au reprezentat cele mai frecvente tipuri de tumori iar la femei au fost diagnosticate mai frecvent cancerul de sân și cancerul cervical<sup>2</sup>.

Pentru Europa, începând cu 1989 *European Network of Cancer Registries (ENCR)* a stabilit cadrul unui program de investigare a incidenței cancerului. Unul din obiective

---

<sup>2</sup> Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99–166.

acestui program a fost publicarea începând cu anul 1995 a incidenței și prevalenței bolilor maligne în Uniunea Europeană<sup>3</sup>.

În anul 2000, au fost raportate 1,12 milioane de decese prin cancer în statele Uniunii Europene<sup>4</sup>. În anul 2004, statistica cancerului la nivelul Uniunii Europene, care cuprindea 25 de state membre, estima aproximativ 2,9 milioane de cazuri diagnosticate (54% bărbați și 46% femei) și 1,711 milioane decese (56% bărbați și 44% femei). Același trend crescător a fost prognozat și în 2006; numărul total de cazuri nou diagnosticate, comparativ cu 2004, a fost mai mare cu 300000<sup>5</sup>. Cele mai frecvente cazuri de cancer nou diagnosticate au fost cancerul de sân (429900 cazuri, 13,5% din numărul total de cazuri), cancerul colo-rectal (412900 cazuri, 12,9%) și cancerul plămân (386300 cazuri, 12,1%). În clasamentul realizat pe baza numărului de decese cauzate pe primele locuri s-au plasat cancerul pulmonar (334800 decese, 19,7% din total), cancerul colo-rectal (207400 decese), cancerul de sân (131900 decese) și cancerul de stomac (118200 decese).

Conform GLOBOCAN, în anul 2000, în întreaga lume au fost diagnosticate peste 10 milioane de cazuri de

---

<sup>3</sup> Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99–166.

<sup>4</sup> Quinn MJ, d’Onofrio A, Moller B et al. Cancer mortality trends in EU and acceding countries. *Ann Oncol* 2003; 14: 1148–1152.

<sup>5</sup> Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):481-8. Epub 2005 Feb 17.

cancer și au fost înregistrate peste 6,2 milioane decese cauzate de cancer<sup>6</sup>.

În 2020 valorile estimate la nivel global au fost de 19,3 milioane de cazuri și de 10 milioane de decese. La femei pe primele trei locuri s-au poziționat cazurile de cancer de sân (24,5%), colorectale (9,4%) și pulmonare (8,4%). La bărbați pe primele locuri s-au identificat cancerul pulmonar (14,3%), cancerul de prostată (14,1%) și cancerul colorectal (10,6%) (GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC). Distribuția cazurilor la nivel global nu este uniformă.

În România numărul de cazuri noi raportate în 2020 a fost de 9886 cazuri. Cazurile de cancer de colon raportate al ambele genuri și pentru toate grupele de vârstă, a fost de 30,9 cazuri la 100000 de indivizi. Pe primele trei locuri cele mai frecvente tumori la femei au fost cele mamare, cervix uterin și colorectal iar la bărbați au fost plasate tumorile pulmonare, colorectale și de prostată (Cancer Today (iarc.fr)).

## 1.2. Aspecte clinico-patologice

În cele mai multe cazuri tumorile sunt diagnosticate atunci când efectele lor sunt manifeste<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6

<sup>7</sup> James F. Holland, Cardinal Manifestations of Cancer in : Donald Kufe, Raphael Pollock, Ralph Weichselbaum, Robert Bast Ted Gansler

Tumorile de piele sau ale organelor care se pot examina mai facil (de exemplu sânul) se prezintă de obicei ca o supradenivelare. În alte cazuri, moartea celulelor transformate elimină enzime care pot afecta țesuturile înconjurătoare și pot cauza ulcerații. La nivelul ulcerațiilor poate să apară și microhemoragii determinate de afectarea locală a vaselor de sânge. De exemplu, la tumorile de la nivelul colonului pot cauza apariția unor sângerări detectabile în materiile fecale iar cele din sistemul urinar pot predispuce la hematurie.

Tumorile au impact și asupra țesuturilor înconjurătoare. De exemplu, tumorile colorectale intraluminale pot altera tranzitul intestinal și pot cauza ocluzie intestinală. Tumorile colonice extraluminale pot cauza manifestări la nivelul țesuturilor sau organelor din vecinătate prin compresia pe care o exercită.

În unele cazuri, celulele tumorale au proprietăți secretorii și pot produce ectopic hormoni sau substanțe similare hormonilor. Această sinteză ectopică determină un exces hormonal care poate avea un impact semnificativ asupra unui număr semnificativ de țesuturi și organe. De exemplu, unele celule enterocromafine din tumorile pulmonare pot produce hormoni similari hormonilor hipofizari. Anemia este un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu boli maligne. Aceasta poate să fie determinată

de sângerarea tumorii sau de afectarea celulelor de la nivelul măduvei osoase. Alte simptome generale pot să fie identificate încă din stadiile primare ale tumorii (ex. scăderea ponderală sau diminuarea apetitului) și pot să fie determinate de eliberarea unor produși toxici din tumori.

Rezultatele anatomopatologice sunt esențiale pentru diagnostic, caracterizarea și stadializarea tumorilor și pentru optimizarea deciziilor terapeutice.

Stadializarea tumorilor are ca scop caracterizarea extensiei tumorale. Unul dintre sistemele care sunt utilizate frecvent pentru stadializarea tumorilor este cel stabilit de *International Union Against Cancer*<sup>8</sup>, adică clasificarea TNM care se bazează pe tumoră, noduli limfatici și metastaze. ajunsă la cea de-a 8-a ediție<sup>9</sup>. Adicional a fost introdus codul R care se referă la boala reziduală și care este un indicator de prognostic post terapeutic<sup>10</sup>. Evaluarea ganglionilor limfatici a fost adaptată în momentul în care s-au introdus procedurile de identificare și de examinare a ganglionului santinelă cât și de determinare a celulelor tumorale maligne din ganglion.

---

<sup>8</sup> International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. 2nd ed. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch, eds. New York: Wiley; 2001.

<sup>9</sup> James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, Wiley-Blackwell, 2016.

<sup>10</sup> Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002 May 1;94(9):2511-6.

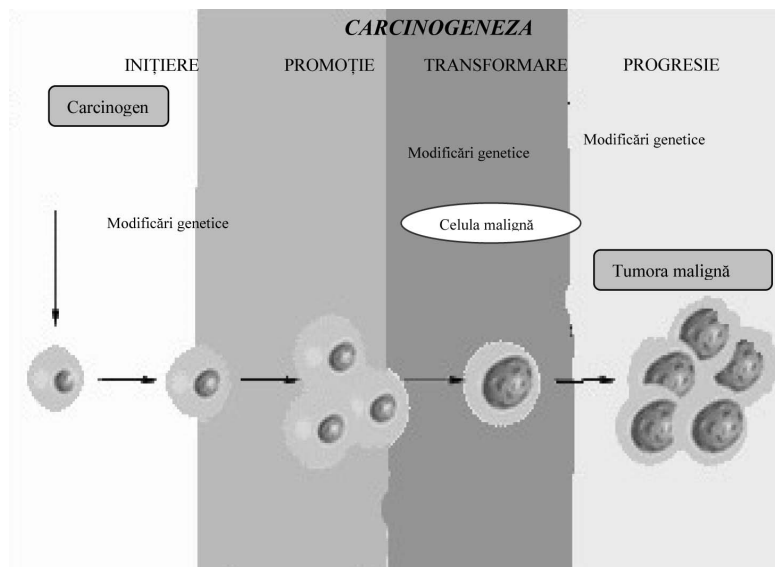
Introdusă cu mai mult de 50 de ani în urmă și revizuită periodic, clasificarea TNM reprezintă un important factor prognostic în managementul cancerului și se bazează pe:

- descrierea tumorii primare (T0-T4):
  - pTx - când tumora primară nu poate fi evaluată;
  - pT0 - fără evidențierea tumorii primare;
  - pTis - carcinomul *in situ*;
  - pT1-pT4 - în funcție de mărime și / sau extensia tumorii primare;
- diseminarea celulelor maligne în ganglionii regionali (N0-3):
  - Nx - când ganglionii limfatici nu pot fi evaluați histologic;
  - N0 - fără invazia ganglionilor limfatici;
  - N1-N4 - afectarea ganglionilor regionali (1-4 în funcție de numărul de ganglioni afectați);
- diseminarea la distanță (M):
  - M - prezența metastazelor la distanță, în alte organe;
  - M0 - metastaze la distanță absente;
  - Mx - metastaze imposibil de apreciat.

### 1.3. Etiopatogeneza bolii

Cancerul reprezintă o boală care reflectă o disfuncție celulară. Masa de celule tumorale (tumora detectabilă) este rezultatul unei serii de modificări care s-au produs progresiv, pe parcursul mai multor ani [Figura 1.1].





**Figura 1.1** Etapele principale ale carcinogenezei

Prima etapă a carcinogenezei a fost denumită *inițiere*; în această etapă carcinogenii exercită efecte mutagenice directe asupra celulelor. Expunerea la carcinogeni poate să fie unică sau repetată.

A doua etapă a fost denumită *promoție*; în această etapă o gamă variată de agenți acționează asupra celulelor și pot promova expansiunea clonală a unor celule.

A treia etapă, denumită *progresie*, permite evoluția tumorii și dobândirea proprietății de invazie.

Etiologia celor mai multe tipuri de cancer este multifactorială. Privind în ansamblu, orice factor care favorizează dezvoltarea cancerului poate fi considerat factor

de risc. Conform *National Cancer Institute*<sup>11</sup>, aceștia pot fi împărțiți în patru grupe: factorii de risc genetic, factori de risc comportamentali (ex. fumatul, dieta, sedentarismul și consumul de alcool), factori de risc din mediu (ex. azbest, radon, radiațiile UV, poluarea, pesticidele, agenții biologici) și factori de risc biologici (ex. vârsta, sex, etnie).

În carcinogeneză sunt implicați o multitudine de factori de mediu, cum ar fi carcinogenii chimici, radiațiile și agenții infecțioși. Rolul factorilor de mediu în malignizare este evidențiat și de diferențele interetnice și inter-populaționale ale incidenței bolilor maligne.

Spre exemplu cancerul de prostată este mai frecvent la populația afro-americană comparativ cu populația caucaziană. Riscul de cancer de sân este mai mare în populația din țările vestice comparativ cu populația din țările asiatice. Cu toate acestea în decurs de câteva generații incidența cancerului de sân în grupul familiilor de asiatici care au emigrat în SUA a ajuns la valori echivalente cu cele ale populației băștinașe.

Factorii de mediu pot contribui la malignizare prin diferite mecanisme. Dintre acestea cele mai cunoscute sunt inducerea de mutații sau alterarea căilor de semnalizare moleculară.

Factorii de risc care au fost asociați cel mai frecvent cu bolile maligne sunt prezentați în tabelul de mai jos [**Tabel 1.1**].

---

<sup>11</sup> <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk>

**Tabel 1.1** Factori de risc pentru cancer

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vârsta [<sup>12</sup>]</li> <li>- Fumatul [<sup>13</sup>]</li> <li>- Expunerea la radiații UV [<sup>14</sup>]</li> <li>- Radiațiile ionizante [<sup>15</sup>]</li> <li>- Alcoolul [<sup>16</sup>]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substanțe chimice [<sup>17</sup>]</li> <li>- Virusuri și bacterii [<sup>18</sup>]</li> <li>- Hormoni [<sup>19</sup>]</li> <li>- Antecedentele heredocolaterale maligne [<sup>20</sup>]</li> <li>- dezechilibrele alimentare [<sup>21</sup>]</li> <li>- Lipsa activității fizice [<sup>22</sup>]</li> <li>- Obezitatea [<sup>23</sup>]</li> </ul>
---	---

<sup>12</sup> Anisimov VN. Biology of aging and cancer. *Cancer Control*. 2007 Jan;14(1):23-31.

<sup>13</sup> Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006 Sep;11(5):533-8.

<sup>14</sup> Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol*. 2005 Mar;32(3):191-205.

<sup>15</sup> Nakajima T Signaling cascades in radiation-induced apoptosis: roles of protein kinase C in the apoptosis regulation. *Med Sci Monit*. 2006 Oct; 12(10):RA220-4.

<sup>16</sup> Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Otani T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Sep;36(9):582-97. Epub 2006 Jul 26.

<sup>17</sup> Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2006 Dec;6(12):947-60.

<sup>18</sup> Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):74-81.

<sup>19</sup> Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:228-36.

<sup>20</sup> Kinoshita T, Fukutomi T, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S. Prognosis of breast cancer patients with familial history classified according to their menopausal status. *Breast J*. 2004 May-Jun;10(3):218-22.

<sup>21</sup> Linos E, Holmes MD, Willett WC. Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2007 Jan;9(1):31-41.

<sup>22</sup> Correa Lima MP, Gomes-da-Silva MH. Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp*. 2005 Jul-Aug;20(4):235-41.

<sup>23</sup> McMillan DC, Sattar N, McArdle CS. ABC of obesity. Obesity and cancer. *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1109-11.

Studiile epidemiologice au arătat că fiecare tip de cancer prezintă o serie de particularități în ceea ce privește panelul factorilor de risc și contribuția lor la riscul de boală. De exemplu: fumat predispune la cancer pulmonar, laringeal, de vezică urinară, rinichi, esofag și pancreas; expunerea neprotejată și prelungită la radiațiile solare crește riscul de melanom; stilul de viață (ex. activitatea fizică, fumatul, consumul de alcool) poate influența riscul de cancer de sân.

Componenta genetică a celor mai frecvente tipuri de tumori este complexă. Arhitectura genetică a acestor forme de cancer nu este complet descifrată. Totuși, progresele realizate au permis îmbunătățirea stadializării bolii pe baza unor criterii moleculare și o înțelegere mai bună a biologiei cancerului, a predispoziției genetice și a posibilităților de screening și de personalizare a tratamentului.

Au fost identificate și sindroame maligne ereditare care sunt cauzate de mutații cu penetranță crescută într-un număr redus de gene. În general aceste sindroame se caracterizează prin existența unor antecedente heredo-colaterale de boli maligne, prin apariția mai multor tipuri de cancer la un pacient încă de la vârste reduse. Un exemplu este sindromul Lynch în care pacienții pot dezvoltă cancer de colon, endometru, ovar sau de sân. Sindromul este cauzat de mutații în genele care participă la formarea sistemului de reparare a împerecherilor greșite (mismatch repair system - MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 și EPCAM. Mutațiile în aceste gene alterează capacitatea de