

**Universidad del Sureste
Escuela de Medicina**

Bases moleculares del cáncer

Materia:
Biología Molecular

Docente:
QFB: Hugo Nájera Mijangos.

Semestre:
4º "A"

Alumno:
Jesus Alberto Perez Dominguez

Bases moleculares del cáncer

El cáncer se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial que afecta el crecimiento y la proliferación normal de las células, además de producir alteraciones en el proceso de diferenciación celular, el término cáncer implica, además de un descontrol en el crecimiento y la proliferación celular, una transformación maligna, es decir, una pérdida de las características y funciones normales de las células en un tejido.

Estos procesos están influidos por alteraciones genéticas o epigenéticas de numerosos genes que codifican proteínas que regulan este proceso, contribuyendo a un fenotipo maligno. El ciclo celular es como un reloj biológico, opera desde el núcleo de la célula y eso hace que induzcan e inhiban la progresión del ciclo celular. el ciclo celular está compuesto de las fases G1, S, G2 y M. Su regulación es prioritaria y es controlada por la participación de diferentes proteínas llamadas ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas.

Protooncogenes, oncogenes y genes supresores de tumores

Oncogenes: Gen que participa en el crecimiento de las células normales pero su forma ha tenido una mutación (cambio). Los oncogenes pueden hacer crecer las células cancerosas. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser heredadas o pueden resultar de la exposición a sustancias del ambiente que causan cáncer.

Protooncogenes: genes que codifican proteínas que regulan de manera normal y fisiológica la cascada de eventos que sirven para mantener el control de la progresión del ciclo celular y el estado normal de diferenciación de la célula. Las versiones alteradas de estos protooncogenes por mutaciones dan lugar a los oncogenes. En consecuencia, las funciones de los productos génicos de los protooncogenes y de los oncogenes son diferentes; en los oncogenes estos productos son las oncoproteínas (cambios moleculares y celulares)

Los oncogenes, son determinantes en la evolución del cáncer. También los genes supresores de tumores o antioncogenes desempeñan un papel clave en la tumorigénesis, ya que operan restringiendo o suprimiendo la proliferación celular bajo ciertas condiciones.

Biología molecular y vías de señalización

En el caso del cáncer, como se ha mencionado, las principales vías que se encuentran alteradas en las células cancerosas y que se les han determinado como los rasgos característicos son:

- Inestabilidad genética.
- Apoptosis y ciclo celular.
- Proliferación, angiogénesis y metástasis.

Inestabilidad genética

Actualmente se acepta que el cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que controlan directamente la proliferación y/o muerte celular.

- **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. Ejemplo 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 ejemplos. 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. Por ejemplo, Amplificación de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzado

Las alteraciones genéticas inciden no solo en la distribución del gen, sino también en gran porcentaje en su función, afectando principalmente los mecanismos naturales de las células relacionadas a su ciclo celular, apoptosis, proliferación y en determinados casos al angiogénesis

Apoptosis y ciclo celular

En células normales se distinguen varias fases:

1. En la fase G₀ o de reposo, las células permanecen sin dividirse, pero conservan la capacidad de reiniciar el ciclo para repoblar un tejido
2. La fase G₁ (Gap 1 o de presíntesis) las células producen ARN y proteínas
3. La fase S (síntesis) se replica el ADN
4. En la fase G₂ (Gap 2 o de possíntesis) el núcleo se organiza para la división celular, que se produce en la fase M o de mitosis.
5. Ocurre, existen puntos de chequeo (checkpoints) en los que se lleva a cabo una vigilancia del proceso, Se han descritos tres de estos puntos durante el ciclo celular
 - Es el punto Start (conocido como checkpoint de G₁/S), que se encuentra a finales del periodo G₁
 - El segundo checkpoint se encuentra a la entrada de la mitosis (se conoce como checkpoint de G₂/M), la célula detiene la progresión en el ciclo si la replicación está incompleta o si el ADN está dañado
 - El tercer punto de este tipo se encuentra en la transición metafase-anafase y es el que regula la salida de la mitosis (checkpoint de M/G₁), donde el paso a G₁ se detiene si los cromosomas no se han enganchado correctamente al huso mitótico.
 - Cuando no es posible reparar el daño, se marca la célula para su destrucción por apoptosis; las células normales están programadas para morir si se ven sujetas a distintos estímulos que produzcan estrés no fisiológico

Cualquier tejido y también en los tumores existe un equilibrio entre las células que se encuentran en fase G₁ con las que están en reposo en G₀. Los agentes quimioterapéuticos que actúan sobre las células en división más que sobre las células en G₀ se denominan «específicos del ciclo celular», mientras que aquellos que actúan también sobre las células en G₀ reciben el nombre de «no específicos del ciclo celular». los específicos del ciclo celular pueden ser «específicos de fase», si actúan solo sobre alguna de las fases, o «no específicos de fase»

Proliferación, angiogénesis y metástasis Dentro de los mecanismos desregulados en las células tumorales, encontramos de manera general que estas células se duplican aceleradamente. 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**.

Los genes que participan como oncogenes o genes supresores de tumor:

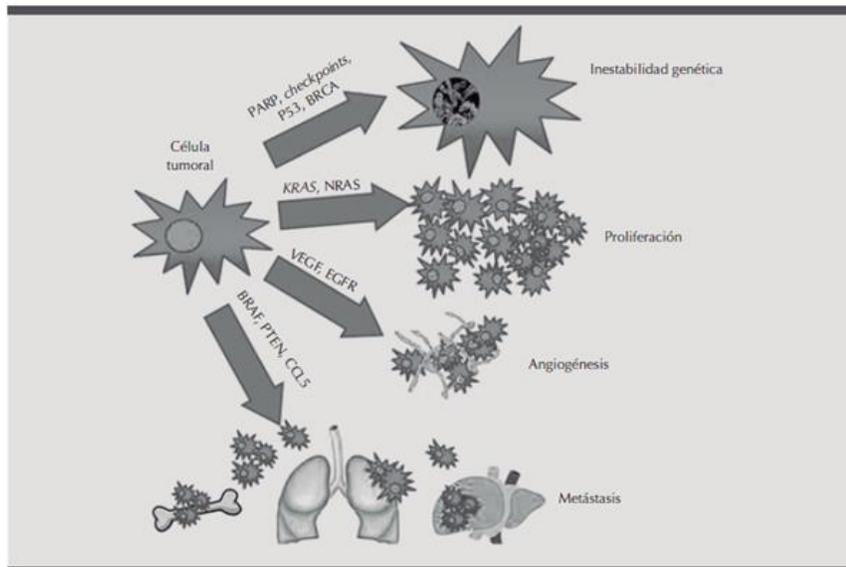


Figura 1. Marcadores moleculares relacionados con estabilidad genética, proliferación, angiogénesis y metástasis de células tumorales.

Principales dianas terapéuticas en diferentes neoplasias

	BRCA*	MMR	KRAS	NRAS	BRAF	EGFR	ALK	ROS	MET	KIT
Mama	X									
Pulmón			X			X	X	X	X	
Colon y recto		X	X	X	X					
Ovario	X									
Melanoma					X					X
GIST										X

Predisposición genética al cáncer

Los cánceres de tipo familiar implican un riesgo elevado de heredar la enfermedad. El retinoblastoma infantil, en que se hereda un alelo mutado del gen supresor de tumores Rb, En esta afección, más de 80% de los casos desarrollan retinoblastoma entre los 3 y los 4 años de edad. Otro síndrome genético es poliposis adenomatosa familiar (PAF) es autosómico dominante, lesiones histopatológicas en el epitelio colónico y las alteraciones genéticas en genes supresores de tumor (APC, MCC, DCC, p53) y oncogenes (ras).

Los pacientes con PAF heredan mutaciones en el gen APC, forma pólipos malignos por parte de las alteraciones genéticas en genes supresores de tumores, se le conoce como heterogenicidad y expansión clonal (capacidad de las células de iniciar, promover y convertirse a un fenotipo maligno por expansión de la clona mutada)

Bibliografía

- Salazar montes, A. M., Sandoval rodríguez, A. S., & Armendáriz Borunda, J. S. (2013). *Biología molecular: fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud* / Adriana maría Salazar montes, Ana soledad Sandoval rodríguez y juan socorro Armendáriz Borunda (1a. Ed.—). México d.F.: Mcgraw hill.
- BibliografíaO., I. I. (jul de 2001). *patología molecular*. Obtenido de Scielo : https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000700014
- Olvera, S. G., Barragán, J. M., & Flores, J. S. (2016). *Biología molecular* . bogota colombia: McGraw Hill.