

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA EN UNA MUESTRA DE GEMELOS CON CÁNCER
EN SANTA CLARA

Por:

Dra. C. Manuela Herrera Martínez¹, MSc. Ivette Rodríguez Elizundia², MSc. Idalia Pérez Fumero², MSc. Sonia Chaviano Machado², Dra. C. Beatriz Marcheco Teruel³ y Dra. C. Ileana Rosado Ruiz Apodaca⁴

1. Doctora en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Profesora Titular. UCM-VC. e-mail: manuelahm@ucm.vcl.sld.cu
2. Máster en Asesoramiento Genético. Centro Municipal para el Desarrollo de la Genética Comunitaria. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: cmgsc@capiro.vcl.sld.cu
3. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana. e-mail: beatriz@infomed.sld.cu
4. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana. e-mail: irosado@infomed.sld.cu

Resumen

Objetivo: Se realizó un estudio para investigar la participación genética en el origen del cáncer y encontrar la concordancia para esta enfermedad en gemelos. **Métodos:** Se efectuó un estudio analítico transversal en el año 2009, y el universo se obtuvo del Registro Cubano de Gemelos en Santa Clara, constituido por 17 parejas, de las que al menos uno de los miembros estaba afectado por cáncer; se integró una muestra de 12 parejas de gemelos, las cuales tenían al menos un miembro del par actualmente vivo. Se calculó la concordancia para el par y para el caso índice, y se realizó el estimado de la heredabilidad. Se consideró como factor de riesgo la presencia de antecedentes familiares en parientes de primer grado, y cuando se comprobó riesgo, se interpretó que la probabilidad de enfermar el cogemelo monocigótico, cuando tenía antecedentes familiares, era mayor que la del dicigótico. En otro análisis, con los pares de gemelos (concordantes y discordantes), se interpretó que la presencia de familiares de primer grado afectados constituye un riesgo para que el cogemelo sea concordante. **Resultados:** Las concordancias para el par y para el caso índice fueron mayores en los gemelos monocigóticos. El componente genético medido por la heredabilidad fue de 16 %, lo que no resultó muy elevado, y debe interpretarse con cautela. El riesgo de enfermar un cogemelo monocigótico fue de 33,3 % y el dicigótico de 25 %. **Conclusiones:** Los estudios en gemelos constituyen una vía para dilucidar el componente genético del cáncer, y las concordancias más elevadas en parejas monocigóticas atestiguaron el interés de su contribución.

Descriptorios DeCS:

NEOPLASMAS/genética
ENFERMEDADES EN GEMELOS/genética

Subject headings:

NEOPLASMS/genetics
DISEASES IN TWINS/genetics

Introducción

El cáncer es una enfermedad universal conocida desde los albores de la historia de la humanidad; afecta a todos los seres vivos y en particular al ser humano. Abarca un grupo muy extenso de enfermedades, que se caracterizan por el crecimiento celular incontrolado y la diseminación con invasión de tejidos locales, metástasis a distancia o ambas¹. Pertenecen a las denominadas enfermedades complejas o comunes del adulto, las cuales responden a una herencia multifactorial, en la que se encuentran involucrados factores genéticos y ambientales².

El cáncer es uno de los problemas sanitarios más importantes de todas las sociedades modernas, por su elevada incidencia y mortalidad³.

En Cuba, al igual que en los países desarrollados, constituye la primera o segunda causa de muerte, y en Villa Clara, desde el 2007 hasta la fecha, se viene comportando de igual manera⁴.

Los estudios de gemelos han sido usados para investigar el componente genético de diferentes enfermedades; estos se basan en que los gemelos monocigóticos, formados de la división de solo un óvulo fertilizado, tienen el mismo genoma; por tanto, son genéticamente idénticos. La comparación entre los porcentajes de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos ofrece información acerca de los factores genéticos.

Tomando en cuenta la importancia de conocer la contribución genética al origen de una enfermedad con carácter creciente, que constituye en la actualidad un grave problema de salud, y conociendo su repercusión en la familia y la sociedad como causa de morbilidad, discapacidad, años de vida potencialmente perdidos y mortalidad, nos motivamos a realizar esta investigación, con el objetivo de encontrar la concordancia del cáncer en el par de gemelos, el riesgo de enfermar el cogemelo no afectado inicialmente, e identificar la posible contribución de los factores genéticos al origen de esta enfermedad.

Métodos

Durante el año 2009, se realizó en Santa Clara un estudio analítico transversal que responde al Programa de Desarrollo de la Genética Médica en Cuba. El universo fue extraído del Registro Cubano de Gemelos y estuvo constituido por 17 parejas de gemelos, en las que al menos uno de los miembros estaba afectado por cáncer. La selección de la muestra se realizó a partir de dichas parejas; se visitó el 100 % de ellas y fueron incluidas aquellas en las que al menos uno de los cogemelos estuviera vivo y se mantenía el diagnóstico de cáncer en uno o en ambos miembros del par. Se excluyeron de la muestra cinco parejas. De las 12 parejas incluidas, cinco eran monocigóticas (Mz) y siete dicigóticas (Dz). Las variantes de cáncer incluidas, según la localización, fueron: cuatro cogemelos con cáncer de útero, tres con cáncer de mama, dos con linfoma, uno con cáncer de colon, uno con neuroblastoma, uno con cáncer de laringe, uno con cáncer de estómago y uno con localización en tiroides, para un total de 14 enfermos.

Se procedió a visitar a los miembros de las parejas de gemelos a los que, previo consentimiento informado, se les aplicó una encuesta de factores de riesgo, se les determinó nuevamente la cigosidad utilizando el instrumento del Registro Nacional de Gemelos, y los antecedentes familiares de cáncer se obtuvieron por la realización del árbol genealógico hasta la cuarta generación.

Se calculó la concordancia para el par y para el caso índice mediante las fórmulas siguientes:

Concordancia para el par: Describe la proporción de pares de gemelos en los cuales ambos miembros están afectados, y se calculó de la siguiente forma:

$$PC = \frac{C}{C + D}$$

Donde se definieron como C a los concordantes, que resultaron ser dos, y como D a los discordantes, que fueron 10. Se estudiaron por separado Mz y Dz.

Concordancia para el caso índice: Describe la frecuencia con que el segundo gemelo del par estará afectado una vez que su hermano también lo esté y, a su vez, puede interpretarse como medida de riesgo de recurrencia para el cogemelo de un gemelo afectado. Se calculó de la siguiente forma⁵:

$$PCI = \frac{2C}{2C + D}$$

Donde: C es 2 y D es 10. Se estudiaron por separado Mz y Dz.

Para el estudio de heredabilidad (h^2), se empleó la fórmula general:

$$h^2 = 2 (rMz - rDz)$$

donde r es la correlación entre gemelos; la correlación entre Mz y Dz es igual a la concordancia para el caso índice (PCI).

En el caso de $rMz = PCI Mz$ y la $rDz = PCI Dz$

Por tanto, la correlación: $MZ = \frac{2C(MZ)}{2C(MZ) + D(MZ)}$

Y la correlación: $DZ = \frac{2C(DZ)}{2C(DZ) + D(DZ)}$

La interpretación de los valores de heredabilidad se hizo de la forma siguiente:

Valores de h^2 menor que 30: baja; entre 30 y 59: moderada, y mayor o igual que 60: elevada.

La influencia de factores de riesgo genético se hizo mediante el estudio del PCI (concordancia para el caso índice), que se consideró como el riesgo relativo para el cogemelo. Se realizaron por separado Mz y Dz.

Además, se calculó el exceso de riesgo de enfermar de los gemelos sobre la base de la presencia de antecedentes familiares de cáncer en algún pariente de primer grado, y se realizaron dos tipos de análisis:

Se elaboraron tablas de contingencia tetracóricas de 2 x 2 con los pares de gemelos (Mz/Dz). Se calculó el OR, y cuando era mayor que 1, la probabilidad de enfermar el cogemelo monocigótico (Mz) era mayor que la del cogemelo dicigótico (Dz). Se calculó el intervalo de confianza (IC) al 95% y su significación estadística mediante la prueba de Chi cuadrado de Mantel-Haenzel; cuando el valor esperado de alguna de las celdas de la tabla de contingencia fue menor de cinco, se evaluó por la de Fisher. Para interpretar la significación estadística de los hallazgos, se tuvieron en cuenta los valores de probabilidades establecidos para los experimentos biológicos.

Se elaboraron tablas de contingencia con los pares de gemelos (concordantes y discordantes). Se calculó OR, y cuando era mayor que 1, se interpretó como que la presencia de familiares de primer grado afectado constituía un riesgo para que el cogemelo enfermara (fuera concordante). Se calcularon el IC y la significación estadística de igual forma.

Resultados

En la tabla 1 se presenta la cigosidad y la concordancia según sexo en los cogemelos con cáncer. De ellos, cinco parejas fueron Mz (un concordante) y siete parejas Dz, para una proporción de 1,4

parejas Dz por cada pareja Mz. De las parejas Dz, tres de ellas eran de igual sexo, de las cuales una resultó concordante para la enfermedad.

Tabla 1 Cigosidad y concordancia según sexo en cogemelos con cáncer.

| Cigosidad | No. | Sexo | | | | | | |
|--------------|-----|-------------|-------------|----------|-------------|-------------|----------|---|
| | | Igual | | | Diferente | | | |
| | | Concordante | Discordante | Subtotal | Concordante | Discordante | Subtotal | |
| Monocigótico | 5 | 1 | 4 | 5 | - | - | - | |
| Dicigótico | 7 | 1 | 2 | 3 | 0 | 4 | 4 | |
| TOTAL | No. | 12 | 2 | 6 | 8 | 0 | 4 | 4 |
| | % | 100 | 25 | 75 | - | 0 | 100 | - |

Fuente: Registro de gemelos y encuesta aplicada.
Proporción (MZ/DZ) 1: 1.4

La proporción de pares de gemelos Mz en los cuales ambos miembros estuvieron afectados fue del 20 % y la concordancia para el caso índice, del 33,3 %. En los Dz, la concordancia para el par fue de 14,3 % y para el caso índice de 25 %. El valor de la heredabilidad fue del 16 % (tabla 2).

Tabla 2 Concordancia y heredabilidad en gemelos con cáncer.

| Gemelos | Concordantes | Discordantes | Concordancia para el par PC (%) | Concordancia para el caso índice PCI (%) |
|-------------------|--------------|--------------|---------------------------------|--|
| Monocigóticos | 1 | 4 | 20 % | 33,3 % |
| Dicigóticos | 1 | 6 | 14,3 % | 25 % |
| Heredabilidad (%) | 16 % | | | |

Fuente: Registro de gemelos y encuesta realizada.

La tabla 3 presenta los factores de riesgo por antecedentes familiares. En los gemelos Mz no existieron antecedentes familiares de primer grado con la enfermedad; en los Dz hubo siete familiares con estos antecedentes (12,3 %).

Tabla 3 Factores de riesgo genéticos por antecedentes familiares y cigosidad.

| Gemelos | Familiares de primer grado | | Proporción de enfermos | Estadígrafos |
|---------------|----------------------------|-------|------------------------|---------------------------------|
| | Enfermos | Total | | |
| Monocigóticos | 0 | 24 | - | OR = 0,00 (0,00 – 1,80) |
| Dicigóticos | 7 | 57 | 12,3 | X ² = 3,19 (0,07426) |
| TOTAL | 7 | 81 | 8,64 | F1(p) = 0,09785 |

Fuente: Registro de gemelos y encuesta realizada.

En el caso de los gemelos concordantes, un familiar de primer grado padecía la enfermedad, de los 19 estudiados (5,26 %), mientras que en los discordantes existían seis familiares de primer grado con la enfermedad, de los 62 estudiados (9,68 %) (tabla 4).

Tabla 4 Factores de riesgo genético por antecedentes familiares y concordancia.

| Gemelos | Familiares de primer grado | | Proporción de enfermos | Estadígrafos |
|--------------|----------------------------|-------|------------------------|-----------------------------------|
| | Enfermos | Total | | |
| Concordantes | 1 | 19 | 5,26 | OR= 0,52 (0,02 – 4,93) |
| Discordantes | 6 | 62 | 9,68 | X ² = 0,35 (0,5515743) |
| TOTAL | 7 | 81 | 8,64 | F1(p)= 1,000000 |

Fuente: Registro de gemelos y encuesta realizada.

Discusión

Los resultados de la frecuencia de gemelos según la cigosidad se corresponden con estudios de gemelos realizados en otros países, donde la frecuencia de gemelos dicigóticos varía hasta cinco veces en las diferentes poblaciones, desde 0,5 hasta más de 1 %, mientras que la frecuencia de monocigóticos constituye un 0,2 % de todos los nacimientos^{6,7}.

Los estudios de concordancia del cáncer en gemelos, como era de esperar, mostraron que la PCI fue mayor en Mz que en Dz. La base genética de la cigosidad consiste en que los gemelos monocigóticos, formados de la división de solo un óvulo fertilizado, tienen el mismo genoma, por lo tanto son genéticamente idénticos; por ello, el segundo gemelo Mz tiene más posibilidades de enfermar que el cogemelo Dz –que solo comparte el 50 % de los genes–, una vez que el primer hermano esté enfermo.

En la literatura consultada, los valores de concordancia para el par y para el caso índice resultan mayores en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, lo cual habla a favor del factor genético, ya que comparten el 100 % de los genes y parte del ambiente intrauterino, mientras que los dicigóticos se comportan como hermanos que comparten la mitad de sus genes^{2,8}.

Los resultados de la heredabilidad encontrada hacen suponer, de inicio, que el peso de la determinación genética para la enfermedad en la muestra es relativamente menor que la del ambiente, lo que debe considerarse con cautela, dada la composición de la muestra en tamaño y heterogeneidad.

El hecho de que no se demostrara mayor agregación familiar para el cáncer en Mz que en Dz, concuerda con lo esperado. La razón de tener antecedentes de la enfermedad en familiares no debe tener relación con ser Mz o Dz, pues son hechos independientes. Ahora bien, los genes que predisponen al cáncer en los individuos han sido analizados, y numerosos estudios en los últimos años arrojan luz al respecto. Así, encontramos que en los tipos de cáncer incluidos en esta muestra se ha considerado la participación genética específica. Estudios de cáncer de laringe han informado que el gen supresor de tumor P15 y la proteína Rb desempeñan una importante función en la génesis y desarrollo del carcinoma de células escamosas de laringe⁹. Además, se han encontrado concentraciones elevadas de proteoglicanos implicadas en la progresión maligna del tumor. Asimismo, se han descrito concentraciones elevadas de prostaglandinas (PG) en casi todos los tipos de tumores del estroma, así como el aumento y modificación de versican y decorina, que están relacionados con la agresividad de los tumores de células escamosas de la laringe. Se ha encontrado disminución del agregcan y un incremento de TGF-beta1 en células tumorales de carcinomas laríngeos invasivos, con incremento en la expresión de su ARNm¹⁰.

Por otro lado, en el cáncer de mama se describen alteraciones de los genes BRCA1 y BRCA2 asociadas a las formas hereditarias de cáncer de mama, que se consideran son del 5-10 %, y entre ellos, el 25 % está relacionado con alteraciones de los genes BRCA1 y BRCA2; otro 1 % se relaciona con síndromes genéticos¹¹⁻¹³.

Los estudios de ligamiento han permitido encontrar una asociación entre el marcador DS17S74 localizado en el cromosoma 17q21 y el rasgo del cáncer de mama hereditario, región que podría contener el gen BRCA1 involucrado en los mecanismos de control de la recombinación del cromosoma y en el mantenimiento de la integridad del genoma, ambas funciones relacionadas con fases específicas del ciclo celular¹⁴. El BRCA2, ligado al cromosoma 13, puede ser el responsable del 25-30 % de los casos de cáncer de mama¹⁵.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama para una mujer aumenta cuanto más parientes hembras se vean afectadas y más temprana sea la edad de aparición. Estudios recientes demuestran que el cáncer de mama desarrollado en edades tempranas (antes de los 50 años) se comporta como un gen dominante. Por el contrario, las familias con cáncer de mama en edades avanzadas no muestran ningún ligamiento con esas regiones. El desarrollo del cáncer de mama también parece estar asociado a múltiples mutaciones somáticas. Se han identificado algunas de ellas, que incluyen la amplificación de los oncogenes erb-B1, erb-B2, myc e int-2^{14,16}.

En el caso del adenocarcinoma de colon, se describen alteraciones de los patrones de PG y los GAG (glicosaminoglicanos) y concentraciones elevadas de versican y decorina, características de este tumor, así como un incremento del ácido urónico e idurónico en las cadenas asociadas. Los cromosomas afectados en el cáncer colorrectal son: 5p21, 17p13 y 18q21¹⁷.

Aunque no se pudo demostrar que la agregación familiar fuera mayor en gemelos concordantes que en los discordantes en nuestro estudio –lo cual debe estar en relación con las características de la muestra– se supone que si los dos hermanos tienen cáncer, en esas familias podría haber más genes mutados y se debía encontrar el factor de riesgo por parientes de primer grado enfermos, solo que por lo reducido de la muestra, efectos azarosos no permitieron mostrarlo, por lo que estudios en muestras de mayor tamaño serían deseables en el futuro, en función de la continuidad del registro de gemelos.

La OMS considera que de los 10 millones de pacientes que se diagnostican actualmente por año, tres millones enferman por el consumo del tabaco (pulmón, bucofaringe, vejiga y riñón), otros tres millones debido a una dieta inadecuada (estómago, colon, mama, próstata e hígado) y 1,5 millones por infecciones (estómago, cérvix, vejiga e hígado)¹⁸.

Puede entonces considerarse que, en la mayoría de los casos, el cáncer es una enfermedad multifactorial, en la que los factores genéticos y ambientales interactúan para iniciar la carcinogénesis, y la agregación familiar puede ser producto, entre otras causas, de estilos de vida o de exposiciones compartidas por los miembros de la familia. Son los factores ambientales y los estilos de vida los que, agregados a los genes predisponentes, impactan al fenotipo, y emerge así la enfermedad como resultado de los endofenotipos.

Summary

Objectives: A study was carried out in order to investigate the genetic participation in the origin of cancer, as well as, to find the concordance for this disease in twins. **Methods:** A transversal analytic study was made in 2009, Santa Clara, and the universe was obtained from the Cuban Register of Twins, it was constituted by 17 couples, in which at least, one of the members was affected due to cancer; a sample of 12 couples of twins was integrated, considering that they had at least, one member of the pair currently alive. Concordance for the pair and the index case was calculated; and the estimated of heritability was performed. It was considered as a risk factor the presence of family antecedents in first- grade relatives, and when it was proved that existed some risk, it was interpreted that the probability of making sick the monozygotic co- twin when they had some family antecedents, is higher than making sick the dizygotic one. In another analysis, with pairs of twins (concordants and discordants), it was interpreted that the presence of first-grade relatives affected, constitutes a risk for the co- twin being concordant. **Results:** Concordances for the pair and the index case were higher in monozygotic twins. The measured genetic component for the heritability was the 16 %, which didn't mean very high, but must be interpreted with precaution. The risk of making sick a monozygotic co-twin was the 33, 3 % and a dizygotic one was the 25 %.

Conclusions: The studies of twins constituted a way for clearing up the genetic component of cancer, and the most elevated concordances in monozygotic couples confirmed the interest of its contribution.

Referencias bibliográficas

1. Cáncer como patología [Internet]. Washington: Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos; 2002 [citado el 19 de enero de 2009]. Disponible en: http://es.geocities.com/mayte_23112002/sem/marcoteórico.htm
2. Lantigua Cruz A. Herencia multifactorial. En: Introducción a la genética médica. La Habana: Ecimed; 2006.p.199-215.
3. Longo DL. Estudio del paciente con cáncer. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hanser SL, Jamesen JL. Harrison Principios de Medicina Interna. 16 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. p. 487-93.
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana: Ecimed; 2007 [citado el 19 de enero de 2009]. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/servicios/estadísticos>
5. Thompson MW, Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genética de los trastornos con herencia compleja. En: Genética en medicina. 5ta ed. Barcelona: Masson SA; 2002. p. 337-50.
6. Jones E, Morris A. Ejemplo de enfermedad genética. Síndromes cancerígenos de origen genético. En: Lo esencial en célula y genética. 2da ed. Madrid: Harcourt Brace de España, SA, 2003. p.165-8.
7. Gordis L. Identificación de los factores genéticos y ambientales en la causalidad de la enfermedad. En: Epidemiología. 3ra ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 252-9.
8. Mueller RF, Young ID: Developmental Genetics. En: Emery AEH, Rimoin DL: Elements of Medical Genetics vol. I. 13th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 410-56.
9. Wen S, Wang B, Chen Y, Huang-Fu H, Lin Chuang E. The study on the expression of tumor-suppressor gene p15 and Rb in laryngeal squamous cell carcinomas Int J Biol Markers; 2003 Sep;17(9):543-4.
10. Skandalis SS, Theocharis AD, Theocharis DA, Papadas T, Vynios DH, Papageorgakopoulou N Matrix proteoglycans are markedly affected in advanced laryngeal squamous cell carcinoma. Biochim Biophys Acta. 2004 Jun 28;1689(2):152-61
11. Cáncer de mama [Internet]. Atlanta: Am Cancer Society; 2005 [citado el 20 de enero de 2009] Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/bmn/buscar.php?id=16729&duser=4&id.topic=17>
12. Rubio González T, Verdecia Jarque M. Asesoramiento genético en el cáncer de mama. Medisan [Internet]. 2006 [citado el 20 de enero de 2009];10(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bus.sld.cu/revistas/San/vol_10-1-06/san13106.htm
13. Márquez Aragonés A, Trujillo Vilchez R. Cáncer de mama hereditario [Internet]. Madrid: Medspain; 2008 [citado el 20 de enero de 2009] Disponible en: http://www.medspain.com/n6-sept08/cáncer_de_mama.htm
14. Hartour JW, Dean DC. RB functions in cell cycle regulation and apoptosis. Nat Cell. Biol 2000;2(4):65-7.
15. Hernández Ríos MA, Menéndez HM. Los genes supresores de tumores y el cáncer. Rev Cubana Oncol. 2001;17(1):65-71.
16. Felton-Edkenz ZA. Direct regulations of RNA polimerasa III, transcription by RB, P53 and C-Myc. Cell Cycle. 2003;2(3):181-4.
17. Theocharis AD. Human colon adenocarcinoma is associated with specific post-translational modifications of versican and decorin. Biochim Biophys Acta. 2002 Nov;1588(2):165-72.
18. Aguiar J, Bohn U, Aguiar D. Epidemiología y etiología del cáncer. En: Gómez Sancho M. Medicina paliativa en la cultura latina. Madrid: Aron; 2003. p. 71-80.

Recibido: 8 de septiembre de 2010

Aprobado: 5 de octubre de 2010