



**Mi Universidad**

***Nombre del Alumno: Rebeca María Henríquez Villafuerte***

***Nombre del tema: Súper nota caso Bases Moleculares del Cáncer***

***Parcial: 4°***

***Nombre de la Materia: Biología Molecular***

***Nombre del profesora: Q.F.B. Royber Fernando Bermúdez Trejo***

***Nombre de la Licenciatura: Medicina Humana***

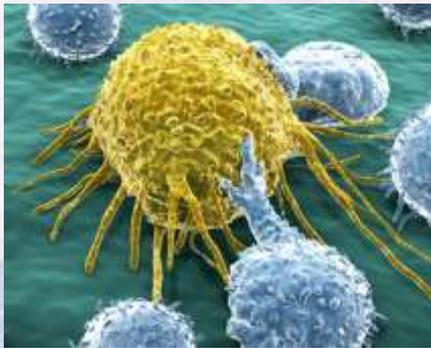
***Semestre: 4°***

***San Cristóbal de las Casas, Chis, 26 de Junio de 2023.***

## BASES MOLECULARES DEL CÁNCER:

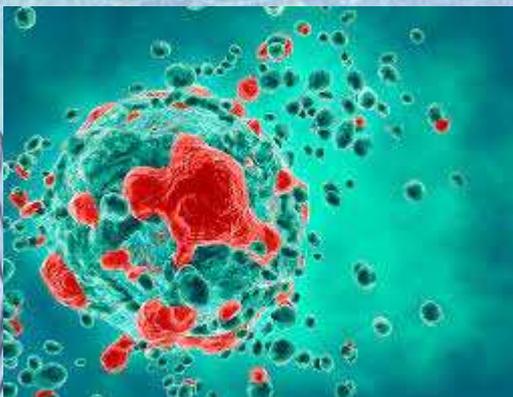
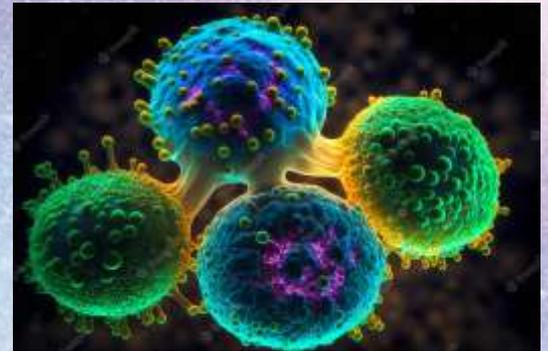
El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular.

Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones. Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas y pueden presentarse en todas las células de la economía o sólo en las células tumorales.



A nivel de nucleótido, estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o deleción y estas mutaciones alteran la fisiología celular induciendo a la transformación de la misma. Varios oncogenes, incluyendo ras, myc, fos y c-fms, a los cuales nos referimos más adelante, pueden ser activados por mutaciones puntuales que llevan a la sustitución de aminoácidos en porciones críticas de las proteínas.

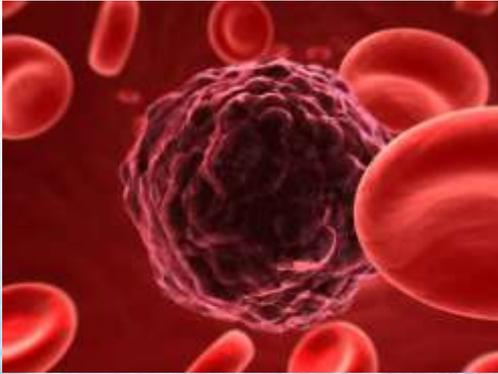
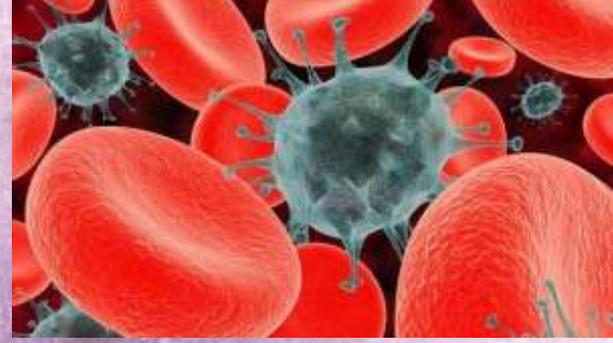
El descubrimiento de que los virus RNA producían tumores (retrovirus), surgió de la observación que la producción del tumor era el resultado de la introducción de oncogenes virales dentro del genoma celular del huésped. Al mismo tiempo se observó que el DNA de varios tumores humanos difería del tejido no tumoral, y que el elemento responsable de la transformación maligna podría inducirse en otras "células blanco".



La homología del oncogén viral, al oncogén celular fue establecida en 1976 por Stehelin con su trabajo en el virus del sarcoma de Rous y el gen src, responsable de tumor en pollos; desde entonces varios oncogenes han sido descubiertos. Además, se demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes y que su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Estos protooncogenes pueden ser divididos de acuerdo con la función celular.

## CICLO CELULAR

El intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G1 (brecha o gap 1), S (síntesis de DNA), G2 (brecha o gap 2) y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G1 y 2, son de crecimiento. Las células mamíferas quiescentes que no están activamente en crecimiento residen en la fase G0, un estado de descanso. Los factores que modulan la salida de G0 y la progresión a G1 son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.



### Controladores del ciclo celular

Los estudios genéticos identificaron al gen crítico, *cdc2*, que controla la progresión del ciclo celular. El producto genético de *cdc2* regula la transición de la fase S y M. Este gen codifica una proteína-cinasa serina/treonina de 34kDa ( $p34^{cdc2}$ ). Actualmente se conocen varios homólogos de *cdc2* y son llamados cinasas dependientes de ciclinas (cdks).

Los estudios bioquímicos muestran que la proteína *cdc2* está presente en niveles constantes a través del ciclo celular con actividad oscilante, lo cual implica que factores exógenos regulan su actividad. Se han estudiado dos principales mecanismos postraslacionales: subunidades y modificaciones covalentes por fosforilación. Las ciclinas son sintetizadas durante la interfase y son destruidas abruptamente al final de la mitosis.

### Ciclinas de fase G2/M

Las ciclinas B son necesarias para llegar a la mitosis y su degradación es necesaria para salir de la misma. Son degradadas abruptamente en la transición de metafase-anafase. Cuando las ciclinas están mutadas hay arresto en la metafase debido a que no se pueden degradar.

La ciclina A se sintetiza durante la fase S y es degradada durante la metafase, poco antes de la destrucción de la ciclina B. La mutación en la ciclina A previene la progresión de la fase S y M. La ciclina A, pero no la B, se asocia con proteínas reguladoras del crecimiento celular, como el producto del gen del retinoblastoma (Rb), el factor de transcripción E2F y la oncoproteína E1A del adenovirus. Hasta el momento no se ha aislado un homólogo de ciclina A en levaduras, sugiriendo un papel crítico en el control del ciclo celular en eucariontes.



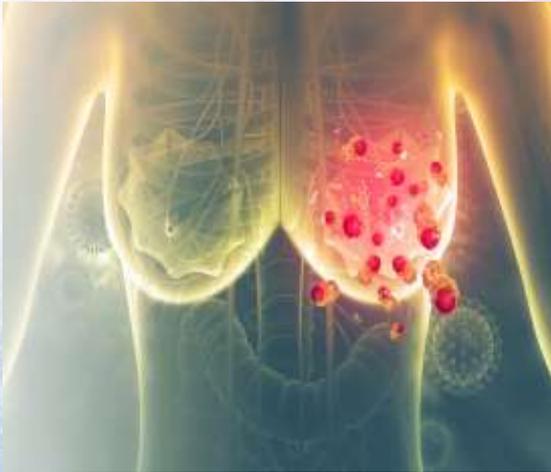
### Ciclinas de fase G1/S

Las ciclinas G1/S se clasifican como C, D y E, se expresan específicamente durante la fase G1 y S. Las ciclinas E son asociadas con *cdk2*. El complejo E-*cdk2* también se combina con otras proteínas reguladoras celulares como Rb y E2F. Las ciclinas D se asocian con *cdks 2, 4 y 5*; el complejo ciclina D-*cdk4* fosforila específicamente el producto del gen Rb; los complejos ciclina D1 y D3-*cdk2* se asocian con el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA).



## Factores de crecimiento

La comunicación intercelular es crítica para el desarrollo embrionario y diferenciación de los tejidos, así como para la respuesta sistémica a heridas e infecciones. Estas complejas vías de señalización son en gran parte reguladas por factores de crecimiento, éstos pueden influir en la proliferación celular por vías positivas o negativas e inducir una serie de respuestas en células blanco-específicas. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor por una unión específica, activa la cascada de eventos bioquímicos intracelulares. Las moléculas que regulan estas respuestas



## Receptores de los factores de crecimiento

Estos receptores tienen varios dominios, como los ligandos de unión extracelular, transmembrana, protein-quinasa de tirosina y de carboxilo terminal. La activación del receptor puede suceder por dos mecanismos: por cambios conformacionales en el dominio externo del receptor y por dimerización u oligomerización del receptor inducida por el ligando de unión.

Familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Esta familia incluye el factor de crecimiento transformante alfa (TGF $\alpha$ ), factor de crecimiento similar al EGF de unión a heparina, factor de crecimiento derivado de schwannoma, amfirregulina y betacelulina.

Familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Hay nueve miembros conocidos de esta familia, también llamados factores de crecimiento de unión a la heparina. Debido a que ésta puede unirse a estas proteínas y potenciar su actividad biológica; éstos incluyen al FGF ácido (FGF1), FGF básico (FGF2), int-2 (FGF3), hst/ KS3 (FGF4), FGF5, FGF6, factor de crecimiento de queratinocitos (FGF7), factor de crecimiento inducido por andrógenos (FGF8) y factor activador glial (FGF9).



Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). También llamado hepatotropina o hepatopoyetina. Tiene actividad de regeneración de las células hepáticas, es mitógeno para los melanocitos, células renales tubulares, endoteliales y algunas epiteliales. Parece ser idéntico a los factores que interactúan en la dispersión de las células endoteliales y vasculares.

Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). La insulina se involucra en la regulación de las respuestas anabólicas, como la captura de glucosa, lipogénesis, transporte de iones y aminoácidos; también estimula la síntesis del DNA y el crecimiento celular. Las funciones de los IGF I y II, se reconocieron como factores séricos que interactúan con la hormona de crecimiento para estimular al tejido esquelético, por lo que anteriormente se llamaban somatomedinas.

**Neurotrofinas.** El prototipo es el factor de crecimiento neural (NGF), el cual ayuda a la supervivencia y diferenciación de las neuronas simpáticas y sensoriales del sistema nervioso periférico e influye en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas colinérgicas cerebrales. La segunda neurotrofina es el factor neurotrófico derivado del cerebro. Ambas neurotrofinas se unen con alta afinidad a miembros de la familia de tirosin-cinasa (trk), un producto de proto-oncogén con actividad de protein-cinasa de tirosina y con menor afinidad a p75.



**Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).** Es uno de los principales mitógenos de las células del tejido conectivo; consiste en dos cadenas (A y B). Las células del tejido conectivo y glial tienen gran sensibilidad a sus efectos mitógenos. Los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del PDGF se activan por dimerización. El PDGF se expresa por varios tumores humanos como osteosarcoma, melanoma, oligodendroglioma, etc.

**Factores de crecimiento para células hematopoyéticas.** El crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células hematopoyéticas son regulados por diversos polipéptidos (aproximadamente 18), entre los cuales están las interleucinas, factores estimulantes de colonias y la eritropoyetina. La señalización de la mayoría de estas moléculas se regula por miembros de la superfamilia de receptores para hematopoyetina, aunque el factor de crecimiento de macrófagos y el factor de células madre usan receptores protein-cinasa de tirosina.



## SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN (DE LOS RECEPTORES TIROSIN-CINASA)

El conocimiento de la cascada de eventos bioquímicos activada por la estimulación de receptores tirosin-cinasa aumentó en los últimos años y hoy proporciona evidencia de la importancia de estas vías de señalización en el cáncer. El PDGF sirve como prototipo para la identificación de los componentes de estos sistemas. Ciertas moléculas se asocian físicamente y/o se fosforilan por el receptor cinasa PDGF. Las conocidas hasta el momento son fosfolipasa C (PLC- $\gamma$ ), cinasa de fosfatidil inositol 3 (PI-3K), p21 ras, proteína activadora de GTPasa (GAP) y tirosin-cinasas src. Todas éstas comparten homología con src en las regiones 2 y 3, por lo que se llaman SH.

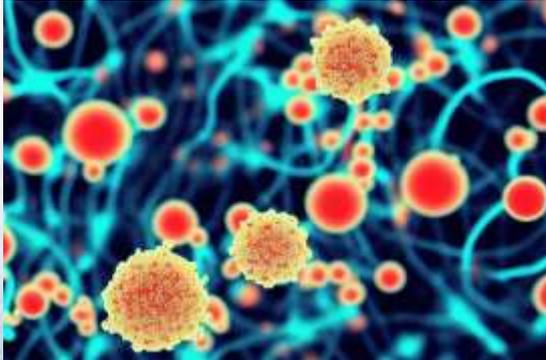


## GENES SUPRESORES DE TUMORES

El concepto de los genes supresores de tumores (GST), proviene de experimentos genéticos en células somáticas, donde la hibridación entre células cancerosas y células normales, fue no tumorigénica, lo que sugiere que la presencia de uno o varios genes de las células normales eran dominantes y capaces de suprimir el potencial tumorigénico de las células cancerosas. Con el avance en la tecnología genética, se hizo posible analizar fusiones microcelulares que contenían cromosomas humanos normales del padre y células cancerosas, resultando un híbrido no productor de tumor. Con estos experimentos se han detectado varios cromosomas portadores de GST

## GEN DEL RETINOBLASTOMA Y SU PROTEÍNA

El gen *Rb* reside en 200 kb de ADN en el cromosoma 13 banda 14 y está formado de 27 exones, su proteína está localizada en el núcleo celular y pesa de 10 a 110 kDa. Esta proteína se encuentra en las células en reposo, en fase G0 o G1, formando un complejo con el factor de transcripción llamado E2F, éste regula la activación transcripcional de varios genes virales y celulares, el cual a su vez regula enzimas que sintetizan nucleótidos y polimerizan el DNA. Cuando el complejo *Rb-E2F* se expone a la proteína E1A del adenovirus, el E2F es liberado y aumenta su habilidad para transcribir DNA y activar genes para que la célula entre a la fase S del ciclo.

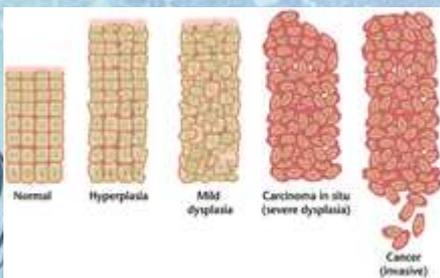
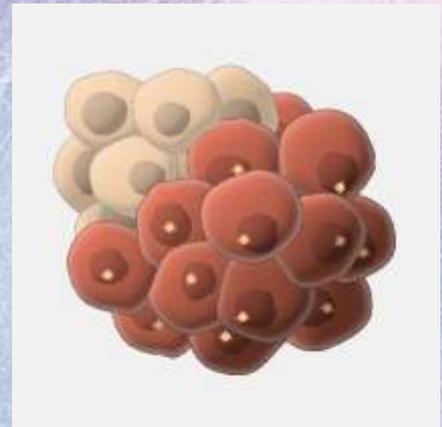


## GEN P53 Y SU PROTEÍNA

El gen *p53* en humanos reside en 20 kb de DNA del 7p13.1, está compuesto de 11 exones que producen ARNm de 2.2–2,5 kb y se expresan en casi todos los tipos celulares de los tejidos del cuerpo. La proteína del gen *p53* está formada por 393 residuos de aminoácidos y es una fosfoproteína nuclear. De acuerdo con su secuencia de aminoácidos se le conocen tres dominios o unidades funcionales: el residuo de aminoácido 1, que contiene residuos de serina que son fosforilados por cinasas; el segundo dominio es el responsable de unir secuencias específicas de DNA de *p53* y el dominio carboxilo terminal, que contiene residuos que son fosforilados por actividad de cdk, encadenando a *p53* para su actividad cinasa en el ciclo celular.

## ONCOGENES

El cáncer es un desorden que resulta de cambios genéticos en la célula por mutaciones adquiridas a través del tiempo en múltiples genes o por mutaciones en genes clave que predisponen a cánceres específicos. Por otro lado, se encuentra la etiología infecciosa del cáncer, en la que algunos virus tumorales inducen transformación al afectar directamente a la célula. Los estudios de oncogénesis viral sugieren que el fenotipo maligno puede ser inducido por uno o varios eventos en genes particulares y que tales genes pueden ser transmitidos por virus. La transformación resulta de la activación o mutación de genes reguladores clave que codifican productos con efecto pleiotípico profundo en el crecimiento y diferenciación celular. Estos genes celulares o virales responsables de inducir o mantener el fenotipo maligno se conocen como oncogenes, mientras que sus formas normales o no alteradas son conocidas como proto-oncogenes.



## ANGIOGÉNESIS

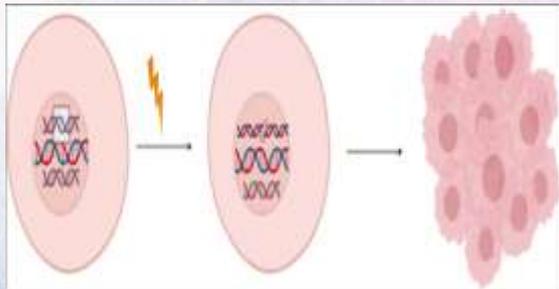
La capacidad de un tumor para inducir la proliferación de vasos sanguíneos en el huésped tiene un efecto importante en el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. La actividad angiogénica promueve la expansión rápida de las células tumorales e incrementa el riesgo de metástasis. La observación de que el crecimiento tumoral depende de la inducción de neovascularización, se originó a principios de 1960, cuando las células tumorales eran inoculadas dentro de órganos profundos aislados y la ausencia completa de angiogénesis fue asociada con la restricción del crecimiento, con tumores pequeños menores de un mm<sup>3</sup>. Cuando el tumor era transferido al ratón de origen, éste comenzaba a neovascularizarse y crecía más de 1,000 veces que en el órgano aislado.

## ANGIOGÉNESIS Y METÁSTASIS

En el inicio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis facilita la expansión del tumor primario y proporciona un incremento del área de superficie vascular que permite que el tumor escape dentro de la circulación y la expansión de implantes metastásicos.

El melanoma cutáneo menor de 0.76 mm de profundidad, rara vez produce metástasis, mientras que los mayores de 1 mm tienen un potencial metastásico y letal. Esto se asocia a angiogénesis en la dermis, así como a neovascularización tumoral. La neovascularización en tumores humanos actualmente se puede medir con anticuerpos que identifican específicamente células endoteliales, tales como el antígeno relacionado con el factor VIII. Este método revela correlación directa entre la alta densidad microvascular en el corte histológico de un cáncer de mama invasor y la ocurrencia de metástasis.

### Fase prevascular



• **En el tumor primario.** Durante esta fase, la actividad angiogénica es mínima o ausente, el tumor permanece pequeño, el crecimiento celular es lento y el tiempo de doblaje lleva años; sin embargo, la proliferación celular (medida con el índice de timidina) es tan alta como en la de un gran tumor vascularizado; si bien, la generación de células tumorales nuevas está balanceada por la muerte de células tumorales.

**En la metástasis.** Uno de los mecanismos por los cuales las micrometástasis pueden permanecer latentes por varios años (por ejemplo, en cáncer de mama o pulmón), es que permanezcan en la fase prevascular. La neovascularización puede permitir la expansión rápida y replicación de las metástasis.

### Fase vascular

Los tumores humanos que se someten a neovascularización entran en una fase de crecimiento rápido, intensificación de la invasión e incremento en el potencial metastásico.

• **La neovascularización proporciona el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos.** Las células endoteliales liberan factores de crecimiento (PDGF, IGF, citocinas, GM-CSF) que estimulan a las células tumorales (efecto paracrino).

**La neovascularización es responsable de algunos síntomas que aparecen después de que el tumor ha cambiado a un fenotipo angiogénico.** La sangre en la orina, esputo o entre los periodos menstruales, puede significar la presencia de un tumor vascularizado en la vejiga, pulmón o cervix. También puede presentarse edema en los tumores cerebrales y ruptura o hemorragia de algunos tumores como el de Wilms. **La neovascularización se origina en un subgrupo de células.** Así, un tumor puede contener áreas con densidad microvascular alta y baja.



### Mediadores moleculares de angiogénesis

#### Reguladores positivos.

El cambio hacia el fenotipo angiogénico es mediado por el balance entre reguladores positivos y negativos. El bFGF es un fuerte mitógeno (fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales) y quimiotáctico para las células endoteliales vasculares. En pacientes con cáncer el bFGF se puede movilizar hacia la matriz extracelular por colagenasas o heparinasas derivadas del tumor, permanece elevado en el suero de estos pacientes, cuando normalmente es depurado en minutos. Los niveles circulantes elevados de bFGF traen en consecuencia la proliferación acelerada de células endoteliales y el desarrollo de metástasis.

### **Reguladores negativos.**

La actividad angiogénica de un tumor no se puede explicar tan sólo por el incremento en la expresión, exportación o movilización de factores angiogénicos; los mediadores positivos del crecimiento de los vasos capilares deben superar una gran variedad de reguladores negativos que en condiciones normales defienden al endotelio vascular de la estimulación. Algunos de los mecanismos para la inhibición de angiogénesis son: un oligosacárido específico de bajo peso molecular derivado de heparan-sulfato ( $-\text{[ALCA-}\beta\text{1,4-GlcNAc-}\alpha\text{,4]n}$ ); el contacto cercano con otra célula y la liberación de interferón P (IFN-P) por fibroblastos en algunos tejidos. Entre otros se encuentran el IFN- $\alpha$ , factor derivado de plaquetas 4, trombospondina, inhibidores titulares de metaloproteinasas, un fragmento de prolactina de 16 kDa, tetrahydrocortisol y algunos otros metabolitos del cortisol.

### **Aplicaciones clínicas en la angiogénesis**

La determinación de la intensidad de la angiogénesis de un tumor puede ayudar a predecir el riesgo de metástasis o recurrencia. Las técnicas utilizadas son la medición de anticuerpos anti-factor VIII y anti-CD31.

La medición de péptidos angiogénicos en pacientes con cáncer puede ser útil para determinar la eficacia del tratamiento. El primer uso clínico de la medición del bFGF en sangre, se realizó en pacientes con cáncer renal, encontrándose bFGF anormalmente alto. Posteriormente se utilizó la medición de este factor en orina y líquido cefalorraquídeo en pacientes con otros tipos de tumores (mama, hemangiomas, cerebrales, etc.). Recientemente se han encontrado niveles séricos y urinarios anormalmente elevados de VPF/ VEGF e IL-8 en pacientes con cáncer.

**BIBLIOGRAFÍA:**

**Revista de investigación clínica**

versión On-line ISSN 2564-8896 versión impresa ISSN 0034-8376

Rev. invest. clín. vol.58 no.1 Ciudad de México ene./feb. 2006

**Judith Meza-Junco,\* Aldo Montaña-Loza,\*\* Alvaro Aguayo-González\*\*\***

\* Residente de tercer año de Oncología.

\*\* Residente de tercer año de Gastroenterología.

\*\*\* Departamento de Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Reimpresos:**

Dra.	Judith	Meza-Junco
Departamento	de	Oncología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.		
Vasco de Quiroga	No. 15.	Col. Sección XVI, D.F.
14080.	México,	
Correo electrónico: <a href="mailto:judithmj@hotmail.com">judithmj@hotmail.com</a>		

Recibido el 8 de marzo de 2005.  
Aceptado el 3 de agosto de 2005.

**[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762006000100008#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20se%20desarrolla%20a,proliferaci%C3%B3n%20y%20del%20ciclo%20celular.](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000100008#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20se%20desarrolla%20a,proliferaci%C3%B3n%20y%20del%20ciclo%20celular.)**