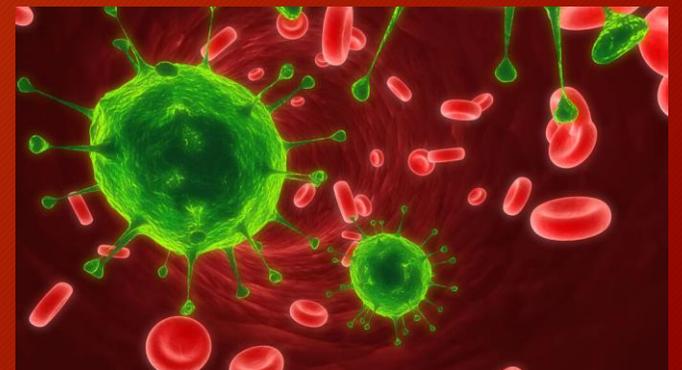


# Genética y cáncer

Dr Samuel Esau Fonseca Fierro

SEAN FELICES SIEMPRE !!!

- Afecta a más de la tercera parte de la población, es la causa de más del 20% de todos los fallecimientos
- El cáncer es una enfermedad invariablemente mortal si no se trata.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano son clave, y la identificación de las personas con aumento en el riesgo de cáncer antes de que lo sufran es un objetivo importante de la investigación sobre esta enfermedad



- El cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética.
- El cáncer no es una sola enfermedad sino más bien un término utilizado para describir las formas más agresivas de neoplasia, un proceso patológico caracterizado por la proliferación celular incontrolada con aparición de una masa (tumor).

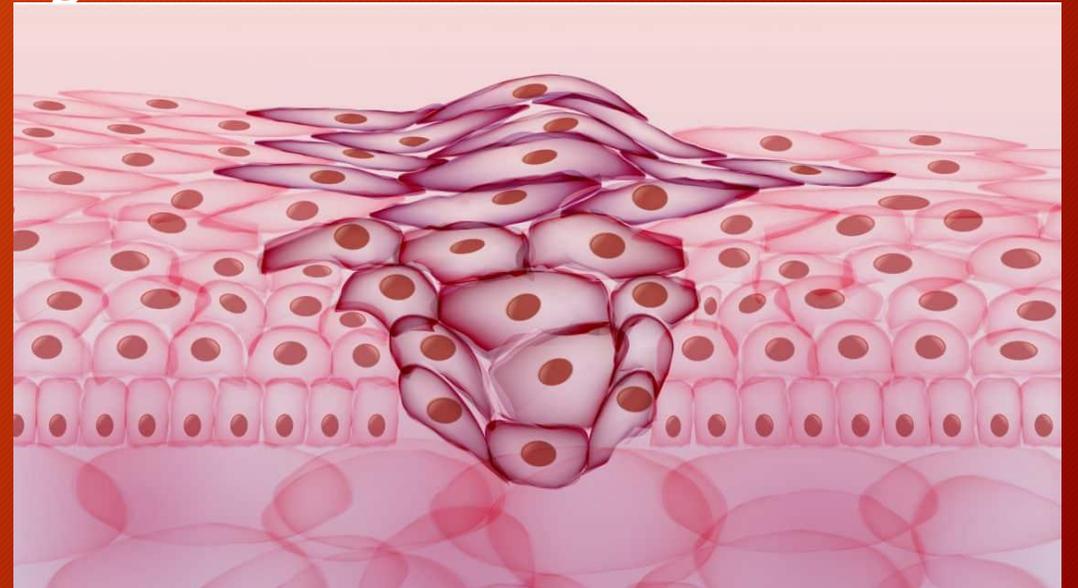


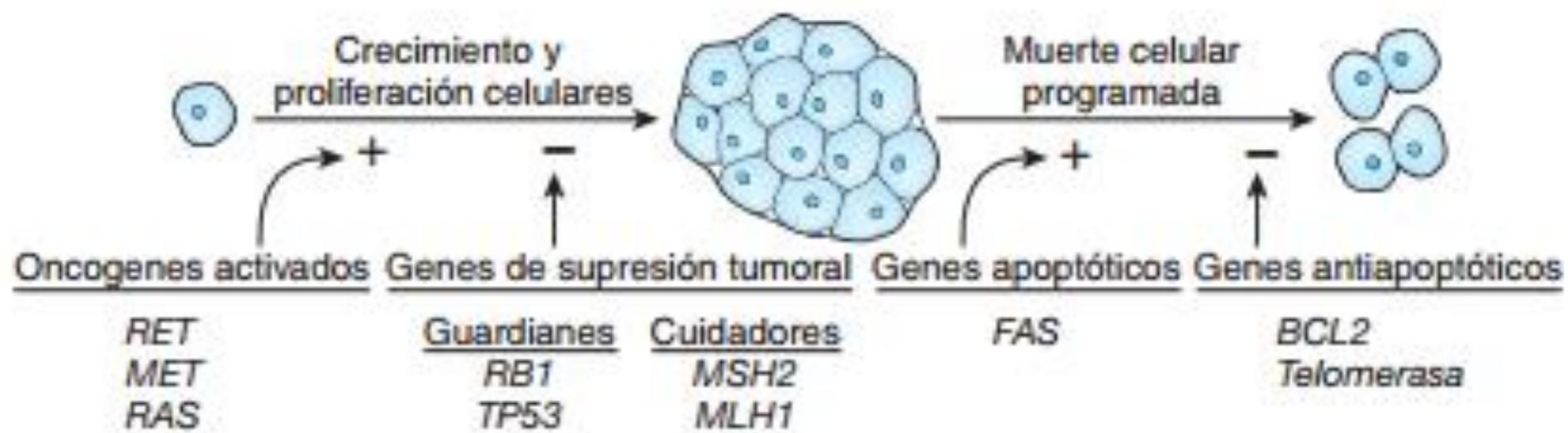
- Para que un tumor sea un cáncer, también debe ser maligno, lo que significa que su crecimiento deja de estar controlado y que el propio tumor puede progresar mediante la infiltración de los tejidos adyacentes, la diseminación (metástasis) hacia zonas más alejadas o ambos mecanismos
- Los tumores que no infiltran ni metastatizan no son cancerosos sino que se denominan tumores benignos



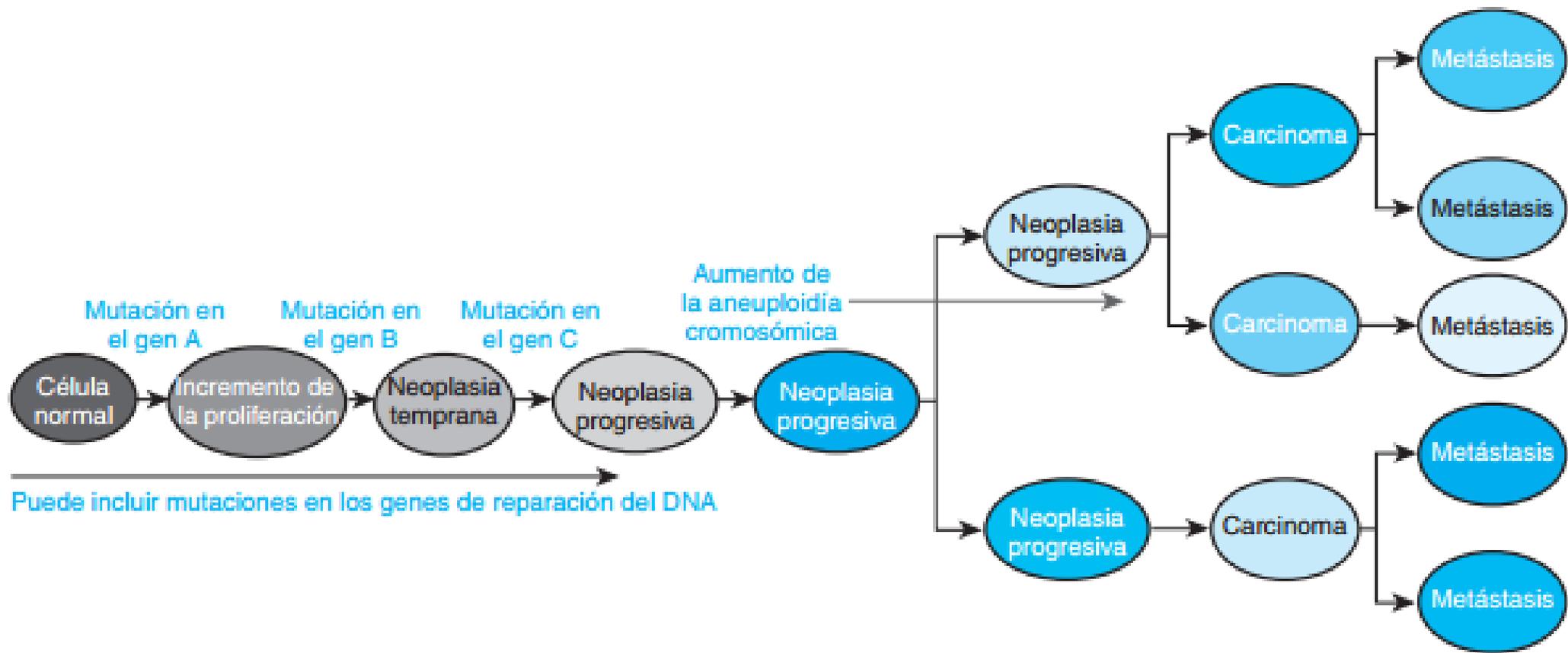
# BASES GENETICAS

- La neoplasia es una acumulación anómala de células que tiene lugar debido a un desequilibrio entre la proliferación y la eliminación celulares
- El desarrollo del cáncer (oncogénesis) se debe a mutaciones en uno o más del elevado número de genes que regulan el crecimiento celular y la muerte celular programada





- Síndrome de cáncer hereditario, la mutación inicial que da lugar a la neoplasia se hereda a través de la línea de células germinales y, por tanto, ya existe en todas las células del cuerpo.
- Sin embargo, la mayor parte de los cánceres es de tipo esporádico debido a que las mutaciones afectan a una única célula somática que, después, se divide y da lugar al cáncer propiamente dicho

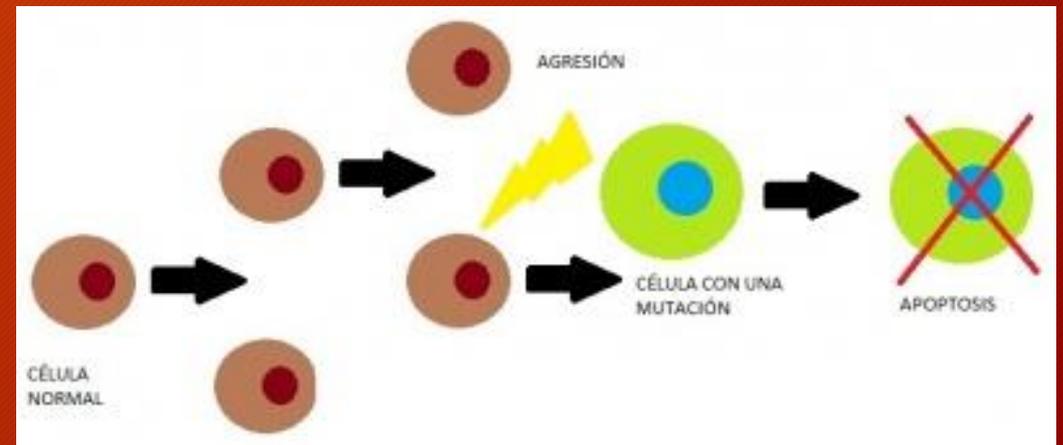


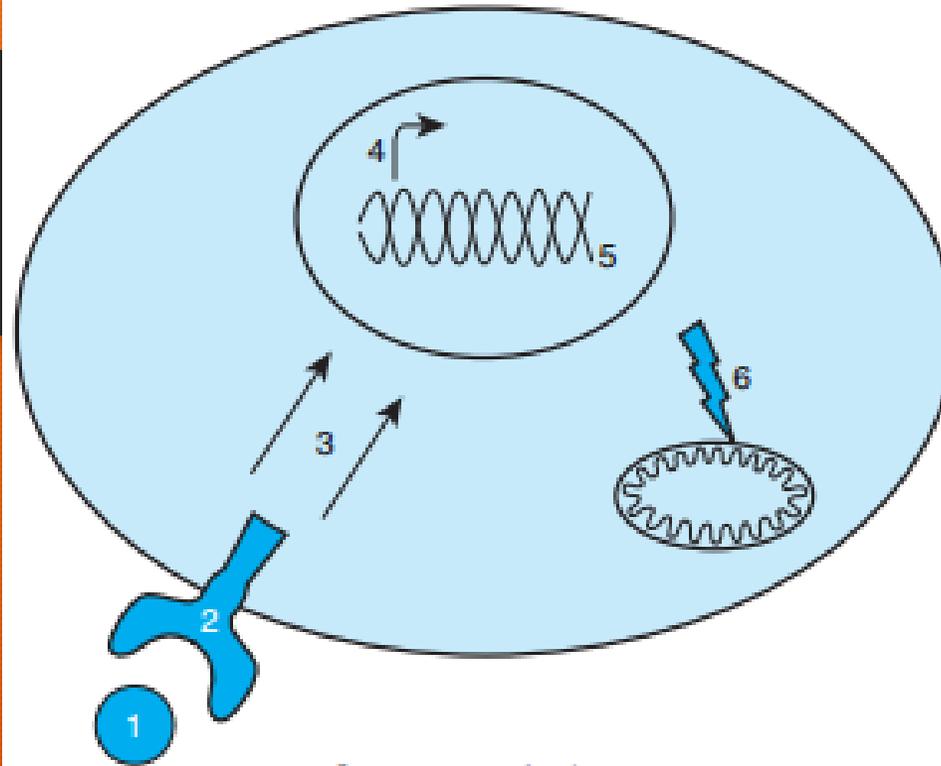
# Oncogenes

- Un oncogén es un gen mutante cuya función o expresión alteradas dan lugar a una estimulación patológica de la división y la proliferación celulares.
- La mutación puede ser una mutación de ganancia de función en la secuencia de codificación del oncogén en sí mismo, una mutación en sus elementos reguladores o un incremento en el número de copias en su genoma, todo lo cual da lugar a la pérdida de regulación de la función heterocrónica o ectópica del producto del oncogén

Efecto dominante a nivel celular

- Los oncogenes activados codifican proteínas que actúan en muchas etapas del mecanismo que controla el crecimiento celular, incluyendo factores de crecimiento que estimulan la división celular, receptores y proteínas citoplásmicas que realizan la transducción de estas señales, factores de transcripción que responden a las señales transducidas y proteínas que contrarrestan la muerte celular programada (apoptosis).





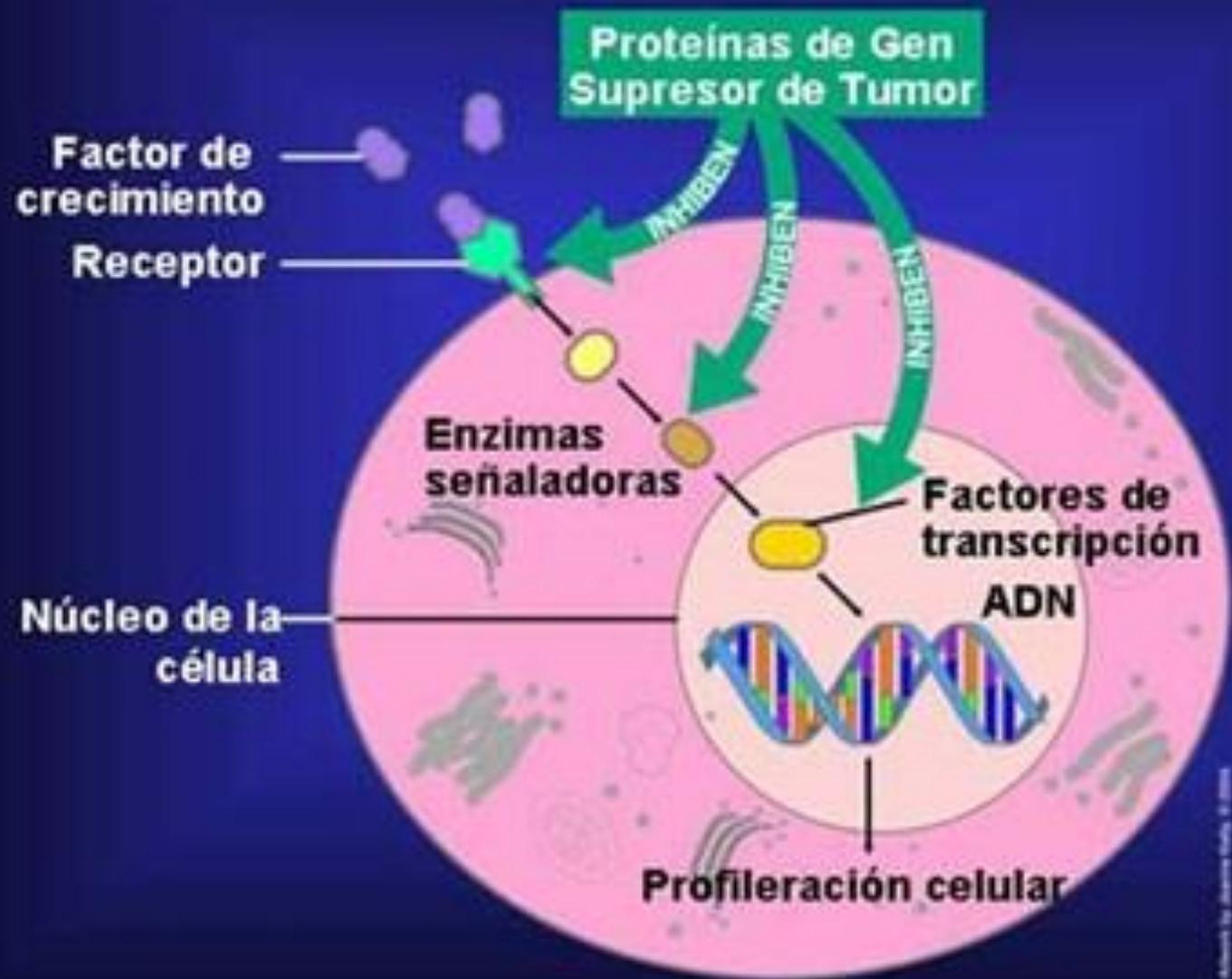
#### Oncogenes activados

<u>Clase</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Tipos de cáncer</u>
1. Factores de crecimiento	Sis	Glioma
2. Receptor de la tirosincinasa	Ret	Adenomatosis endocrina múltiple 2
3. Tirosina quinasa citoplásmica	Abl	Leucemia mieloide crónica
Señal de proteínas G	K-Ras2	Cáncer pancreático
Fosfoinositida 3-cinasa	PTEN	Cáncer mamario, glioma
4. Factores de transcripción	Myc	Linfoma de Burkitt
5. Telomerasa	Telomerasa	Cáncer mamario, glioma
6. Proteínas antiapoptóticas	Bcl2	Leucemia mieloide crónica

# Genes de supresión tumoral

- Al tiempo que las proteínas codificadas por los oncogenes estimulan el cáncer, el efecto de las mutaciones en los genes de supresión tumoral (TSG, tumor-suppressor genes) sobre los tumores malignos se produce a través de un mecanismo diferente, es decir, a través de la pérdida de la función de ambos alelos del gen

# Los Genes Supresores de Tumor Actúan Como un Pedal de Freno



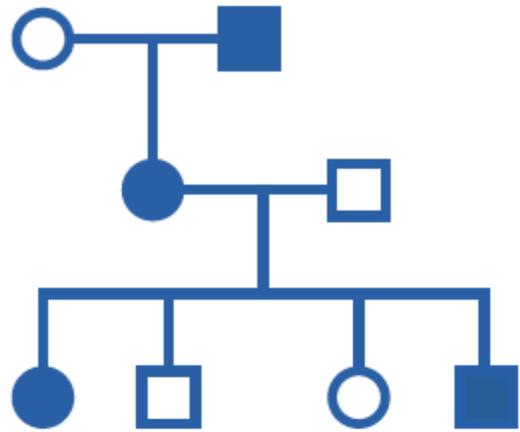
Source: American Society of Human Genetics

- Dan lugar a una supresión real de los tumores mediante la regulación del ciclo celular o a través de la inhibición del crecimiento por los contactos célula-célula
- Son genes <guardianes>> debido a que regulan directamente el crecimiento celular. Hay otros TSG, los «cuidadores» o de mantenimiento, que están implicados en la reparación de las alteraciones del DNA y en el mantenimiento de la integridad genómica.

# Hipótesis de la generación de cáncer

- La existencia de mutaciones en los TSG con aparición de cáncer fue propuesta originalmente en el decenio de 1960 para explicar el hecho de que algunos tumores pueden aparecer en formas hereditaria y esporádica.

# HEREDITARIO



Mutación germinal

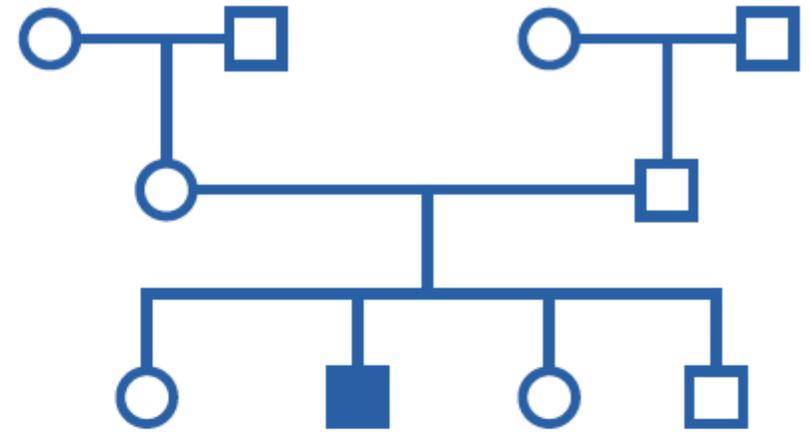


Mutación somática



TUMOR

# ESPORÁDICO



Gen normal



Mutación somática



Mutación somática

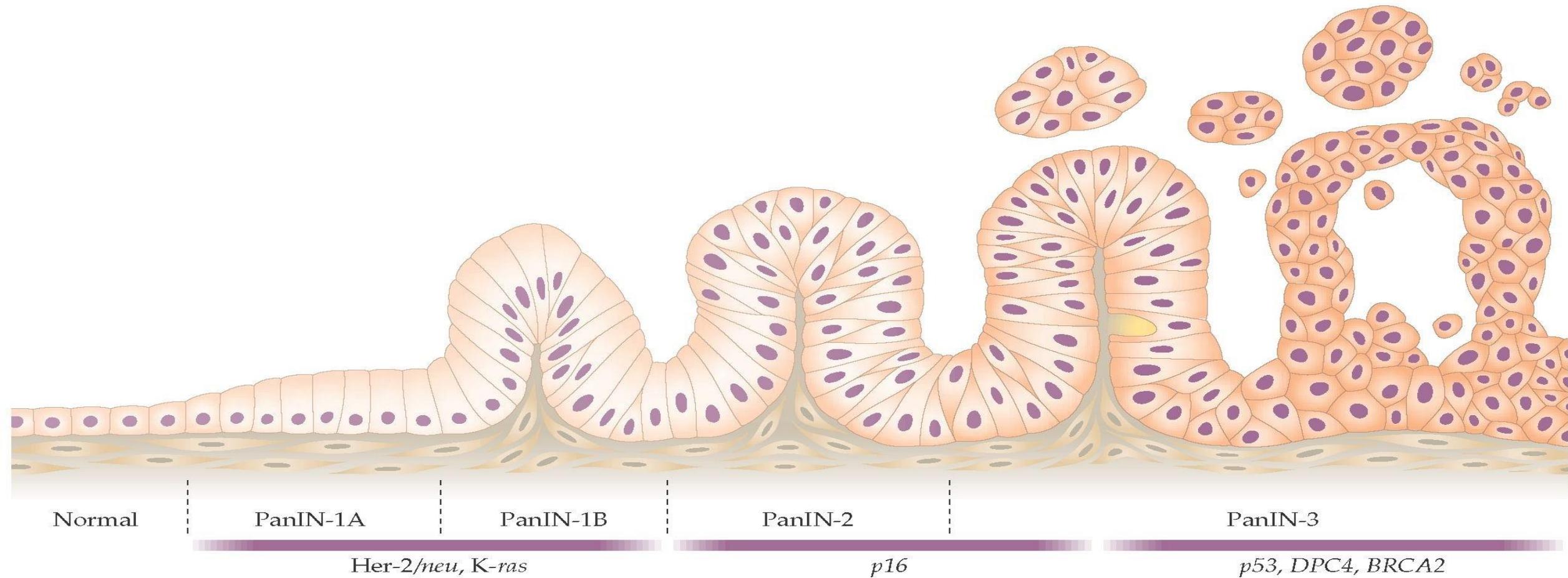


TUMOR

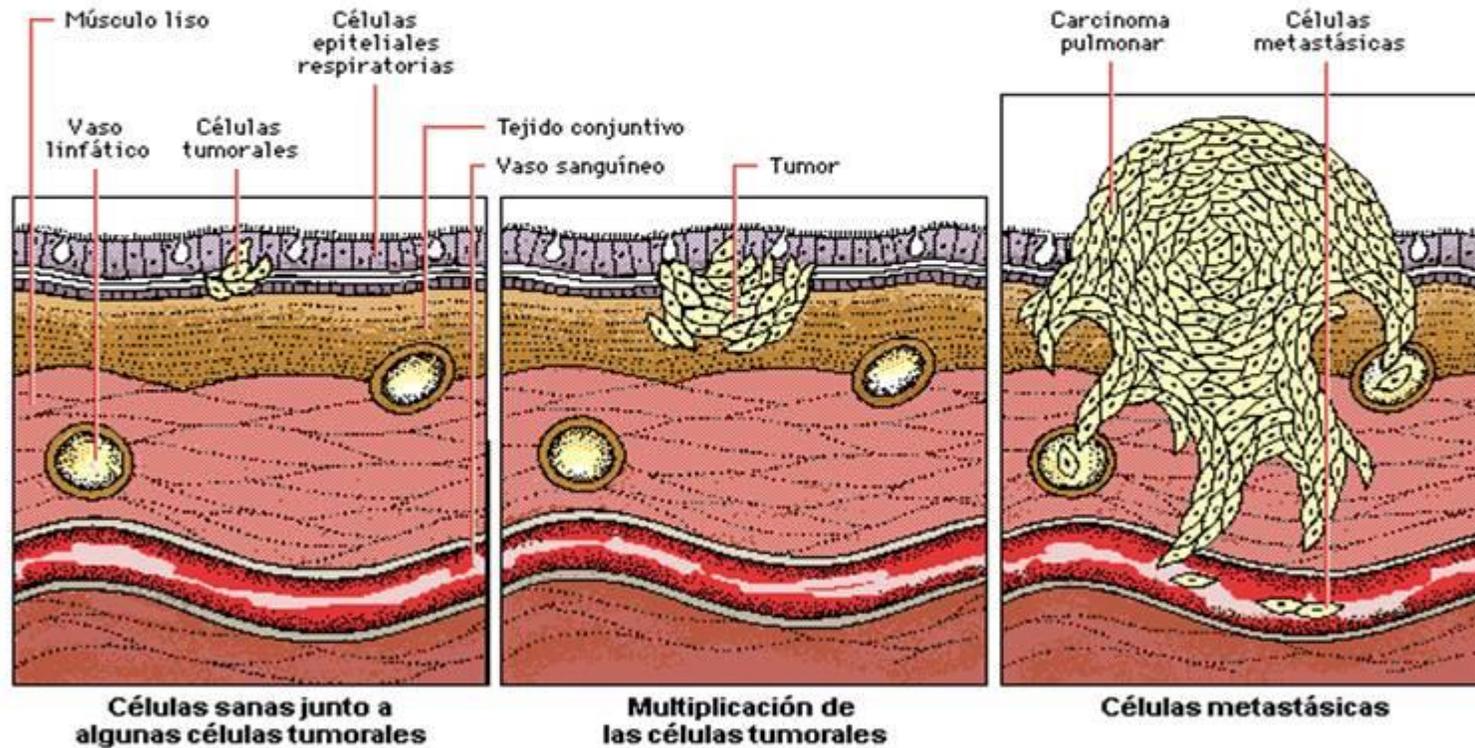
- El segundo evento es con mayor frecuencia una mutación somática, aunque en algunas células neoplásicas también se ha observado una pérdida de función sin mutación, tal como ocurre en las situaciones de silenciamiento transcripcional

Gen	Producto génico y posible función	Familiares	Esporádicos
<b>Guardianes (<i>gatekeepers</i>)</b>			
<i>RB1</i>	p110 Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma	Retinoblastoma, carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma mamario
<i>TP53</i>	p53 Regulación del ciclo celular	Síndrome de Li-Fraumeni	Cáncer pulmonar, cáncer mamario, otros muchos
<i>DCC</i>	Receptor Dcc Disminuye la supervivencia celular en ausencia de señales de supervivencia procedentes de sus ligandos para la netrina ( <i>netrin</i> )	Ninguno conocido	Cáncer colorrectal
<i>VHL</i>	Vhl Forma parte de un complejo de destrucción citoplásmica con APC, que normalmente inhibe la inducción del crecimiento de los vasos sanguíneos en presencia de oxígeno	Síndrome de von Hippel-Lindau	Carcinoma renal de células claras
<b>Cuidadores (<i>caretakers</i>)</b>			
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brca1, Brca2 Reparación cromosómica en respuesta a fragmentaciones en el DNA bicatenario	Cáncer mamario y ovárico familiar	Cáncer mamario, cáncer ovárico
<i>MLH1, MSH2</i>	Mlh1, Msh2 Reparación de incorrecciones en el emparejamiento de nucleótidos entre las cadenas de DNA	Cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis	Cáncer colorrectal

# Progresión tumoral



# Mecanismos de progresión tumoral.



# Cáncer y ambiente



- los agentes ambientales actúan como mutágenos que dan lugar a mutaciones somáticas; a su vez, las mutaciones somáticas son responsables de la carcinogénesis.
- RADIACIÓN
- CARCINOGENOS QUIMICOS (tabaco)
  - La enzima aril hidrocarburo hidroxilasa (AHH, aryl hydrocarbon hydroxylase) es una proteína inducible implicada en el metabolismo de los hidrocarburos policíclicos, tal como los que existen en el humo de los cigarrillos. La AHH convierte los hidrocarburos en una forma epóxido que se puede eliminar fácilmente del organismo pero que también es carcinógena.