



15-3-2021

El ciclo celular y sus errores

Biología molecular en la clínica

Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

Medicina Humana

Octavo semestre

Primer parcial

INTRODUCCIÓN

El ciclo celular es un proceso en el que las células crecen y se dividen para crear copias de sí mismas, lo que permite que las células crezcan y se reemplacen después de que se desgastan. En los animales, se necesitan aproximadamente 24 horas desde el principio hasta el final del ciclo de las células normales para procesar los diferentes tipos, aunque algunas, como las de la piel o las tumorales, están constantemente pasando por este ciclo, mientras que otras pueden dividirse rara vez, o no hacerlo. La secuencia de eventos que se producen cuando se estimula una célula para crecer y dividirse constituye el ciclo celular. Inicia con células en reposo, las cuales tienen que ser estimuladas por factores de crecimiento con el fin de entrar en el ciclo celular.

DESARROLLO

El CC se encuentra dividido en cuatro fases morfológicamente no muy bien diferenciadas pero molecularmente bien delimitadas y en el siguiente orden secuencial: fases G1, S, G2 y M. Las fases G1 y G2 (gap o intervalo) implican una actividad metabólica para el crecimiento en masa de la célula. Por su parte la fase S (síntesis) consiste en la replicación del DNA para heredar a cada célula hija la misma carga genética. Y la fase M (mitosis) o de división celular como su nombre lo indica es la división de todo el material celular para originar dos células hijas.

Cuando la célula no está en actividad proliferante se dice que ha salido del CC y se encuentra en estado de quiescencia o G0, un ejemplo clásico de estas células son las neuronas.

El tránsito por estas cuatro fases del CC está dirigido por una red de interacción de proteínas altamente compleja y finamente regulada. De entre estas proteínas se destacan las enzimas de acción fosforilante denominadas cinasas dependientes de ciclinas (CDKs, cyclin-dependent kinases 1, 2, 4 y 6) y sus subunidades activadoras las ciclinas (A, B, D y E)

Estimulo y transducción de señales para el encendido molecular del ciclo celular: es mediado por complejos proteicos de funciones específicas denominados transducioslas.

Aquellas proteínas que constituyen el estímulo o señal extracelular que le indica a una célula entre en proliferación, son conocidas como factores de crecimiento. Estos factores (llamados por algunos autores citocinas) son producidos naturalmente por el organismo y en ocasiones

su actividad no solo se limita a inducir la proliferación sino también la diferenciación celular. Una vez que el ligando (factor de crecimiento) se une a su receptor de membrana le produce a éste un cambio conformacional que se traduce comúnmente en una actividad enzimática sobre otras proteínas que forman parte de la vía de señalización en la célula (acopladores, amplificadores, etc.).

Transición G1/S: La producción de ciclina D promueve el inicio del recorrido por las fases del CC. Al formar un complejo con la CDK adecuada (4 ó 6) se activa la acción cinasa de esta última, cuyo sustrato principal es la proteína Rb. La proteína Rb se trata de una proteína supresora de tumor que en su forma hipofosforilada bloquea a los factores de transcripción E2F1, E2F2 y E2F3a, que son esenciales para la expresión de genes que le darán continuidad al ciclo.

Transición G2/M: La fase G2 del CC es el lapso entre el fin de la replicación (fase S) y el inicio de la fase M. Al igual que en G1 la célula aumenta en tamaño y duplica sus organelos citosólicos. Por su parte la fase M o de división celular comprende la división nuclear (mitosis) y la división citoplásmica (citocinesis), siendo esta última la etapa final del CC, el actor principal de esta transición es el complejo llamado factor promotor de la fase M o MPF por sus siglas en inglés (M-promoting factor).

Regulación de las proteínas del ciclo celular: las CDKs son proteínas constitutivas cuya actividad está regulada por un gran número de moléculas no menos importantes y que también requieren su regulación para llevar al CC a buen puerto. Entre las moléculas que están vinculadas a la actividad de las CDKs se encuentran otras cinasas (CDK7, Wee1, Myt1), fosfatasas (cdc25A, B y C), proteínas inhibidoras (CKIs) y sus coenzimas las ciclinas. Por brevedad solo nos enfocaremos a las más sobresalientes. Las ciclinas están sujetas a una regulación por retroalimentación negativa (negative feedback).

Alteraciones del ciclo celular

El cáncer es una proliferación celular descontrolada causada por factores físicos, químicos, genéticos o biológicos. Ciclina D se ha visto incrementada en múltiples tipos de cáncer, como el de estómago o el de esófago, Las ciclinas A y E, por su parte, se sobreexpresan en

carcinomas hepatocelulares y su nivel de sobreexpresión se relaciona con la agresividad de la enfermedad.

La ciclina B se incrementa en casos positivos a los virus del papiloma humano (HPVs, human papillomaviruses) 16 o 18, los cuales son la principal causa de cáncer de cérvix en mujeres. Además estos HPVs de alto riesgo codifican en su genoma oncoproteínas que también juegan un rol en la carcinogénesis, como es el caso de la oncoproteína E7, que al igual que el complejo ciclina D/CDK puede bloquear la función de Rb y así promover el CC o la oncoproteína E6 que bloquea las funciones de p53 al unirse a este factor de transcripción.

El gen p53 se encuentra mutado en la mitad de los cánceres humanos conocidos, pero un caso de particular interés lo constituye el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (un tumor de origen endotelial frecuente en pacientes inmunosuprimidos, como los pacientes con SIDA). Dicho virus (KSHV, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) codifica en su genoma a una oncoproteína con función de ciclina que activa preferentemente a las CDKs 4 ó 6 pero les confiere acción sobre una variedad de proteínas mucho más amplia, actuando sobre blancos de ciclina E/CDK2 y de ciclina A/CDK2. Además es una ciclina vírica que no está sujeta al bloqueo por CKIs y tampoco puede ser degradada por la proteasoma.

Las células troncales embrionarias al momento de diferenciarse en cultivo las mESCs comienzan a expresar las ciclinas D adoptando el control G1/S. Este evento se acompaña también de la activación de Rb (hipofosforilado), que es capaz de unirse a factores de transcripción específicos de diferenciación como Myo-D, miogenina y C/EBP, estas células son de especial interés para desarrollar realmente terapias de reemplazo celular (hESCs).

CONCLUSIÓN

El ciclo celular es un proceso muy complejo que requiere una alta precisión en los puntos de control para evitar la duplicación innecesaria del ADN y prevenir a una transformación maligna. Es importante conocer los puntos de restricción de cada fase del ciclo celular, ya que de este modo podemos dilucidar su importancia y usarlos como posibles blancos. Es importante conocer los puntos de restricción de cada fase del ciclo celular, ya que de este modo podemos dilucidar su importancia y usarlos como posibles blancos

Bibliografía

Quezada, M. A. (2007). El ciclo celular, sus alteraciones en el cáncer y cómo es regulado en células troncales embrionarias. *UAM-I*, 5–12.