



Nombre del trabajo:

Ensayo genética del cáncer

Cáncer de hígado

Materia:

Genética humana

Tercer semestre

Nombre del docente:

Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

Nombre del alumno:

Abril Amairany Ramírez Medina

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

06 de Diciembre de 2022

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos y en los países desarrollados se ha convertido en un problema de salud de primer orden. El análisis de las alteraciones somáticas y de los perfiles de expresión génica en pacientes con CHC ha proporcionado información relevante sobre los genes involucrados en la carcinogénesis hepática. No obstante, en la actualidad se desconocen las alteraciones moleculares más relevantes en las fases iniciales de la enfermedad.

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) se ha duplicado en las últimas 4 décadas en Estados Unidos y Europa. Esta dramática tendencia, atribuida al incremento de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), ha suscitado un mayor interés de la comunidad científica por esta neoplasia. Globalmente, es el quinto tumor con mayor incidencia, y la tercera causa de muerte atribuida al cáncer en el mundo.

Desarrollo

Las alteraciones genéticas pueden variar desde mutaciones puntuales hasta la pérdida o la ganancia de brazos cromosómicos. En el cáncer de hígado se han identificado alteraciones estructurales en áreas del genoma que incluyen algunos genes, como c-myc (8q), Ciclina A2 (4q), Ciclina D1 (11q), Rb1 (13q), AXIN1 (16p), p53 (17p), IGFR-II/M6PR (6q), p16 (9p), E-Cadherina (16q), SOCS (16p) y PTEN (10q). Los genes más frecuentemente mutados en CHC son p53 y β -catenina.

Alteraciones en el número de copias en el carcinoma hepatocelular

La alteración cromosómica más habitual en el CHC afecta al cromosoma 1q, con frecuencias de amplificación que oscilan entre el 58 y el 78%. Otros brazos de cromosomas afectados con amplificaciones son 6p, 8q, 17q, y 20q, y con deleciones 4q, 8p, 13q, 16q y 17p.

El análisis del desequilibrio alélico en uno o más de los 18 estudiados en el CHC mostró LOH en un 70% de los cánceres frente a un 3% en hígados no tumorales.

Estas pérdidas de heterocigosidad se observaban principalmente en 1p, 4q, 6q, 8p, 9p, 16q y 17p, con un incremento significativo de LOH en 1p en tumores pequeños bien diferenciados, mientras que la LOH en 16p y 17q fue más frecuente en lesiones metastásicas.

La célula stem cancerosa se definiría como la célula del tumor que posee la capacidad de autorrenovación y que puede originar todos los linajes celulares que comprende el tumor. Por tanto, las células stem cancerosas pueden definirse sólo de forma experimental por su habilidad para recapitular la generación de un tumor en continuo crecimiento. El modelo de la CSC propone que las neoplasias están constituidas por 2 poblaciones celulares diferentes originadas por una división asimétrica: por un lado, las células troncales malignas con capacidad de autorrenovación, responsables ante todo de la progresión tumoral y la diseminación, y una segunda población de células tumorales, parcialmente diferenciadas, no tumorigénicas que constituyen la mayor parte de la masa tumoral.

Los hepatocitos tienen una capacidad extraordinaria de dividirse, y permiten la regeneración en respuesta a agresiones agudas. En condiciones normales, el hígado adulto apenas prolifera. Sin embargo, en respuesta al daño provocado por la inflamación crónica/necrosis el compartimento reserva de células progenitoras se activa; en este proceso intervienen diferentes tipos celulares y factores de crecimiento.

Los cambios en el ADN (mutaciones) que activan a los oncogenes o desactivan a los genes supresores de tumores pueden causar los cánceres. Generalmente es necesario que varios genes sufran cambios para que una célula se convierta en cancerosa.

Se sabe que ciertos químicos que causan el cáncer de hígado, como las aflatoxinas, dañan el ADN de las células del hígado. Por ejemplo, se ha demostrado en algunos estudios que las aflatoxinas pueden dañar al gen supresor TP53, que normalmente tiene como función evitar que las células crezcan demasiado. El daño al gen TP53 puede conducir a un mayor crecimiento de células anormales y a la formación de cáncer.

p53 es un gen supresor de tumores encargado de regular la división celular y la apoptosis. Cerca de la mitad de los tumores humanos tienen mutaciones en el gen supresor de tumores TP53. Diversos estudios reportaron que las mutaciones en el p53 es crítico en el desarrollo de CHC.

pRb es un tumor supresor de genes. Junto con el gen TP53 regula la división celular. La alteración de la cascada de señalización pRb en el CHC es similar a la de otros cánceres.

La familia de proteínas ras en humanos es una familia de proteínas que dirigen la división celular.

Un estudio reciente indica que algunos inhibidores de la familia ras están inactivados en el CHC, demostrando el papel de las señales ras en el desarrollo del cáncer de hígado.

La familia NOTCH está involucrada en diversas funciones celulares, tales como la proliferación, diferenciación y muerte celular (apoptosis). Un Hepatoblastoma puede resultar de más de una translocación en el brazo largo (q= del cromosoma 1. La proteína NOTCH 2 ha demostrado retardar la maduración de los hepatoblastos durante el desarrollo del hígado; su expresión está asociada con la diferenciación de los hepatoblastos a hepatocitos y células biliares. Se cree que NOTCH 2 contribuye al desarrollo de un hepatoblastoma al mantener a los hepatoblastos sin diferenciarse.

Conclusión

La integración de la información derivada de estudios sobre alteraciones genéticas, variaciones en los perfiles de expresión génica y señalización aberrante que cubren el patrón evolutivo completo del CHC humano (desde la cirrosis, pasando por los nódulos displásicos hasta el cáncer avanzado) es imprescindible para la identificación de nuevas dianas con las que desarrollar terapias efectivas contra cáncer de hígado. Asimismo, el conocimiento de la biología tumoral, incluida la identificación y el aislamiento de la célula madre cancerosa, es el reto científico más complejo en esta área de investigación.

Bibliografía

<https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-biologia-celular-genetica-el-cancer-13107573>

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causea.html>

<https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/cancer-por-tipo/cancer-de-higado>

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/liver-cancer/symptoms-causes/syc-20353659>