



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina



RESUMEN

PATOLOGÍA MOLECULAR

- **Alumna:** Maria José Villar Calderon
- **Materia:** Biología Molecular
- **Docente:** QFB Hugo Najera Mijangos
- **Semestre:** 4° Ä

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

Alteraciones genéticas ADN -Exposición ambiental (virus, químicos, productos endógenos del metabolismo celular) -Herencia por línea germinal -Espontaneo y aleatorio Se identifican por secuencia de ADN (mutaciones puntuales) o análisis cromosómico (translocaciones cromosómicas y # de copias Genes blancos: - Protooncogen = +crecimiento, aumento de funciones normales, funciones nuevas lo que puede transformar a la cél =Fun oncógena= genes oncó predominan sobre los g. normales -Genes supresores de tumores que lo inhiben: Pérdida de función: transforman los dos alelos y los genes mutados se comportan de manera recesiva (a veces puede sólo afectar a 1, lo que es suficiente para dañar la función) -Genes que regulan apoptosis =-muerte +supervivencia, ganancia de función (producen productos que suprimen apoptosis) pérdida de funciones (reprimen productos que fomentan la muerte celular) -Genes que reparan ADN: impiden conocer y reparar el daño genético adquiriendo mutaciones aceleradamente =Fenotipo mutador que se caracteriza por inestabilidad genómica.

Rasgos característicos del cáncer: crecimiento excesivo, invasión local, metástasis=fenotipo maligno = mutaciones conductoras:cv Mutación iniciadora = célula iniciada + mutaciones conductoras adicionales = génesis del cáncer (centenares o miles de muta) Progresión tumoral: Tendencia de los tumores a adquirir una conducta cada vez más agresiva 2 tipos de Mutaciones: Plurales: iniciales y que están en todas las células singulares: en subconjunto de foco adquiridas durante la transformación --> crean árboles familiares

Ley del más fuerte: las células más dotadas determinan la evolución del cáncer y la conducta tumoral tras el tratamiento.

Alteraciones epigenéticas: contribuyen a la carcinogénesis; dos mecanismos que determinan qué genes se expresan y diferenciación entre células neoplásicas y normales. Son: Metilación de ADN: silenciamiento de genes supresores de t. Modificación de las histonas: fx a largo plazo de expresión genética.

Estas mutaciones epigenéticas se pueden corregir con tratamiento inhibiendo los fx de metilación y modificación. Rasgos celulares y moleculares característicos del cáncer 8 cambios fundamentales:

Todos los cánceres despliegan ocho cambios fundamentales en la fisiología celular, que se consideran rasgos característicos del cáncer:

Autosuficiencia de las señales de crecimiento: Los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulos externos, en general como consecuencia de la activación oncogénica.

Inestabilidad a las señales inhibitorias del crecimiento: Los tumores no responden a la supresión del crecimiento muchas veces, ya que los genes supresores de tumores sufrieron mutaciones con pérdida de función y por lo tanto, las vías que evitan que el tumor se expanda, se ven alteradas.

Alteración del metabolismo celular: Las células tumorales sufren una conmutación metabólica hacia la glucólisis aeróbica (efecto denominado Warburg), que facilita la síntesis de las macromoléculas y orgánulos requeridos para el crecimiento celular rápido.

Evasión de la apoptosis: Resistencia a la muerte celular programada. Potencial ilimitado de replicación (inmortalidad): Pueden proliferar ilimitadamente. Evitan la senescencia celular, que puede darse como una respuesta al estrés, y llevar a la célula a una muerte celular programada.

Angiogenia sostenida: Para la obtención de nutrientes.

Capacidad para invadir y metastatizar: Las metástasis tumorales son la causa de la inmensa mayoría de las muertes por cáncer, y se deben a la interacción entre los procesos intrínsecos a las células tumorales y señales iniciadas por el entorno tisular.

Capacidad para evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión: Las células tumorales cuentan con una serie de alteraciones que les permite evitar la respuesta innata y adaptativa.

Oncogén: genes que fomentan el crecimiento autónomo de las células cancerosas y producen oncoproteínas que inducen el crecimiento celular sin que exista la señal normal correspondiente y las células que las producen saltan los puntos habituales de control y regulación que limitan el crecimiento haciendo que crezcan y proliferen en exceso. Los protooncogenes producen productos para el desarrollo celular pero no están mutados.

Vías de señalización normal: unión fx de crecimiento con recp --> act de prot transductoras de señal --> transmite señal al núcleo --> transcripción de ADN --> división celular --> cambios en la expresión de genes, se respaldan supervivencia y crecimiento.

La proliferación celular no solo replica ADN sino también macromoléculas y orgánulos para que una célula se divida.

Mutación en vías de señalización en varios tumores, la que más se encuentra mutada es la de tirosina cinasa. Alteraciones aquí también pueden conducir a aterosclerosis, inflamación y DMII.

Vía: Fx +rcp --> RAS activada: vía de MAPK --> 1.1 MYC (Metabolismo favorecedor de crecimiento) 1.2 Ciclinas D (progresión celular Vía PI3K --> AKT (Metabolismo favorecedor del crecimiento) --> mTor (síntesis de proteína aumentada)

AUTOSUFICIENCIA DE SEÑALES DE CRECIMIENTO:

Protooncogenes producen: fx de crecimiento, receptores, transductores de señal fx de transcripción componentes del ciclo celular. Los oncogenes producen lo mismo, pero con un funcionamiento constitucional activo, lo que dota a las células con autosuficiencia para crecer.

Factores de crecimiento: Sintetizados por una célula especializada y actúan de forma paracrina. Las células cancerosas tienen la facultad de producirlos y estimularse por los mismos = autocrino. Ej: glioblastomas que producen PDGF y sus receptores de tirosina k. también sarcomas sobreexpresan el TGF α y su receptor EGFR (también de la familia tirosina k)

Receptores de los fx de crecimiento: Principalmente hay mayor producción de los rcp de la familia tirosina k que tienen acción constitucional activa independiente del fx de crecimiento. Estos rcp se pueden activar por mutaciones puntuales, reordenamientos génicos y amplificaciones génicas

ERBB1: codifica a EGFR, sufre mutaciones puntuales Ej cáncer de pulmón con AcCoTiK ERBB2 codifica a HER2, se amplifica el gen y eso hace una mayor sobreexpresión de HER2 con AcCoTiK en cáncer de mama. Es importante porque para tratamiento se busca bloquear a HER2 lo que cesa el crecimiento del tumor, apoptosis y regresión del tumor. Reordenamientos génicos: activan otros rcp como ALK. Su gen ALK se va a unir con otro gen EML4 = EML4-ALK que codifican una proteína con AcCoTiK en adenocarcinoma de pulmón

En cánceres avanzados no funciona porque el tumor genera una resistencia y activa otros receptores de tirosina para seguir su crecimiento y evadir el fármaco.

Mutaciones de otros componentes de la vía:

Mutaciones en RAS: Mutaciones puntuales y más frecuentes en protooncogenes, RAS se queda atrapada en su estado activo y la célula recibe constantes señales de crecimiento. Predominan en carcinomas pancreáticos y colangiocarcinomas así como en la mitad de cáncer de tiroides de colon y endometrio. RAS son proteínas G pequeñas que se unen a GTP (estado de transmisión) y GDP (estado inactivado), los receptores de tk determinan este intercambio. Cuando está activa, activa las dos vías. un controlador negativo de sus actividades es GAP donde también hay mutación y así una pérdida de función.

Mutaciones de BRAF que son familia RAF se encuentran en leucemias de células peludas, melanomas y nevos.