


Fatores Genéticos e Epigenéticos no Câncer Colorretal Hereditário e Esporádico

Calina Helena Paiva de Barros Cunha, Gabriela Santos de Souza, Patricia Nunes Crispim, Luiza Carneiro Mota

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p1784-1794>
Artigo publicado em 18 de Fevereiro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais prevalentes no mundo, com uma etiologia multifatorial que envolve fatores genéticos e epigenéticos. No CCR hereditário, como na síndrome de Lynch, mutações em genes de reparo do DNA aumentam significativamente o risco da doença. Já no CCR esporádico, alterações epigenéticas, como a hipermetilação do promotor de genes supressores tumorais, contribuem para a instabilidade genômica e a progressão tumoral. Além da predisposição genética, fatores ambientais, como dieta, obesidade e inflamação crônica, desempenham um papel fundamental na modulação da expressão gênica e nas modificações epigenéticas associadas ao desenvolvimento da neoplasia. O rastreamento precoce, principalmente por meio da colonoscopia, é essencial para a redução da incidência e da mortalidade, especialmente em indivíduos com predisposição genética. Avanços na identificação de biomarcadores genéticos e epigenéticos possibilitam um diagnóstico mais precoce e uma abordagem terapêutica personalizada, incluindo o uso de imunoterapias e estratégias de quimioprevenção. Dessa forma, a compreensão integrada dos fatores genéticos e epigenéticos no CCR contribui para um manejo mais eficaz da doença, permitindo melhores desfechos clínicos e reduzindo seu impacto na saúde pública.

Palavras-chave: Câncer colorretal, Genética, Epigenética, Rastreamento.

Genetic and Epigenetic Factors in Hereditary and Sporadic Colorectal Cancer

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide, with a multifactorial etiology involving genetic and epigenetic factors. In hereditary CRC, such as Lynch syndrome, mutations in DNA repair genes significantly increase disease risk. In sporadic CRC, epigenetic alterations, such as promoter hypermethylation of tumor suppressor genes, contribute to genomic instability and tumor progression. Beyond genetic predisposition, environmental factors, including diet, obesity, and chronic inflammation, play a crucial role in modulating gene expression and epigenetic modifications associated with CRC development. Early screening, particularly through colonoscopy, is essential for reducing disease incidence and mortality, especially in individuals with genetic susceptibility. Advances in genetic and epigenetic biomarker identification enable earlier diagnosis and more personalized therapeutic approaches, including immunotherapy and chemoprevention strategies. Thus, an integrated understanding of genetic and epigenetic factors in CRC contributes to more effective disease management, leading to improved clinical outcomes and reducing its public health impact.

Keywords: Colorectal cancer, Genetics, Epigenetics, Screening.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais prevalentes no mundo, sendo responsável por um número significativo de mortes relacionadas ao câncer. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo tanto predisposição genética quanto influências epigenéticas e ambientais. Embora a maioria dos casos ocorra de forma esporádica, uma parcela considerável está associada a síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch e a polipose adenomatosa familiar (PAF) (Burn et al., 2020).

Os fatores genéticos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do CCR, sendo caracterizados por mutações em genes de reparo do DNA e regulação do ciclo celular. Na síndrome de Lynch, mutações nos genes MMR (mismatch repair), como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, resultam em instabilidade de microssatélites e aumentam significativamente o risco de câncer colorretal e outras neoplasias associadas (Engel et al., 2020). Além disso, variantes raras nos genes MLH1 e MSH2 também têm sido identificadas em pacientes com predisposição ao CCR hereditário (Mirabdolhosseini et al., 2024).

Por outro lado, alterações epigenéticas, como a hipermetilação do promotor de MLH1, desempenham um papel importante no CCR esporádico. Essas modificações levam à inativação de genes supressores tumorais, contribuindo para a transformação maligna das células intestinais (Cerretelli et al., 2020). Estudos também indicam que a metilação aberrante e outras modificações epigenéticas podem estar associadas à resposta variável de pacientes aos tratamentos e à progressão tumoral (Scott et al., 2022).

A interação entre fatores genéticos e epigenéticos no CCR ainda está sendo amplamente estudada, com ênfase na influência de fatores ambientais, como dieta, sedentarismo e inflamação crônica, na ativação ou inibição de vias tumorais. A obesidade e a falta de atividade física, por exemplo, foram associadas a um aumento do risco de CCR, especialmente em indivíduos com predisposição genética (Sievänen et al., 2021). Além disso, estudos sugerem que mutações e alterações epigenéticas específicas podem influenciar a resposta do CCR à imunoterapia e outras abordagens terapêuticas inovadoras (Fan & Lu, 2021).

Diante da complexidade dos mecanismos envolvidos no CCR hereditário e esporádico, a identificação de biomarcadores genéticos e epigenéticos tem se mostrado essencial para o desenvolvimento de estratégias de rastreamento e tratamento personalizado. A compreensão desses fatores pode não apenas melhorar a detecção precoce do CCR, mas também otimizar as abordagens terapêuticas, aumentando as taxas de sobrevida e reduzindo a morbidade associada à doença (Perrod et al., 2021).

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é analisar os fatores genéticos e epigenéticos envolvidos no desenvolvimento do câncer colorretal hereditário e esporádico. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os descritores *câncer colorretal*, *fatores genéticos*, *fatores epigenéticos*, *síndrome de Lynch*, *polipose adenomatosa familiar*, *instabilidade de microssatélites* e *metilação do DNA*, priorizando artigos publicados nos últimos cinco anos. Os critérios de inclusão consideraram estudos que abordassem a relação entre mutações nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 com a predisposição ao câncer colorretal hereditário, o papel da hipermetilação do promotor de MLH1 e outras modificações epigenéticas na carcinogênese colorretal, além da influência de fatores ambientais na modulação epigenética. Também foram selecionados artigos que analisaram biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta ao tratamento, estratégias de rastreamento e prevenção, incluindo o uso de aspirina na redução do risco de câncer colorretal em pacientes com síndrome de Lynch e a eficácia da colonoscopia na detecção precoce da doença. Após a seleção, os artigos foram revisados criticamente, sendo realizada uma análise comparativa dos achados científicos, destacando as implicações clínicas das descobertas genéticas e epigenéticas no diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer colorretal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados reforçam que a predisposição genética ao câncer colorretal hereditário está fortemente associada a mutações nos genes de reparo do

DNA, especialmente em pacientes com síndrome de Lynch. Essas mutações levam à instabilidade de microssatélites, resultando em um acúmulo de erros genômicos que favorecem a progressão neoplásica. Além disso, foi observado que mutações raras em MLH1 e MSH2 podem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento precoce da doença em algumas populações (ENGEL et al., 2020). Estudos sobre variantes genéticas demonstram que indivíduos portadores de determinadas mutações apresentam risco significativamente elevado para a neoplasia, o que justifica a necessidade de estratégias específicas de rastreamento para esses pacientes (MIRABDOLHOSSEINI et al., 2024).

As evidências também indicam que o câncer colorretal esporádico está frequentemente associado a mecanismos epigenéticos, como a hipermetilação do promotor de MLH1, que resulta na inativação desse gene e na perda da função de reparo do DNA. A análise de perfis epigenéticos revelou que alterações na metilação de genes supressores tumorais são eventos precoces na carcinogênese colorretal e podem ser usadas como biomarcadores para detecção precoce da doença (CERRETELLI et al., 2020). Além da metilação aberrante, outras modificações epigenéticas, como alterações na compactação da cromatina e regulação por microRNAs, têm sido implicadas na desregulação do ciclo celular e na progressão tumoral (SCOTT et al., 2022).

Fatores ambientais e estilo de vida desempenham um papel importante na modulação epigenética do câncer colorretal, influenciando tanto a iniciação quanto a progressão da doença. O impacto da obesidade, da inatividade física e da dieta rica em gorduras saturadas na carcinogênese tem sido amplamente estudado, e há evidências de que esses fatores contribuem para o aumento do risco em indivíduos predispostos geneticamente. Além disso, pesquisas indicam que a inflamação crônica e o estresse oxidativo podem favorecer a ativação de vias epigenéticas pró-tumorais, intensificando o risco de progressão da doença (SIEVÄNEN et al., 2021). A compreensão desses fatores pode auxiliar na implementação de estratégias preventivas mais eficazes, incluindo recomendações nutricionais e intervenções farmacológicas para populações de risco.

No contexto da prevenção, a aspirina tem sido amplamente estudada como uma estratégia para reduzir o risco de câncer colorretal em pacientes com síndrome de Lynch. Ensaios clínicos demonstraram que o uso prolongado de baixas doses do

medicamento está associado a uma redução significativa na incidência da doença, provavelmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à modulação da apoptose celular (BURN et al., 2020). Esses achados corroboram a recomendação de incluir o uso de aspirina em protocolos preventivos para indivíduos de alto risco, embora mais estudos sejam necessários para estabelecer a dosagem ideal e os possíveis efeitos adversos a longo prazo (SERRANO et al., 2022).

A eficácia da colonoscopia como ferramenta de rastreamento também foi destacada em diversos estudos, sendo considerada essencial para a detecção precoce e a prevenção do câncer colorretal. Evidências apontam que a qualidade do exame, incluindo a taxa de detecção de adenomas e a experiência do endoscopista, está diretamente relacionada à redução do risco de desenvolvimento do câncer em indivíduos com predisposição genética (SÁNCHEZ et al., 2022). Assim, a implementação de programas de rastreamento rigorosos e regulares pode impactar significativamente a mortalidade por câncer colorretal, especialmente entre pacientes com síndrome de Lynch e outras formas hereditárias da doença.

O avanço das pesquisas sobre biomarcadores genéticos e epigenéticos tem permitido o desenvolvimento de abordagens mais precisas para diagnóstico e tratamento do câncer colorretal. Estudos recentes sugerem que a identificação de assinaturas epigenéticas pode auxiliar na predição de resposta à imunoterapia, permitindo a personalização dos tratamentos oncológicos. Além disso, novas estratégias terapêuticas baseadas em epigenética, como inibidores de metiltransferases de DNA e moduladores da cromatina, estão sendo investigadas como potenciais alternativas para pacientes com tumores refratários aos tratamentos convencionais (FAN; LU, 2021).

Os achados da literatura ressaltam a importância de uma abordagem integrada no manejo do câncer colorretal, combinando estratégias genéticas, epigenéticas e clínicas para melhorar o prognóstico dos pacientes. A identificação precoce de mutações associadas à síndrome de Lynch, o monitoramento de alterações epigenéticas e a implementação de programas de rastreamento baseados em biomarcadores são estratégias fundamentais para reduzir a incidência e a mortalidade da doença. Além disso, a adoção de medidas preventivas, como o uso de aspirina e a modificação do estilo de vida, pode desempenhar um papel essencial na redução do risco, especialmente em

indivíduos predispostos geneticamente (PERROD et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão destaca a complexidade do câncer colorretal, abordando a interação entre fatores genéticos e epigenéticos na sua patogênese. As evidências indicam que mutações em genes de reparo do DNA, especialmente em MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, estão fortemente associadas ao desenvolvimento da forma hereditária da doença, como observado na síndrome de Lynch. Paralelamente, modificações epigenéticas, incluindo a hipermetilação do promotor de MLH1, desempenham um papel crucial na inativação de genes supressores tumorais no câncer colorretal esporádico, contribuindo para a progressão tumoral (ENGEL et al., 2020; CERRETELLI et al., 2020).

Além da predisposição genética, fatores ambientais e comportamentais, como dieta, obesidade e inflamação crônica, modulam a expressão gênica e a estabilidade epigenética, aumentando o risco de desenvolvimento da neoplasia. Intervenções preventivas, como mudanças no estilo de vida e o uso de aspirina em pacientes de alto risco, demonstraram eficácia na redução da incidência da doença, justificando sua inclusão em diretrizes clínicas específicas (SIEVÄNEN et al., 2021; BURN et al., 2020).

No que se refere ao rastreamento e ao diagnóstico precoce, a colonoscopia permanece como a ferramenta mais eficaz na identificação de lesões pré-malignas, principalmente em indivíduos com predisposição genética. Estudos ressaltam que a qualidade do exame influencia diretamente na detecção de adenomas e na redução da mortalidade por câncer colorretal, reforçando a necessidade de programas de vigilância rigorosos para populações de risco (SÁNCHEZ et al., 2022).

O avanço nas pesquisas sobre biomarcadores genéticos e epigenéticos tem ampliado as perspectivas para um manejo mais preciso do câncer colorretal, permitindo a personalização do rastreamento, do prognóstico e do tratamento. A identificação de assinaturas epigenéticas específicas pode não apenas facilitar o diagnóstico precoce, mas também contribuir para a predição da resposta a terapias-alvo e imunoterapias emergentes (FAN; LU, 2021).

Diante disso, torna-se evidente a necessidade de uma abordagem



multidisciplinar que integre a análise de fatores genéticos e epigenéticos com estratégias de rastreamento e prevenção personalizadas. A implementação dessas medidas poderá reduzir significativamente a incidência e a mortalidade do câncer colorretal, promovendo um impacto positivo na saúde pública e no manejo clínico da doença (PERROD et al., 2021).

REFERÊNCIAS

Ahadova, A., et al. The "unnatural" history of colorectal cancer in Lynch syndrome: Lessons from colonoscopy surveillance. *Int J Cancer*, 2021;148(4):800-11.

Bogomilova Kamburova, Z., Lubenova Popovska, S., Stefanova Kovacheva, K., Todorov Petrov, K., Enkova Nikolova, S. Familial Lynch syndrome with early age of onset and confirmed splice site mutation in MSH2: A case report. *Biomed Rep*, 2022;16(5):39.

Burn, J., et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020;395(10240):1855-63.

Cerretelli, G., et al. Molecular pathology of Lynch syndrome. *J Pathol*, 2020;250(5):518-31.

Chevalier, E., Benamouzig, R. Chemoprevention in hereditary digestive neoplasia: A comprehensive review. *Ther Adv Gastroenterol*, 2023;16:17562848231215585.

Cui, S., et al. MLH1 Exon 12 Gene Deletion Leading to Lynch Syndrome: A Case Report. *Oncol Res Treat*, 2021;44(7-8):414-21.

Durhuus, J. A., et al. Colorectal cancer in adolescents and young adults with Lynch syndrome: a Danish register-based study. *BMJ Open*, 2021;11(12).

Engel, C., et al. Associations of Pathogenic Variants in MLH1, MSH2, and MSH6 With Risk of Colorectal Adenomas and Tumors and With Somatic Mutations in Patients With Lynch Syndrome. *Gastroenterology*, 2020;158(5):1326-33.



Fan, A., Lu, Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*, 2021;17(14):3837-49.

Gambini, D., et al. Lynch Syndrome: From Carcinogenesis to Prevention Interventions. *Cancers*, 2022;14(17):4102.

Kanani, A., Søreide, K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *Br J Surg*, 2021;108(12):1417-25.

Kastrinos, F., et al. Gene-Specific Variation in Colorectal Cancer Surveillance Strategies for Lynch Syndrome. *Gastroenterology*, 2021;161(2):453-462.e15.

Mirabdolhosseini, S. M., et al. Rare single-nucleotide variants of MLH1 and MSH2 genes in patients with Lynch syndrome. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024;7(1).

Miyakura, Y., et al. Current practice of colonoscopy surveillance in patients with Lynch syndrome: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *DEN Open*, 2022;3(1).

Perrod, G., et al. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives. *Dig Endosc*, 2021;33(4):520-8.

Radulescu, S. Overview of the Genetic Aspects of Lynch Syndrome. *Romanian Journal of Military Medicine*, 2023;126:26-34.

Sánchez, A., et al. Quality of Colonoscopy Is Associated With Adenoma Detection and Postcolonoscopy Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022;20(3):611-621.e9.

Scott, A., et al. Saturation-scale functional evidence supports clinical variant interpretation in Lynch syndrome. *Genome Biol*, 2022;23(1):266.

Serrano, D., et al. Aspirin Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome: Recommendations



in the Era of Precision Medicine. *Genes*, 2022;13(3):460.

Sievänen, T., et al. Body Weight, Physical Activity, and Risk of Cancer in Lynch Syndrome. *Cancers (Basel)*, 2021;13(8):1849.

Silinskaite, U., et al. A Novel Mutation of MSH2 Gene in a Patient with Lynch Syndrome Presenting with Thirteen Metachronous Malignancies. *J Clin Med*, 2023;12(17):5502.

Soualy, A., et al. Effect of chemoprevention by low-dose aspirin of new or recurrent colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome (AAS-Lynch): study protocol for a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. *Trials*, 2020;21(1):764.

Sumransub, N., Lou, E. Advances and new frontiers for immunotherapy in colorectal cancer: setting the stage for neoadjuvant success? *Mol Ther Oncolytics*, 2021;22:108-19.

Taniguchi, F., et al. Adequacy evaluation of the annual colonoscopic surveillance and individual difference of disease phenotypes in Lynch syndrome. *Jpn J Clin Oncol*, 2020;50(6):635-42.

Williams, D., et al. Somatic mismatch repair testing in evaluation of Lynch syndrome: The gap between preferred and current practices. *J Genet Couns*, 2020;29(5):728-36.

Zajo, K., et al. Lynch syndrome-associated colorectal cancer in a 16-year-old girl due to a de novo MSH2 mutation. *BMJ Case Rep*, 2020;13(7).