

BIOLOGIA MOLECULAR
Q.F.B. Hugo Nájera Mijangos

RESUMEN DE PATOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER

ALUMNO:

Karen Paola Morales Morales

GRUPO Y SEMESTRE:

4to semestre "B"

Comitán de Domínguez, Chiapas

A 11 de junio de 2020.

PATOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER

Este paradigma genético indica que, dependiendo de la función de sus proteínas producto y de la naturaleza de las alteraciones genéticas sufridas, los genes implicados en procesos tumorales pueden agruparse en dos grupos fundamentales: oncogenes y genes supresores de tumores. Puesto que los productos codificados por protooncogenes ejercen efectos de control positivo sobre la proliferación celular, su mutación oncogénica en tumores les confiere un carácter dominante desde el punto de vista genético.

Es precisamente este carácter dominante de los oncogenes identificados lo que facilitó su detección mediante técnicas de transfección al principio de los años 80. Los productos de genes supresores de tumores ejercen una función reguladora negativa sobre los procesos de proliferación celular, lo que determina que su mutación en procesos tumorales les confiera un carácter recesivo.

Esta recesividad hizo más difícil desde el punto de vista técnico su identificación y caracterización, lo que explica el retraso temporal en su caracterización respecto a los oncogenes dominantes. Haciendo una similitud automovilística, los protooncogenes se pueden equiparar al acelerador de la proliferación celular, mientras que los genes supresores de tumores constituirían los frenos del mismo proceso de proliferación. Una única copia mutada del gen acelerador dominante es capaz de producir el fenotipo tumoral.

Por el contrario, se necesita mutación en las dos copias del gen recesivo de freno para que se pueda observar el fenotipo tumoral. Esta clarificación conceptual del cáncer como resultado de alteraciones del ADN celular es lo que ha llevado a algunos a definir al cáncer como una enfermedad genética del ciclo celular, en la que mutaciones en el material genético hacen que se activen genes dominantes (oncogenes) o se inactiven genes recesivos (supresores) que ejercen una función reguladora del ciclo celular normal.

¿Qué es el 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, lo que condiciona la formación de un tumor en un tejido específico. Por ello, 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.

¿Qué es ciclo celular? Es el intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G1 (brecha o gap 1), S (síntesis de DNA), G2 (brecha o gap 2) y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G1 y 2, son de crecimiento. Las células mamíferas quiescentes que no están activamente en crecimiento residen en la fase G0, un estado de descanso. Los factores que modulan la salida de G0 y la progresión a G1 son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.

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. A continuación se detallan brevemente algunos de estos rasgos o marcadores característicos del cáncer.

LA APOPTOSIS: La proteína p53 promueve la expresión de ciertos genes involucrados en la apoptosis, incluyendo receptores de muerte y miembros proapoptóticos de la familia BCL-2; p53 se activa, cuando hay DNA dañado, a través de vías de señalización que incluyen oncogenes. Una vez activados, p53 induce la liberación mitocondrial de citocromo C, lo cual lleva a la activación de caspasas, aunque p53 puede inducir directamente la apoptosis cuando se acumula en el citosol al activar a Bax análogamente a como lo hace BH3, un subgrupo de las proteínas BCL-2 (Chipuk et al., 2004). Las caspasas son cistein-proteasas con especificidad por residuos de ácido aspártico. Las caspasas activas rompen una gran variedad de proteínas, desensamblando importantes componentes celulares y participando en la apoptosis. Esta es una forma morfológica y bioquímicamente distintiva de muerte celular llevada a cabo por un programa suicida de la célula.

¿Cuáles son los tipos de alteraciones genéticas? : Nuestro organismo y nuestro DNA está sometido constantemente a la acción de agentes nocivos con capacidad de introducir alteraciones en la secuencia de nucleótidos; radiación UV, tabaco, polución ambiental, etc. Una secuencia de DNA puede sufrir tres tipos de alteraciones principales:

- ✚ Sustituciones nucleotídicas.
- ✚ Inserciones nucleotídicas.
- ✚ Deleciones nucleotídicas.

Las sustituciones son remplazos de un nucleótido por otro. Aquellas sustituciones que no cambian el aminoácido se denominan sustituciones sinónimas. Por otro lado, las inserciones y deleciones, como sus nombres indican, agregan o eliminan letras del código, generando un corrimiento en el marco de lectura genética.

Existen otros tipos de alteraciones que implican grandes reordenamientos o rearrreglos genético o genómicos, los que pueden incluir pérdida (o duplicaciones)

de fragmentos de genes, genes completos, fragmentos de cromosomas e incluso cromosomas completos, con un muy amplio espectro de repercusiones.

¿Qué es mutación? Describe aquellas alteraciones nucleotídicas que producen un cambio drástico en la función de la proteína. Este cambio puede incluir pérdida total o parcial de la función de la proteína. Una mutación puede ser responsable de la activación permanente de un receptor de membrana, gatillando una respuesta aún en ausencia de la unión del ligando específico. Las mutaciones pueden entonces producir alteraciones tanto por pérdida como por ganancia de función.

MUTACIONES SOMÁTICAS Y MUTACIONES DE LÍNEA GERMINAL

Mutaciones somáticas: pueden asociarse con la agresividad tumoral o con respuesta a terapias con anticuerpos monoclonales. La detección mutaciones en el gen KRAS que activan permanentemente a la proteína KRAS permite distinguir aquellos pacientes que no responderán a terapias con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de EGFR.

Mutaciones de la línea germinal: una mutación puede originarse (aleatoriamente) en células de la línea germinal de un individuo y será por lo tanto heredada a su descendencia en una proporción mendeliana. Así, esta mutación heredada estará presente en todas las células del cuerpo del individuo.

ONCOGENES: El cáncer es un desorden que resulta de cambios genéticos en la célula por mutaciones adquiridas a través del tiempo en múltiples genes o por mutaciones en genes clave que predisponen a cánceres específicos.

Los estudios de oncogénesis viral sugieren que el fenotipo maligno puede ser inducido por uno o varios eventos en genes particulares y que tales genes pueden ser transmitidos por virus. Estos genes celulares o virales responsables de inducir

o mantener el fenotipo maligno se conocen como oncogenes, mientras que sus formas normales o no alteradas son conocidas como proto-oncogenes.

Muchos de los oncogenes se encuentran en la membrana o en el citosol celular y codifican elementos para las vías de transducción de señales. Otro gran grupo de éstos codifica proteínas nucleares, como *myc*, *myb*, *fos*, y *erbA*. Pueden actuar afectando la regulación del ciclo celular, inhibiendo las vías normales involucradas en diferenciación, apoptosis o estimulación del ciclo celular.

ANGIOGÉNESIS Y METÁSTASIS: En el inicio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis facilita la expansión del tumor primario y proporciona un incremento del área de superficie vascular que permite que el tumor escape dentro de la circulación y la expansión de implantes metastásicos. Las metástasis a ganglios linfáticos también dependen de la angiogénesis del tumor primario, la neovascularización per se, puede incrementar la presión y el flujo de linfa del tumor hacia los ganglios linfáticos regionales.

La mayoría de los tumores nacen sin actividad angiogénica, existen en el estadio *in situ* sin neovascularización por periodos largos. La neovascularización empieza cuando un subgrupo de células dentro del tumor cambia hacia el fenotipo angiogénico. En algunos casos este cambio puede ocurrir antes de que el tumor esté completamente desarrollado (etapas preneoplásicas o preinvasoras).

Fase prevascular

- ✚ **En el tumor primario:** Durante esta fase, la actividad angiogénica es mínima o ausente, el tumor permanece pequeño, el crecimiento celular es lento y el tiempo de doblaje lleva años; sin embargo, la proliferación celular (medida con el índice de timidina) es tan alta como en la de un gran tumor vascularizado; si bien, la generación de células tumorales nuevas está balanceada por la muerte de células tumorales.

- ✚ *En la metástasis.* Uno de los mecanismos por los cuales las micrometástasis pueden permanecer latentes por varios años (por ejemplo, en cáncer de mama o pulmón), es que permanezcan en la fase prevascular. La neovascularización puede permitir la expansión rápida y replicación de las metástasis.

Fase vascular: Los tumores humanos que se someten a neovascularización entran en una fase de crecimiento rápido, intensificación de la invasión e incremento en el potencial metastásico.

- ✚ La neovascularización proporciona el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos
- ✚ La neovascularización es responsable de algunos síntomas que aparecen después de que el tumor ha cambiado a un fenotipo angiogénico.
- ✚ La neovascularización se origina en un subgrupo de células.

Mediadores moleculares de angiogénesis

- ✚ *Reguladores positivos.* El cambio hacia el fenotipo angiogénico es mediado por el balance entre reguladores positivos y negativos. El bFGF y el VPF/VEGF son los péptidos angiogénicos estudiados más extensamente en los tumores humanos.
- ✚ *Reguladores negativos.* La actividad angiogénica de un tumor no se puede explicar tan sólo por el incremento en la expresión, exportación o movilización de factores angiogénicos.

Bibliografía:

Encina S, Gonzalo.(2013). BIOLOGÍA MOLECULAR EN ONCOLOGÍA: LO QUE UN CLÍNICO DEBIERA SABER. Recuperado de:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701962>

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000100008

<https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq174d.pdf>

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1473§ionid=102744712>