

## Alteraciones epigenéticas del gen EPCAM en síndrome de Lynch

### Epigenetic alterations of EPCAM gene in Lynch syndrome

Rogger Frias-Contreras <sup>1a</sup>, Luis Muñoz-Millán <sup>1a</sup>, César Ñique-Carbajal <sup>1b</sup>

Sr. Editor:

El cáncer colorrectal ocurre de forma esporádica en el 80 % de los casos, y en el 20 % restante la presentación sigue un modelo hereditario de tipo autosómico dominante <sup>(1,2)</sup>. Las mutaciones germinales en los genes APC y MLH1 predisponen al síndrome de Lynch (SL), un tipo de cáncer colorrectal hereditario cuya génesis son errores en los genes del sistema de reparación de ADN (MMR), produciendo inestabilidad de microsatélites y pérdida de expresión del gen MMR mutado. A la fecha se han identificado cinco genes que pertenecen a este sistema: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 y EPCAM <sup>(1,4)</sup>.

El gen EPCAM se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p21) junto al gen MSH2 y contiene varios sitios de escisión que son esenciales para su actividad biológica, así como para controlar la expresión de señales o proteínas. En tejidos sanos el producto del gen EPCAM se encuentra en la membrana basolateral, pero en los tejidos cancerosos esta proteína se distribuye homogéneamente en la superficie celular, así como también está implicado en la señalización intracelular, la migración, la proliferación y la diferenciación <sup>(5,6)</sup>.

Existen numerosos estudios que evidencian la asociación entre mutaciones del gen EPCAM y el silenciamiento del gen vecino MSH2. En EPCAM se han encontrado deleciones en los últimos exones donde se encuentra la señal de poliadenilación del ARN mensajero; la pérdida de esta señal elimina la terminación de la transcripción y se traduce en una elongación del transcrito de EPCAM en MSH2, creando una fusión entre los dos transcritos. En el SL una de las alteraciones epigenéticas asociadas a la deleción del gen EPCAM es la hipermetilación, una producción descontrolada y aberrante de grupos metilo (-CH3) en las citosinas presentes en los dinucleótidos CpG del genoma. Estos dinucleótidos se encuentran en zonas llamadas islas CpG y frecuentemente están en los promotores génicos, que son las regiones de los genes que inician la transcripción del ADN; en este caso, se verían afectado el promotor del gen MSH2, produciendo el silenciamiento de MSH2, y con ello una disminución de la expresión del gen e inhibición de su función como gen del sistema reparador de ADN <sup>(4,6,7)</sup> Como estas deleciones del 3' EPCAM se produce en la línea germinal, la epimutación de MSH2 es heredable. Este proceso molecular complejo se diagrama en la figura 1.

Además, un estudio realizado en Países Bajos y Alemania determinó que todas las deleciones del 3' EPCAM se originan a partir de eventos de recombinación mediados por repetición de Alu, y en 17 casos se encontraron regiones de microhomología alrededor de los puntos de ruptura, lo que sugiere una recombinación homóloga no alélica como el mecanismo más probable <sup>(8,9)</sup>.

En conclusión, las alteraciones epigenéticas del gen EPCAM afectan indirectamente al gen MSH2, la principal proteína del sistema MMR, evitando formar los heterodímeros funcionales con MSH3 y MSH6 y PMS2. Por lo tanto, es importante incluir una combinación de análisis genéticos y epigenéticos intergénicos para la identificación de las principales mutaciones en nuestras poblaciones, así como las

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Humana, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Lambayeque, Perú.

<sup>a</sup> Estudiante de Medicina.

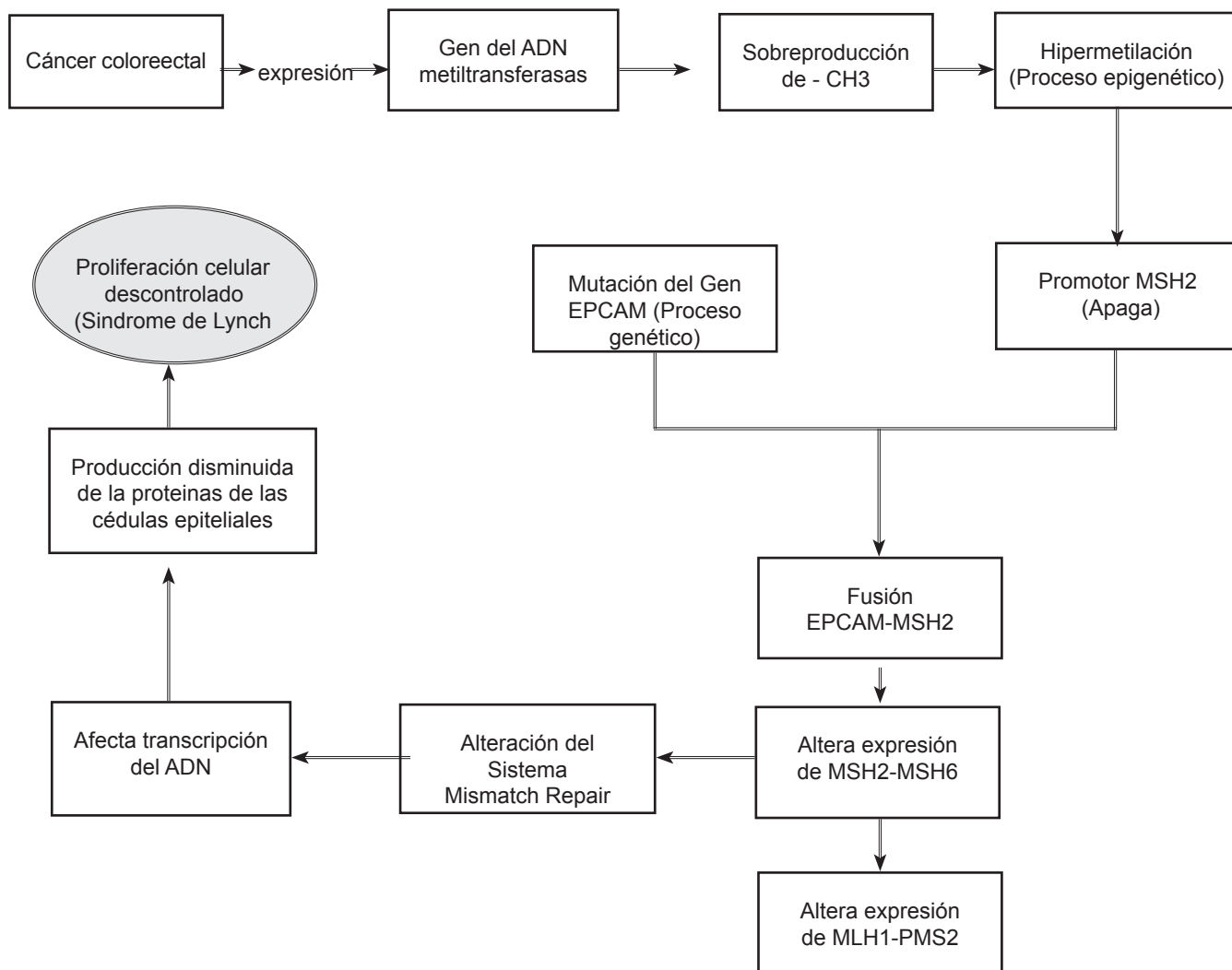
<sup>b</sup> Biólogo, Máster en Bioética.

**Correspondencia:** César Ñique Carbajal

**Correo:** cesarman2@hotmail.com  
<https://doi.org/10.37065/rem.v5i4.385>

modificaciones químicas (metilación, acetilación, etc.) asociadas a estos cambios; con la finalidad de tener un diagnóstico del síndrome de Lynch.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran no existir conflicto de intereses.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de alteraciones epigenéticas del gen EPCAM en el síndrome de Lynch.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011; 144(5): 646-74.
- Castro M, Barletta C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. Rev Gastroenterol Peru. 2018; 38(3):265-79.
- Ñique C. Aspectos genéticos en el cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico. Rev Exp Med. 2018; 4(3): 113-4.
- Guarinos C, Castillejo A, Barberá VM, Pérez-Carbonell L, Sánchez-Heras AB, Segura A, et al. Las supresiones de la línea germinal de EPCAM como causas del síndrome de Lynch en pacientes españoles. J Mol Diagn. 2010; 12(6): 765-70.
- Keller L, Werner S, Pantel K. Biology and clinical relevance of EPCAM. Cell Stress. 2019; 3(6): 165-80.
- Tutlewska K., Lubinski J. and Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome-literature review. Hered Cancer Clin Pract. 2013; 11 (1):9.
- Xicola R, Llor X. Defectos de la metilación del ADN en el cáncer colorrectal esporádico y hereditario. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35(7):480-7.
- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hoogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. Fam Cancer. 2013; 12 (2): 169-74.
- Kuiper RP, Vissers L, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. Hum Mutat. 2011; 32 (4): 407-14.

Revisión de pares: Recibido: 28-11-2019 Aceptado: 16-01-2020