



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

“Resumen sobre la patología molecular del cáncer”

Materia:

Biología molecular.

Docente:

Hugo Nájera Mijangos

Alumno:

Oscar Miguel Sánchez Argüello

Semestre:

4° “A”

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

El cáncer constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, hasta el punto en que estas mutaciones afectan las diversas funciones a nivel molecular, celular, tisular y sistémico, con la consecuente muerte del paciente. El cáncer cuenta con seis rasgos particulares los cuales son: mantener la señalización proliferativa, evadir la supresión del crecimiento, resistir la muerte celular, activar la invasión y metástasis, permitir la inmortalidad replicativa e inducir la angiogénesis. Otros cuatro rasgos que se pueden considerar son las desregulación energética, la evasión de la respuesta inmunitaria, promover la inflamación y la inestabilidad genética

Es importante recalcar que la inestabilidad genética es necesaria para que un tumor se desarrolle, pero no son exactamente los mismos cambios los que ocurren en todos los tipos de tumores⁷. Las alteraciones genéticas en tumores se pueden dividir en cuatro categorías principales:

Cambio en secuencia del gen: Deleciones o inserciones de unos cuantos nucleótidos en la secuencia del gen, no pueden detectarse mediante el análisis citogenético y deben emplearse técnicas como secuenciación o RT-PCR. Por ejemplo, mutaciones sin-sentido en el gen K-RAS que se produce en más del 80% de los cánceres pancreáticos

Alteraciones en el número de cromosomas. Alteraciones que implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros, como es en el caso de la aneuploidía; pérdida del cromosoma 10 en glioblastomas, la ganancia del cromosoma 7 en los carcinomas renales, entre otros

Translocaciones cromosómicas, estas alteraciones pueden detectarse citogenéticamente como fusiones de diferentes cromosomas o de segmentos no contiguos de un solo cromosoma, se pueden dar fusiones entre dos genes diferentes, cromosoma Philadelphia en leucemias crónicas

Amplificaciones genéticas a nivel molecular son múltiples copias de un «amplicón» que contiene un gen promotor del crecimiento. Los amplicones contienen $0,5 \pm 10$ megabases de ADN, y son diferentes de las duplicaciones de regiones cromosómicas, mucho más grandes de las que resultan de la aneuploidía y las translocaciones Amplificación de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados

el desarrollo e implementación de las técnicas de biología molecular permiten un análisis más detallado y puntual de las alteraciones a este nivel, complementado el diagnóstico del paciente con otros parámetros celulares con el análisis citogenético y la histopatología

Dentro de los mecanismos desregulados en las células tumorales, encontramos a células que se duplican aceleradamente y que su tasa de proliferación es mayor a la del tejido normal de origen, esto principalmente debido a que su ciclo celular y sus puntos de regulación se encuentran desregulados, activando oncogenes y apagando los genes supresores de tumor.

Esta desregulación permite el escape de las células tumorales de su ciclo celular normal, promoviendo la invasión de vasos sanguíneos que nutren el tumor mediante una angiogénesis y que incluso permite que estas células salgan a circulación e invadan otros tejidos u órganos en el proceso conocido como metástasis.

En los últimos 50 años la oncología médica ha presenciado una revolución gracias a las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas que se han identificado en las diferentes neoplasias, Los anticuerpos monoclonales, como el cetuximab y el panitumumab, que están dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han mostrado desempeñar un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de colon y recto

el beneficio es exclusivamente en pacientes que no presentan mutaciones en la proteína RAS, por lo que la determinación de mutaciones en esta familia de tirosina cinasas está indicado en pacientes con esta neoplasia que fueran posibles candidatos a tratamiento

Otros anticuerpos monoclonales incluyen al trastuzumab y el pertuzumab, que se utilizan en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión por inmunohistoquímica del receptor del EGFR humano HER2neu

Los anticuerpos monoclonales contra el receptor del VEGF (VEGFR) o sus ligando también han mostrado ser eficaces en diversas neoplasias, ya que la angiogénesis inducida por esta vía de señalización es un rasgo común en muchas neoplasias

la determinación mediante técnicas moleculares de estas dianas terapéuticas no ha mostrado predecir la respuesta a su bloqueo con medicamentos como el bevacizumab y el aflibercept

Otros agentes que actúan de forma similar son inhibidores de tirosincinasa, pequeñas moléculas que inhiben el sitio activo del VEGFR y, así, la activación de la vía de señalización, con la consecuente inhibición de la angiogénesis, y sin un adecuado aporte sanguíneo de oxígeno y nutrientes el cáncer no puede continuar creciendo y muere por necrosis, un ejemplo de estos es el regorafenib

El sorafenib, el sunitinib y el pazopanib son otros inhibidores de tirosincinasa con actividad en diferentes vías de señalización, ya que tienen actividad contra múltiples tirosincinasas, como VEGF, PDGF, KIT, RAF, etc.. Estos son utilizados en diferentes neoplasias y al igual que con los inhibidores de angiogénesis no cuentan con un biomarcador predictivo.

La determinación de EGFR, ALK y ROS es indispensable en pacientes con adenocarcinomas de pulmón, ya que en pacientes con mutaciones específicas de EGFR o ROS, así como rearrreglos de ALK, ya hay inhibidores de tirosincinasa específicos para los sitios activos de las proteínas alteradas

son eficaces en paciente con cáncer de pulmón y mutaciónn de EGFR30. En pacientes con rearrreglos de ALK, medicamentos como el crizotinib, el ceritinib y el alectinib han mostrado beneficio

En el melanoma, los inhibidores de tirosincinasa han mostrado beneficio en pacientes con mutación de BRAF, un ejemplo de estos es el vemurafenib, en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST), en los que cKIT está mutado en alrededor del 90% de los casos, el imatinib, un inhibidor de tirosincinasa, es ampliamente utilizado

Los inhibidores de la PARP, como el olaparib, están dirigidos a pacientes con mutación en BRCA1/2, un gen importante en la reparación de lesiones en el ADN mediante recombinación homóloga, que se ha identificado en las pacientes con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario.

La inhibición de la PARP es una de las vías de reparación del ADN en células neoplásicas con mutación de BRCA1/2, otra vía de reparación, que lleva a acumulación de daño en el material genético de la célula, por lo que esta muere por apoptosis

Respuesta inmunitaria en el tratamiento del cáncer: se ha demostrado mediante la determinación por inmunohistoquímica de PD-1 (muerte programada-1) o su ligando PD-L1 en el melanoma, y el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, entre otras neoplasias. Esta proteína y su ligando son importantes en la evasión de la respuesta inmunitaria por la células neoplásicas y son la diana terapéutica de medicamentos como el pembrolizumab y el nivolumab

Una molécula también importante en los mecanismos de evasión o modulación de la respuesta inmunológica es el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), el cual evita la activación de los linfocitos T en la presentación antigénica, los cuales son necesarios para una respuesta citotóxica contra el tumor

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CTLA-4 y al bloquearlo permite la activación de los linfocitos contra las células neoplásicas

De modo que podemos decir que el avance en la biología molecular no solamente ha permitido una mayor comprensión de la fisiopatología molecular del cáncer, sino que ha generado e inducido el uso de terapias novedosas, específicamente las dirigidas a pacientes recientes o sensibles a otro tipo de terapias como la quimioterapia, impactando en el incremento favorable de la esperanza de vida del paciente oncológico y las posibilidades de su tratamiento.