



Universidad del sureste

Fisiopatología

Asesora: Doctor Eduardo zebadua

Resumen “carcinogenesis”

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

- Un daño genético no letal subyace a la carcinogénesis; la lesión genética puede ser heredada en la línea germinal o adquirida por células somáticas por mutación espontánea o exposición ambiental.
- Los tumores se desarrollan como descendencia clonal de una sola célula progenitora genéticamente dañada. Aunque comienzan como proliferaciones monoclonales, en el momento en el que los tumores son clínicamente manifiestos (alrededor de 10^9 o 10^{10} células) resultan extremadamente heterogéneos.
- Cuatro clases de genes reguladores normales son objetivo de potencial daño genético:
 - Protooncogenes promotores del crecimiento.
 - Genes supresores de tumores por inhibición del crecimiento.
 - Genes que regulan la apoptosis.
 - Genes que regulan la reparación de ADN; la reparación de ADN defectuoso predispone a mutaciones genómicas (fenotipo mutador).
 - La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos. Los atributos de malignidad (distintivos de cáncer) capacidad de invasión, crecimiento excesivo, elusión del sistema inmunitario se adquieren de forma gradual, en proceso llamado progresión tumoral.

Desde el punto de vista genético, la progresión es el resultado de la acumulación de sucesivas mutaciones. Los tumores “evolucionan” además genéticamente hacia una supervivencia darwiniana de los más aptos, porque las células neoplásicas malignas compiten ante lo limitado de los recursos metabólicos, y las células defectuosas mueren por apoptosis. Así, los tumores se tornan progresivamente más agresivos; la quimioterapia y la radioterapia también seleccionan los clones resistentes.

Las mutaciones conductoras contribuyen al desarrollo de un fenotipo maligno (a diferencia de las mutaciones pasajeras, que se producen por inestabilidad genética pero que pueden no tener ninguna consecuencia fenotípica). La primera mutación conductora de una célula hacia la malignidad es una mutación iniciadora, que se mantiene de forma característica en todas las células de la descendencia.

Debido a que ninguna mutación aislada es totalmente transformadora, el desarrollo de cáncer requiere que la célula «iniciadora» adquiera conductores adicionales gradualmente. La permanencia relativa de tales células «iniciadas» avala el principio de que el cáncer puede surgir a partir de células asimilables a células madre, con capacidad de persistencia a largo plazo y de autorrenovación.

Ciertos cambios fundamentales en la fisiología celular contribuyen al desarrollo del fenotipo maligno:

- La autosuficiencia en las señales de crecimiento (proliferación sin estímulos externos).

- Insensibilidad ante las señales inhibitoras del crecimiento.
- Alteración del metabolismo celular (cambio a glucólisis aeróbica, efecto Warburg).
- Evasión de la apoptosis.
- Ausencia de limitación del potencial de replicación (relacionada con el mantenimiento de los telómeros).
- Angiogenia sostenida para proporcionar una nutrición y una eliminación de residuos adecuadas.
- Capacidad de invasión y metástasis.
- Capacidad para eludir el reconocimiento y la regulación del sistema inmunitario.

Autosuficiencia de las señales de crecimiento: oncogenes

La proliferación celular normal implica los pasos siguientes:

- Factor de crecimiento de unión a receptor de superficie celular.
- Activación transitoria y limitada del receptor y de las proteínas de transducción de señal citoplásmicas o de membrana.
- Transmisión nuclear a través de segundos mensajeros.
- Inducción y activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Entrada en el ciclo celular y progresión a través del mismo.

El cáncer se caracteriza por proliferación en ausencia de señales promotoras del crecimiento. Los oncogenes son genes que promueven el crecimiento autónomo en las células cancerosas; sus homólogos normales no mutados son los protooncogenes. Las proteínas codificadas por protooncogenes actúan como factores de crecimiento o sus receptores, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Las oncoproteínas son productos proteínicos de los oncogenes, similares a los productos normales de los protooncogenes, excepto porque están desprovistos de elementos reguladores normales y su síntesis puede ser independiente de los estímulos de crecimiento normales.

Factores de crecimiento

Los tumores adquieren capacidad de producción de factores de crecimiento, a los que también son sensibles, dando lugar a un bucle de estimulación autocrina. En la mayoría de los casos, el gen del factor de crecimiento no está mutado. La división controlada por el factor de crecimiento no es en sí suficiente para la transformación neoplásica, sino que más bien aumenta el riesgo de adquirir mutaciones durante la proliferación incrementada.

Receptores de los factores de crecimiento

Varios oncogenes codifican receptores del factor de crecimiento; las mutaciones de estos pueden conducir a transformación maligna, al inducir su activación constitutiva:

- Activación en ausencia de unión del ligando (p. ej., las mutaciones puntuales en ERBB1 [que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico] se producen en un subgrupo de adenocarcinomas de pulmón).

El bloqueo por anticuerpos de receptores sobreexpresados o la inhibición por moléculas pequeñas de receptores constitutivamente activos permiten el tratamiento dirigido de tumores.

La activación de las tirosina cinasas receptoras estimula RAS, que a su vez pone en marcha la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y las vías de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)-AKT. Las mutaciones con ganancia de función en estas proteínas anterógradas pueden mediar en el crecimiento celular independiente de las interacciones entre la cinasa receptora y el ligando

Factor de transcripción

La autonomía en el crecimiento también se produce por mutaciones en factores de transcripción nuclear (p. ej., oncogenes MYC, JUN, POS, REL y MYB) que regulan la expresión de genes relacionados con el crecimiento.

Oncogén MYC.. El oncogén MYC, que interviene sobre todo en tumores humanos, resulta rápidamente inducido cuando células quiescentes son señalizadas para dividirse, y probablemente funciona por activación de genes implicados en la proliferación. Entre ellos se incluyen las ciclinas D, genes que dirigen la síntesis de ribosomas, proteínas implicadas en el cambio metabólico y la expresión de la telomerasa. La sobreexpresión de MYC (p. ej., por amplificación génica, translocaciones de genes o regulación alterada tras la traducción) induce neoplasias malignas.

Los supresores tumorales forman una red de puntos de control que impiden el crecimiento incontrolado. Las proteínas supresoras de tumores también pueden intervenir en la diferenciación celular. Los productos proteínicos de los supresores tumorales son factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas de transducción de señales, receptores o productos implicados en la reparación del daño delADN.