

Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

Resumen

“Patología Molecular del Cáncer”

Docente: QFB. Hugo Nájera Mijangos

Materia: Biología Molecular

Grado: 4° **Grupo:** “B”

Alumna: María Fernanda Hernández Jardón

PATOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER

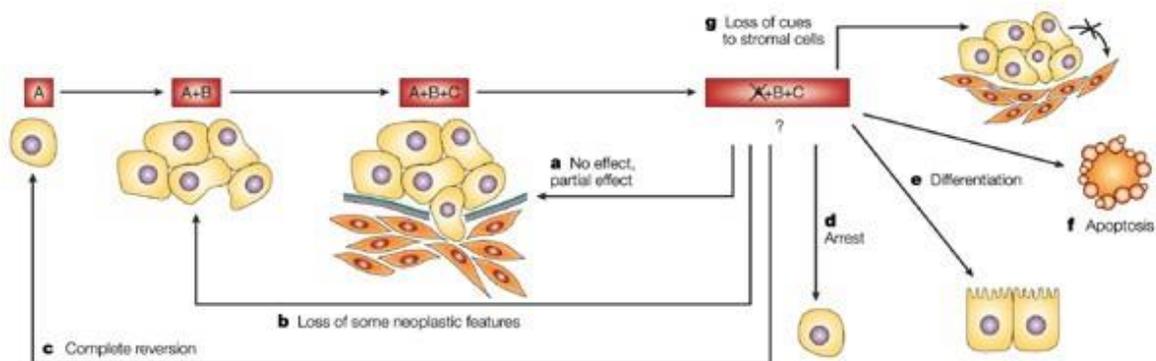
El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por proliferación autónoma de células neoplásicas que tienen varias alteraciones, incluyendo mutaciones e inestabilidad genética. Las funciones celulares son controladas por proteínas codificadas por DNA que está organizado en genes y los estudios moleculares han mostrado que el cáncer es el paradigma de una enfermedad genética adquirida. El proceso de producción de las proteínas involucra una serie de eventos, cada uno de éstos con sus respectivas enzimas, las cuales también son codificadas por DNA y reguladas por otras proteínas. La mayoría de estos eventos puede verse afectada y eventualmente desencadenar una alteración en la cantidad o estructura proteica, que a su vez afecte la función celular.

Sin embargo, mientras que la función celular puede ser alterada por disturbios de un gen, la transformación maligna requiere que ocurran dos o más anormalidades en la misma célula. Si bien, existen mecanismos responsables del mantenimiento y la reparación de DNA, su estructura básica y el orden de sus bases de nucleótidos puede mutar. Estas mutaciones pueden heredarse u ocurrir de manera esporádica y pueden presentarse en todas las células o sólo en las células tumorales. A nivel de los nucleótidos, estas mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o deleciones. Más adelante se discutirán varios oncogenes, incluyendo el p53, c-fms y Ras, que pueden activarse por mutaciones puntuales que originen la sustitución de aminoácidos en puntos críticos de la proteína. Este artículo examina los conceptos actuales relacionados con los mecanismos celulares causales de las alteraciones moleculares que caracterizan el desarrollo 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.

Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones.² Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas y pueden presentarse en todas las células de la economía o sólo en las células tumorales. A nivel de nucleótido, estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o deleción y estas mutaciones alteran la fisiología celular induciendo a la transformación de la misma.³ Varios oncogenes, incluyendo ras, myc, fos y c-fms, a los cuales nos referimos más adelante, pueden ser activados por mutaciones puntuales que llevan a la sustitución de aminoácidos en porciones críticas de las proteínas.

El descubrimiento de que los virus RNA producían tumores (retrovirus), surgió de la observación que la producción del tumor era el resultado de la introducción de oncogenes virales dentro del genoma celular del huésped. Al mismo tiempo se observó que el DNA de varios tumores humanos difería del tejido no tumoral, y que el elemento responsable de la transformación maligna podría inducirse en otras "células blanco". La homología del oncogén viral, al oncogén celular fue establecida en 1976 por Stehelin⁴ con su trabajo en el virus del sarcoma de Rous y el gen src, responsable de tumor en pollos; desde entonces varios oncogenes han sido descubiertos. Además, se demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes y que su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Estos protooncogenes pueden ser divididos de acuerdo con la función celular.



En el progreso de señalización de la membrana celular hacia el núcleo, participan el grupo de oncogenes transductores de señales que está constituido por proteínas-cinasas citoplasmáticas (abl, fes, fgr, lck, src, yes, raf-1, mos y pim-1) y proteínas unidas a GTP (H-, K-, N-ras, gsp y gip-2). Aunque algunas de las cinasas son treonina-cinasas y serina, la mayoría son tirosin-cinasas y comparten homología en su dominio catalítico. La activación oncogénica parece alterar la función de los dominios de regulación negativa, los cuales permiten a estas enzimas fosforilar constitutivamente sus sustratos.

Los oncogenes unidos a GTP forman un pequeño subgrupo de proteínas unidas a guanina (proteínas G), que son responsables de la transmisión de señales de ligandos de superficie celular (incluyendo los factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores) hacia eventuales efectores como adenilato ciclasa o fosfolipasa C. Esta transducción mediada por conversión de GTP hacia GDP involucra a las proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Las proteínas G tales como los oncogenes de la familia, se activan a través de amplificación o por mutaciones puntuales que alteran la unión GTP o la actividad de GTPasa, llevando a la estimulación prolongada de las enzimas efectoras.

FACTORES DE CRECIMIENTO

La comunicación intercelular es crítica para el desarrollo embrionario y diferenciación de los tejidos, así como para la respuesta sistémica a heridas e infecciones. Estas complejas vías de señalización son en gran parte reguladas por factores de crecimiento, éstos pueden influir en la proliferación celular por vías positivas o negativas e inducir una serie de respuestas en células blanco-específicas. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor por una unión específica, activa la cascada de eventos bioquímicos intracelulares. Las moléculas que regulan estas respuestas son llamadas segundos mensajeros.

