



**Universidad del Sureste
Escuela de Medicina**

resumen

Materia: biología molecular

VALENTE TRUJILLO SANDOVAL

Semestre: 4º "A"

PATOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER

Causas

Las causas del cáncer son muy complejas e implican tanto a células como a factores en el medio ambiente. Se pueden mencionar:

Sustancias químicas y de otro tipo: Exposición a sustancias químicas, metales o pesticidas provocan un aumento en la posibilidad de desarrollar cáncer. Las sustancias que pueden producir cáncer se conocen como cancerígenos como asbesto, níquel, cadmio, uranio, radón, cloruro de vinilo, bencidino y benceno

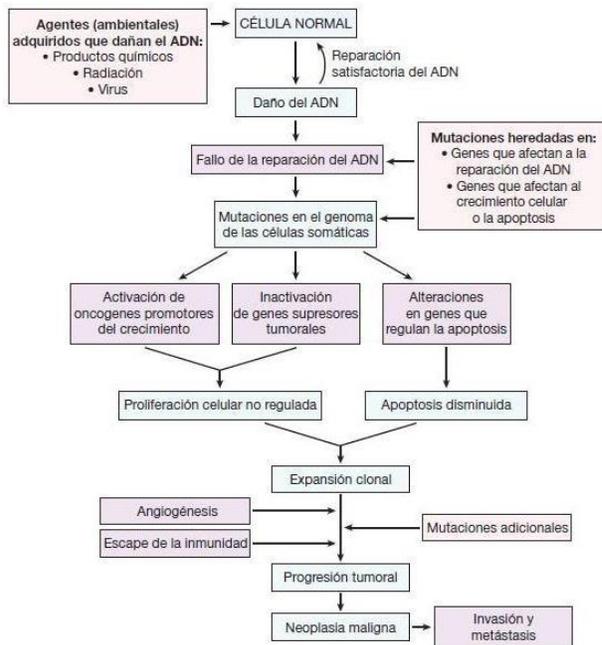
Radiación ionizante: Radiación como radiografías, rayos ultravioletas y rayos de sustancias radioactivas pueden producir daño al ADN de las células.

Herencia: Ciertos tipos de cáncer predisponen a pacientes a desarrollar cáncer sin embargo el medio ambiente desempeña una función en el desarrollo del cáncer. Se calcula que menos del 20% de los cánceres son de causa hereditaria. Algunas formas de cáncer son más frecuentes en algunas familias: el cáncer de mama es un ejemplo de ello.

Factores Virales: Los virus son la causa de muchos cánceres en animales. En el ser humano, el virus de Epstein-Barr se asocia con el linfoma de Burkitt y los linfopiteliomas, el virus de la hepatitis con el hepatocarcinoma, y el virus herpes tipo II o virus del herpes genital con el carcinoma de cérvix. Todos estos virus asociados a tumores humanos son del tipo ADN. El virus HTLV, sin embargo, es del tipo ARN, o retrovirus, como la mayor parte de los virus asociados a tumores en animales. Produce una leucemia humana. En presencia de una enzima denominada transcriptasa inversa, induce a la célula infectada a producir copias en ADN de los genes del virus, que de esta manera se incorporan al genoma celular

Factores Inmunes: Se cree que el sistema inmunológico es capaz de reconocer algunas formas de células malignas y producir células capaces de destruirlas. Algunas enfermedades o procesos que conducen a una situación de déficit del sistema inmunológico son la causa del desarrollo de algunos cánceres.

Factores Ambientales: Se calcula que éstos son la causa del 80% de los cánceres. La relación causa efecto más demostrada es el humo de tabaco, inhalado de forma activa o pasiva; es responsable de cerca del 30% de las muertes por cáncer. Los factores alimentarios pueden ser responsables de un 40%, pero la relación causal no está tan establecida, y no se conocen con exactitud los constituyentes de la dieta que son responsables.



Se mencionan siete cambios fundamentales de la fisiología celular que juntos determinan el fenotipo maligno. Son los siguientes:

1. **Autosuficiencia de las señales de crecimiento:** los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulos externos.
2. **Insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento:** los tumores no responde a moléculas que inhiben la proliferación de las células.
3. **Evasión de la apoptosis:** los tumores pueden presentar resistencia a la muerte celular programada como consecuencia de la inactivación de p53 o de la actividad de genes antiapoptosicos.
4. **Potencial replicativo ilimitado:** las células tumorales presentan una capacidad de proliferación no restringida, impidiendo la senescencia celular y la catástrofe mitótica.
5. **Angiogenia Mantenido:** las células tumorales necesitan la formación de un aporte vascular que lleve nutrientes y oxígeno y elimine productos de desecho.
6. **Capacidad para invadir y metastatizar:** la mayoría de muertes por cáncer es debido a la metástasis tumoral.
7. **Defectos de la reparación del ADN:** los tumores no logran reparar el daño en el ADN causado por carcinógenos o sufrido durante la proliferación celular no regulada.

Mecanismos

Protooncogenes

Los protooncogenes son genes incluidos en el genoma humano que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son

imprescindibles para su regulación. El paso/activación de protooncogén a oncogén se puede producir por diferentes mecanismos:

Mutaciones puntuales: Las mutaciones en la secuencia del gen pueden causar ya sea un cambio en la actividad o una alteración en la función del gen producto de proteína

Translocación: Se da cuando una parte de un cromosoma se liga a otro. El resultado es un híbrido de cromosoma, detectable en el cariotipo. Esto da lugar a una alteración en la transcripción del DNA. Puede poner el gen en un entorno regulador diferente, por ejemplo myc. La primera translocación cromosómica que se asocia constantemente con la malignidad en los seres humanos se denomina cromosoma Filadelfia.

Amplificación: Las células eucariotas están formadas por un genoma diploide, es decir, tienen dos copias de cada gen. En determinadas circunstancias una de las copias puede multiplicarse miles de veces, aumentando su tasa de expresión, dando lugar a la amplificación del gen. Es uno de los mecanismos más habitualmente implicados en la carcinogénesis. La amplificación génica se acompaña por dos cambios citogenéticos: cromosomas doble minutos y regiones de tinción homogénea (HSRs).

La amplificación oncogénica puede ser acompañada por el reordenamiento de genes, pero la mayoría de oncogenes amplificados son aparentemente normales sobre la base de mapeo con endonucleasas de restricción.

Mutagénesis por inserción: Producida por la inserción del ADN del virus en el genoma del huésped. Puede operar si elementos reguladores de un virus se insertan próximos a un protooncogen. Este tipo de mecanismo puede ocurrir con el virus de la leucosis aviar, que no tiene un oncogén identificado.

Oncogenes

Los genes que promueven el crecimiento celular autónomo en las células cancerosas se crean mediante mutaciones en los protooncogenes y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normal

Propiedades Funcionales de oncogenes

Oncogenes codifican proteínas que participan en el control de la proliferación de células, la apoptosis, o ambos

Los productos de los oncogenes pueden clasificarse en seis grandes grupos: los factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento, los receptores de factores de crecimiento, transductores de señales, y reguladores de la apoptosis

Factores de Transcripción

Los factores de transcripción son a menudo miembros de familias multigénicas que comparten

dominios estructurales comunes. Para actuar, muchos factores de transcripción requieren la interacción con otras proteínas.

Translocaciones cromosómicas

A menudo se activan genes del factor de transcripción por ejemplo en cáncer linfóide y, a veces lo hace en tumores sólidos (por ejemplo, de próstata)

Remodeladores de cromatina

Las modificaciones en el grado de compactación de la cromatina juegan un papel crítico en el control de la expresión del gen, la replicación y la reparación del cromosoma.

Existen dos tipos de enzimas que remodelan la cromatina:

- Enzima dependiente de ATP: Que se mueven a las posiciones de los nucleosomas, las subunidades de repetición de las histonas en la cromatina alrededor del cual ADN helicasa.
- Enzimas que modifican la N-terminal de las colas de las histonas.

Factores de crecimiento

La activación constitutiva de un gen del factor de crecimiento puede contribuir a la transformación maligna. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) consiste en cadenas α y β y se libera de las plaquetas durante la coagulación

Reguladores de la apoptosis

El gen BCL2, que está implicado en la iniciación de casi todos los linfomas foliculares y algunos linfomas difusos de células B codifica una proteína citoplasmática que se localiza en las mitocondrias y aumenta la supervivencia celular mediante la inhibición de la apoptosis.

ACTIVACIÓN DE ONCOGENES

La activación de oncogenes por reordenamientos cromosómicos, mutaciones, y la amplificación del gen confiere una ventaja de crecimiento o aumento de la supervivencia de células portadoras de tales alteraciones.

Reordenamientos cromosómico

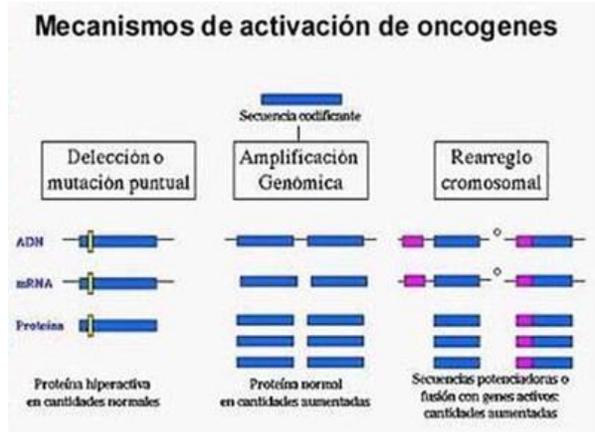
La inversión y la translocación cromosómica son anomalías citogenéticas frecuentes en las células cancerosas.

Mutaciones

Cuando un oncogén se activa por mutación, la estructura de la proteína codificada se cambia de manera que aumenta su actividad transformadora. Los oncogenes RAS (KRAS, HRAS, y ANR), que codifican proteínas con nucleótido de guanósina tienen actividad de unión y la guanósina intrínseca tiene actividad trifosfatasa.

Amplificación de genes

Un ejemplo de amplificación del gen, que generalmente se produce durante la progresión tumoral, es la amplificación del gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) en la leucemia linfoblástica aguda resistente a metotrexato.



Genes supresores

Las células que constituyen nuestro organismo nacen, crecen, se dividen y mueren bajo la estricta vigilancia del material hereditario, o sea, de la molécula de ADN. Por tanto unas células regulan la proliferación de otras, para asegurarse de este modo que los órganos y tejidos crezcan en equilibrio y mantengan la arquitectura corporal.

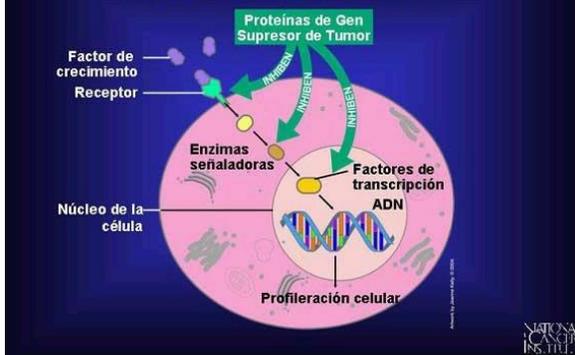
La transformación maligna de una célula acontece por acumulación de mutaciones en unos genes específicos, llamados genes supresores de tumores (GST). Estos genes están agrupados en 2 familias.

La primera está integrada por los protooncogenes, los cuales dirigen la producción de proteínas como ciclinas, factores de crecimiento y receptores, entre otros, que estimulan la proliferación celular. Cuando éstos mutan se transforman en oncogenes, los cuales son capaces de orquestar la multiplicación anárquica de las célula

La segunda familia está integrada por los genes supresores, que en el organismo sano controlan la proliferación celular, pues son activadores de procesos apoptóticos o bloqueantes del progreso del ciclo celular. Ellos, por tanto son reguladores negativos de crecimiento, por lo que el fracaso en la inhibición del crecimiento es una de las alteraciones fundamentales en el proceso de la carcinogénesis[

La activación de oncogenes no constituye la única vía hacia la malignidad. En la gran mayoría de los cánceres la transformación maligna es resultado de la combinación de la activación de oncogenes y la anormal inactivación de GST.

Los Genes Supresores de Tumor Actúan Como un Pedal de Freno



Gen RB: La proteína RB (RB-P), el producto del gen RB ubicado en el *locus* cromosómico 13q14, es una fosfoproteína localizada en el núcleo de la célula. Esta proteína se halla fisiológicamente activa en variados tipos celulares como: retina, osteoblastos, fibroblastos y piel, ejerciendo su efecto durante la primera parte de la fase G1 del ciclo celular, en el intervalo entre la mitosis (M) y la replicación del ADN (S) **P53**

(Gen TP53): Se localiza en el núcleo celular, el gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13.1 y es la diana más frecuente para la alteración genética en tumores humanos. Se trata de un gen supresor que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 banda 13, y codifica una proteína nuclear de 53 Kd.

FUNCIÓN: Detención del ciclo celular y apoptosis en respuesta a daño del ADN.

Funciona como un guardián crítico contra la formación del cáncer (fig. 4). En efecto, es evidente que p53 actúa como un policía molecular que impide la propagación de células genéticamente dañadas. P53 es un factor de transcripción que está en el centro de una gran red de señales que detectan tensión celular como daños del ADN, telómeros acortados e hipoxia.

P53 frustra la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados:

- Activación de la detención transitoria del ciclo celular (quiescencia)
- Inducción de una detención permanente del ciclo celular (senescencia)
- Desencadenamiento de la muerte celular programada (apoptosis)

Modos de acción de los oncogenes en tumores humanos asociados

Factores de crecimiento

Las células normales requieren la estimulación por factores de crecimiento para sufrir proliferación. La mayor parte de los factores de crecimiento solubles formados por un tipo celular actúan sobre una célula vecina para estimular la proliferación (acción paracrina). Muchas células cancerosas, sin embargo, adquieren la capacidad para sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden, generando un ciclo autocrino.

Receptores de factores de crecimiento

Se han encontrado varios oncogenes que codifican receptores de factor de crecimiento. Para entender cómo afectan las mutaciones la función de estos receptores, debe recordarse que una clase importante de receptores de factor de crecimiento son las proteínas transmembrana con un dominio externo de unión de ligando y un dominio citoplasmático para la tirosina cinasa. En las formas normales de estos receptores, la cinasa se activa transitoriamente por la unión de los factores de crecimiento específicos, seguido rápidamente por la dimerización del receptor y la fosforilación con tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada de señales.

TABLA 7-6 Oncogenes seleccionados, modo de activación y tumores humanos asociados			
Clasificación	Protooncogén	Modo de activación	Tumor humano asociado
FACTORES DE CRECIMIENTO			
Cadena β del PDGF	<i>SIS</i> (nombre oficial <i>PBGFB</i>)	Sobreexpresión	Astrocitoma Osteosarcoma
Factores de crecimiento fibroblásticos	<i>HST1</i> <i>INT2</i> (nombre oficial <i>FGF3</i>)	Sobreexpresión Amplificación	Cáncer de estómago Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
TGF- α	<i>TGFA</i>	Sobreexpresión	Astrocitomas
HGF	<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Carcinomas hepatocelulares Cáncer de tiroides
RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO			
Familia del receptor EGF	<i>ERBB1</i> (<i>EGFR</i>), <i>ERBB2</i>	Sobreexpresión	Carcinoma de células escamosas de pulmón, gliomas
Tirosina cinasa 3 similar a FMS Receptor para factores neurotróficos	<i>FLT3</i> <i>RET</i>	Amplificación Mutación puntual Mutación puntual	Cánceres de mama y ovario Leucemia Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas medulares de tiroides familiares Gliomas, leucemias
Receptor PDGF	<i>PDGFRB</i>	Sobreexpresión, translocación	Tumores estromales gastrointestinales, seminomas, leucemias
Receptor para el factor de células madre (de acero)	<i>KIT</i>	Mutación puntual	
PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL			
Unión a GTP	<i>KRAS</i> <i>HRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutación puntual Mutación puntual Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y pancreáticos Tumores de vejiga y riñón Melanomas, tumores malignos hematológicos
Tirosina cinasa sin receptor	<i>ABL</i>	Translocación	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda
Transducción de señal RAS	<i>BRAF</i>	Mutación puntual	Melanomas
Transducción de señal WNT	β -catenina	Mutación puntual Sobreexpresión	Hepatoblastomas, carcinoma hepatocelular
PROTEÍNAS REGULADORAS NUCLEARES			
Activadores transcripcionales	C-MYC N-MYC	Translocación Amplificación	Linfoma de Burkitt Neuroblastoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas
	L-MYC	Amplificación	Carcinoma de pulmón de células pequeñas
REGULADORES DEL CICLO CELULAR			
Ciclina D	Ciclina D	Translocación Amplificación	Linfoma de células del manto Cánceres de mama y esofágicos
	Ciclina E	Sobreexpresión	Cáncer de mama
Cinasa dependiente de ciclina	<i>CDK4</i>	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Proteínas implicadas en la transducción de señal

Existen varios ejemplos de oncoproteínas que imitan la función de las proteínas normales transductoras de señal en el citoplasma. Muchas de estas se encuentran en la cara interna de la membrana plasmática. Las proteínas transductoras son heterogéneas. El ejemplo mejor conocido es la familia RAS de las proteínas fijadoras de GTP.

La mutación puntual de los genes de la familia RAS es la anomalía aislada más frecuente de los oncogenes dominantes en los tumores humanos. Las distintas mutaciones de RAS reducen drásticamente la actividad GTPasa de las proteínas. Las mutaciones generalmente

implican los codones 12, 59 o 61 del HRAS, KRAS, NRAS. En general, los carcinomas tienen mutaciones en KRAS, el cáncer de vejiga en HRAS y los tumores hematopoyéticos en NRAS.

Proteínas reguladoras nucleares

El protocongen MYC se expresa virtualmente en todas las células eucariotas y pertenece a los genes de respuesta precoz inmediata, que son inducidos rápidamente cuando las células quiescentes reciben una señal para dividirse. Después de un incremento transitorio del ARN mensajero MYC la expresión vuelve a su nivel basal.

MYC está implicado en la carcinogénesis mediante genes activadores que están implicados en la proliferación. La gama de actividades modulares por MYC es muy amplia e incluye:

- Acetilación de histonas
- Reducción de la adhesión celular
- Aumento de la motilidad celular
- Aumento de la actividad de la telomerasa
- Aumento de la síntesis de las proteínas
- Disminución de la actividad proteolítica

MYC interactúa con componentes de la maquinaria de replicación del ADN y tiene un papel en la selección de los orígenes de la replicación. La sobreexpresión de MYC PUEDE DIRIGIR LA ACTIVACION DE MAS ORIGENES DE LOS NECESARIOS PARA LA DIVISION CELULAR NORMAL, o puede puentear puntos de control implicados en la replicación conduciendo a daño genómico y acumulación de mutaciones.

Reguladores del ciclo celular

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina. El resultado final de todos los estímulos promotores del crecimiento es la entrada de células quiescentes en el ciclo celular. Los cánceres pueden crecer de forma autónoma si los genes que conducen el ciclo celular dejan de estar regulados por mutaciones o amplificación. La progresión ordenada de las células a través de las diferentes fases del ciclo celular está orquestada por cinasas dependientes de ciclina (CDK), que se activan mediante la unión a las ciclinas, denominadas así debido a la naturaleza cíclica de su producción y degradación. Los complejos CDK-ciclina fosforilan proteínas diana cruciales que conducen la célula a través del ciclo celular. Al finalizar esta tarea, las concentraciones de ciclina disminuyen rápidamente. Se han identificado más de 15 ciclinas; las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se unen a una o más CDK.

Modo de acción de genes supresores en tumores humanos

El fracaso en la inhibición del crecimiento es una de las alteraciones en el proceso de la carcinogénesis. Los genes supresores tumorales detienen la proliferación celular. Las proteínas

supresoras de tumores forman una red de puntos de control que impiden el crecimiento incontrolado

Las señales inhibitorias del crecimiento, se originan fuera de la célula y usan receptores, transductores de señal y reguladores de la transcripción nuclear para llevar a cabo sus efectos. Los productos proteicos de los genes supresores tumorales pueden funcionar como factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas de transducción de la señal, receptores de superficie celular y reguladores de las respuestas celulares al daño del ADN.

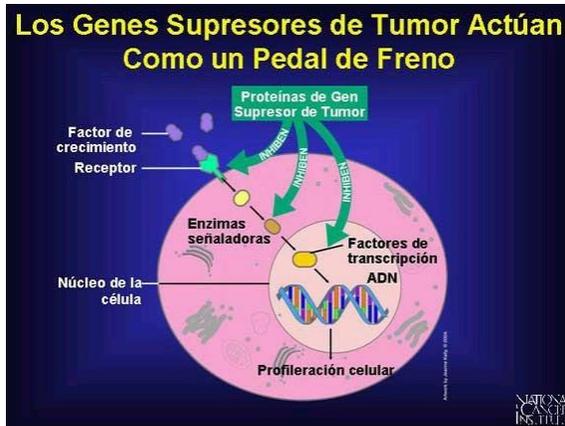


TABLA 7-8 Genes supresores tumorales seleccionados implicados en neoplasias humanas

Localizaciones subcelulares	Gen	Función	Tumores asociados con mutaciones somáticas	Tumores asociados con mutaciones hereditarias
Superficie celular	Receptor de TGF- β E-cadherina	Inhibición del crecimiento Adhesión celular	Carcinomas de colon Carcinoma de estómago	Desconocidos Cáncer gástrico familiar
Cara interna de la membrana plasmática	<i>NF1</i>	Inhibición de transducción de la señal RAS y del inhibidor del ciclo celular p21	Neuroblastomas	Neurofibromatosis tipo 1 y sarcomas
Citoesqueleto	<i>NF2</i>	Estabilidad citoesquelética	Schwanomas y meningiomas	Neurofibromatosis tipo 2, schwannomas acústicos y meningiomas
Citosol	<i>APC</i> β -catenina <i>PTEN</i> <i>SMAD2</i> y <i>SAMD4</i>	Inhibición de la transducción de la señal Transducción de señal PI3 cinasa Transducción de señal TGF- β	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma Cánceres endometriales y de próstata Tumores de colon, páncreas	Poliposis adenomatosa familiar de colon/cáncer de colon Síndrome de Cowden Desconocidos
Núcleo	<i>RB1</i> <i>p53</i> <i>WT1</i> <i>p16/INK4a</i> <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	Regulación del ciclo celular Detención del ciclo celular y apoptosis en respuesta a daño del ADN Transcripción nuclear Regulación del ciclo celular mediante inhibición de cinasas dependientes de la ciclina Reparación del ADN	Retinoblastoma; osteosarcoma; carcinomas de mama, colon, pulmón La mayoría de cánceres humanos Tumor de Wilms Cánceres pancreáticos, de mama y esofágicos Desconocidos	Retinoblastomas, osteosarcoma Síndrome de Li-Fraumeni; múltiples carcinomas y sarcomas Tumor de Wilms Melanoma maligno Carcinomas de la mama femenina y de ovario; carcinomas de la mama masculina

Bibliografías

alberts, b. (2010). Biología molecular de la célula. Barcelona: omega.

J., B. C. (sf). Manual de patología general. Obtenido de universidad católica de chile:
http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_031.html

Anderson JR (1982) Patología de Muir. Traducción de la 11ª edición inglesa. Espaxs, Barcelona