

RESUMEN DE PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CANCER

**Medicina humana
QFB. Hugo Nájera Mijangos**

PRESENTA:

Andrés Alonso Cancino García

GRUPO, SEMESTRE y MODALIDAD:

4to semestre y grupo B, Biología Molecular

Comitán de Domínguez, Chiapas

Fecha: 11/06/2020

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

El cáncer no se define como una sola enfermedad, sino que constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que 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.

La biología molecular ha permitido el estudio de las estructuras celulares desde el punto de vista de sus constituyentes moleculares, en particular las moléculas de proteínas y ácidos nucleicos.

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.

El cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que controlan directamente la proliferación y/o muerte celular. La velocidad de expansión clonal, son suficientes para generar una alteración en el proceso normal en los seres humanos e inducir cáncer, pero que es a partir de un mecanismo de evasión en la corrección de estas mutaciones lo que origina a las células tumorales transformadas.

Inestabilidad genética

La inestabilidad genética es necesaria para que un tumor se desarrolle, pero no son exactamente los mismos cambios los que ocurren en todos los tipos de tumores:

- ❖ 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.
- ❖ Alteraciones en el número de cromosomas: Alteraciones que implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros.
- ❖ 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.

- ❖ **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.

Apoptosis y ciclo celular

La apoptosis tiene como función primordial programar la muerte de las células, existe evidencia de que una deficiencia en la regulación de los genes que controlan este fenómeno juega un papel importante en la etiología de enfermedades autoinmunes y degenerativas, y se la ha relacionado particularmente con el cáncer.

La habilidad de supervivencia inherente a las células cancerosas transformadas se debe a su alta resistencia a la apoptosis, mientras que la capacidad invasora local y a distancia se debe a mutaciones adicionales. En condiciones normales no se permite la progresión del ciclo hasta que el error no se haya corregido; sin embargo, las células tumorales tienen mutaciones con las que son capaces de repetir el ciclo indefinidamente aún sin integridad del ADN.

En cualquier tejido y también en los tumores existe un equilibrio entre las células que se encuentran en fase G1 con las que están en reposo en G0.

Las caspasas son una subfamilia de cisteinproteasas, son sintetizadas como polipéptidos de una sola cadena de manera inactiva (zimógenos) y son activadas por corte proteolítico. Para que estos efectores actúen es necesario que el balance vida/ muerte se rompa por la interacción de los activadores de muerte celular, extracelulares o intracelulares (p. ej., citocinas y algunos miembros de la familia de proteínas Bcl-2, entre otros).

El proceso entero de la replicación del ADN es complejo e implica múltiples actividades enzimáticas. La denominada poli ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP), ya que participa en muchas funciones celulares, incluso en la reparación del daño al ADN. El daño al ADN se puede deber al funcionamiento normal de las células y su necesidad de reparación, la luz UV, algunos medicamentos contra el cáncer y la radiación que también se usa para tratar el cáncer.

Proliferación, angiogénesis y metástasis

Dentro de los mecanismos desregulados en las células tumorales, encontramos de manera general que estas células se duplican aceleradamente y que su tasa de proliferación es

mayor a la del tejido normal de origen, esto principalmente debido a que su ciclo celular y sus puntos de regulación se encuentran desregulados, activando oncogenes y apagando los genes supresores de tumor.

La desregulación permite el escape de las células tumorales de su ciclo celular normal, promoviendo la invasión de vasos sanguíneos que nutren el tumor mediante una angiogénesis y que incluso permite que estas células salgan a circulación e invadan otros tejidos u órganos en el proceso conocido como metástasis.

Los genes que participan en estos fenómenos son muy diversos, entre ellos, el gen BRCA1 proporciona instrucciones para preparar una proteína que actúa como un supresor de tumores. Las proteínas supresoras de tumores ayudan a evitar que las células crezcan y se dividan demasiado rápidamente o de manera incontrolada.

El gen KRAS que proporciona instrucciones para hacer una proteína llamada K-Ras que está implicada principalmente en la regulación de la división celular.

El gen BRAF proporciona instrucciones para fabricar una proteína que ayuda a transmitir señales químicas desde fuera de la célula hasta el núcleo de la célula.

Esta proteína es parte de una vía de señalización conocida como la vía RAS/MAPK, que controla varias funciones celulares importantes. Específicamente, la vía RAS/MAPK regula el crecimiento y la división (proliferación) de las células, proceso por el cual las células maduran para llevar a cabo funciones específicas (diferenciación), movimiento celular (migración o metástasis en el caso de las células tumorales) y autodestrucción de células (apoptosis).

La angiogénesis tumoral consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que llevan en último lugar a la formación de neovasos que suministran sangre y nutrientes a la masa tumoral. Las células neoplásicas, así como las células inmunes infiltrantes y/o las células de los tejidos sanos son capaces de secretar sustancias con actividad antigénica. Factores de crecimiento se unen a sus receptores específicos presentes en las células endoteliales, se favorece la proliferación, migración e invasión de las células endoteliales, con la consiguiente formación de los capilares sanguíneos.

Terapias Dirigidas

Mutaciones del BRCA1/2 en cáncer de mama y ovario, mutaciones en MMR (mis-match-repair), RAS y BRAF en cáncer de colon y recto, mutaciones en RAS, BRAF, ALK, ROS y

MET en cáncer de pulmón, mutaciones en BRAF y KIT en melanoma y en tumores del estroma gastrointestinal. Las mutaciones en KIT son algunas de las alteraciones genéticas que hoy en día se buscan quizá sistemáticamente en la práctica médica.

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 en el tratamiento del cáncer de colon y recto.

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.

El sorafenib, el sunitinib y el pazopanib son otros inhibidores de tirosincinasa con actividad en diferentes vías de señalización, ya que tienen actividad contra múltiples tirosincinasas, como VEGF, PDGF, KIT, RAF, etc

Los inhibidores de la PARP, como el olaparib, están dirigidos a pacientes con mutación en BRCA1/2, un gen importante en la reparación de lesiones en el ADN mediante recombinación homóloga, que se ha identificado en las pacientes con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario.

Recientemente, se le ha reconocido un papel trascendental a la respuesta inmunitaria en el tratamiento del cáncer, como se ha demostrado mediante la determinación por inmunohistoquímica de PD-1 (muerte programada-1) o su ligando PD-L1 en el melanoma, y el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, entre otras neoplasias.

REFERENCIAS

Pérez-Cabeza de Vaca, R. Cárdenas-Cárdenas, E. Mondragón-Terán, P. Argentina Erazo-Valle Solís, A. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Rev Esp Méd Quir. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. p. 22:171-81.

I WISTUBA O, Ignacio. (2001). Patología molecular: Aplicaciones de la biología molecular en anatomía patológica. *Rev. méd. Chile*. Scielo. vol.129, n.7. pp.791-804.