

Fisiopatología

ENSAYO

Dr. Manuel Eduardo López Gómez

Jacqueline Montserrat Selvas Pérez

(arellano, 2020)

En este ensayo hablaremos sobre la fisiopatología del cáncer, desde un punto muy específico y de forma introductoria decimos que es importante señalar las diferencias que existe principalmente en tres términos que son utilizados de forma especial y es muy común hablar y escucharlos, estos serían: tumor, cáncer y neoplasia. Comenzando con el primer término, es un concepto en el que implica un aumento de tamaño en un órgano sin perjudicar su naturaleza. El cáncer hace referencia a la morfología de algunos tumores sólidos. Y la Neoplasia es un término más preciso que incluye los tres aspectos como: alteraciones de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. Una denominación equivalente a neoplasia es la de tumor maligno, cuyas diferencias con las formas benignas. Los tumores malignos suelen clasificarse dependiendo ciertos criterios, los más ocupados son las características histológicas y el grado de extensión. Atendiendo a las características histológicas, los dos grandes tipos de neoplasias malignas son los carcinomas que derivados de tejido epitelial y los sarcomas que derivan de tejido conjuntivo. Los carcinomas suelen subclasificarse atendiendo a su tipo de diferenciación en escamosos (si forman queratina) y adenocarcinomas (si forman estructuras glandulares o fabrican mucina). También los sarcomas se subclasifican atendiendo al tipo de diferenciación en fibrosarcomas (tejido fibroso), liposarcomas (tejido adiposo), condrosarcomas (tejido cartilaginoso), osteosarcomas (tejido óseo), rhabdomyosarcomas (músculo estriado) y leiomyosarcomas (músculo liso).

En resumen, podemos decir que el cáncer es un crecimiento celular anómalo que, por lo general, deriva de una sola célula anómala y estas células pierden los mecanismos normales de control y, por lo tanto, se multiplican continuamente, invaden los tejidos cercanos, migran a otras partes del organismo y favorecen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los que se nutren. Las células malignas (cancerosas) pueden desarrollarse a partir de cualquier tejido del organismo. A medida que crecen y se multiplican, forman una masa de tejido llamada tumor, que invade y destruye los tejidos normales adyacentes. El término tumor hace referencia a una masa o a un crecimiento anómalo. Pueden ser malignos o benignos. Las células malignas del centro original pueden extenderse a todo el cuerpo.

ONCOGENES Y GENES SUPRESORES.

Se les conoce como oncogenes a los genes con función positiva y su patología molecular está relacionada a una sobre función o activación. Por lo contrario, los genes con función negativa se denominan anti oncogenes o genes supresores de tumores y su patología está asociada con la inactivación o pérdida de función. De esta forma la ruptura de un equilibrio entre oncogenes y genes supresores de tumores sería de forma central en carcinogénesis. Se considera de gran importancia, la demostración de transmisión hereditaria de mutaciones asociadas a la inactivación de genes supresores de tumores que explicarían las formas familiares de cáncer. Los principales mecanismos de activación de oncogenes son amplificación, translocación y mutación puntual. Los principales mecanismos de inactivación de los genes supresores de tumores son mutación puntual, delección e inactivación funcional.

FACTORES ETIOLÓGICOS

El desarrollo de una neoplasia consta de una afectación en el ADN celular, que se crea de forma adquirida y ocasionada por la acumulación de lesiones. De esta manera, cada tipo de neoplasia no es concreto decir una causa en específico, sino de factores exógenos que, en conjunto de ciertas variables con factores endógenos, desencadenan la transformación neoplásica.

AGENTES EXÓGENOS

Todos los tipos de causas exógenas, son capaces de conducir hacia una transformación neoplásica, ya sean; agentes físicos, sustancias químicas o microorganismos. En todas estas causas, las lesiones afectan al ADN celular, aunque este no se presente en todos los individuos expuestos, lo que sugiere la necesidad de factores endógenos.

AGENTES FÍSICOS.

Los dos principales agentes físicos relacionados con la aparición de neoplasias son la irritación mecánica continuada y las radiaciones ionizantes.

AGENTES QUÍMICOS.

Existen datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que sustentan de forma clara el papel de varios tipos de sustancias químicas en la transformación neoplásica.

AGENTES BIOLÓGICOS.

Todos los tipos de seres vivos se han relacionado con la aparición de neoplasias

MECANISMOS DE TRANSFORMACION

La vida media de la célula, o período de tiempo transcurrido desde su formación hasta la destrucción, es muy variable (desde horas hasta años). Las células mantienen controlada esta capacidad intrínseca de crecimiento tanto en la embriogénesis y el desarrollo como a lo largo de la vida del individuo adulto. Algunas, como las precursoras hematopoyéticas o las epiteliales, con la vida media muy corta, experimentan una proliferación constante para dar numerosas estirpes celulares; otras, como las neuronas, dejan de dividirse una vez diferenciadas. Salvo estas, todas las células se renuevan continuamente en un proceso de "recambio celular". En condiciones fisiológicas se requiere una estricta regulación genética para mantener esta homeostasis o equilibrio celular de forma adecuada a las necesidades de cada tejido, mediante la contraposición de dos procesos:

- La formación por mitosis de nuevas células determina la tasa de proliferación. Se asocia a un proceso simultáneo de diferenciación celular, particular de cada tejido o estado del desarrollo. El control de la proliferación comprende dos grandes aspectos, relacionados: las señales extracelulares y la regulación del ciclo celular.
- La apoptosis, muerte celular programada o suicidio celular es un mecanismo fisiológico de eliminación de células al final de su vida activa, como parte del recambio celular necesario para contrarrestar la formación continua por división celular.

los protooncogenes, son en todos los casos genes de clase II (codificantes de proteínas) que de algún modo pueden influenciar el ciclo celular; ya sea favoreciendo su progresión a procesos proliferativos o bien inhibiendo los procesos normales de senescencia y apoptosis. Estos protooncogenes pueden estar fisiológicamente activos o reprimidos, dependiendo la etapa del desarrollo en que se encuentra el organismo (embrionario, fetal, adulto). Existen muchos casos en que los productos de protooncogén tienen alguna actividad biológica en cada situación fisiológica.

Los oncogenes pueden expresarse tanto en la línea en línea germinal como en la somática. Cuando lo hacen son de carácter dominantes. La bibliografía da cuenta de varios tipos de nomenclatura. Los productos de los oncogenes se pueden clasificar en amplios grupos: factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señal, moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis. Se detallan las más frecuentes y mejor conocidas: Factores de transcripción También denominados protooncogenes nucleares. Se caracterizan por codificar proteínas que se unen al ADN activando la transcripción de otros genes, que estimularán la replicación del ADN de forma directa o indirecta.

Los oncogenes pueden expresarse tanto en la línea germinal como en la somática. Cuando lo hacen son de carácter dominantes.

- Genes Normales (regulan el crecimiento celular)
- Primera mutación (lleva a la división celular acelerada)

Además de la influencia positiva de los oncogenes en la aparición y desarrollo tumoral, se produce un segundo mecanismo que contribuye en la progresión del cáncer, y que tiene que ver con una anormal inactivación de un segundo grupo de genes denominados: genes supresores de tumores (GST), también denominados genes oncosupresores o antioncogenes. Los GST, en su estado normal contribuirían de manera negativa en la progresión, frenando y controlando la proliferación celular, función que se encuentra ausente en el cáncer. Los mecanismos por los cuales la expresión genética de los GST puede alterarse son similares a los de activación de oncogenes. La mayoría de los cánceres en humanos parece acompañarse de la pérdida o mutación de uno o más GST. Debido a la naturaleza diploide de células somáticas en mamíferos, es necesario que se inactiven ambos alelos para perder la función oncosupresora de los GST, determinando así un mecanismo de carácter recesivo. Gen de fusión bcr/abl GENES SUPRESORES DE TUMORES o GENES ONCOSUPRESORES. Por otro lado, la alteración puede ser heredada en línea germinal. Esto explica en gran parte el carácter hereditario de algunos cánceres cuya frecuencia es alta en determinadas familias (formas hereditarias) y que se presentan raras veces en población general (formas esporádicas). En las formas hereditarias inicialmente uno de los alelos está dañado desde la línea germinal y el restante puede sufrir una mutación por cualquiera de las causas antes descritas y expresarse la alteración.

CRECIMIENTO, INVASIÓN, METASTASIS

Durante el crecimiento tumoral, antes o después, las células neoplásicas invaden los tejidos adyacentes y penetran en los vasos (linfáticos y/o sanguíneos). Este fenómeno, importante en la evolución tumoral, se ha denominado *transición epitelial-mesenquimal* y se asocia a cambios morfológicos y funcionales de las células neoplásicas (p. ej., cambio del tipo de cadherinas o de filamentos intermedios). Desde los vasos, las células acceden a tejidos distantes donde dan lugar a metástasis. Así, puede definirse *metástasis* como el conjunto de células neoplásicas activas, procedentes de un tumor originado en un lugar diferente y sin relación espacial con aquel.

Las metástasis tienen lugar por vía sanguínea o linfática. Las metástasis linfáticas se asientan en ganglios próximos o lejanos y las hemáticas en cualquier órgano, también próximo o alejado del tumor primitivo. Clásicamente se considera que los carcinomas y los linfomas metastatizan por vía linfática, mientras que los sarcomas metastatizan por vía hemática. Las capacidades que deben adquirir las células para poder invadir los tejidos circundantes y ocasionar metástasis afectan a varias propiedades: la adhesión celular, la proteólisis y la migración celular.

En conclusión sabemos que el cáncer no es una enfermedad sino un conjunto de alteraciones que comprometen las funciones celulares más básicas, como crecimiento, diferenciación, división y muerte. Una célula tiene, por lo general, la capacidad para evitar incurrir en errores en las funciones antes mencionadas; sin embargo, existen ocasiones en las cuales las células no sólo no pueden evitar fallar sino que además promueven el establecimiento de dicho fenotipo deficiente en las células hijas, a lo que se le llama transformación celular. Se han propuesto varios modelos para explicar el desarrollo del fenómeno de transformación celular, entre los que se encuentra el del fenotipo mutador, el progenitor epigenético y el modelo de pasos múltiples. Más allá del modelo con el que se explique el proceso, las consecuencias finales son las mismas: una célula adquiere ventaja funcional frente a las demás y se enfoca más en autopreservarse que en las demás células o en la homeostasis del tejido en el que se encuentran, que es como da inicio el crecimiento tumoral. El modelo de pasos múltiples postula que el fenotipo celular maligno es resultado de la acumulación de mutaciones no letales durante una fase temprana de la carcinogénesis, etapa conocida como de iniciación. Estas mutaciones se transmiten a las células hijas como consecuencia de una regulación ineficiente de la proliferación celular durante la siguiente fase, la promoción, lo que conduce a la fase de progresión, donde el daño genético adicional y el acumulado producen el fenotipo maligno. El proceso de transformación ha sido estudiado a nivel molecular con la finalidad de entender los acontecimientos tempranos en el desarrollo tumoral; es así como se ha llegado a describir parte del contexto genético y epigenético del desarrollo de esta causa.