



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

“PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER”

Materia:

Biología Molecular

Docente:

QFB. Hugo Nájera Mijangos

Alumno:

Alan de Jesús Morales Domínguez

Semestre:

4° “A”

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular.

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 célula
- 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.

Las mutaciones se acumulan:



Rasgos característicos del cáncer:

Crecimiento excesivo, invasión local, metástasis=fenotip 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

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

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

1. Autosuficiencia de las señales de crecimiento: Los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulos externos, en general como consecuencia de la activación oncogénica.
2. Inestabilidad a las señales inhibitoras 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.
3. 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.
4. Evasión de la apoptosis: Resistencia a la muerte celular programada.
5. 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.
6. Angiogenia sostenida: Para la obtención de nutrientes.
7. 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.
8. 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.

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 cél con autosuficiencia para crecer.

Factores de crecimiento: Sintetizados por una cél especializada y actúan de forma paracrina. Las cél cancerosas tienen la facultad de producirlos y estimularse por los mismos

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.

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 cél 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 recetores 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.

Mutaciones en PI3K que aumentan AKT (que inactiva BAD y FOXO que son proapoptóticos asegurando mayor supervivencia de la célula). y **mTor** (aumenta síntesis de lípidos y proteínas). El retroalimentador negativo de PI3K es PTEN que es un gran supresor tumoral, pero en varios cánceres se ve mutado o silenciado.

Alteraciones de las tirosinas no asociadas a receptores:

Se ubican en citoplasma o núcleo en forma de translocaciones o reordenamientos cromosómicos que generan genes de fusión codificando tirosinas de actividad constitucional por la misma vía de los receptores, es un ejemplo la **oncoproteína tirosina cinasa ABL en LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**, este se ve en las leucemias donde se fusiona el gen ABL con el gen BCR porque el primero se va del cromosoma 9 al 22 y ahí fusiona con el segundo produciendo dicha proteína y desencadenan la actividad tirosina cinasa. A esto se le denomina **adición oncogénica**. Los tratamientos buscan inhibir esa cinasa porque son responsables de la proliferación de la leucemia. Dicho tratamiento no da curación puesto que la célula madre que tiene ese gen, pero no lo necesita para su desarrollo y mitosis siguen creando progenies, por ello el tratamiento debe ser sostenido.

Factor de transcripción: regulan la expresión de los genes y ciclinas favorecedores del crecimiento. Su mutación da a la autonomía del mismo. el principal factor es el **oncogen MYC** , inducido por señales de crecimiento en cáncer que generan su mayor expresión en el ARN.

Activa genes que contribuyen al crecimiento celular: ciclinas, aumenta el ensamblado de proteínas, reprogramación metabólica = efecto Warburg = aumento del metabolismo de glutamina lo que concluye en productos intermediarios para producción de macromoléculas.

Eleva la expresión de la telomerasa (contribuye a la replicación interminable = inmortalización)

Reprograma las células somáticas a que sea madres pluripotenciales.

FALTA DE SENSIBILIDAD A LA INHIBICIÓN DE CRECIMIENTO

Genes supresores de tumores: Aplican freno a la proliferación celular descontrolada, sus anomalías determinan un fallo en la inhibición del crecimiento. Ej RB y p53 --> reconocen el estrés genotóxico. Las vías de inhibición de crecimiento también pueden inducir a apoptosis.

RB retinoblastoma: retinoblastoma familiar 40% al 60% para explicarlo Hipótesis de la oncogenia en dos golpes de Knudson: dos golpes hace referencia que deben haber dos mutaciones de los alelos del gen RB

RB gobernadora de la proliferación: El producto del gen Rb regula la progresión de las células desde la fase G1 del ciclo celular a la fase S. En su estado hipofosforilado, se une e inactiva a los factores de transcripción E2F, impidiendo que las células penetren en la fase S.

Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, las ciclinas D y E también son estimuladas y activan a las CDK (CDK4 y CDK6); a su vez, éstas producen la fosforilación de pRb (inhibición) y la liberación de factores de transcripción E2F. Así pues, la transcripción de los genes es esencial para que la célula inicie la fase S.

Cuando existen mutaciones del gen Rb, la regulación de los factores de transcripción E2F se pierde y la célula permanece en el ciclo, aunque no reciba ningún estímulo para el crecimiento. Estas mutaciones pueden ser: Directamente a RB ocasionando pérdida de función, Amplificación de genes CDK4 y ciclina D u Oncoproteínas víricas que se unen a RB ej E7 del VPH.

EVASIÓN DE LA APOPTOSIS

Es una respuesta frente a estados patológicos proneoplásicos malignos como sobreexpresión de MYC, daño en el ADN y anokis=pérdida de adherencia a la membrana basal. 2 vías para apoptosis. La más afectada en cáncer suele ser la intrínseca, la extrínseca puede encontrarse afectada en linfomas

POTENCIAL ILIMITADO DE LA REPLICACIÓN.

Todas las CA tienen cél inmortales con un potencial ilimitado de replications. en laboratorios se ha datado por más de 60 años. Esto es gracias a:

Evasión de la senescencia: cél normal se divide hasta 70 veces, luego se torna senescente y abandona el ciclo celular, por acción de la p53 e INK4 tal vez por daño del ADN a través del tiempo, también se mantiene le RB hipofosforilado

Evasión de la crisis mitótica: las cél no son inmortales sino que entran al estado de crisis mitótica y mueren, se debe al acortamiento de los telómeros que son secuencias especiales de ADN en los extremos de los cromosomas y por cada división se acortan, este ADN telomérico puede romperse y si la p353 está defectuosa no se va a arreglar sino que se une a otro cromosoma desnudo formando cromosomas dicéntricos y siguen rompiendo más ADN como bola de nieve= crisis mitótica --> muerte salvo que pueda restablecer sus telómeros y sobrevive con daño en oncogenes y se transforma en maligna.

Capacidad de autorrenovación: división asimétrica: célula madre da célula madre y célula hija.

ANGIOGENIA

Sin esta no podrían crecer más de 2mm porque precisan el aporte de O₂ y nutrientes y eliminación de productos de deshecho por eso producen neovascularización (a partir de vasos preexistentes) pero estos vasos nuevos son permeables y siempre dilatados y el patrón de conexiones es aleatorio, también induce a la metástasis.

Los tumores iniciales pueden durar años sin hacerlo, cuando lo hacen = conmutación angiogénica hay mayor producción de fx angiogénicos y pérdida de los inhibitorios, producido por las células tumorales o por cél inflamatorias o cél estromales asociadas a los tumores. también se producen reguladores negativos, pero predominan los pros como el VEGF