

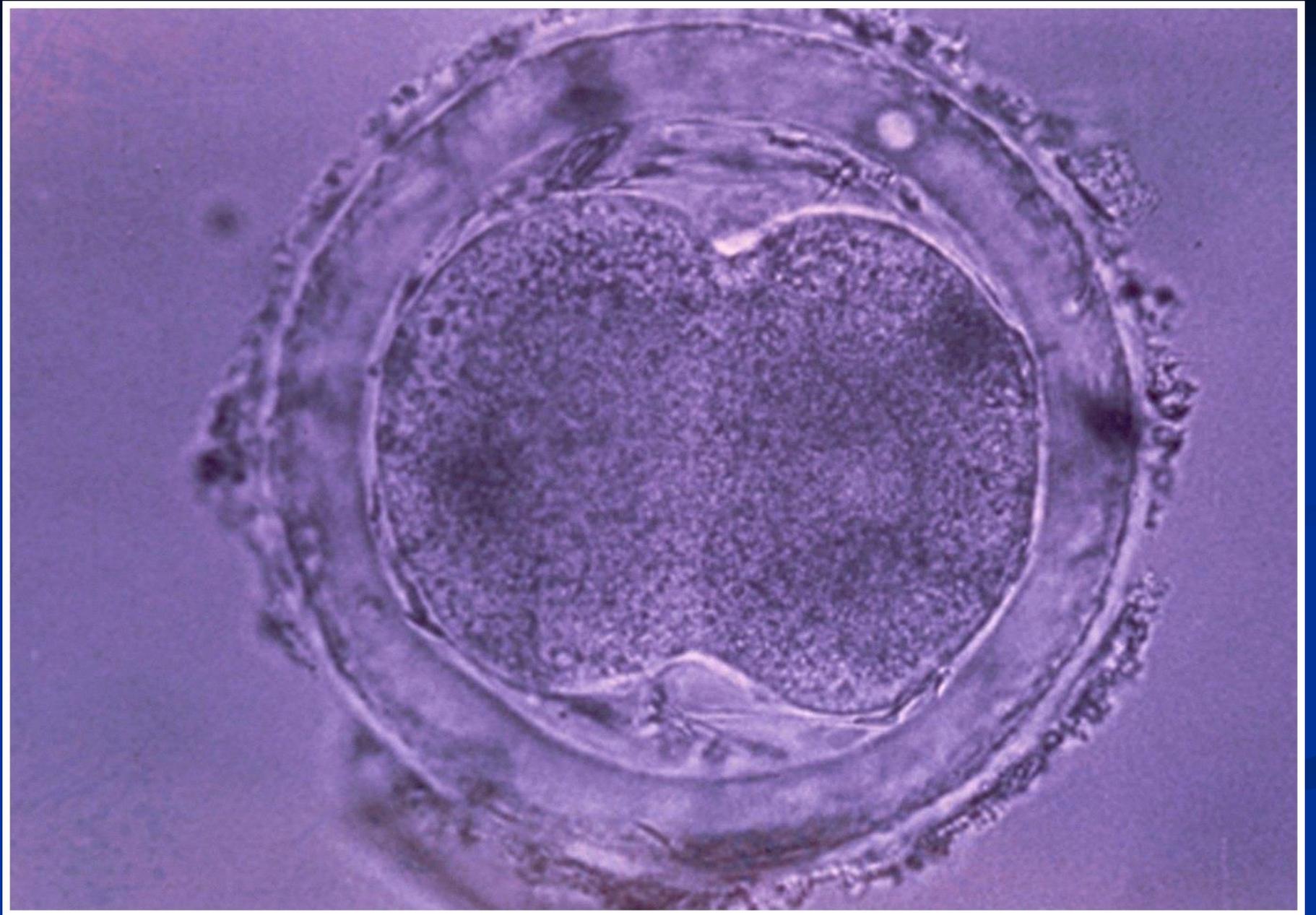
Genética del Cáncer

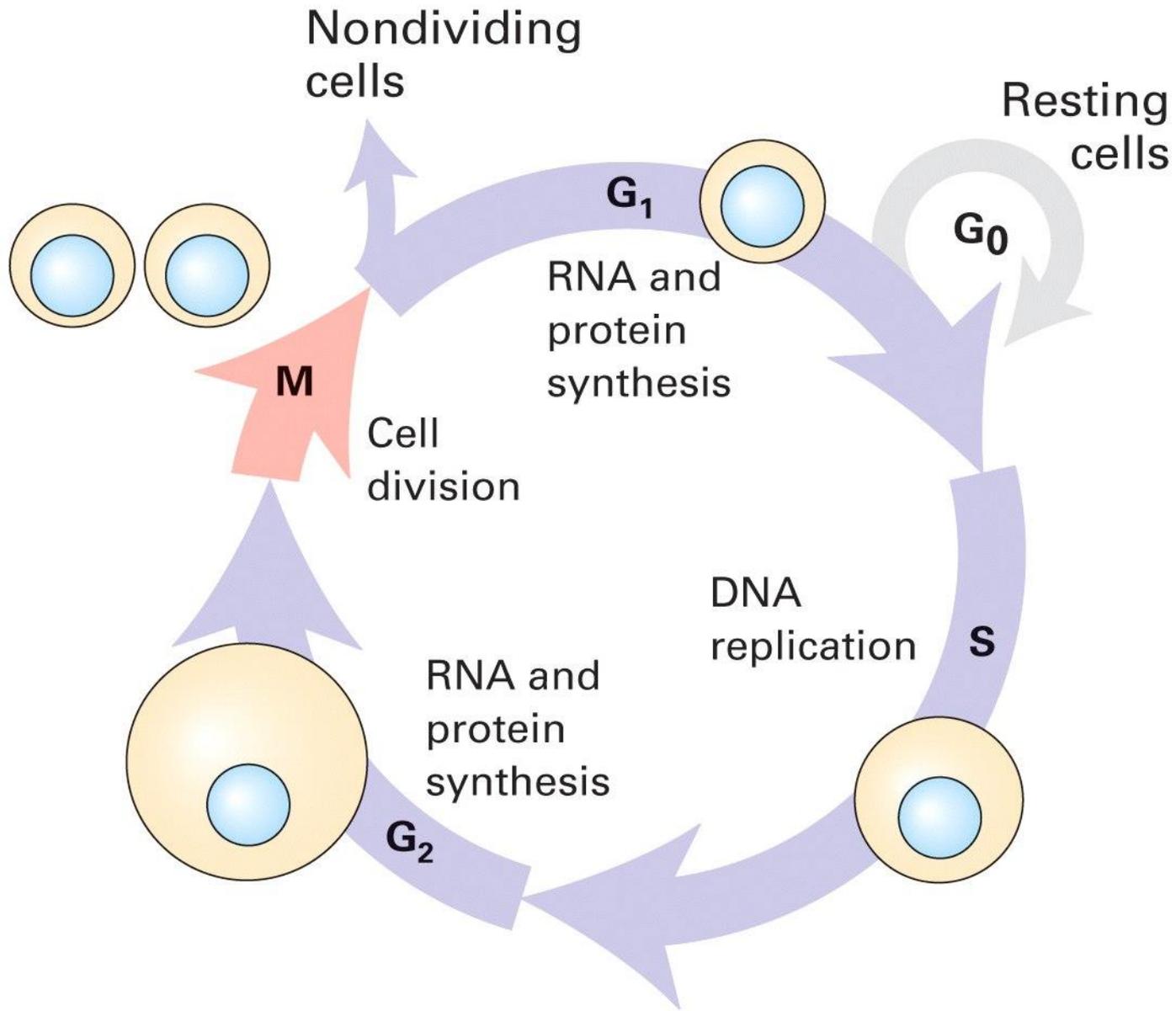
Agenda

- Células tumorales e inicio del cáncer
- Bases genéticas del cáncer
- Mutaciones en protooncogenes
- Mutaciones en genes supresores
- Papel de los carcinógenos y reparación del ADN en el cáncer.
- Preguntas y Comentarios

Células tumorales e inicio del cáncer

- Los cambios genéticos que subyacen a la oncogénesis alteran varias propiedades fundamentales en las células.
- Evadir controles de crecimiento normal
- Impulso para proliferar
- Cambios de adhesión a células vecinas
- Inmortalidad
- Invasión y metástasis





Células tumorales inicio del cáncer

- Se requiere que las células estén en división
- Que las nuevas mutaciones se hereden a sus células hijas.
- Alteración de los mecanismos apoptóticos
- Se genere la formación de vasos de irrigación.
- Generarse una clona invasiva

Bases Genéticas del Cáncer

Las mutaciones en protooncogenes
que generan oncogenes

Oncogén

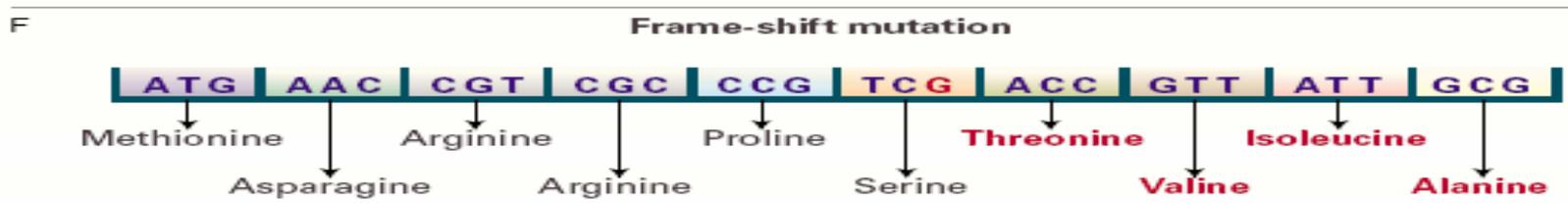
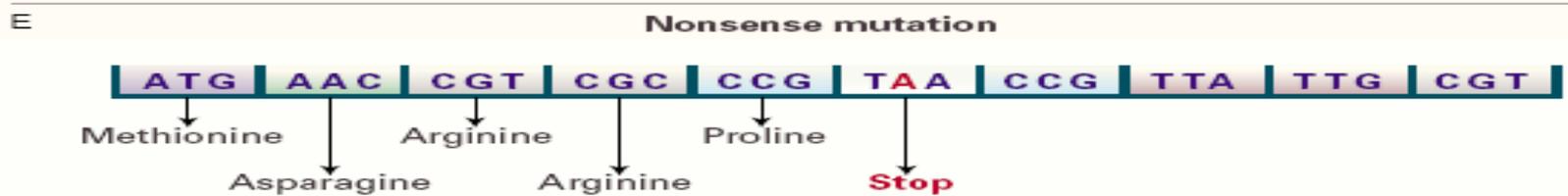
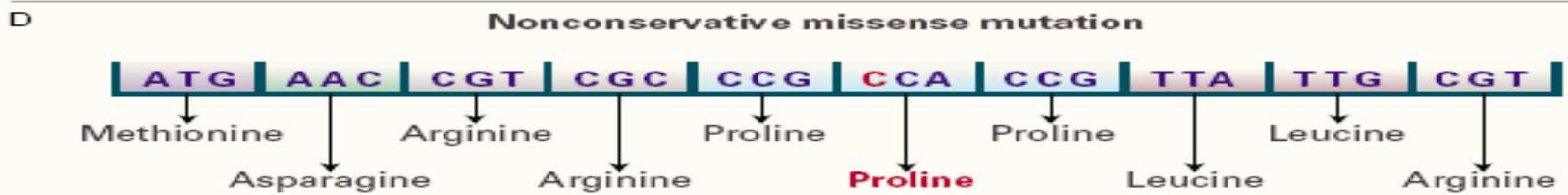
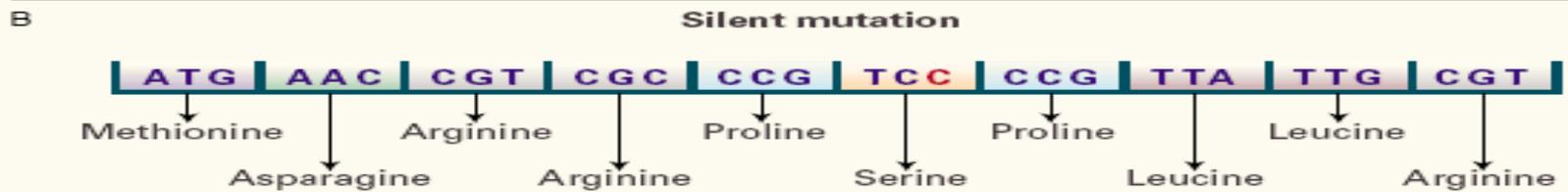
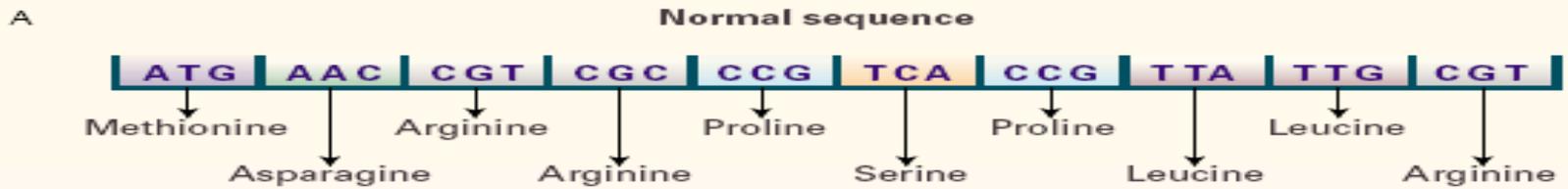
- Es cualquier gen que codifica una proteína capaz de transformar células en cultivo o inducir cáncer en los animales.
- De los numerosos oncogenes conocidos, en su mayoría derivan de genes celulares normales (protooncogenes)
- Por lo general los protooncogenes codifican moléculas estimulantes del crecimiento y sus receptores, proteínas antiapoptóticas y factores de transcripción.

Oncogén

- La conversión o activación de un protooncogén a un oncogén generalmente involucra una mutación con ganancia de función.
- Existen al menos cuatro mecanismos por los cuales se generan

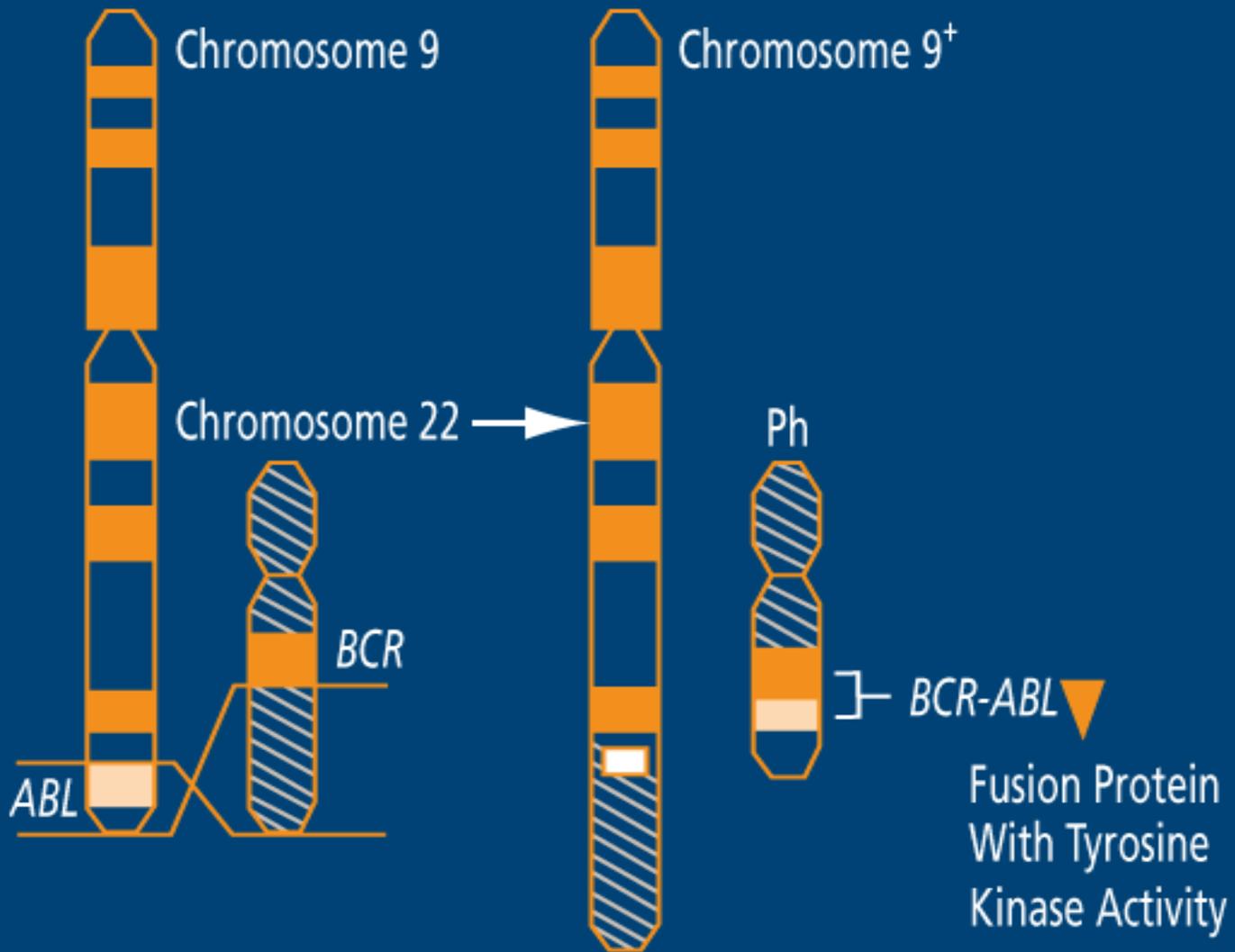
Mutaciones puntuales

- Es decir, cambio en un único par de bases en un protooncogén que deriva en un producto proteico activo en forma constitutiva.



Translocación Cromosómica

- Que fusiona dos genes juntos para producir un gen híbrido que codifica una proteína quimérica cuya actividad a diferencia de la de las proteínas progenitoras a menudo es constitutiva.



Translocación Cromosómica

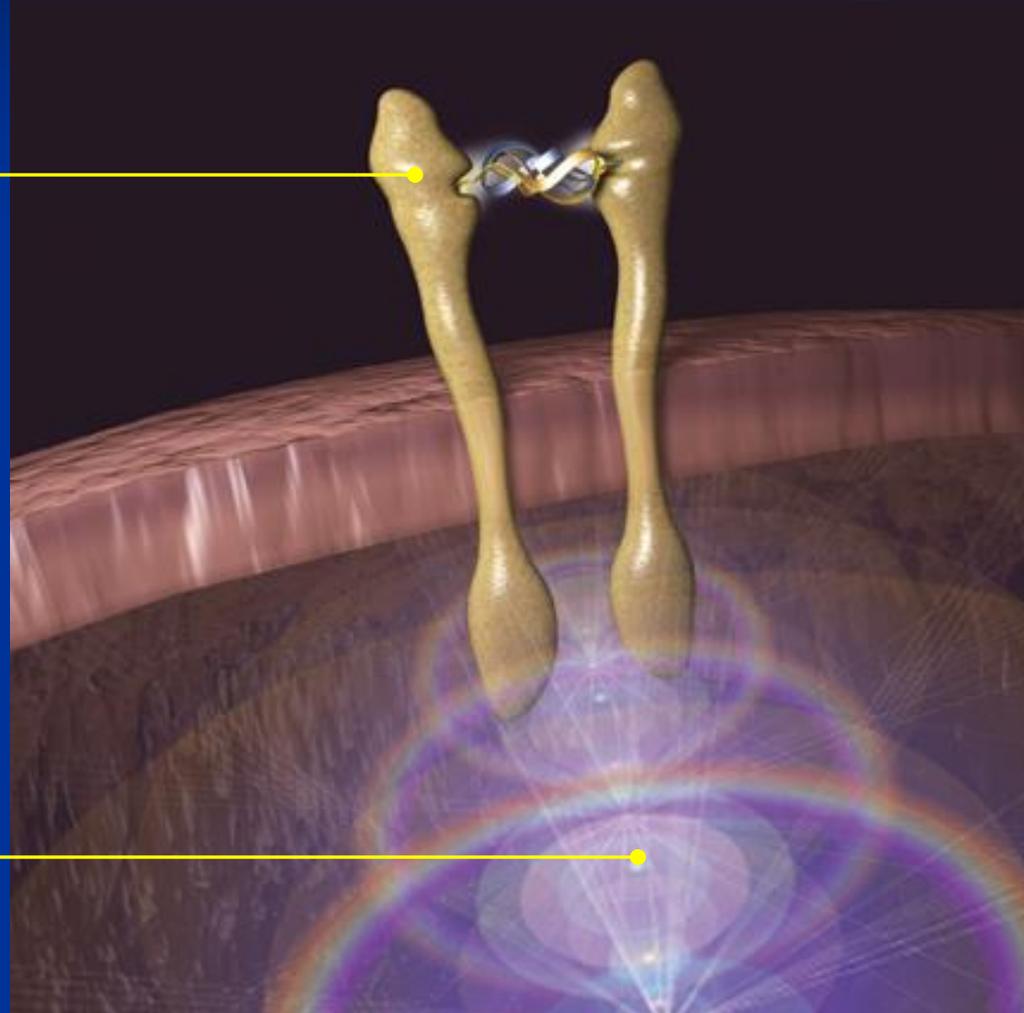
- Que ubica un gen regulador del crecimiento bajo el control de un promotor diferente que causa la expresión inadecuada del gen.

Amplificación

- Es decir la replicación anormal del ADN.
- Se trata de la amplificación de un segmento de ADN que incluye un protooncogén, de manera que existan numerosas copias, lo que conduce a la sobreproducción de la proteína codificada

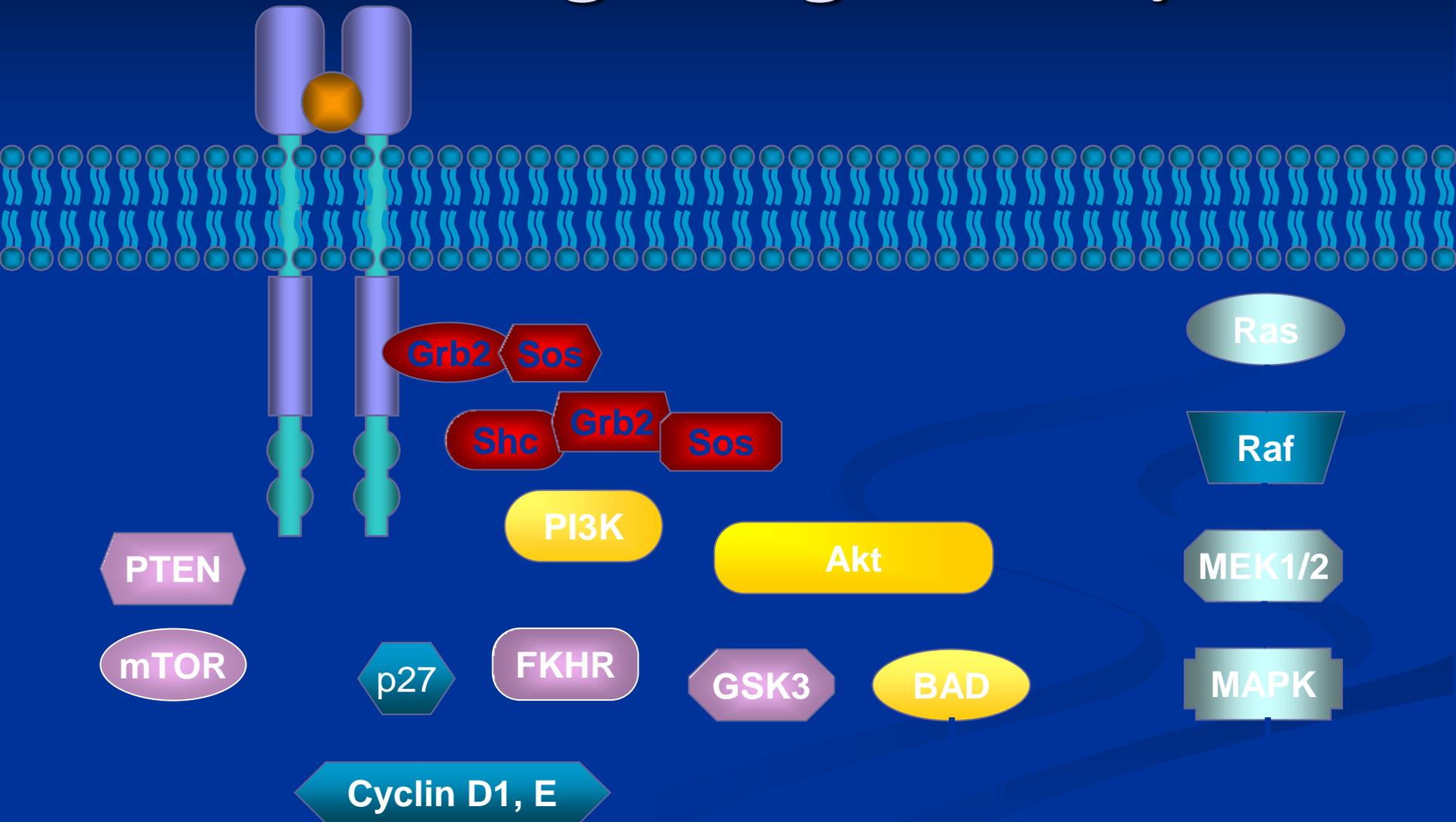
VEGF TRIGGERS MULTIPLE DOWNSTREAM SIGNALS THAT PROMOTE ANGIOGENESIS

VEGF
receptor



Downstream
signals

ErbB Signaling Pathway



Oncogén

- La amplificación del oncogén es la forma más frecuente es el cambio genético mas encontrado en los tumores.
- Las mutaciones con ganancia de función que convierten protooncogenes en oncogenes son genéticamente dominantes, es decir las mutaciones en un solo de los dos alelos son suficientes para producir el cáncer.

Genes supresores de tumores

- Los genes supresores de tumores codifican proteínas que de una u otra forma inhiben la proliferación celular.
- La pérdida de función en uno o más de estos “frenos” contribuyen al desarrollo de muchos tipos de cáncer.
- Hay cinco clases de proteínas codificadas por genes supresores de tumores.

Genes supresores de tumores

1. Proteínas intracelulares que regulan o inhiben la progresión a través de un estadio específico del ciclo celular (p16 y RB).
2. Receptores o transductores de señales para hormonas secretadas o señales de desarrollo que inhiben la proliferación celular (TGFβ)

Genes supresores de tumores

3. Proteínas de control en puntos clave que detienen el ciclo celular si el ADN está dañado o los cromosomas son anómalos (p53)
4. Proteínas que estimulan la apoptosis.
5. Enzimas que participan en la reparación del ADN

Mutaciones hereditarias en los genes supresores de tumores

- Las personas con mutaciones hereditarias tienen una predisposición para ciertos cánceres.
- Estas personas heredan la mutación de la línea germinal en un alelo del gen; una segunda mutación somática del segundo alelo facilita la progresión tumoral.

Retinoblastoma Hereditario vs Esporádico

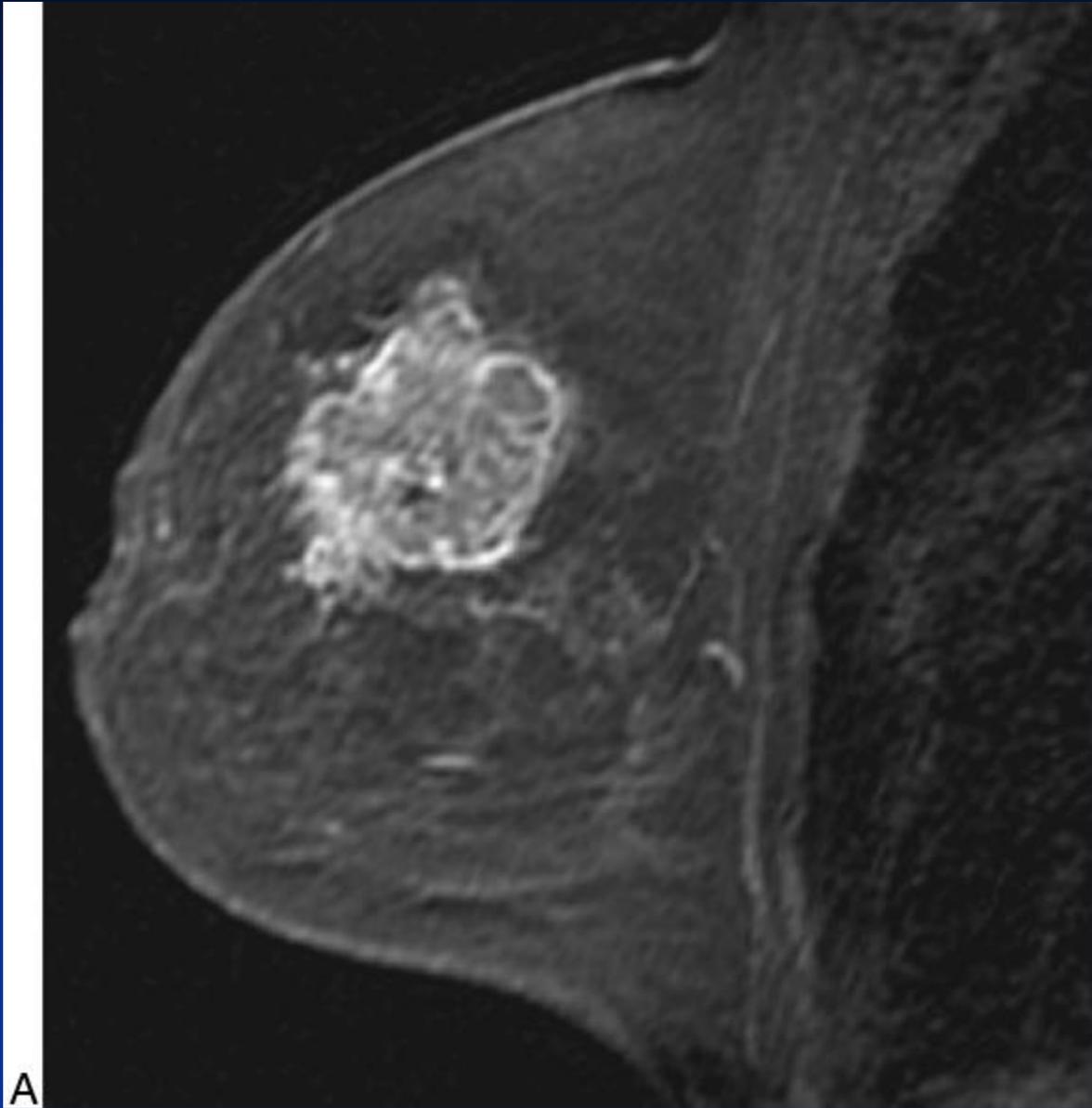
- Los niños con Retinoblastoma hereditario heredan una única copia defectuosa del gen Rb, Los niños desarrollan tumores en la retina al comienzo de la vida y casi siempre en ambos ojos.
- El esporádico heredan dos alelos Rb normales cada uno ha sufrido una mutación somática, se desarrolla en edad avanzada y afecta por lo general un ojo.

Forma hereditaria de cáncer de colon

- Personas que heredan una mutación en la línea germinal en un alelo APC desarrollan miles de pólipos en colon precancerosos, están expuestos a desarrollar cáncer de colon antes de los 50 años.

Cáncer de mama hereditario

- Una predisposición en mujeres que heredan un alelo mutante de BRCA1 o BRCA2, que ambos son genes supresores de tumores tienen un 60% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama antes de los 50 años.



A

Pérdida de la Heterocigocidad

- Está claro que es posible heredar una propensión al cáncer si se recibe un alelo dañado de un gen supresor de tumores de uno de los padres, es decir se es heterocigoto para la mutación.

Pérdida de la heterocigocidad

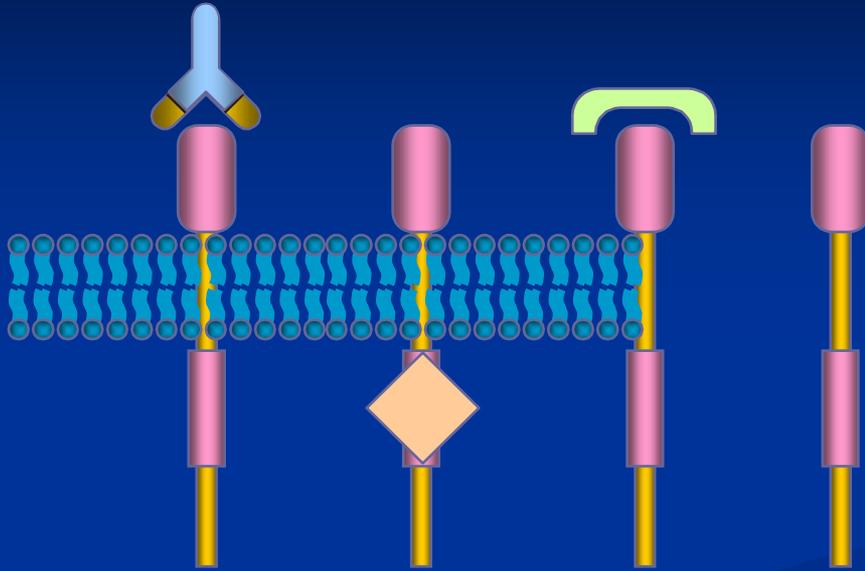
- Por sí mismo ese alelo mutado no causa cáncer, puesto que el alelo normal restante evita el crecimiento aberrante.
- La pérdida o inactivación ulterior del alelo normal en una célula somática se denomina pérdida de la heterocigocidad.
- Y esto es el prerrequisito para el cáncer.

Puntos clave hasta el momento

- Qué son oncogenes y protooncogenes
- Los tipos de mutaciones involucradas en la transformación de genes normales a malignos.
- La herencia del cáncer
- Pérdida de la heterocigocidad

Mutaciones oncogénicas que promueven la proliferación celular

- Los receptores oncogénicos pueden promover la proliferación en ausencia de factores de crecimiento externos.
- Los receptores de superficie celular de factores de crecimiento tiene actividad intrínseca de proteínkinasas
- Autodimerización

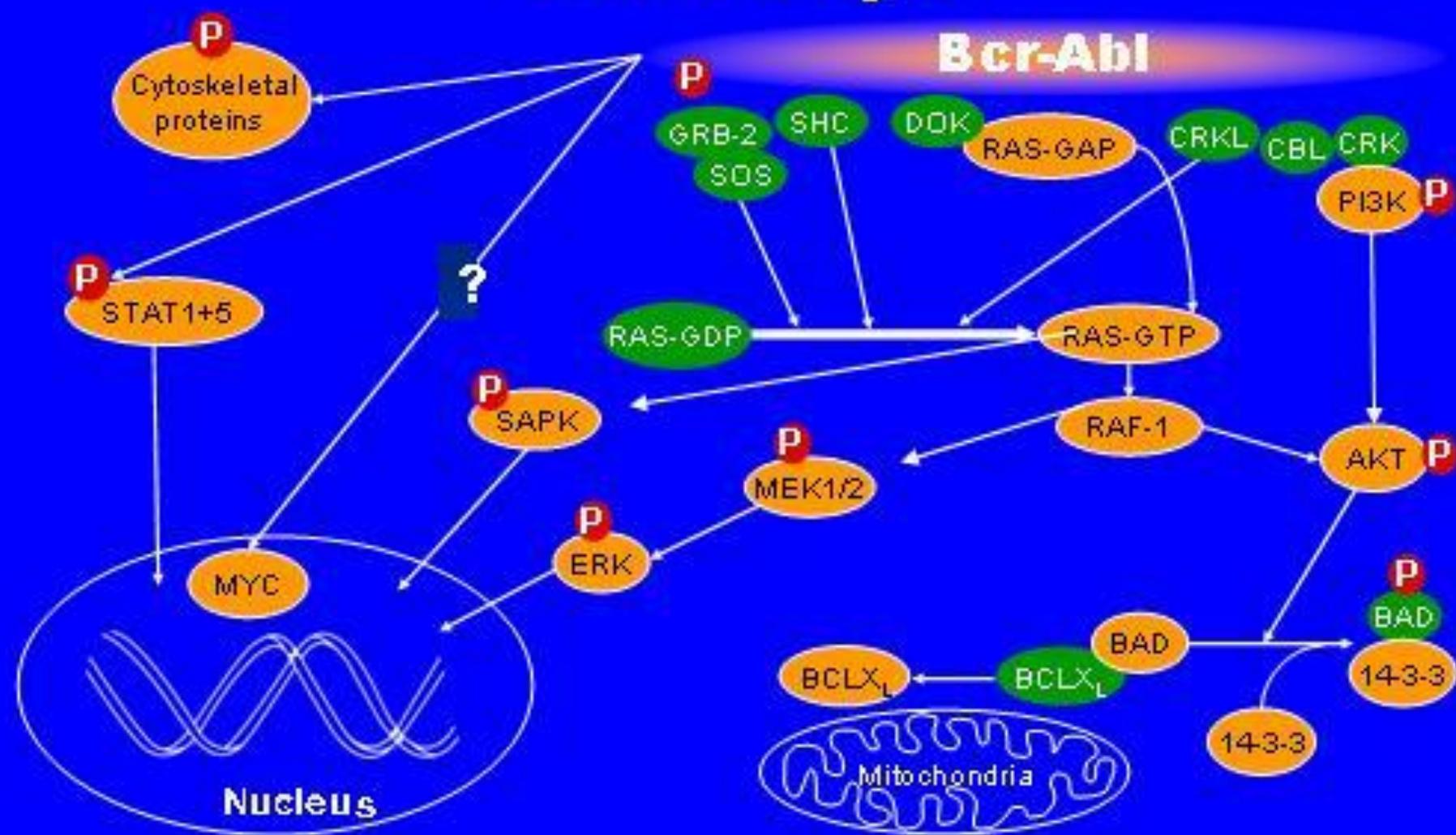


51

Activadores posreceptor

- Se pueden activar proteínas como las proteínas G tipo Ras.
- Vías como la MAPK
- Activación de señales de transcripción
- Aumento de señales de antiapoptosis
- Activación de proteínas de fusión con actividad quinasa (ABL-BCR)

Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



Mutaciones que provocan pérdida de inhibición del crecimiento celular

- El factor transformante de crecimiento beta inhibe el crecimiento de mucho tipos celulares incluida las células epiteliales y del sistema inmune.
- Los mecanismos complejos para regular el ciclo celular son blanco para las mutaciones oncogénicas

P53

- Es un sensor esencial para la regulación del punto de control que detiene células con ADN dañado en la fase G1 del ciclo celular.
- Su alteración se da en un 50% de los cánceres humanos.
- El P53 favorece la expresión de otros genes supresores de tumores como p21

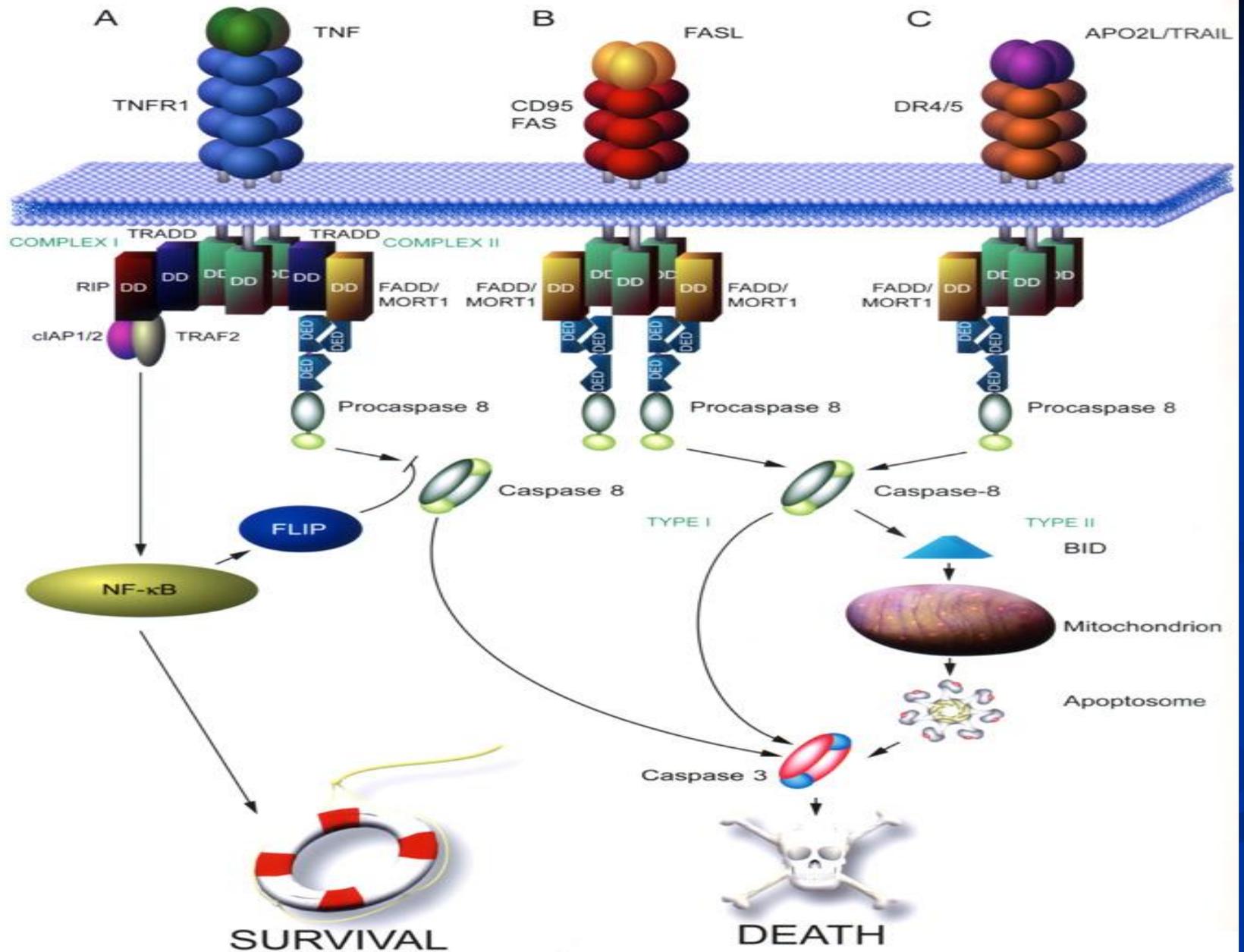
Los genes apoptóticos pueden funcionar como protooncogenes o supresores de tumores

Apoptosis

- Muerte celular programada
- Intervienen varias proteínas conocida como caspasas
- Existen dos vías una intrínseca en la cual interviene la mitocondria
- Una vía extrínseca donde actúa la radioterapia y la quimioterapia.

Apoptosis

- Muchas señales incluidos los errores en la mitosis, el daño al ADN, exceso de células no necesarias la desencadenan
- Los genes cuyos productos proteicos generen apoptosis se comportan como genes supresores de tumores, ejemplos PTEN (Enfermedad de Cowden)
- P53 (Enfermedad de Li-Fraumenni)



Cara interna de la membrana plasmática

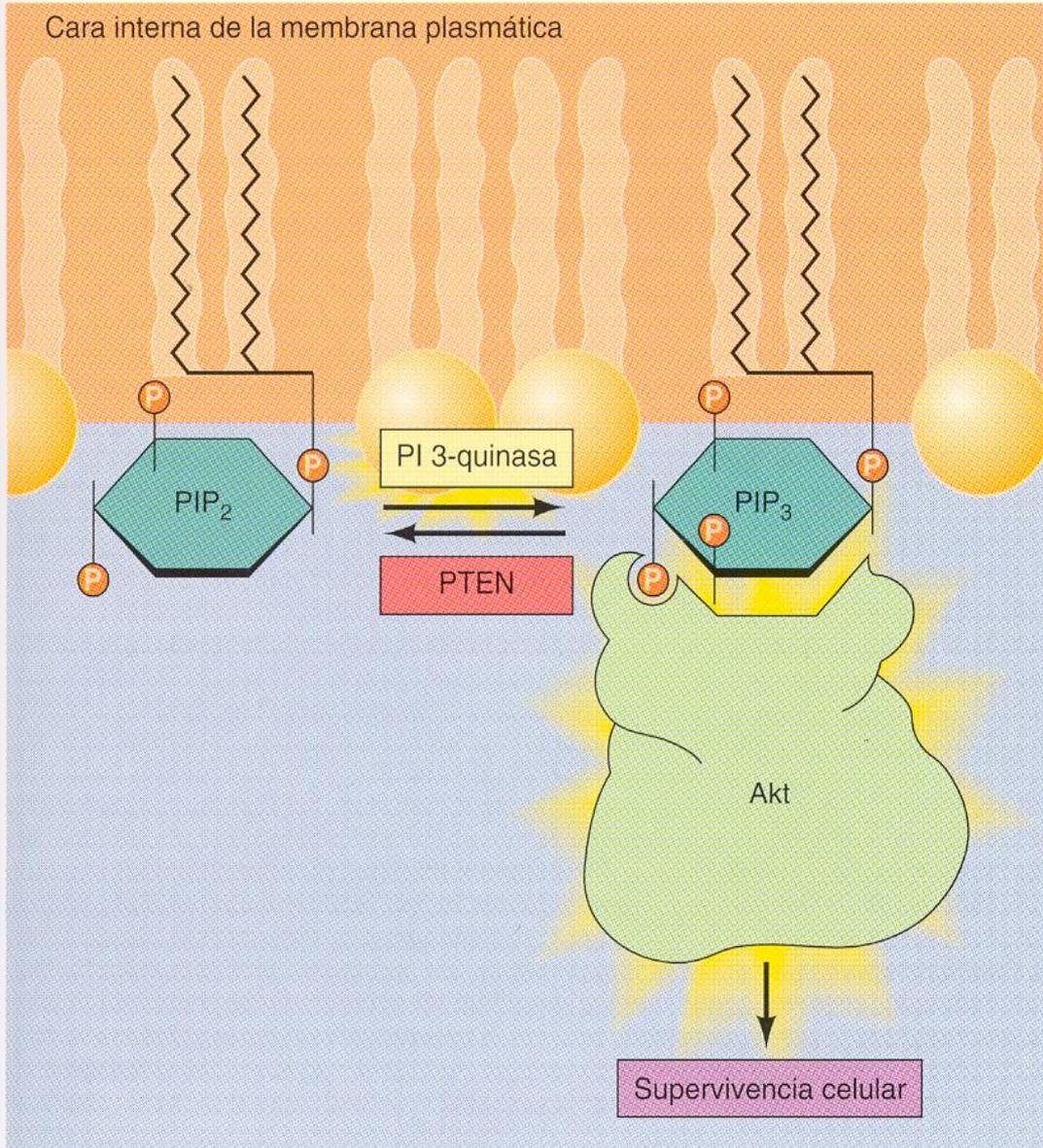


Figura 15.37

Supresión de la supervivencia celular por PTEN.

La proteína supresora de tumores PTEN es una fosfatasa lipídica que desfosforila PIP₃ en la posición 3 del inositol, dando lugar a PIP₂. Así, PTEN contrarresta la actividad de los oncogenes PI 3-quinasa y Akt que promueven la supervivencia celular.

Telomerasas

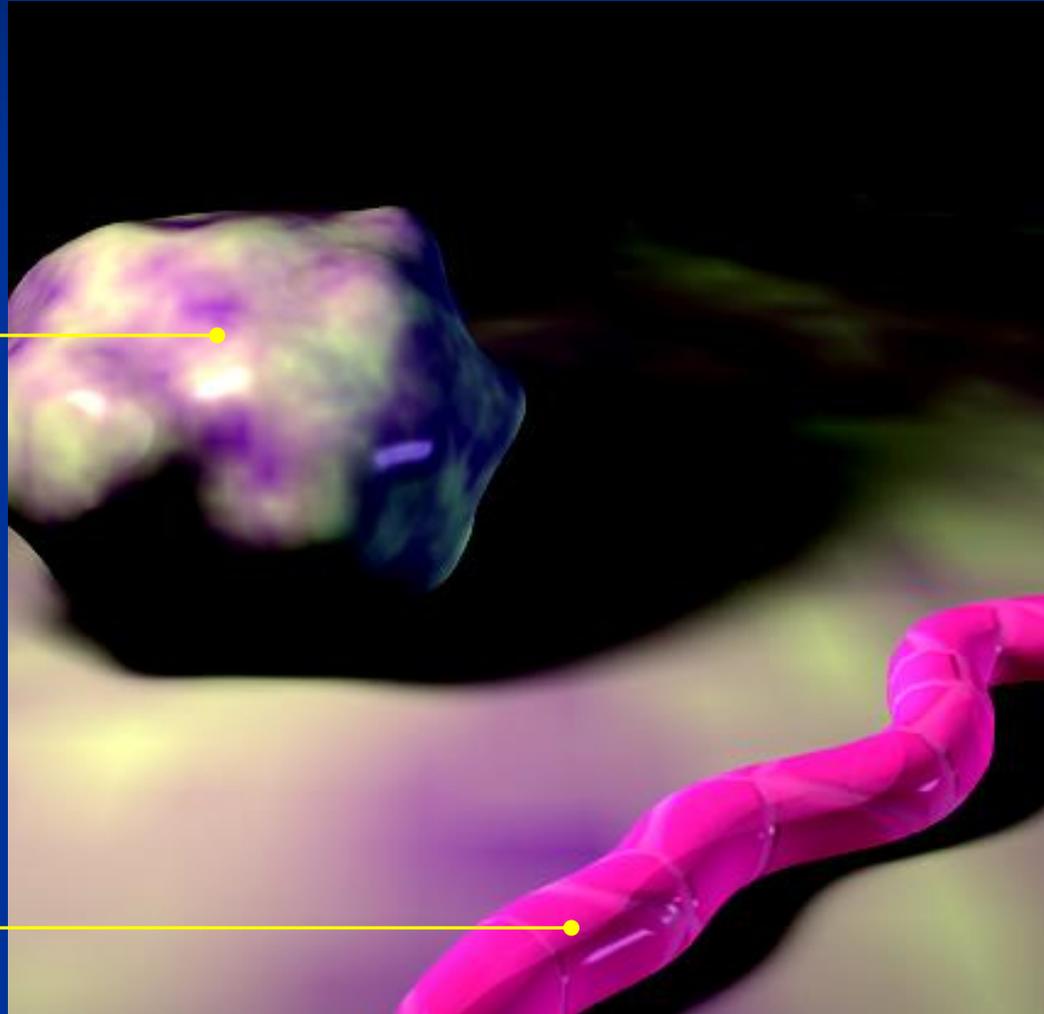
- Telómero
- Telomerasas
- Células inmortales
- Senescencia/envejecimiento

Angiogénesis

- Formación de nuevos vasos para irrigar al tumor.
- Descubierta por Judah Folkman
- Mecanismo de invasión tumoral y metástasis
- Existen ya fármacos que actúan inactivando el VEGF

MALIGNANT TUMORS NEED A BLOOD SUPPLY TO GROW

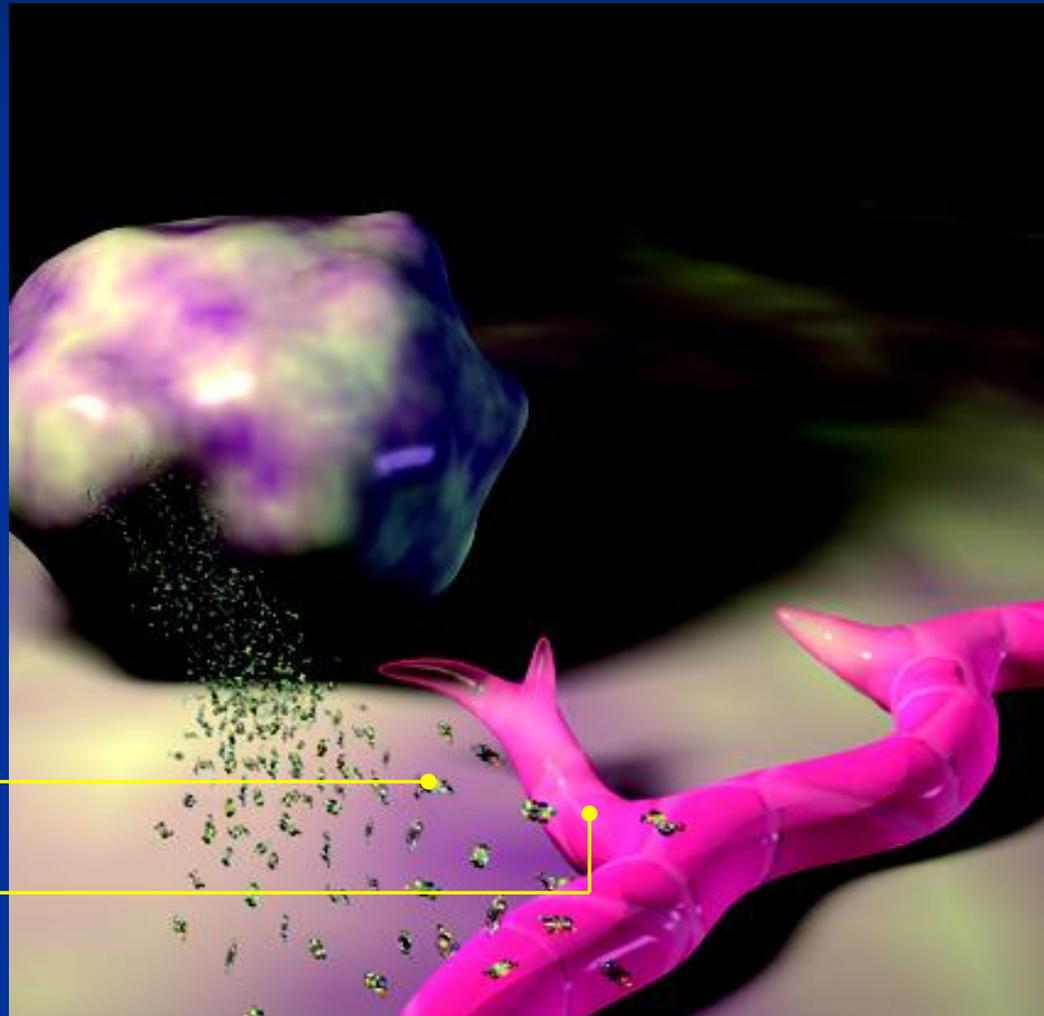
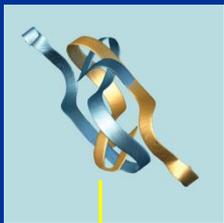
Tumor cell



Capillary

THE ANGIOGENIC SWITCH TRIGGERS GROWTH OF NEW VESSELS

VEGF

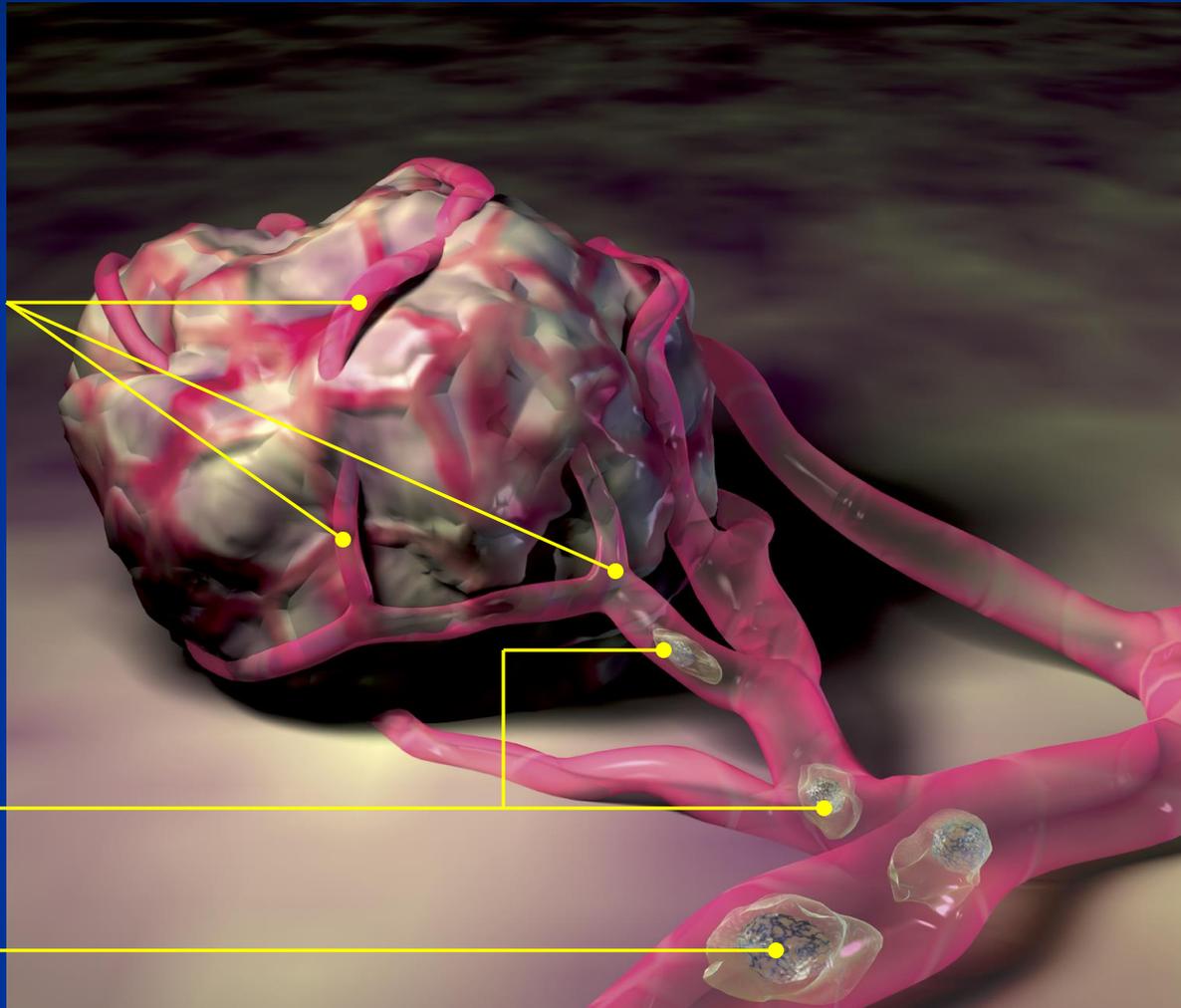
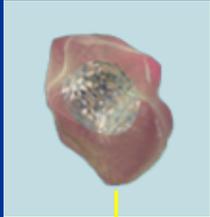


Angiogenesis

ANGIOGENESIS AND VASCULARIZATION SUPPORT TUMOR GROWTH AND METASTASIS

Vascularization

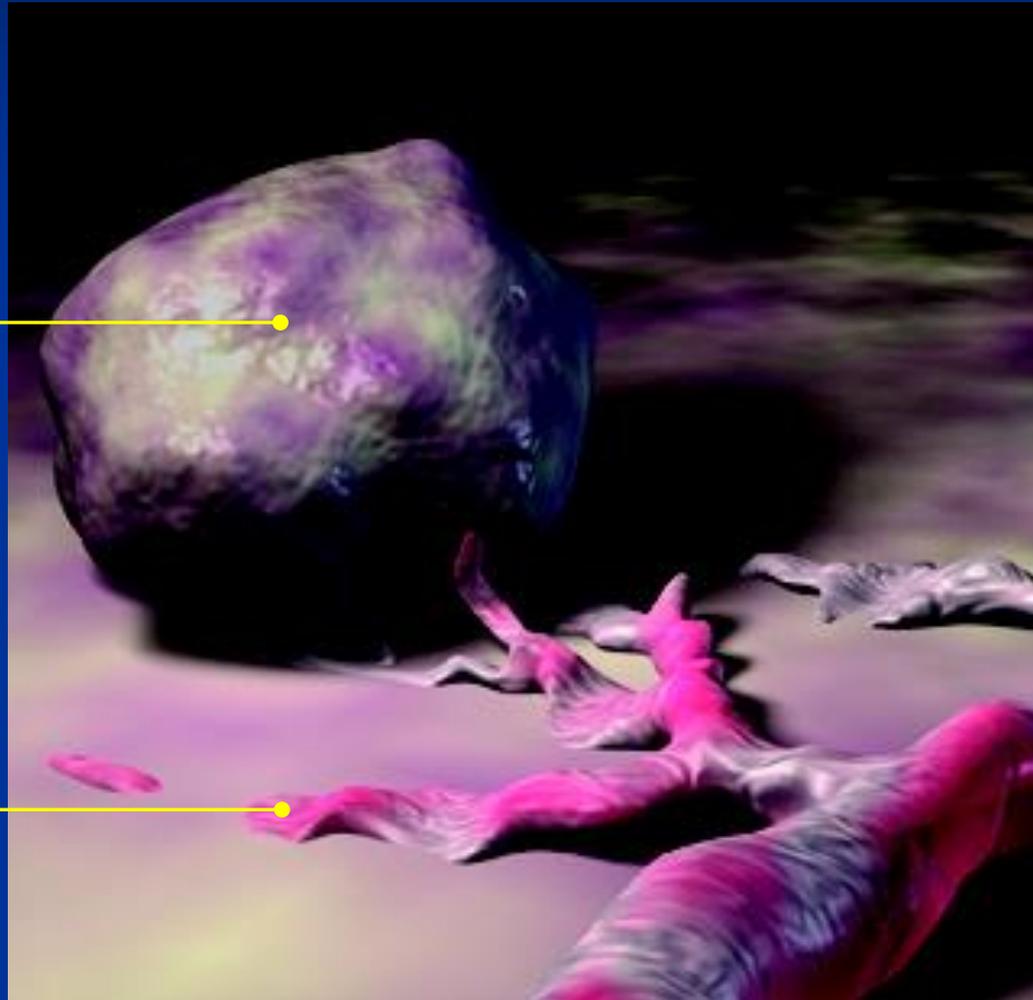
Metastasis

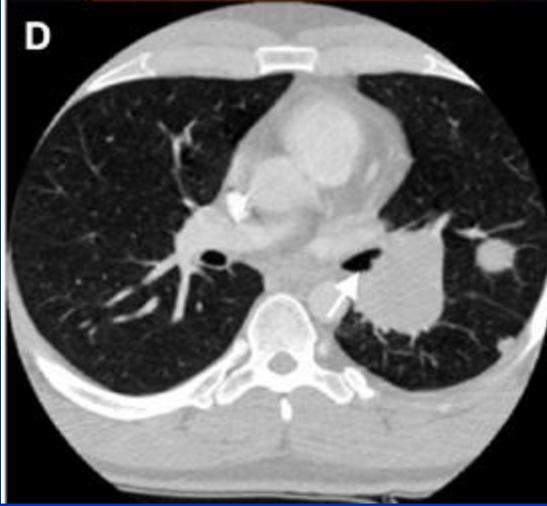
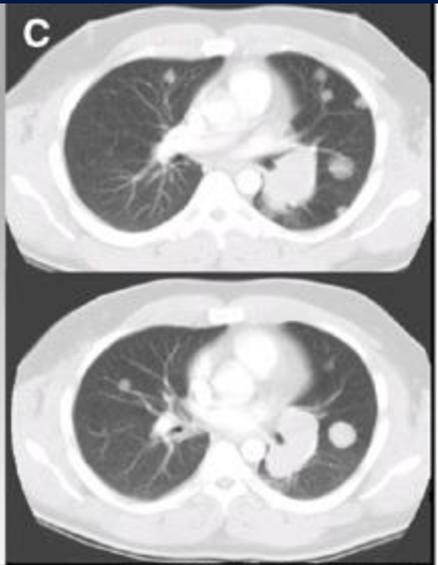
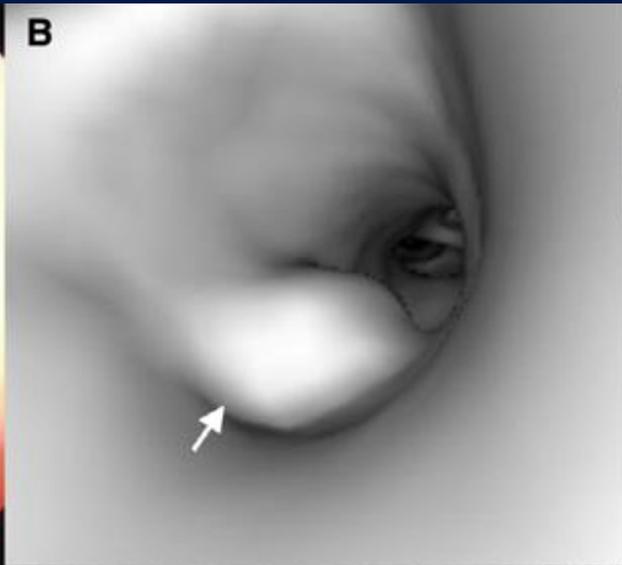
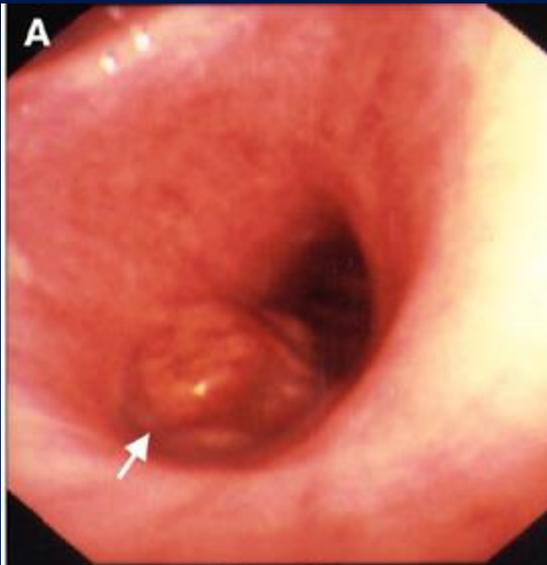


BLOCKING VEGF MAY CAUSE EXISTING TUMOR BLOOD VESSELS TO REGRESS AND LEAD TO TUMOR SHRINKAGE

Shrinking tumor cell

Regressing vasculature



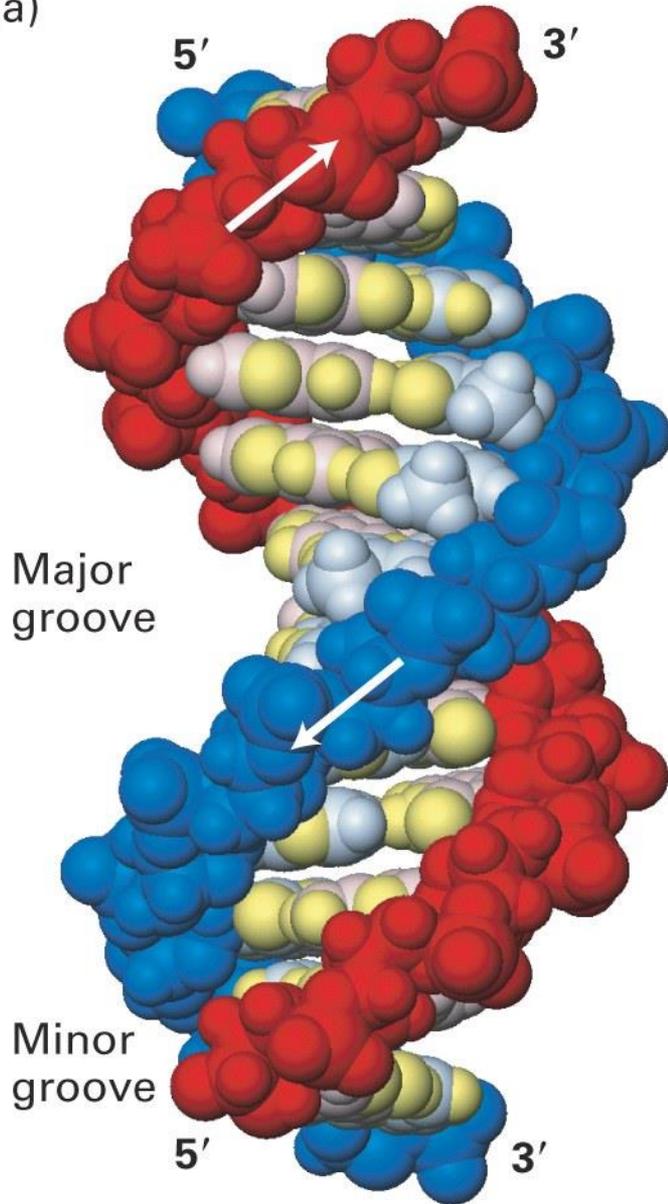


Papel de los carcinógenos y reparación del ADN en cáncer

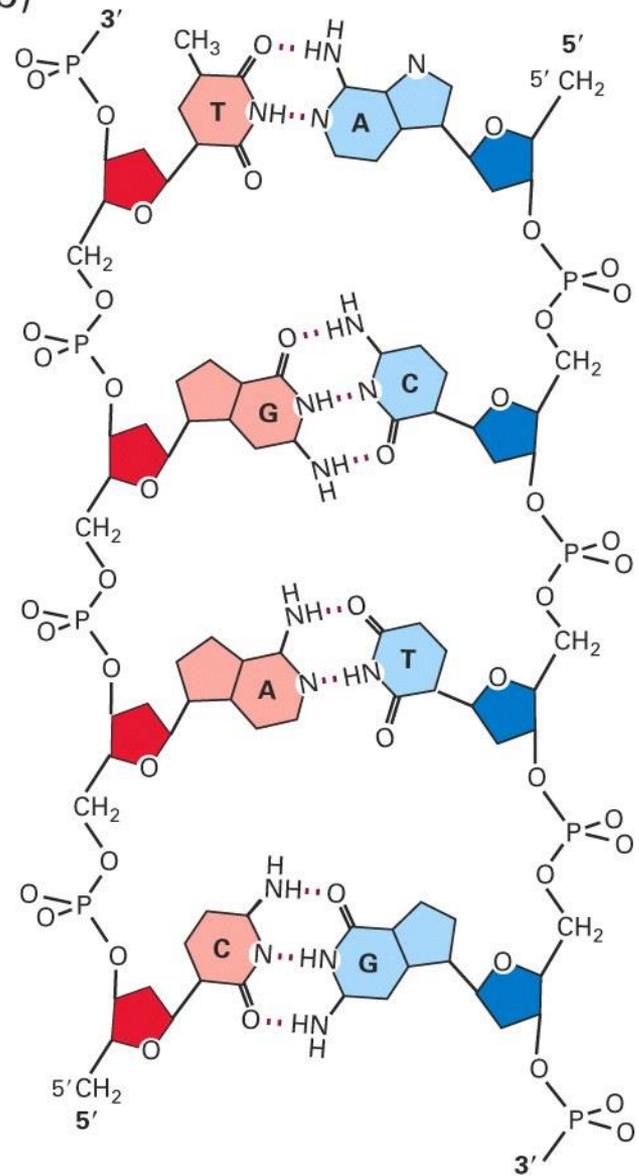
Carcinógenos

- Hay sustancias químicas o físicas ambientales que se asocian a cáncer específicos.
- UV cáncer de piel
- Tabaquismo (benzopireno), cáncer laringe, faringe, cavidad oral, pulmón, vejiga, etc.
- Aflatoxina: Hepatocarcinoma

(a)



(b)



Carcinógenos

- Virus: EB, Hepatitis B
- Bacterias: *Helicobacter pylori*
- Asbesto
- Radiación ionizante
- Etc.

Bibliografía

- Lodish et al. Biología Celular y Molecular 5ta edición, Panamericana 2005
- Alberts et al, Molecular Biology of The Cell, 4th edition 2002, ed. Garland Science.
- Alberto Juan Solari, Genética Humana, Fundamentos y aplicaciones en Medicina, 3ra. Edición, Panamericana. 2004
- DeVita et al, Cancer, principios y manejo Mc Graw Hill Inglés 8va edición 2008.