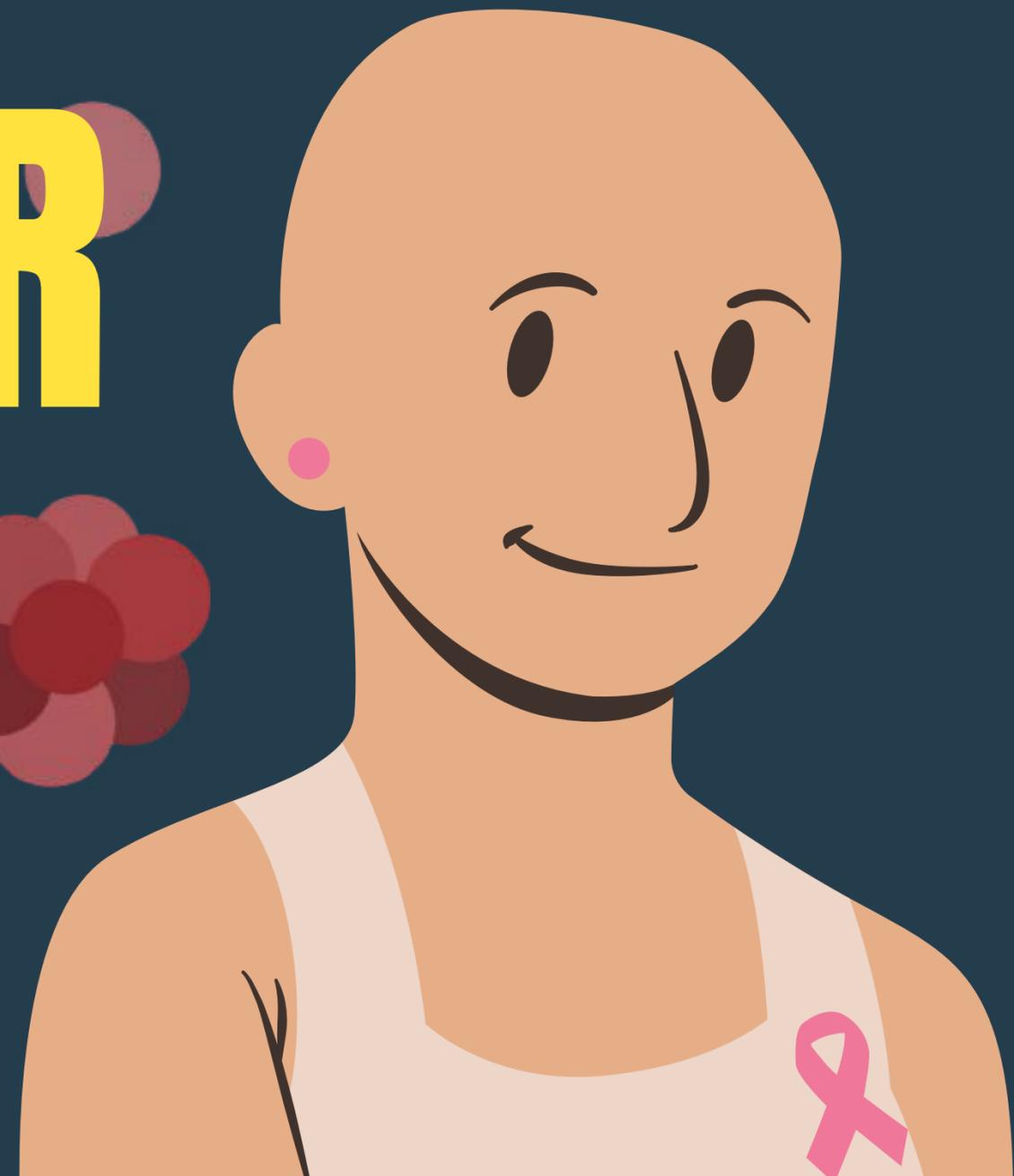


CÁNCER

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



TEMARIO:

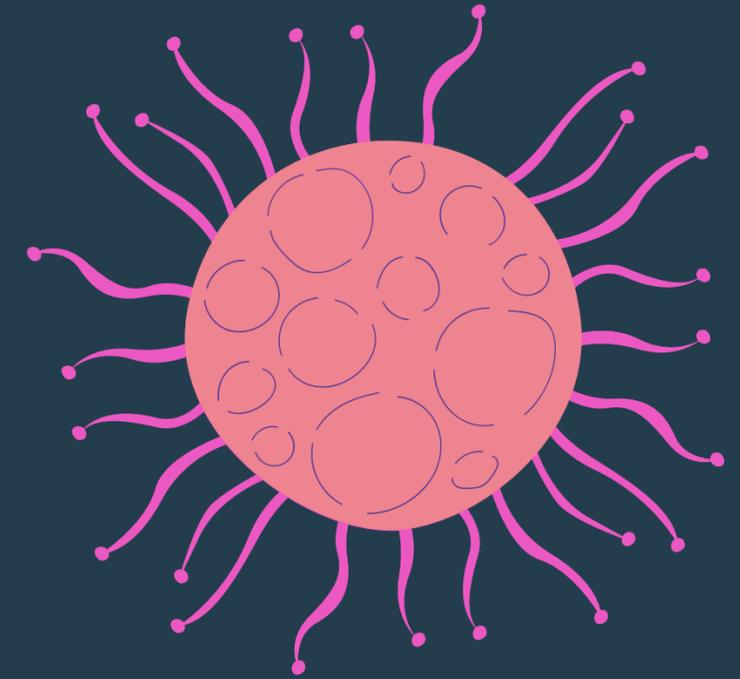
25.1 En qué difieren las células tumorales de las células normales

- 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

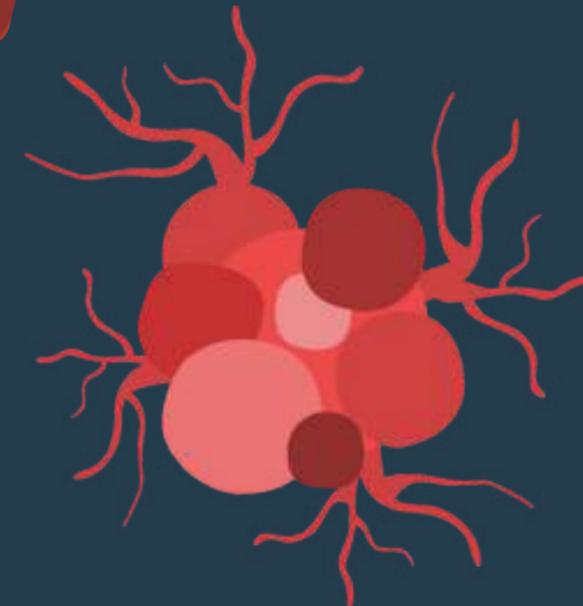
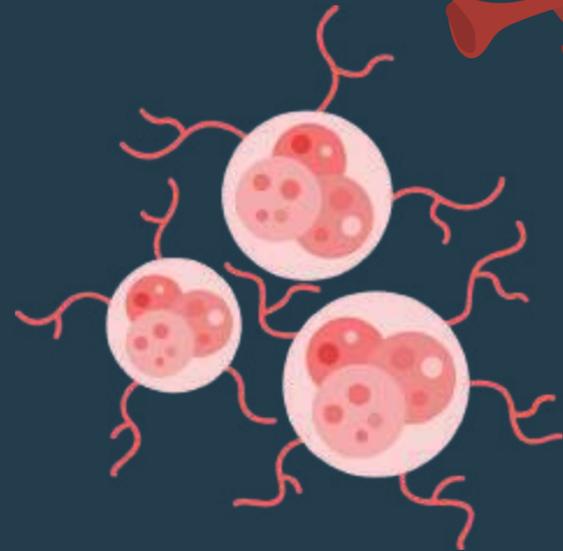
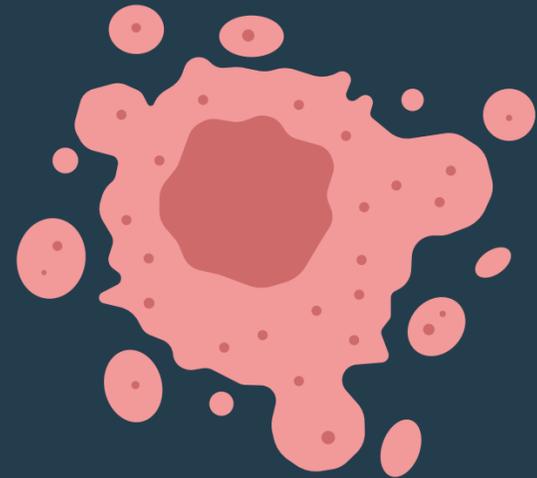
TEMARIO:

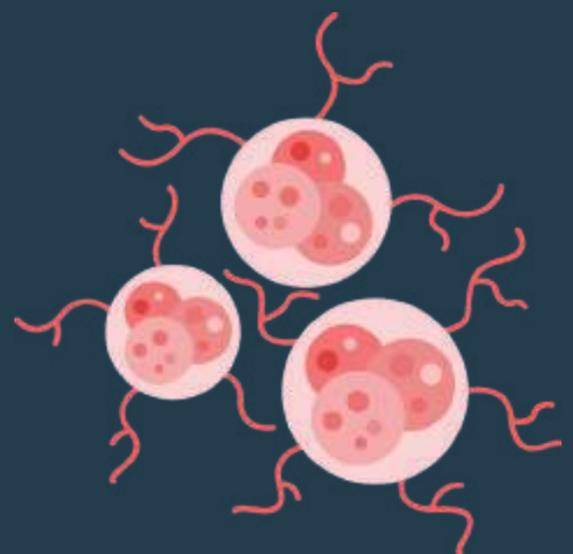
25.2 Base genética y genómica del cáncer

- 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?

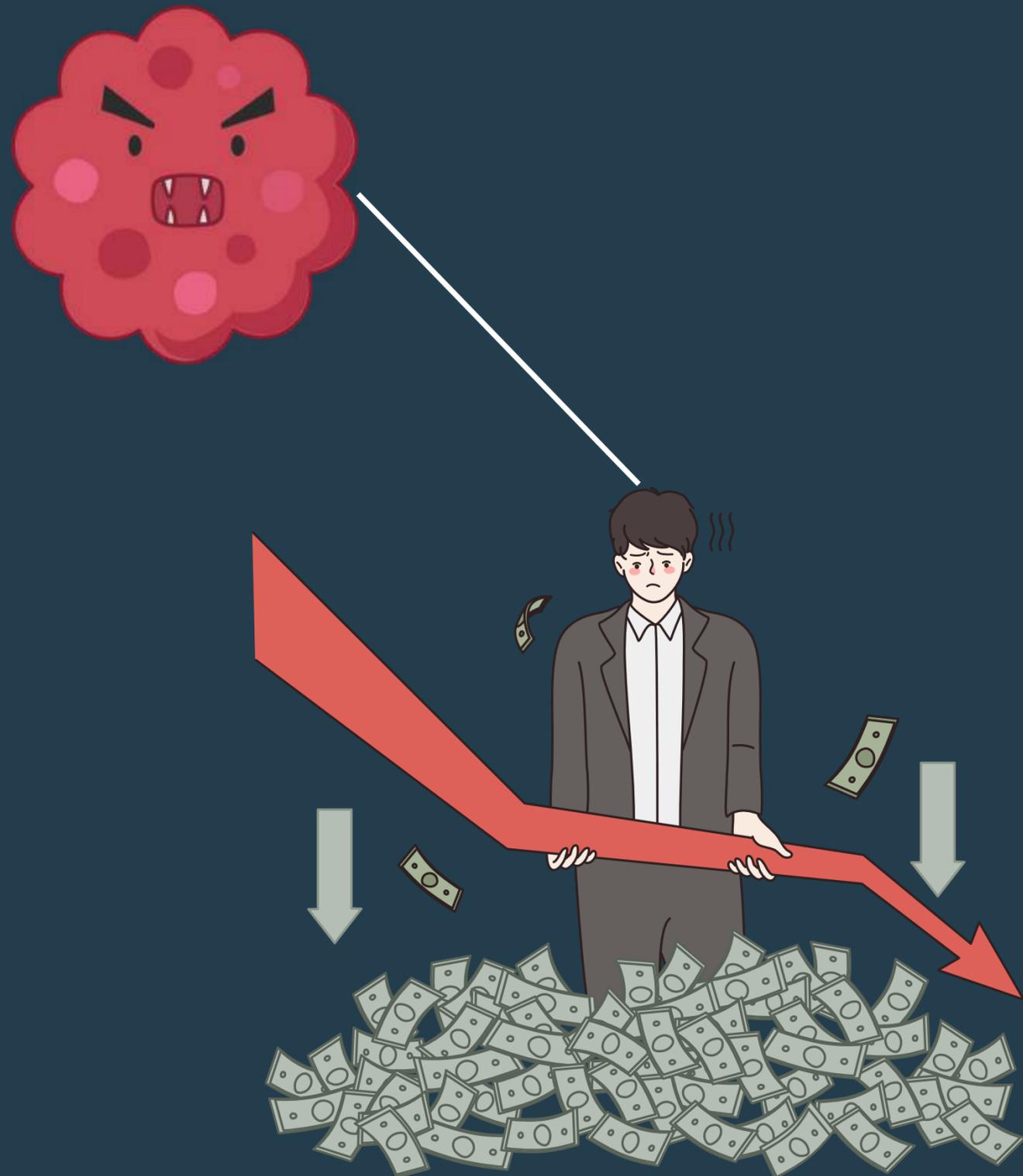


¿QUÉ ES EL CÁNCER?



¿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

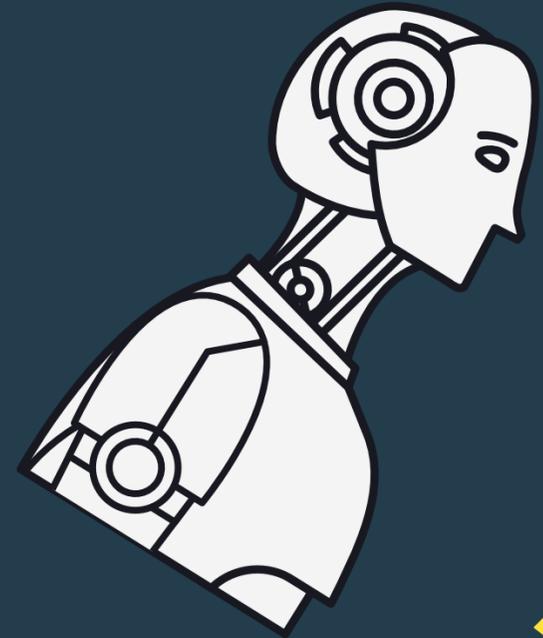


SI HAY MATERIAL



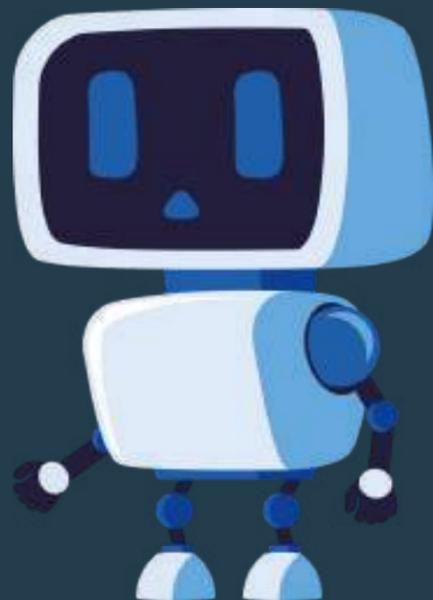
SI HAY ESPECIALISTAS

¿POR QUÉ?



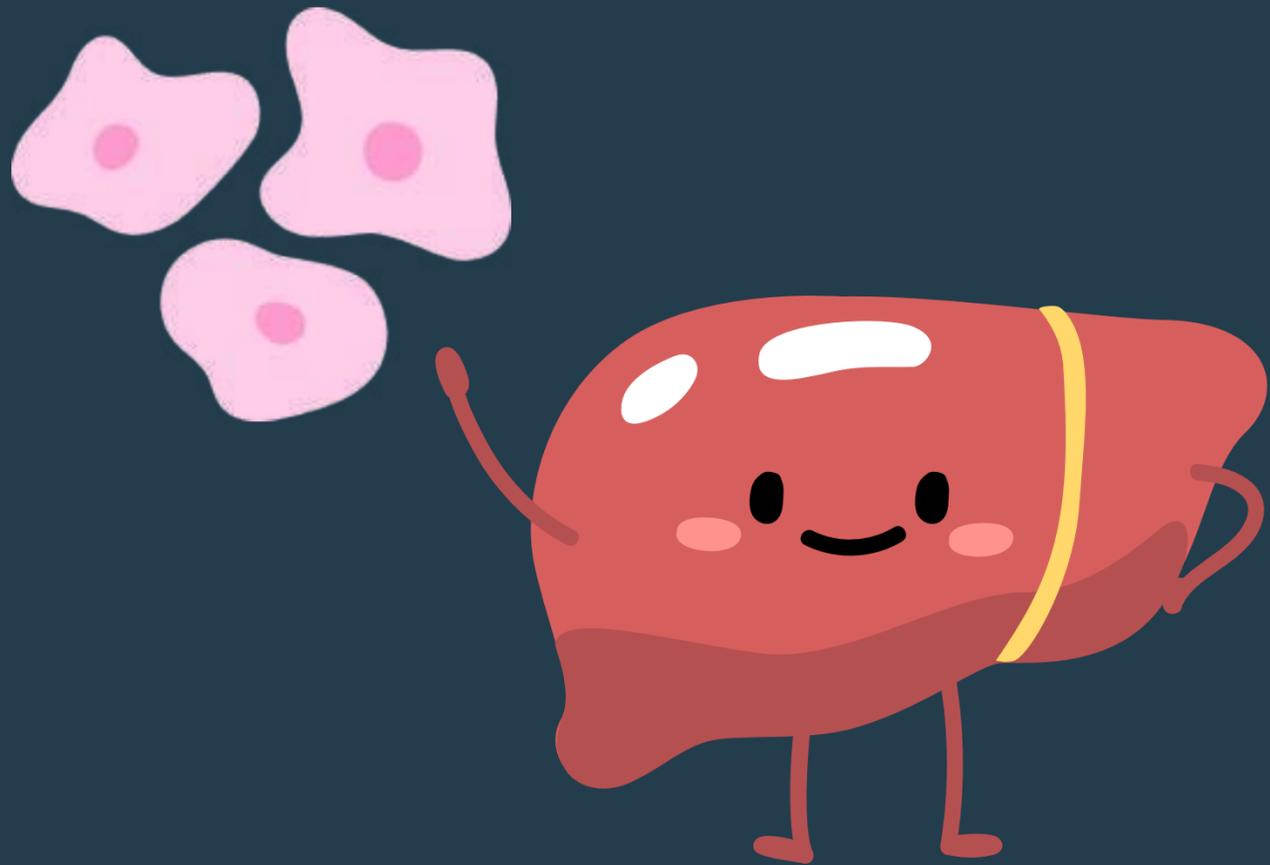
SI HAY ESTABILIDAD

**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.



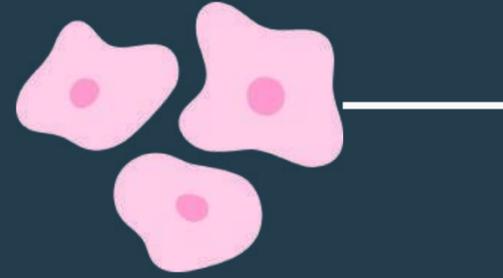


DEFINICION

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.



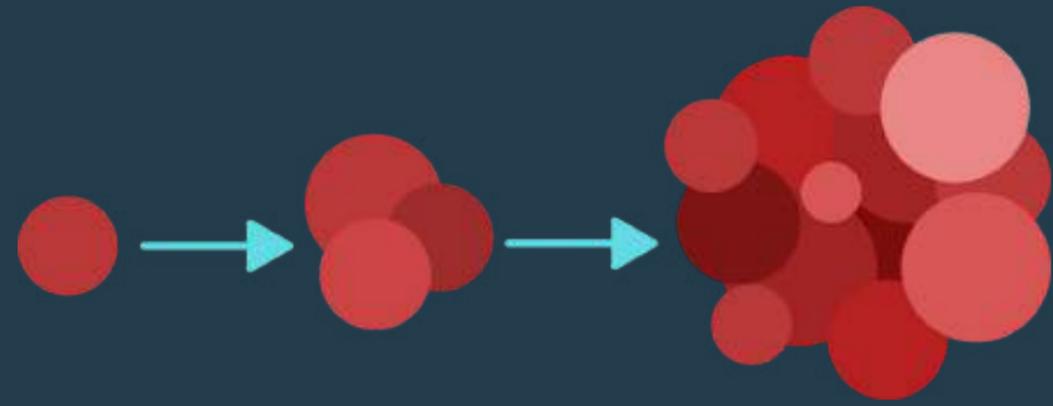
SON TODAS LAS CÉLULAS DEL CUERPO EXCEPTO LAS CÉLULAS SEXUALES (OVULOS Y ESPERMATÓZOIDES).

¿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)
- Leiomiomasarcoma (músculo liso)

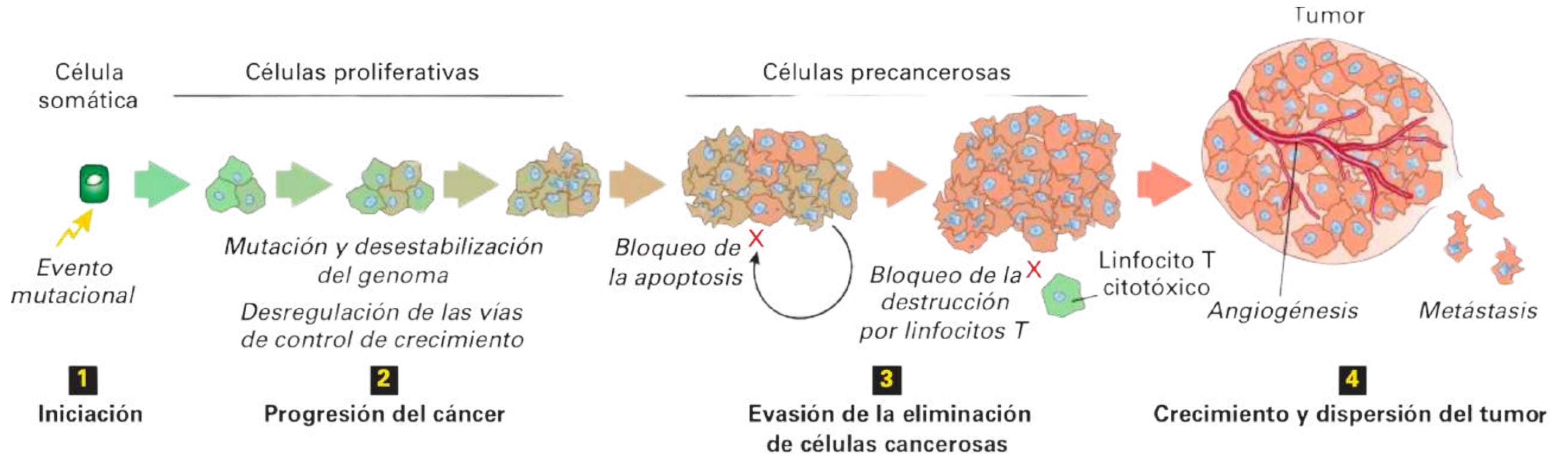
TUMORES

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.

PROGRESO DEL CANCER



PASO 1

INICIACIÓN

Excepto en casos raros en los que el cáncer es causado por un evento genético singular, como infección por un virus tumoral, en general no es posible especificar el evento iniciador, pero se suele sospechar una mutación somática.



¿POR QUÉ LOS VIRUS?

Porque al integrarse en el ADN de la célula huésped, pueden activar oncogenes o inactivar genes supresores tumorales, desencadenando así el inicio del cáncer.

¿QUÉ VIRUS TE DA UNA INFECCIÓN TUMORAL?,

- VPH (Virus del Papiloma Humano): asociado al cáncer de cuello uterino, ano, pene, vulva y orofaringe.
- VHB y VHC (Virus de la Hepatitis B y C): relacionados con cáncer de hígado.
- EBV (Virus de Epstein-Barr): puede causar linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y otros.
- HTLV-1 (Virus Linfotrópico Humano de Células T): causa leucemia/linfoma de células T del adulto.
- KSHV (Herpesvirus humano 8): asociado al sarcoma de Kaposi.

PASO 1

INICIACIÓN

Excepto en casos raros en los que el cáncer es causado por un evento **genético singular**, como infección por un **virus tumoral**, en general no es posible especificar el evento iniciador, pero se suele sospechar una mutación somática.



¿GENÉTICO?
¿GENES?

¿POR QUÉ LOS VIRUS?

Porque al integrarse en el ADN de la célula huésped, pueden activar oncogenes o inactivar genes supresores tumorales, desencadenando así el inicio del cáncer.

¿QUÉ VIRUS TE DA UNA INFECCIÓN TUMORAL?,

- VPH (Virus del Papiloma Humano): asociado al cáncer de cuello uterino, ano, pene, vulva y orofaringe.
- VHB y VHC (Virus de la Hepatitis B y C): relacionados con cáncer de hígado.
- EBV (Virus de Epstein-Barr): puede causar linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y otros.
- HTLV-1 (Virus Linfotrópico Humano de Células T): causa leucemia/linfoma de células T del adulto.
- KSHV (Herpesvirus humano 8): asociado al sarcoma de Kaposi.

**¿CONOCES EL GEN
P53?**

PASO 1

INICIACIÓN

Excepto en casos raros en los que el cáncer es causado por un evento **genético singular**, como infección por un **virus tumoral**, en general no es posible especificar el evento iniciador, pero se suele sospechar una mutación somática.



GEN P53

El gen p53 codifica una proteína clave en la defensa contra el cáncer. Se le conoce como el "guardián del genoma" porque:

GEN P53



- Detecta daño en el ADN de las células.
- Si el daño es reparable, detiene el ciclo celular para dar tiempo a repararlo.
- Si el daño es muy grave, activa la apoptosis (muerte celular programada) para eliminar la célula defectuosa.

¿ENTONCES SI NO HAY?

ocurre en más del 50% de los cánceres la célula:

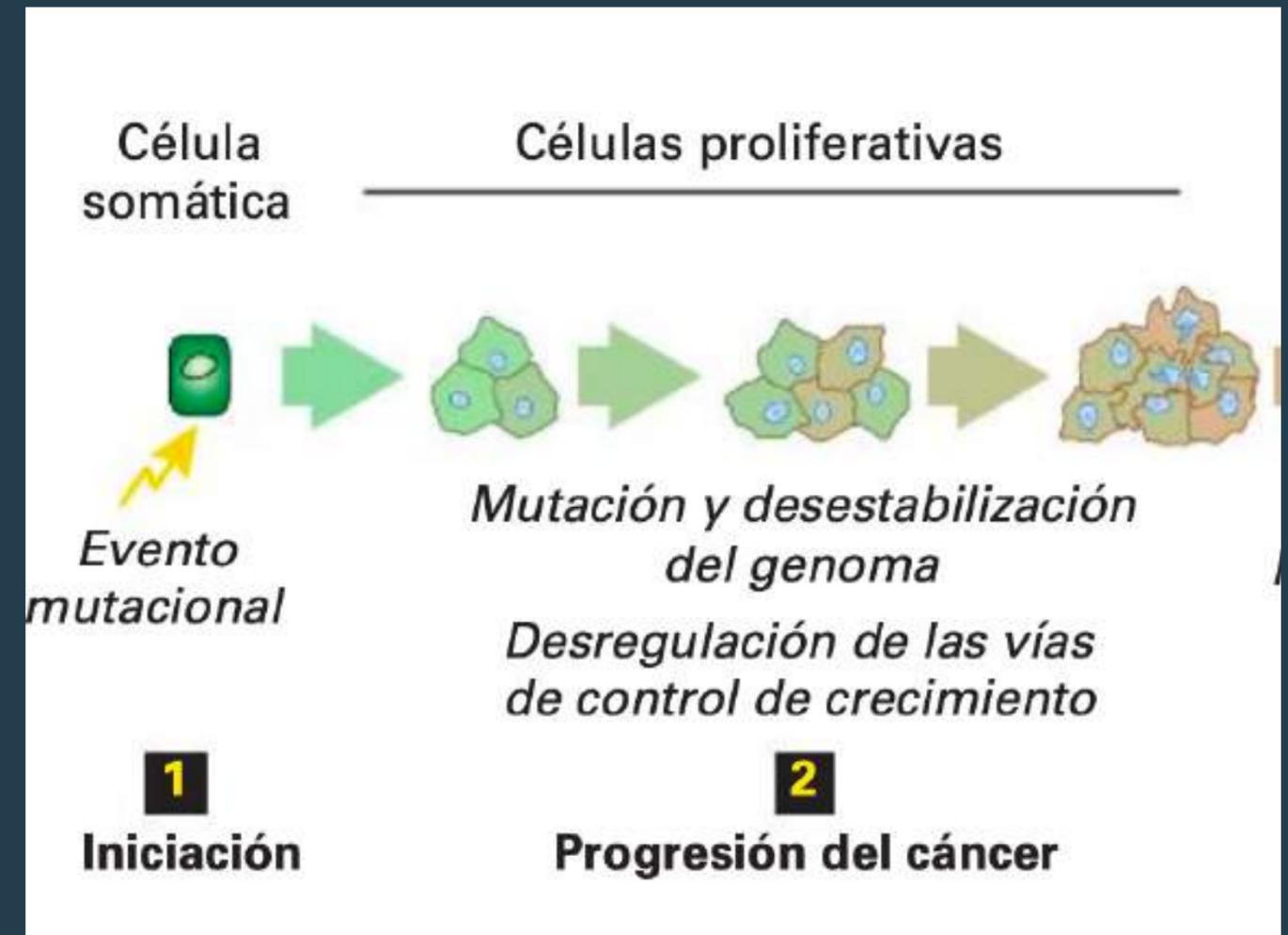
- No detiene su división, aunque su ADN esté dañado.
- No muere cuando debería hacerlo.
- Esto permite que acumule más mutaciones → favoreciendo la oncogénesis.

PASO 2

PROGRESIÓN DEL CÁNCER.

Las células **pre-cancerosas** adquieren mutaciones que desregulan las vías de control de crecimiento, lo que causa proliferación celular inapropiada. Además, adquieren mutaciones que provocan **inestabilidad del genoma** y propensión a adquirir aún más mutaciones, principalmente por **pérdida del punto de control de daño del DNA**.

La mayoría de los cánceres **progresan por un proceso de selección natural** y adquieren en **forma secuencial** múltiples mutaciones de este tipo en diferentes vías.



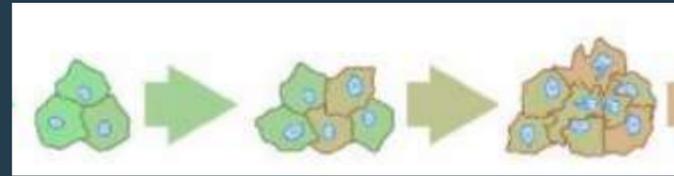
PASO 2

PROGRESIÓN DEL CÁNCER.

Las células **pre-cancerosas** adquieren mutaciones que desregulan las vías de control de crecimiento, lo que causa proliferación celular inapropiada. Además, adquieren mutaciones que provocan **inestabilidad del genoma** y propensión a adquirir aún más mutaciones, principalmente por **pérdida del punto de control de daño del DNA**.

La mayoría de los cánceres **progresan por un proceso de selección natural** y adquieren en **forma secuencial** múltiples mutaciones de este tipo en diferentes vías.

¿CELULAS PRE-CANCEROSAS?



Son células que han sufrido algunas mutaciones genéticas que alteran su comportamiento normal, especialmente en cuanto a su proliferación (división) y diferenciación, pero aún no tienen todas las características de una célula cancerosa.

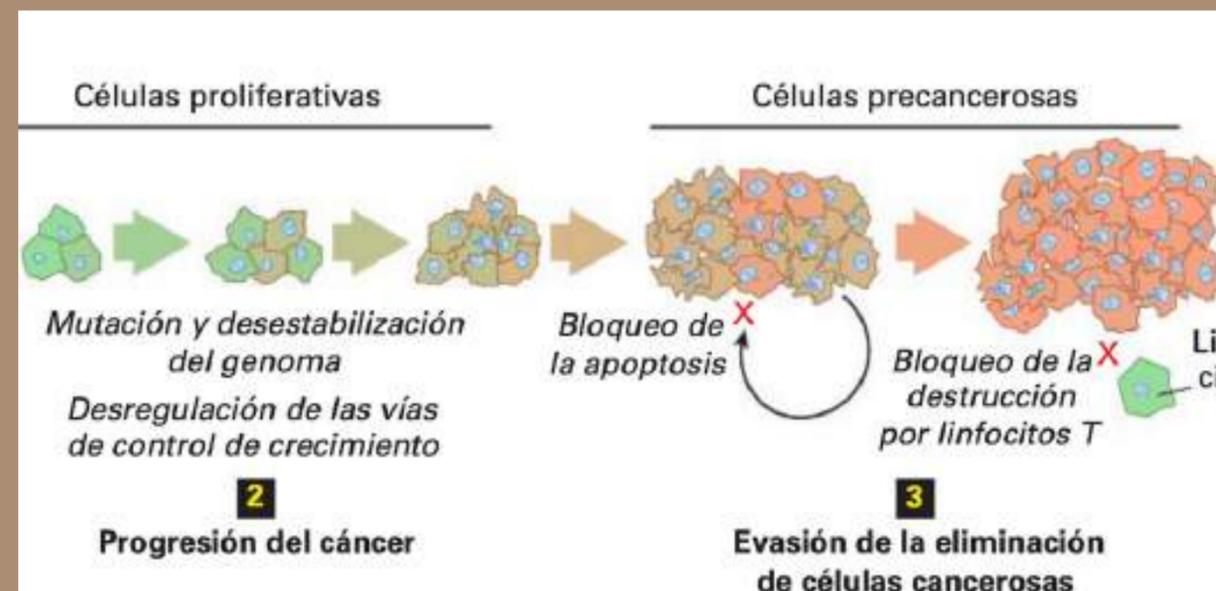
- No invaden tejidos ni forman metástasis.
- Pueden permanecer estables, progresar hacia cáncer o ser eliminadas por el sistema inmune.
- Representan una etapa temprana en el desarrollo del cáncer (antes del tumor maligno).

INESTABILIDAD DEL GENOMA

- El ADN acumula muchos errores y daños sin ser corregidos.
- La célula empieza a tener cambios genéticos que pueden ser grandes (pérdidas, duplicaciones, translocaciones de fragmentos de cromosomas) o pequeños (mutaciones puntuales).
- Esta inestabilidad hace que sea más probable que aparezcan nuevas mutaciones en genes importantes que regulan el crecimiento, la división, la muerte celular y otros procesos.

PASO 3: EVASIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS.

Normalmente, las células pre-cancerosas son **eliminadas** del cuerpo **por apoptosis** o **procesos de inmunovigilancia**. Para progresar más allá de esta etapa, las **células tumorales** deben adquirir **mutaciones somáticas** adicionales que les **permiten evadir** estos sistemas.



PROCESO DE INMUNOVIGILANCIA

Función fisiológica del sistema inmunitario que consiste en la **monitorización constante de los tejidos** del cuerpo para **identificar y eliminar** células potencialmente peligrosas, **específicamente células pre-cancerosas y cancerosas**, antes de que puedan proliferar y formar un tumor.

CELULAS INVOLUCRADAS

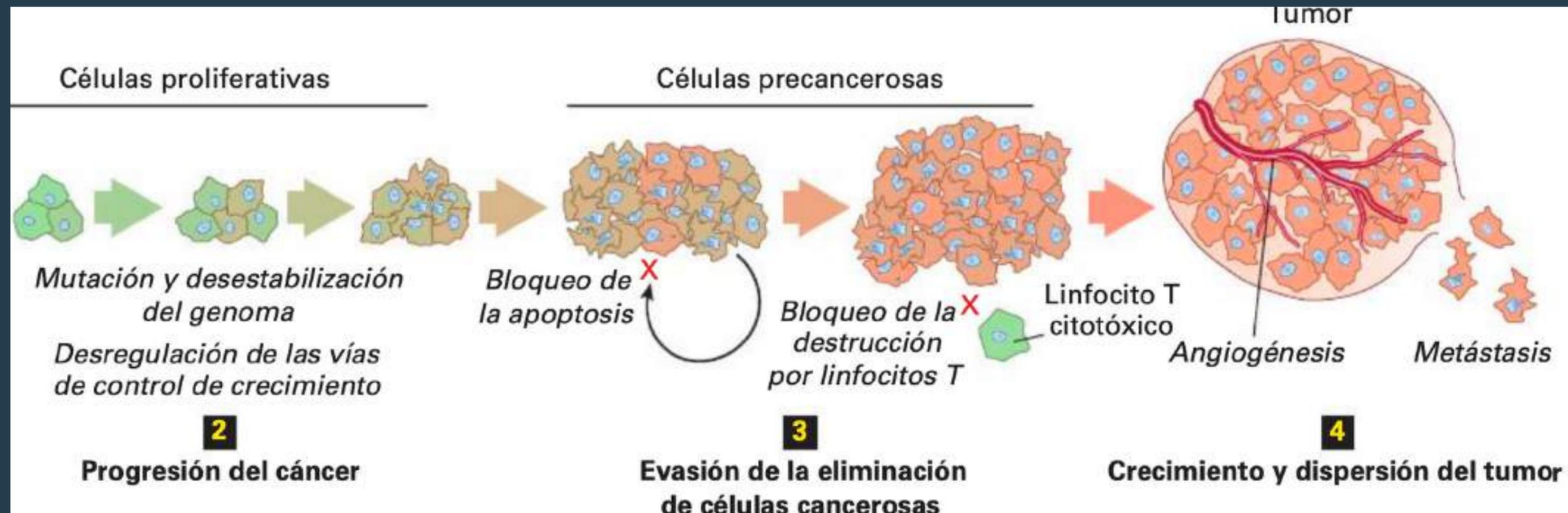
Linfocitos T Citotóxicos (CD8+): Se activan al reconocer un antígeno tumoral concreto y se encargan de buscar y destruir únicamente a las células que lo presentan.

Células Asesinas Naturales (NK): Proporcionan una vigilancia más general.

-Eliminan células que muestran señales de estrés o que han perdido ciertos marcadores de "identidad propia", un mecanismo que las células cancerosas usan a veces para esconderse de los linfocitos T.

PASO 4: CRECIMIENTO Y DISPERSIÓN DEL TUMOR.

El crecimiento continuado de **un tumor requiere irrigación**, y las **células tumorales** deben **adquirir** todavía más **cambios** que promuevan la **angiogénesis**. Para **diseminarse** por todo el **cuerpo** mediante **metástasis**, las células de un tumor sólido **deben adquirir** la **capacidad** de **migrar** de su **sitio original** y **adherirse** en una nueva **localización corporal**.



**CASCADA
METASTÁSICA**

PASO 4: CRECIMIENTO Y DISPERSIÓN DEL TUMOR.

El crecimiento continuado de **un tumor requiere irrigación**, y las **células tumorales** deben **adquirir** todavía más **cambios** que promuevan la **angiogénesis**. Para **diseminarse** por todo el **cuerpo** mediante **metástasis**, las células de un tumor sólido **deben adquirir** la **capacidad** de **migrar** de su **sitio original** y **adherirse** en una nueva **localización corporal**.

¿ANGIOGENESIS?

En el contexto de el cancer: angiogénesis es un proceso patológico y un paso crítico para el crecimiento y la diseminación tumoral.

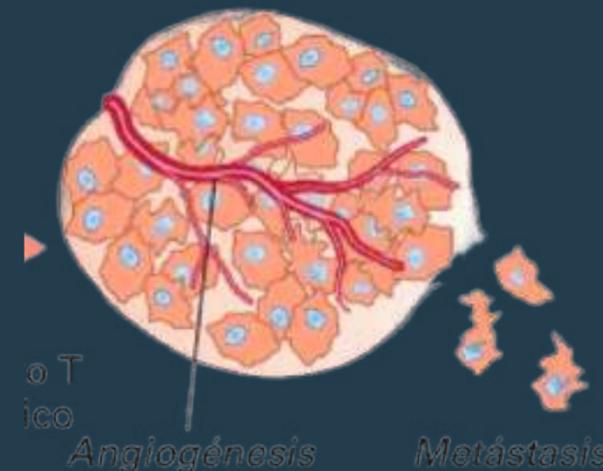
Un tumor no puede crecer más allá de un tamaño muy pequeño (1-2 mm³) sin su propio suministro de sangre.

HIPOXIA = CAMBIO ANGIOGÉNICO — Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).

Estimulan a las células **endoteliales** de los vasos sanguíneos cercanos para que **migren, proliferen y formen nuevos capilares** que se dirigen hacia el **tumor**.

=

TUMOR
PRIMARIO



PASO 4: CRECIMIENTO Y DISPERSIÓN DEL TUMOR.

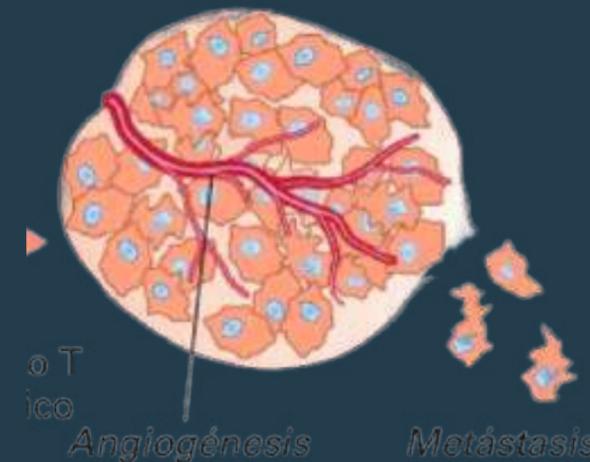
El crecimiento continuado de **un tumor requiere irrigación**, y las **células tumorales** deben **adquirir** todavía más **cambios** que promuevan la **angiogénesis**. Para **diseminarse** por todo el **cuerpo** mediante **metástasis**, las células de un tumor sólido **deben adquirir** la **capacidad de migrar** de su **sitio original** y **adherirse** en una nueva **localización corporal**.

¿METASTASIS?

Proceso por el cual las células cancerosas se diseminan desde el tumor primario (su lugar de origen) a otras partes del cuerpo, donde forman nuevos tumores secundarios.

Ejemplo: Si un **cáncer de mama** (tumor primario) se disemina a los **huesos**, los tumores en los huesos (tumores secundarios) están formados por células de cáncer de mama, no por células de cáncer de hueso.

En oncología, los términos **tumor secundario y metástasis** son **esencialmente sinónimos**. El tumor secundario es la manifestación física del proceso de metástasis.



¿Qué es la oncogenesis?

- También conocida como **carcinogénesis**, es el proceso biológico complejo y multietápico mediante el cual las células normales adquieren las características de células cancerosas y proliferan de manera descontrolada.

Vías inhibitoras del Crecimiento → Cascadas de señalización que funcionan como un freno, deteniendo la proliferación celular en respuesta a diversas señales,

Vías Promotoras del Crecimiento → Cascadas de señalización que instruyen a la célula para que prolifere (se divida), aumente su tamaño (crecimiento) y sobreviva..

DOS TIPOS DE MUTACIONES CAPACES DE INICIAR LA ONCOGÉNESIS.

El primer tipo de mutación iniciadora puede **afectar una de las numerosas vías de transducción** de señales que regulan el crecimiento celular.

Estas **mutaciones** podrían **activar** de manera **inapropiada** una **vía promotora de crecimiento** o inactivar una **vía inhibitora del crecimiento**

Con esto= mayor **rapidez de crecimiento celular** que sus **vecinas bien reguladas**= consecuencia = **+mayor oportunidad para la adquisición de mutaciones oncogénicas.**

¿Qué es un mutageno?

- Agente físico, químico o biológico que tiene la capacidad de inducir o aumentar la frecuencia de las mutaciones en el material genético (ADN o ARN) de un organismo por encima de la tasa natural de mutación espontánea.

DOS TIPOS DE MUTACIONES CAPACES DE INICIAR LA ONCOGÉNESIS.

El **segundo tipo** altera la capacidad de la célula de reparar el daño del DNA causado por **mutágeno** o por un **error de replicación del DNA**.

Estas mutaciones podrían **afectar** a las propias **enzimas de reparación del DNA** o evitar la detención de la célula en uno de los puntos de control del ciclo celular para permitir que tenga lugar la reparación .



Tipo de reparación	Tipo de daño que corrige	Enzimas principales
BER (Reparación por escisión de bases)	Daños pequeños en una sola base (oxidación, desaminación)	DNA glicosilasa, AP endonucleasa, DNA polimerasa β , DNA ligasa
NER (Reparación por escisión de nucleótidos)	Lesiones voluminosas como dímeros de timina (UV)	Endonucleasas específicas, helicasas, DNA polimerasa, DNA ligasa
MMR (Reparación de apareamientos erróneos)	Errores de replicación (bases mal emparejadas o inserciones)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, exonucleasas, DNA polimerasa, DNA ligasa
HR (Recombinación homóloga)	Doble ruptura del ADN con copia intacta disponible	RAD51, BRCA1, BRCA2, nucleasas, helicasas, DNA polimerasa
NHEJ (Unión de extremos no homólogos)	Doble ruptura del ADN sin copia guía disponible	Ku70/Ku80, DNA-PKcs, Artemis, DNA ligasa IV, XRCC4

DESENCADENATES CLONALES

Los **descendientes clonales** de un mutante inicial son susceptibles a adquirir otras **mutaciones oncogénicas** ya sea de un tipo que promueve la proliferación celular o de otro que **inhibe la reparación del DNA**=estas mutaciones adicionales aumentan la propensión a aún más mutaciones oncogénicas.

¿DESENCADENATES CLONALES?

son todas las células que provienen de la división de una única célula original mutada. Estas células forman un clon, es decir, un grupo genéticamente similar porque todas descienden de la misma célula “madre”.

- Una célula somática sufre una mutación oncogénica inicial.
- Esa célula comienza a dividirse sin control, y sus copias o hijas forman un clon tumoral.
- A medida que se multiplican, pueden acumular nuevas mutaciones, y eso hace que surjan subclones con características más agresivas (por selección natural).

DESENCADENATES CLONALES

En general, los tumores se detectan solo después de que han alcanzado un volumen de 1 cm', cuando sus células han presentado muchos ciclos de replicación proclive a error y sus genomas serán portadores de muchos cambios de síntesis de proteínas y también de:

1.-bases individuales debido a errores de replicación

2.-reordenamientos cromosómicos por reparación errónea de roturas en el DNA.

DIFERENCIACIO DE ERRORES

Tipo de mutación	Qué ocurre	Ejemplo
Sustitución	Una base se cambia por otra	A → G
Inserción	Se añade una base extra	ACG → AACG
Delección	Se elimina una base	ACG → AG

Tipo de reordenamiento	Qué ocurre
Translocación	Un fragmento se une a otro cromosoma
Inversión	Un segmento se invierte en su mismo lugar
Duplicación	Se repite un fragmento
Delección grande	Se pierde un fragmento

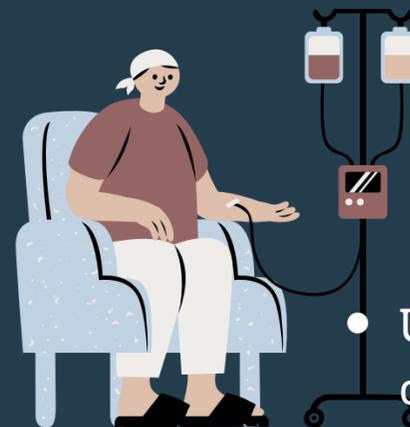
TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Depende del tipo, estadio, localización y características moleculares del tumor, así como del estado general del paciente.



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- Objetivo: extirpar completamente el tumor (si es resecable).
- Indicaciones: tumores sólidos localizados sin metástasis.
- Ejemplos:
 - Resección de tumor de colon.
 - Mastectomía por cáncer de mama.



QUIMIOTERAPIA

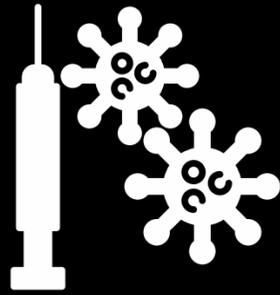
- Uso de fármacos citotóxicos que inhiben el crecimiento celular.

- Se administra de forma sistémica.
- Afecta células tumorales y también células normales de rápida división (efectos secundarios: náusea, alopecia, mielosupresión).

Puede ser:

- Neoadyuvante: **antes de cirugía para reducir tamaño.**
- Adyuvante: después de cirugía para eliminar microenfermedad residual.
- Paliativa: para prolongar vida o aliviar síntomas.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER



INMUNOTERAPIA

- Estimula el sistema inmunitario para atacar las células cancerosas.
- Ejemplos:
 - Inhibidores de puntos de control (checkpoints): nivolumab, pembrolizumab.
 - Terapia con células T (CAR-T).
- Se usa en cánceres como melanoma, pulmón, riñón, linfoma.



CUIDADOS PALIATIVOS

- No buscan curar, sino mejorar la calidad de vida.
- Incluye:
 - Control del dolor.
 - Apoyo psicológico.
 - Manejo de síntomas avanzados (disnea, náuseas, ansiedad, etc.).

RADIOTERAPIA

- Uso de radiación ionizante para destruir células tumorales.
- Puede ser:
 - Curativa (ej. cáncer de próstata localizado).
 - Adyuvante (después de cirugía para reducir recidiva).
 - Paliativa (control de dolor o sangrado).
- 💡 Afecta principalmente células con alta tasa de división.



EN QUÉ DIFIEREN LAS CÉLULAS TUMORALES DE LAS CÉLULAS NORMALES



EN QUÉ DIFIEREN LAS CÉLULAS TUMORALES DE LAS CÉLULAS NORMALES

Proliferación descontrolada

- Células normales: se dividen de forma ordenada, siguiendo señales externas (factores de crecimiento, contacto celular, etc.).
- Células tumorales: pierden el control del ciclo celular. Se dividen de forma continua, aunque no haya señales externas. Esto se debe a mutaciones en genes reguladores (protooncogenes y genes supresores tumorales).

RESISTENCIA A SEÑALES DE SUPRESIÓN DEL CRECIMIENTO

Células normales: responden a señales que les indican que deben detenerse, entrar en reposo o morir (por ejemplo, contacto con otras células).

Células tumorales: ignoran esas señales, porque tienen alterados genes como p53 o RB, lo que les permite seguir creciendo aunque el entorno sea desfavorable.

EVITAN LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA (APOPTOSIS)

Células normales: responden a señales que les indican que deben detenerse, entrar en reposo o morir (por ejemplo, contacto con otras células).

Células tumorales: ignoran esas señales, porque tienen alterados genes como p53 o RB, lo que les permite seguir creciendo aunque el entorno sea desfavorable.

REPLICACIÓN ILIMITADA

Células normales: tienen un número limitado de divisiones (límite de Hayflick), ya que los telómeros se acortan con cada replicación.

Células tumorales: activan la enzima telomerasa, que mantiene los telómeros largos y permite que la célula se divida indefinidamente.

CAPACIDAD DE INDUCIR ANGIOGENESIS

Células normales: sólo inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos cuando es necesario (como en la cicatrización).

Células tumorales: estimulan la angiogénesis constantemente para asegurarse un aporte continuo de oxígeno y nutrientes mediante factores como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

INVASIÓN DE TEJIDOS Y METÁSTASIS

Células normales: permanecen en su tejido de origen, bien organizadas y con uniones celulares estables.

Células tumorales: invaden tejidos vecinos y pueden diseminarse a distancia (metástasis). Para hacerlo:

- Rompen la membrana basal.
- Migran a través de vasos linfáticos o sanguíneos.
- Colonizan nuevos órganos.

INESTABILIDAD GENÉTICA

Células normales: tienen mecanismos de reparación del ADN eficaces y mantienen su genoma estable.

Células tumorales: presentan mutaciones acumuladas, pérdida de reparación del ADN, reordenamientos cromosómicos y alta tasa de mutación → lo que favorece la evolución del tumor.



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





COMPOSICIÓN GENÉTICA DE LA MAYORÍA CÉLULAS CANCEROSAS

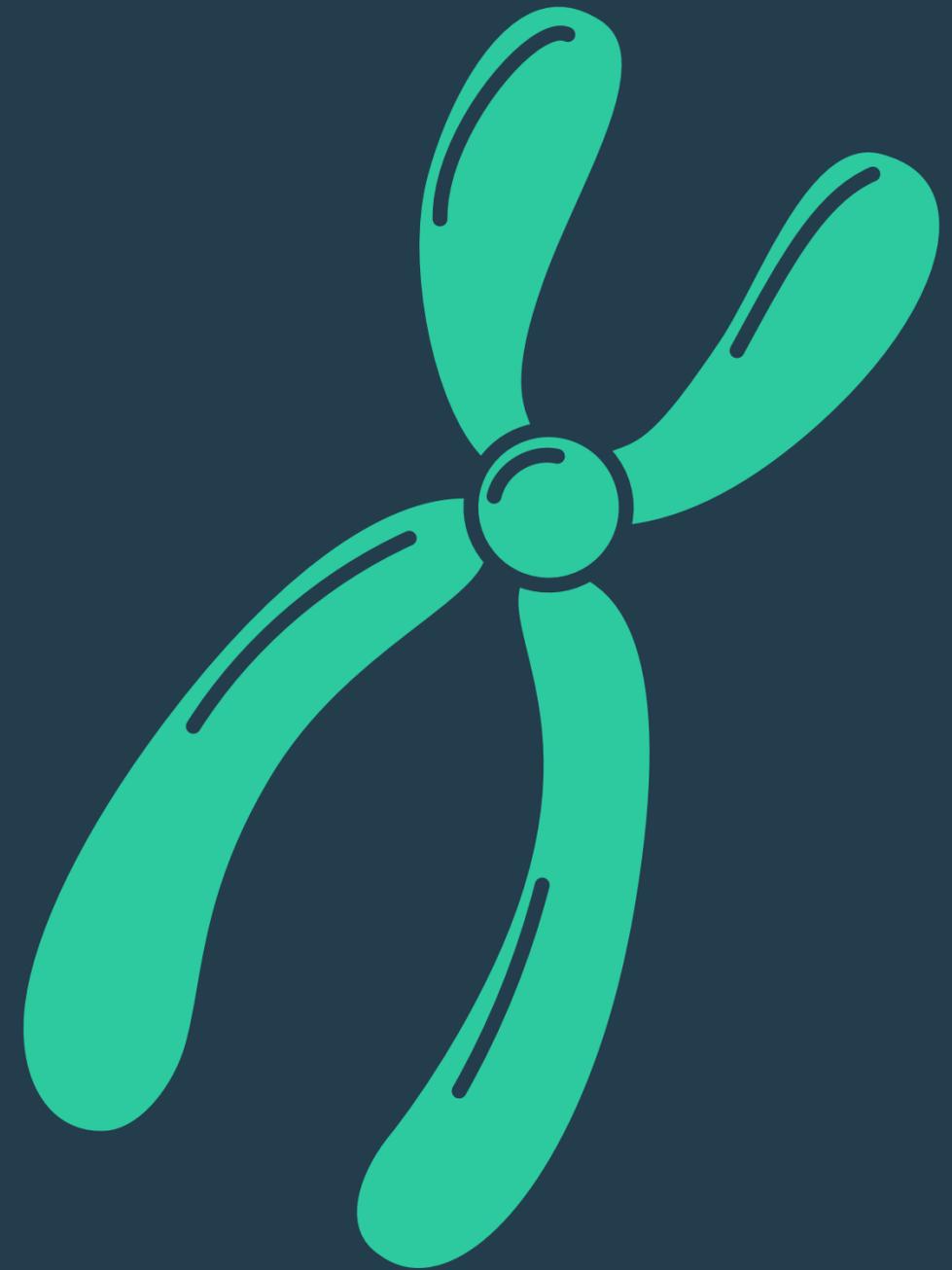
David von Hansemann y Theodor Boveri (XX) documentaron por primera vez lo que ahora se sabe sobre la composición genética de las células cancerosas difiere de manera sustancial de la de las células normales.

VISUALISACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

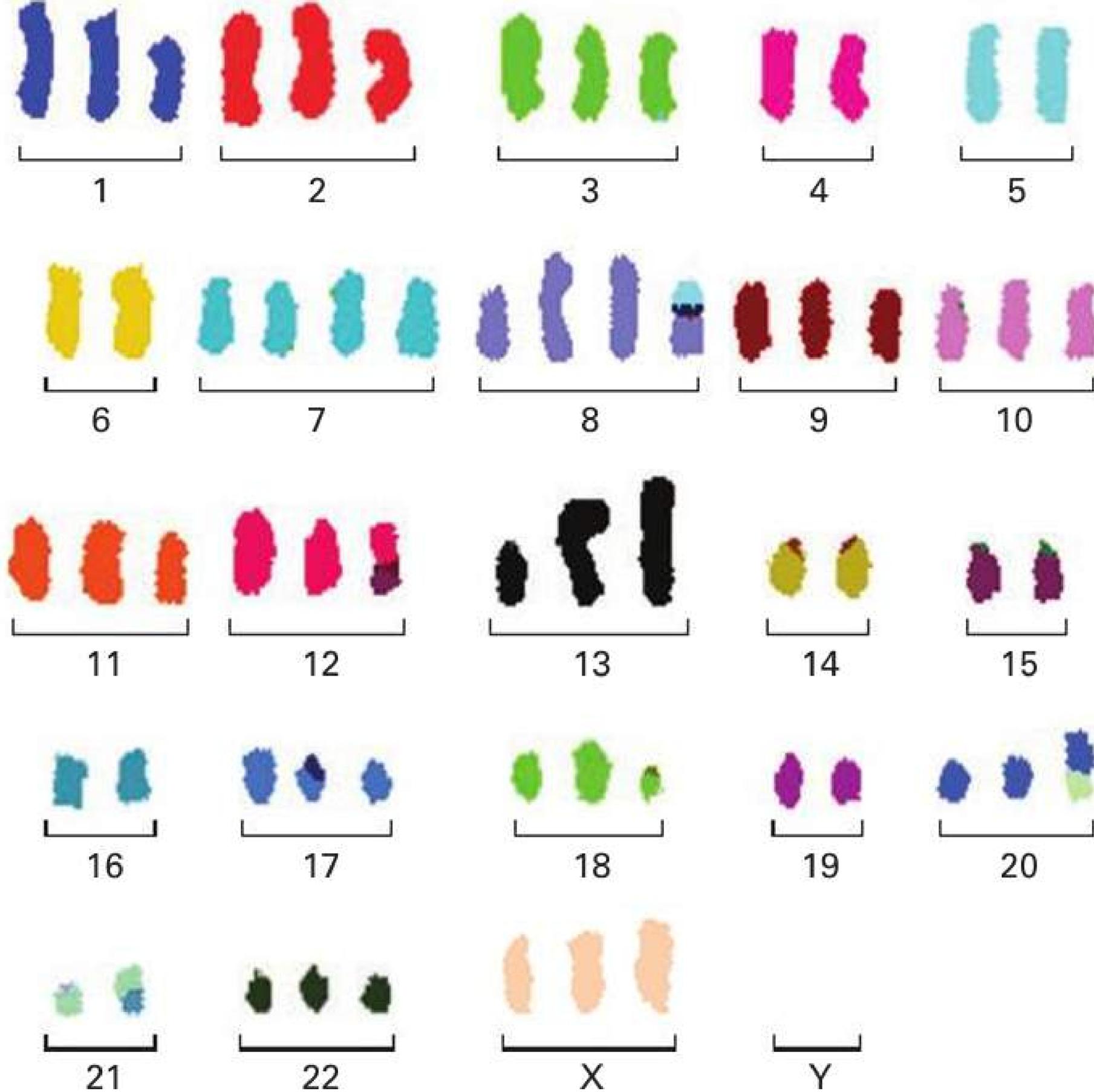
El cariotipo se muestra muy alterado:

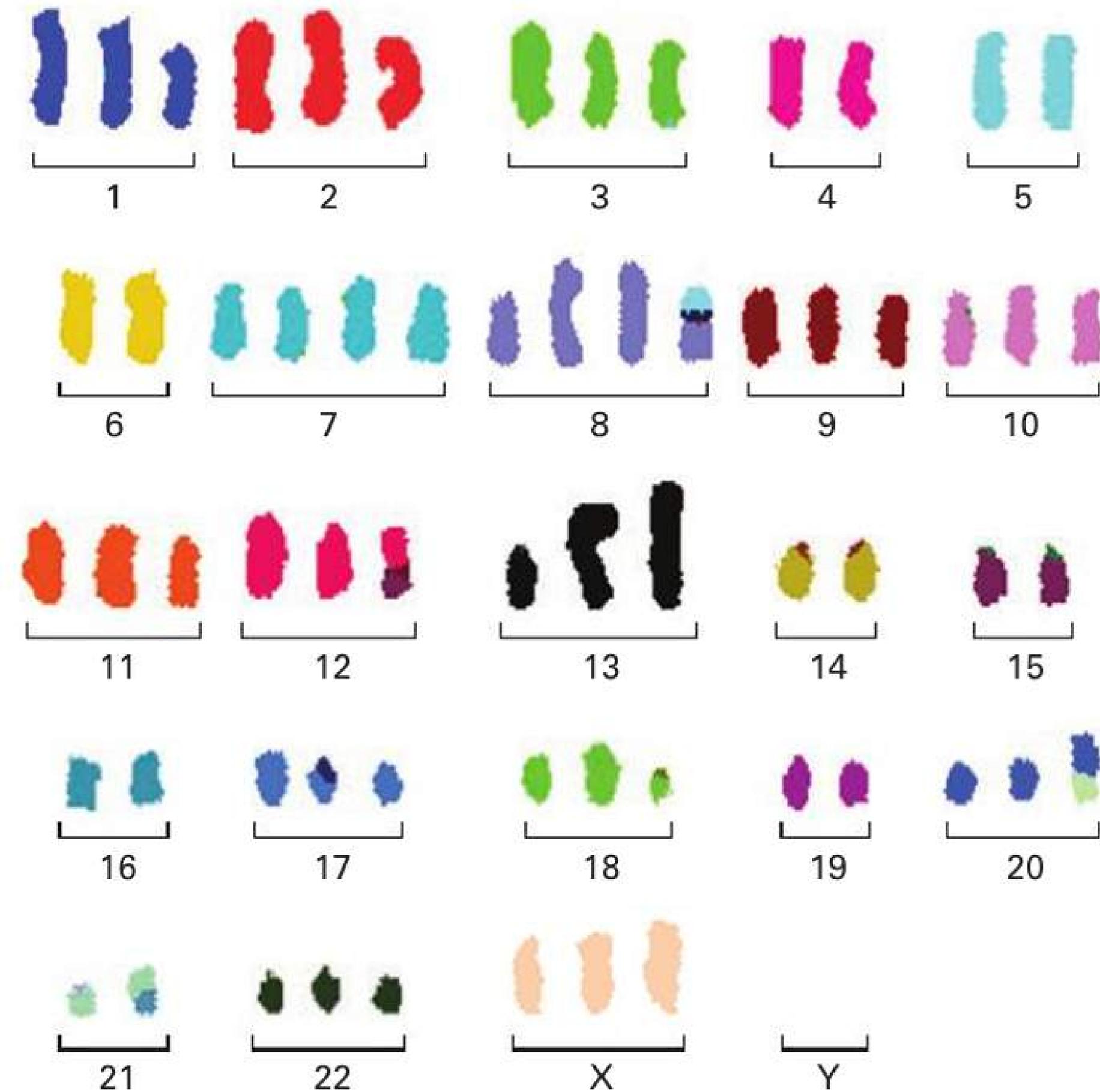
- Grandes amplificaciones y deleciones,
- Translocaciones cromosómicas,
- Números aberrantes de cromosomas,
en general, demasiados

→ ANEUPLOIDA

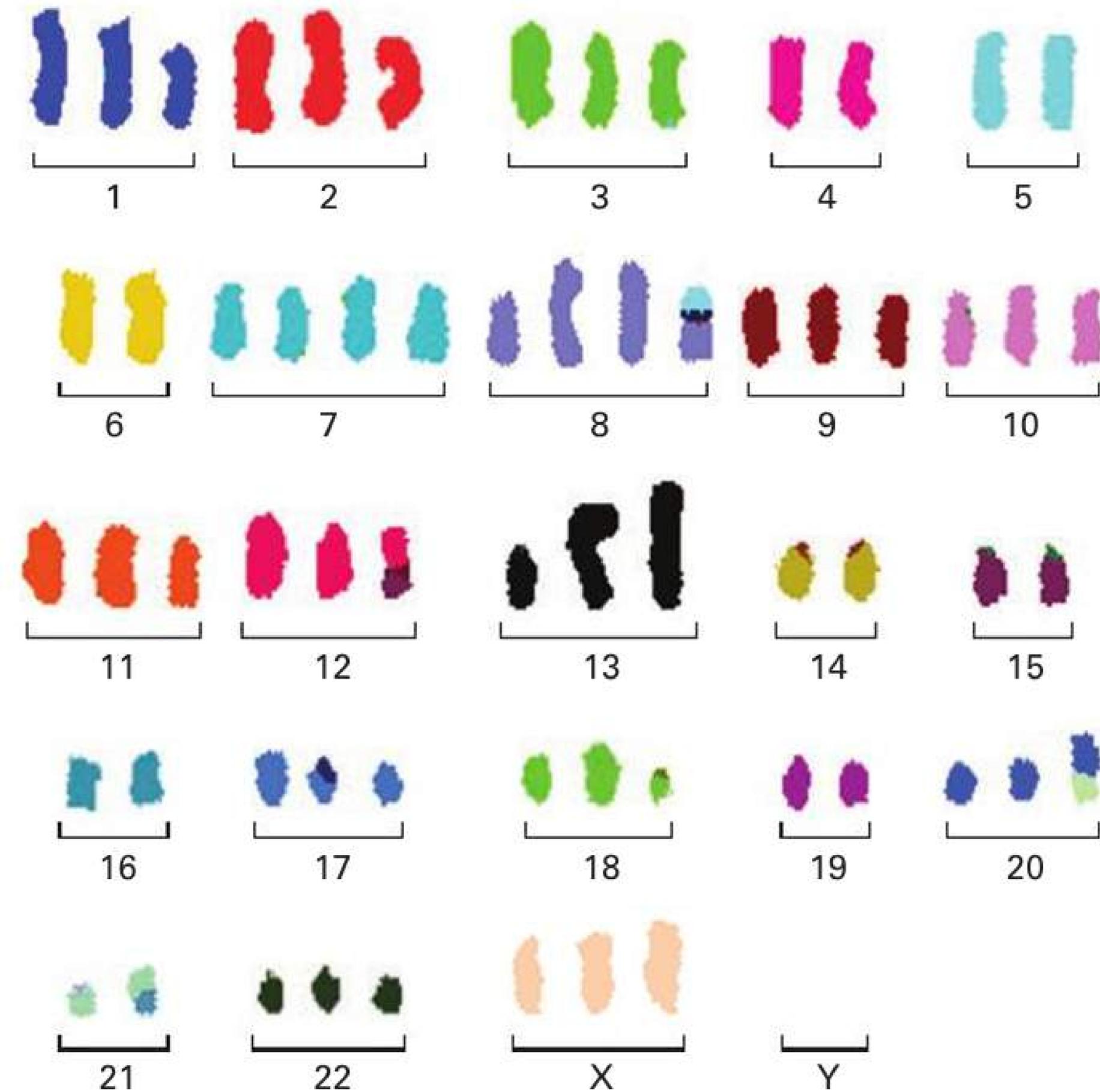


CARIOTIPO DE CÉLULAS CANCEROSAS





- 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.

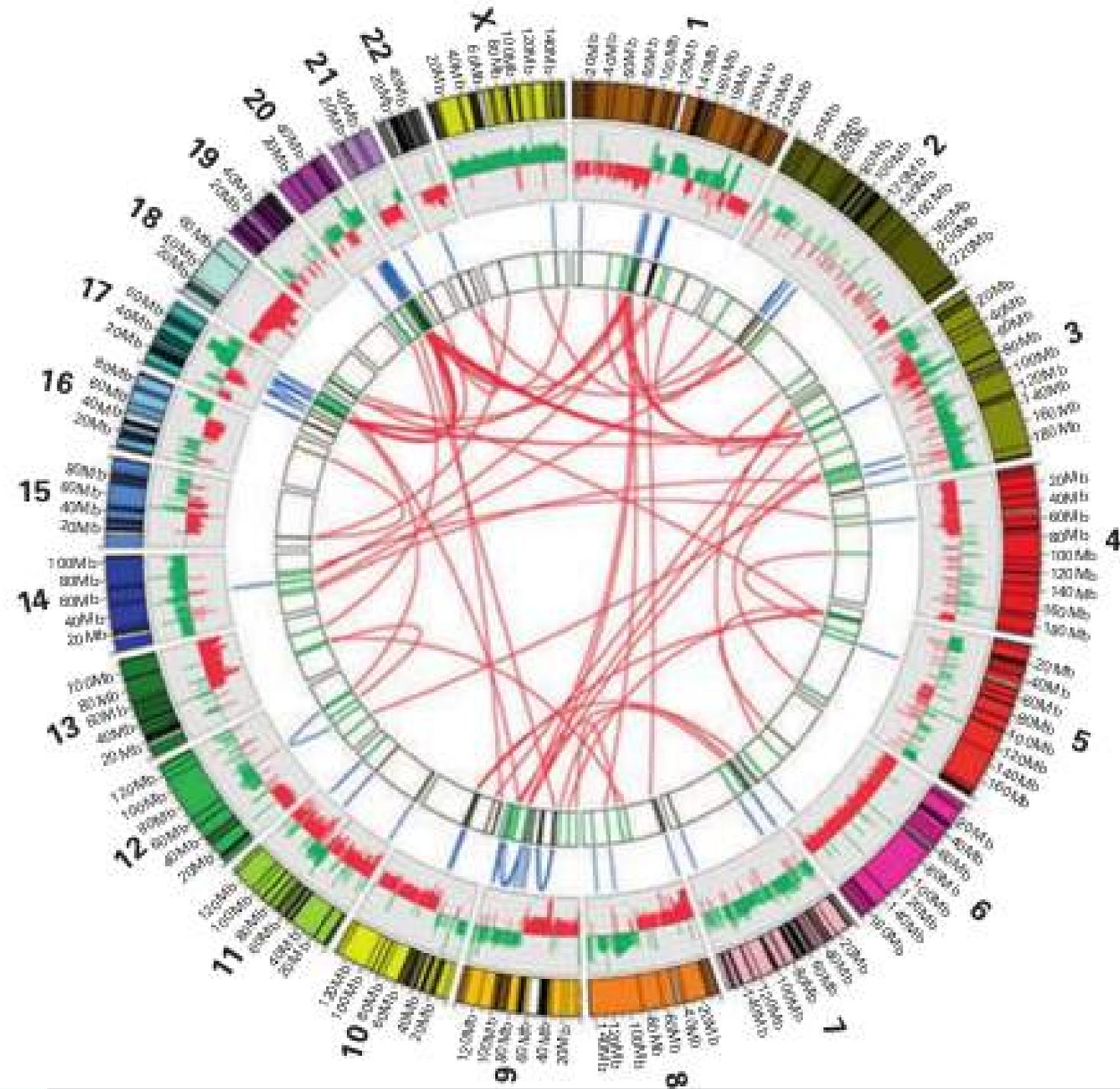


1. Las células cancerosas contienen una o dos copias extra de muchos de los cromosomas.

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

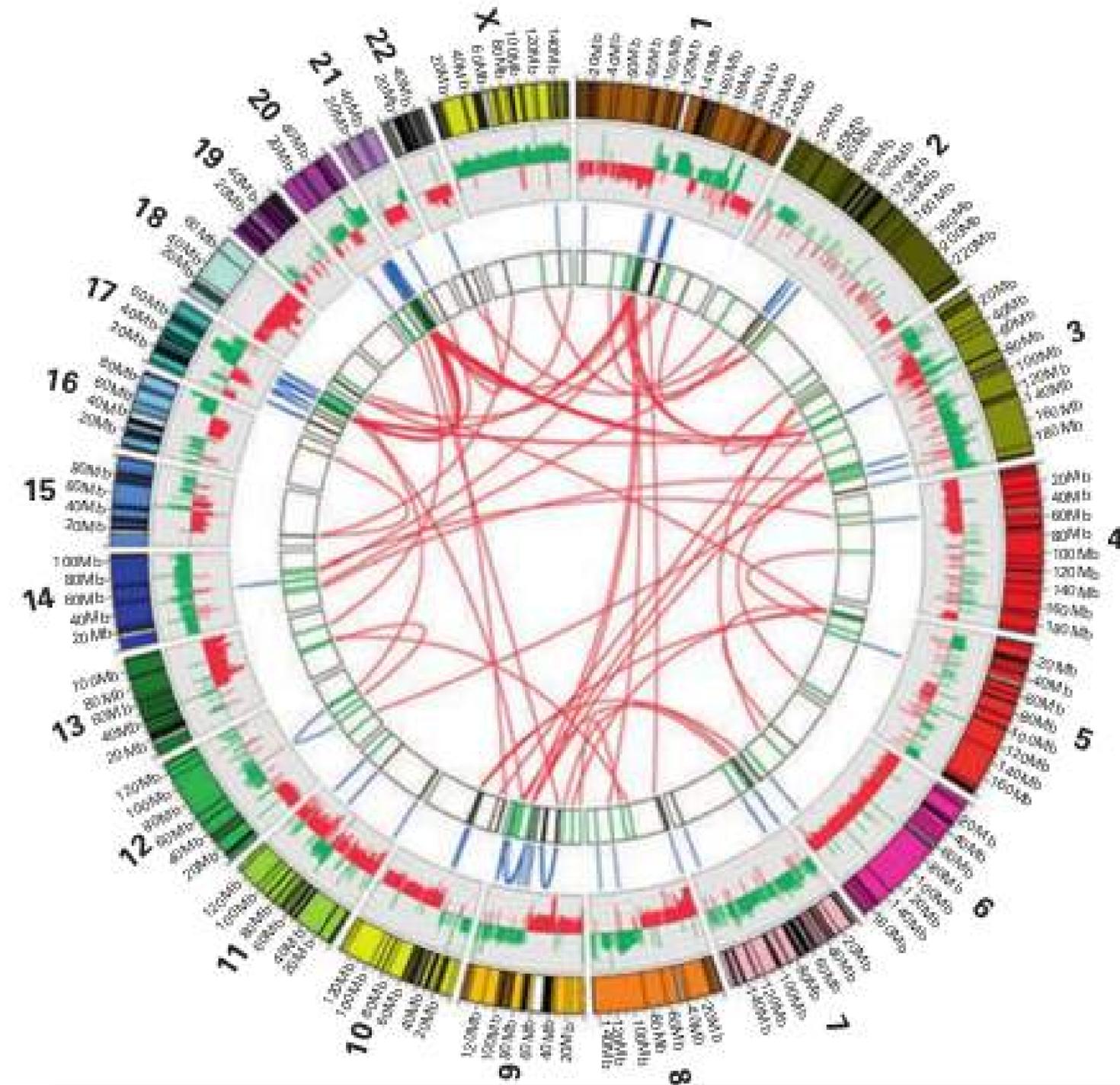
SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

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



SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

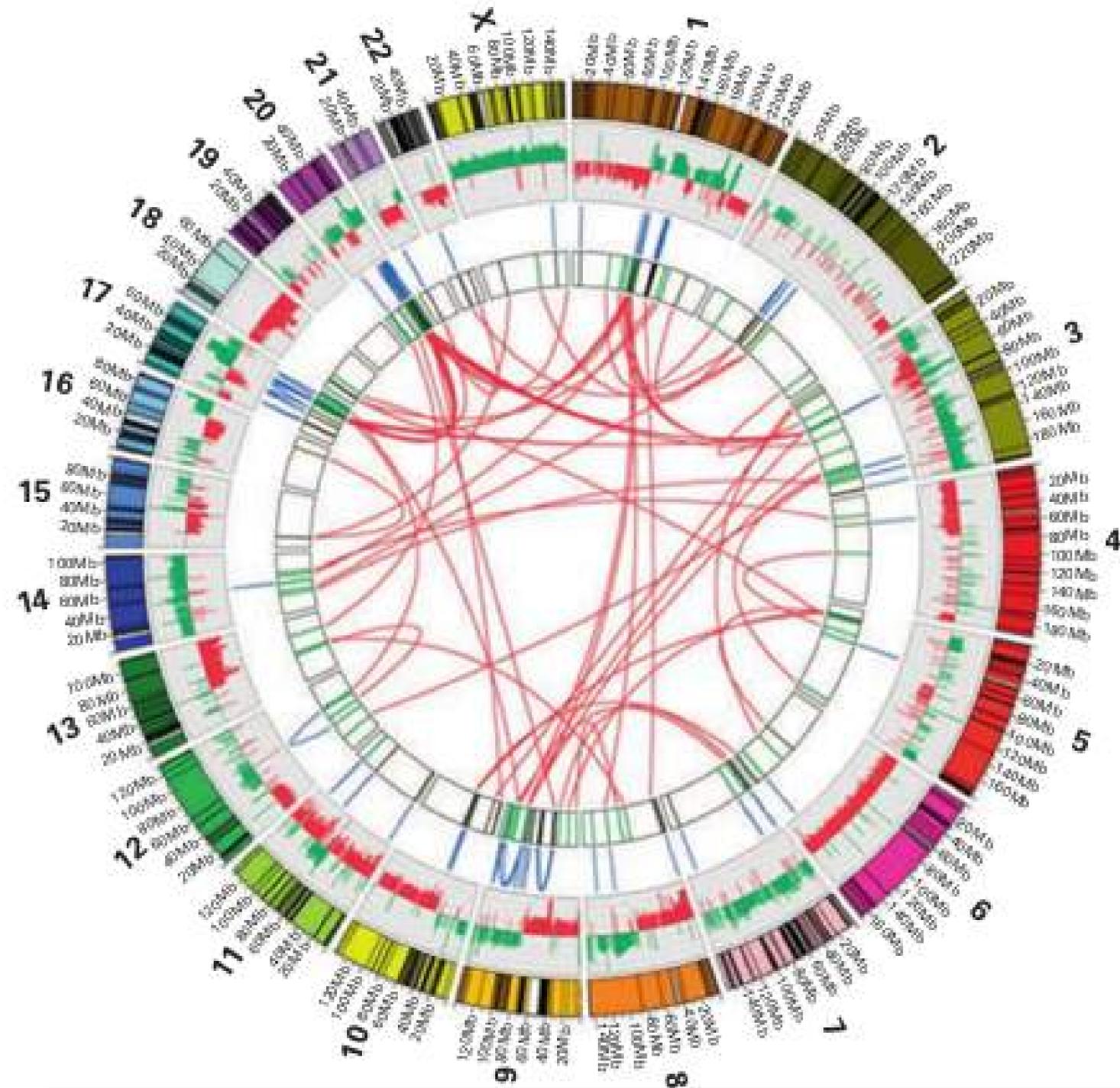
- En el siguiente anillo, el # de copias de DNA está representado por **aumentos (verde) o disminuciones (rojo)** del número normal $2n$ (diploide) de copias y muestra que la mayor parte del genoma de MCF-7 tiene un número anormal de copias.



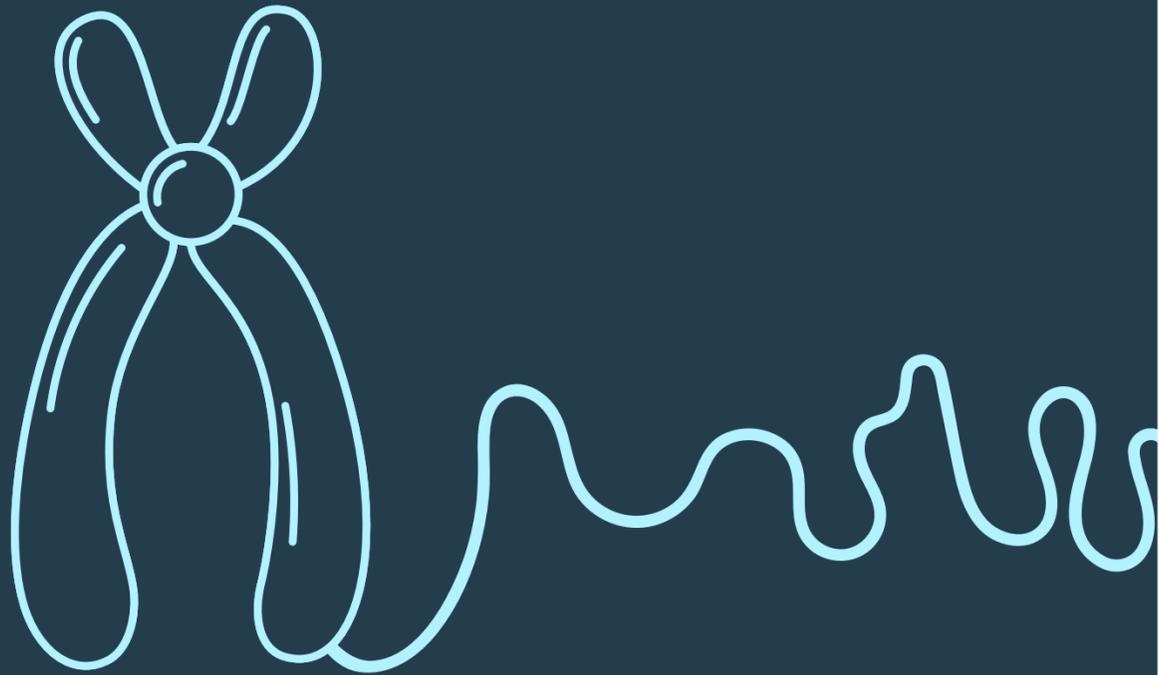
SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

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

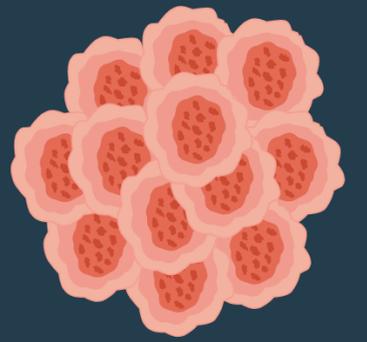
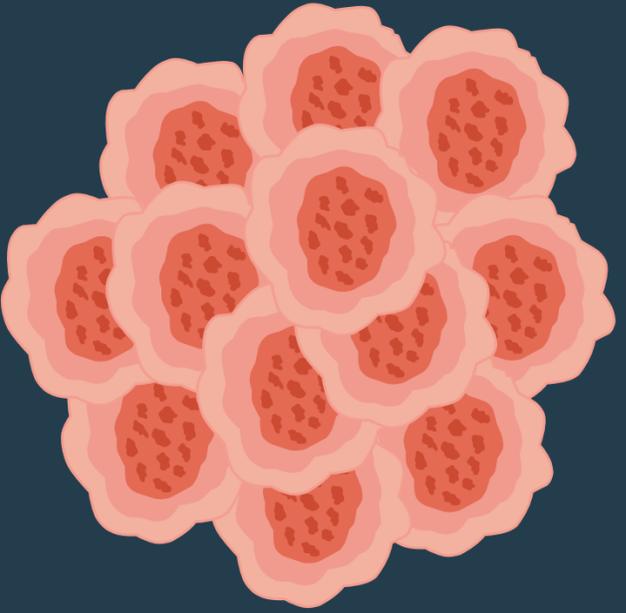
→ *Se detectó un total de 157 puntos de rotura cromosómicos.*



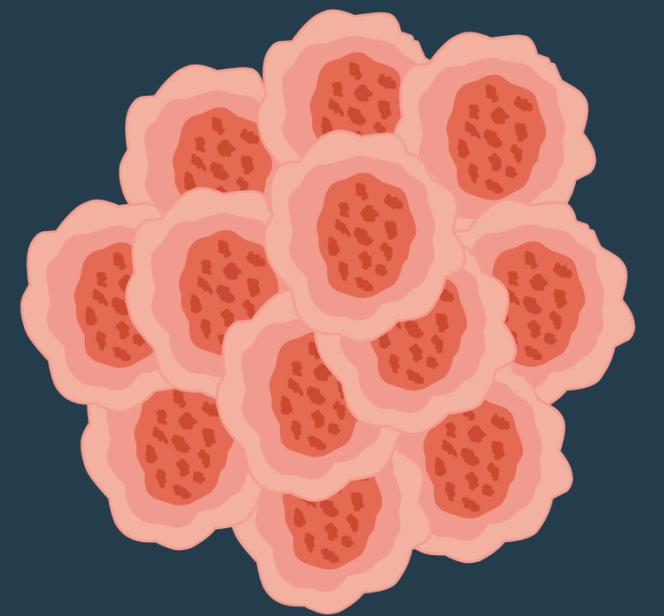
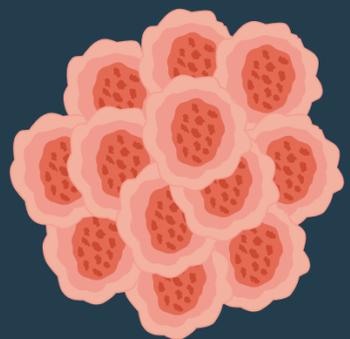
¿MUTACIONES EN CA?



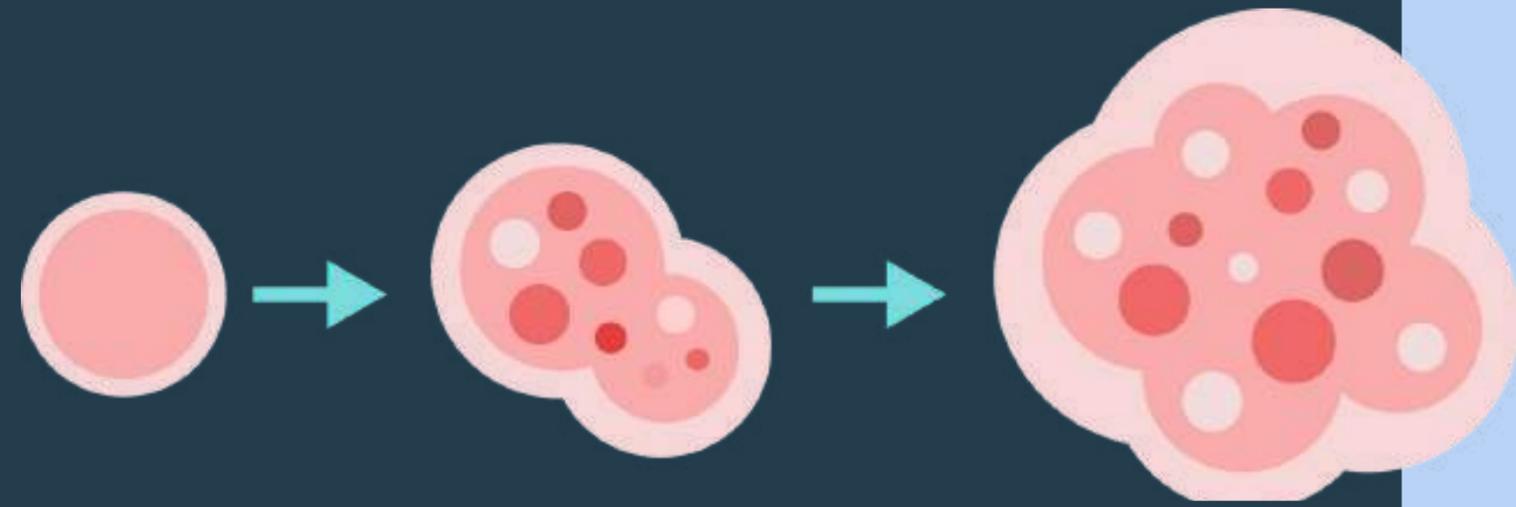
- Las mutaciones son raras en cánceres pediátricos, con tasas de sustitución de tan solo unos pocos cientos de cambios de bases por genoma.
- Los cánceres inducidos por mutágenos, como ciertos *cánceres de pulmón y melanomas*, las tasas pueden ser hasta de 500,000 cambios de bases por genoma.



**LA PROLIFERACIÓN
DESCONTROLADA ES UN
RASGO UNIVERSAL DEL
CÁNCER**

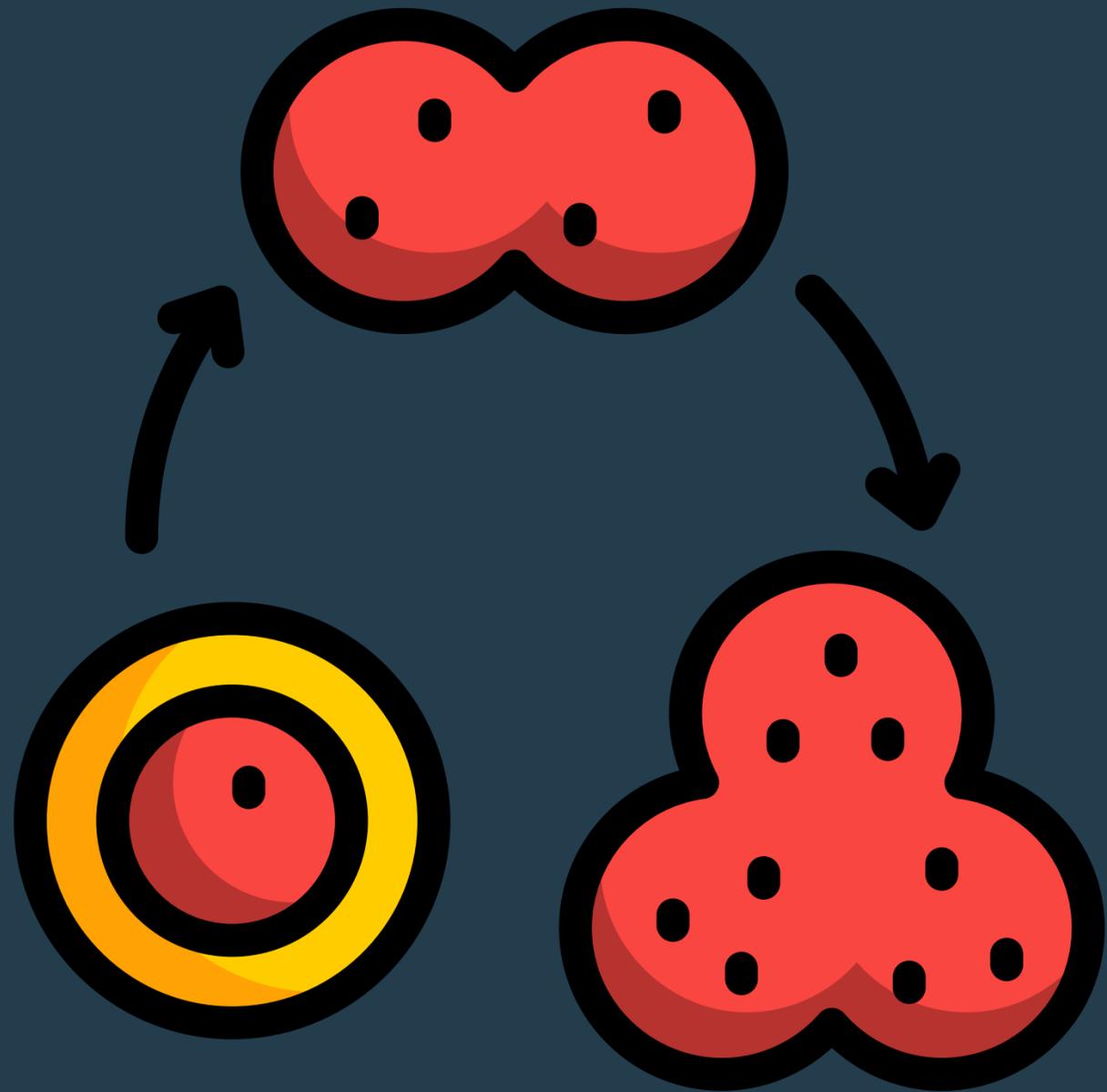


PROLIFERACIÓN CELULAR



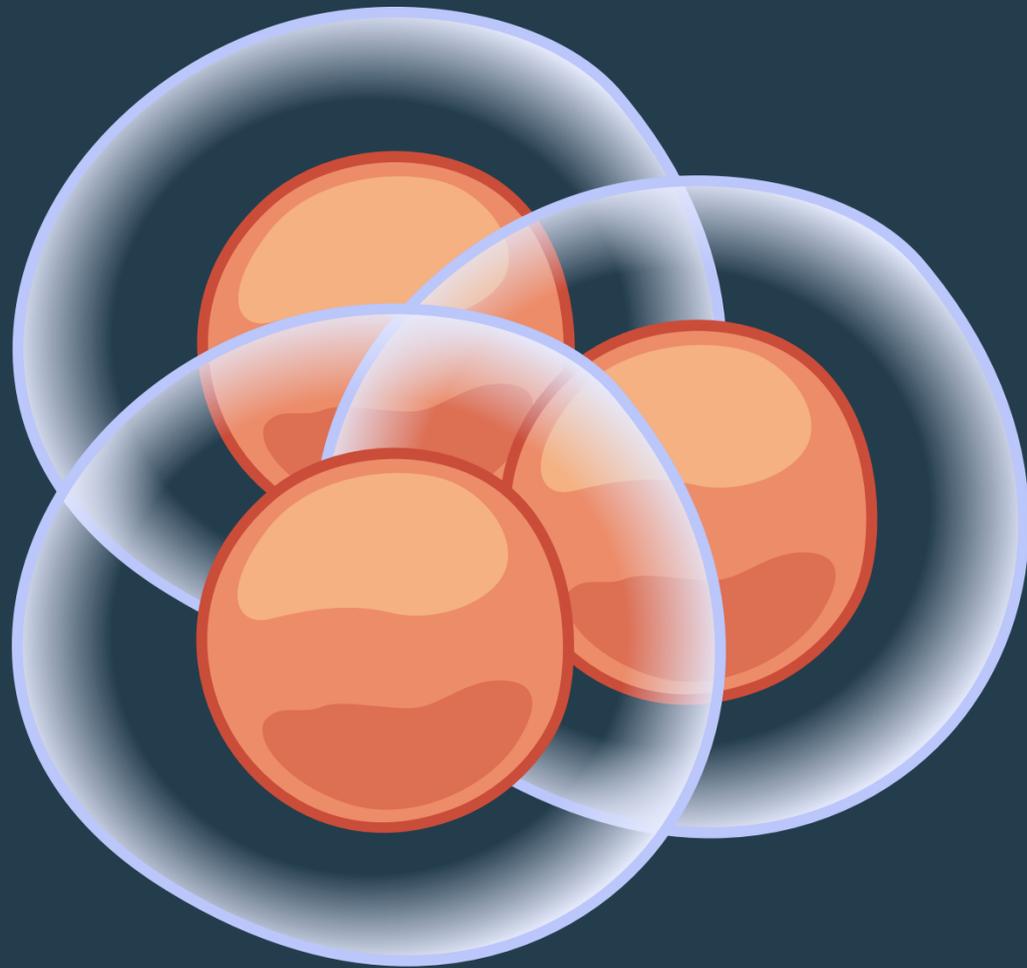
Los **factores promotores del crecimiento** son liberados de manera altamente controlada para garantizar que las células diana proliferen solo según sea necesario para repoblar un tejido.

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.

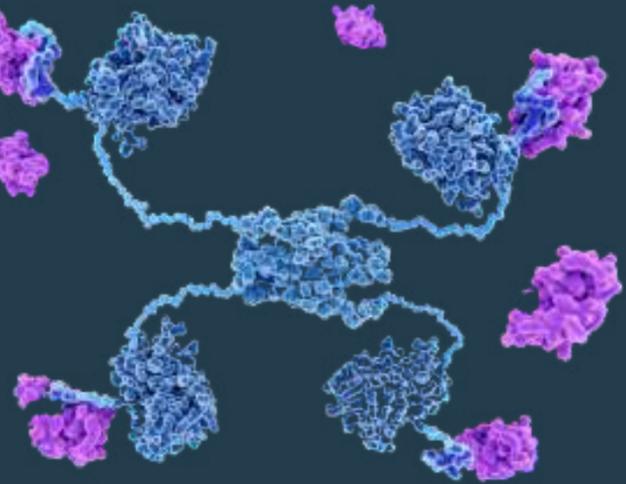
¿ENTONCES QUÉ PASA EN LAS MUTACIONES?

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

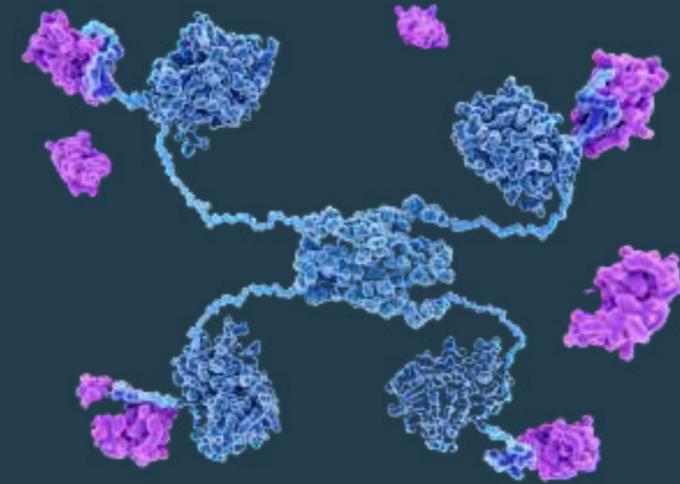
Esta vía solo es activada cuando hay un factor de crecimiento en el entorno de la célula.

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





¿P53?



GUARDIAN DEL GENOMA

¿P53?

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

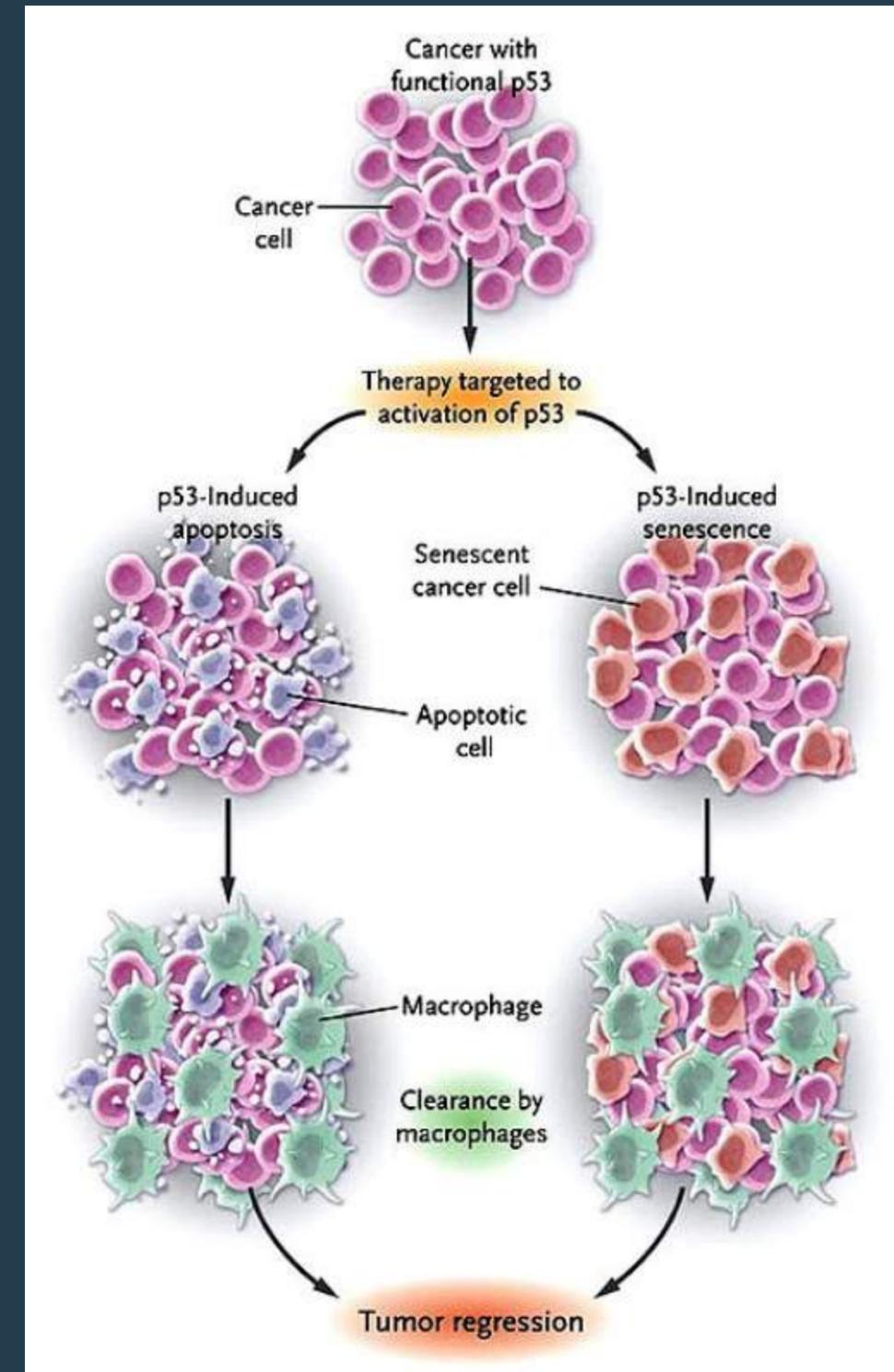
Cuando se detecta por primera vez daño del DNA en una célula, p53 es responsable de **detener el ciclo celular** antes de la fase M, lo que otorga a las enzimas de reparación el tiempo suficiente para corregir el daño antes de que prosiga el ciclo celular.

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.

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



La proliferación descontrolada inducida, 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



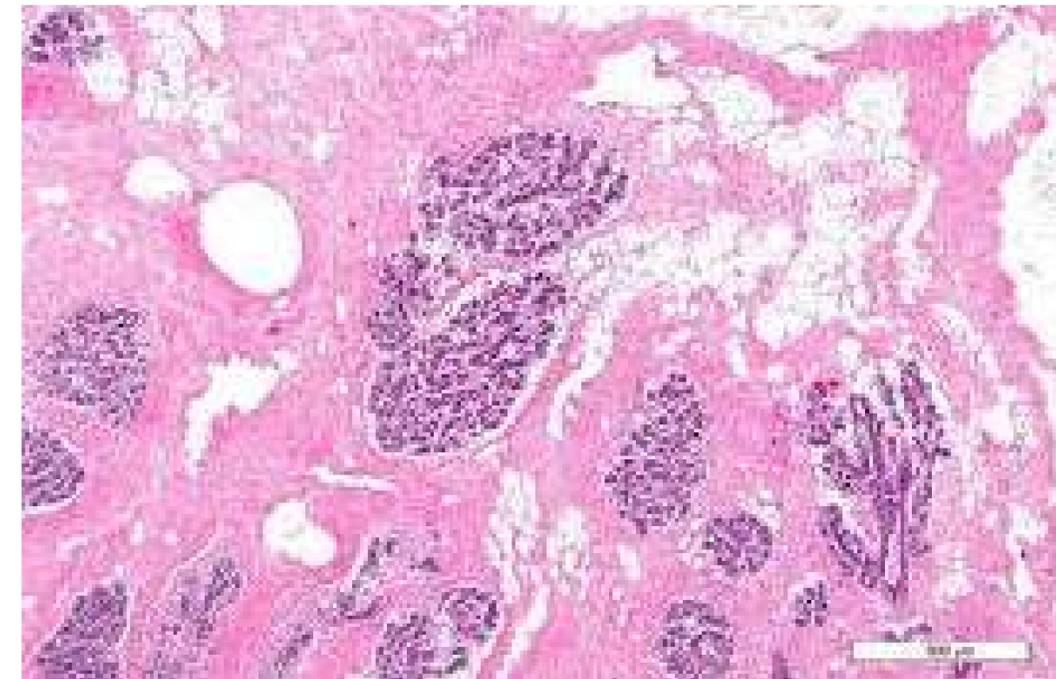
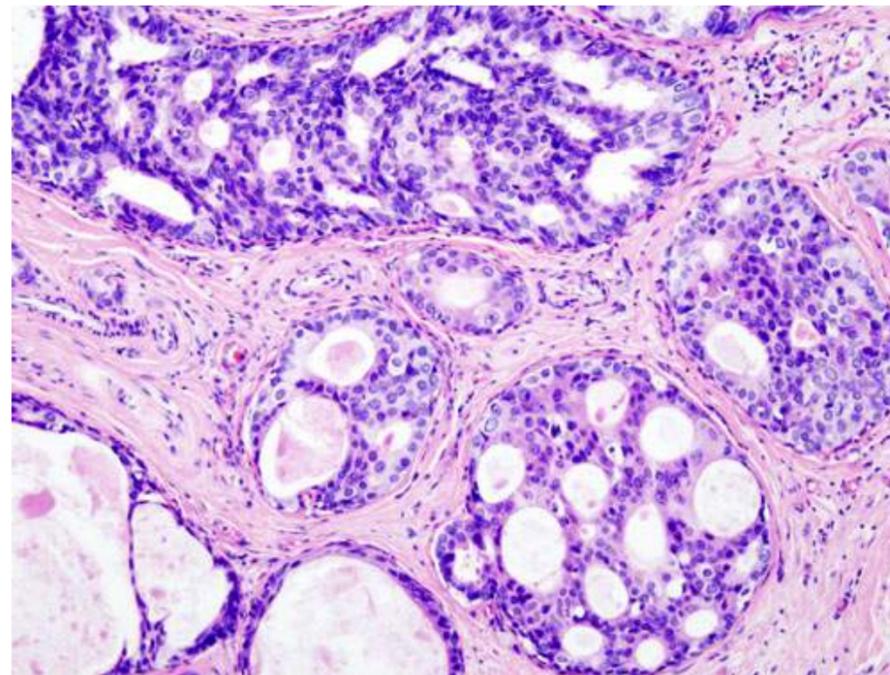
La mayoría de las células somáticas humanas producen solo una pequeña cantidad de telomerasa

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

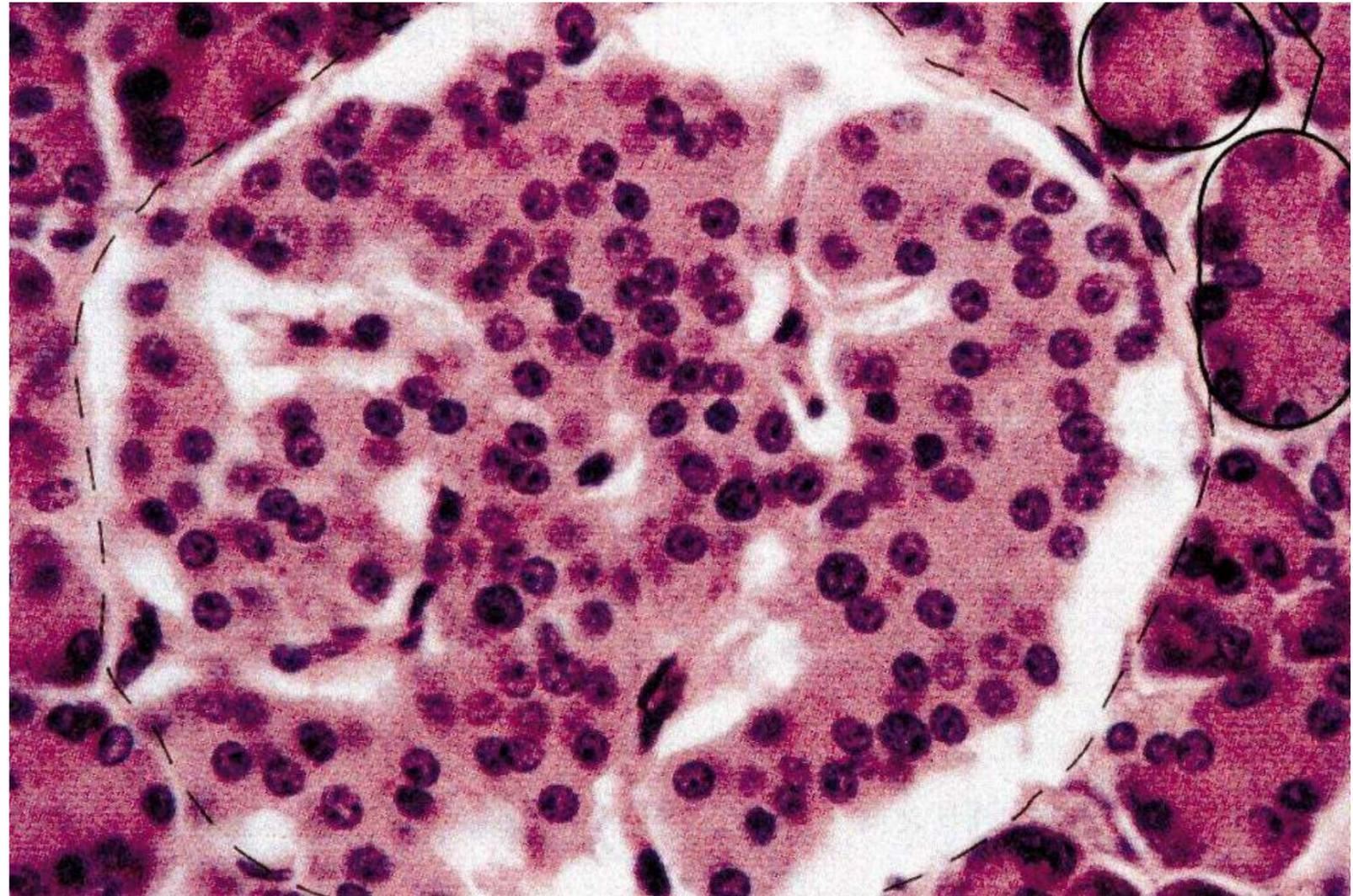
La proliferación descontrolada inducirá, finalmente, un extenso acortamiento de los telómeros, que es reconocido por la célula como una **rotura de la doble hebra** que **desencadena** detención del ciclo celular y apoptosis.

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

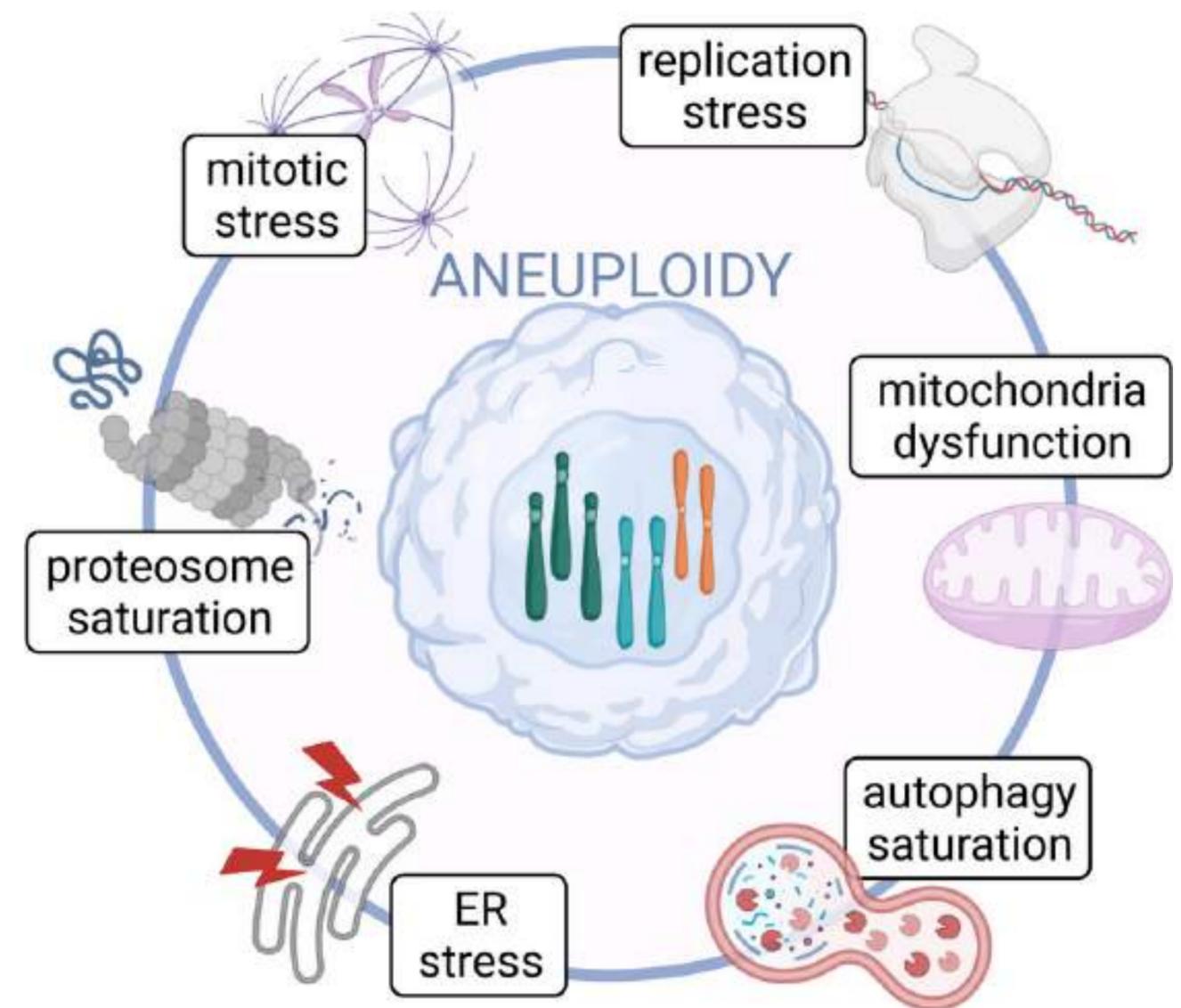
Con frecuencia, el examen **microscópico** permite distinguir las células cancerosas de las normales.



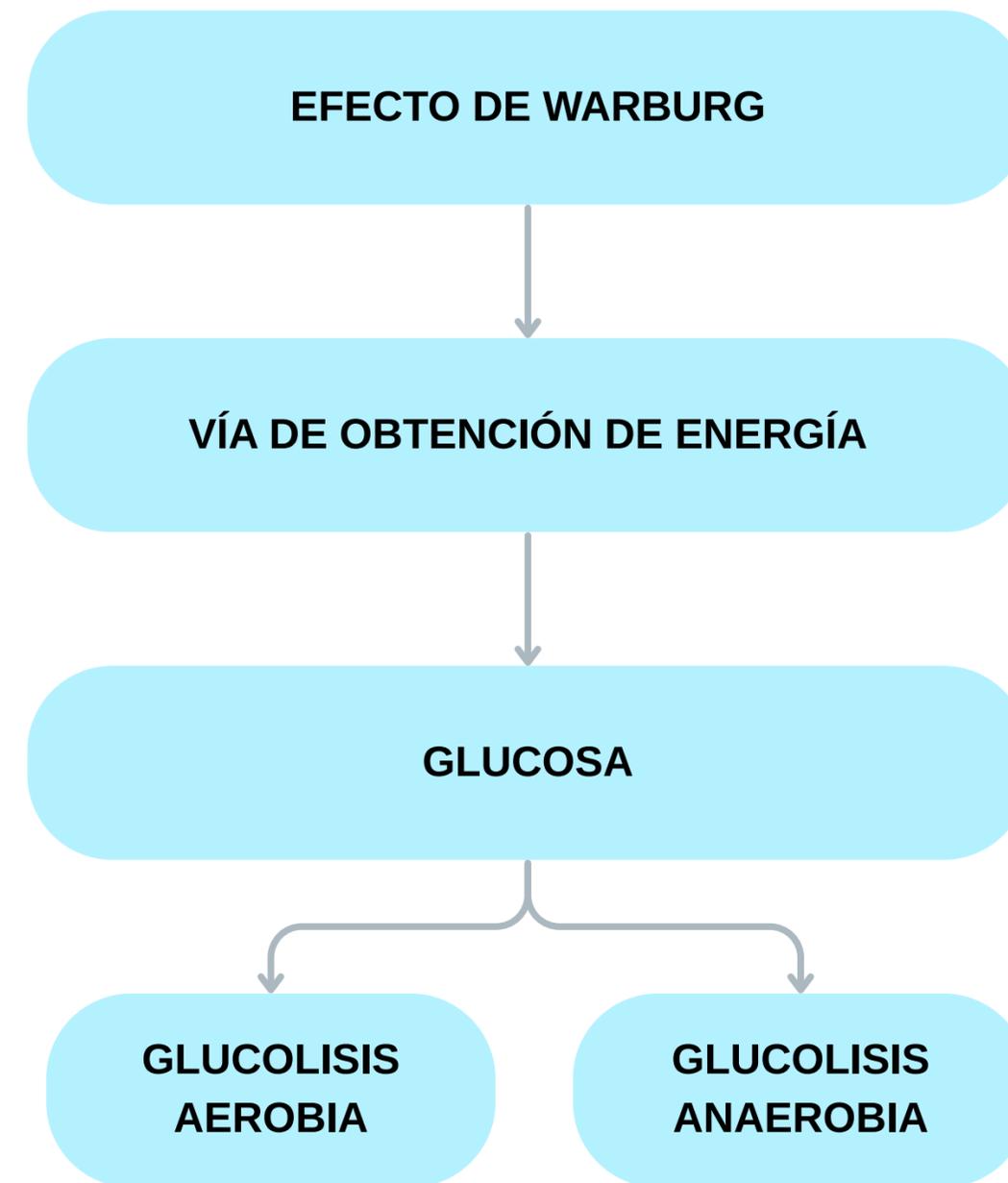
- Las células cancerosas suelen mostrar las **características** de células no cancerosas que crecen con rapidez
 - Alta **relación núcleocitoplasma**
 - Nucléolos **prominentes**
 - Mayor frecuencia de células **mitóticas**
 - Estructura **especializada** relativamente escasa

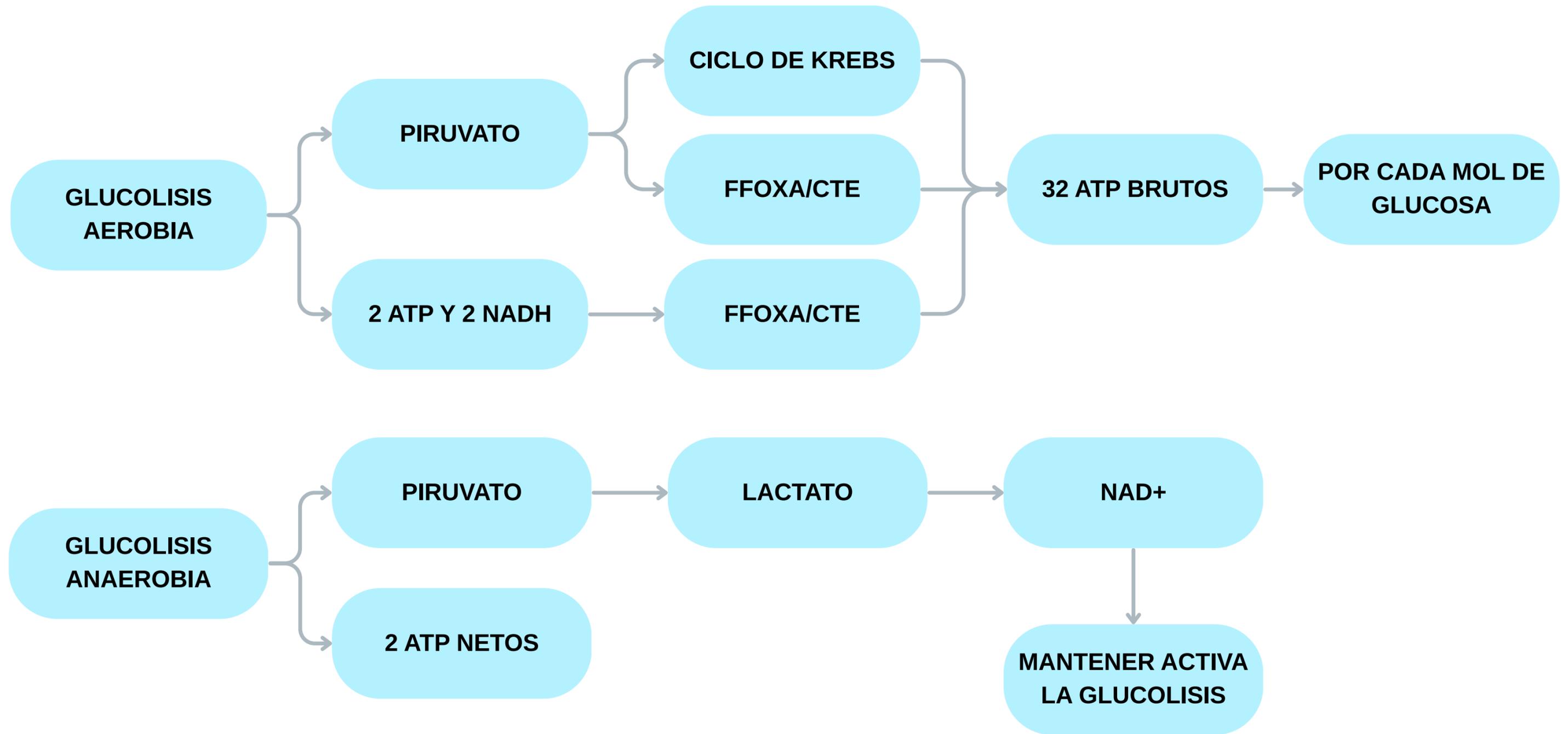


- Las células cancerosas además están alteradas en toda su **composición proteica**.
 - Las **pérdidas y las ganancias** de cromosomas **enteros o fragmentos**.
 - Los desequilibrios de composición de las partículas multiproteicas
 - Muchas proteínas permanezcan solo **parcialmente plegadas**.
 - Las 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.

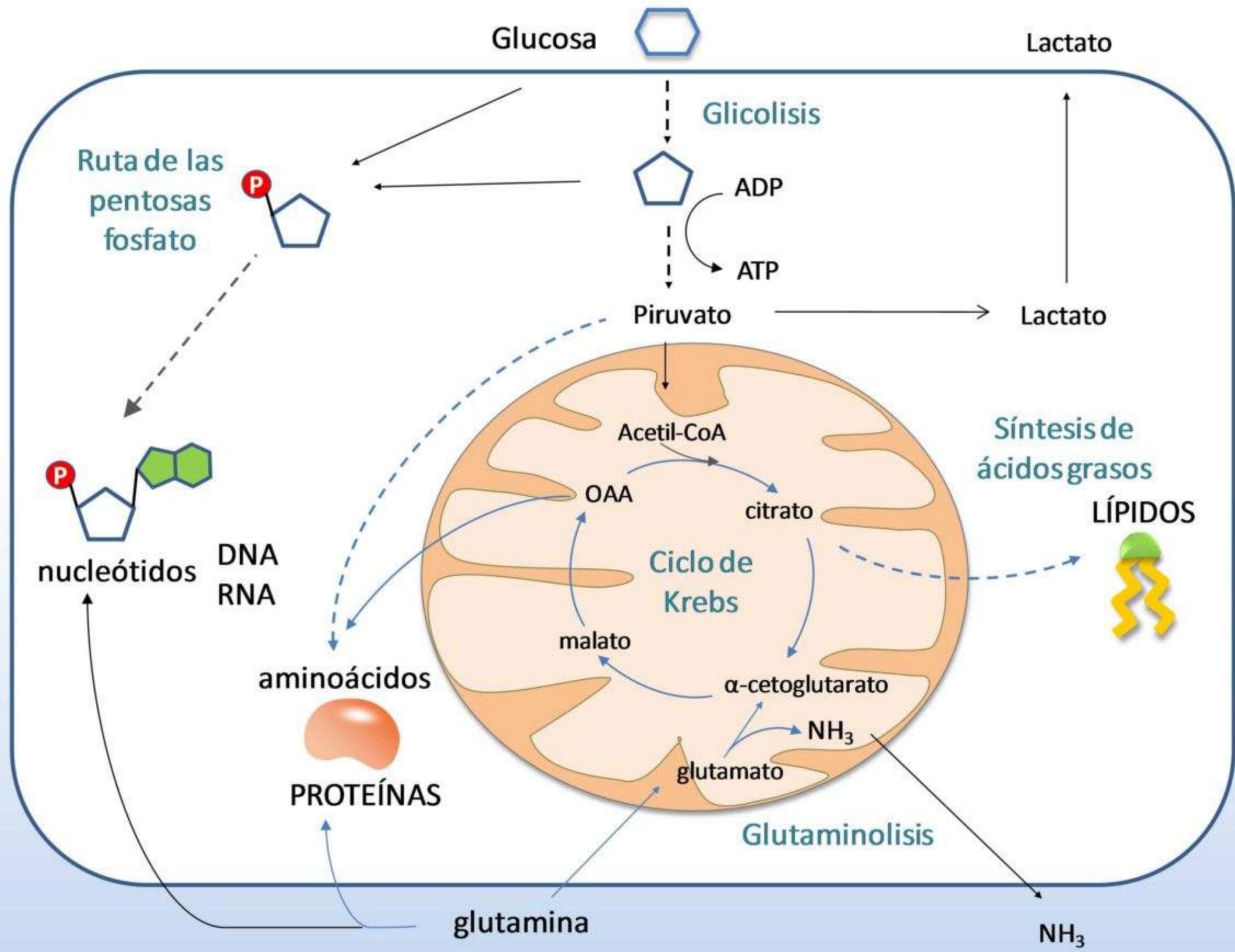


- Otra característica distintiva de las células cancerosas es su dependencia de una **vía generadora de energía** que las células normales solo utilizan en caso de privación de oxígeno.
- La mayoría de las células normales diferenciadas dependen de la **fosforilación oxidativa mitocondrial** relativamente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



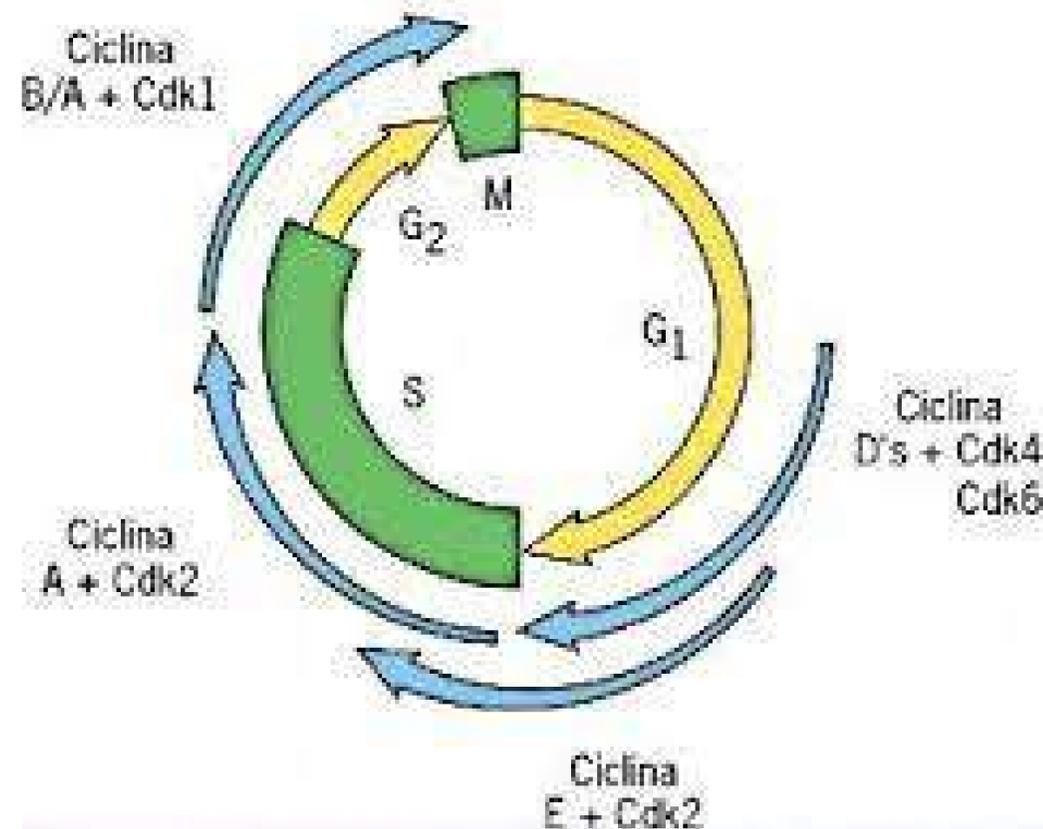


- Las células cancerosas prefieren la **glucólisis anaerobia**, incluso cuando hay oxígeno disponible.
- Esto se llama efecto **Warburg**.
 - Producen **lactato** rápidamente, que acidifica el microambiente y ayuda a evadir el sistema inmune.
 - Obtienen **energía rápido** aunque sea menos eficiente (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.

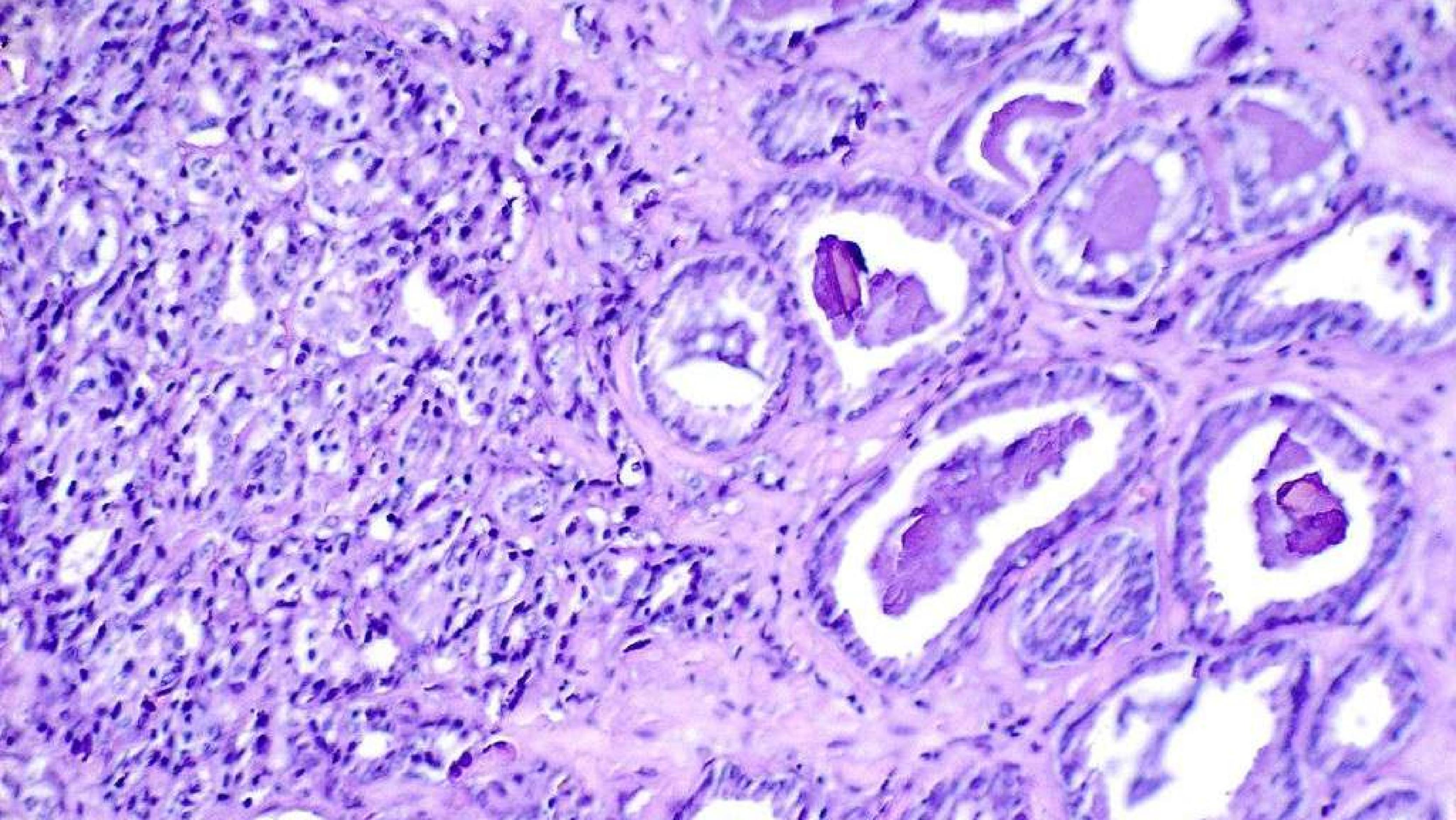


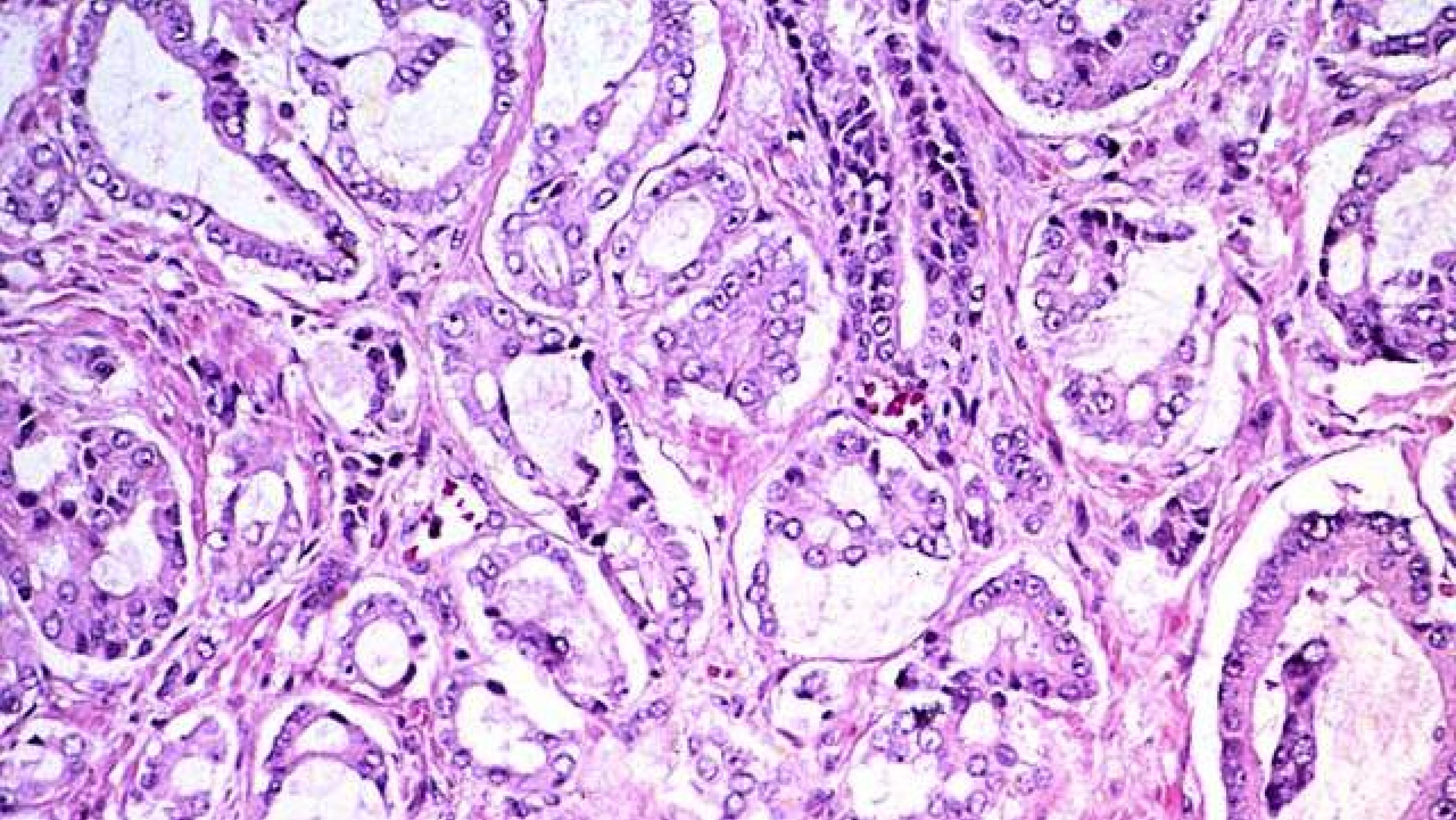
LAS CÉLULAS CANCEROSAS MUESTRAN ALTERACIÓN DE LAS INTERACCIONES INTERCELULARES PARA FORMAR ÓRGANOS HETEROGÉNEOS

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.

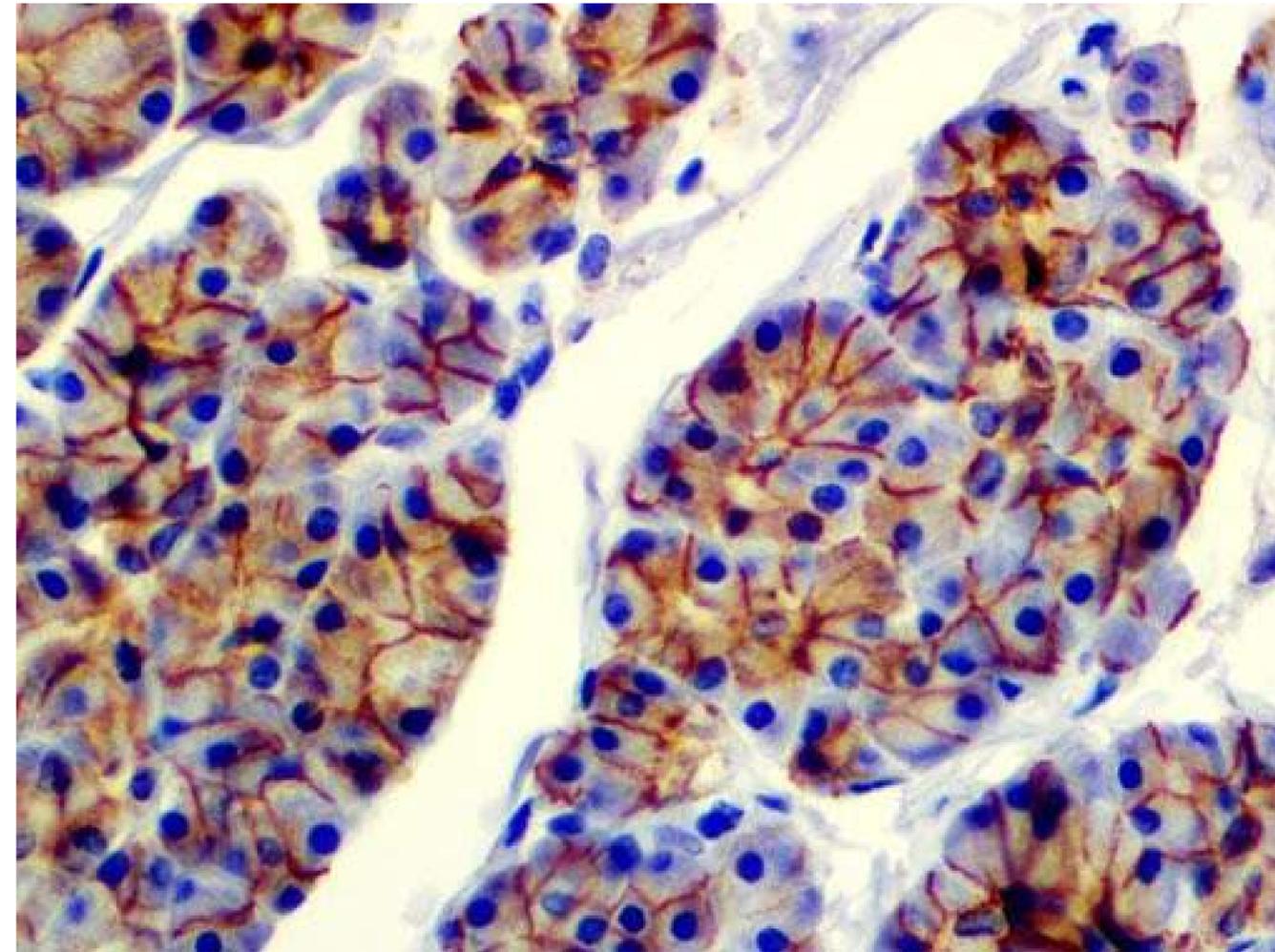


Las células precancerosas pierden esta inhibición, son menos adherentes, más redondeadas y continúan dividiéndose, formando grupos tridimensionales llamados focos tumorales.



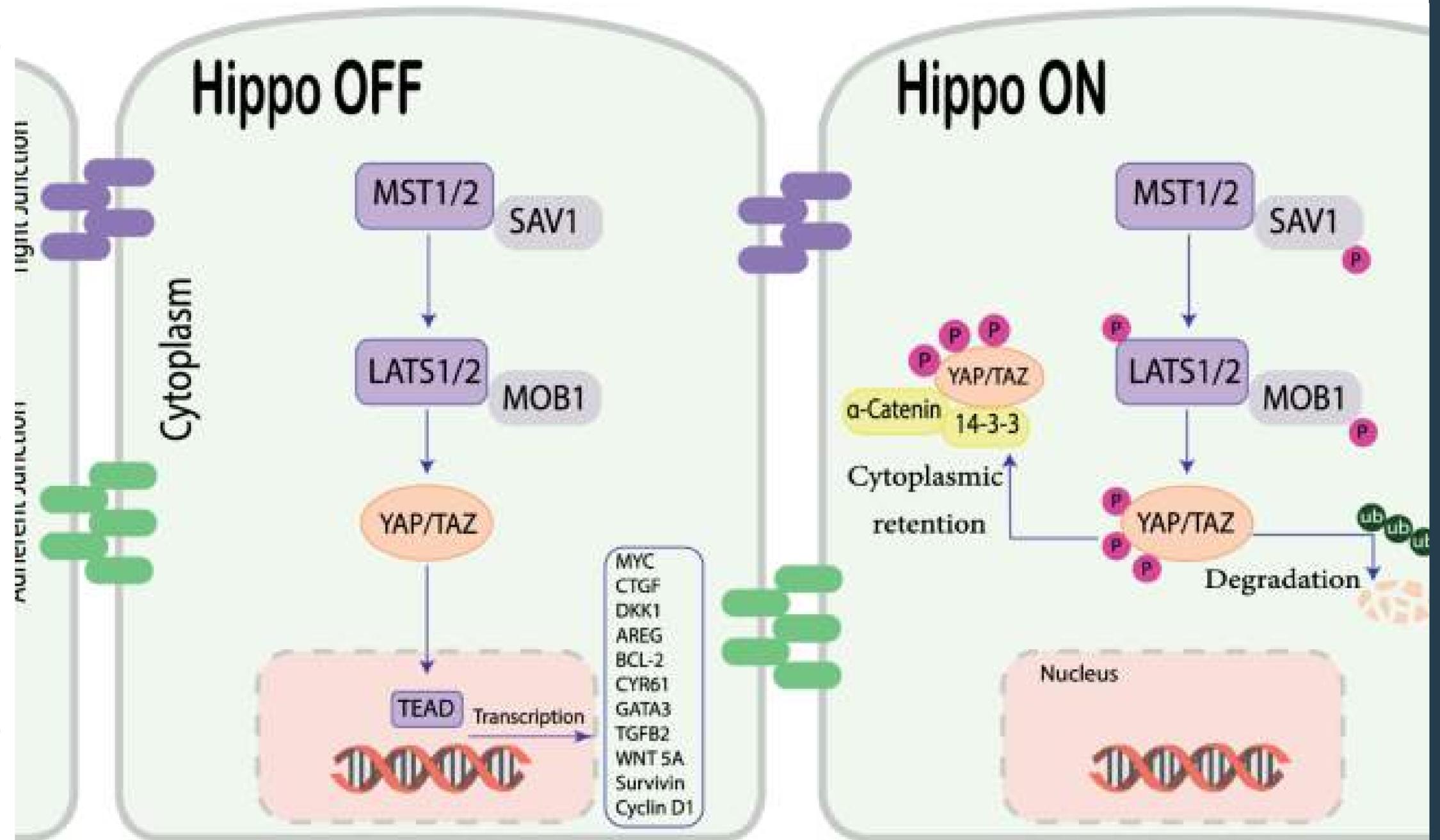


- Esta pérdida de control implica alteraciones en:
 - Moléculas de adhesión (como la E-cadherina),
 - Factores de polaridad celular
 - Reguladores del citoesqueleto de actina
 - La vía Hippo, que normalmente controla el crecimiento celular.

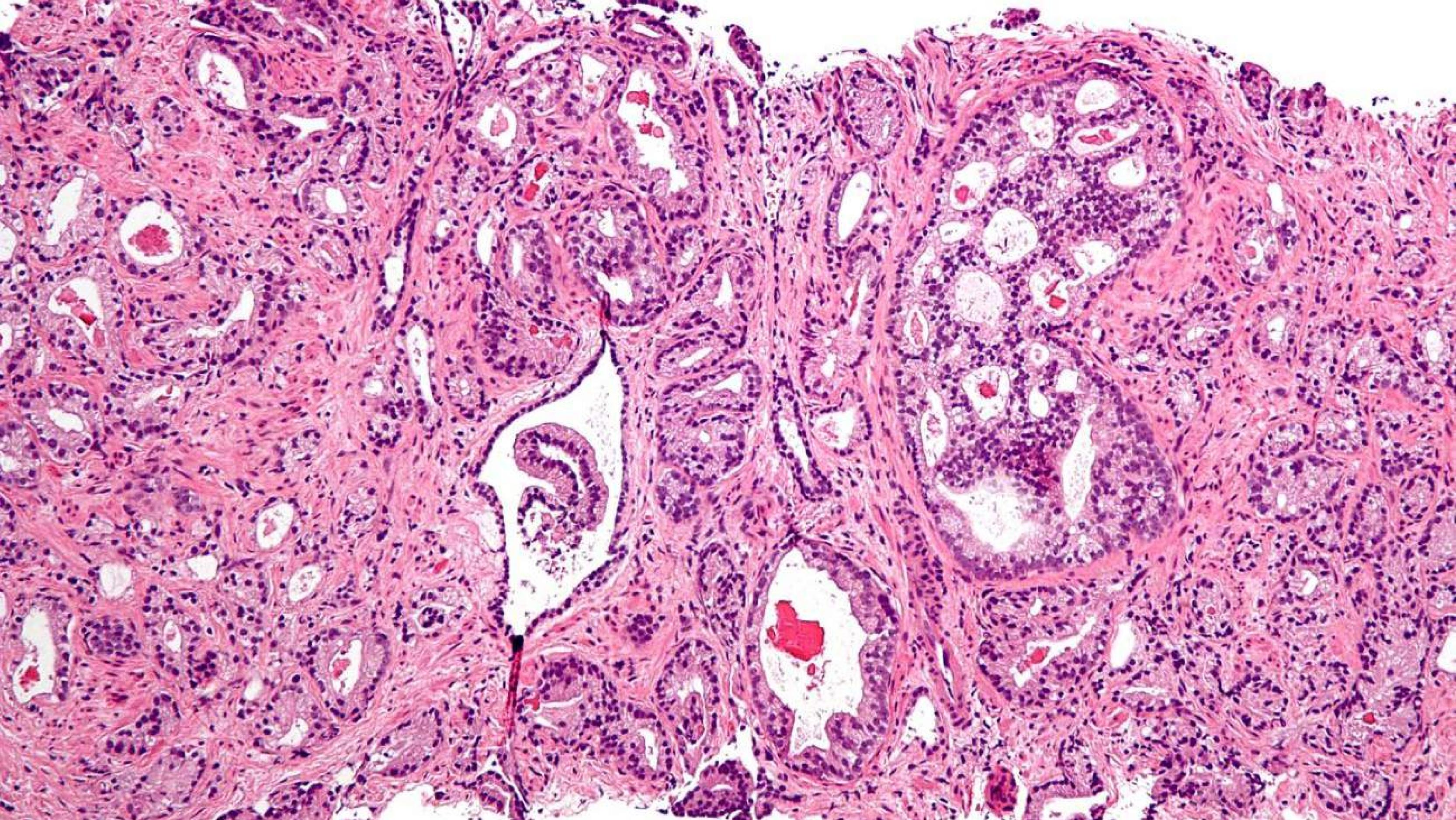


- Esta pérdida de control implica alteraciones en:

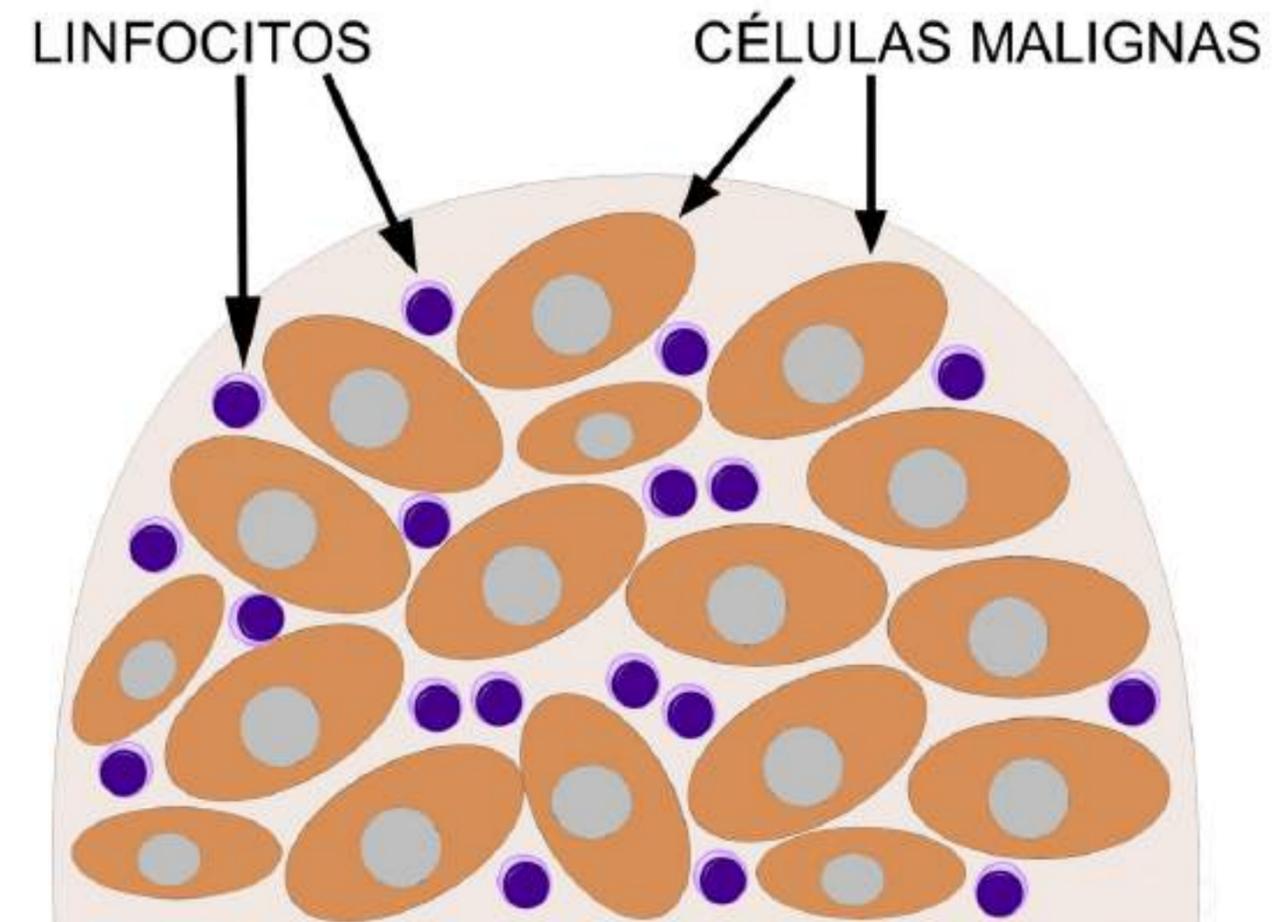
- Moléculas de adhesión (como la E-cadherina),
- Factores de polaridad celular
- Reguladores del citoesqueleto de actina
- La vía Hippo, que normalmente controla el crecimiento celular.

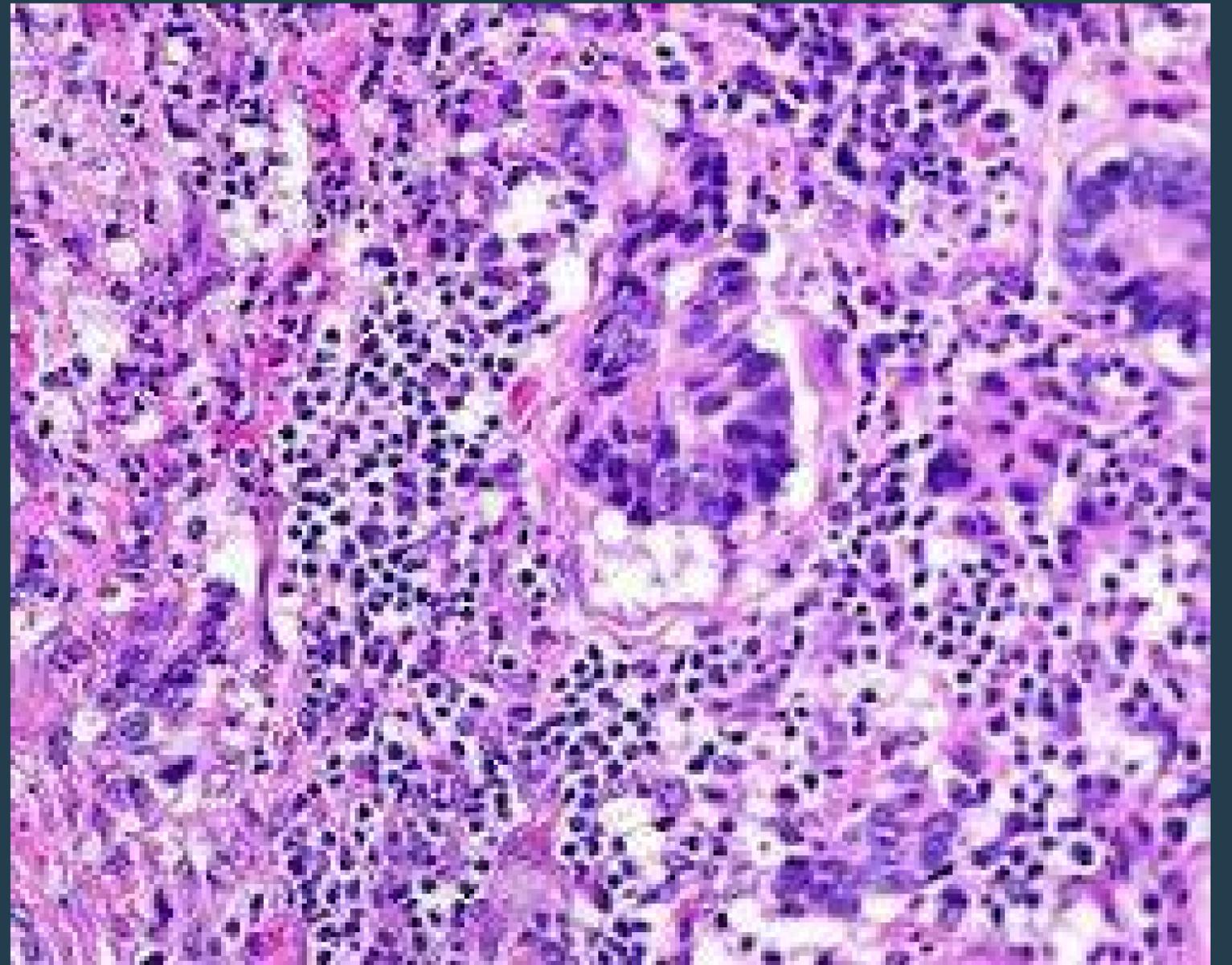
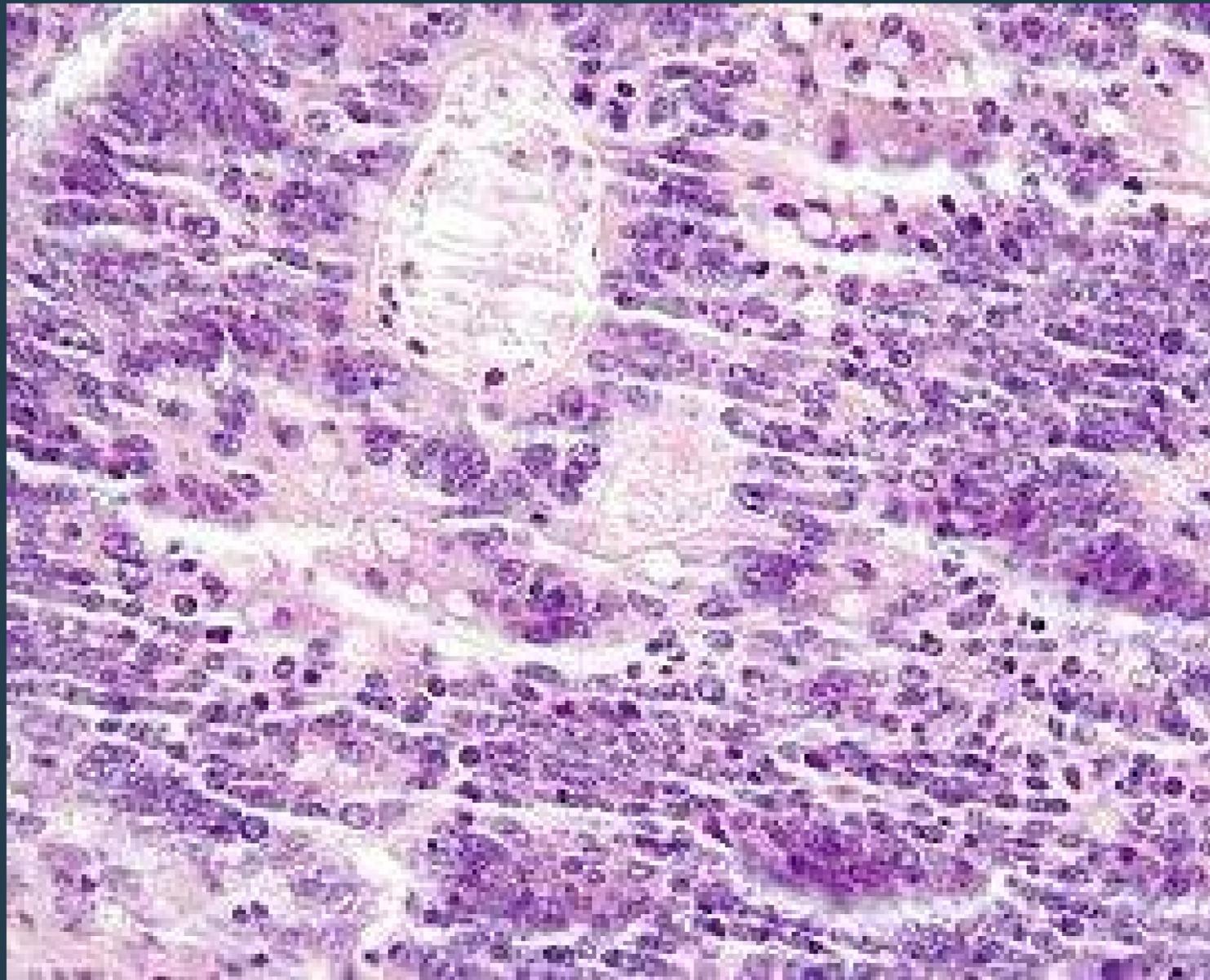


- No todos los tumores son uniformes, aunque se originen de una sola célula.
- Algunos tumores contienen un subconjunto de células llamadas células madre cancerosas, capaces de originar nuevos tumores.
- Estas células:
 - Tienen alta capacidad de replicación.
 - Generan otras células con replicación 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.



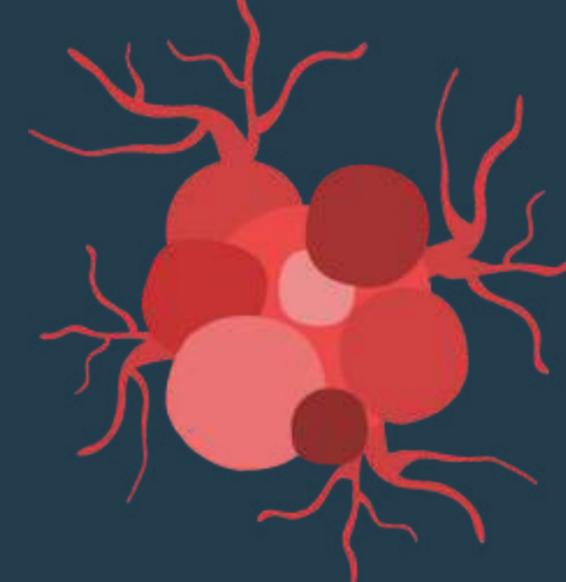
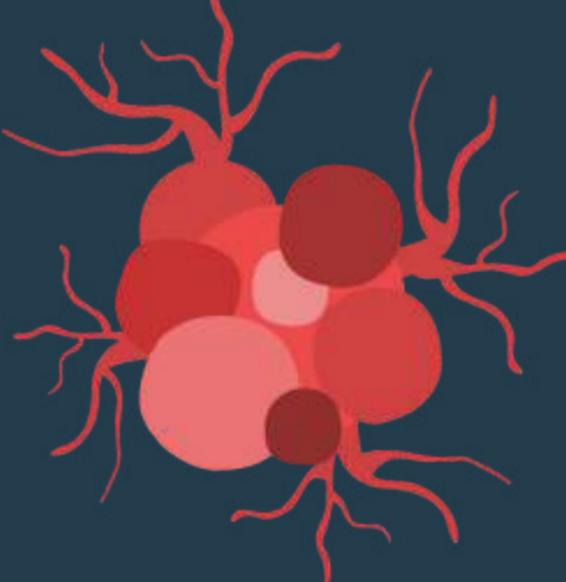
- El microambiente tumoral influye directamente en el comportamiento de las células cancerosas y madre cancerosas.
- Las células vecinas y el sistema inmunitario afectan el crecimiento del tumor.
- Linfocitos T CD8⁺ y células NK pueden infiltrarse en el tumor y destruir células cancerosas.
- Ratones 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.



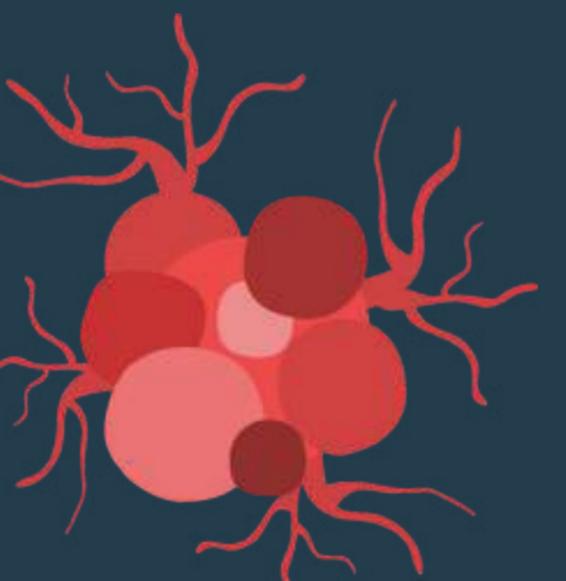


- El sistema inmune también puede favorecer el cáncer:
- En infecciones crónicas o inflamación prolongada, las células inmunitarias liberan factores de crecimiento y angiogénesis, que estimulan el crecimiento y diseminación tumoral.
- Ejemplos:
 - *Helicobacter pylori* → Cáncer gástrico.
 - Enfermedad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

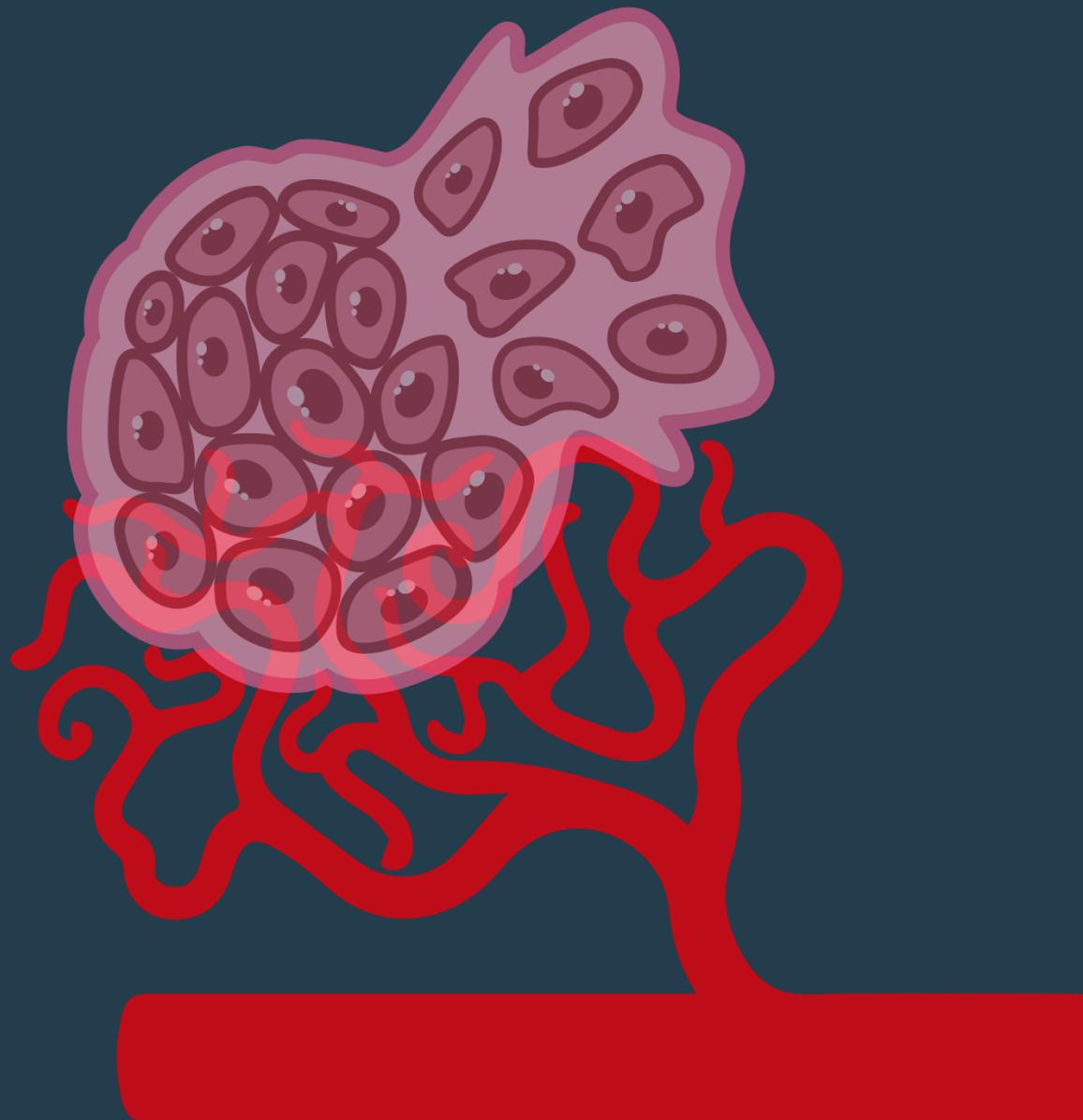




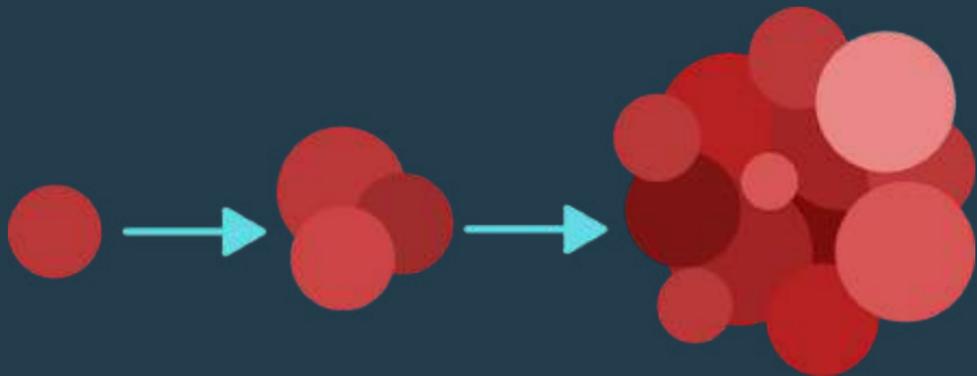
**EL CRECIMIENTO DEL
TUMOR REQUIERE LA
FORMACIÓN DE NUEVOS
VASOS SANGUÍNEOS**



ANGIOGÉNESIS EN EL CRECIMIENTO TUMORAL



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



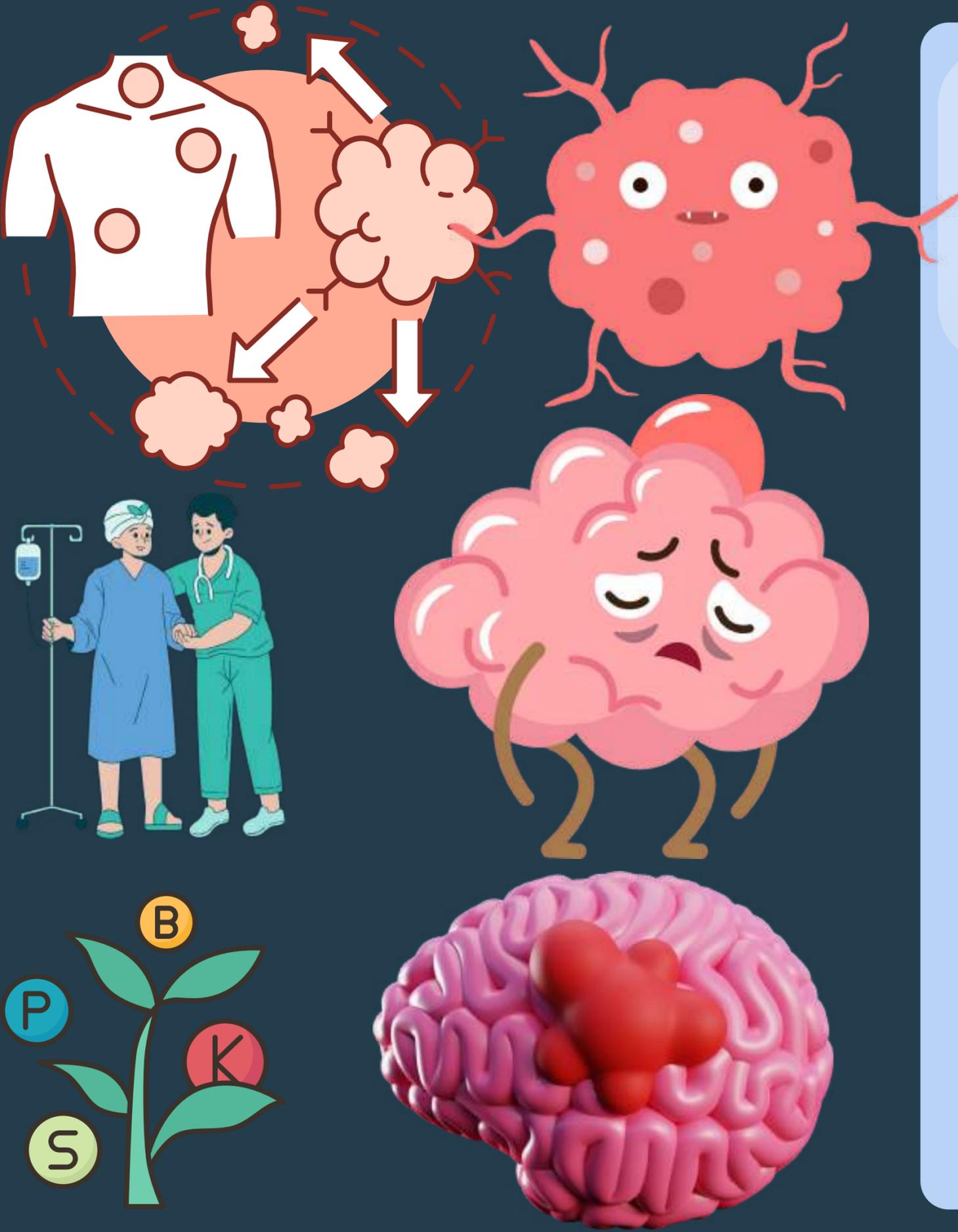
¿POR QUÉ ES NECESARIA LA ANGIOGÉNESIS?

- 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:

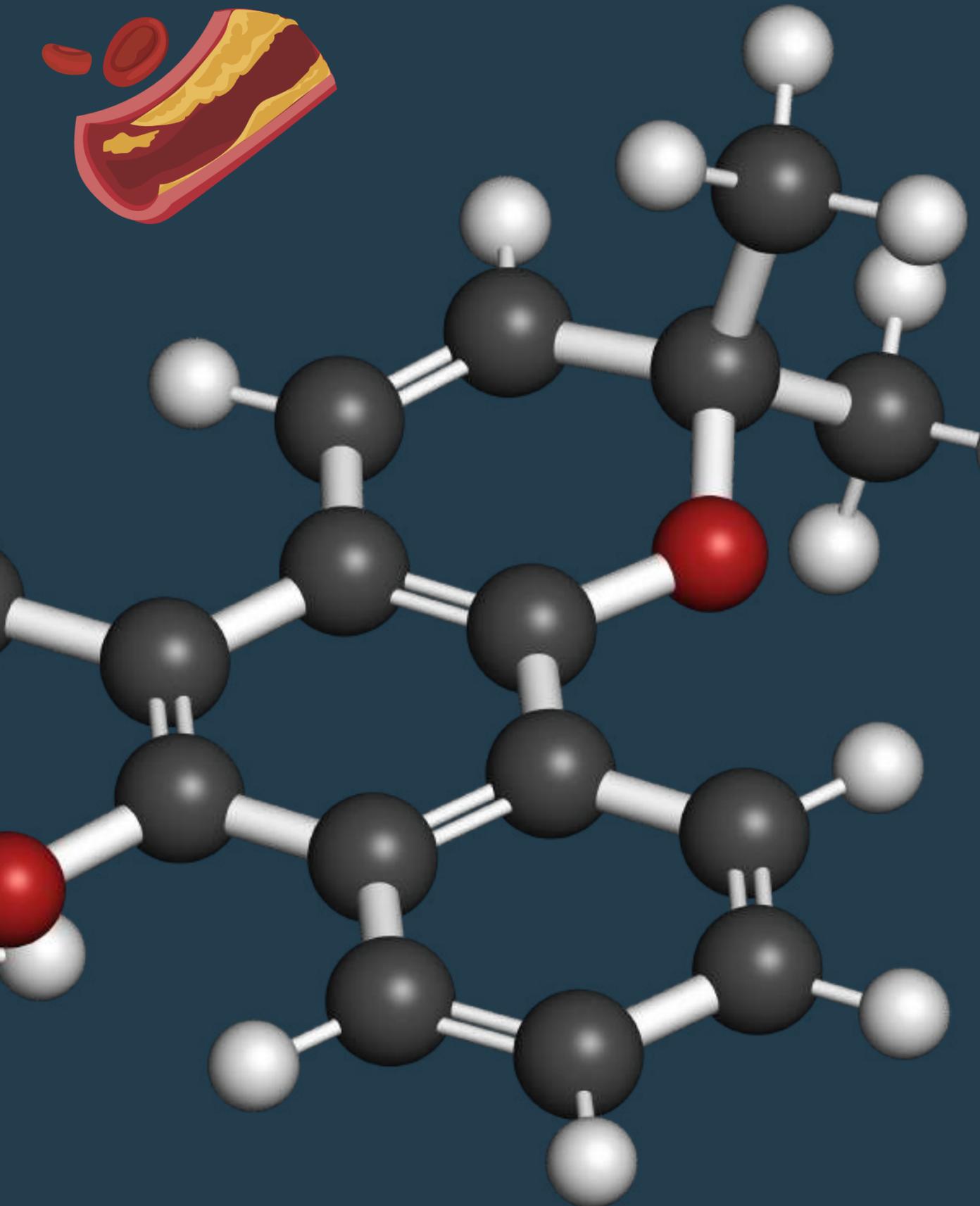
- Degradación de la membrana basal del capilar.
- Migración de células endoteliales hacia el tumor.
- División celular y creación de nueva membrana basal.

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)

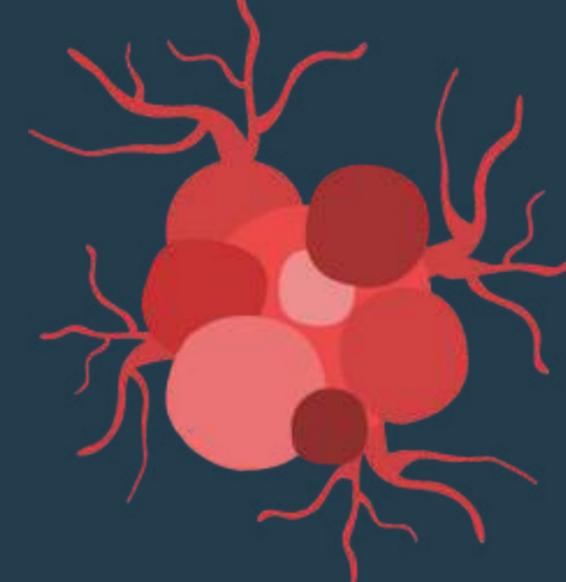
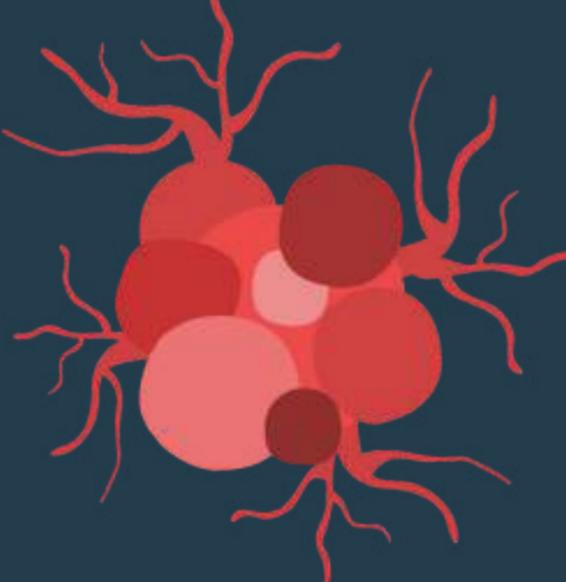


ROL DEL VEGF

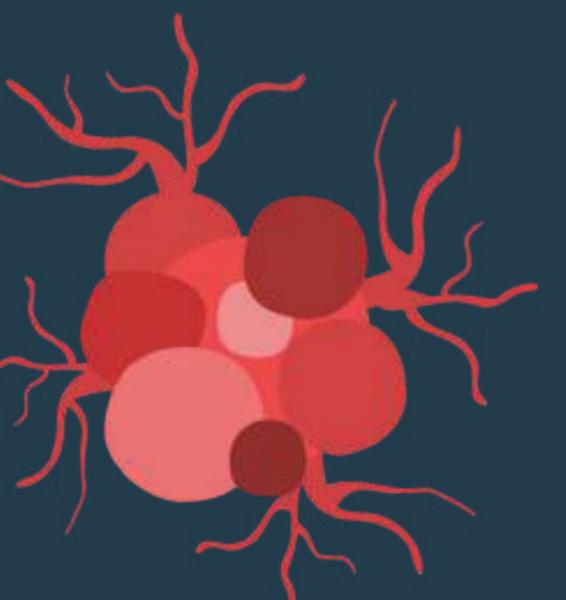
- Se une a receptores tirosina-quinasas.

Regula:

- Supervivencia y crecimiento de células endoteliales.
- Migración celular.
- Permeabilidad vascular.
- Estimula el crecimiento tumoral y facilita metástasis.



**LA INVASIÓN Y LAS
METÁSTASIS SON ETAPAS
TARDIAS DE LA
TUMORIGENESIS**





- La mayoría de los tumores surgen con frecuencia, especialmente en adultos mayores.
- Muchos son tumores benignos, pequeños y localizados.
- Solo un subconjunto progresa a la etapa maligna, caracterizada por invasión y metástasis.

TUMORES BENIGNOS



- Son tumores localizados, encapsulados y no invasivos.
- Sus células se parecen a las normales.
- Ejemplo: verrugas (tumores benignos de piel).

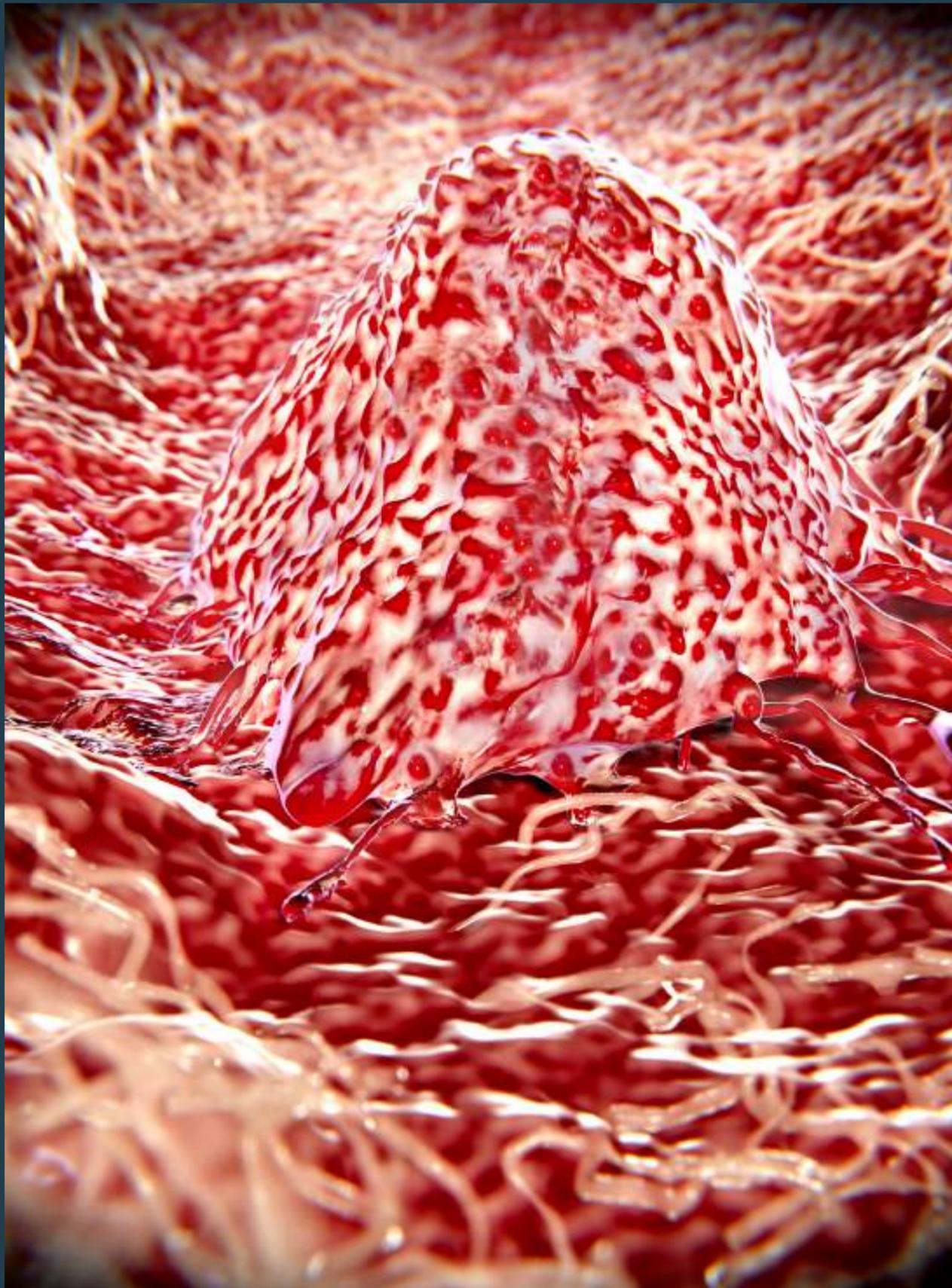
Problemas si:

- Producen hormonas en exceso (ej. acromegalia).
- Ocupan espacio y afectan funciones normales.

TUMORES MALIGNO



- Se caracterizan por su capacidad de invadir y diseminarse.
- Rompen la barreras de tejido normal (como la membrana basal)
- Sue evolución incluye:
 1. Perdida de adhesión celular
 2. Migración e invasión de tejidos vecinos
 3. Formación de metástasis a distancia
- Inicialmente pueden estar encapsulados como en ovarios y mamas.



METASTASIS: DEFINICIÓN Y PROCESO

- Es la diseminación de células tumorales desde el tumor primario a sitios distantes, donde forman nuevos tumores.

Células cancerosas:

- Abandonan al tumor primario
- Degradan la membrana basal
- Migran por la matriz extracelular
- Entran a vasos sanguíneos (intravasación)
- circulan por la sangre como CTCs (células tumorales circundantes)



FORMACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer surge por mutaciones somáticas.



Células afectadas proliferan cuando sus vecinas no pueden.



Las mutaciones pueden ser causa y consecuencia del cáncer



EVOLUCIÓN DARWINIANA DEL CÁNCER

Progresión tumoral =
evolución de clones celulares.

Mutaciones aleatorias + selección
de células con ventajas.

Se seleccionan células con mayor
proliferación o evasión del sistema inmune

MUTACIONES EN EL CÁNCER

Miles de mutaciones en tumores, pero pocas son funcionales.

Mutaciones oncogénicas: impulsan el crecimiento tumoral.

Objetivo de la oncología: identificar mutaciones clave

CAUSAS DE MUTACIONES

AMBIENTE

carcinógenos que
dañan el ADN.

GENÉTICA

mutaciones
hereditarias o
somáticas que
alteran la
reparación
ADN. del

CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Inducen mutaciones por daño directo al ADN o errores de reparación.

Correlación entre capacidad mutagénica y capacidad cancerígena.

CARCINÓGENOS DE ACCIÓN DIRECTA

Compuestos altamente reactivos.

Modifican bases del ADN y causan errores en la replicación.

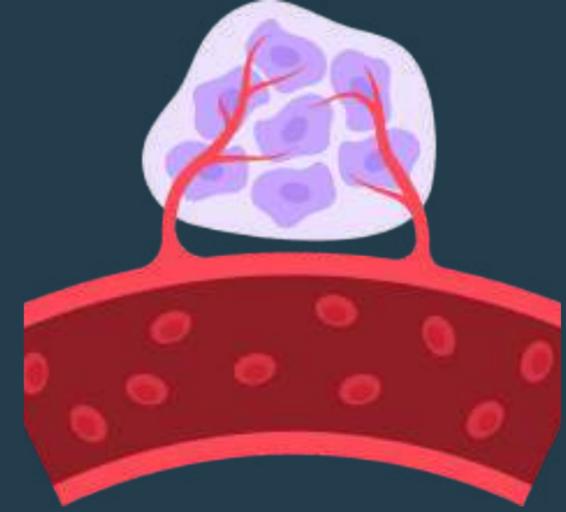
Ejemplos: EMS, DMS, mostazas nitrogenadas.

CARCINÓGENOS DE ACCIÓN INDIRECTA

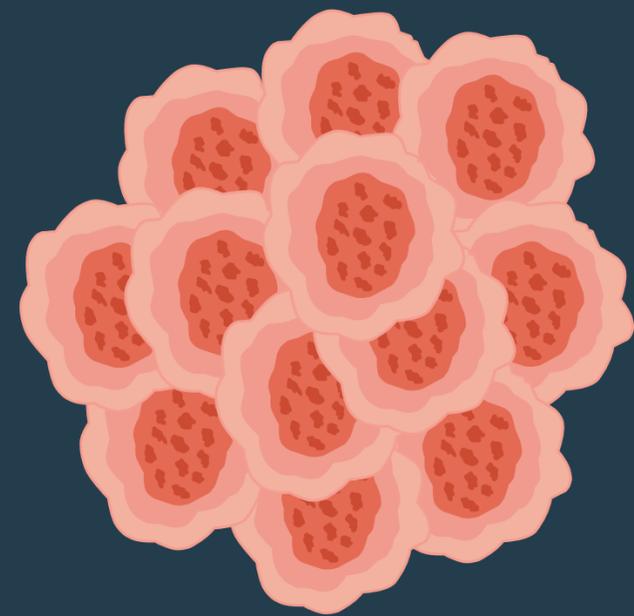
Inicialmente inactivos →
activados por citocromo P-450.

Conversión en compuestos
mutagénicos.

Aumentan reactividad y capacidad de
dañar el ADN.



**ALGUNOS CARCINOGENOS HAN
SIDO VINCULADOS CON
CANCERES ESPECIFICOS**



UN POCO DE BIOETICA

La **prueba clásica** para un carcinógeno consiste en **pintar de manera reiterada** una sustancia de prueba en el dorso de un ratón y **observar la aparición de tumores** locales o sistemáticos en el animal

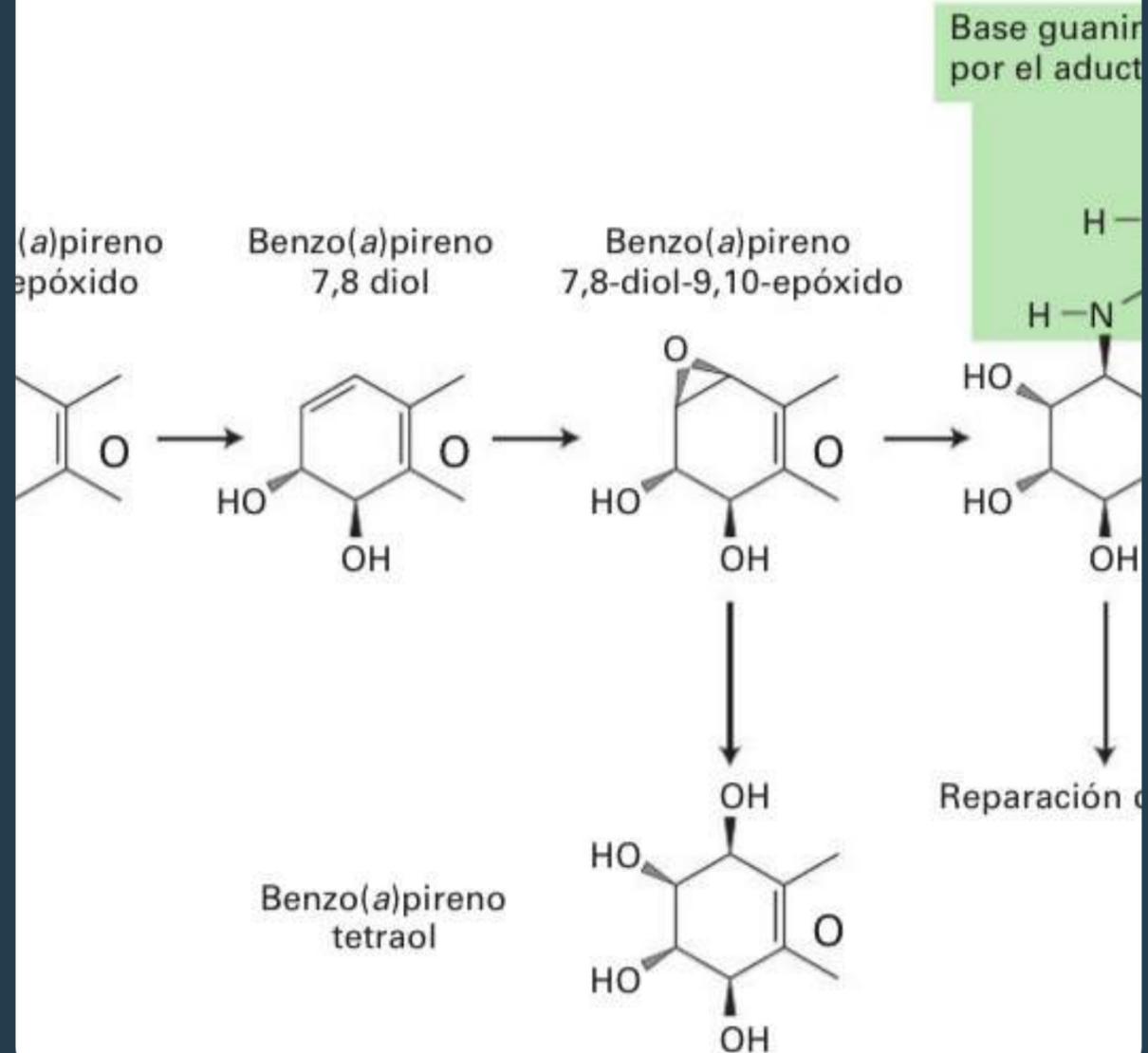


¿HISTORIA?

En **1933**, los científicos británicos **Ernest Kennaway** y sus colegas en el Imperial Cancer Research Fund de Londres lograron aislar y purificar **benzo[a]pireno** del alquitrán de hulla

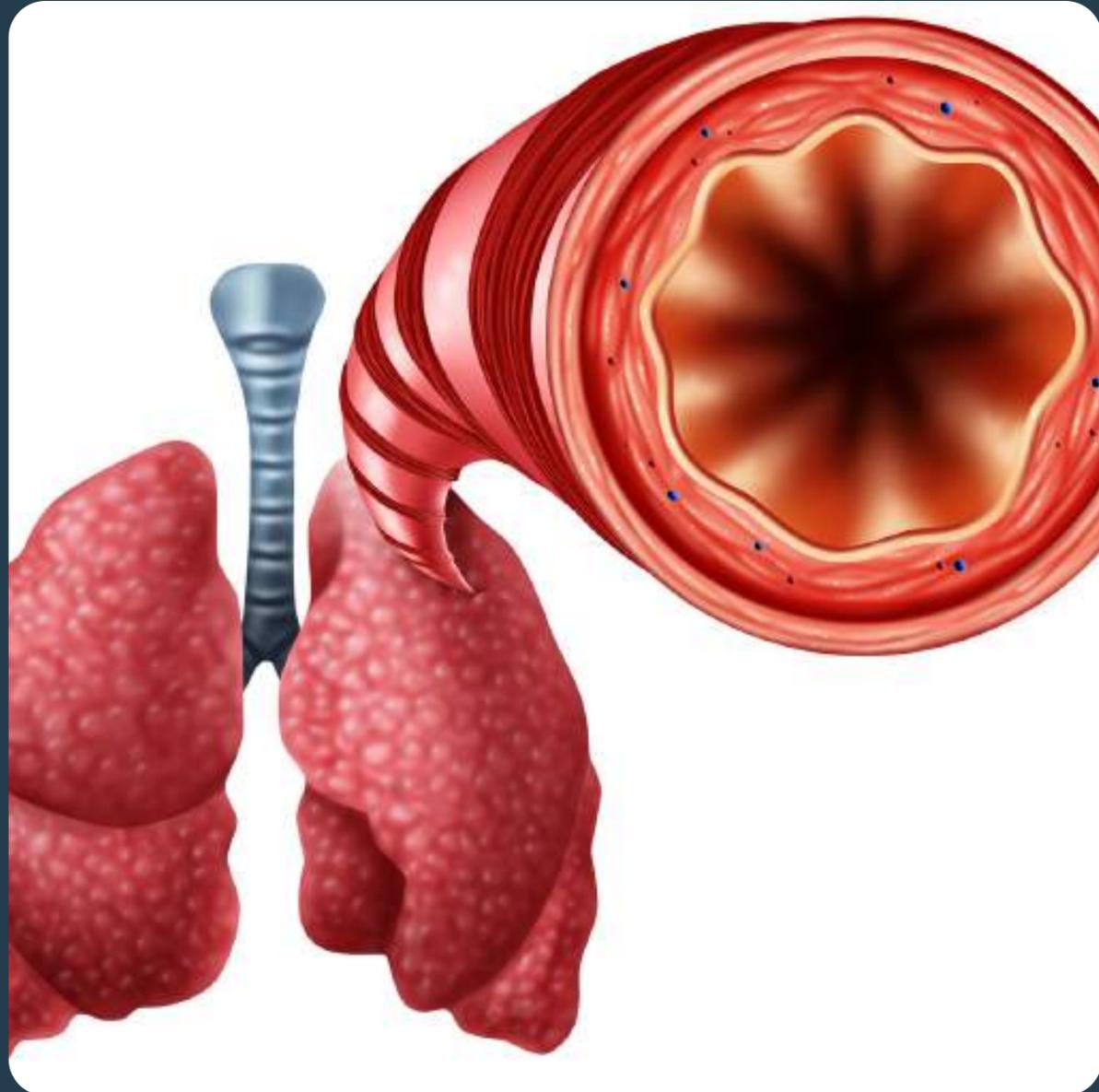


TABACO



La sustancia química **benzo(a)pireno**, hallada en el humo del cigarrillo, así como en el alquitrán de hulla, sufre una **activación metabólica** por el **citocromo o-450 en los pulmones** para formar un **mutageno** que causa conversión de bases : **Citosina** © a **adenina** (A), una mutación de transgresión

BENZO(A)PIRENO



Cuando se aplica a células epiteliales bronquiales cultivadas, el benzo(a)pireno deja una huella específica en el DNA de las células cancerosas de grandes fumadores.

Se sabe que el humo del cigarrillo contiene más de 60 carcinógenos diferentes y que las manifestaciones del cáncer son variables

RADIACION

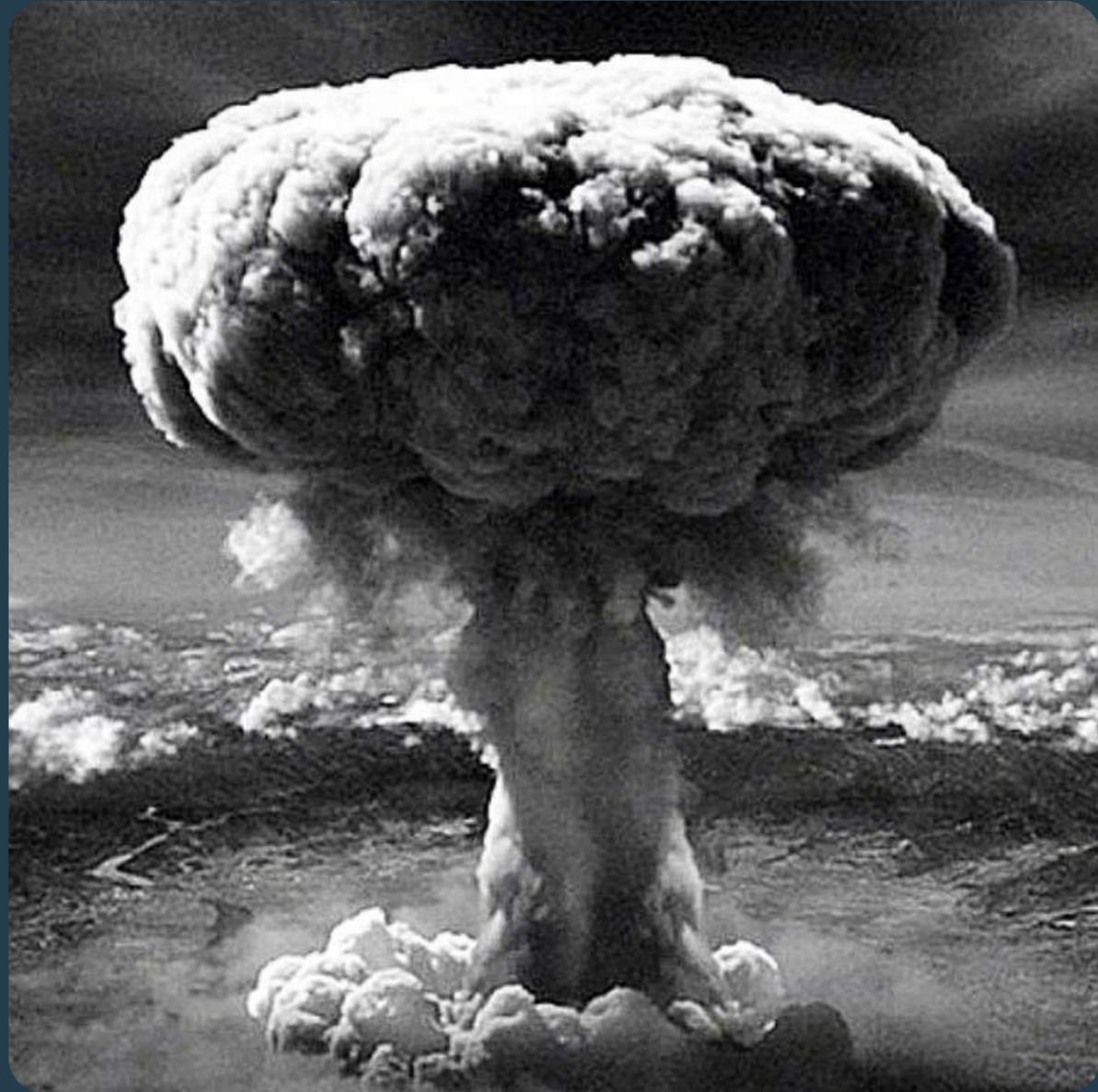
Además de los mutagenos químicos, la **radiación electromagnética** de suficiente energía para **dañar al DNA** también es carcinógeno. Los **rayos X y gamma** pertenecen a una Categoría de radiacion conocida como **Ionizante** (contiene suficiente energía para separar los electrones de los átomos lo que genera iones) Cuando este impacta al DNA llega a **romper una de sus hebras**



UN POCO DE BIOETICA ¿OTRA VEZ?

La conexión entre radiación ionizante y cáncer se estableció por primera vez debido a la alta incidencia de cáncer bucal de las “chicas del radio” que trabajaban en fábricas de relojes e ingerían el radio al **lamer los pinceles** usados para pintar las esferas luminosas





¿ 3RA VEZ HABLANDO DE BIOETICA?

La relación causal se confirmó a partir de un estudio a gran escala de sobrevivientes de la bomba atómica que mostraron tener una incidencia de cáncer principalmente **leucemia**.

Como la reparación de daños del DNA suele ser proclive a errores, la **radiación Ionizante causa un espectro muy amplio de mutaciones**

UN POCO DE BIOETICA

La **prueba clásica** para un carcinógeno consiste en **pintar de manera reiterada** una sustancia de prueba en el dorso de un ratón y **observar la aparición de tumores** locales o sistemáticos en el animal



CUADRO 25-1 • Algunas enfermedades y cánceres hereditarios asociados con defectos de la reparación del DNA

Enfermedad	Sistema de reparación de DNA afectado	Sensibilidad	Propensión al cáncer	Síntomas
Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis	Reparación de errores de apareamiento del DNA	Irradiación UV, mutágenos químicos	Colon, ovarios	Aparición temprana de tumores
Xerodermia pigmentosa	Reparación por escisión de nucleótidos	Irradiación UV, mutaciones puntuales	Carcinomas de piel, melanomas	Fotosensibilidad cutánea y ocular, queratosis
Síndrome de Bloom	Reparación de roturas de doble hebra por recombinación homóloga	Agentes alquilantes leves	Carcinomas, leucemias, linfomas	Fotosensibilidad, telangiectasias faciales, alteraciones cromosómicas
Anemia de Fanconi	Reparación de roturas de doble hebra por recombinación homóloga	Agentes de entrecruzamiento del DNA, sustancias químicas oxidantes reactivas	Leucemia mieloide aguda, carcinomas epidermoides	Anomalías del desarrollo, incluidas infertilidad y deformidades del esqueleto, anemia
Cáncer de mama hereditario, deficiencia de BRCA1 y BRCA2	Reparación de roturas de doble hebra por recombinación homóloga		Cáncer de mama y ovario	Cáncer de mama y ovario

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



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



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



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



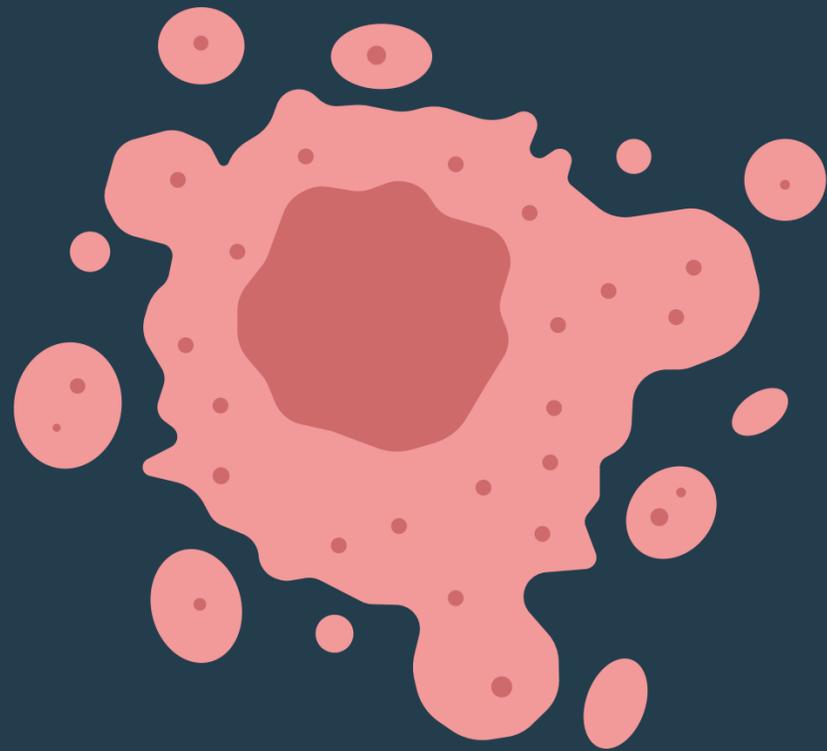
cuando finaliza la
reparación del DNA se
degrada p53 y se reanuda
el ciclo celular para
completar la mitosis

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

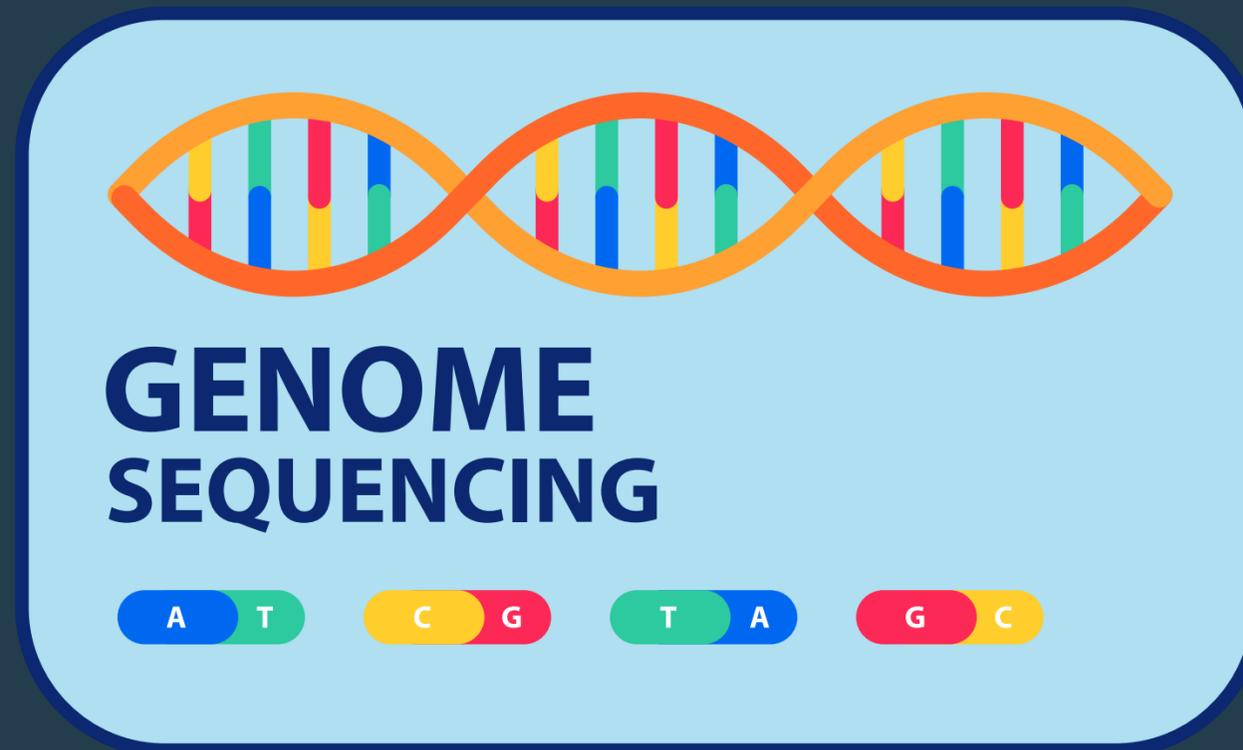


en muchas células cancerosas p53 está mutada o no funciona bien, por lo que el DNA dañado se sigue replicando, generando más mutaciones y reordenamiento del DNA

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:

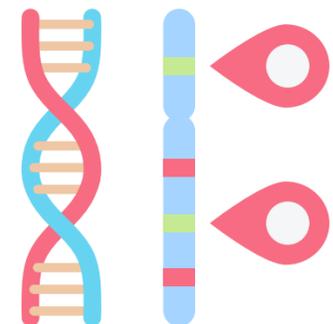
VARIANTES DE NUCLEOTIDO UNICO (SNV):

Cambios puntuales en una sola base del ADN.



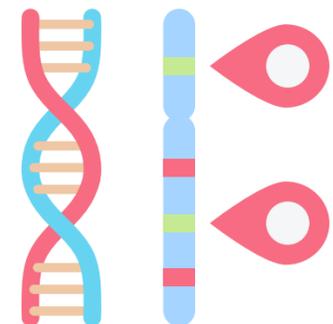
INSERCIONES Y DELECCIONES (INDELS):

Adiciones o pérdidas de segmentos cortos de ADN.



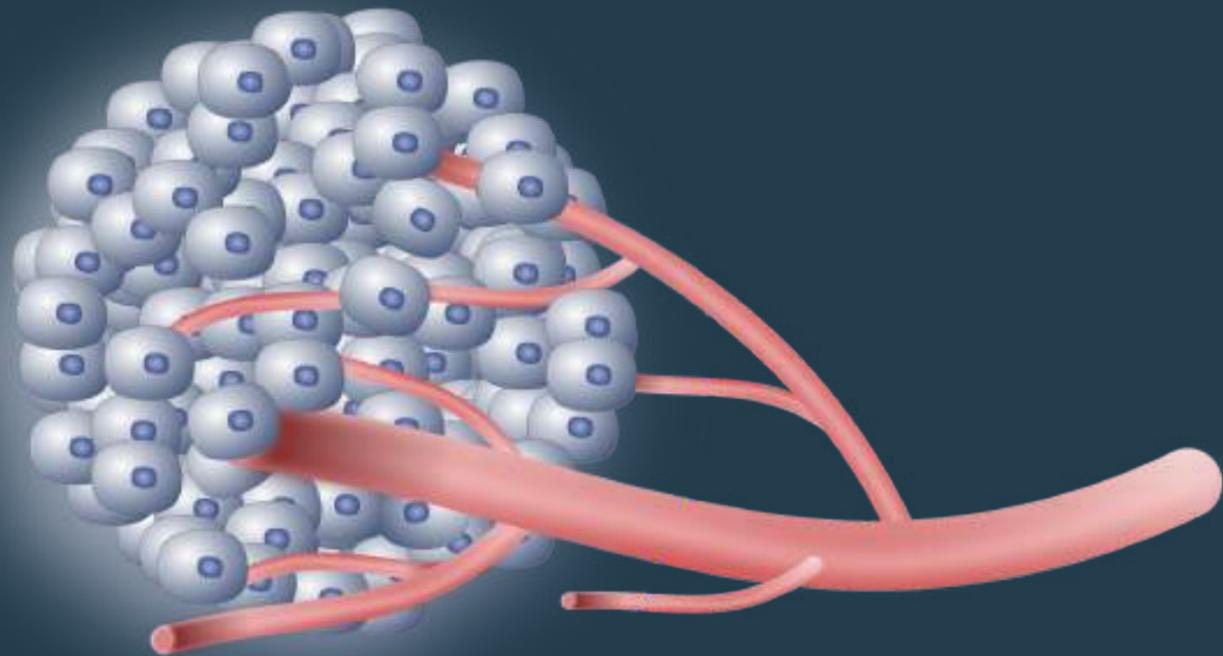
VARIANTES ESTRUCTURALES (SV):

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

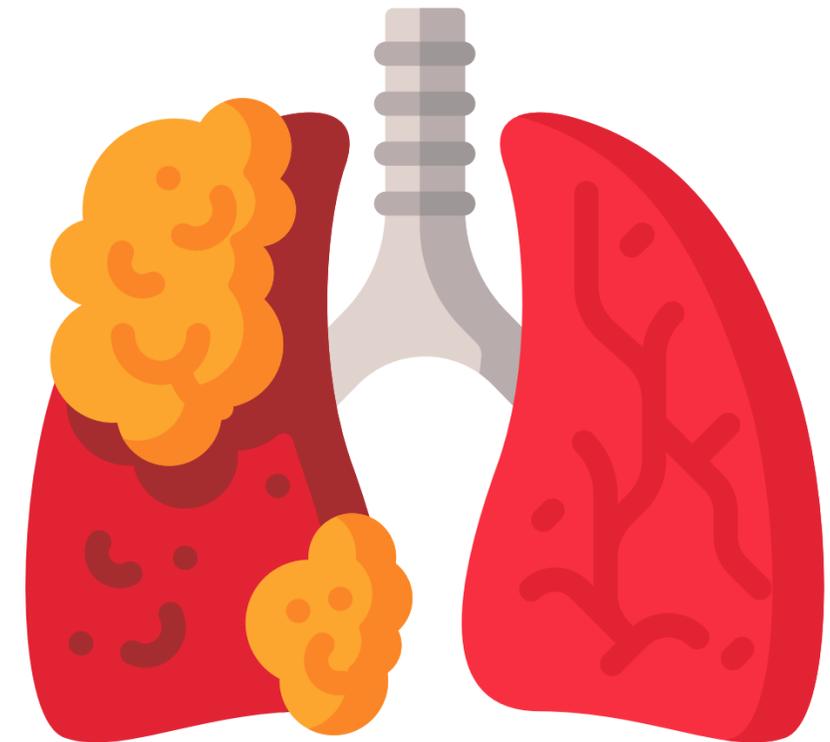


Variabilidad entre tumores:

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

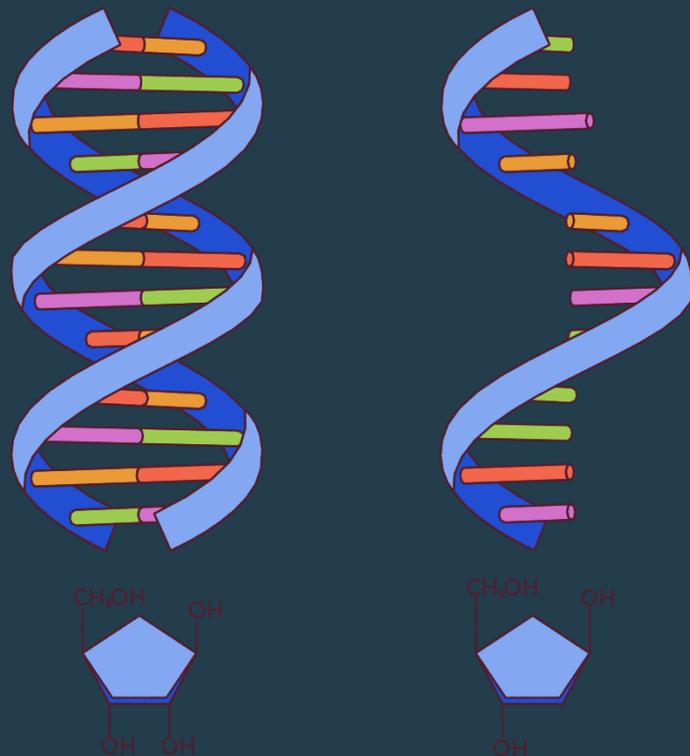


Los cánceres que tienen el mayor número y variación de mutaciones se originan en tejidos que han sido expuestos a mutágenos: melanoma por luz solar y tumores pulmonares en grandes fumadores



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