

**Universidad del Sureste  
Escuela de Medicina**

## **PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER**

**Materia:  
Biología Molecular**

**Docente:  
QFB: Hugo Nájera Mijangos.**

**Semestre:  
4° "B"**

**Alumna:  
Michelle Junuem Maldonado Hernández**

## 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.

### Biología molecular y vías de señalización.

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. En el cáncer 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.

### Inestabilidad genética.

El cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que controlan directamente la proliferación y/o muerte celular, las alteraciones genéticas en tumores se pueden dividir en cuatro categorías principales:

- **Cambio en secuencia del gen:** son las 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; las 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:** implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros, por ejemplo; 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. Por ejemplo: 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, dentro de estas, un ejemplo es la amplificación de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados.

### **Apoptosis y ciclo celular:**

La apoptosis tiene como función primordial programar la muerte de las células, incluso en procesos biológicos normales del desarrollo.

En células normales se distinguen varias fases:

- En la fase G<sub>0</sub> o de reposo, las células permanecen sin dividirse, pero conservan la capacidad de reiniciar el ciclo para repoblar un tejido
- La fase G<sub>1</sub> (Gap 1 o de presíntesis) las células producen ARN y proteínas
- La fase S (síntesis) se replica el ADN
- En la fase G<sub>2</sub> (Gap 2 o de possíntesis) el núcleo se organiza para la división celular, que se produce en la fase M o de mitosis.
- Ocurre, existen puntos de chequeo (checkpoints) en los que se lleva a cabo una vigilancia del proceso, Se han descritos tres de estos puntos durante el ciclo celular
  - En el punto Start (conocido como checkpoint de G<sub>1</sub>/S), que se encuentra a finales del periodo G<sub>1</sub> es cuando la célula va a comenzar la síntesis de ADN. En este punto la célula verifica si las condiciones ambientales son apropiadas y si ha alcanzado el tamaño adecuado para entrar en división si esto no ha sucedido, entonces el ciclo se detiene en este punto.
  - El segundo checkpoint se encuentra a la entrada de la mitosis (se conoce como checkpoint de G<sub>2</sub>/M), la célula detiene la progresión en el ciclo si la replicación está incompleta o si el ADN está dañado
  - El tercer punto de este tipo se encuentra en la transición metafase-anafase y es el que regula la salida de la mitosis (checkpoint de M/ G<sub>1</sub>), donde el paso a G<sub>1</sub> se detiene si los cromosomas no se han enganchado correctamente al huso mitótico.

Cuando se localiza cierto daño, el checkpoint envía una señal que detiene el ciclo celular hasta que se realiza la reparación. Cuando no es posible reparar el daño, se marca la célula para su destrucción por apoptosis; las células normales están programadas para morir si se ven sujetas a distintos estímulos que produzcan estrés no fisiológico; si se aíslan de su medio, las células son incapaces de recibir señales de supervivencia específicas del tejido, produciendo expresión de oncogenes (genes que codifican proteínas del ciclo celular que favorecen la proliferación celular) o a la inactivación de genes supresores de tumor (genes que codifican proteínas que frenan el ciclo celular) de manera espontánea.

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.

### **Proliferación, angiogénesis y metástasis.**

En las células tumorales, se encuentra de manera general que éstas 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. Esta 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, y entre ellos podemos destacar aquellos que como se ha mencionado desempeñan un papel como oncogenes o como genes supresores de tumor.

- **Gen BCR1:** Proporciona instrucciones para preparar una proteína que actúa como un supresor de tumores. La proteína BRCA1 está implicada en la reparación del ADN dañado. En el núcleo de muchos tipos de células normales, la proteína BRCA1 interactúa con varias otras proteínas para reparar las roturas en el ADN.
- **Gen KRAS:** Proporciona instrucciones para hacer una proteína llamada K-Ras que está implicada principalmente en la regulación de la división celular. Como parte de una vía de señalización conocida como la ruta RAS/MAPK, la proteína transmite señales de fuera de la célula al núcleo de la célula. Perteneció a una clase de genes conocidos como oncogenes cuando se mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas.
- **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. Perteneció a una clase de genes conocidos como oncogenes. Cuando mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas y principalmente inducir la migración de estas a otros órganos mediante la metástasis.

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 angiogénica. Cuando estos 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.

### Bibliografía

Perez, R. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 11.