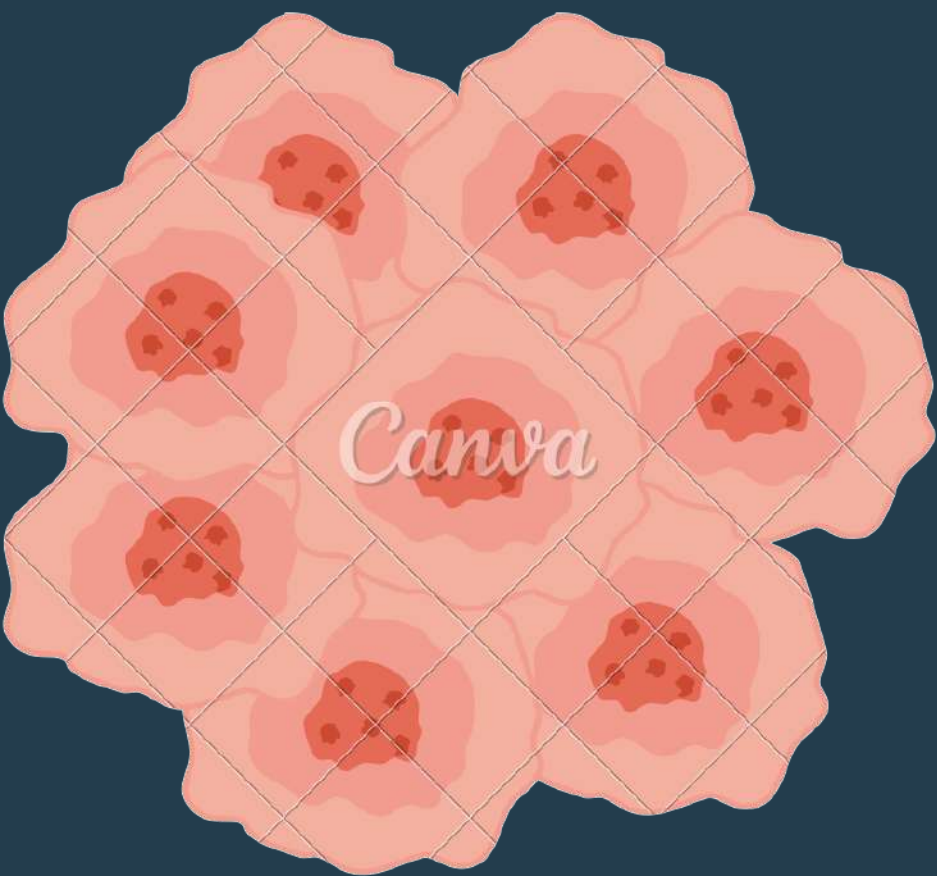
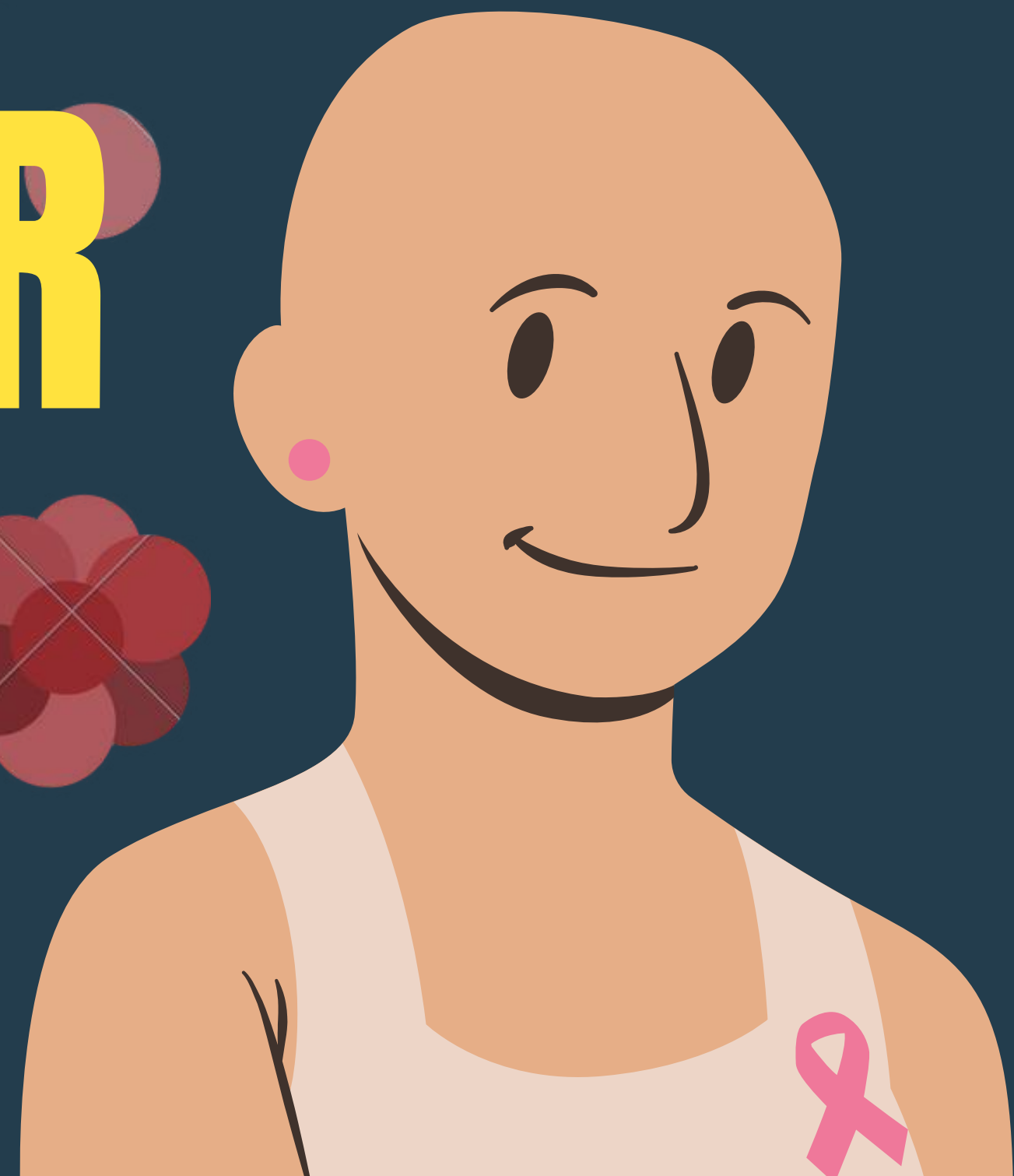




POR:
DAVID GARCÍA
MICHELLE ROBLERO
JESÚS MONDRAGÓN
RODOLFO SANTIAGO
SOFIA BOLAÑOS
HENRRY MORALES
MOISES SANTIZ
ERWIN PÉREZ



TEMARIO:

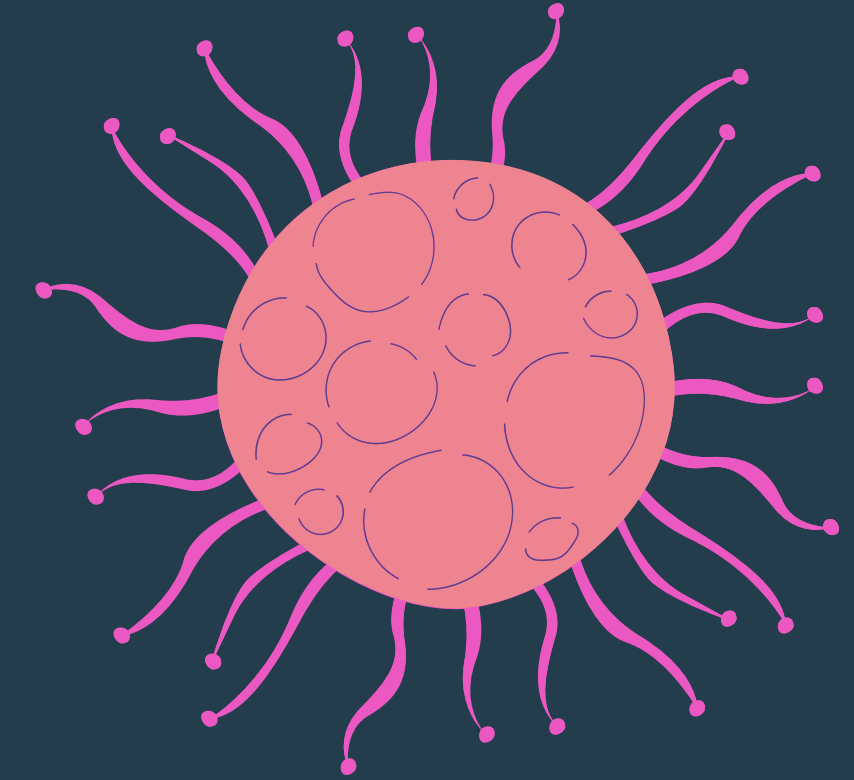
25.1 En qué difieren las células tumorales de las células normales

- Introducción
- La composición genética de la mayoría de las células cancerosas presenta alteración sustancial
- La proliferación descontrolada es un rasgo universal del cáncer
- En las células cancerosas, existe una alteración fundamental de las funciones de limpieza celular
- Las células cancerosas muestran alteración de las interacciones intercelulares para formar órganos heterogéneos
- El crecimiento del tumor requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos
- La invasión y las metástasis son etapas tardías de la tumorigénesis
- Los carcinógenos inducen cáncer por daño del DNA

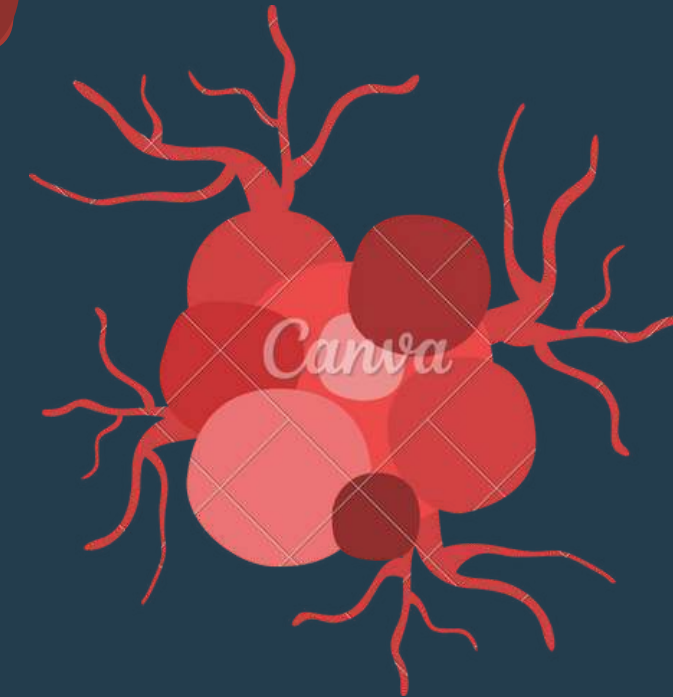
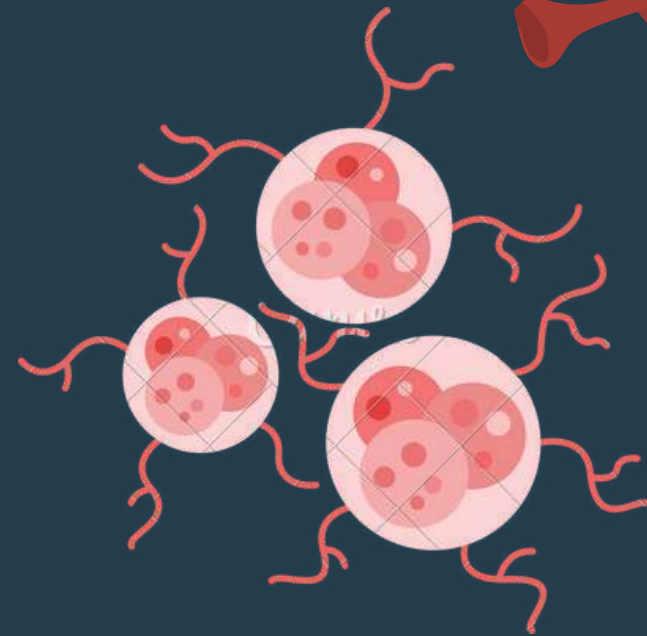
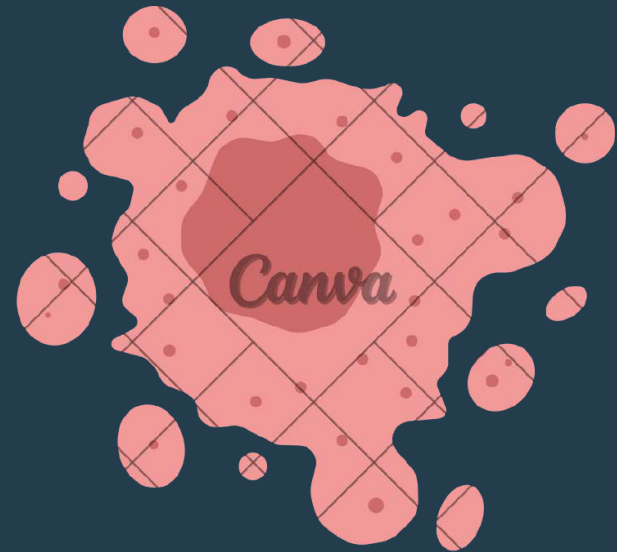
TEMARIO:

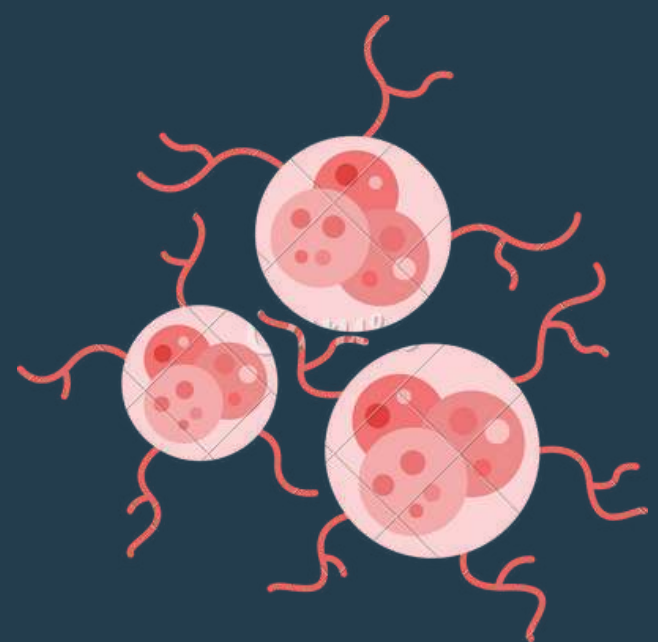
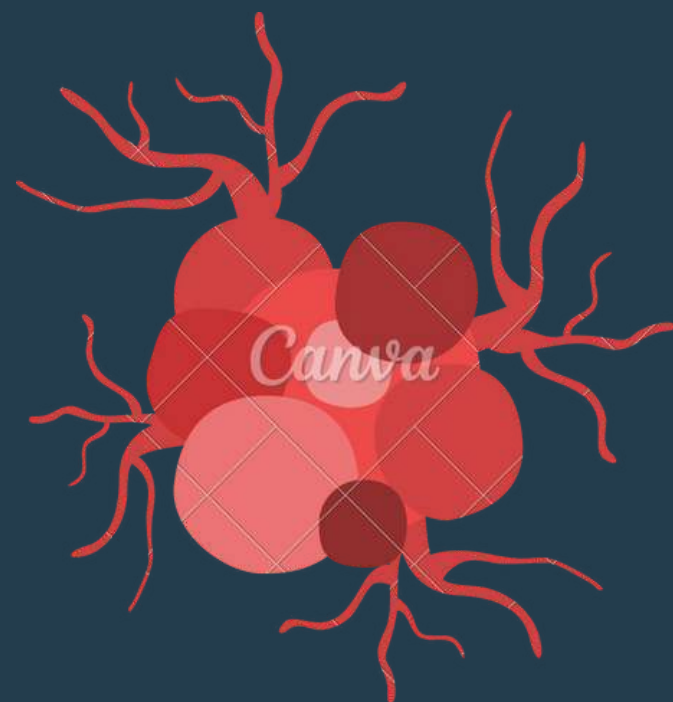
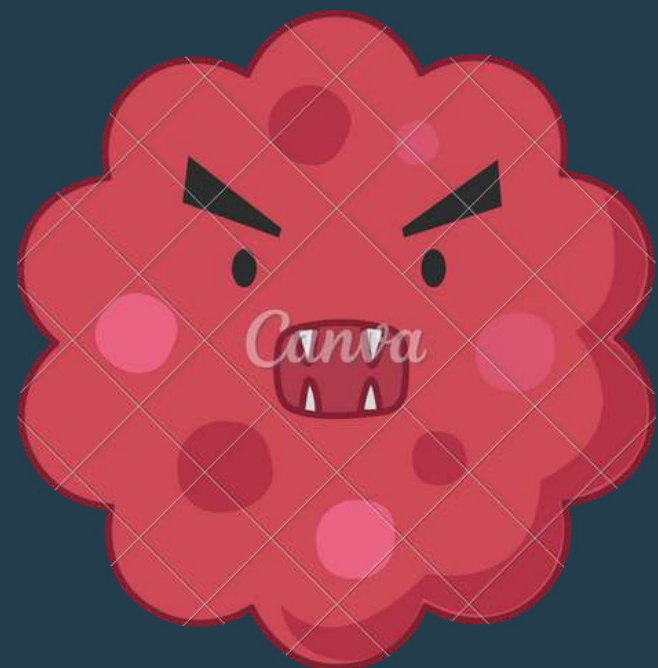
25.2 Base genética y genómica del cáncer

- Algunos carcinógenos han sido vinculados con cánceres específicos
- Síndromes familiares que causan pérdida de reparación del DNA pueden inducir cáncer
- Las mutaciones somáticas de la vía de respuesta al daño del DNA son oncogénicas
- La secuenciación de genomas de cánceres revela una enorme diversidad de mutaciones somáticas



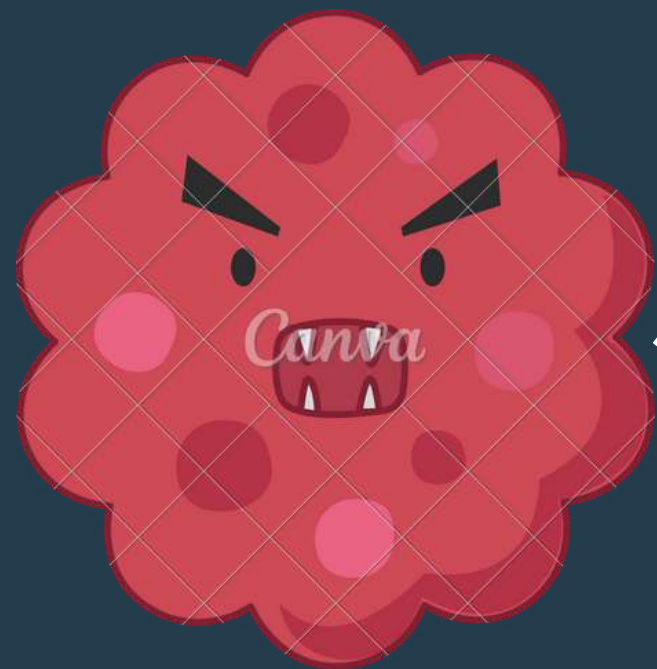
¿QUÉ ES EL CÁNCER?





DOCTOR

¿QUÉ ES EL CÁNCER?

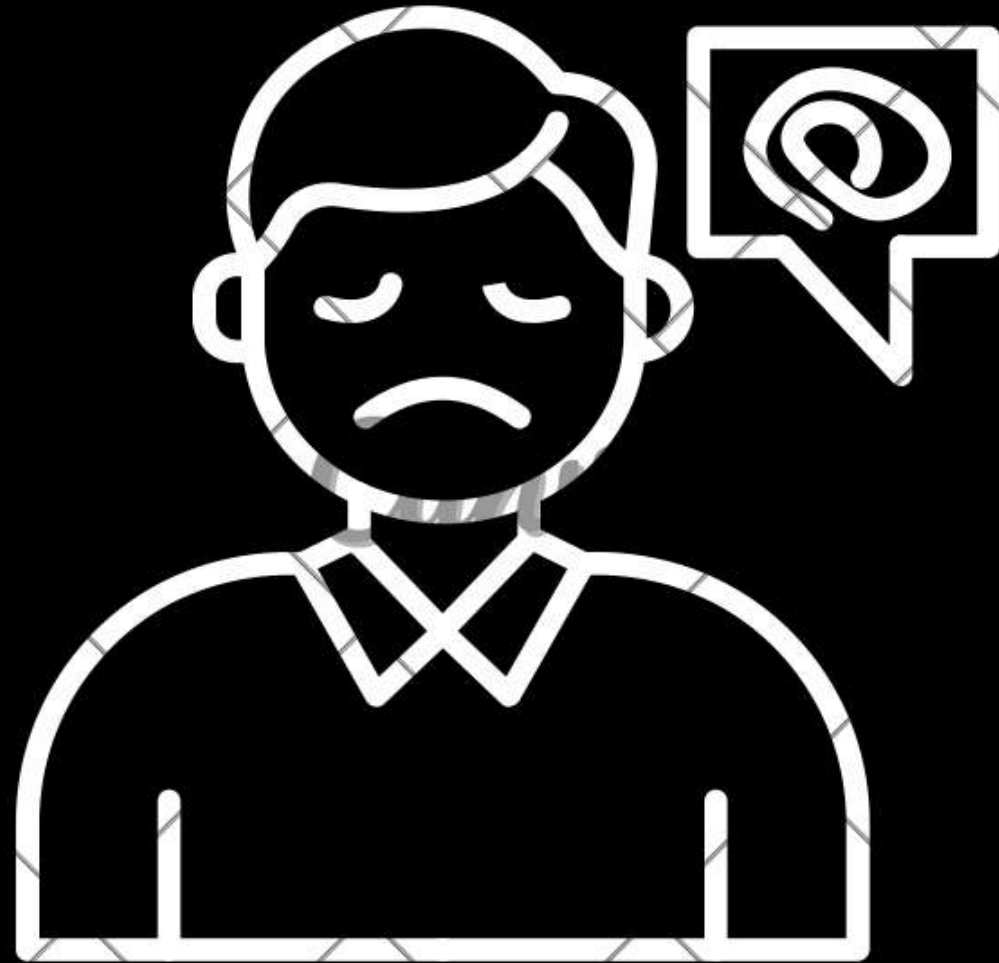


¿QUÉ ES EL CÁNCER?

¿Muerte?

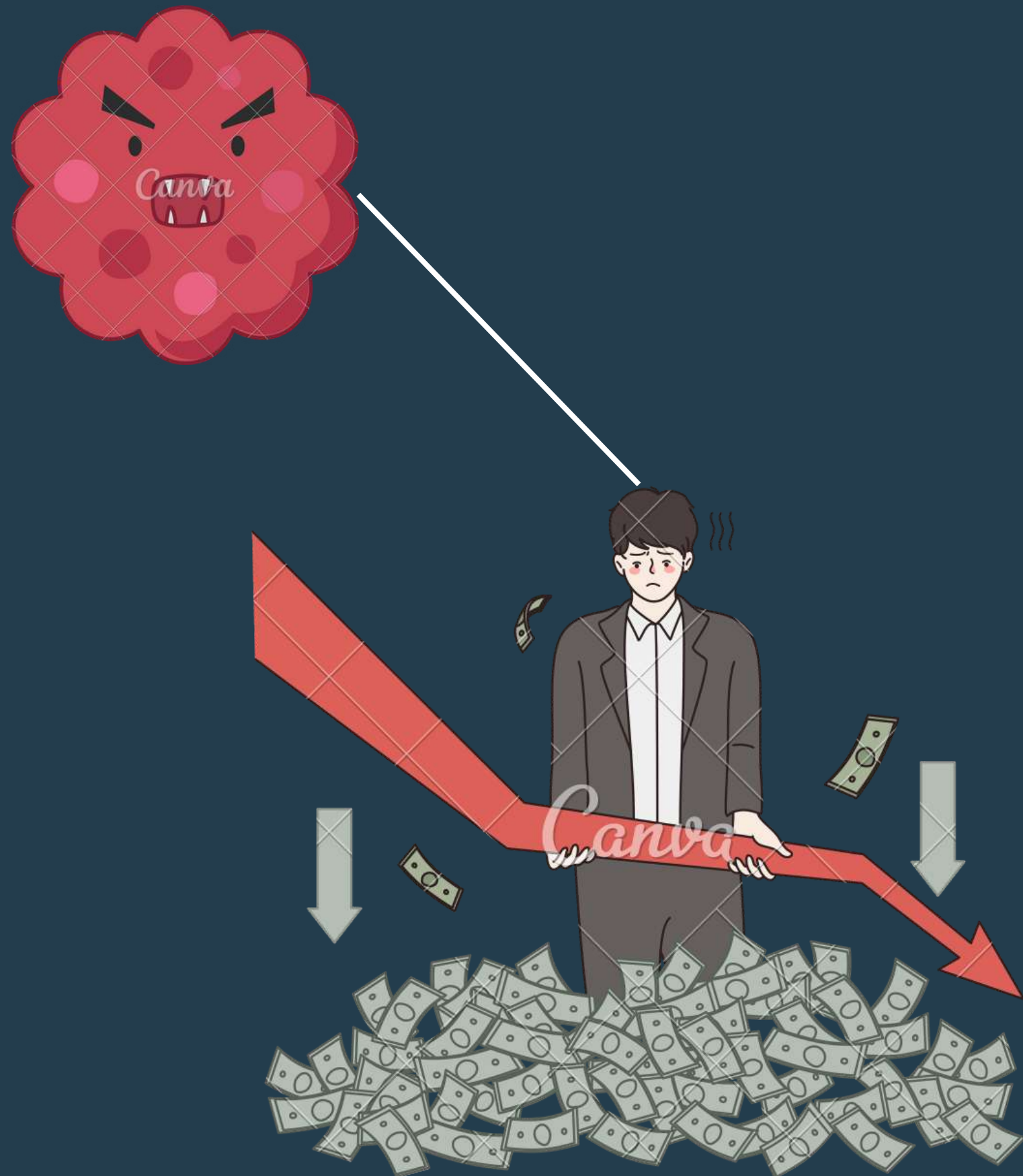


¿QUÉ ES EL CÁNCER?



¿Muerte?

¿Desesperanza?

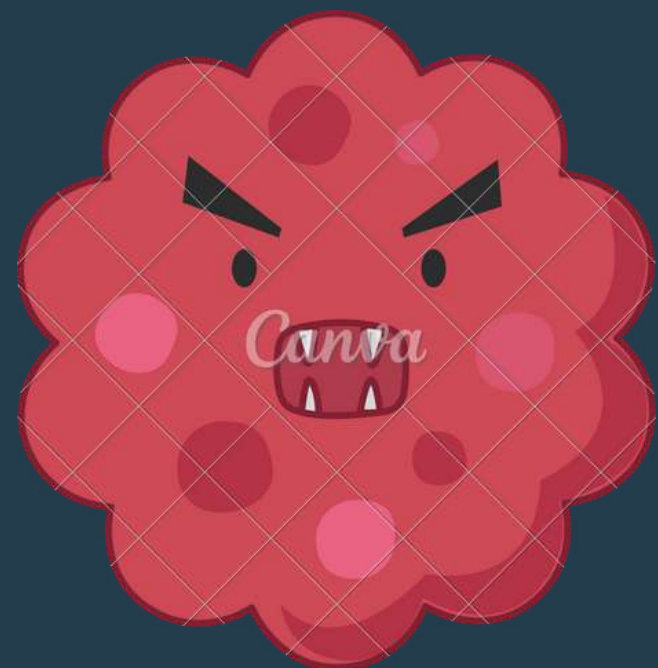


¿QUÉ ES EL CÁNCER?

¿Muerte?

¿Desesperanza?

¿Pobreza?



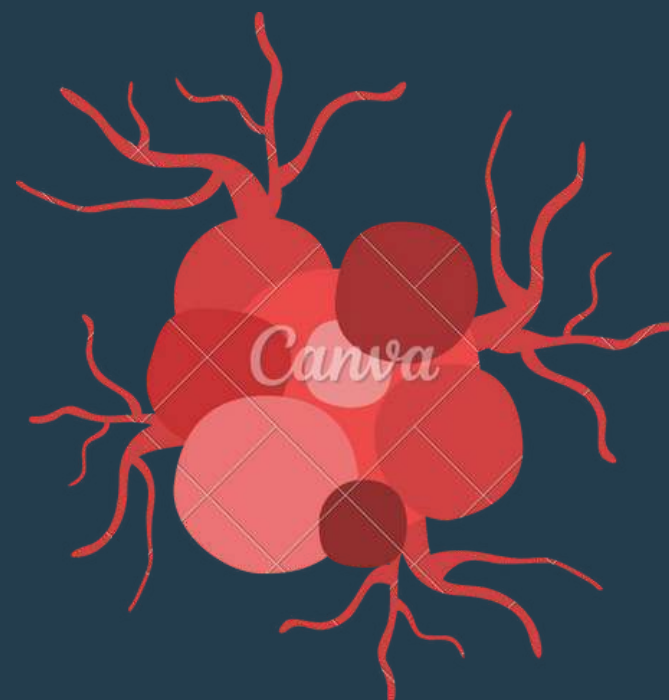
¿QUÉ ES EL CÁNCER?

¿Muerte?

¿Desesperanza?

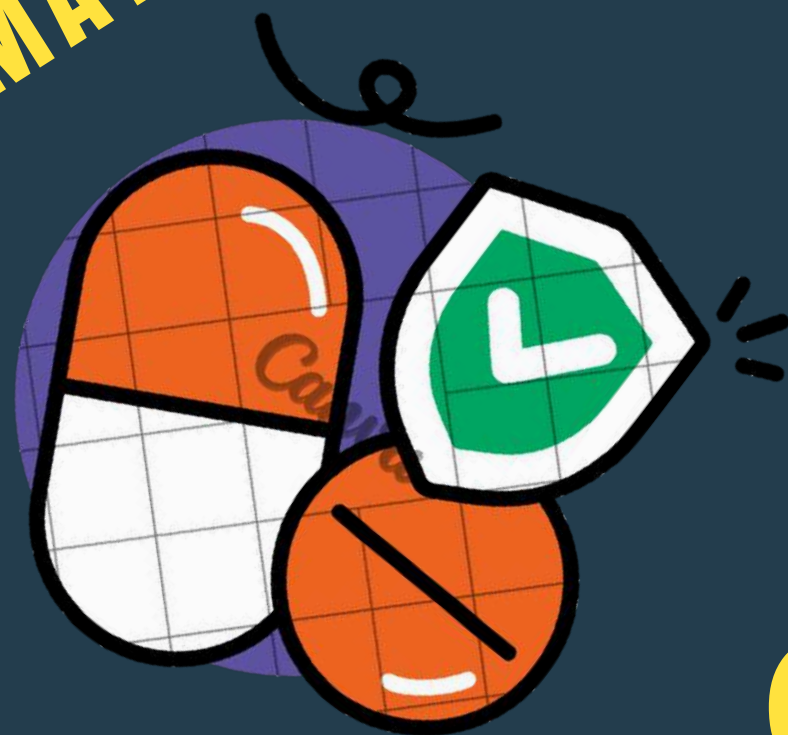
¿Pobreza?

En México tristemente sí



¿POR QUÉ?

SI HAY MATERIAL



¿POR QUÉ?



SI HAY MATERIAL



SI HAY ESPECIALISTAS



¿POR QUÉ?



SI HAY MATERIAL



SI HAY ESPECIALISTAS



¿POR QUÉ?

SI HAY ESTABILIDAD



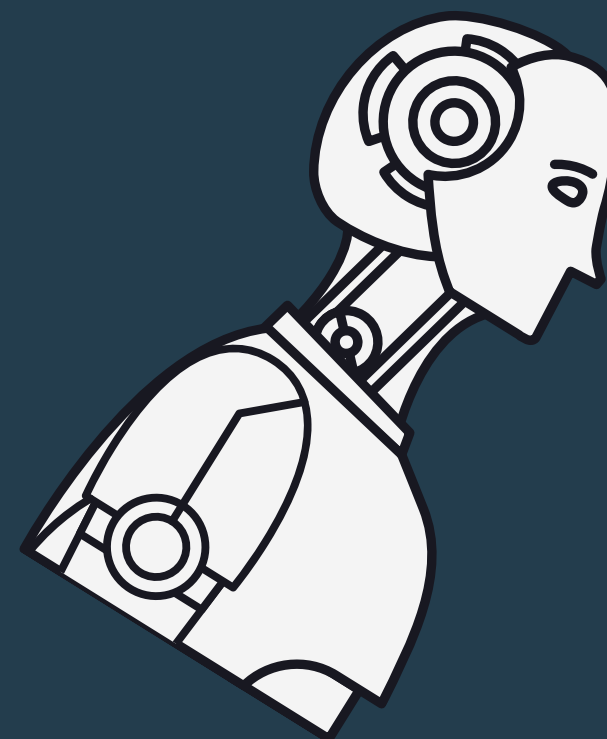
SI HAY MATERIAL



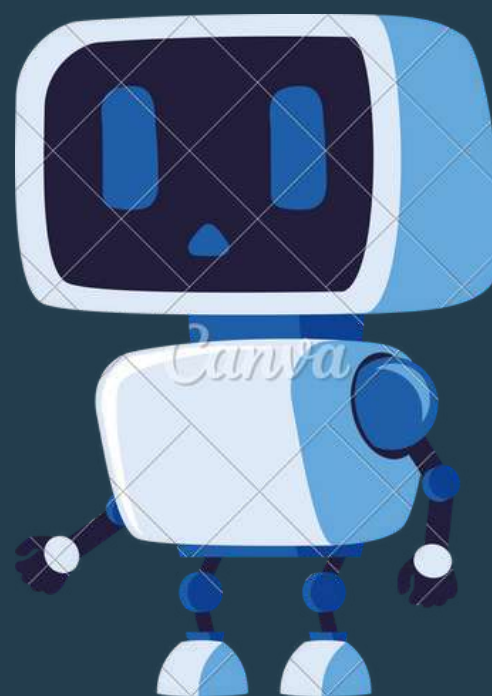
SI HAY ESPECIALISTAS

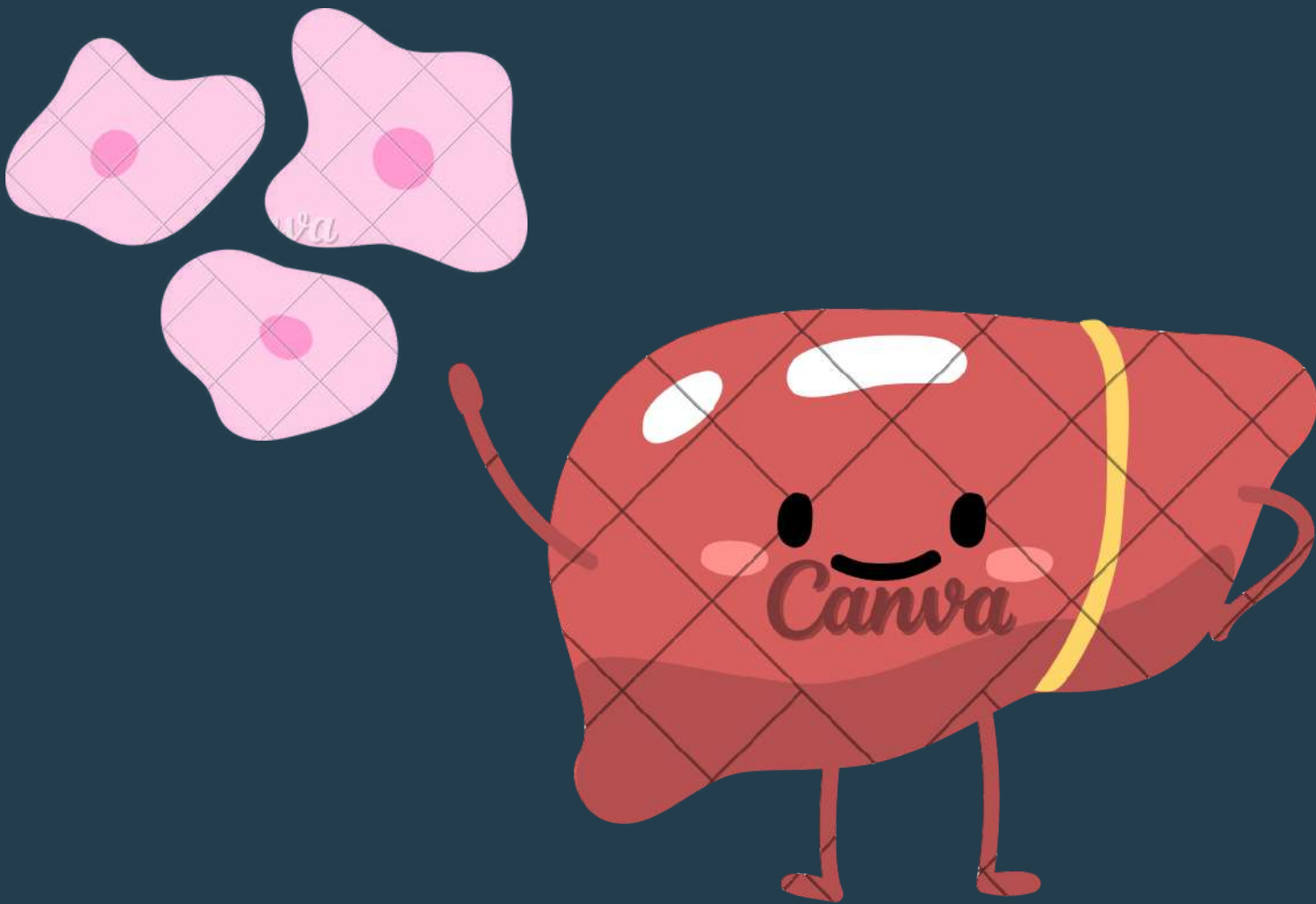
¿POR QUÉ?

SI HAY ESTABILIDAD



SI HAY AVANCES
TECNOLOGICOS





DEFINICION

Es una enfermedad en la que algunas células del cuerpo crecen de forma descontrolada y se multiplican sin parar, invadiendo tejidos sanos y, a veces, extendiéndose a otras partes del cuerpo.

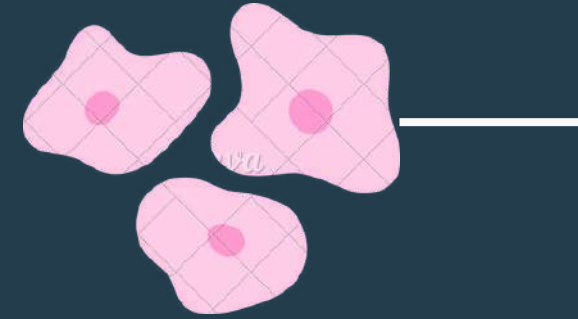


DEFINICION

Es una enfermedad en la que algunas células del cuerpo crecen de forma descontrolada y se multiplican sin parar, invadiendo tejidos sanos y, a veces, extendiéndose a otras partes del cuerpo.

¿CÓMO SURGE?

Cuando **células somáticas** normales del organismo adquieren un conjunto de mutaciones que causan que escapen de los patrones ordenados de desarrollo tisular. y crezcan y se diseminen por todo el cuerpo.



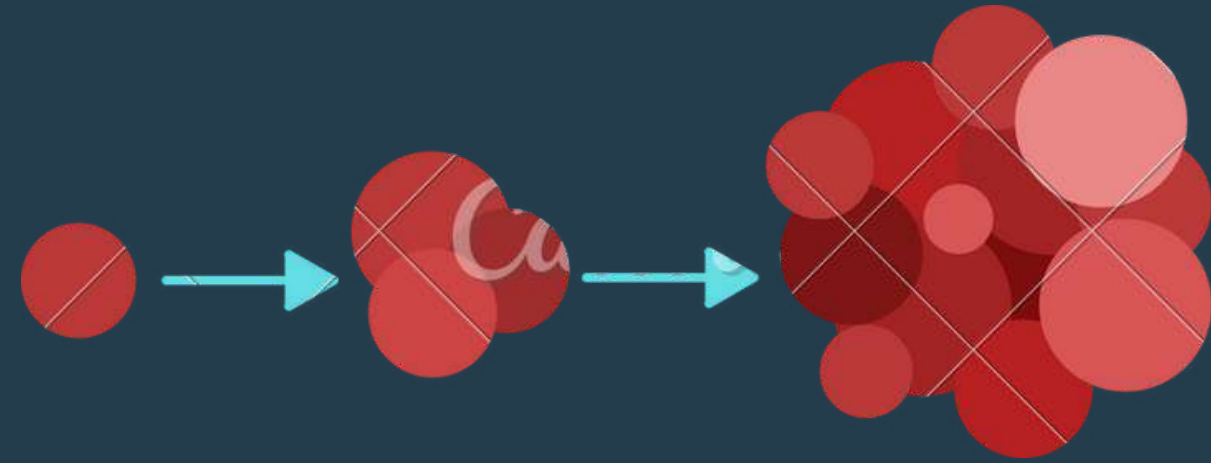
SON TODAS LAS CÉLULAS DEL CUERPO EXCEPTO LAS CÉLULAS SEXUALES (OVULOS Y ESPERMATOZOIDES).

¿MUTACION?

¿EN DONDE?

ADN

**ENTONCES:
UNA MUTACIÓN ES UN CAMBIO EN EL
ADN DE UNA CÉLULA.**



¿TUMORES BENIGNOS Y NO BENIGNOS?

¿QUE SON LOS TUMORES

Es una masa de células que crecen de forma anormal.

Los tumores pueden ser benignos (no peligrosos) o malignos (cáncer).

¿TUMORES BENIGNOS Y NO BENIGNOS?

Característica	Tumor benigno	Tumor maligno (Cáncer)
Naturaleza	No canceroso	Canceroso
Crecimiento	Lento	Rápido e incontrolado
Límites	Bien definidos, encapsulado	Irregulares, no encapsulado
Invasión local	No invade tejidos	Sí invade
Metástasis	No	Sí
Células	Parecidas a las normales	Anormales, deformes
Recurrencia	Rara	Frecuente
Síntomas generales	No suele haber	Frecuentes en fases avanzadas
Riesgo vital	Bajo	Alto si no se trata
Tratamiento común	Cirugía	Cirugía, quimio, radio, etc.
Ejemplos	Lipoma, mioma, adenoma	Carcinoma, sarcoma, melanoma

Ectodermo → da origen a la piel y al sistema nervioso.

Endodermo → da origen al epitelio del sistema digestivo, respiratorio, etc.

Mesodermo → da origen a músculos, huesos, sangre, cartílago, etc.

Carcinomas

- Cáncer de piel
- Cáncer de colon (epitelio intestinal)
- Cáncer de mama, pulmón, próstata

Sarcomas

- Osteosarcoma (hueso)
- Liposarcoma (grasa)
- Leiomiosarcoma (músculo liso)

TUMORES

Los tumores derivados de tejidos epiteliales como el **endodermo** (epitelio intestinal) o el **ectodermo** (piel y epitelios neurales) se **clasifican** como **carcinomas**, mientras que aquellos derivados de tejidos **mesodermicos** (precursores de músculo, hueso, cartílago y tejido conjuntivo) se **clasifican** como **sarcomas**.

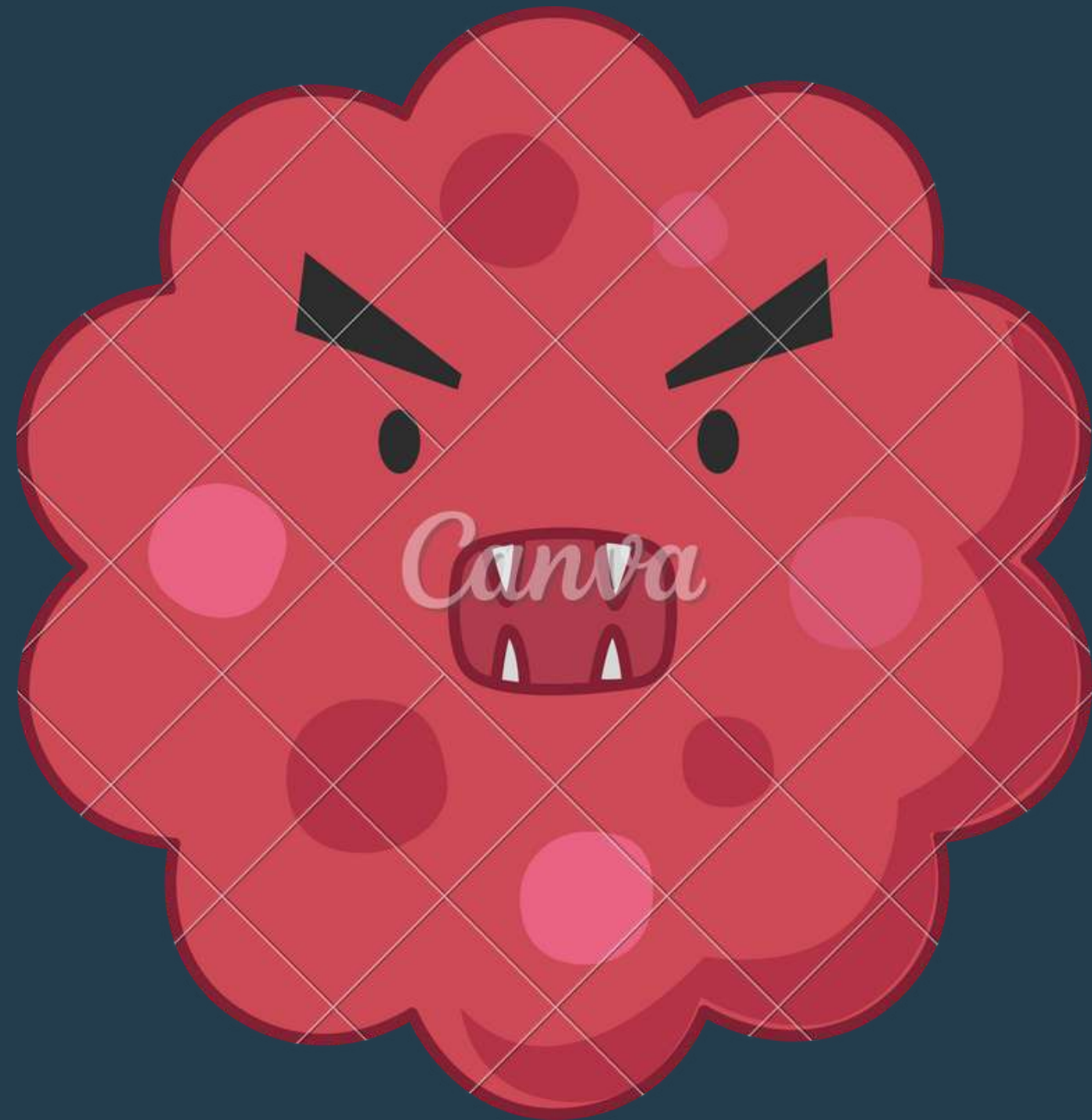
CLASIFICACION Y DATOS DE LOS TUMORES

Tumores sólidos	Forman masas en órganos (ej. pulmón, mama).
Cánceres no sólidos	Como leucemias y linfomas , no forman masas , las células van por la sangre.
Tipo celular de origen	Se clasifican según la célula donde empezó el cáncer .
Mutaciones genéticas	Algunos se agrupan por mutaciones específicas que causan el cáncer.
Número de tipos conocidos	Se conocen más de 200 tipos diferentes.
Avances moleculares	Hoy se pueden detectar más diferencias entre cánceres gracias al estudio del ADN.



**LA COMPOSICIÓN
GENÉTICA DE LA MAYORÍA
DE LAS CÉLULAS
CANCEROSAS PRESENTA
ALTERACIÓN SUSTANCIAL**





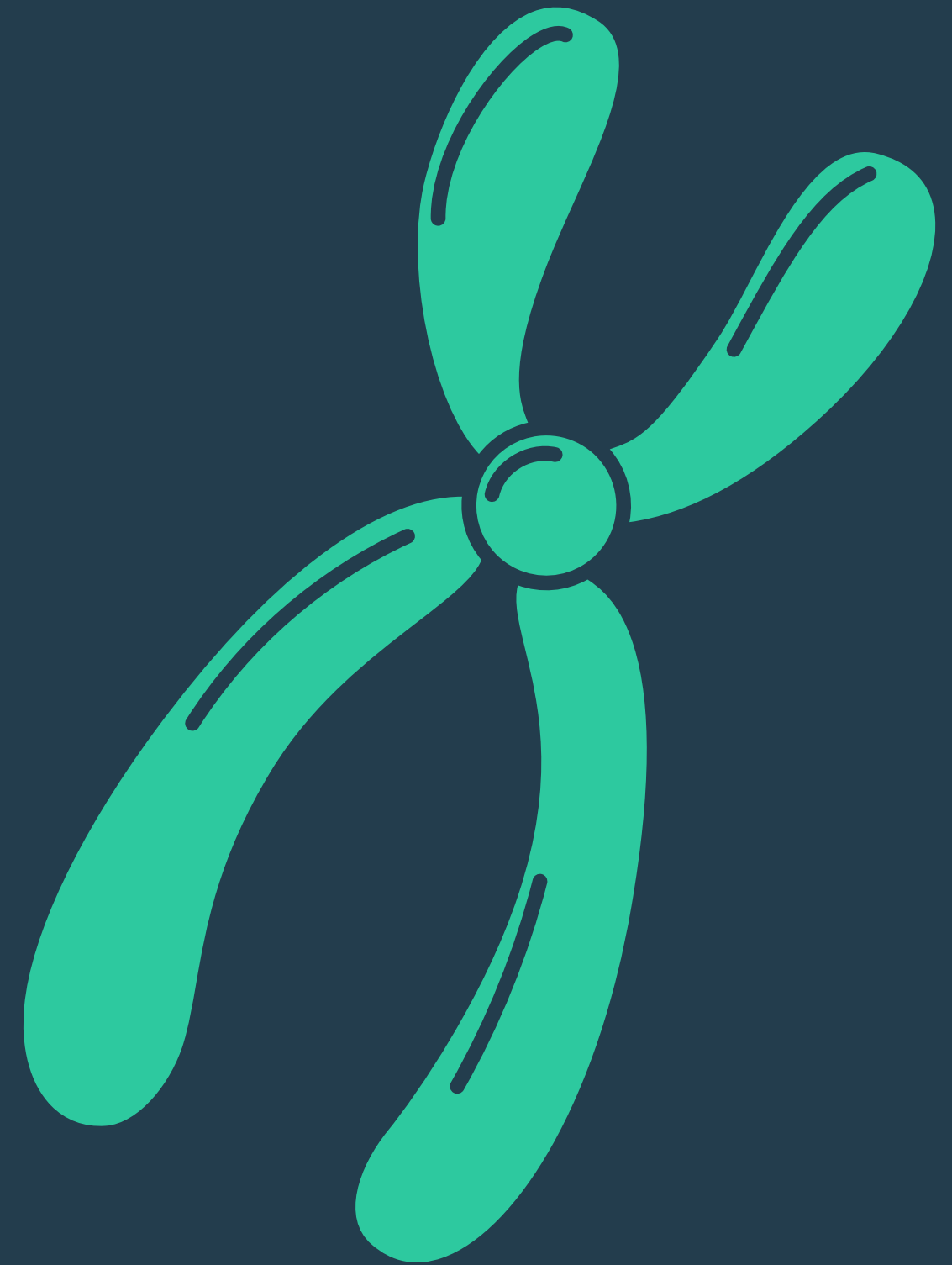
COMPOSICIÓN GENÉTICA DE LA MAYORÍA CÉLULAS CANCEROSAS

David von Hanseemann y Theodor y Theodor Boveri (XX) documentaron por primera vez lo que ahora se sabe sobre la composición genética de las células cancerosas difiere de manera sustancial de la de las células normales.

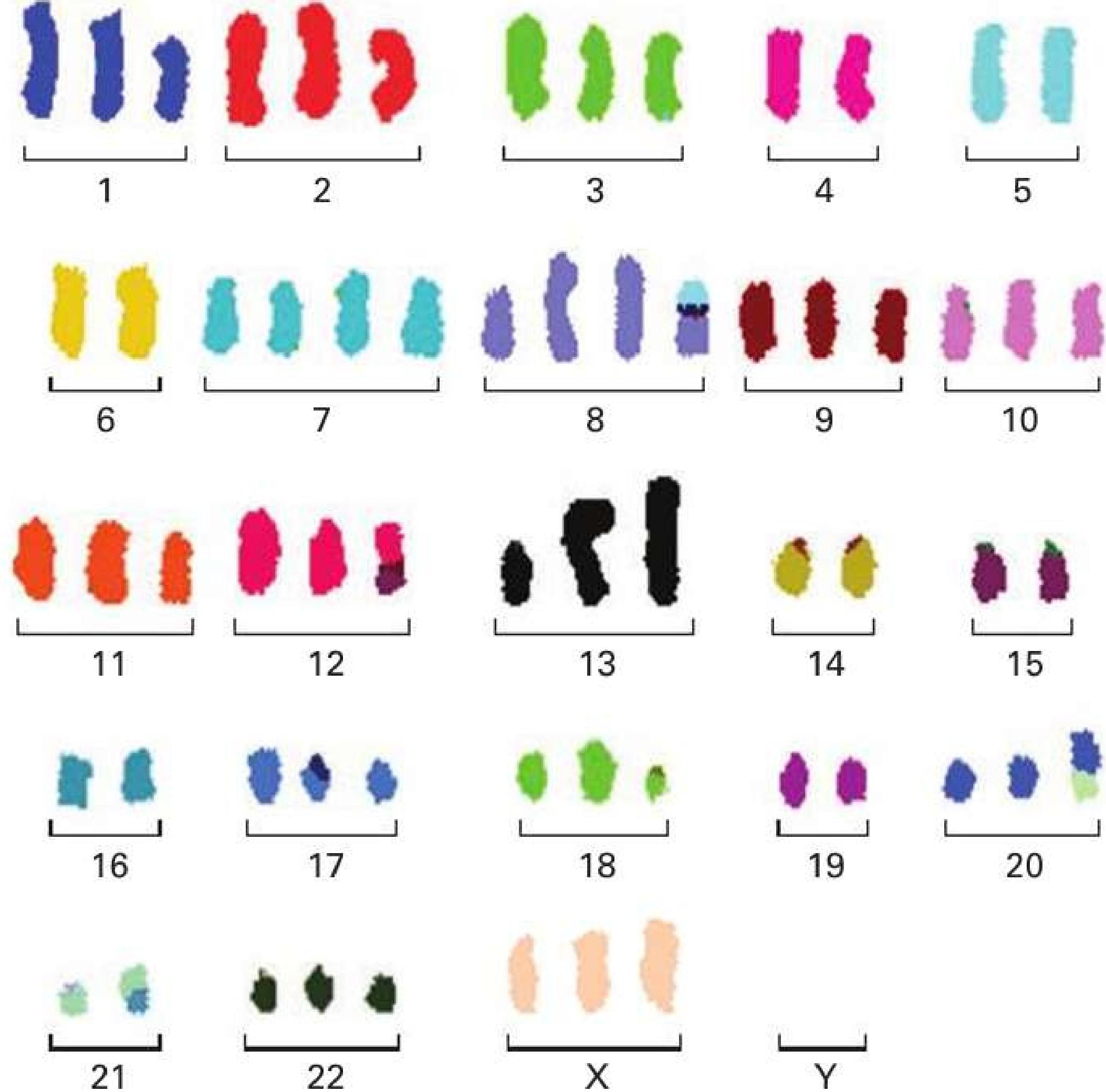
VISUALIZACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

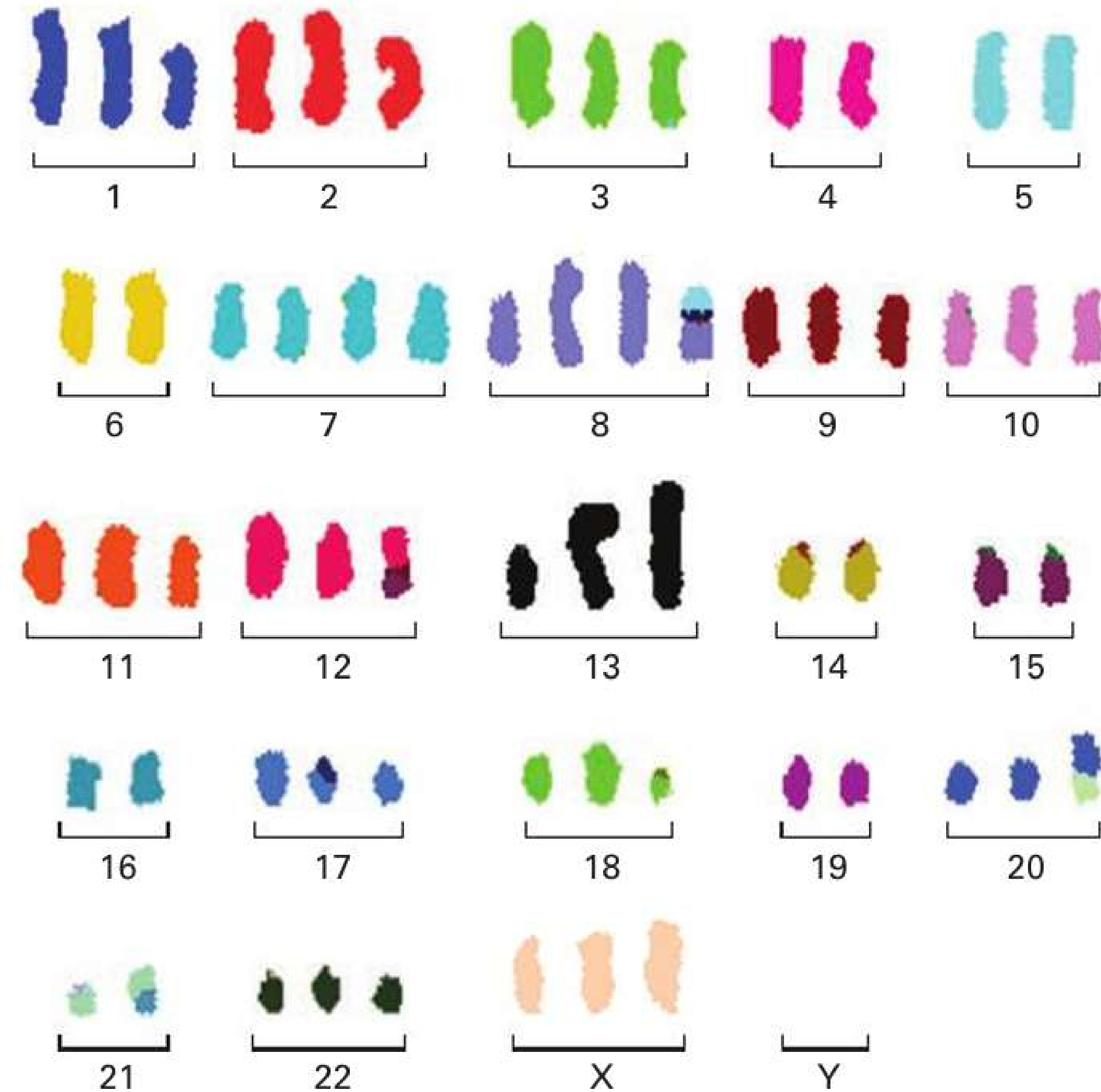
El cariotipo se muestra muy alterado:

- Grandes amplificaciones y deleciones,
- Translocaciones cromosómicas,
- Números aberrantes de cromosomas, en general, demasiados
- **ANEUPLOIDA**

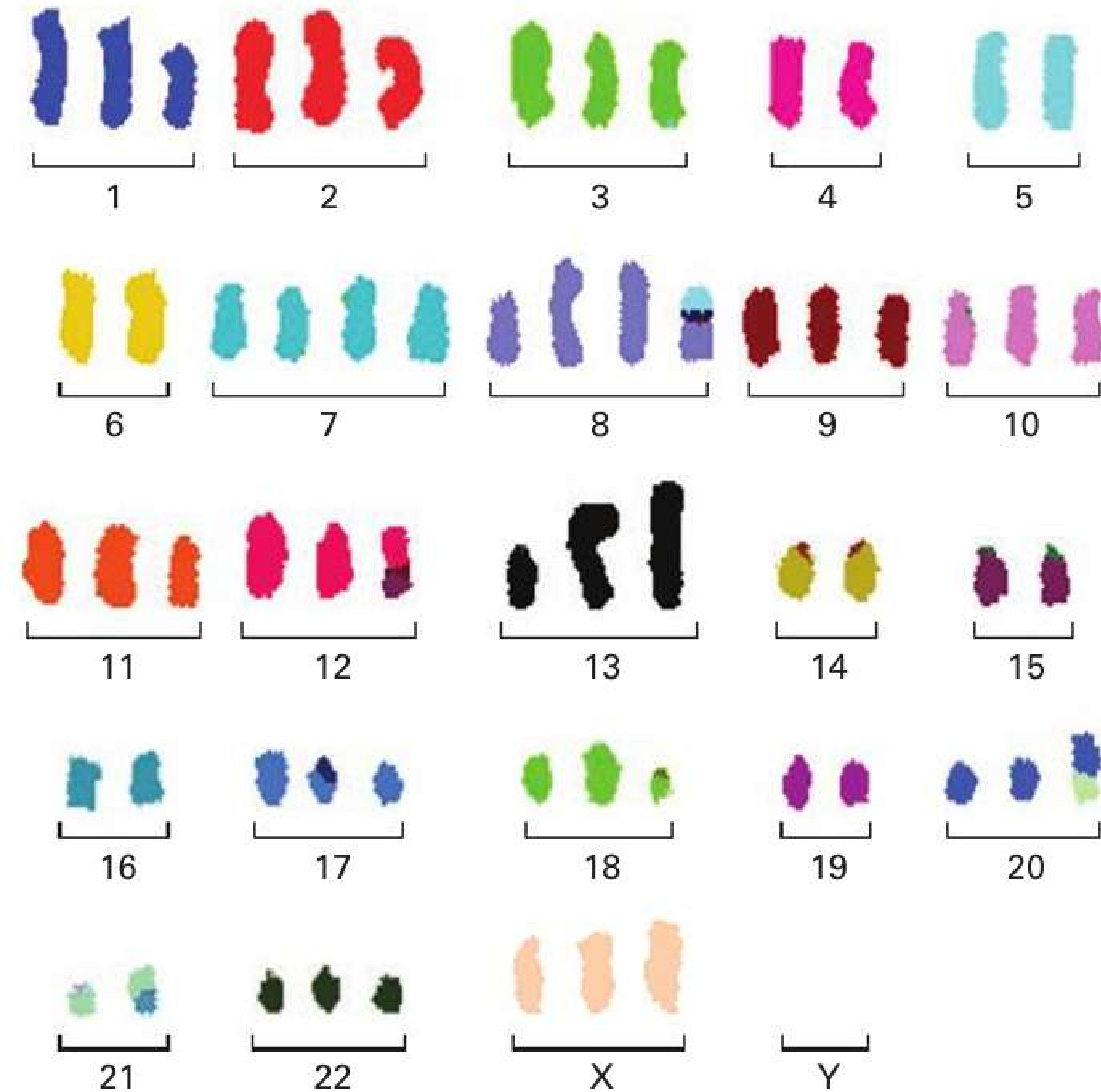


CARIOTIPO DE CÉLULAS CANCEROSAS





- Imágenes de cromosomas obtenidas de una línea de células de adenocarcinoma colorrectal SW403.
- Los cromosomas están ordenados y codificados por color según la marcación con sondas específicas para cada uno de los 24 cromosomas.

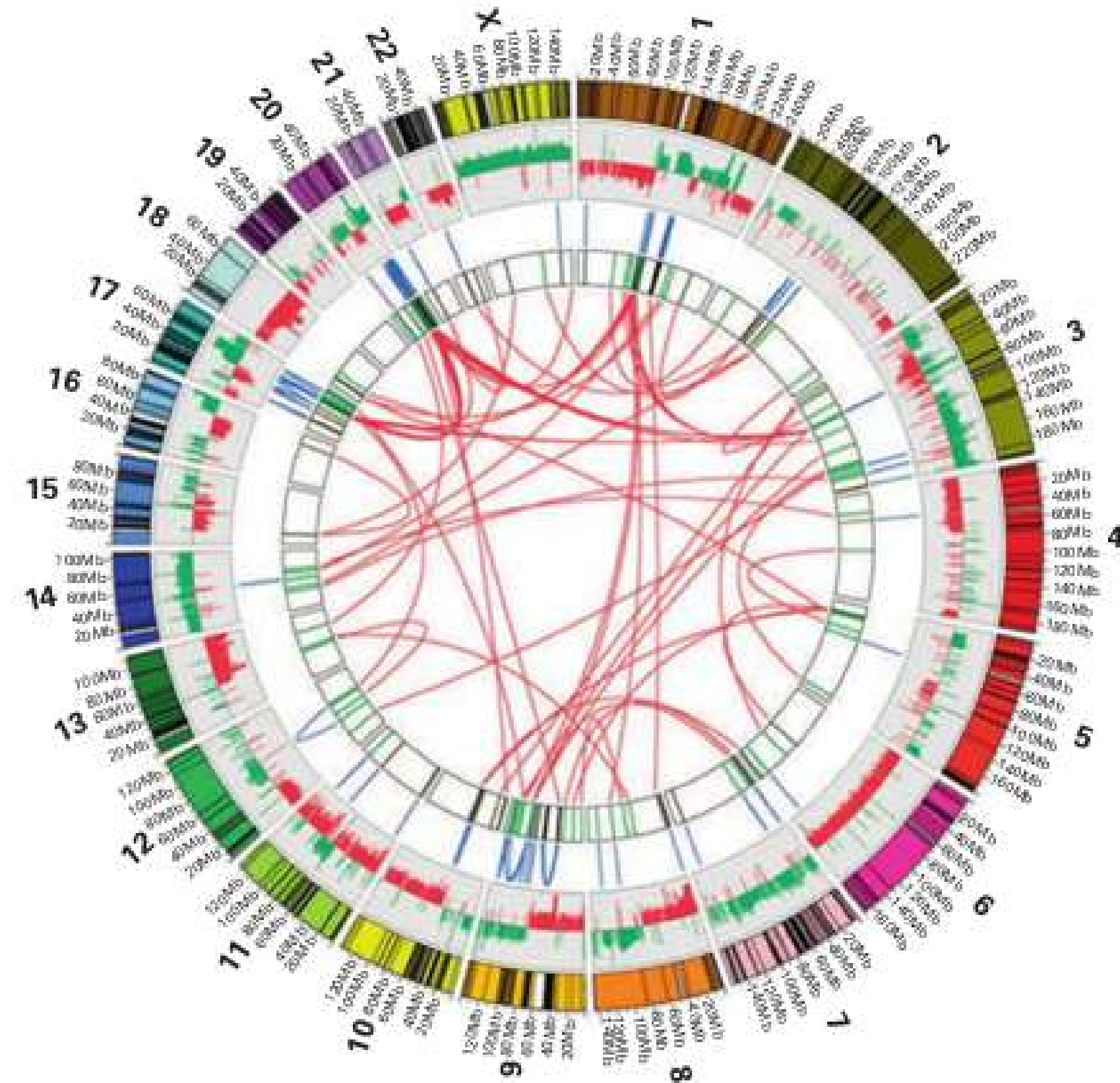


1. Las células cancerosas contienen una o dos copias extra de muchos de los cromosomas.

2. Muchos cromosomas están compuestos por fragmentos de diferentes cromosomas, lo que se debe a eventos de translocación.

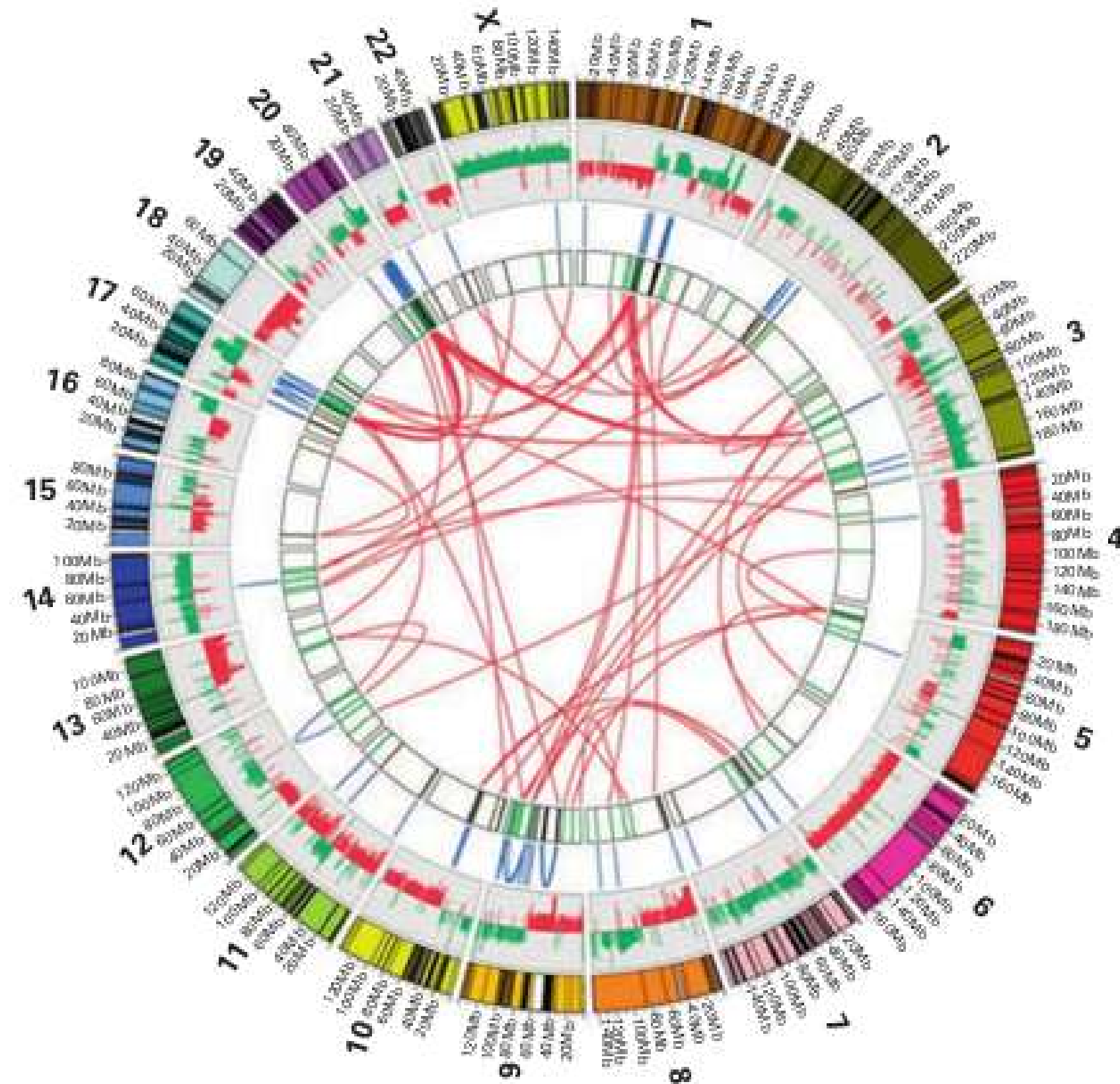
SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

- Secuencia genómica completa de la línea de células de adenocarcinoma de mama MCF-7 presentada como un gráfico de Circos.
- Los 23 cromosomas están dispuestos alrededor del anillo externo.



SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

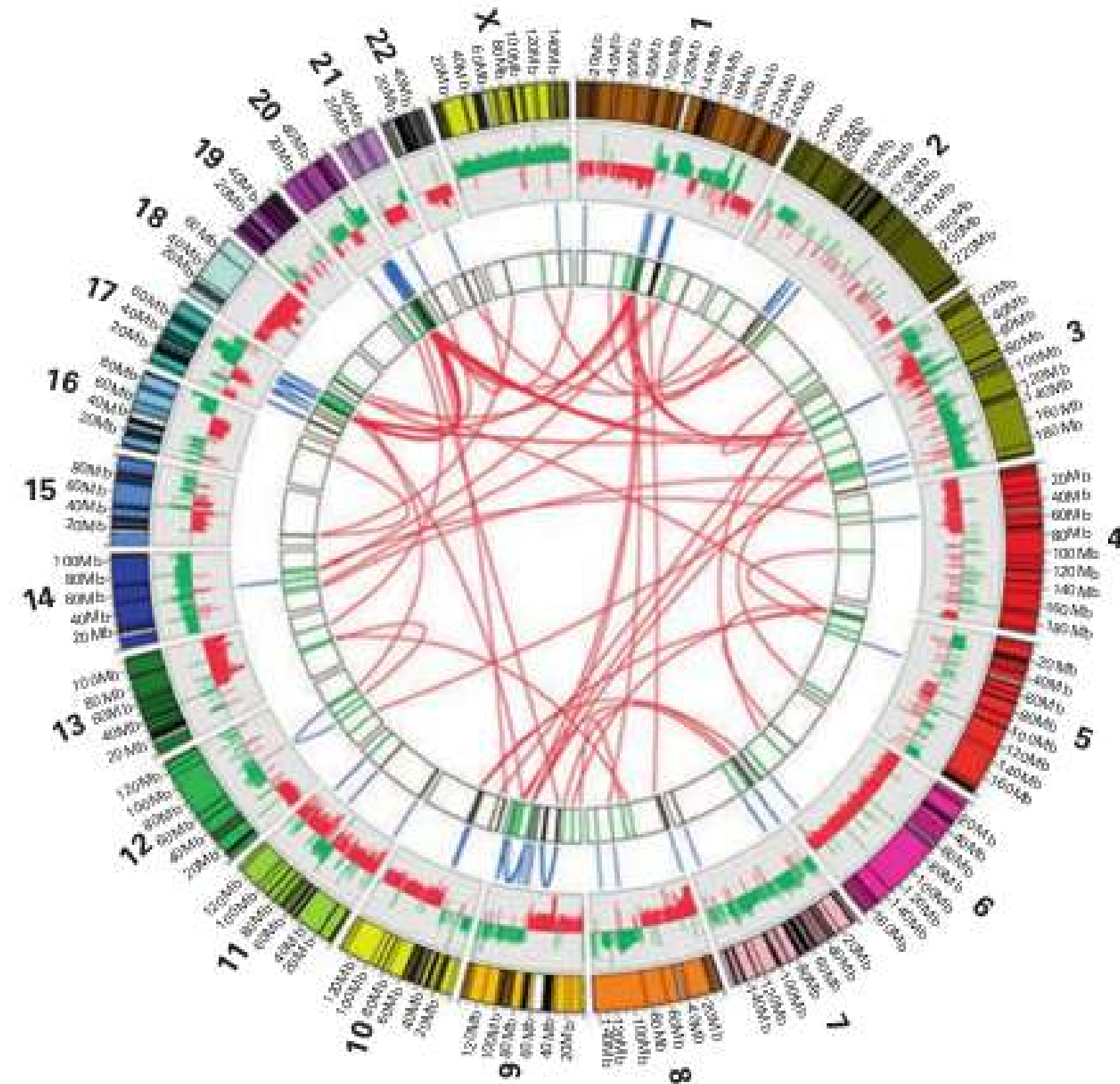
- En el siguiente anillo, el # de copias de DNA está representado por **aumentos (verde)** o **disminuciones (rojo)** del número normal $2n$ (diploide) de copias y muestra que la mayor parte del genoma de MCF-7 tiene un número anormal de copias.



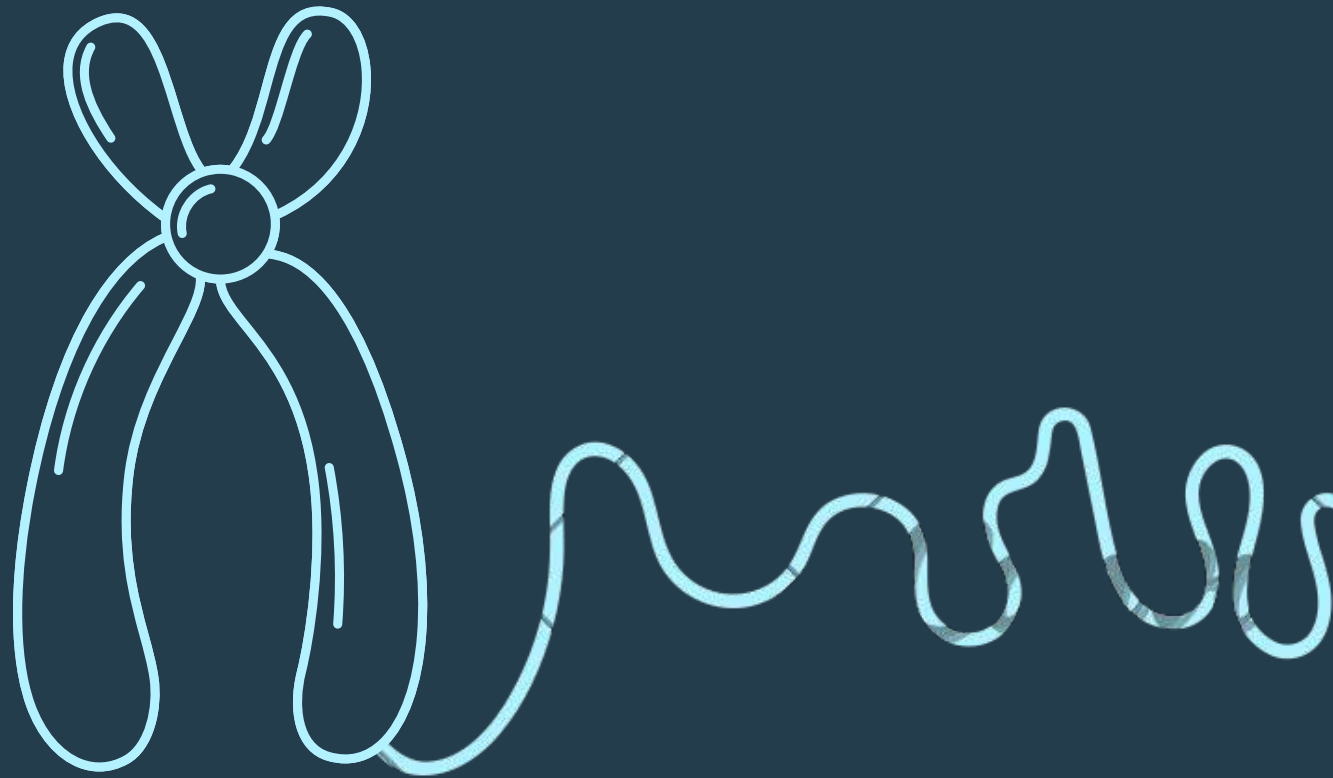
SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

- Los reordenamientos intracromosómicos e intercromosómicos se representan, respectivamente, por **arcos azules** y **rojos**.

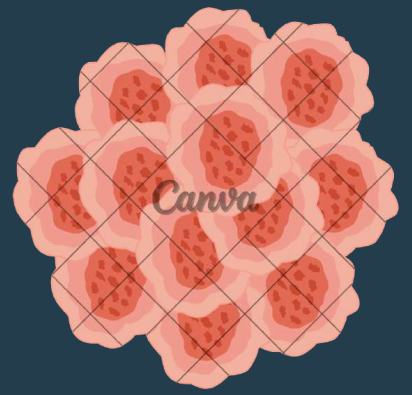
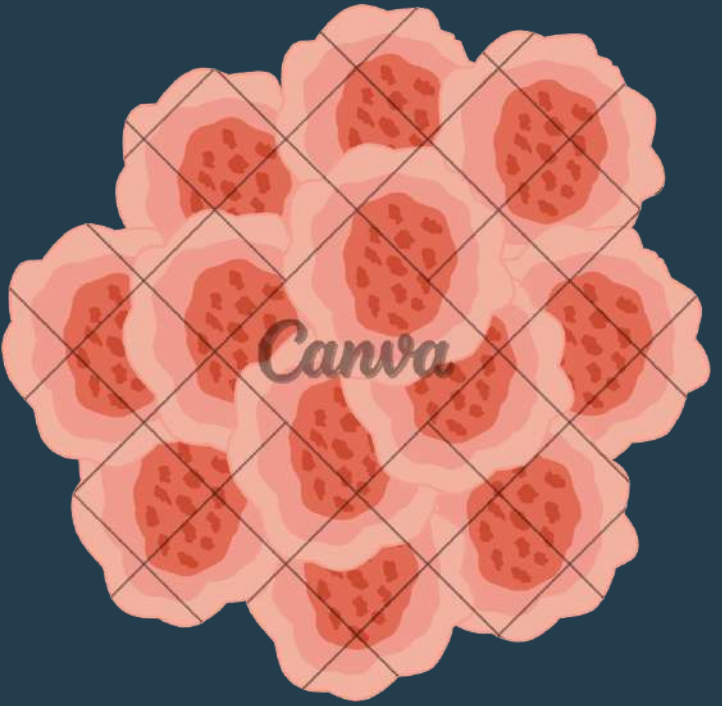
→ *Se detectó un total de 157 puntos de rotura cromosómicos.*



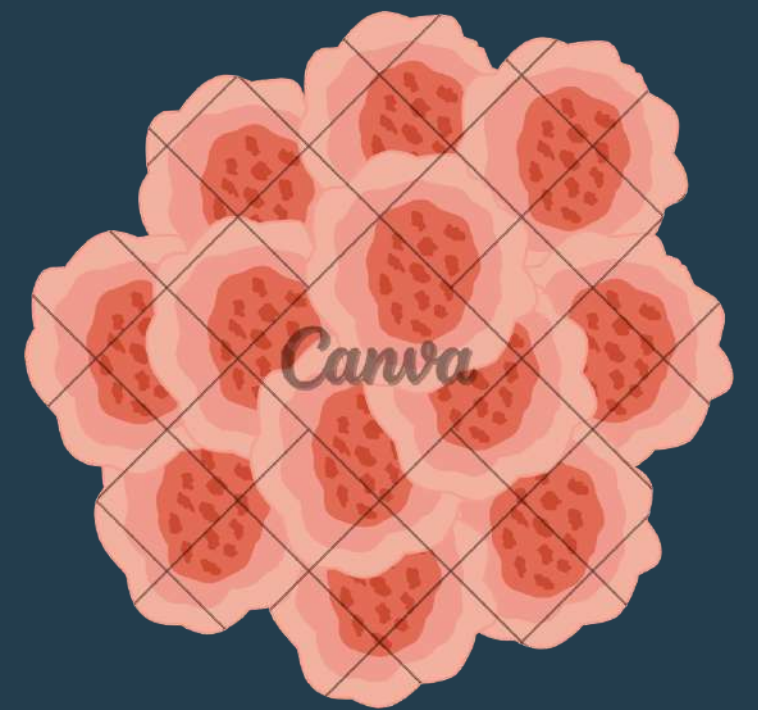
¿MUTACIONES EN CA?



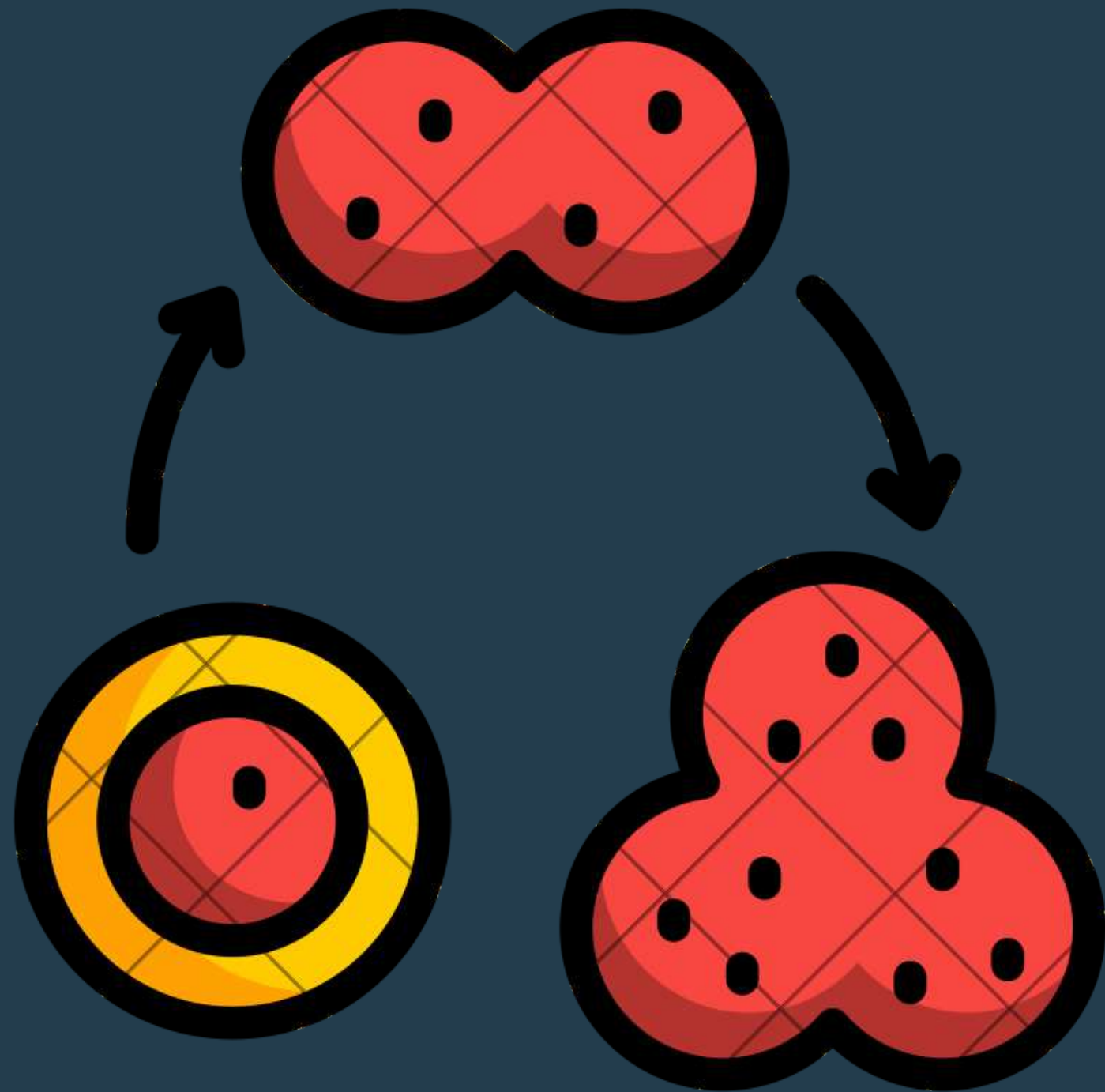
- Las mutaciones son raras en cánceres pediátricos, con tasas de sustitución de tan solo unos pocos cientos de cambios de bases por genoma.
- Los cánceres inducidos por mutágenos, como ciertos *cánceres de pulmón y melanomas*, las tasas pueden ser hasta de 500,000 cambios de bases por genoma.



LA PROLIFERACIÓN DESCONTROLADA ES UN RASGO UNIVERSAL DEL CÁNCER



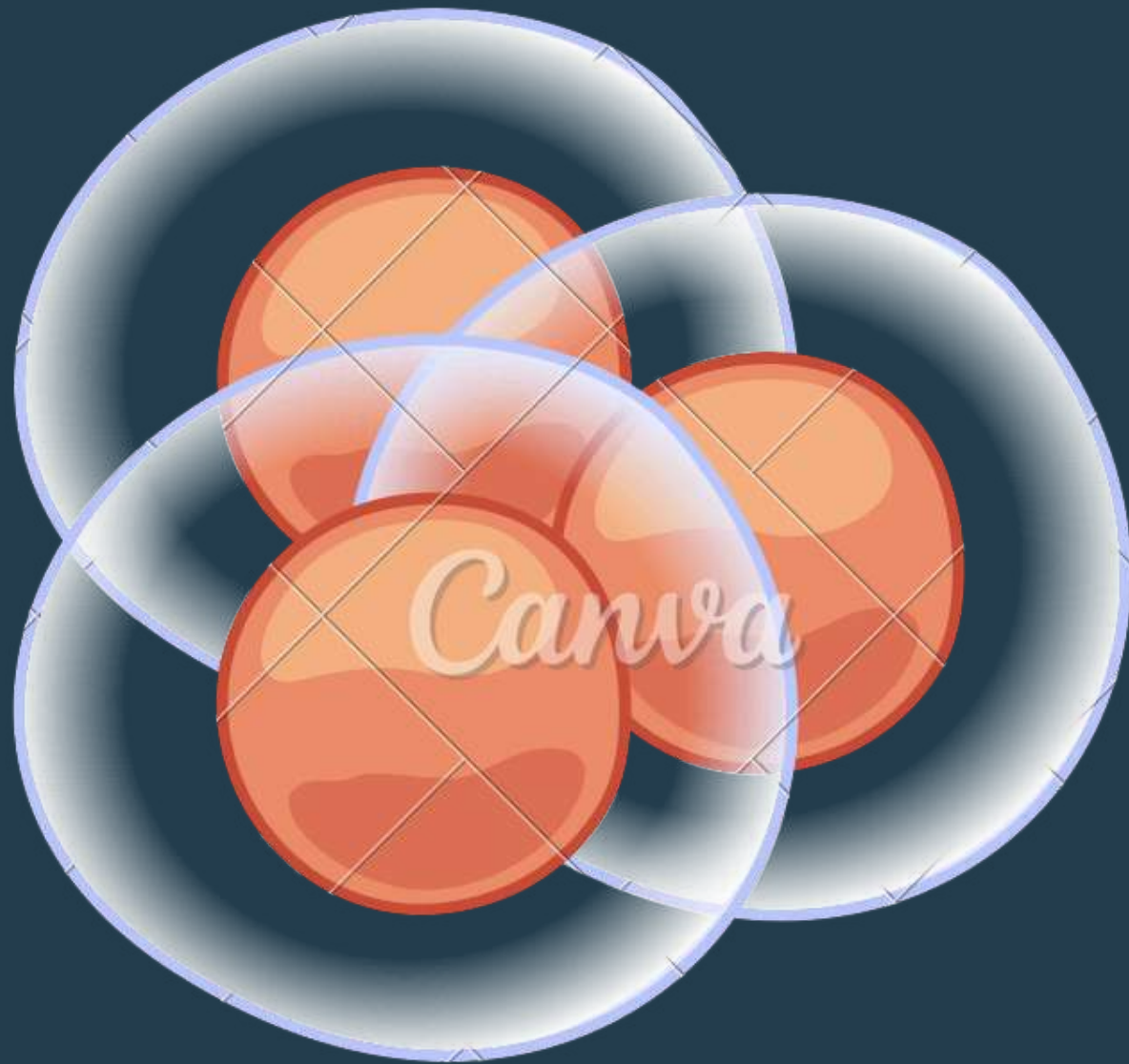
PROLIFERACIÓN CELULAR



Una característica universal de las células cancerosas es que han adquirido *mutaciones oncogénicas* que les permiten escapar a controles estrictos y proliferar de manera continua e indefinida.

PROTEÍNA RAS

- Actúa como una **GTPasa** interruptora en muchas vías de señalización que reciben señales estimuladoras del crecimiento a través de una tirosina-cinasa receptora.
- Ras activa la vía de transducción de señales de **MAP cinasa** que, a su vez, activa muchos factores de transcripción que regulan aspectos de la proliferación celular.



¿ENTONCES QUÉ PASA EN LAS MUTACIONES?

La primera mutación oncogénica descrita es una mutación puntual del gen que causa activación constitutiva de la Ras, vía de MAPcinasa.

Esta vía solo es activada cuando hay un factor de crecimiento en el entorno de la célula.

Las células precancerosas portadoras de una mutación oncogénica de Ras proliferan como si recibieran una señal de crecimiento de manera continua.



¿P53?

La mayoría de los tumores humanos tienen mutaciones on
cogénicas de p53 o de proteínas que regulan su actividad.

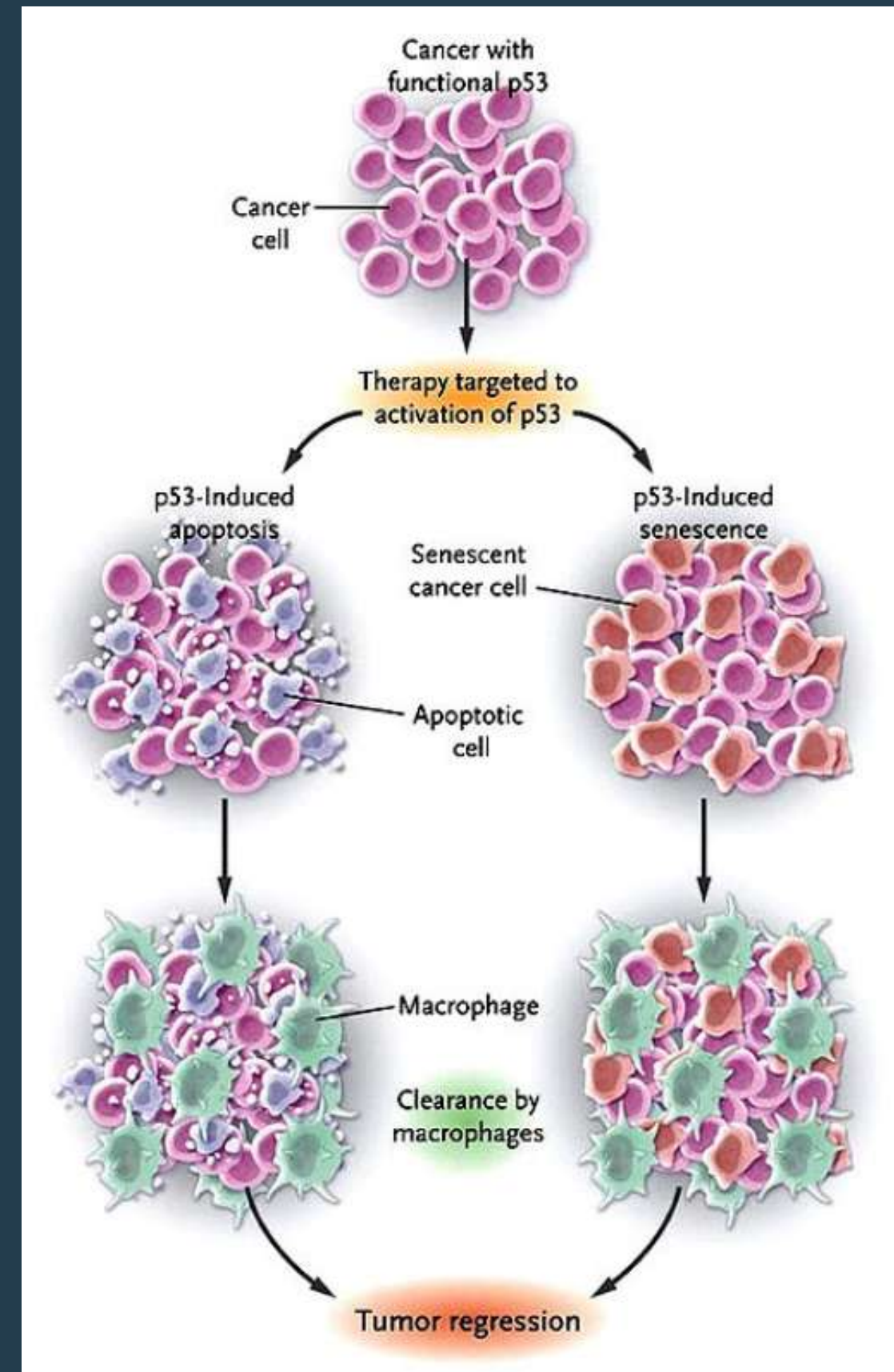
Cuando se detecta por primera vez
daño del DNA en una célula, p53 es
responsable de **detener el ciclo** celular
antes de la fase M, lo que otorga a las
enzimas de reparación el tiempo
suficiente para corregir el daño antes
de que prosiga el ciclo celular.

**Si no es posible reparar el daño del
ADN, p53 activa la apoptosis para
garantizar que las células con un
genoma comprometido sean
eliminadas.**

¿ENTONCES QUÉ OCURRE EN EL CÁNCER?

Las células precancerosas que presentan actividad insuficiente de p53 **continúan dividiéndose aunque presenten daño grave de su DNA.**

Estas divisiones celulares no controladas desestabilizan el genoma y aceleran mucho la adquisición de mutaciones oncogénicas adicionales.



REORDENAMIENTO DE DNA

Otras mutaciones que permiten proliferación celular descontrolada halladas con frecuencia en los tumores son los **reordenamientos del DNA** que causan mayor expresión de la enzima responsable telomerasa, la enzima responsable de ***añadir telómeros, secuencias de DNA cortas en tándem***, a los extremos de cromosomas lineales.



REORDENAMIENTO DE DNA

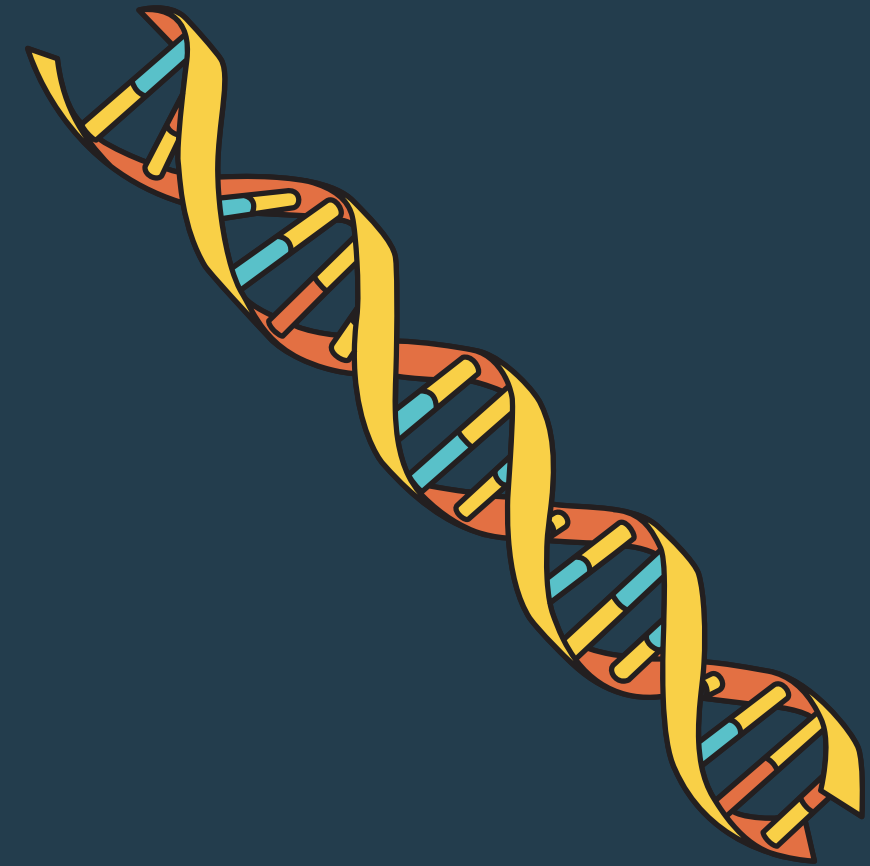
Los telómeros se acortan cada vez que un cromosoma se replica un cromosoma.

La mayoría de las células somáticas humanas producen solo una pequeña cantidad de telomerasa



La proliferación descontrolada inducira, finalmente, un extenso acortamiento de los telómeros, que es reconocido por la célula como una **rotura de la doble hebra** que **desencadena** detención del ciclo celular y apoptosis.

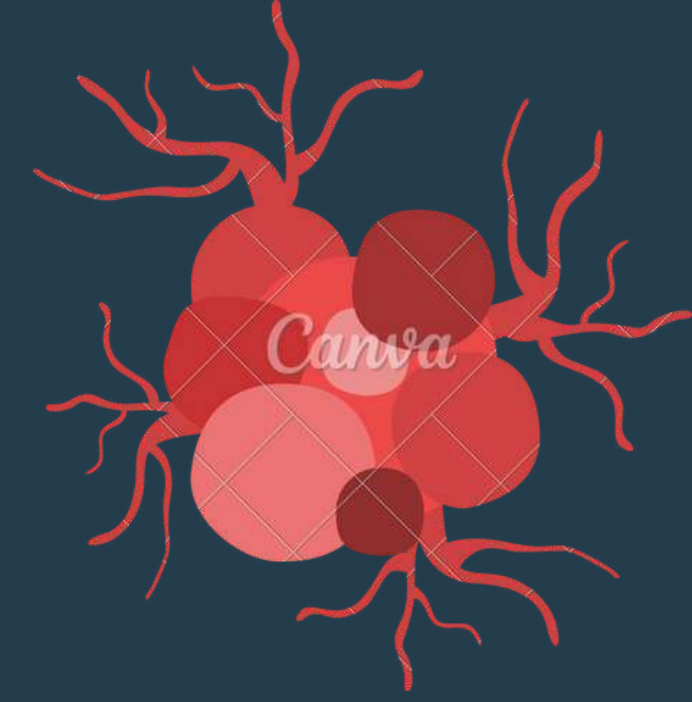
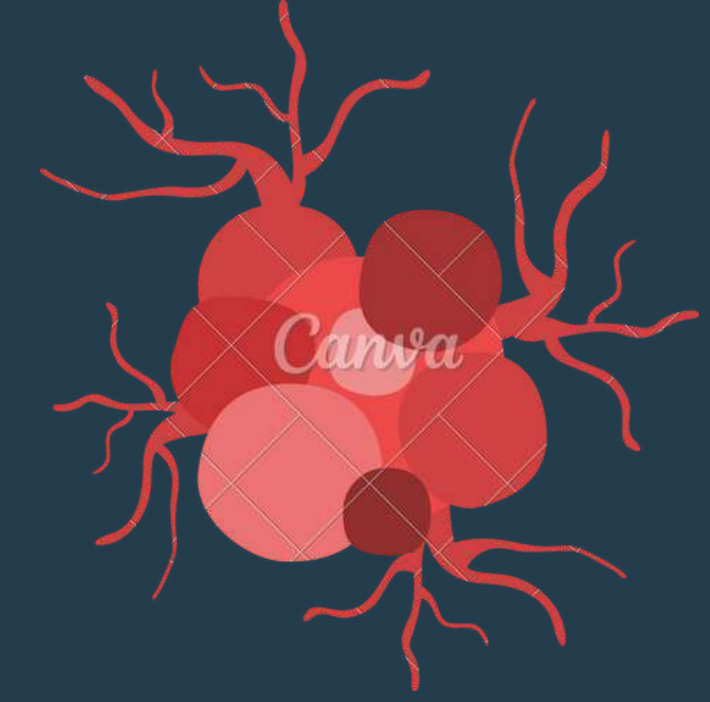
REORDENAMIENTO DE DNA



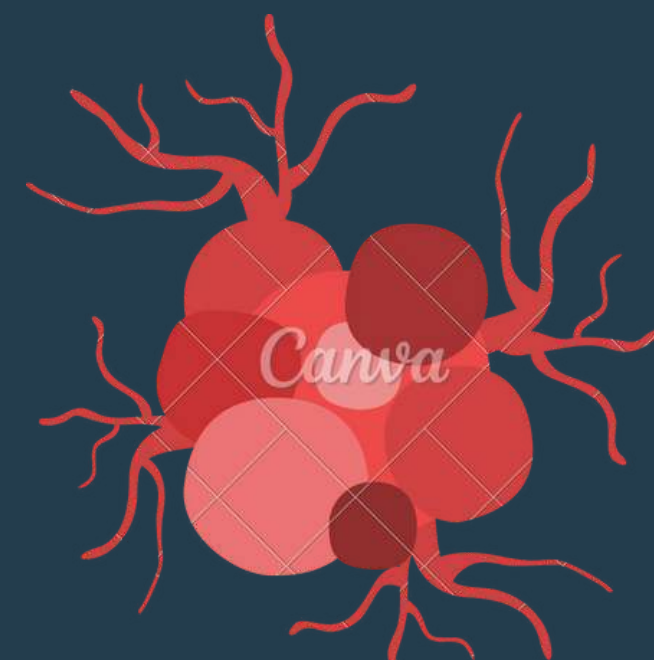
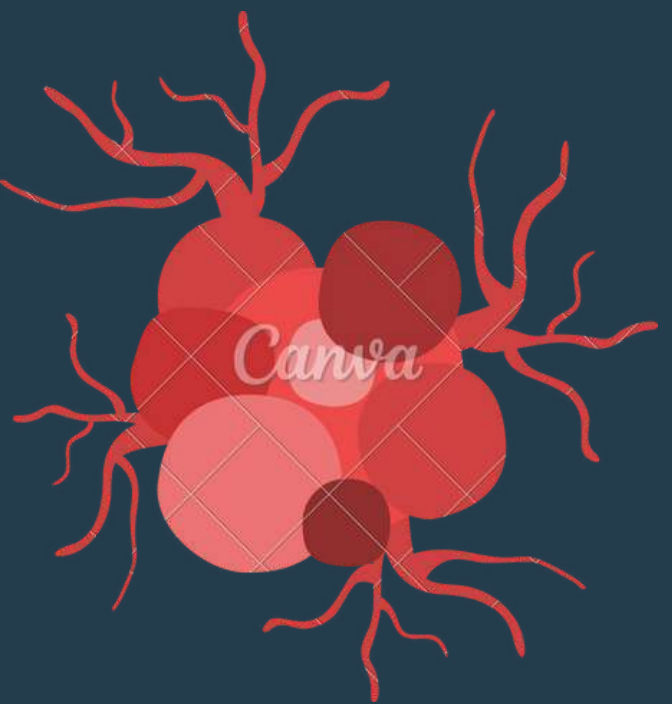
La mayoría de las células somáticas humanas producen solo una pequeña cantidad de telomerasa

Las células tumorales superan este destino mediante la **regulación positiva de la expresión de telomerasas** para generar un estado de inmortalidad replicativa.

La proliferación descontrolada inducirá, finalmente, un extenso acortamiento de los telómeros, que es reconocido por la célula como una **rotura de la doble hebra** que **desencadena** detención del ciclo celular y apoptosis.

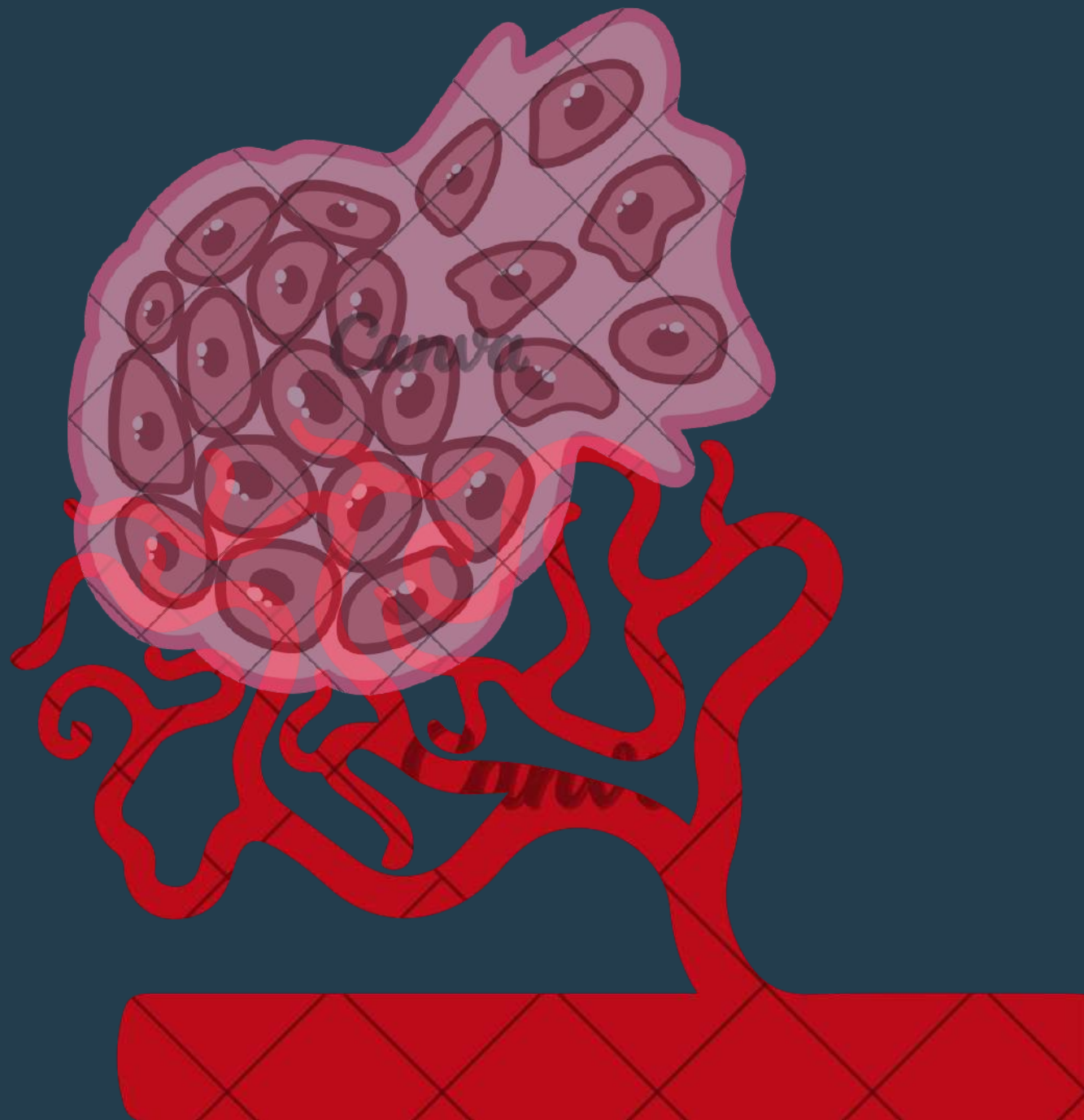


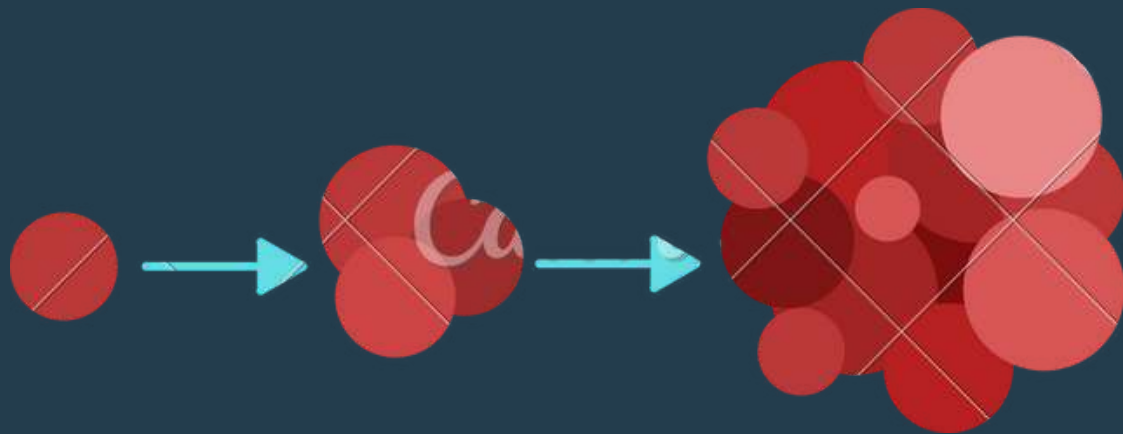
EL CRECIMIENTO DEL TUMOR REQUIERE LA FORMACIÓN DE NUEVOS VASOS SANGUÍNEOS



ANGIOGÉNESIS EN EL CRECIMIENTO TUMORAL

Los tumores deben reclutar nuevos vasos sanguíneos para crecer hasta un tamaño grande.





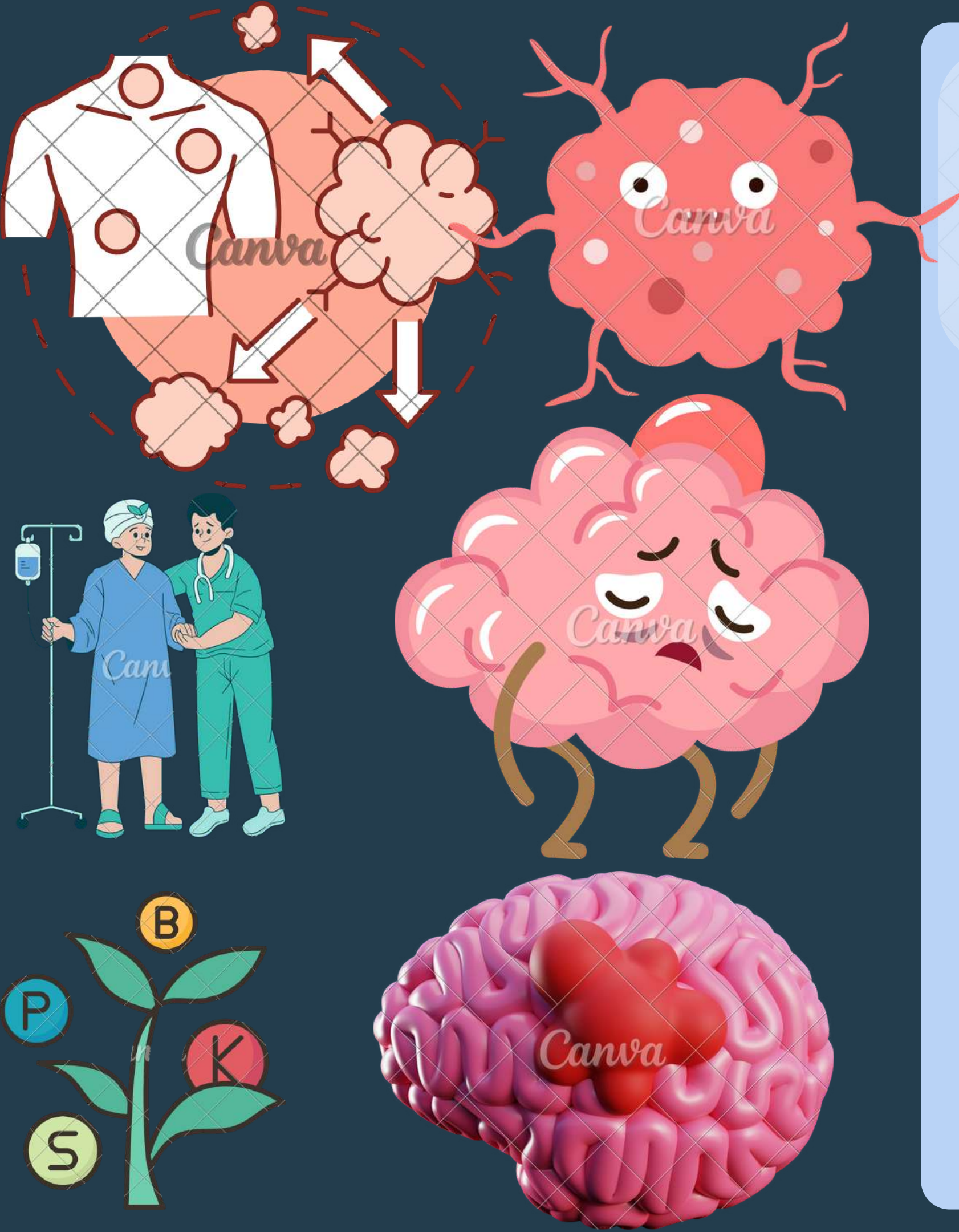
¿POR QUÉ ES NECESARIA LA ANGIOGÉNESIS?

- Un tumor sin irrigación solo crece hasta: 1 millón de células (~2 mm).

En ese punto:

- Las células del centro mueren por falta de nutrientes.
- El crecimiento se estanca.
- Para crecer más, el tumor necesita nuevos vasos sanguíneos.





¿QUÉ ES LA ANGIOGÉNESIS TUMORAL?

- Formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren al tumor.

Involucra:

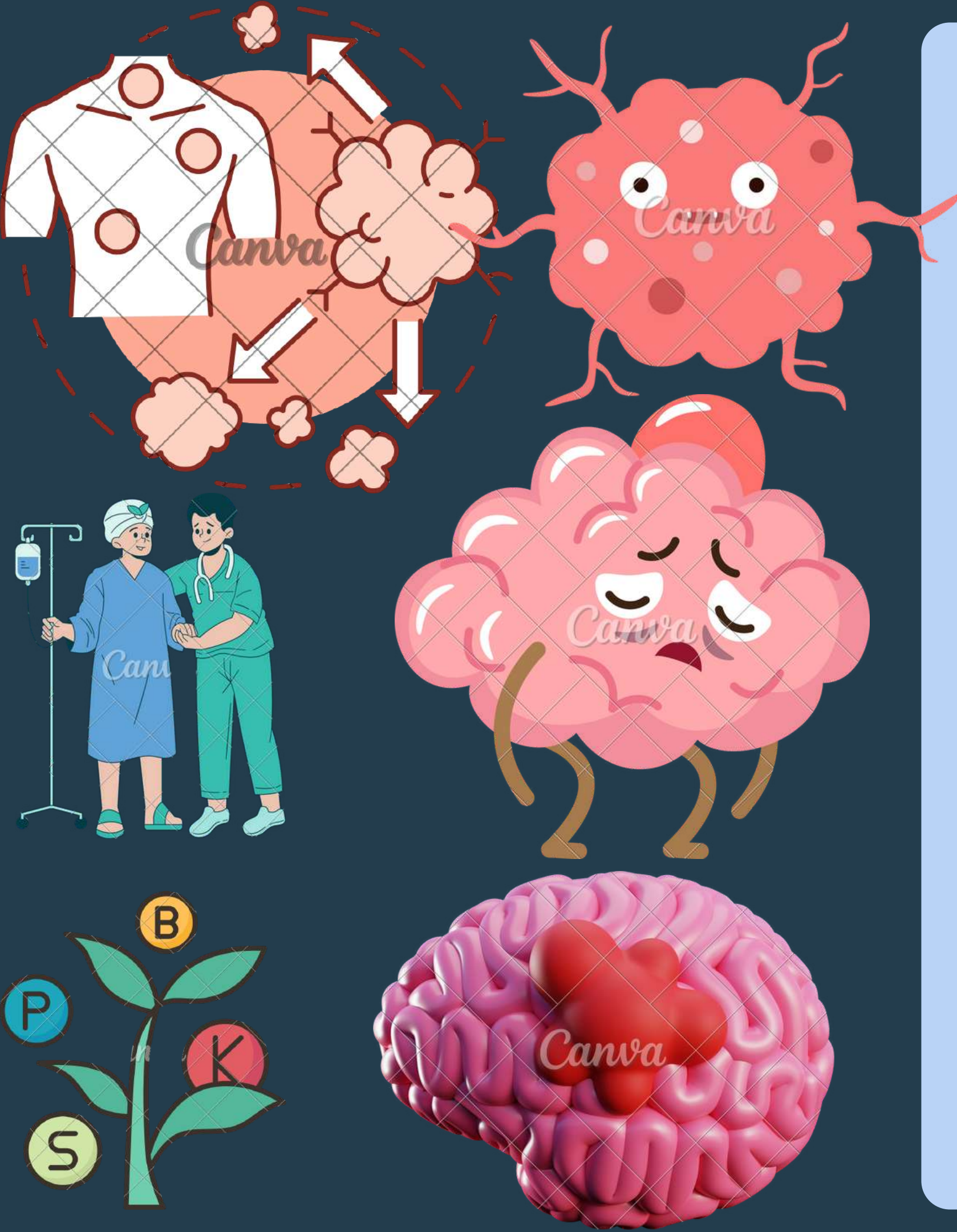
- Degradación de la membrana basal del capilar.
- Migración de células endoteliales hacia el tumor.
- División celular y creación de nueva membrana basal.

FACTORES QUE INDUCEN LA ANGIOGÉNESIS

- Producidos por tumores o células circundantes.

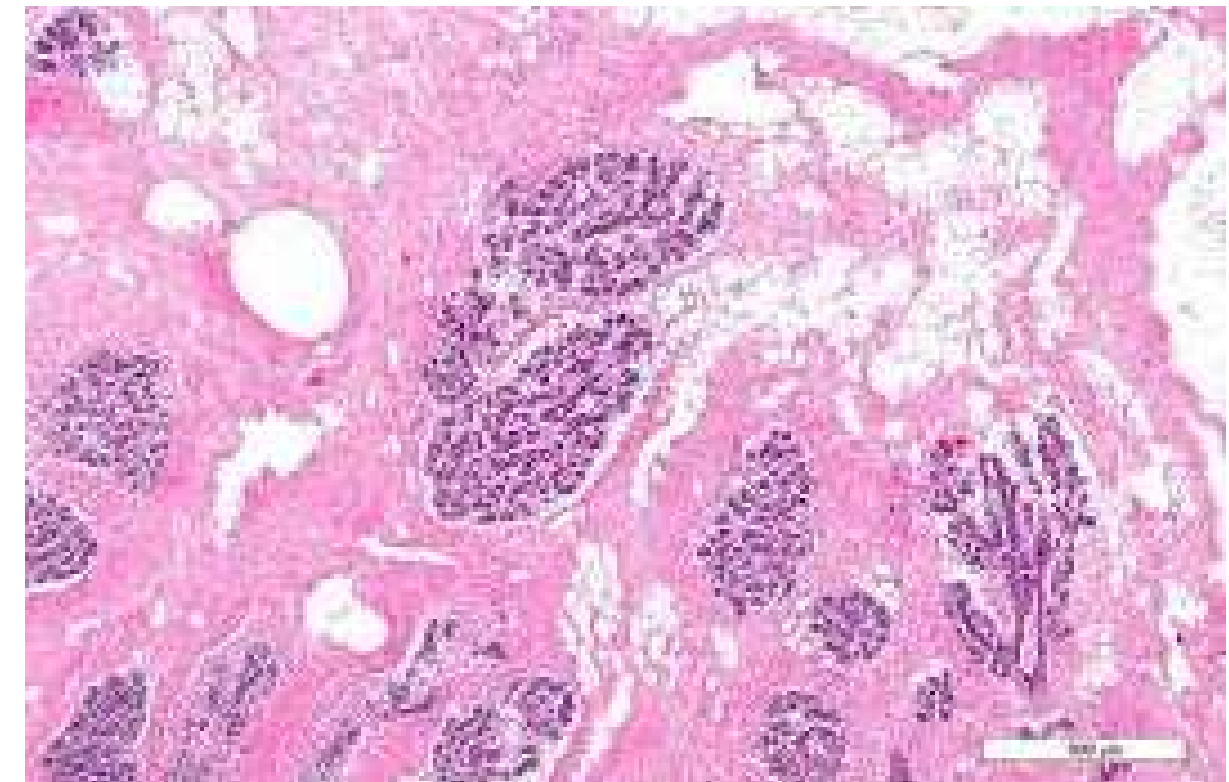
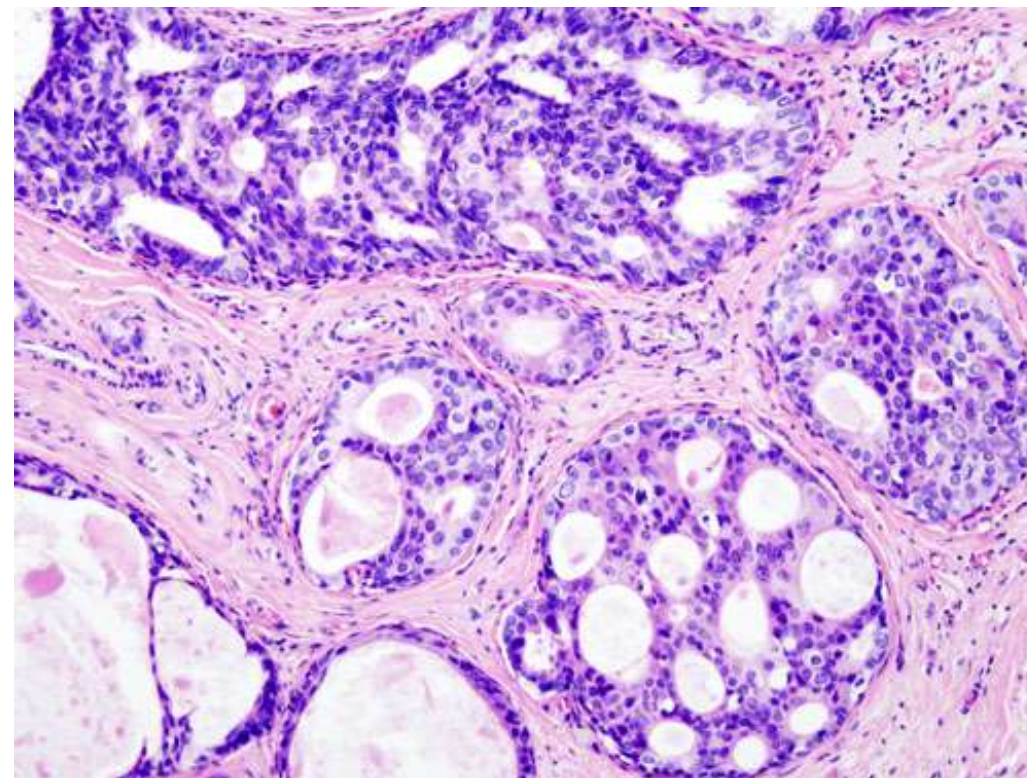
Principales:

- b-FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos básico)
- TGF- α (Factor de crecimiento transformador alfa)
- VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular)

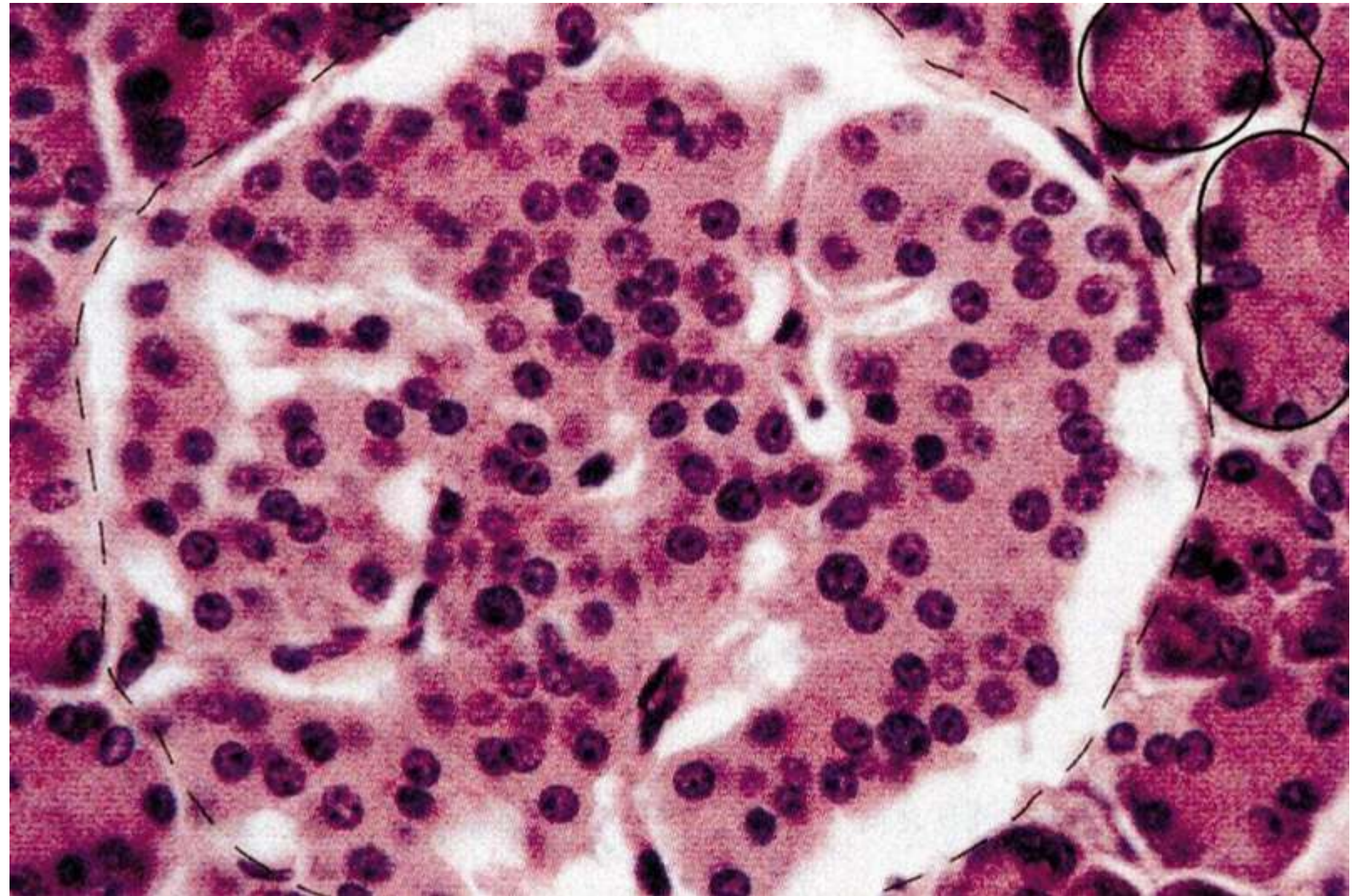


EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS, EXISTE UNA ALTERACIÓN FUNDAMENTAL DE LAS FUNCIONES DE LIMPIEZA CELULAR

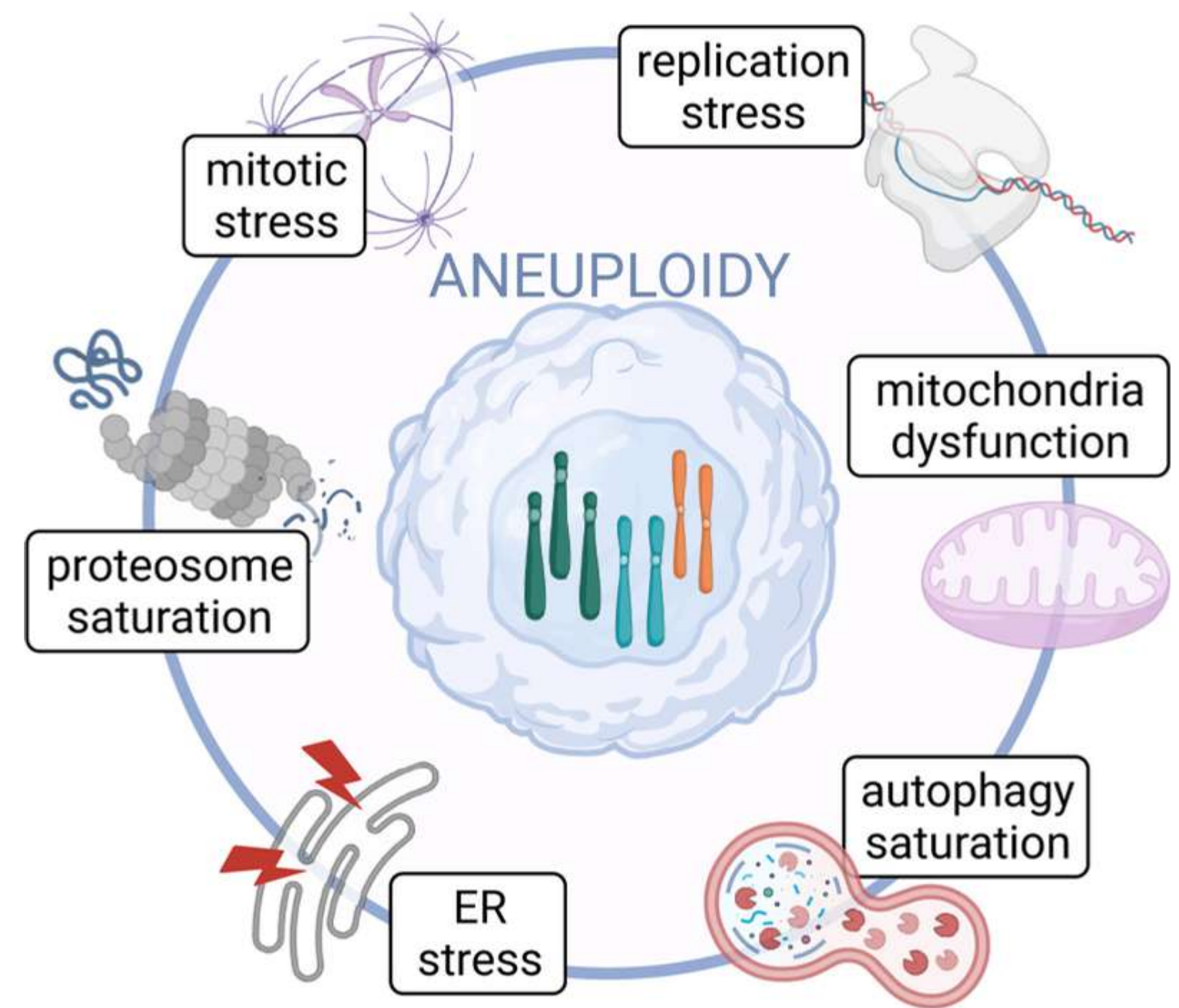
Con frecuencia, el examen **microscópico** permite distinguir las células cancerosas de las normales.



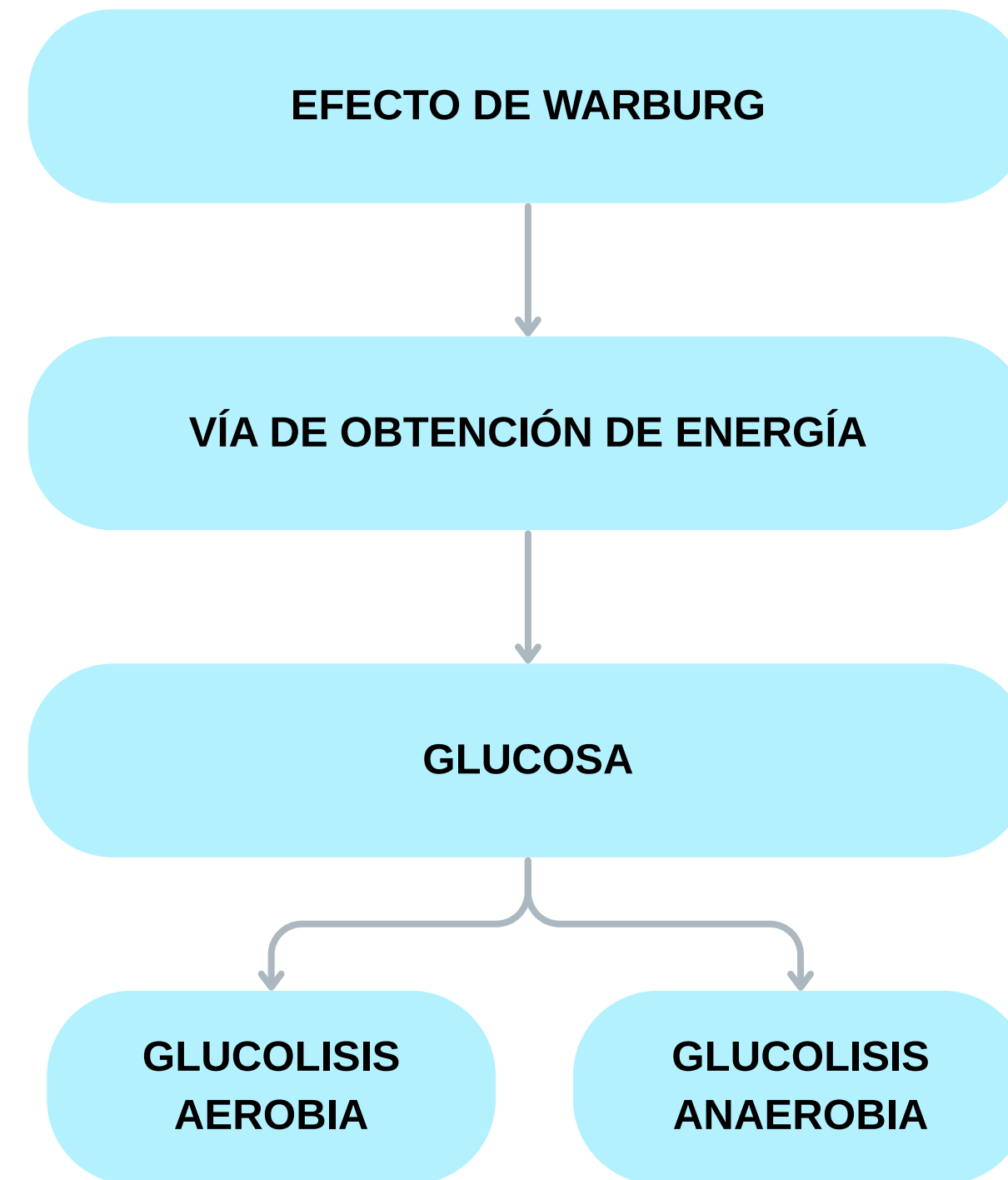
- Las células cancerosas suelen mostrar las **características** de células no cancerosas que crecen con rapidez
 - Alta relación **núcleocitoplasma**
 - Nucléolos **prominentes**
 - Mayor frecuencia de células **mitóticas**
 - Estructura **especializada** relativamente escasa

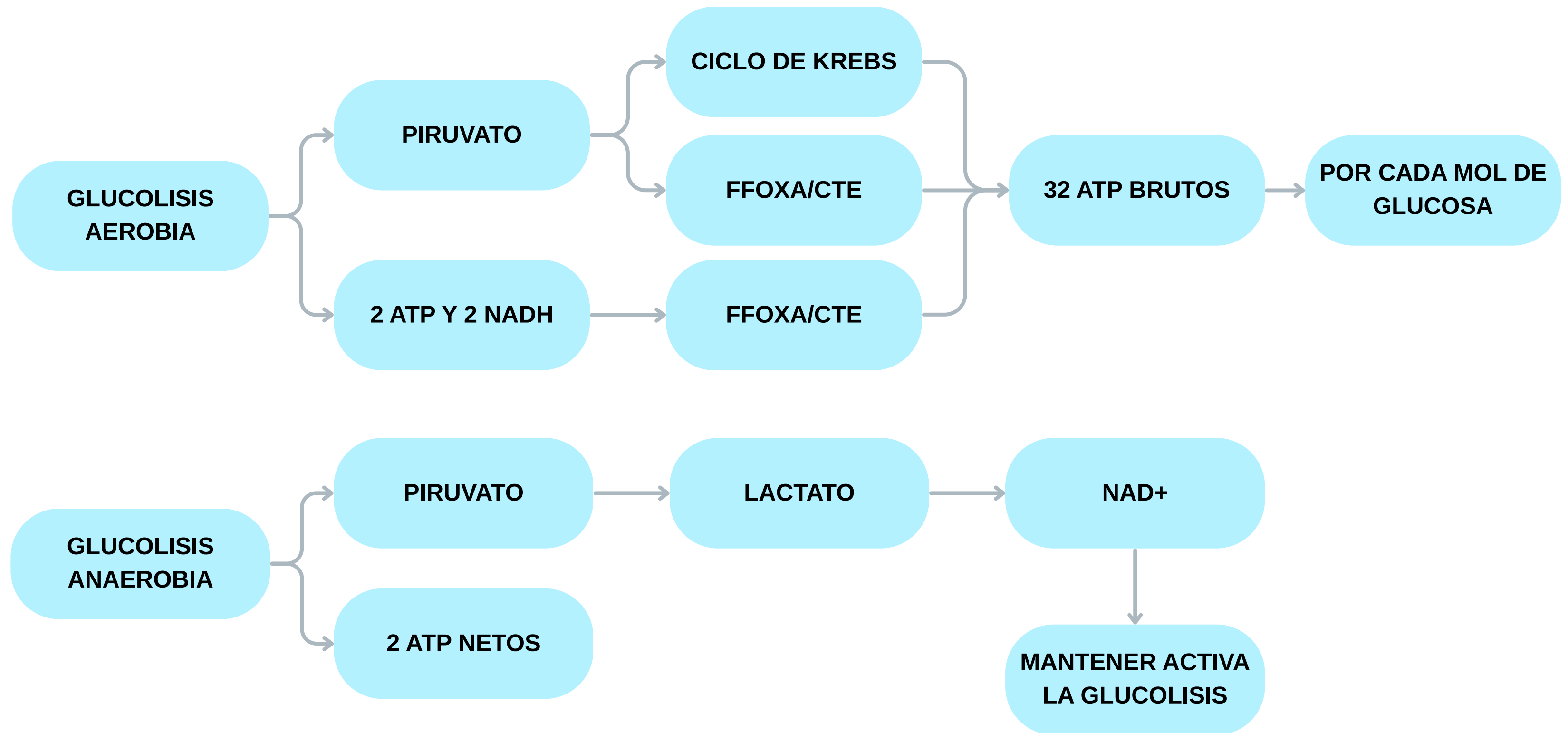


- Las células cancerosas además están alteradas en toda su **composición proteica**.
 - Las **pérdidas y las ganancias** de cromosomas **enteros o fragmentos**.
 - Los desequilibrios de composición de las partículas multiproteicas
 - Muchas proteínas permanezcan solo **parcialmente plegadas**.
 - Las células cancerosas dependen mucho de **chaperonas**
 - Pliegan proteínas y de mecanismos de degradación (**proteasomas**),
 - Para su supervivencia → resultado directo de la alteración sustancial de su composición cromosómica.

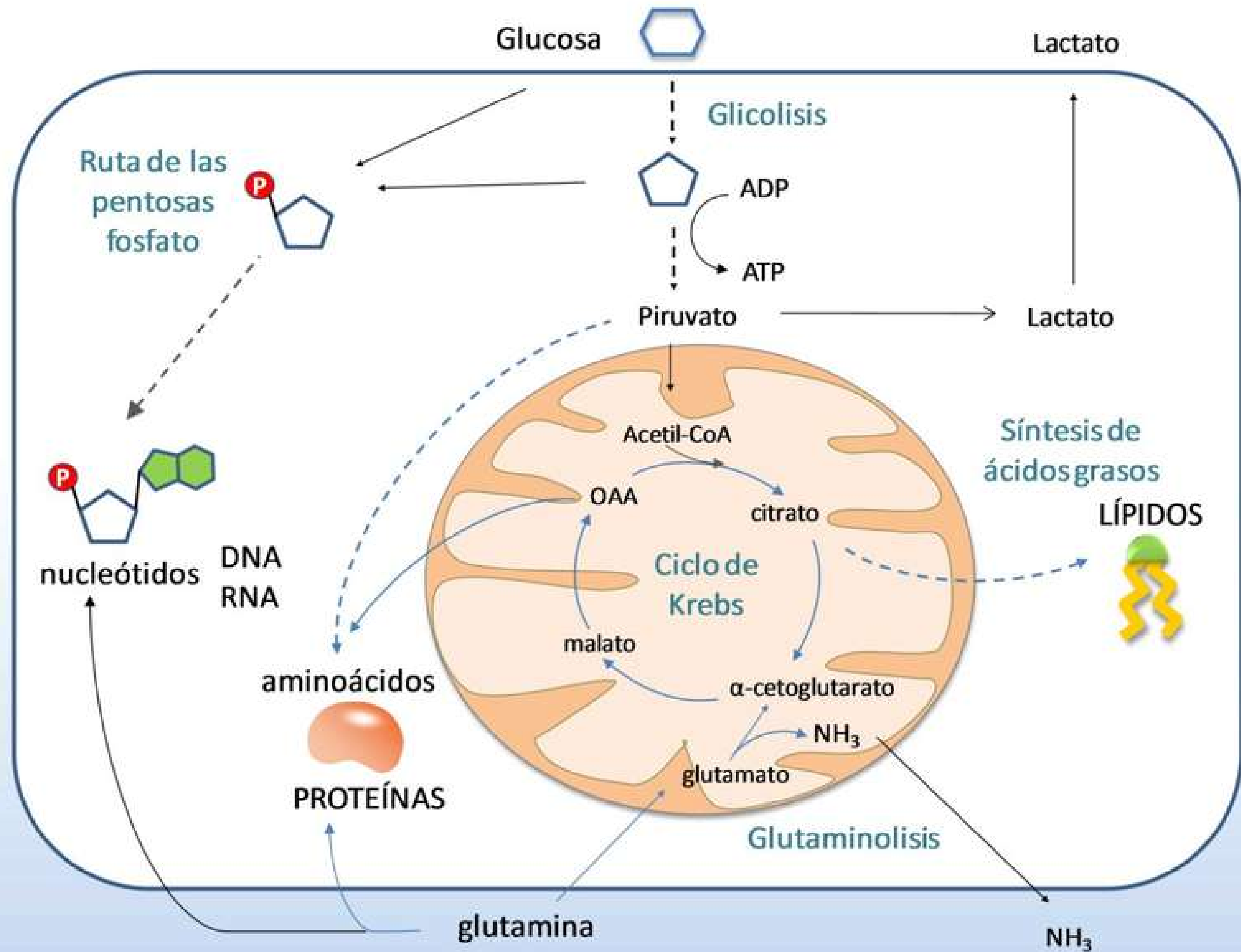


- Otra característica distintiva de las células cancerosas es su dependencia de una **vía generadora de energía** que las células normales solo utilizan en caso de privación de oxígeno.
- La mayoría de las células normales diferenciadas dependen de la **fosforilación oxidativa mitocondrial** relativamente eficiente para satisfacer sus necesidades energéticas.



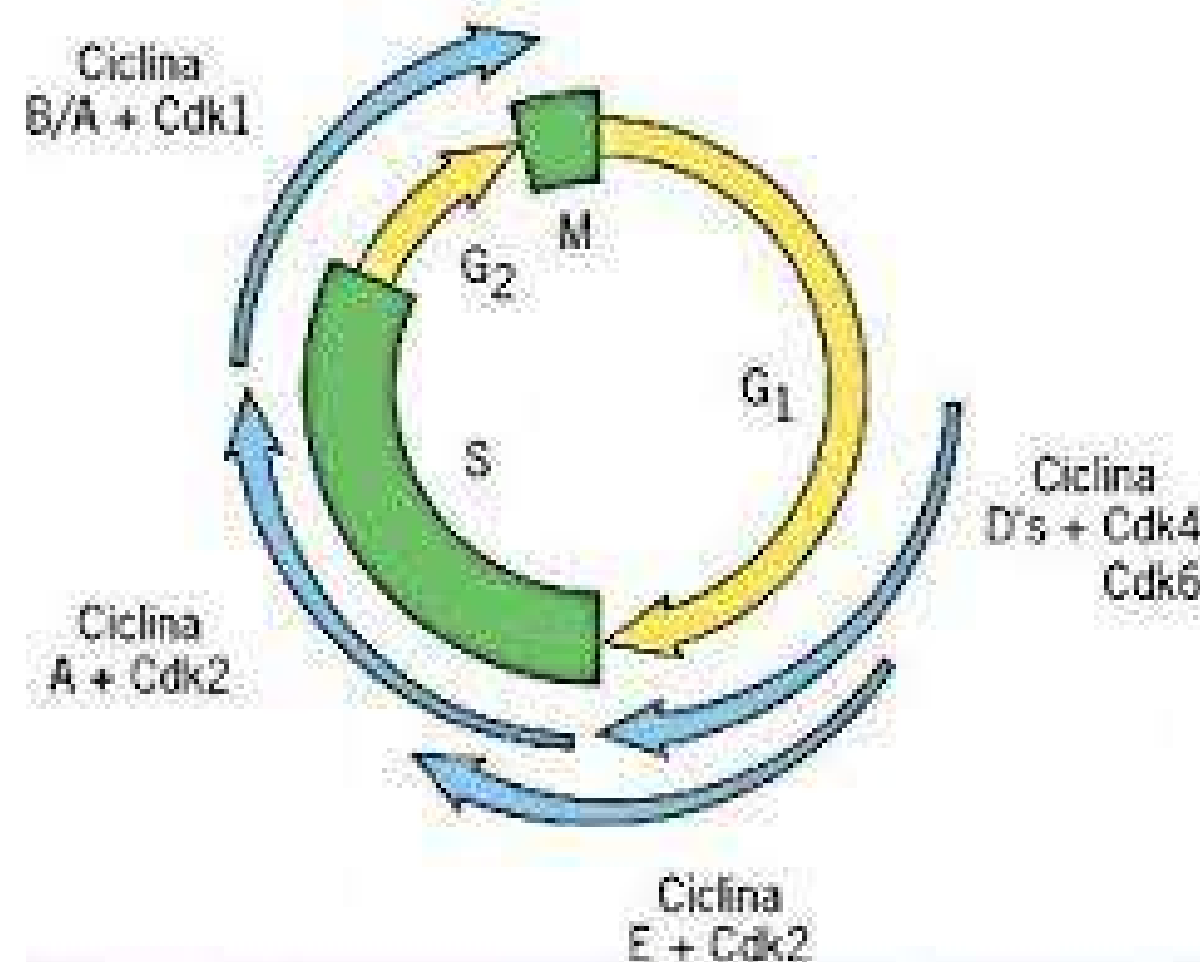


- Las células cancerosas prefieren la **glucólisis anaerobia**, incluso cuando hay oxígeno disponible.
- Esto se llama efecto **Warburg**.
 - Producen **lactato** rápidamente, que acidifica el microambiente y ayuda a evadir el sistema inmune.
 - Obtienen **energía rápido** aunque sea menos eficiente (solo **2 ATP** por glucosa vs **32 ATP** aeróbicos).
 - Los intermediarios de la **glucólisis** se usan para sintetizar **moléculas** necesarias para **crecer** y **dividirse** rápido.

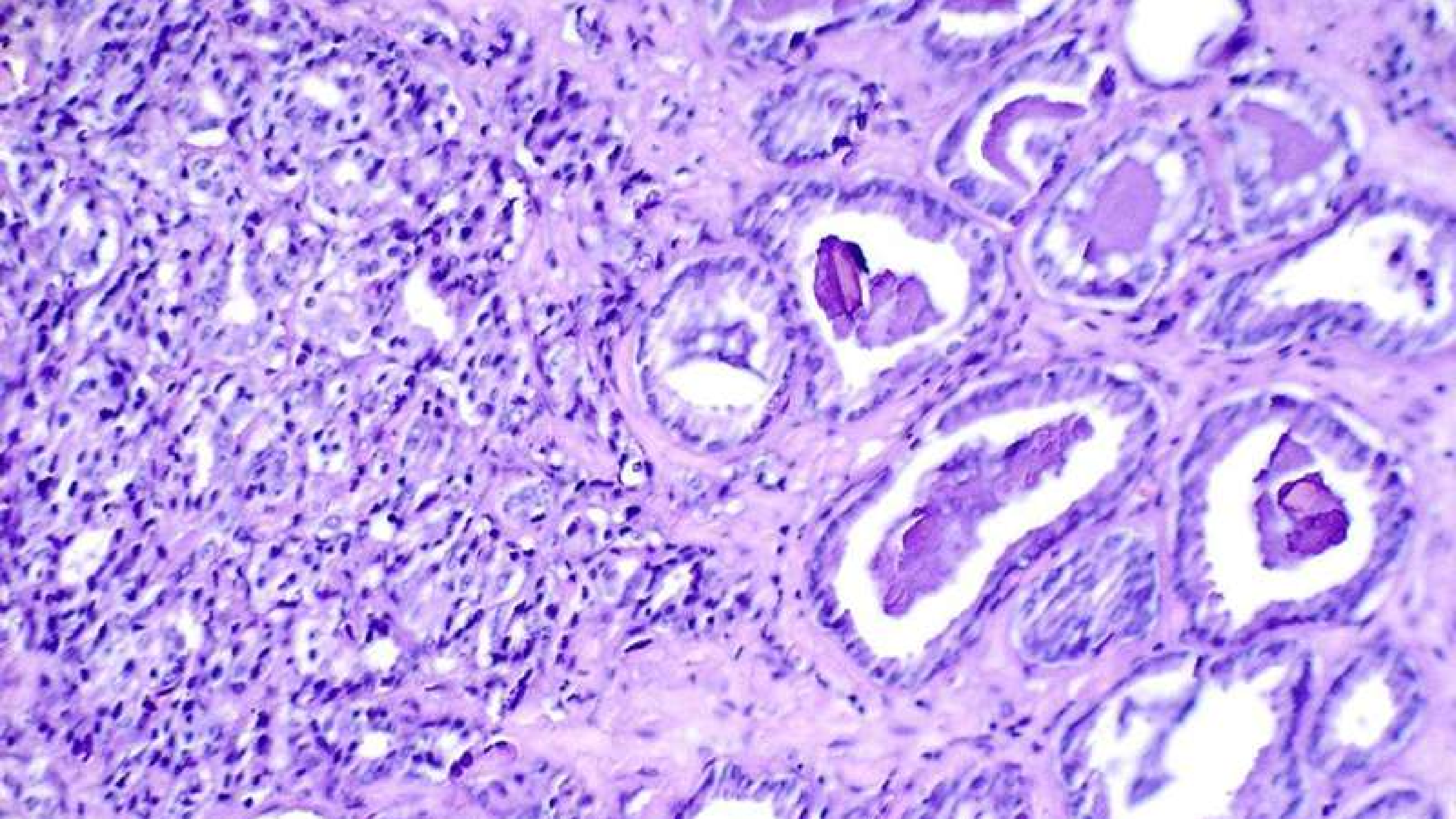


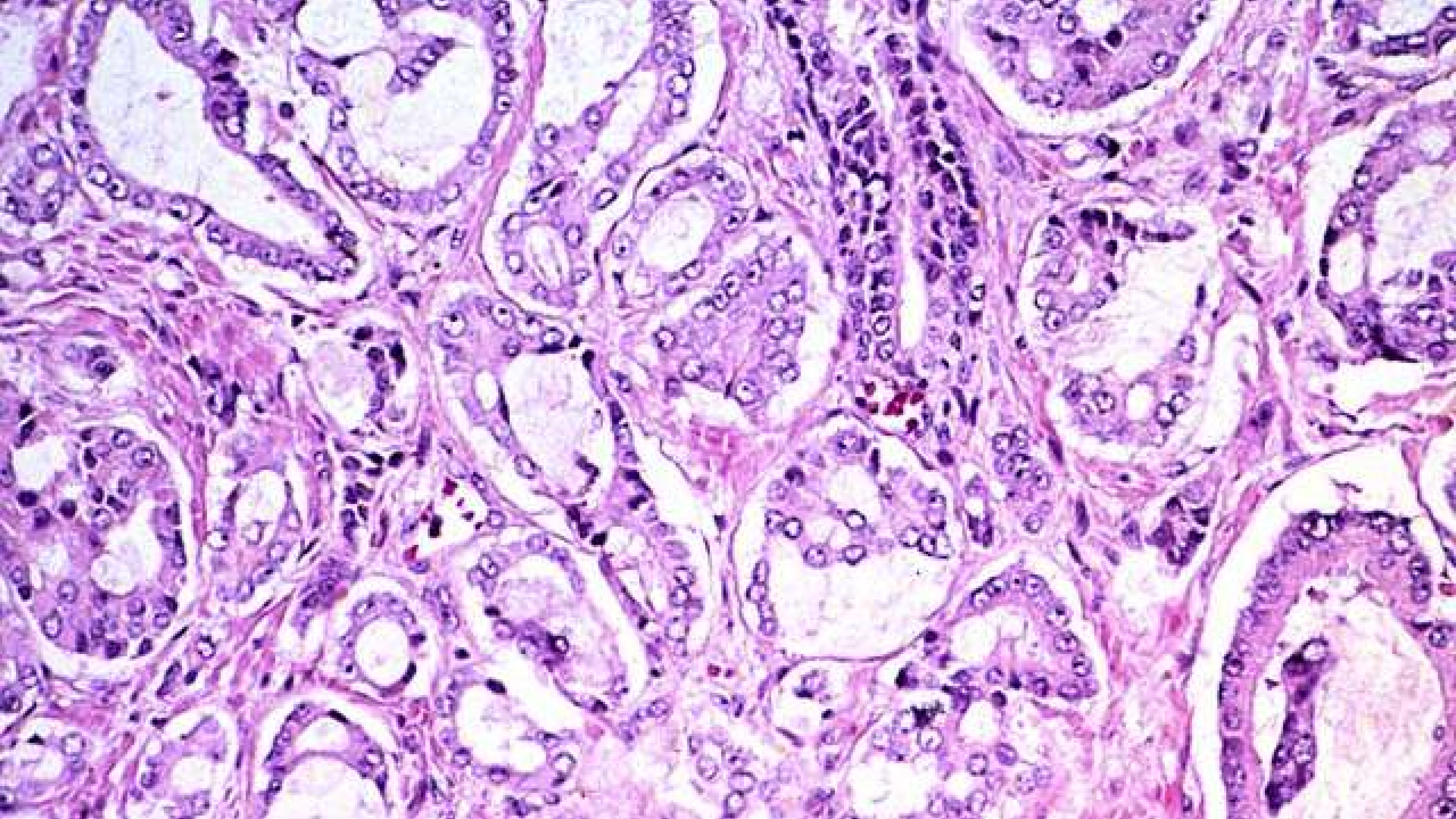
LAS CÉLULAS CANCEROSAS MUESTRAN ALTERACIÓN DE LAS INTERACCIONES INTERCELULARES PARA FORMAR ÓRGANOS HETEROGÉNEOS

En tejidos normales, las células humanas crecen en láminas ordenadas y detienen su crecimiento al estar rodeadas por otras células, fenómeno conocido como inhibición por contacto, que detiene el ciclo celular en fase G0.

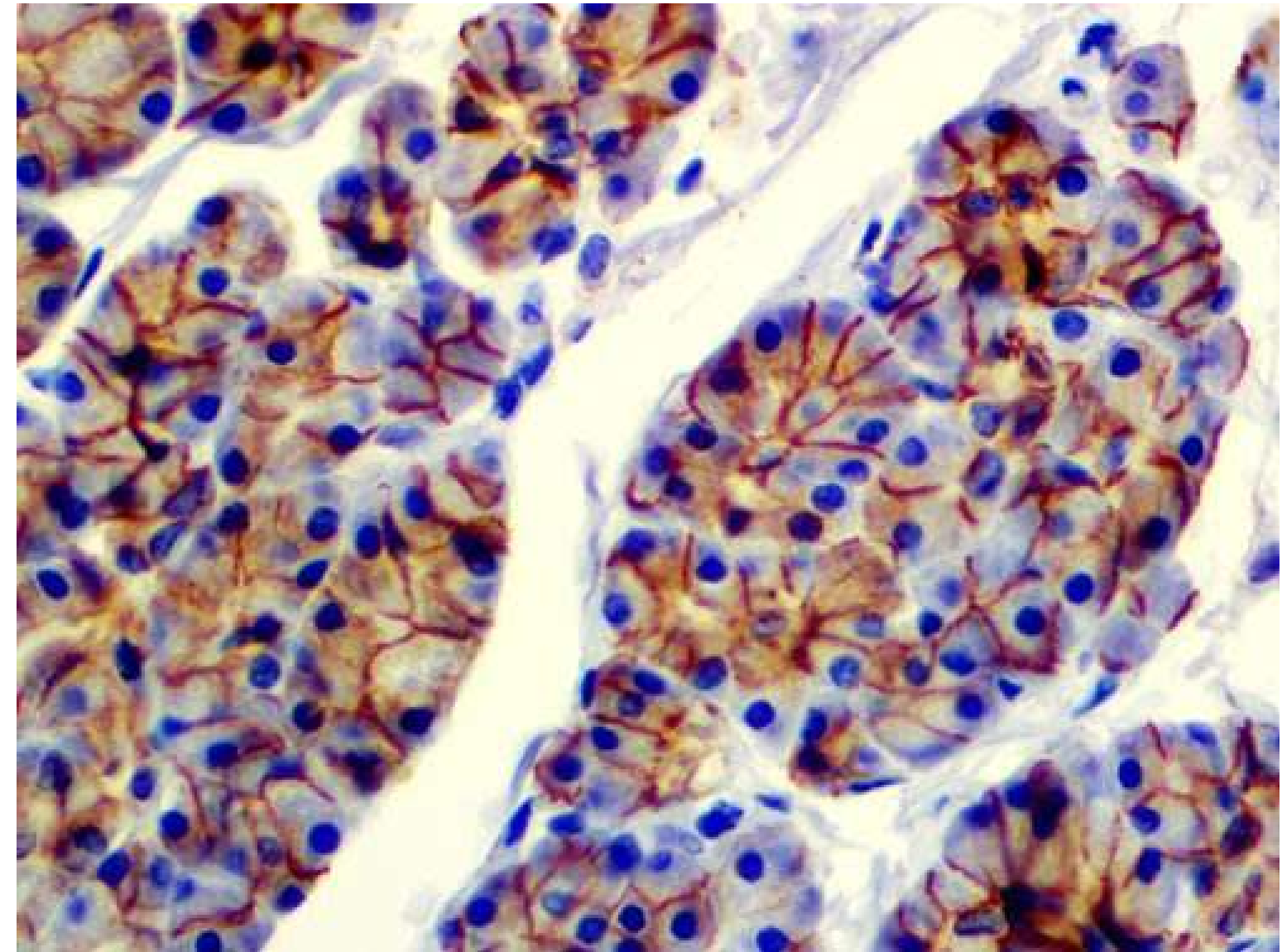


Las células precancerosas pierden esta inhibición, son menos adherentes, más redondeadas y continúan dividiéndose, formando grupos tridimensionales llamados focos tumorales.



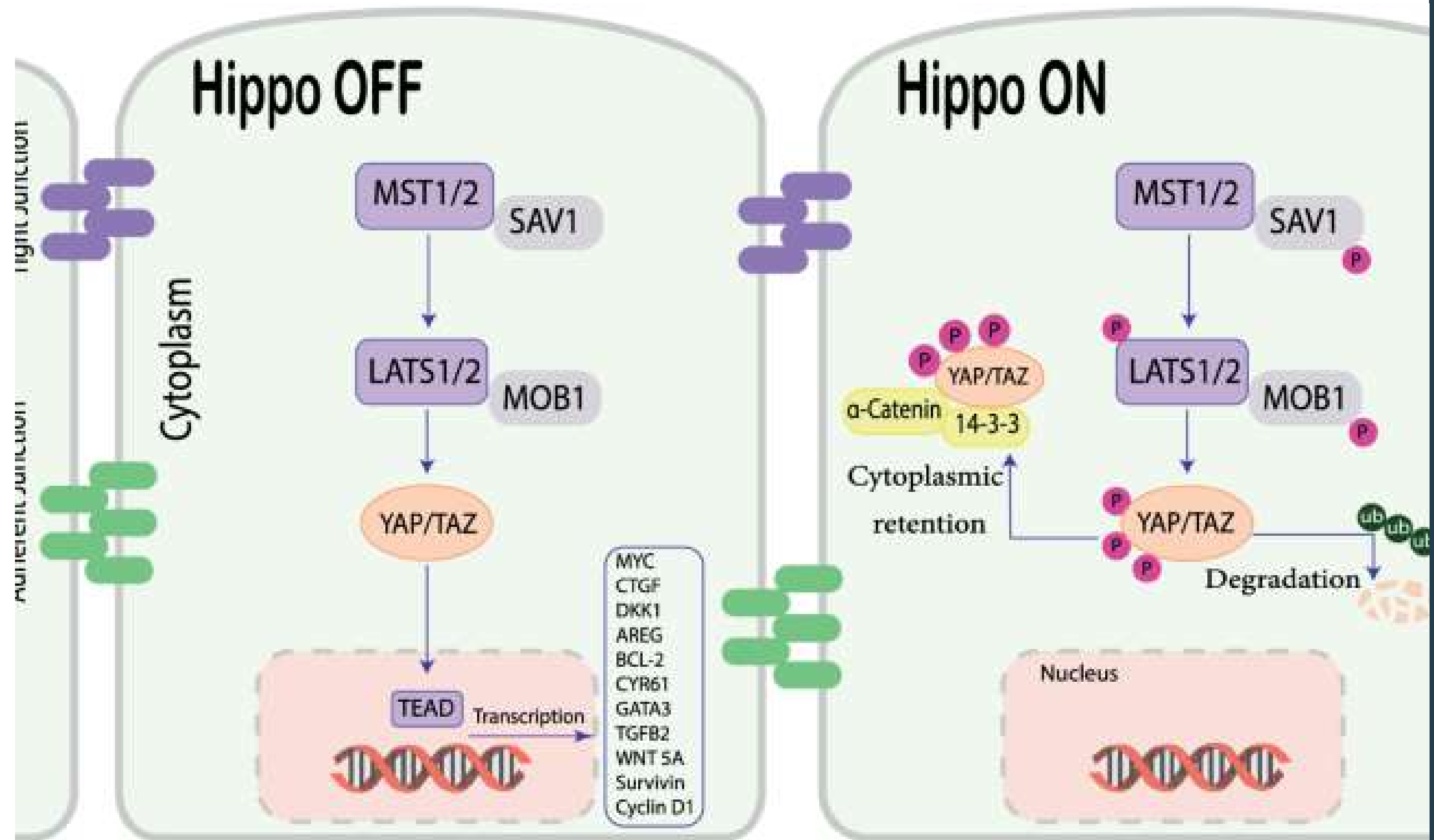


- Esta pérdida de control implica alteraciones en:
 - Moléculas de adhesión (como la E-cadherina),
 - Factores de polaridad celular
 - Reguladores del citoesqueleto de actina
 - La vía Hippo, que normalmente controla el crecimiento celular.

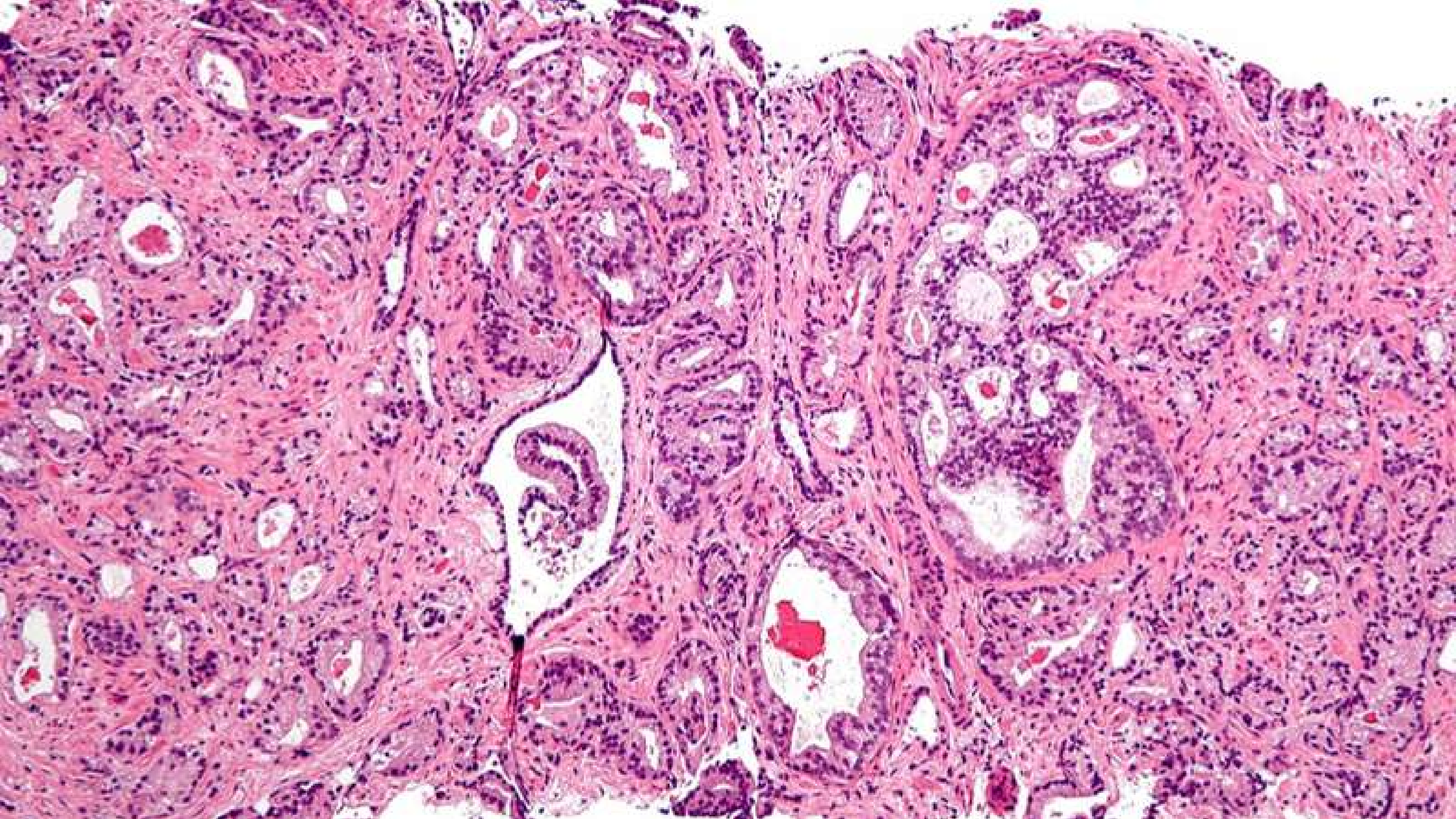


- Esta pérdida de control implica alteraciones en:

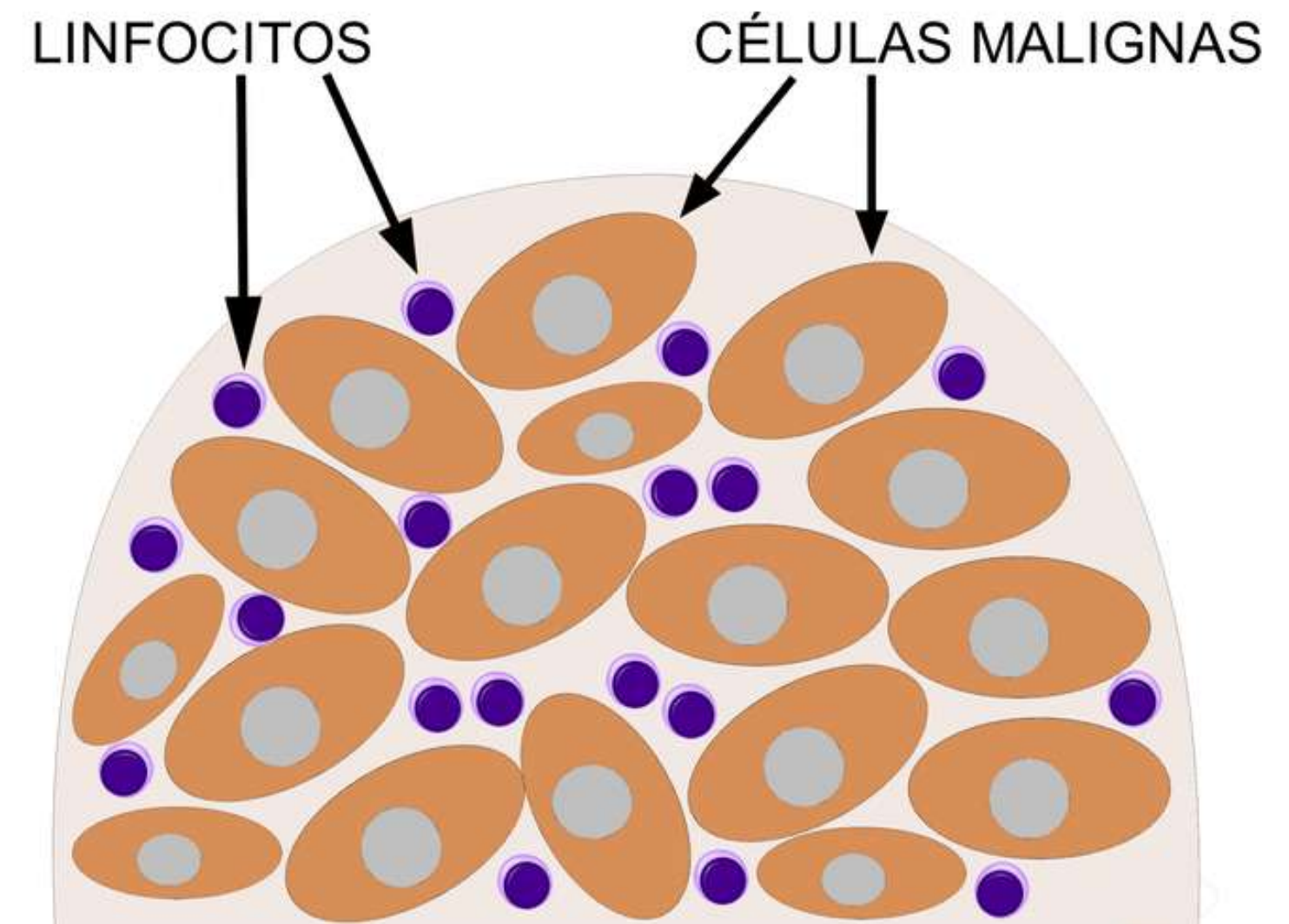
- Moléculas de adhesión (como la E-cadherina),
- Factores de polaridad celular
- Reguladores del citoesqueleto de actina
- La vía Hippo, que normalmente controla el crecimiento celular.

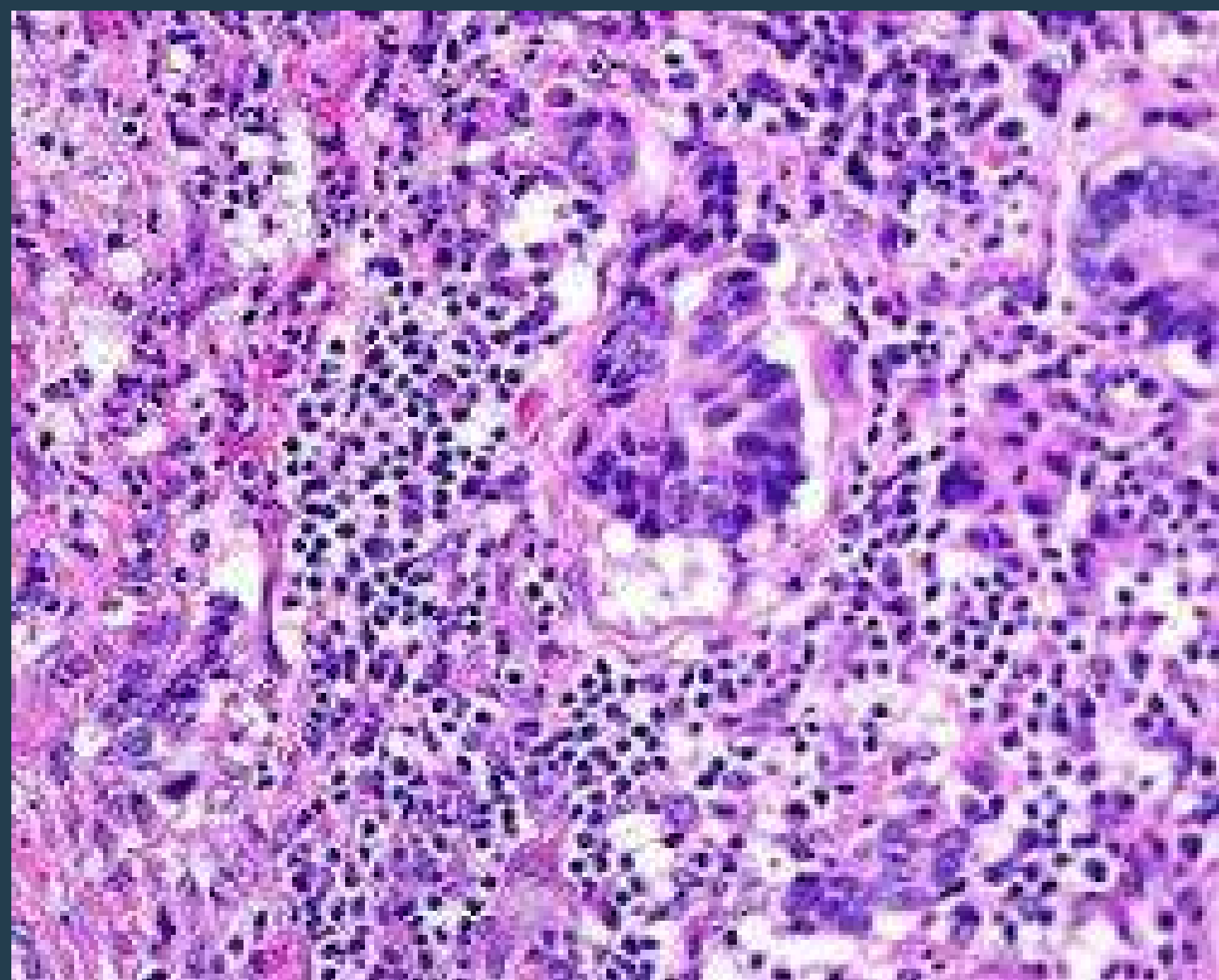
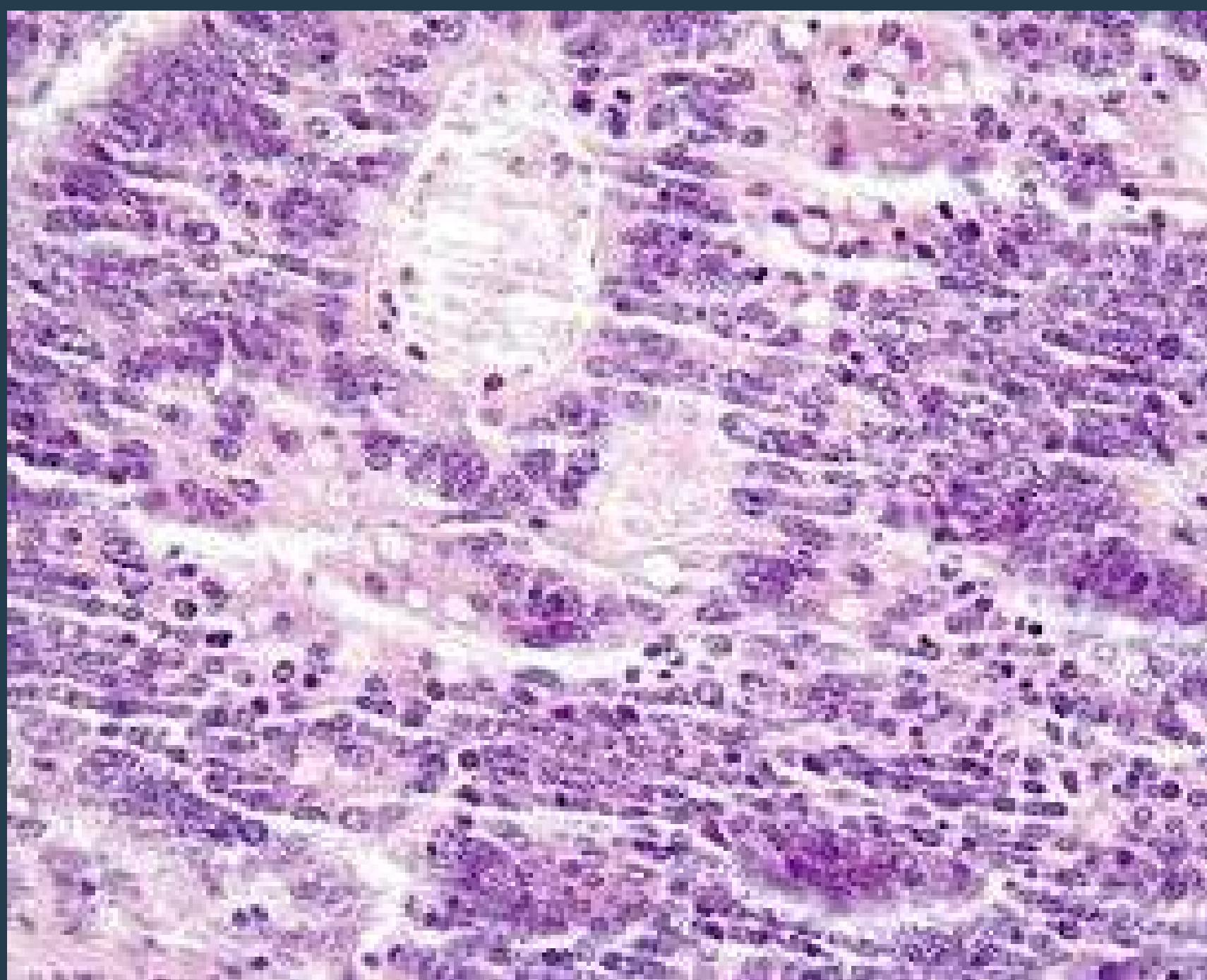


- No todos los tumores son uniformes, aunque se originen de una sola célula.
- Algunos tumores contienen un subconjunto de células llamadas células madre cancerosas, capaces de originar nuevos tumores.
- Estas células:
 - Tienen alta capacidad de replicación.
 - Generan otras células con replicación limitada.
 - Son las más peligrosas y resistentes al tratamiento.
 - Su origen puede ser:
 - Una célula madre normal que se transforma,
 - O la dediferenciación de una célula diferenciada.
 - Comparten genes y funciones con células madre normales, por eso se les llama células similares a células madre.



- El microambiente tumoral influye directamente en el comportamiento de las células cancerosas y madre cancerosas.
- Las células vecinas y el sistema inmunitario afectan el crecimiento del tumor.
- Linfocitos T CD8⁺ y células NK pueden infiltrarse en el tumor y destruir células cancerosas.
- Ratones con deficiencias inmunitarias desarrollan más tumores, lo que demuestra que el sistema inmune ejerce inmunovigilancia tumoral.
- Sin embargo, algunas células cancerosas escapan de este control.



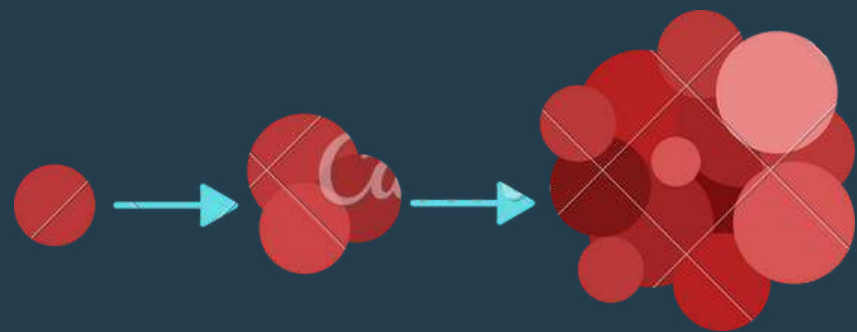


- El sistema inmune también puede favorecer el cáncer:
- En infecciones crónicas o inflamación prolongada, las células inmunitarias liberan factores de crecimiento y angiogénesis, que estimulan el crecimiento y diseminación tumoral.
- Ejemplos:
 - *Helicobacter pylori* → Cáncer gástrico.
 - Enfermedad de Crohn → Cáncer de colon.
 - Hepatitis B o C → Carcinoma hepatocelular.





CRECIMIENTO DEL TUMOR REQUIERE LA FORMACIÓN DE NUEVOS VASOS SANGUINEOS



**las mutaciones somáticas de la
vía de respuesta al daño del
DNA son oncogenicas**



Las predisposiciones hereditarias a un defecto de reparación del DNA solo explican una pequeña fracción de los tumores

La mayoría de las células cancerosas muestra inestabilidad del genoma y una tasa más alta de mutagenesis que las células somáticas normales

durante el
desarrollo del
cáncer



afectan la forma en que
las células responden al
daño del DNA

Una respuesta
clave al daño en
el DNA

Consiste en
detener el ciclo
celular

Para dar tiempo a la
célula para reparar el
daño antes de dividirse
(mitosis)

Ante esta respuesta
se reclutan
proteínas

Serinas- cinasas
ATM o ATR se
activan

señalan la presencia
de daño del DNA
por fosforilacion de
p53

activa la transcripción
del gen codificante de
p21

cuando finaliza la
reparación del DNA se
degrada p53 y se reanuda
el ciclo celular para
completar la mitosis

el resultado de este
proceso es que las células
con DNA dañado se
reparen

Se une a CDK2,
CDK1 y el complejo
CDK4/6



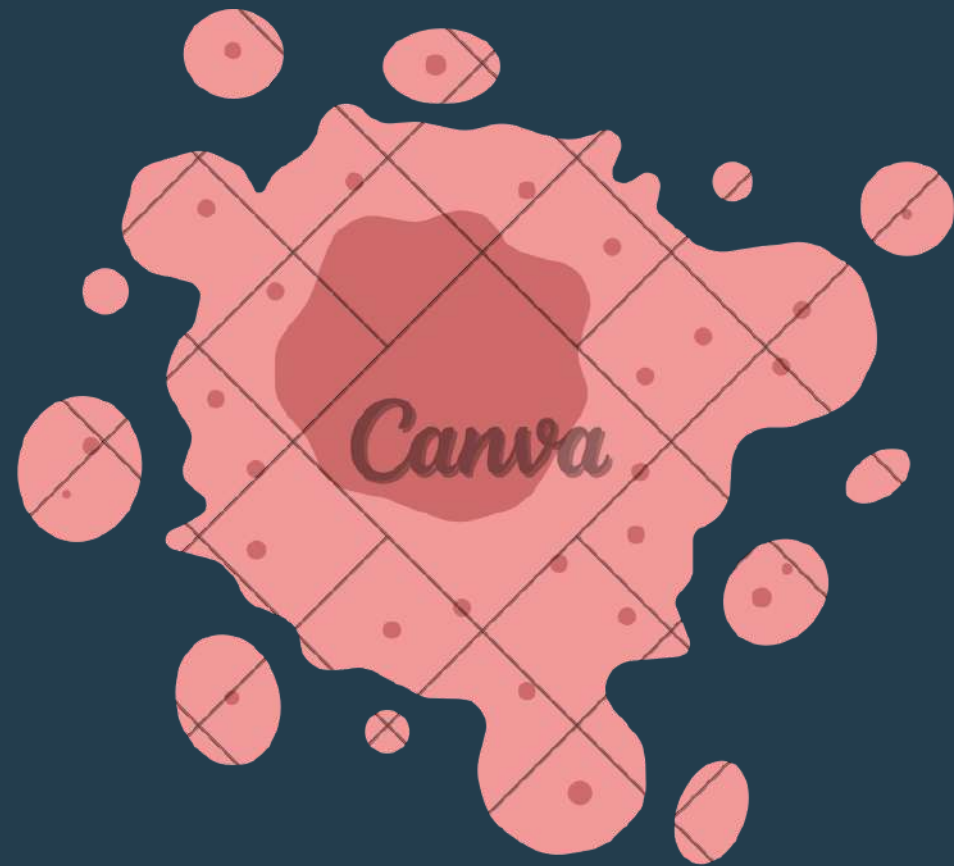
Si no se puede reparar el DNA, la célula entra en senescencia o muere



en muchas células cancerosas p53 está mutada o no funciona bien, por lo que el DNA dañado se sigue replicando, generando más mutaciones y reordenamiento del DNA



Esto puede provocar tumores más agresivos y con capacidad de hacer metástasis.



La secuenciación de genomas de cánceres revela una enorme diversidad de mutaciones somáticas

La secuenciación de los genomas de cáncer ha revelado una gran diversidad de mutaciones somáticas, lo que refleja la complejidad del desarrollo tumoral

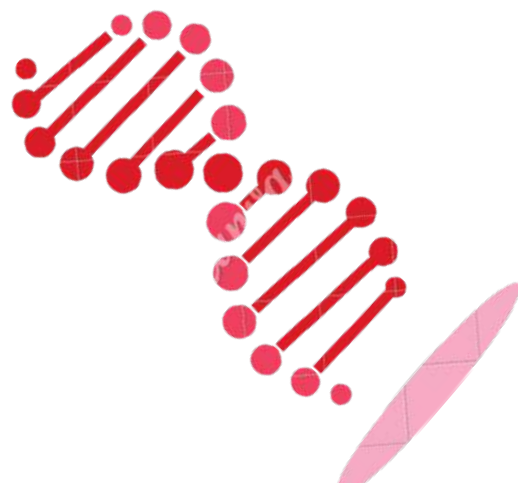
La tecnología de secuenciación de ADN de próxima generación permite identificar miles de mutaciones en células cancerosas, mostrando una complejidad significativa en los tipos y números de estas mutaciones



TIPOS DE MUTACIONES SOMÁTICAS:

VARIANTES DE NUCLEOTIDO UNICO (SNV):

Cambios puntuales en una sola base del ADN.



INSERCIONES Y DELECCIONES (INDELS):

Adiciones o pérdidas de segmentos cortos de ADN.



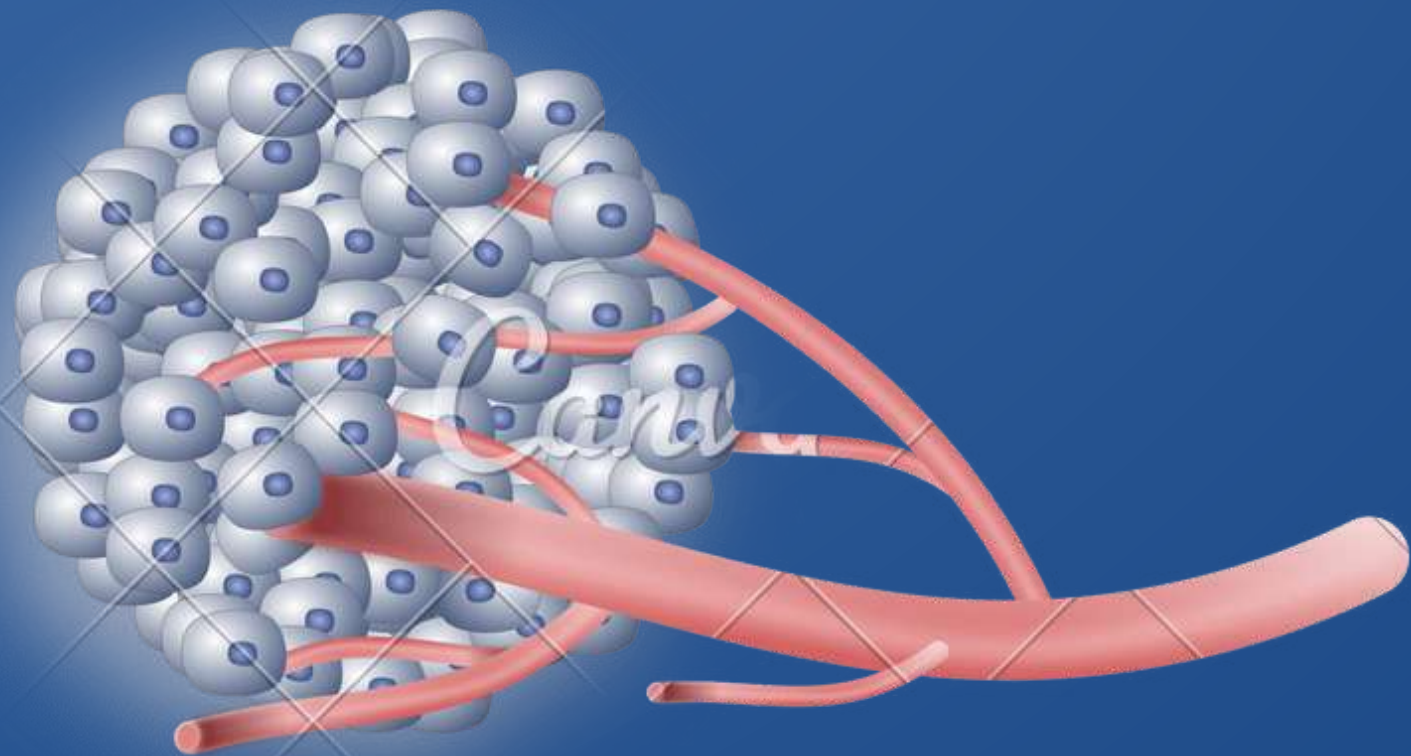
VARIANTES ESTRUCTURALES (SV):

Reorganizaciones cromosómicas, duplicaciones o cambios en el número de copias de genes.

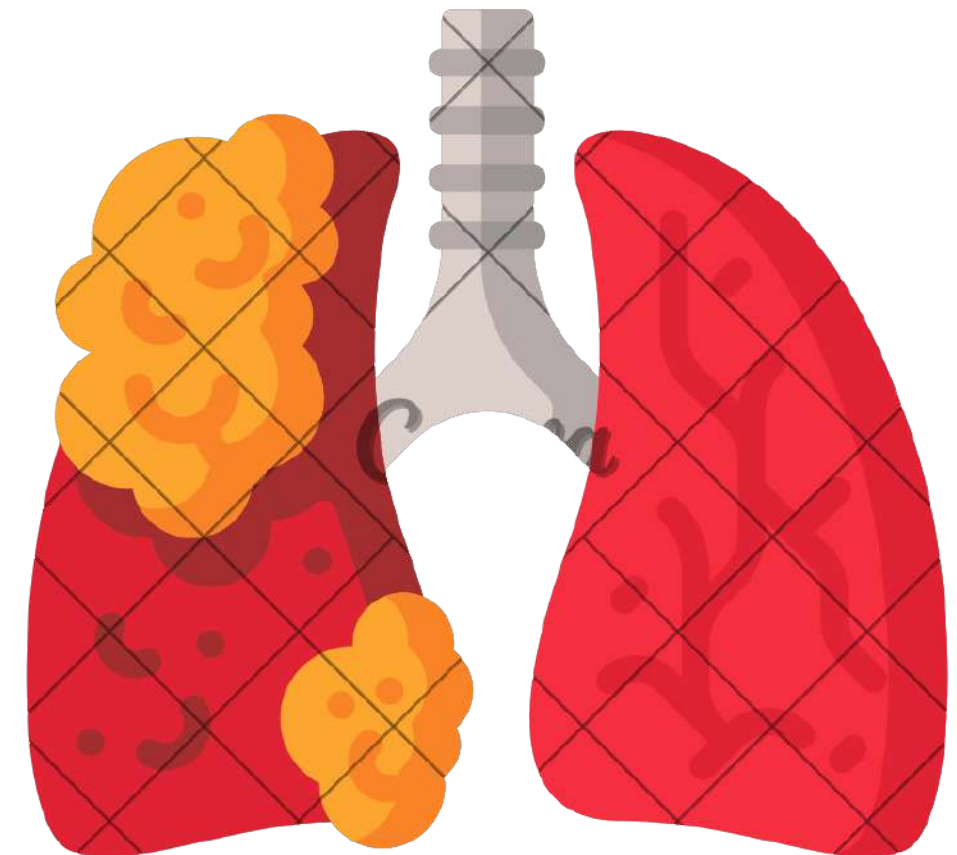


Variabilidad entre tumores:

Aunque un tumor promedio puede tener miles de SNVs, cientos de Indels y decenas de SVs, la cantidad específica varía ampliamente, incluso dentro del mismo tipo de cáncer

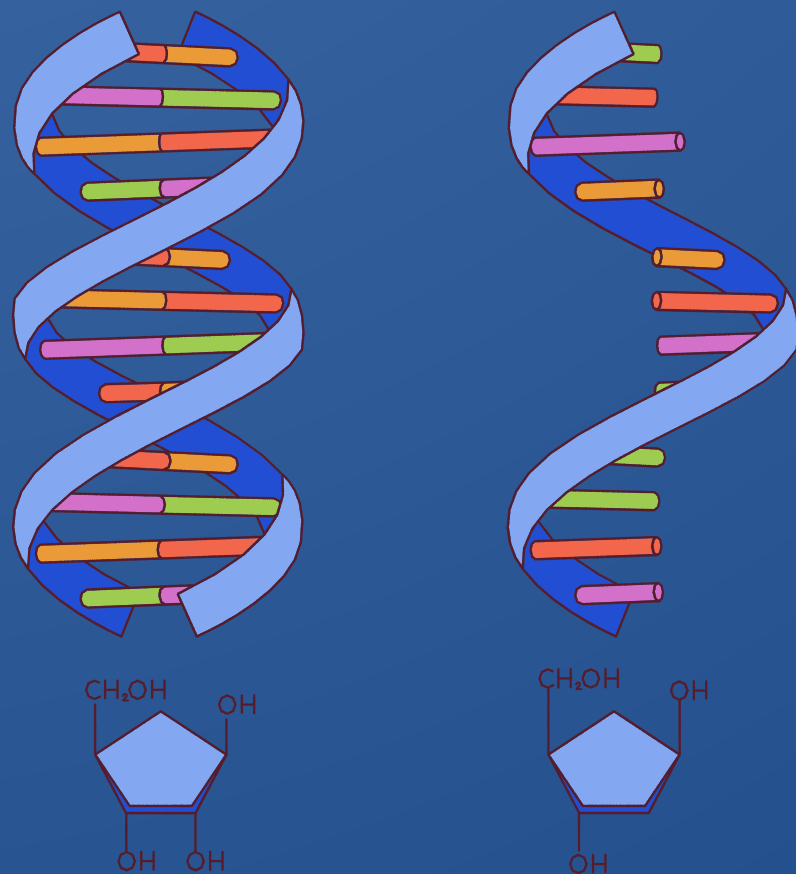


Los cánceres que tienen el mayor número y variación de mutaciones se originan en tejidos que han sido expuestos a mutágenos: melanoma por luz solar y tumores pulmonares en grandes fumadores



MECANISMOS SUBYACENTES EN LA MUTAGÉNESIS:

Los tipos de mutaciones reflejan defectos genéticos particulares. Por ejemplo, mutaciones en el gen BRCA1 se asocian con un aumento de Indels y SVs en el cáncer de mama, debido a una reparación defectuosa del ADN que introduce errores



Esto es compatible con la expectativa de que un defecto de BRCA1 induzca reparación proclive a errores de roturas del DNA, con las consiguientes Indels y SV