



**UNIVERSIDAD
DEL SURESTE**



ESCUELA DE MEDICINA

4to Semestre

Grupo "B"

BIOLOGIA MOLECULAR

**Resumen: Patología molecular
del cáncer**

QFB: HUGO NAJERA MIJANGOS

Presenta:

• Víctor Daniel González Hernández

12 de junio del 2020 Comitán, Chis.

PATOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER

El cáncer se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial que afecta el crecimiento y la proliferación normal de las células, se caracterizan por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, hasta el punto en que estas mutaciones afectan las diversas funciones a nivel molecular, celular, tisular y sistémico, con la consecuente muerte del paciente.

Estos procesos están influidos por alteraciones genéticas o epigenéticas de numerosos genes que codifican proteínas que regulan este proceso, contribuyendo a un fenotipo maligno. Entre los numerosos genes relacionados con la transformación maligna de células se encuentran dos grandes grupos, clasificados como oncogenes y genes supresores de tumores. Ambos presentan como denominador común su implicación en la proliferación celular.

Puede definirse a los protooncogenes como genes que codifican proteínas que regulan de manera normal y fisiológica la cascada de eventos que sirven para mantener el control de la progresión del ciclo celular y el estado normal de diferenciación de la célula. Las versiones alteradas de estos protooncogenes por mutaciones dan lugar a los oncogenes. Las funciones de los productos génicos de los protooncogenes y de los oncogenes son diferentes; en los oncogenes estos productos son las oncoproteínas. Estas proteínas actúan pleiotrópicamente provocando una serie de cambios tanto celulares como moleculares, según el nivel molecular específico en donde actúen.

Los genes supresores de tumores o antioncogenes desempeñan un papel clave en la tumorigénesis, ya que operan restringiendo o suprimiendo la proliferación celular bajo ciertas condiciones. Estos genes son sumamente importantes, ya que para la formación tumoral maligna es necesaria su inactivación o pérdida, lo que les confiere una naturaleza recesiva.

Para profundizar en la comprensión del concepto de protooncogén es necesario revisar la cascada de eventos que conducen a la división celular.

Proteínas denominadas factores de crecimiento proporcionan un estímulo externo a la célula; estas proteínas, al unirse a su receptor en la membrana celular, interiorizan la señal autoactivándose como una enzima con capacidad de tirosina cinasa o a través de segundos mensajeros como puede ser proteínas G, con lo que se inicia una cascada de fosforilaciones en proteínas citoplasmáticas que finalmente modifican factores transcripcionales que se encuentran en el citoplasma y migran hacia el núcleo, uniéndose al DNA y activando la expresión de proteínas que inducen la división celular

Existen señales inhibitorias que pueden frenar la división celular a través de mecanismos similares. Precisamente, el balance entre estas dos cascadas de señales es lo que permite la homeostasis de la división celular en una célula normal, entre otros mecanismos.

Esta cascada de señales es coordinada, por proteínas desde el espacio extracelular hasta el mismo núcleo: **Los factores de crecimiento** se unen a dominios extracelulares de receptores enclavados en la membrana plasmática, donde disparan una señal de transducción. **El receptor del factor de crecimiento epidérmico** es una proteína transmembranal con actividad de tirosina cinasa que se activa cuando se une el factor de crecimiento en el dominio extracelular; en consecuencia, la tirosina cinasa de la proteína v-erb-B (proteína codificada por el virus de la eritroblastosis aviar) se activa inespecíficamente sin necesidad de estímulo; así, pierde su función normal y conduce a la oncogénesis. **Proteínas G asociadas a membrana** estos protooncogenes implicados en la transducción de señales es la familia de los genes ras, que incluye tres protooncogenes estrechamente relacionados, Harvey (ha)-ras, Kirsten (Ki)-ras y N-ras. Éstos codifican para proteínas de ~21 kDa que están en la superficie interna de la membrana plasmática, y su función es unir GTP/GDP a través de su actividad de GTPasa, participando en vías de transducción de señales que regulan el crecimiento celular. La mayoría de la actividad **cinasas** en mamíferos la lleva a cabo la fosforilación de residuos de serina/treonina. Estas cinasas son proteínas solubles citoplasmáticas y miembros de la cascada de señalización que fosforilan una proteína activándola; ésta, a su vez, fosforila a otra, y así sucesivamente, formando una cascada de fosforilaciones que finalmente culmina en la activación de factores transcripcionales que actúan en el núcleo. Finalmente, la cascada de señales culmina en la activación de genes relacionados con la división celular, fenómeno que ocurre a través de la activación/inactivación de factores transcripcionales.

Una diferencia entre los oncogenes y los genes supresores de tumor es que los primeros solamente necesitan de un alelo mutado para que se active su función tumorigénica; es decir, poseen carácter dominante. En los genes supresores de tumores se necesita que ambos alelos del gen estén alterados para que no sean funcionales; esto es, tienen un carácter recesivo. Los mecanismos por los cuales ambos alelos se pueden inactivar pueden ser por el mismo tipo de mutación o por una mutación diferente.

El gen p53 codifica para un factor transcripcional que activa la transcripción de ciertos genes y, en respuesta al daño en el DNA, detiene el ciclo celular. Lo anterior se logra por la inhibición de los complejos de CDK/ciclinas, así como por la fosforilación de Rb. En caso de que el DNA no pueda repararse, las células aumentan sus niveles de p53 y se detienen en la fase G1 antes de entrar a la fase de síntesis, para activar los mecanismos de reparación. Si la lesión no es reparable, la célula es inducida a apoptosis

la tumorigénesis implica varios eventos en el que obviamente están involucrados tanto oncogenes como genes supresores de tumores, y en la actualidad también se han asociado numerosos genes relacionados con el control del ciclo y la diferenciación celular. Dichos genes participan en diferentes vías de señalización, procesos de evasión de la respuesta inmunológica, apoptosis y angiogénesis, de manera tal que las alteraciones genéticas involucradas en el proceso de malignización de las células se van acumulando para a finalmente transformar una célula y dar origen a un tumor.

Tipos de alteraciones genéticas en cáncer. RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa;

Cambio en secuencia del gen: Deleciones o inserciones de unos cuantos nucleótidos en la secuencia del gen, no pueden detectarse mediante el análisis citogenético y deben emplearse técnicas como secuenciación o RT-PCR. Por ejemplo, mutaciones sin-sentido en el gen K-RAS que se produce en más del 80% de los cánceres pancreáticos

Alteraciones en el número de cromosomas: Alteraciones que implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros Aneuploidía; pérdida del cromosoma 10 en glioblastomas, la ganancia del cromosoma 7 en los carcinomas renales, entre otros.

Translocaciones cromosómicas: Estas alteraciones pueden detectarse citogenéticamente como fusiones de diferentes cromosomas o de segmentos no contiguos de un solo cromosoma, se pueden dar fusiones entre dos genes diferentes Cromosoma Philadelphia en leucemias crónicas.

Amplificaciones genéticas: A nivel molecular son múltiples copias de un (amplicón) que contiene un gen promotor del crecimiento. Los amplicones contienen $0,5 \pm 10$ megabases de ADN, y son diferentes de las duplicaciones de regiones cromosómicas, mucho más grandes de las que resultan de la aneuploidía y las translocaciones Amplificación de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados.

La oncología médica ha presenciado una revolución gracias a las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas que se han identificado en las diferentes neoplasias, los anticuerpos monoclonales, como el cetuximab y el panitumumab, que están dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han mostrado desempeñar un papel fundamental, Otros anticuerpos monoclonales incluyen al trastuzumab y el pertuzumab, que se utilizan en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión por inmunohistoquímica del receptor del EGFR humano HER2neu.

BIBLIOGRAFIA

Adriana Salazar. Ana Sandoval. Juan Armendariz. (2013). Biología molecular fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud. Mexico: Mc Graw Hill.