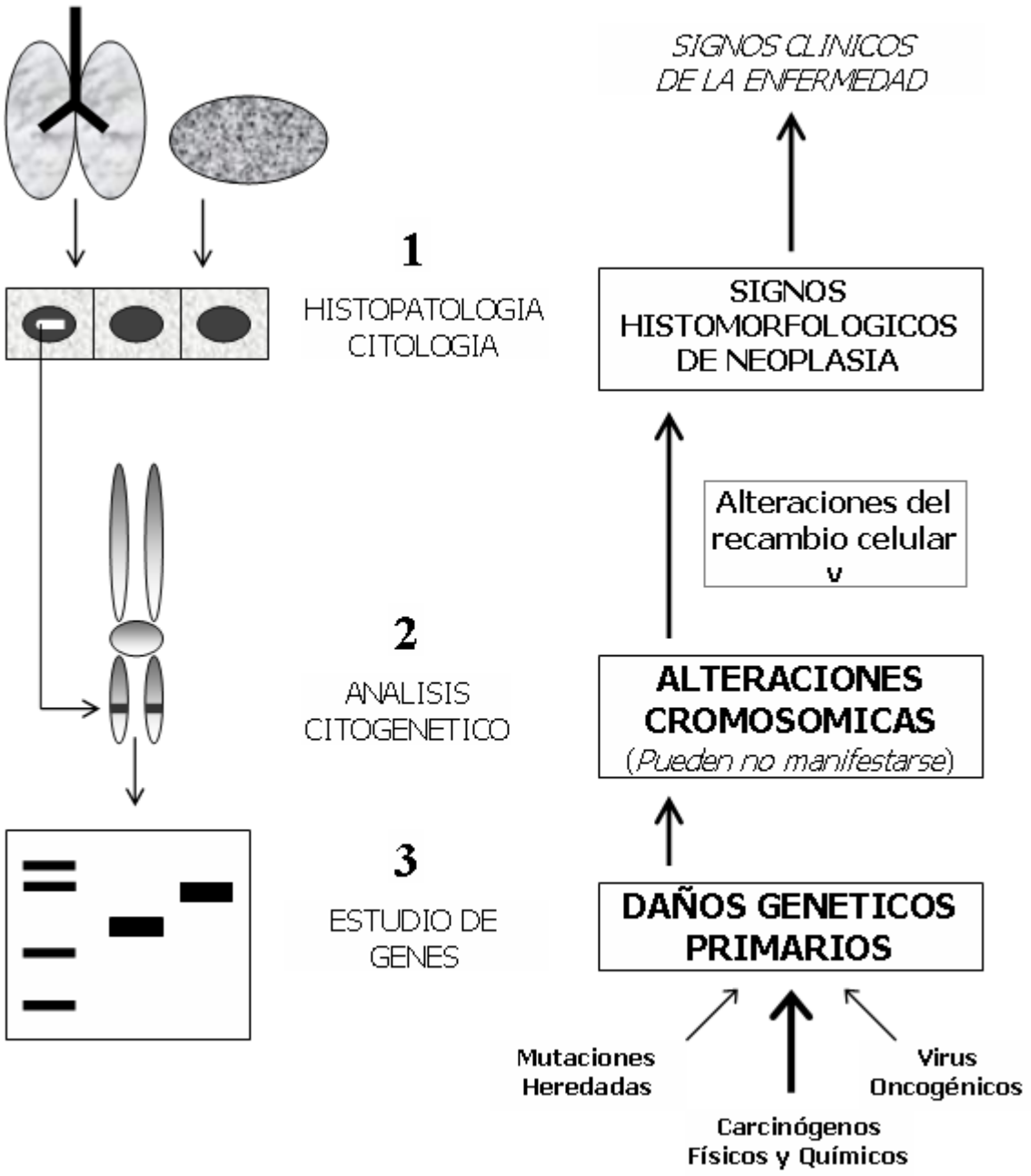
BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

Biología tumoral

Los conocimientos biomédicos y las causas de cáncer



Metástasis diseminadas, detectadas por PET (positron emision tomography). En amarillo, captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) indicando alto metabolismo en el tejido tumoral.

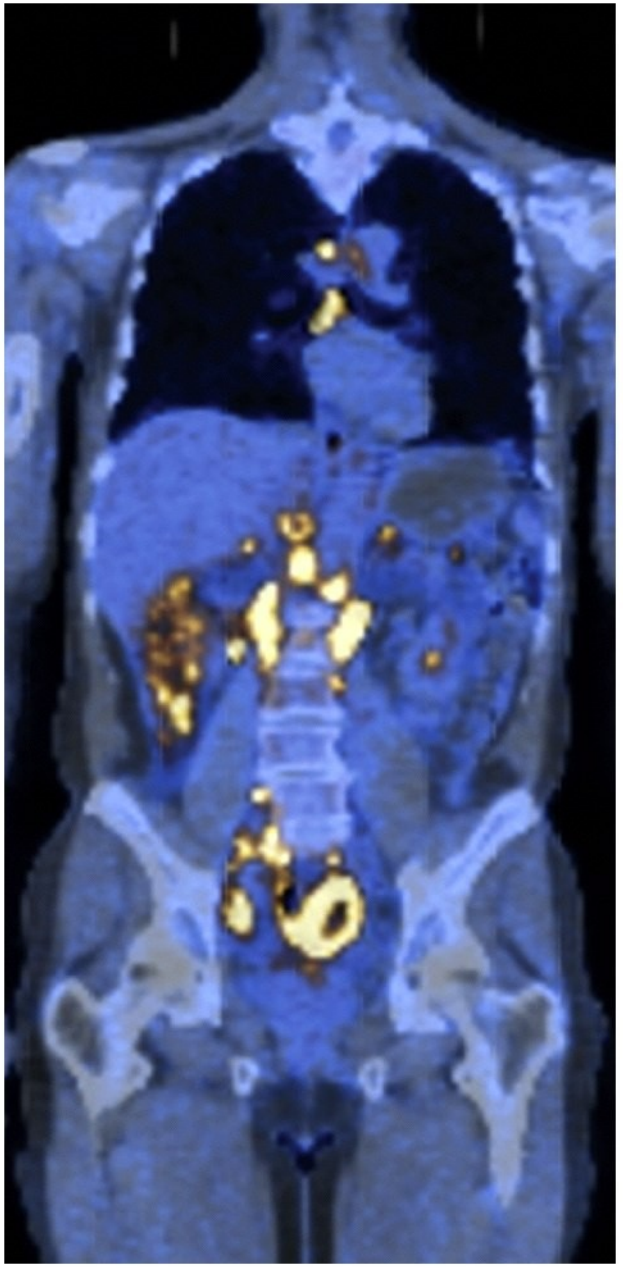


Figura 20-1 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tumores benignos versus malignos.

Características	Benignos	Malignos (“Cáncer”)
Diferenciación	Bien diferenciados. La estructura recuerda al tejido de origen.	Falta de diferenciación, anaplasia. Estructura con frecuencia atípica.
Crecimiento	Lento y progresivo; puede regresar. Mitosis escasas y normales.	Errático; lento o rápido. Mitosis numerosas y anómalas.
Invasión local	Ausente; crecimiento expansivo, que no inflitra tejidos normales vecinos.	Presente; infiltración de tejidos normales vecinos.
Metástasis	No	Si

CANCERES DE ORIGEN EPITELIAL: CARCINOMAS

	Benigno	**Maligno**
Epitelio de Revestimiento	EPITELIOMA, PAPILOMA	CARCINOMA
Epitelio Glandular	ADENOMA	ADENOCARCINOMA

CANCERES DE ORIGEN MESENQUIMAL: SARCOMAS

	Benigno	**Maligno**
Tejido conectivo	FIBROMA	FIBROSARCOMA
Tejido adiposo	LIPOMA	LIPOSARCOMA
Tejido cartilaginoso	CONDROMA	CONDROSARCOMA
Tejido óseo	OSTEOMA	OSTEOSARCOMA
Vasos sanguíneos	HEMANGIOMA	ANGIOSARCOMA
Vasos linfáticos	LINFANGIOMA	LINFANGIOSARCOMA
Músculo liso	LEIOMIOMA	LEIMIOSARCOMA
Músculo estriado	RABDOMIOMA	RABDOMIOSARCOMA

NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

	- - -	**Maligno**
Células hemopoyéticas		LEUCEMIAS
Tejido linfoide		LINFOMA

Incidencia y mortalidad por cáncer

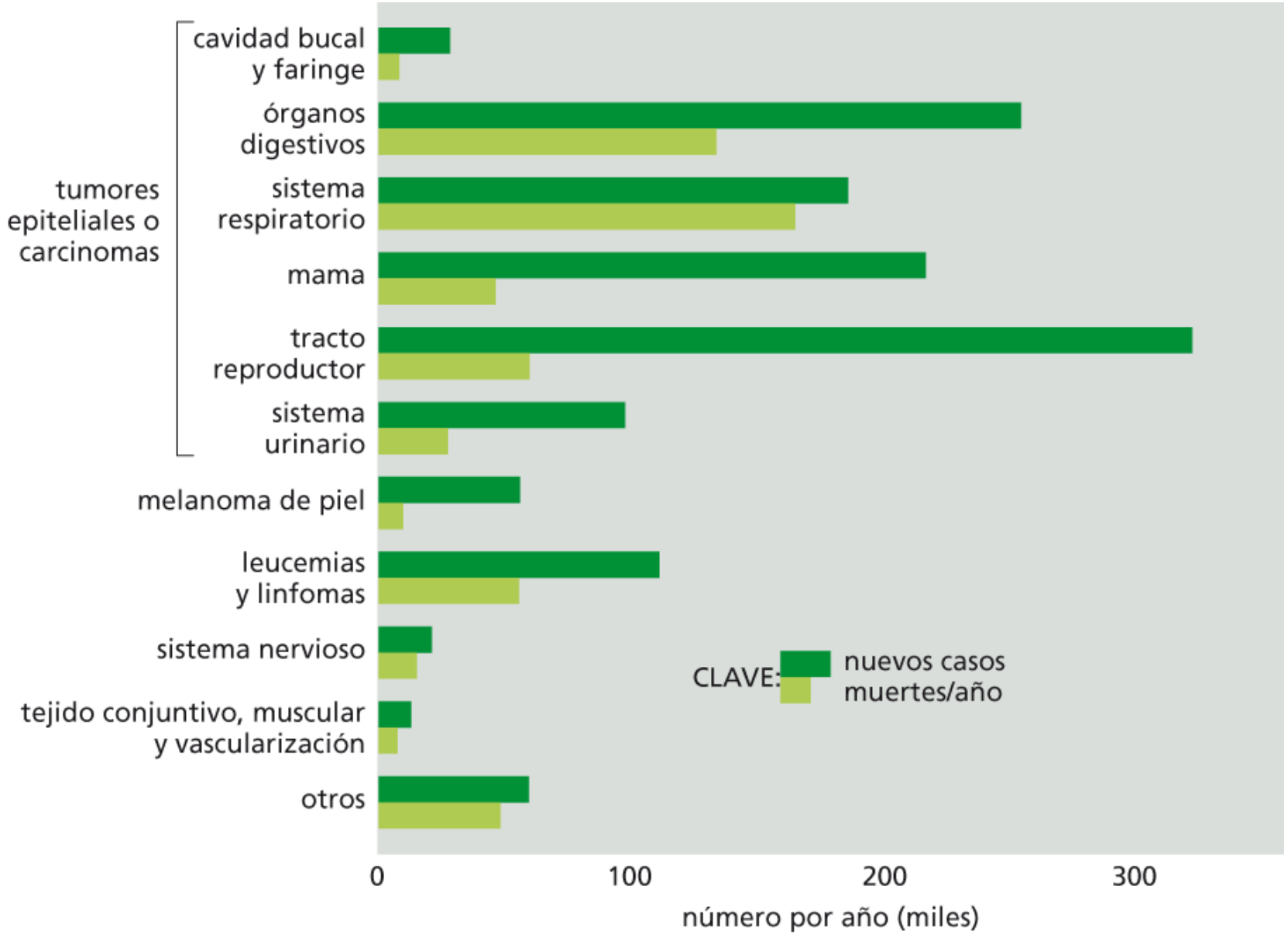


Figura 20-2 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tumores benignos y malignos.
Invasión y diseminación
mestatásica.

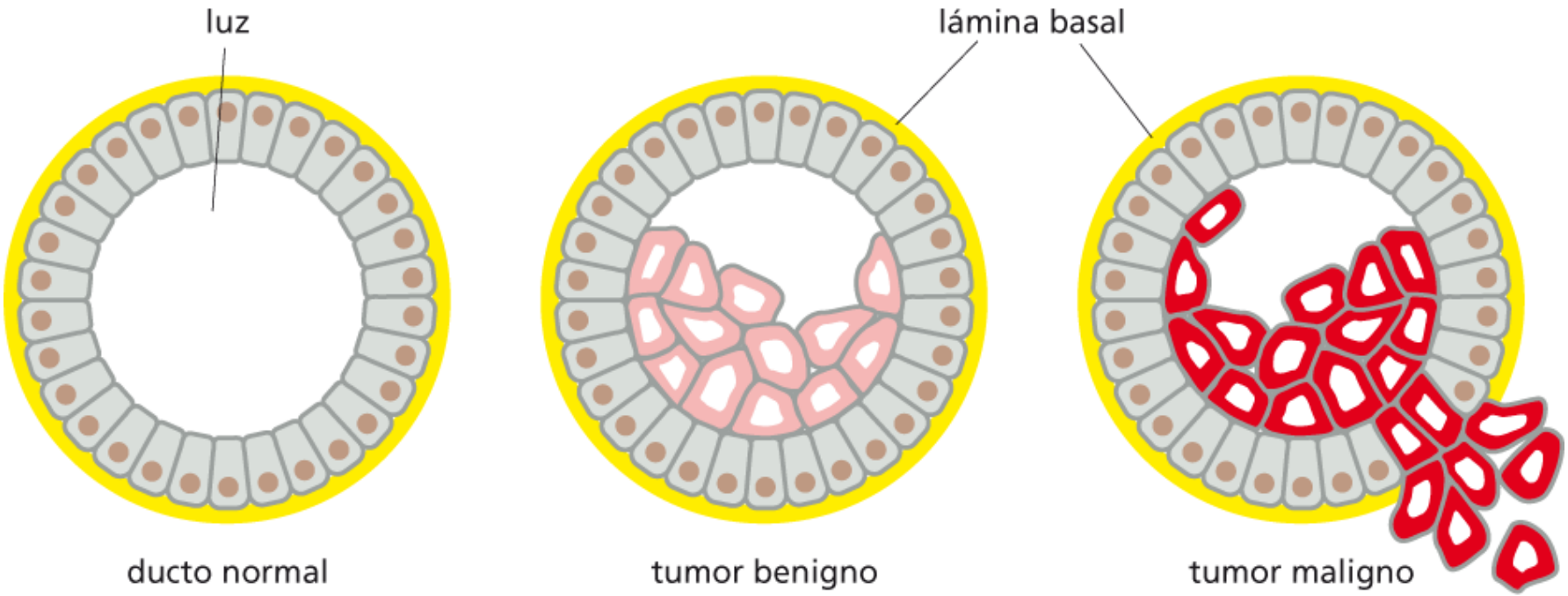
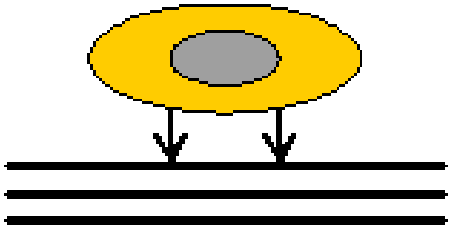
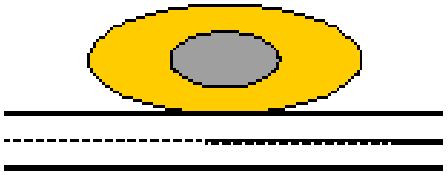
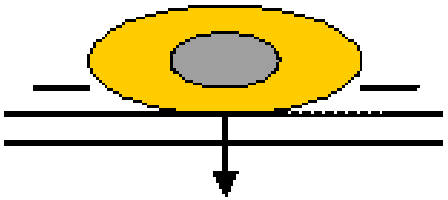


Figura 20-3 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

INVASIÓN TUMORAL

1 	**Adhesión** de las células tumorales a componentes de matriz, como laminina o fibronectina que, a su vez, pueden estar ligados a otros constituyentes.
2 	**Degradación** de la matriz, ya sea por la secreción de enzimas líticas al medio extracelular o por la presencia de proteasas en la superficie de las células invasivas.
3 	**Locomoción** de las células tumorales a través de la matriz modificada. No es necesaria la disolución de las matrices, la reducción de la organización molecular de las mismas es suficiente para permitir la migración de las células cancerosas.

Etapas de la progresión del cáncer de cuello uterino

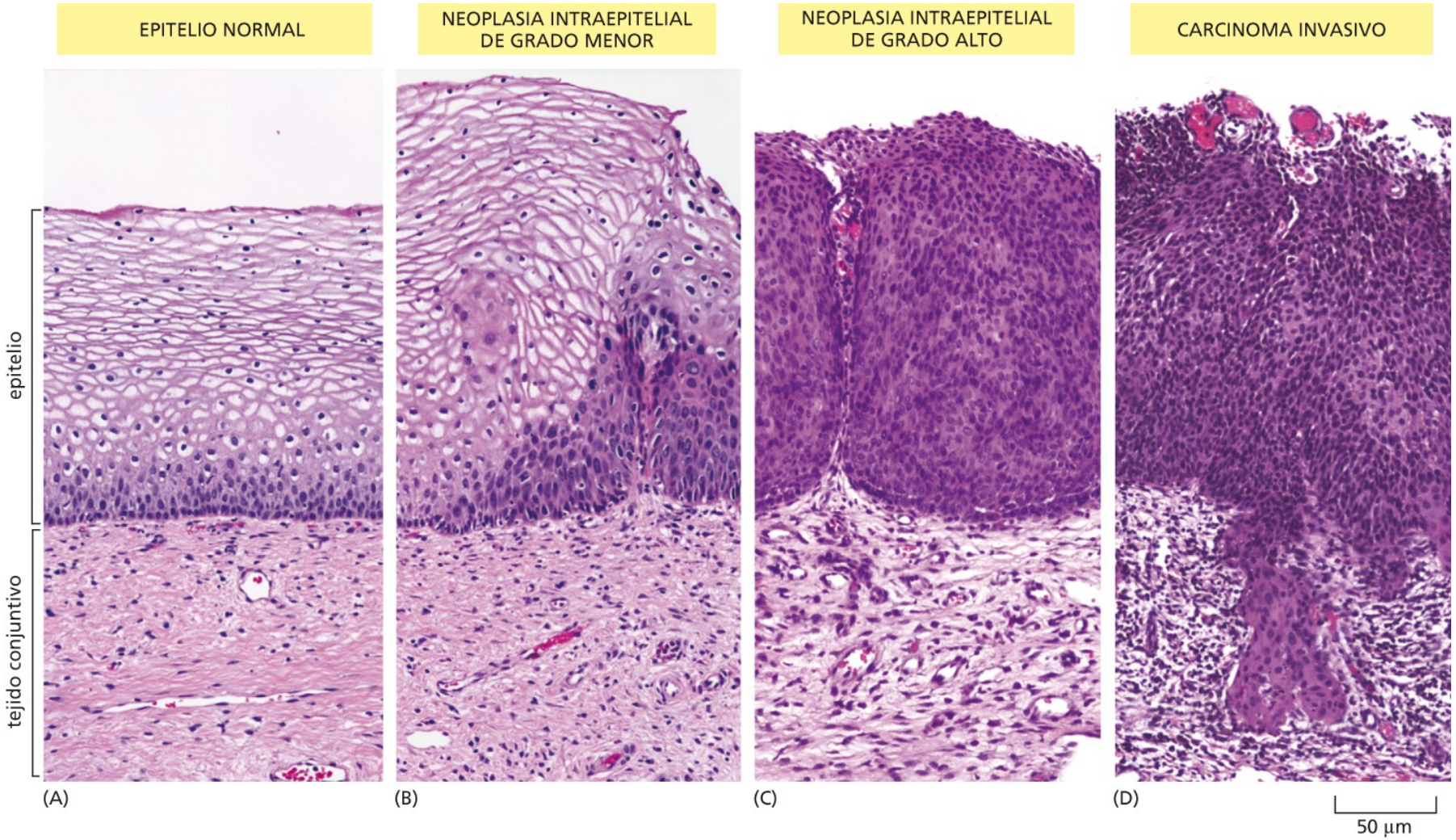


Figura 20-9 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Resultados del Papanicolaou en la detección temprana de lesiones de cuello uterino.

A: Normal

B: Lesión precancerosa

C: Cáncer invasivo

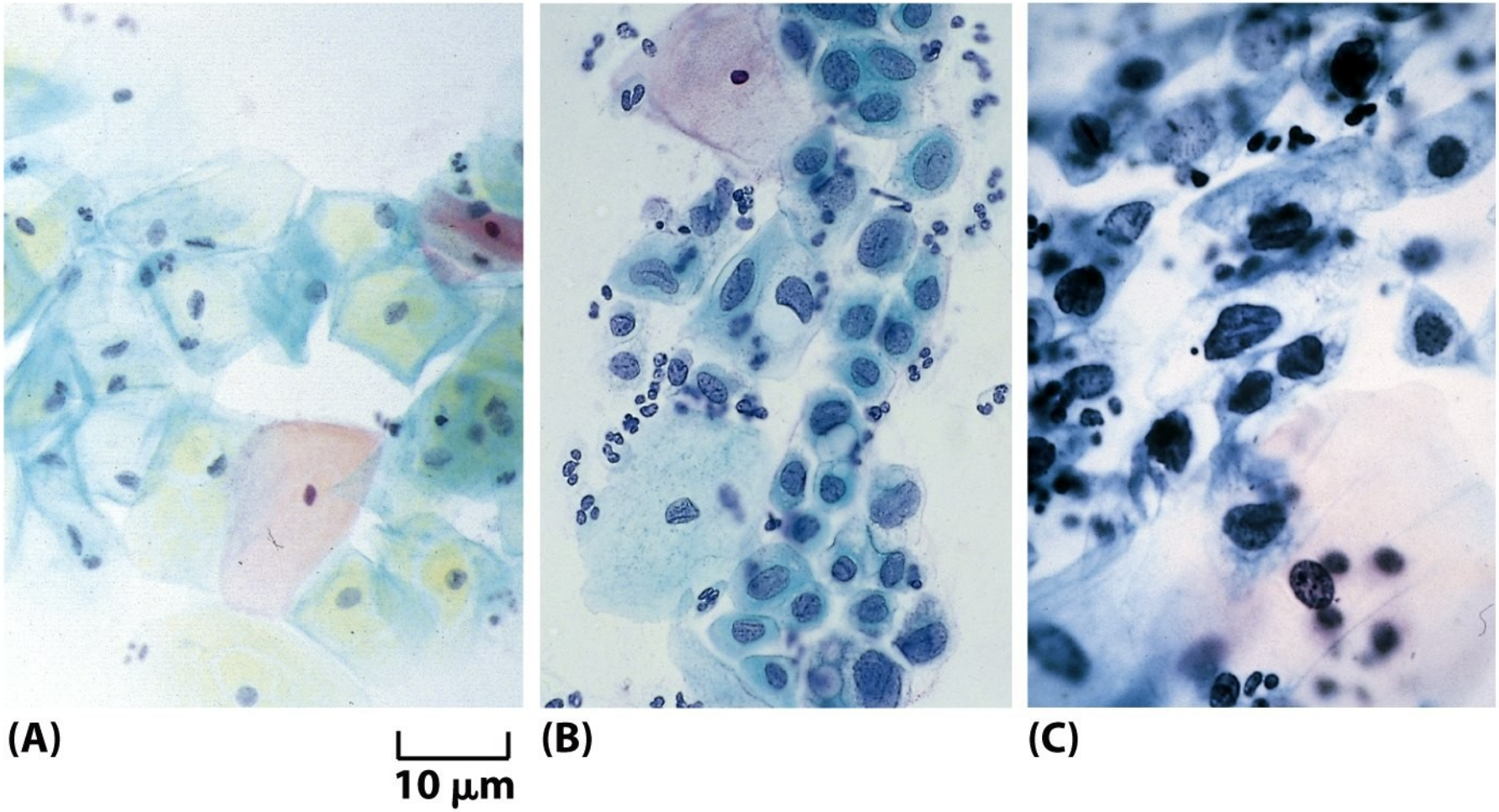


Figura 20-10 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Evolución clonal de un tumor, a partir de sucesivas rondas de mutación y proliferación hasta originar un “clon dominante” de células malignas.

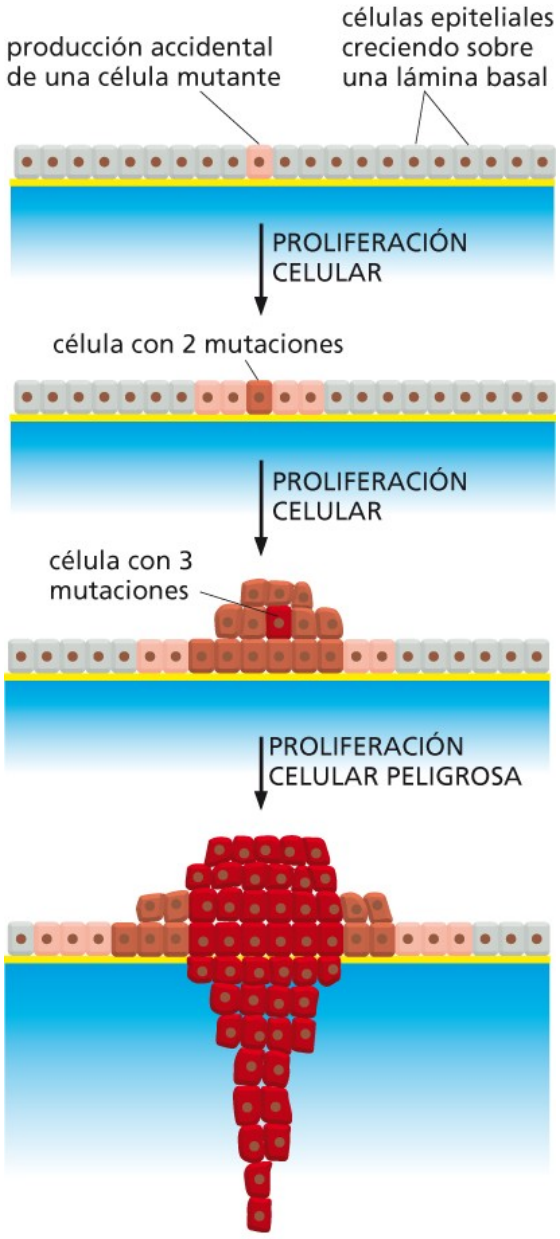


Figura 20-11 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Proliferación y apoptosis en la génesis de tumores. Las células tumorales escapan a la autolimitación del crecimiento y de la supervivencia.

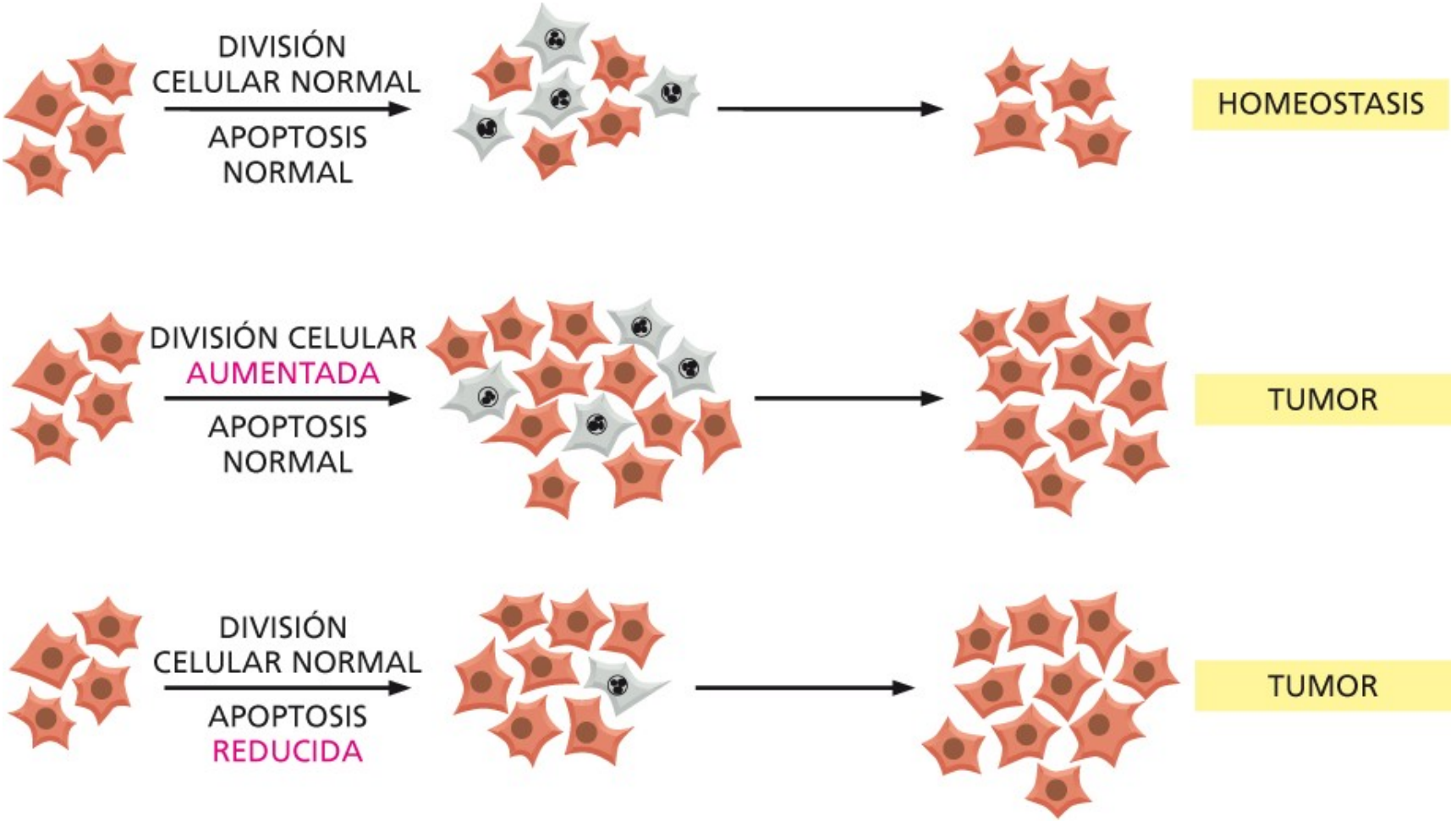


Figura 20-14 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Una pequeña población de células progenitoras (“stem”) mantiene a la mayoría de los tumores. La separación celular revela a la subpoblación progenitora.

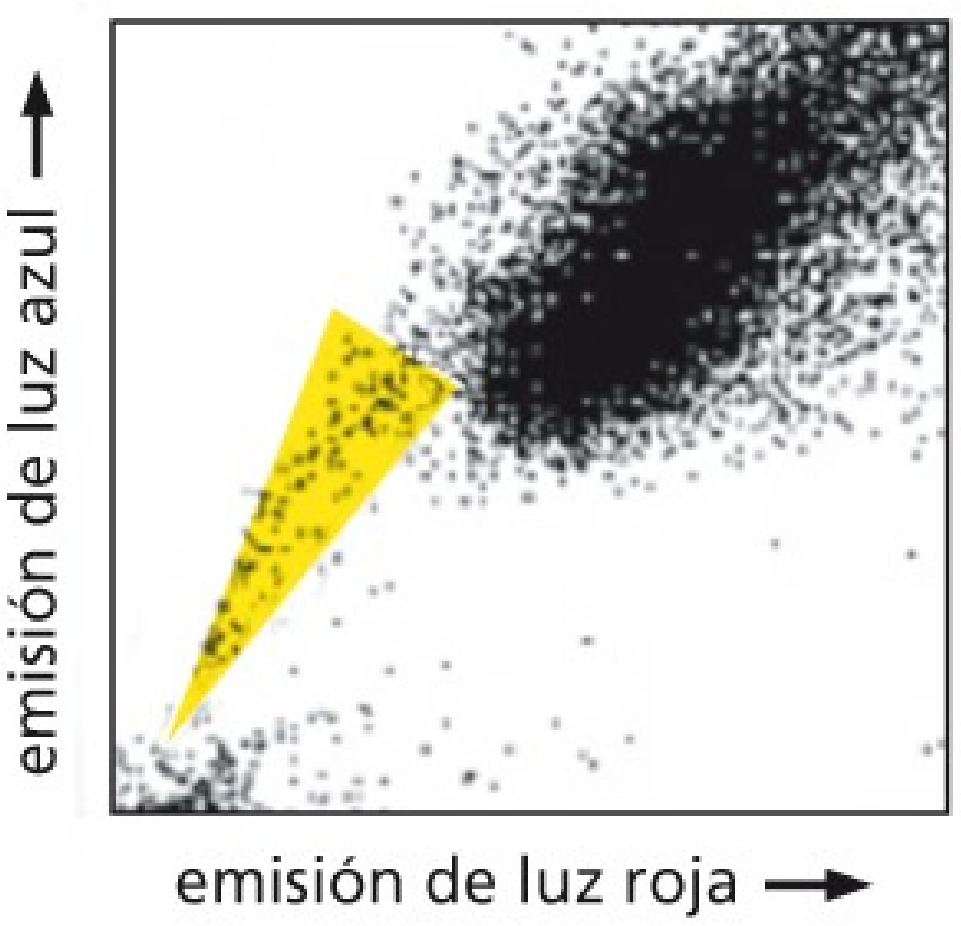


Figura 20-15 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Los cánceres pueden aparecer a partir de células progenitoras.

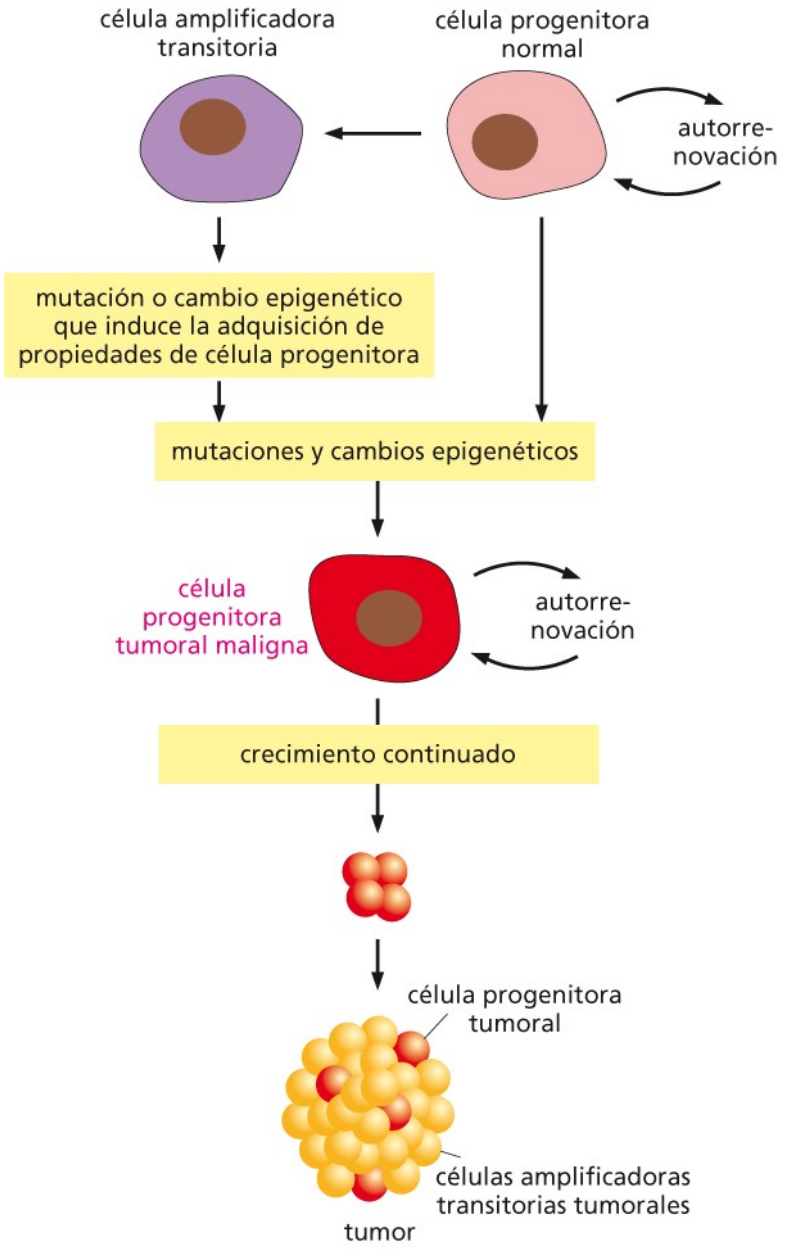


Figura 20-16 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Etapas del proceso metastásico.

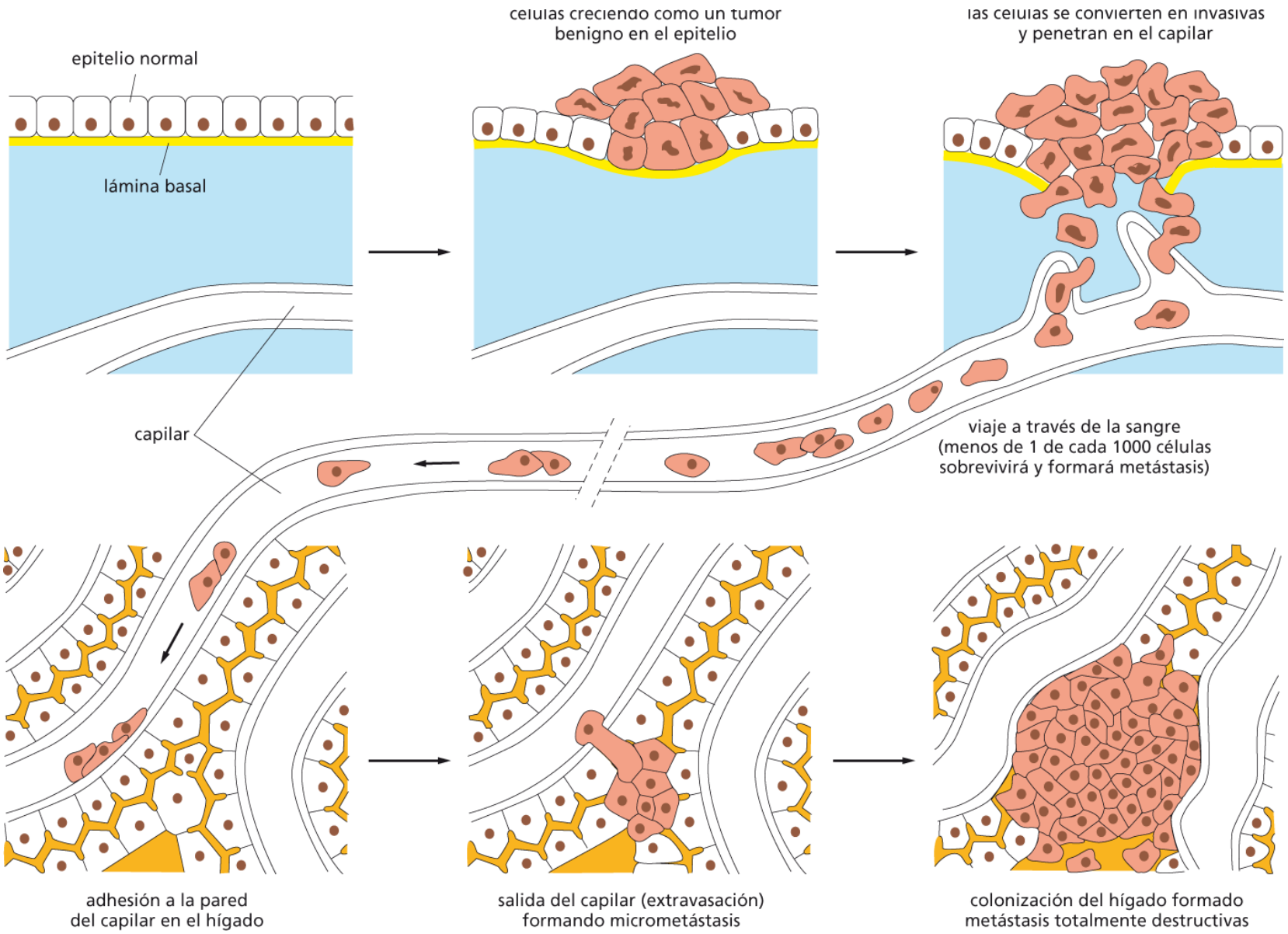


Figura 20-17 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Fenotipos de los tejidos tumorales

G= CRECIMIENTO (Growth)

G(-) ausencia de proliferación o acumulación

G(+) acumulación de células (proliferación>muerte)

I= INVASION

I(-) respeta la membrana basal o tiene cápsula conectiva

I(+) no respeta membrana basal o no tiene cápsula

M= METASTASIS

M(-) no existen crecimientos a distancia

M(+) asentamiento tumoral distante

FENOTIPOS COMBINADOS

G(-)I(+)M(-) Adenosis esclerosante de la mama, colesteatoma

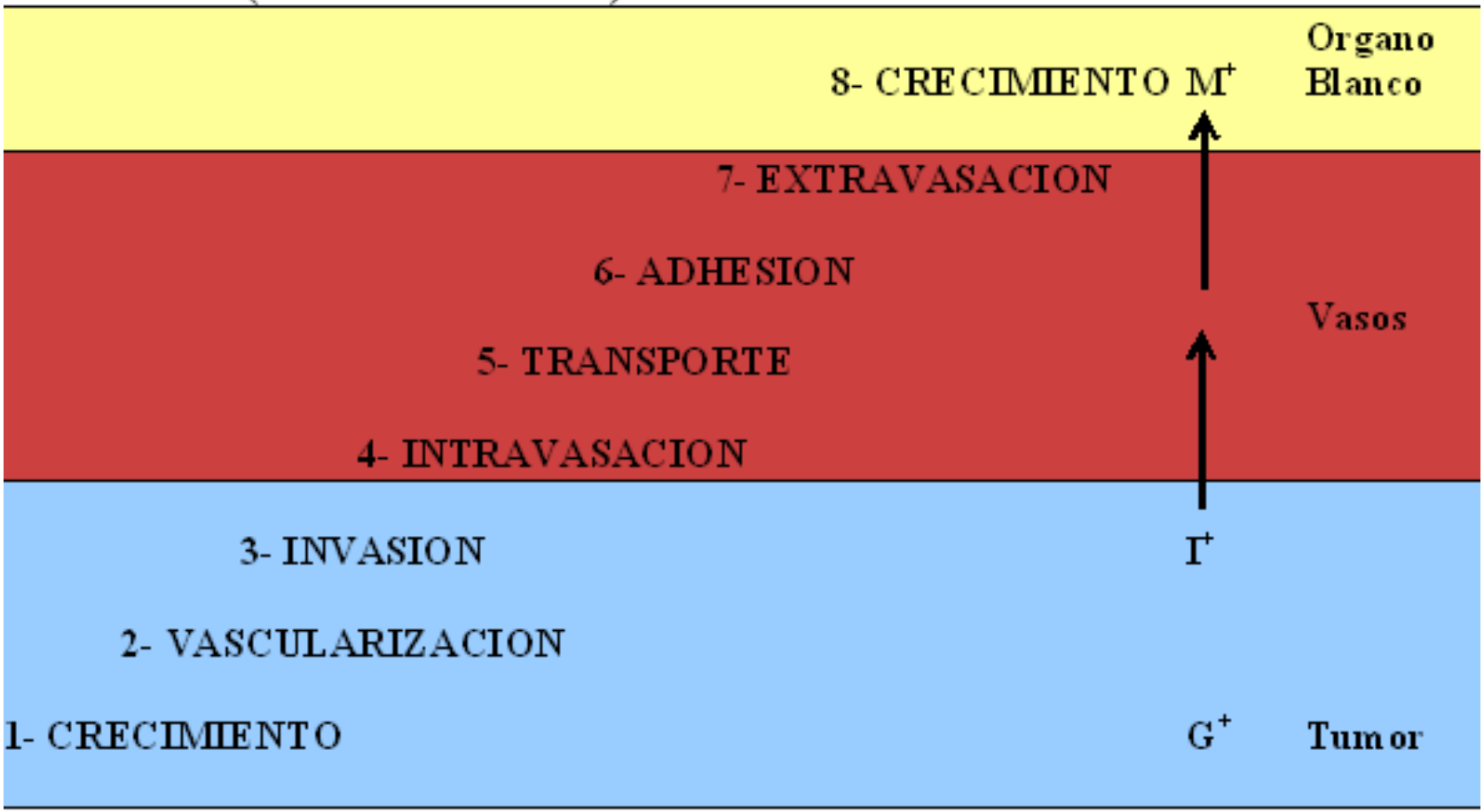
G(-)I(+)M(+) Linfocitos y otras células sanguíneas, trofoblasto

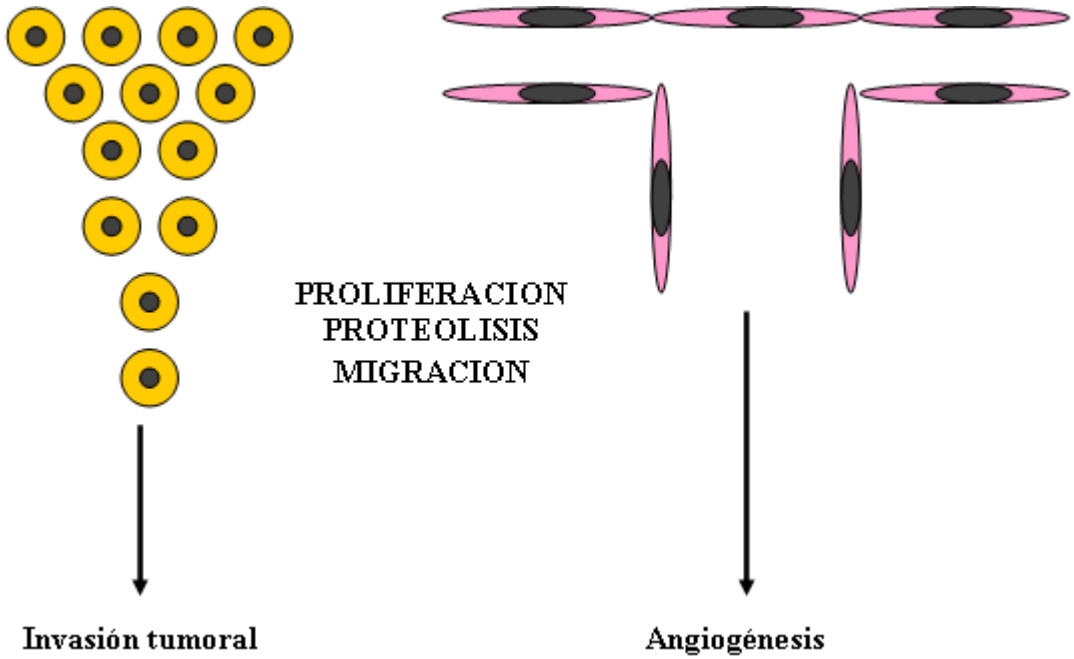
➔**G(+)I(-)M(-) Tumores benignos**

G(+)I(+)M(-) Tumores cerebrales, epitelioma basocelular

➔**G(+)I(+)M(+) Tumores malignos (cáncer)**

CASCADA (O "ESCALERA") METASTÁSICA





ESTÍMULOS ANGIOGÉNICOS

HIPOXIA

FACTORES ANGIOGÉNICOS (VEGF, FGF)

RESPUESTA INFLAMATORIA

REPARACIÓN CICATRIZAL

Metástasis de adenocarcinoma colónico en pulmón

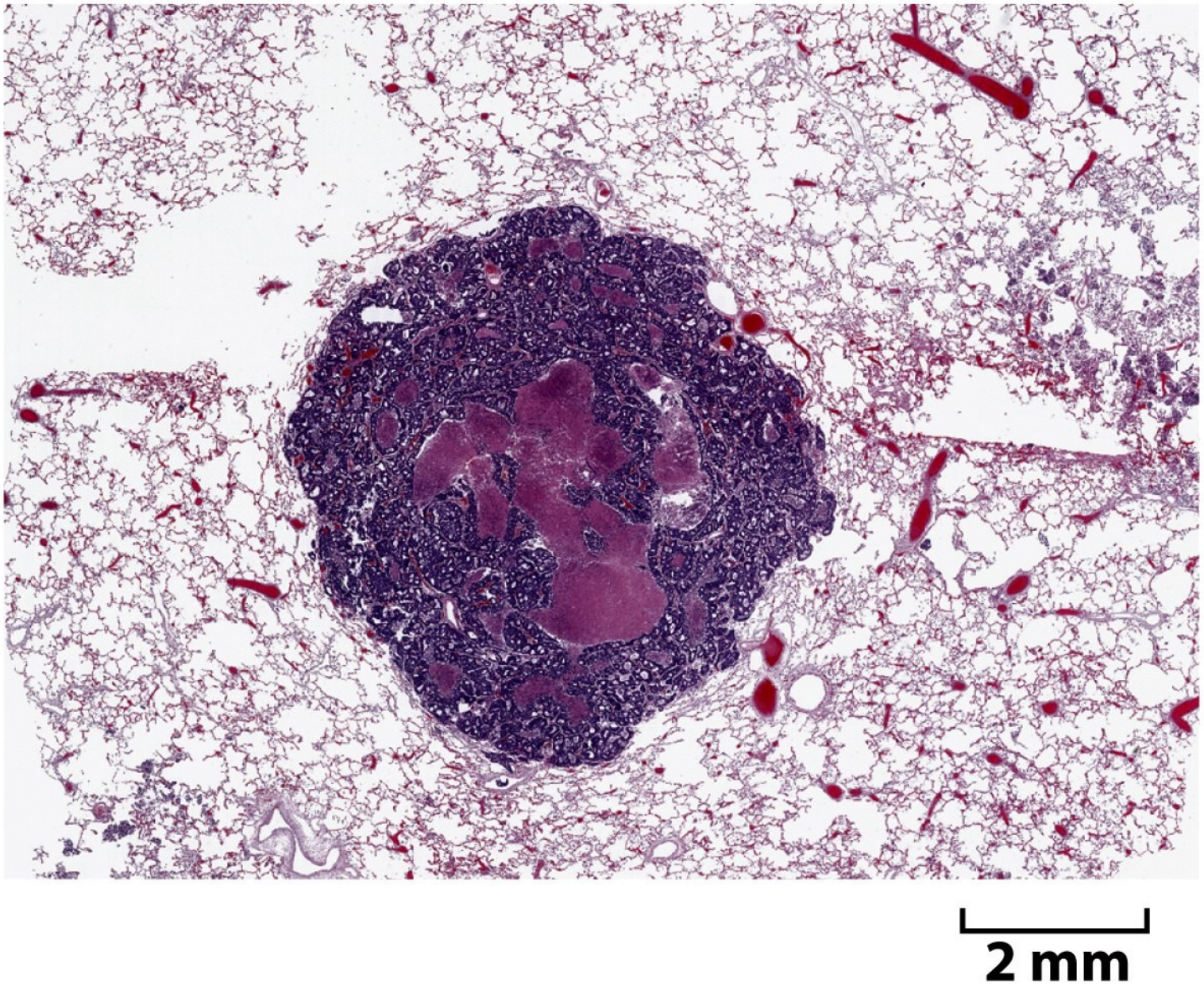


Figura 20-18 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Barreras a la metástasis.
Ineficiencia relativa del proceso de diseminación.

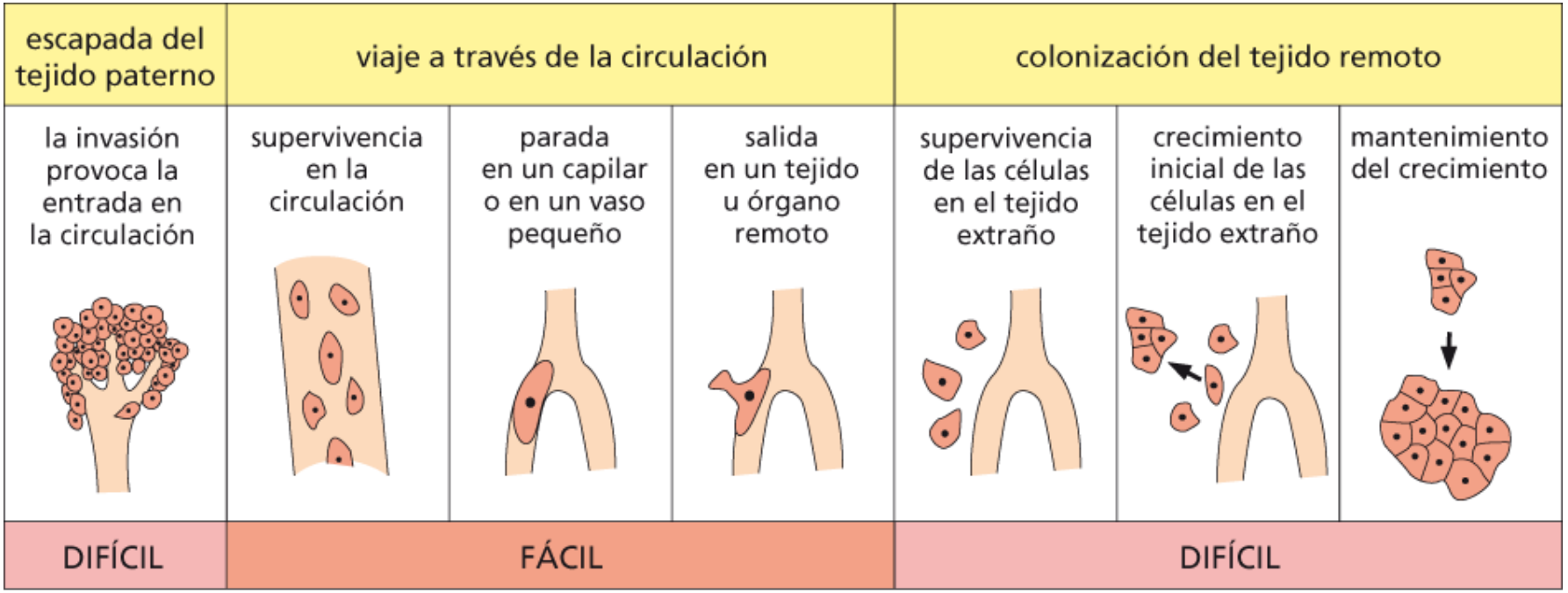


Figura 20-44 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

El “microambiente” tisular
interviene en la génesis del tumor.

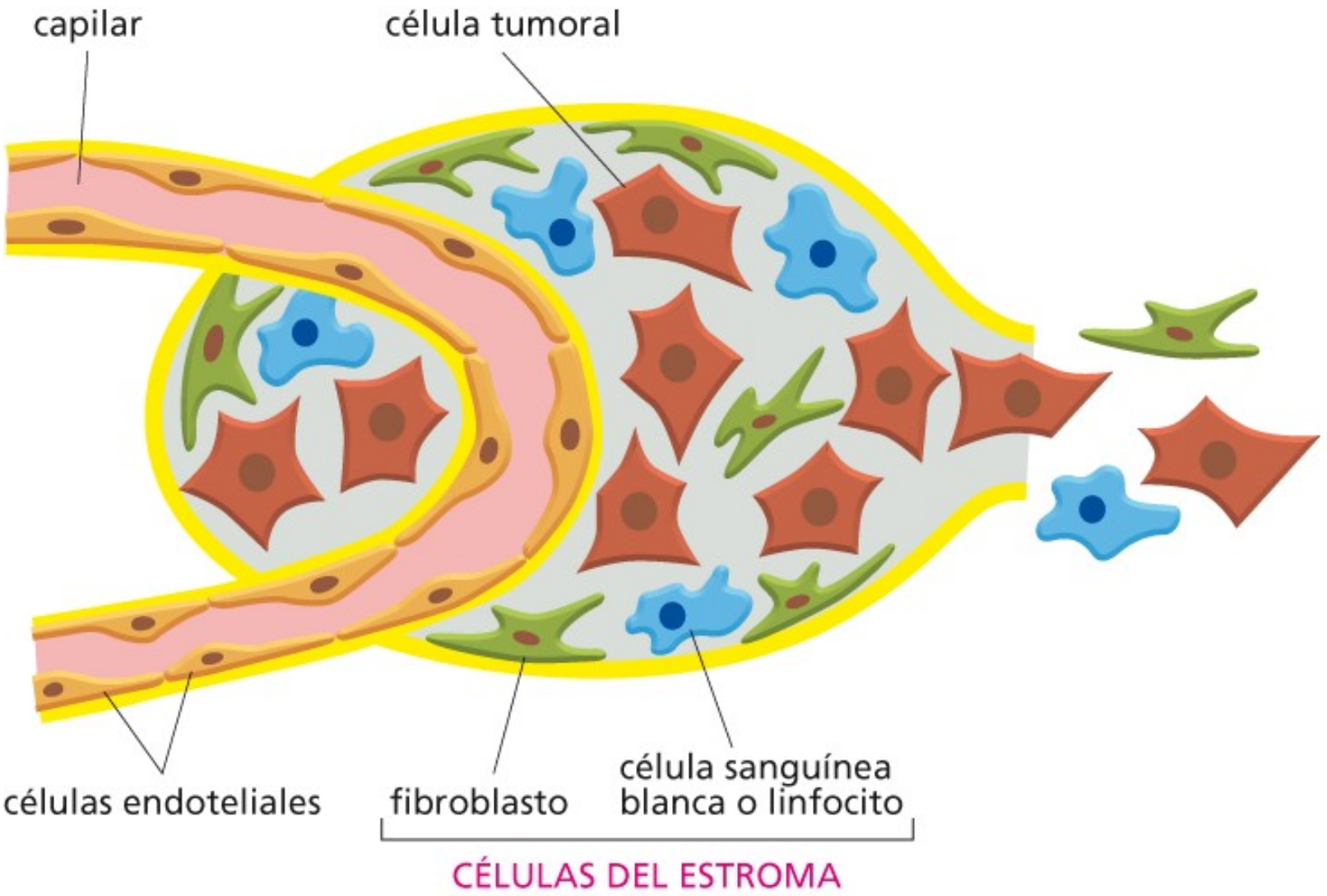


Figura 20-19 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Células cancerosas en cultivo y
pérdida de inhibición de contacto.

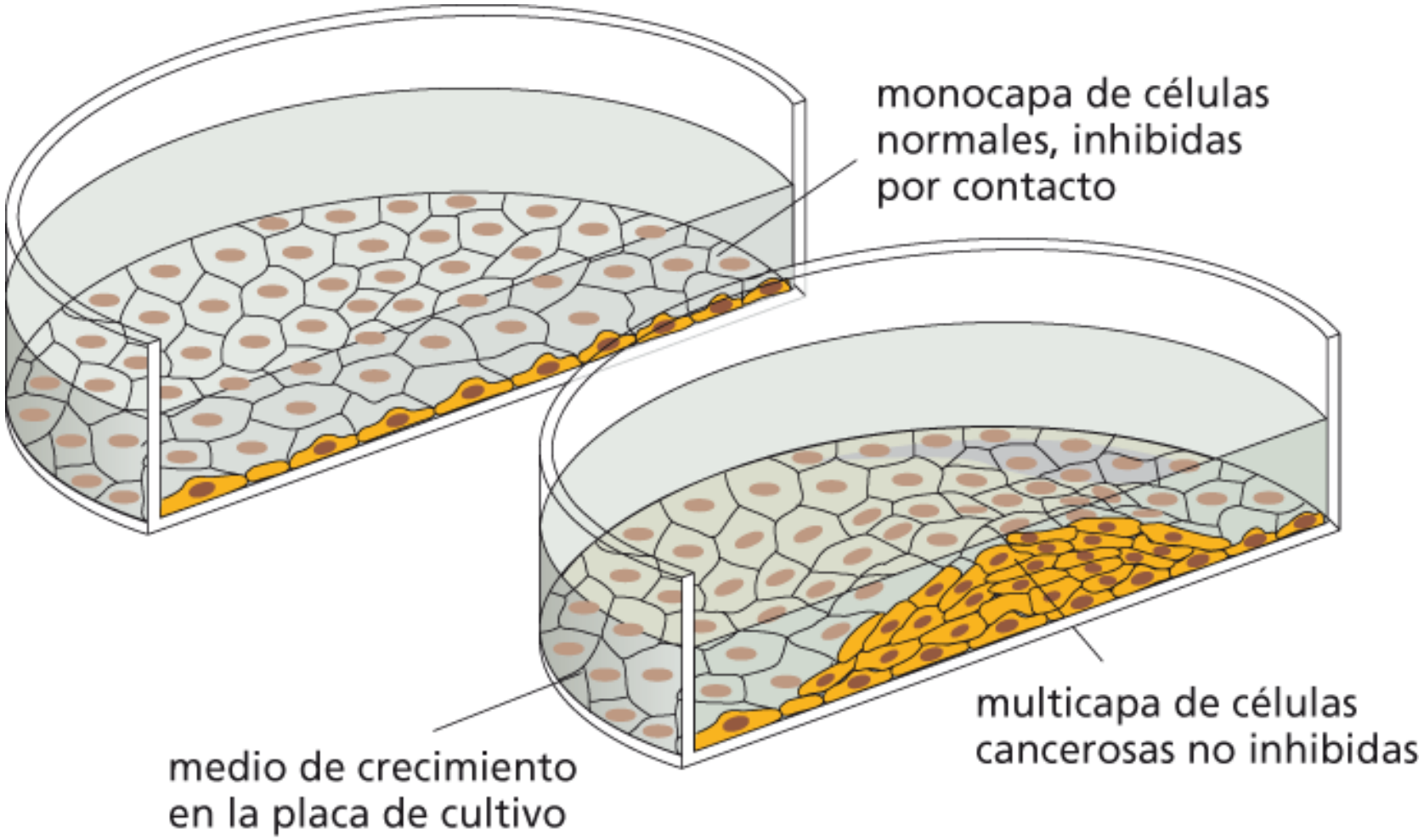


Figura 20-29 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Propiedades de las células transformadas en cultivo.

Pérdida del control del crecimiento:
Pérdida del control por densidad celular
Menor dependencia de factores exógenos
Independencia del anclaje
Inmortalización

Cambios morfológicos:
Menor extensión sobre el sustrato
Aumento de la relación núcleo/citoplasma
Anormalidades nucleolares
Heterogeneidad

Alteraciones de membrana:
Variaciones de la composición
Cambios en la fluidez
Perturbaciones en el transporte
Modificación de las cargas de superficie
Modificaciones en integrinas

Alteraciones en adhesividad, motilidad y deposición de matriz:
Disminución de la adhesión
Aumento de la motilidad
Alteraciones en la síntesis y deposición de colágeno, fibronectina y laminina

COMPORTAMIENTOS DESTACADOS DE LAS CÉLULAS TUMORALES DURANTE EL DESARROLLO DE CÁNCER:

- Más autosuficientes que las normales. *Ej. crecimiento en cultivo*
- Relativamente insensibles a señales antiproliferativas.
- Menos propensas a sufrir apoptosis.
- Defectuosas en controles que deberían “parar” la división. *Ej. hipoxia, daño DNA*
- Provocan “ayuda” del estroma normal y de su entorno.
- Inducen angiogénesis.
- Escapan de sus tejidos de origen (*invasión*).
- Sobreviven y crecen en ambientes extraños (*metástasis*).
- Son genéticamente inestables.
- Producen telomerasa o estabilizan sus telómeros.