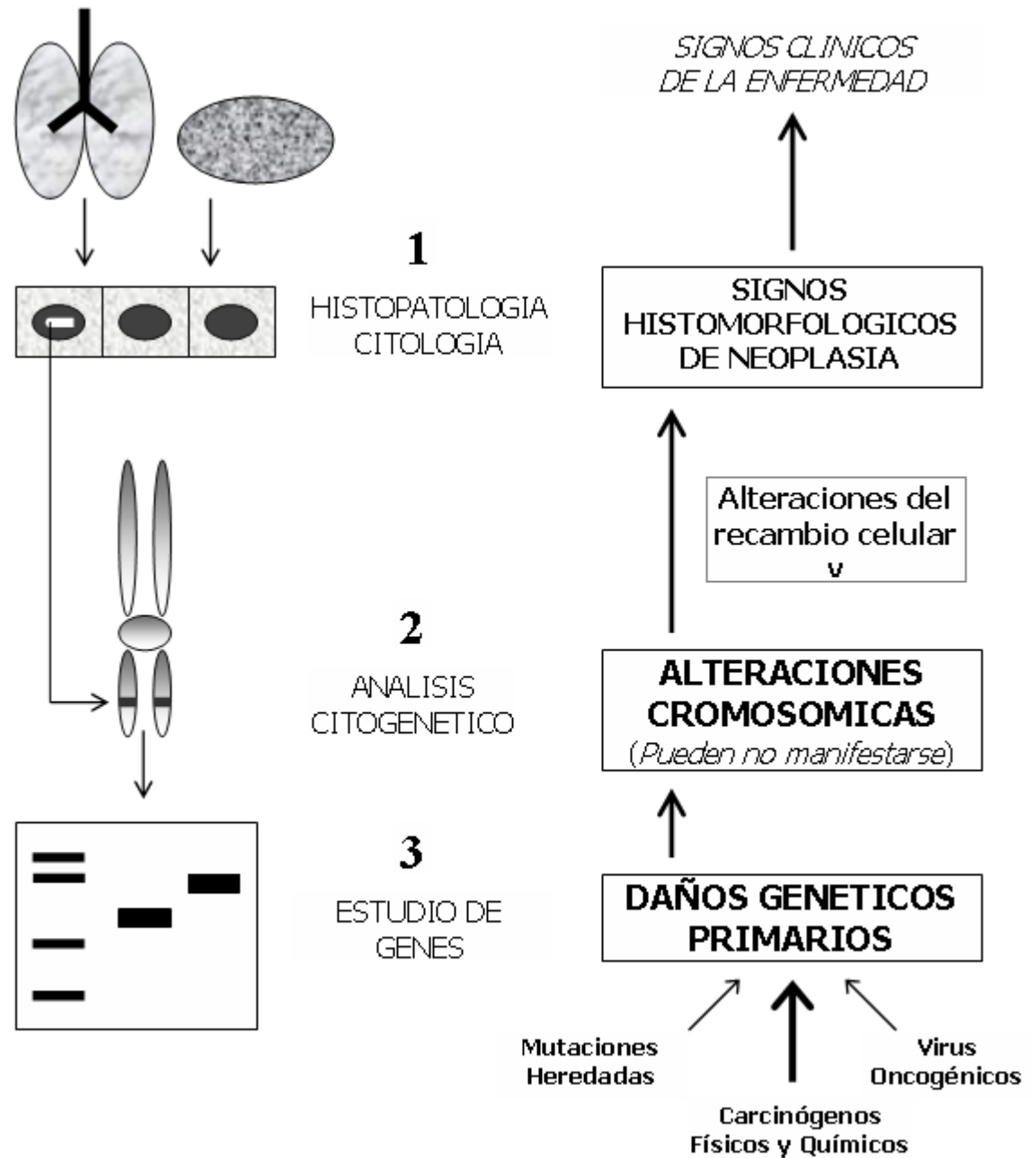


# ***BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR***

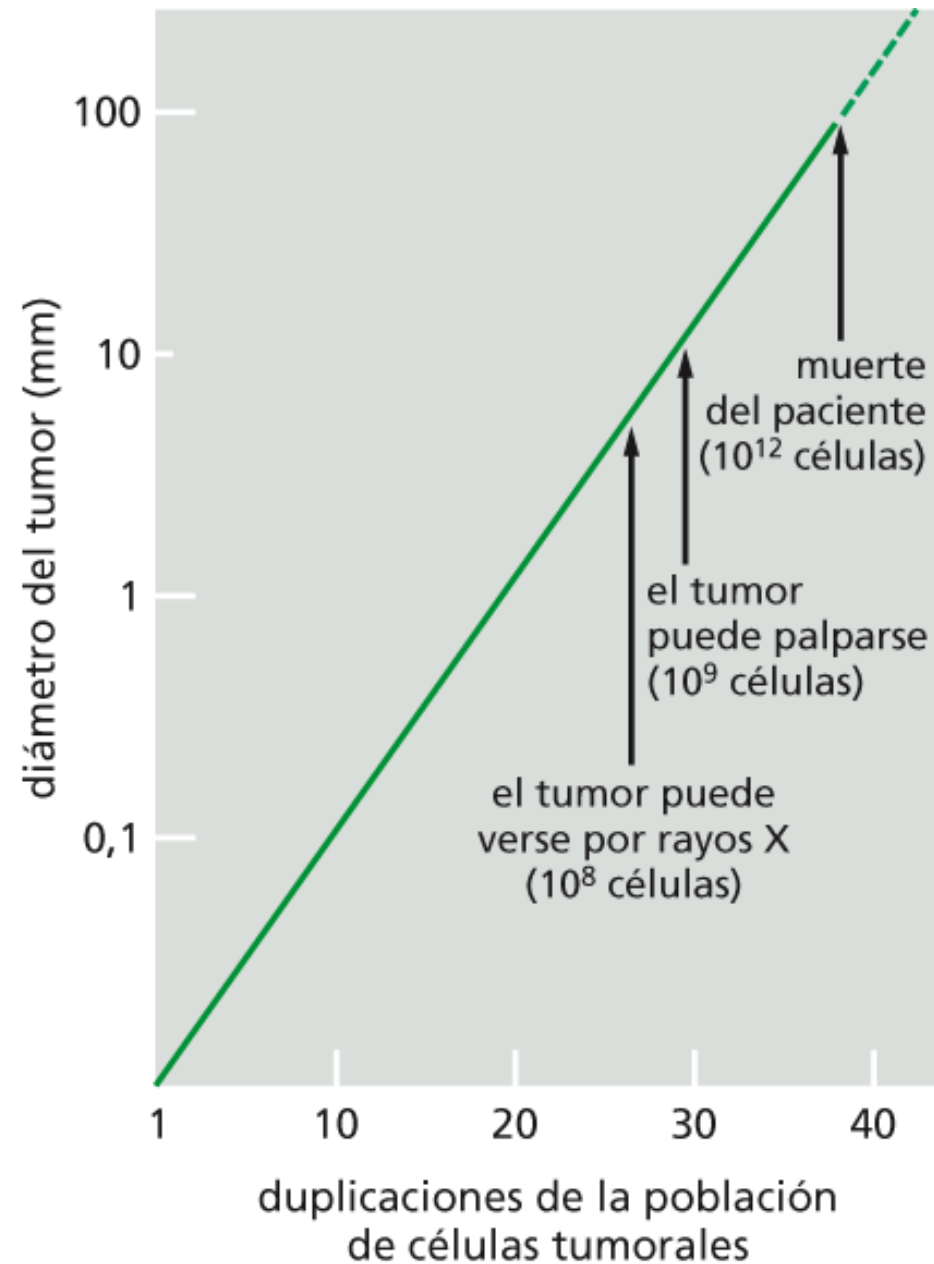
Bases moleculares del  
cáncer

# Los conocimientos biomédicos y las causas de cáncer

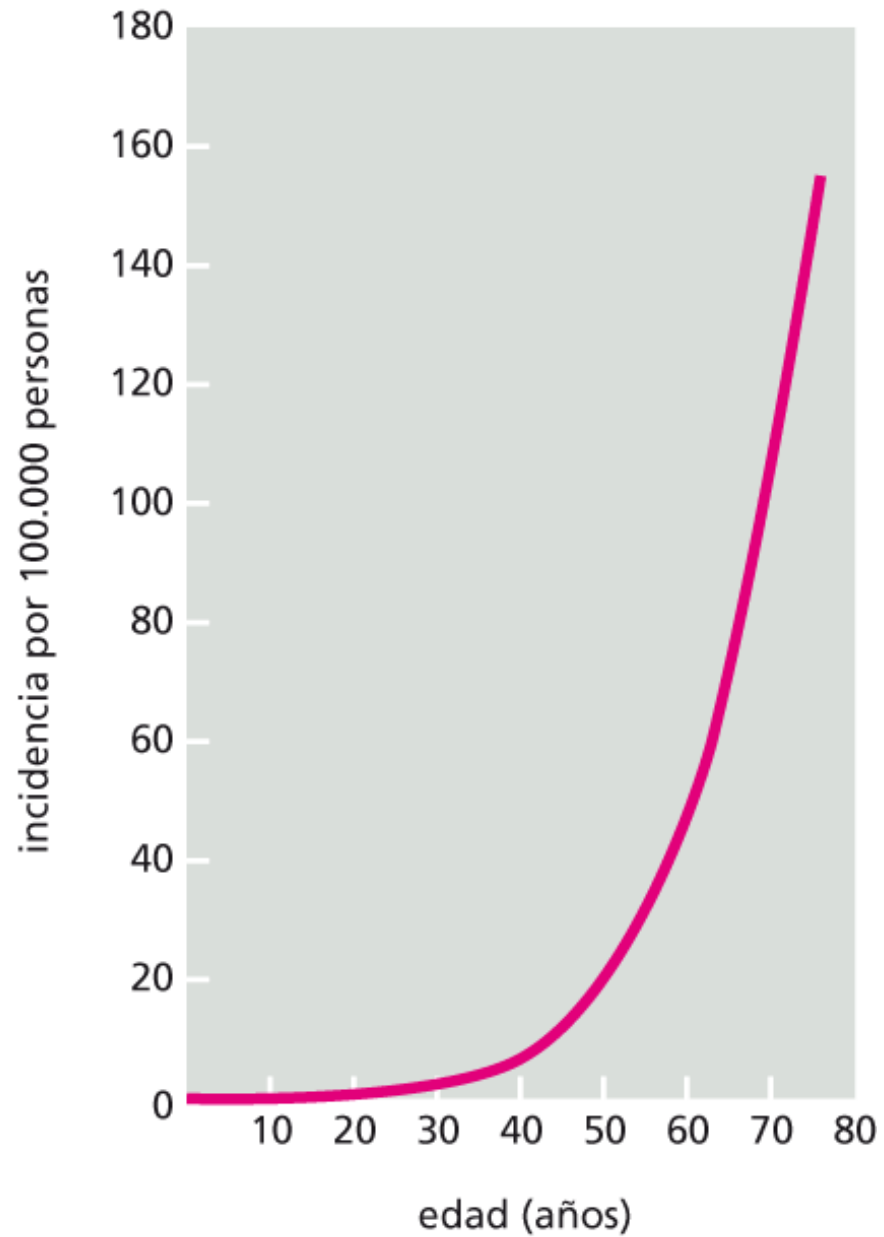


# Crecimiento de un tumor humano.

*Ej. cáncer mamario*

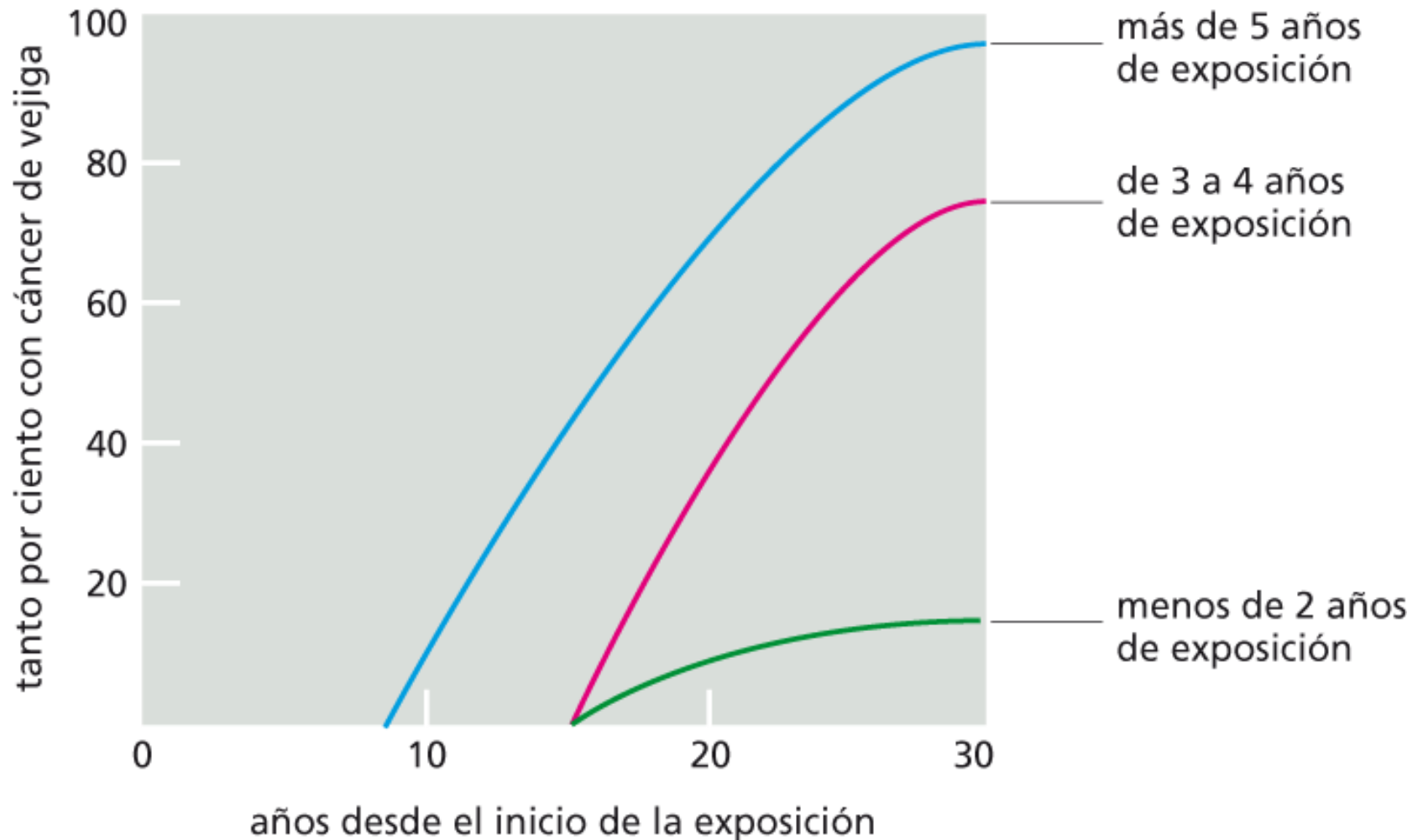


Incidencia de cáncer en  
función de la edad.  
*Ej. cáncer colónico*



Retraso de la aparición de cáncer después de la exposición  
a un agente carcinógeno.

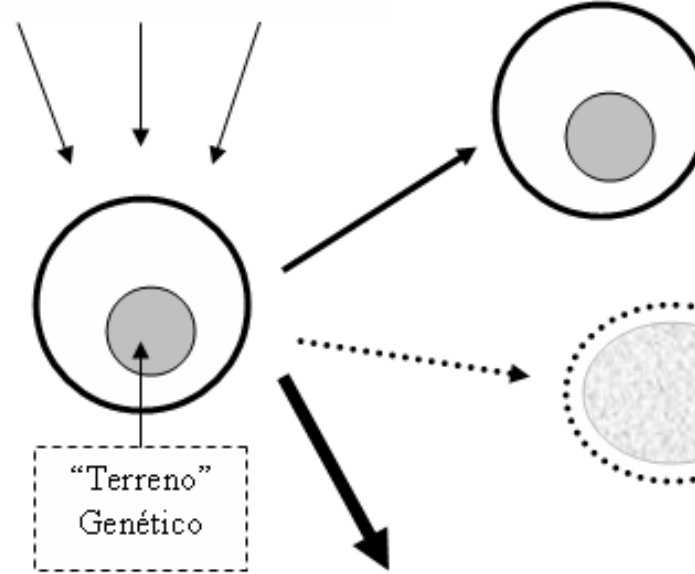
*Ej. cáncer de vejiga en trabajadores de la industria  
química (2-naftilamina)*



# La generación al azar de mutaciones y cambios genéticos

## EXPOSICIÓN CRÓNICA A CARCINÓGENOS

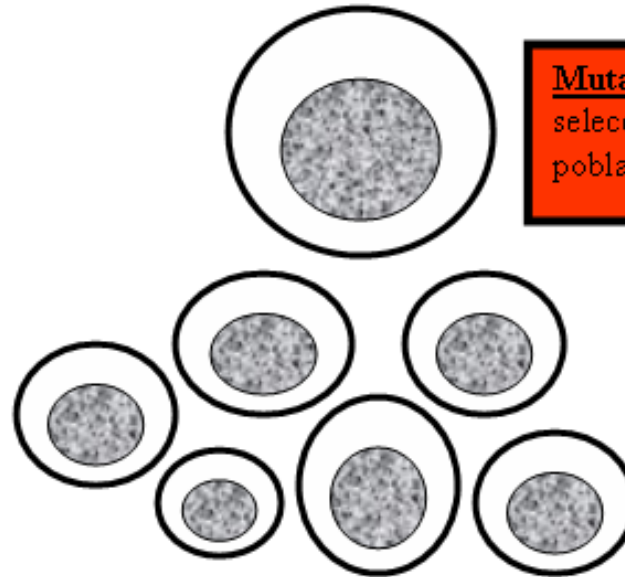
Químicos - Físicos - Virus



**Mutaciones Silentes:**  
comportamiento normal

**Mutaciones Letales:**  
muerte celular

**Mutaciones “Ventajosas”:**  
selección adaptativa  
población transformada



# NEOPLASIA: “Nuevo crecimiento”

Benigno: Proliferación desmedida, con acumulación de células ( $G^+I^-M^-$ )

Maligno: Crecimiento, invasión y metástasis ( $G^+I^+M^+$ )

## Transformación neoplásica

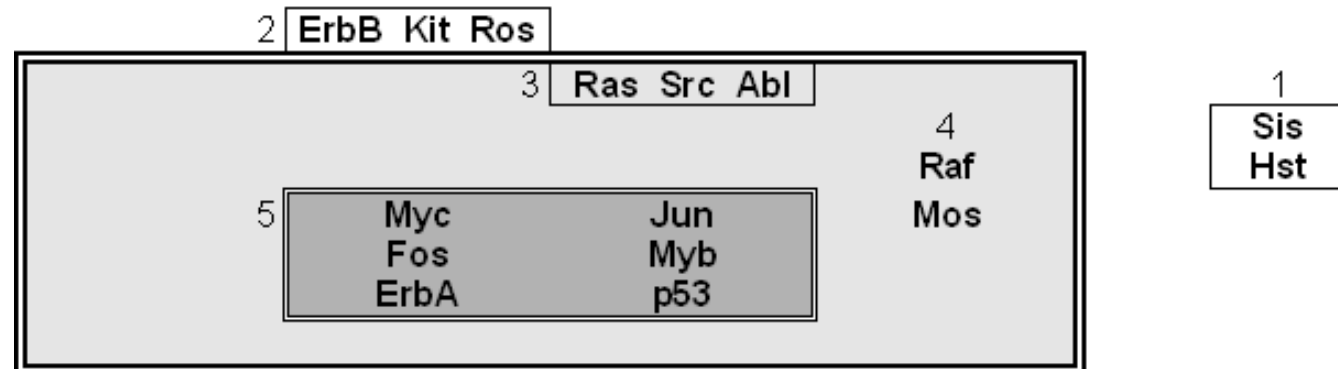
Implica alteraciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumor. De tal manera, se pierde el control del ciclo celular y la población adquiere rasgos de crecimiento autónomo.

**Protooncogenes:** Genes normales que codifican proteínas que, de alguna forma, regulan (o estimulan) el ciclo celular.

Estas proteínas estimulan el ciclo celular en los momentos oportunos, adecuándolo a los requerimientos del organismo y en respuesta a señales del microambiente tisular.

**Genes supresores de tumor:** Genes normales que codifican proteínas que modulan negativamente la progresión del ciclo celular.

### Localización de productos proteicos



- 1- Espacio extracelular: Ej. factores de crecimiento
- 2- Membrana, cara externa: Ej. receptores de factores de crecimiento
- 3- Membrana, cara interna: Ej. proteínas asociadas a receptores
- 4- Citoplasma: Ej. proteínas de señalización intracelular
- 5- Núcleo: Ej. factores transcripcionales



Modificaciones genéticas durante la transformación neoplásica:

A

En **proto-oncogenes** son alteraciones **dominantes**.  
(con un cambio en un único alelo es suficiente para descalabrar el ciclo celular)

Los cambios involucran la **activación** de proto-oncogén en **oncogén**.

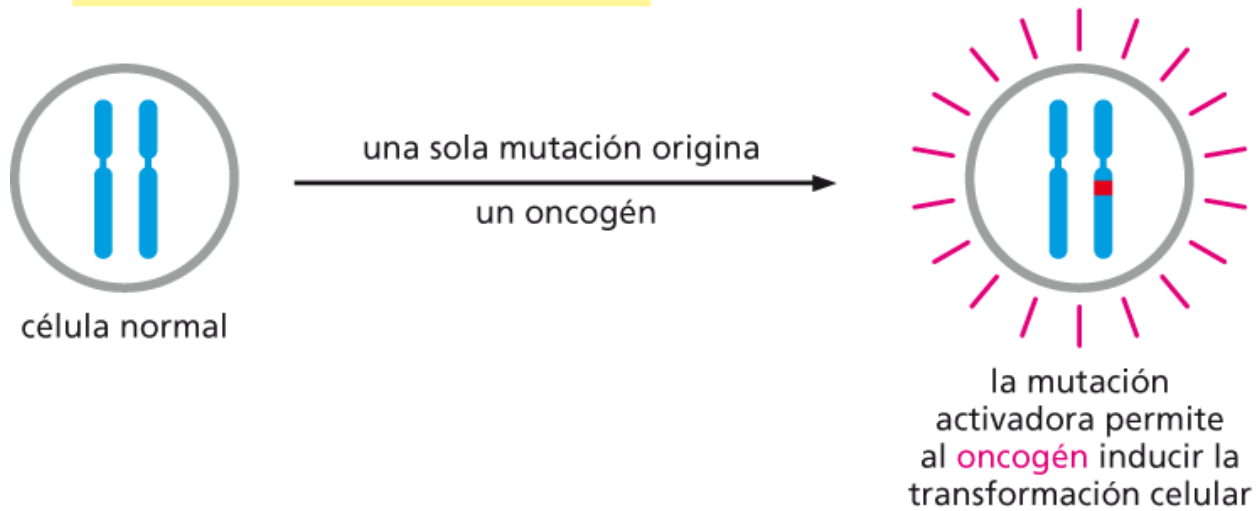
B

En **genes supresores de tumor** las alteraciones son **recesivas**.  
(se necesitan cambios o deleciones en los dos alelos del gen para descalabrar el ciclo celular)

Los cambios involucran la **inactivación** de un **gen supresor**.

Se acepta que la transformación de una célula y el desarrollo de una neoplasia a partir de la población derivada de ésta, requiere de **por lo menos 2 ó 3 cambios moleculares en distintos genes críticos**.

(A) **mutación que genera sobreactividad (ganadora de función)**



(B) **mutación inhibidora (pérdida de función)**



células en camino hacia el cáncer

# Cambios genéticos y también epigenéticos que pueden observarse en tumores.

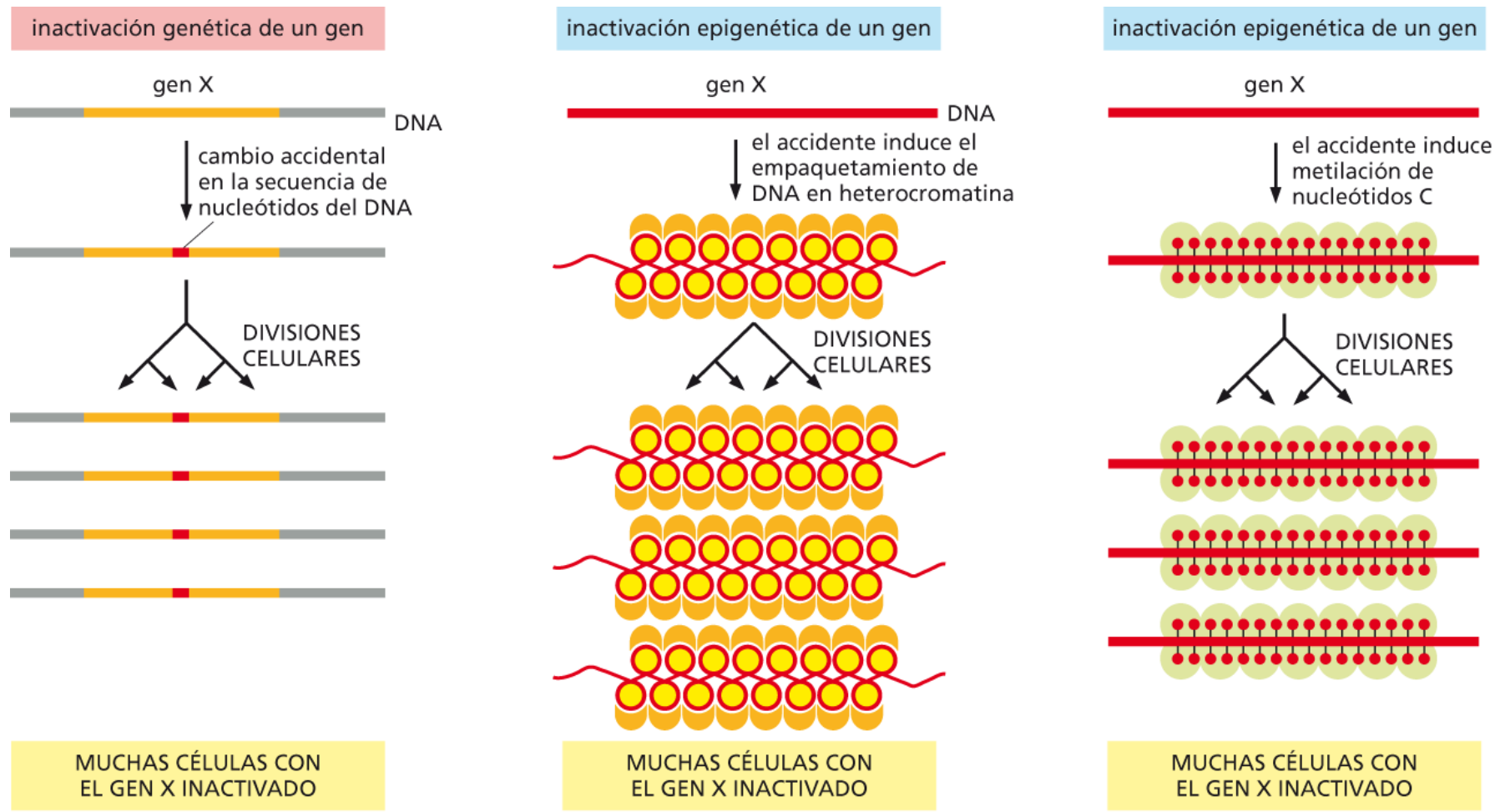


Figura 20-12 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Influencia del ambiente  
en el cáncer.  
Desplazamiento de  
poblaciones y el  
impacto de factores  
ambientales (y  
culturales), como la  
dieta.

*Flecha roja: Aumento*  
*Flecha azul: Descenso*

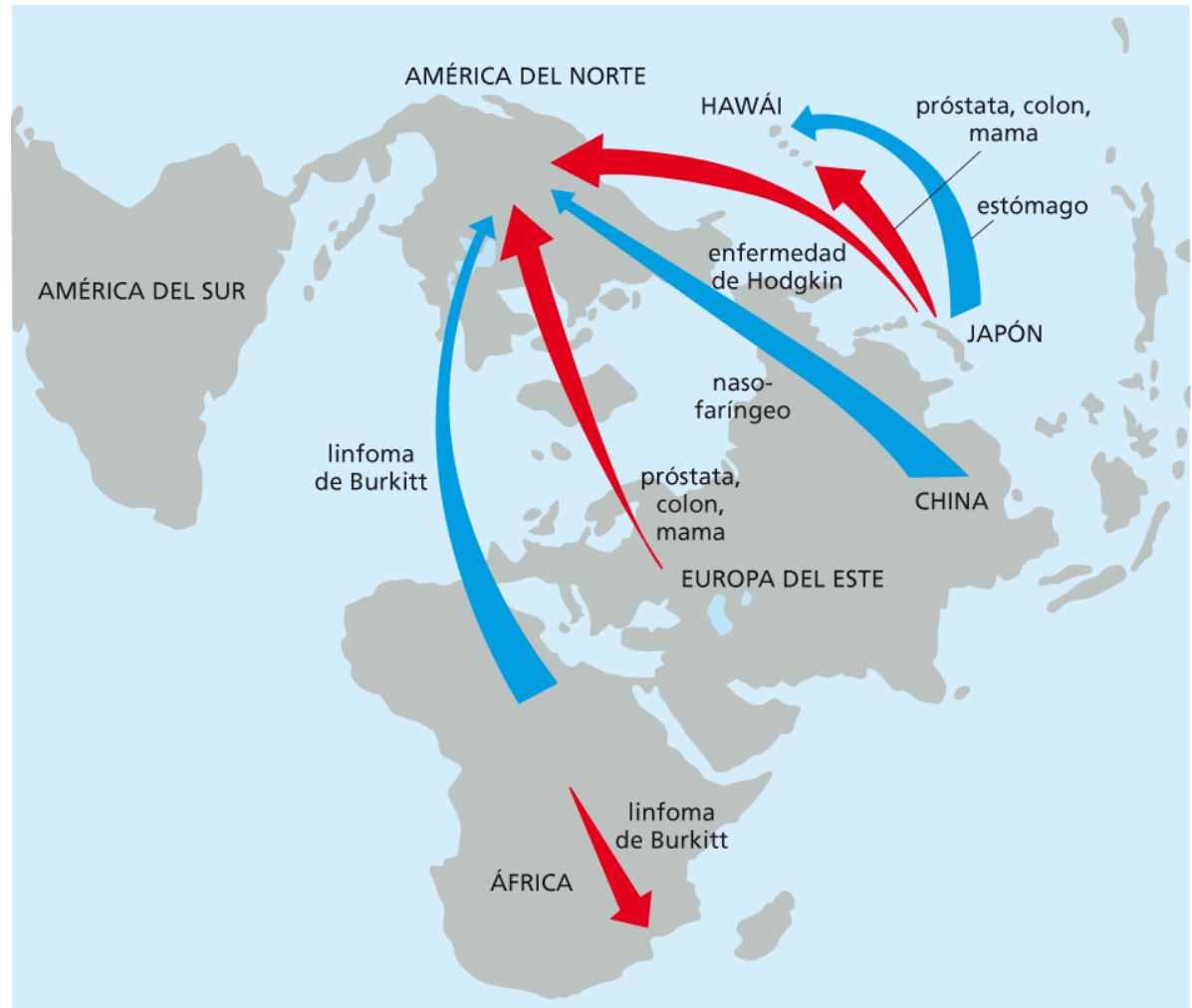


Figura 20-20a *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Algunos efectos estimados del ambiente y del estilo de vida en la incidencia de cáncer.

| factores ambientales y estilos de vida                    | cáncer                              | porcentaje de casos totales |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| • exposición en el trabajo                                | diversos tipos                      | 1-2                         |
| • relacionados con el tabaco                              | pulmón, riñón, vejiga               | 24                          |
| • dieta: baja en vegetales, alta en sal, alta en nitratos | estómago, esófago                   | 5                           |
| • dieta: alta en grasas, baja en fibra, comida basura     | intestino, páncreas, próstata, mama | 37                          |
| • tabaco y alcohol                                        | boca, garganta                      | 2                           |

## Agentes y factores carcinogénicos

- a) CARCINOGENOS QUIMICOS
- b) CARCINOGENOS FISICOS
- c) VIRUS ONCOGENICOS

d) FACTORES GENETICOS HEREDITARIOS

# CARCINOGENESIS

**Carcinogénesis** <<<<<<<>>>>>>> **Mutagénesis**

(génesis de cáncer)

(cambios en la secuencia del DNA)

Iniciadores: mutagénicos (mutación en un gen)

Promotores: no mutagénicos (expresión del gen mutado?)

Ensayo de Ames para determinar capacidad mutagénica de un compuesto.

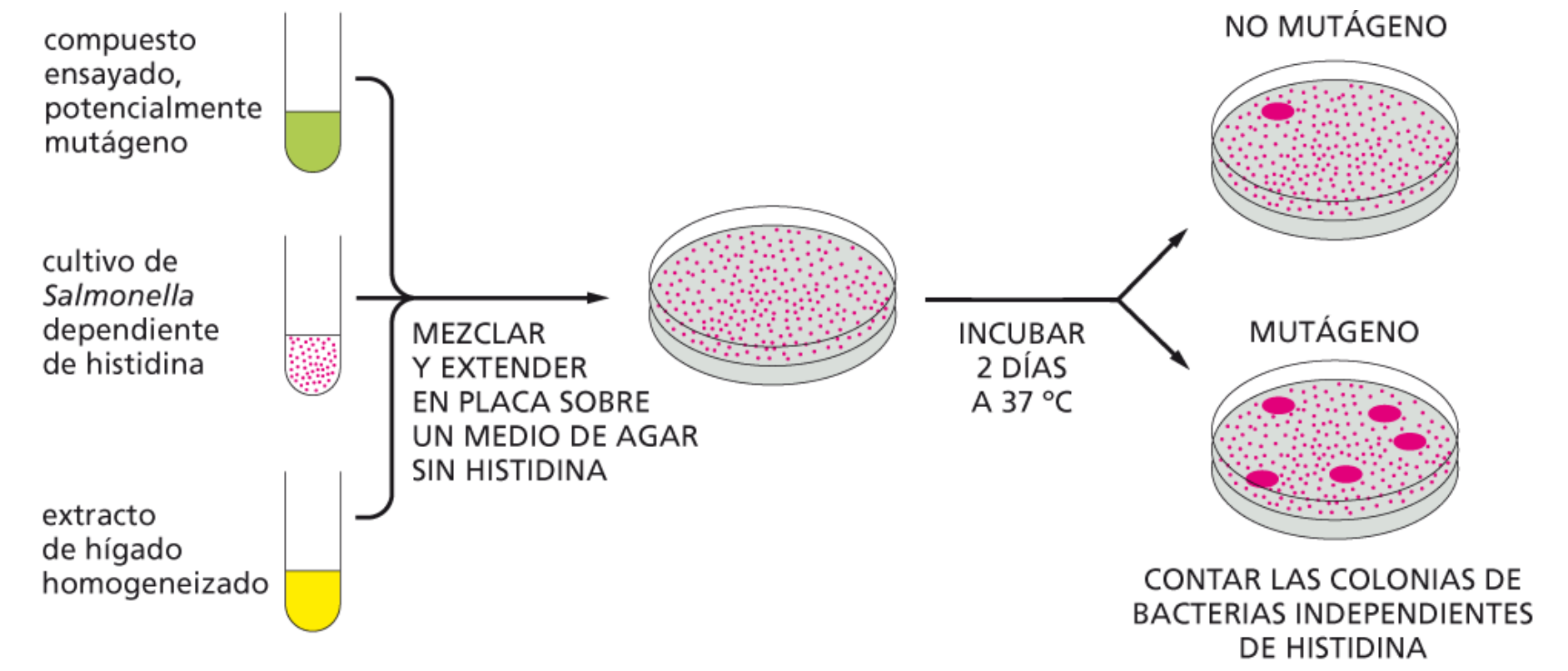


Figura 20-21 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



---

## **CARCINOGENOS QUIMICOS**

**Provocan cambios en la secuencia de nucleótidos**

Ej. Nitrosometilurea (NMU), antraceno (DMBA)

Ej. Aflatoxina B1 (procarcinógeno)

---

## **CARCINOGENOS FISICOS**

**Provocan cambios de secuencia**

Ej. Radiaciones ionizantes, rupturas cromosómicas y translocaciones

Ej. Radiaciones UV, produce dimerización de pirimidinas

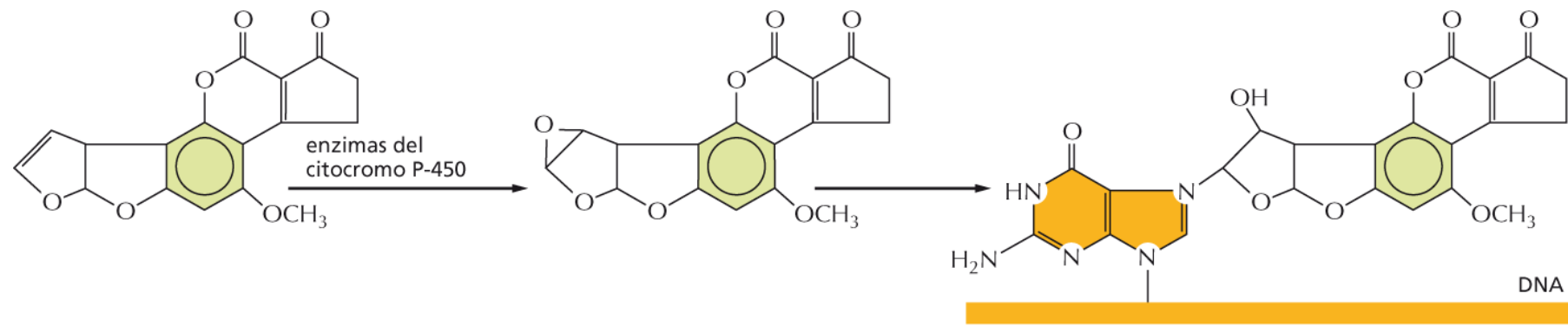
---

## **VIRUS ONCOGENICOS**

**Introducen DNA foráneo en el genoma**

---

# Algunos carcinógenos químicos conocidos



(A) AFLATOXINA

AFLATOXINA-2,3-EPÓXIDO

AGENTE CANCERÍGENO UNIDO A GUANINA EN EL DNA

- **CLORURO DE VINILO:**  
angiosarcoma de hígado
- **BENCENO:**  
leucemias agudas
- **ARSÉNICO:**  
carcinomas de piel, cáncer de vejiga
- **ASBESTOS:**  
mesotelioma
- **RADIO:**  
osteosarcoma

(B)

Figura 20-22 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Condiciones posibles de exposición a iniciadores (mutagénicos) y promotores (no mutagénicos).

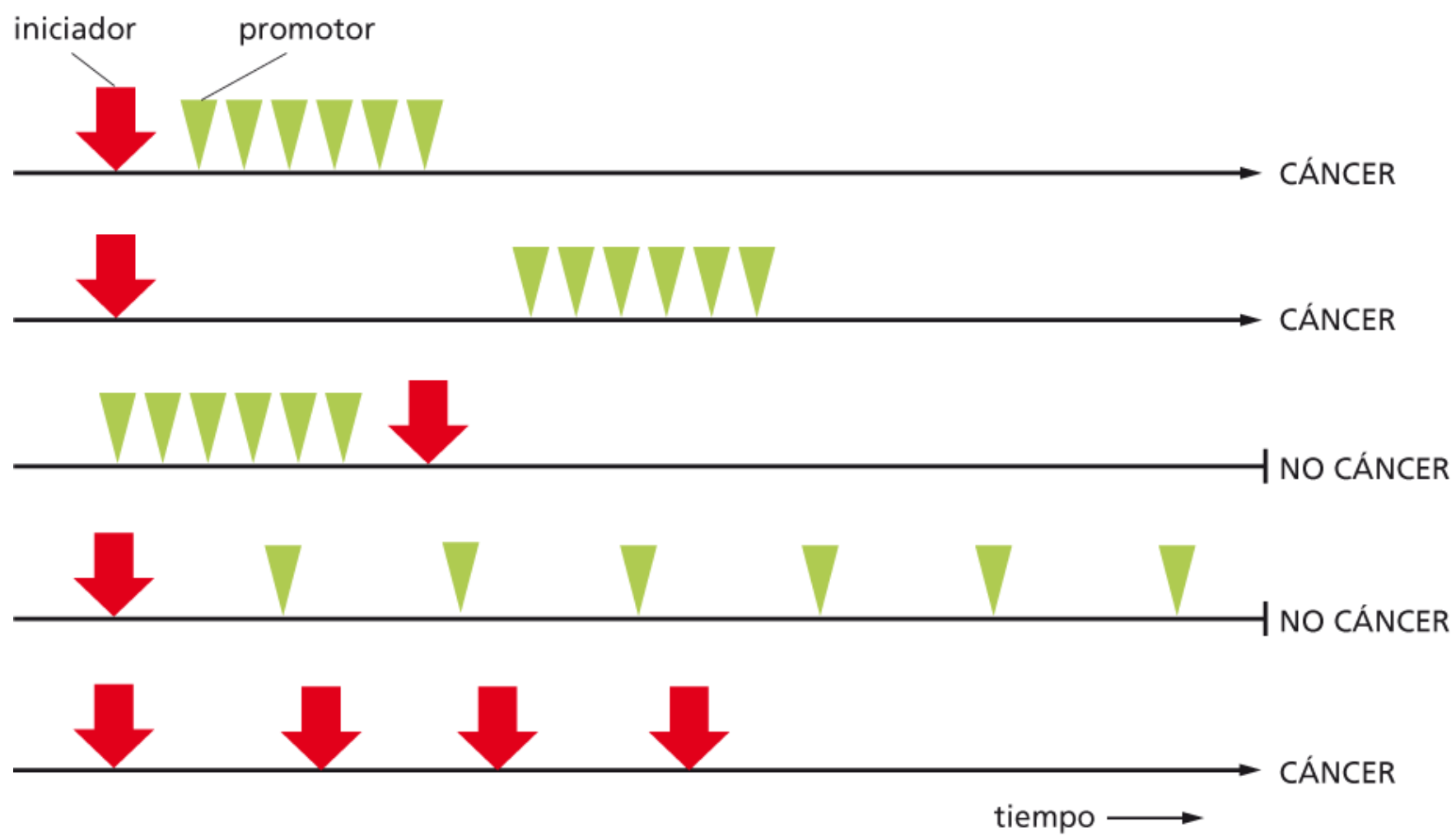
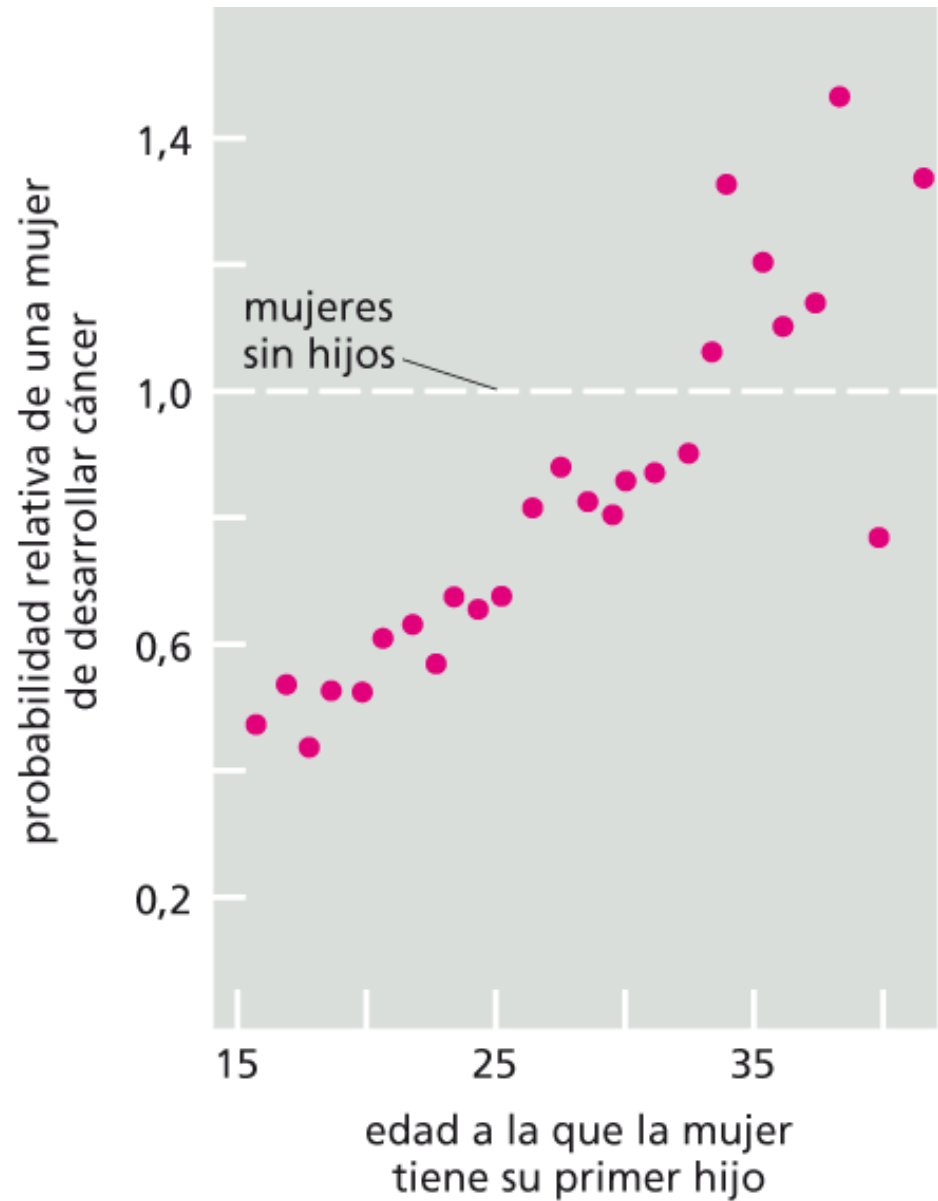


Figura 20-23 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

# Papel de un promotor tumoral.



El embarazo y el menor riesgo de padecer cáncer mamario. El período de exposición a hormonas reproductoras hasta tener el primer hijo actúa como un factor promotor.



**Tabla 20–1 Virus asociados con cánceres humanos**

| VIRUS                                                           | TUMOR ASOCIADO                                                              | ÁREAS DE ALTA INCIDENCIA                                            |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Virus de DNA</b>                                             |                                                                             |                                                                     |
| <u>Familia de los papovavirus</u>                               |                                                                             |                                                                     |
| Papilomavirus<br>(muchas cepas distintas)                       | verrugas (benignas)<br>carcinoma de cuello uterino                          | mundial<br>mundial                                                  |
| <u>Familia de los hepadnavirus</u>                              |                                                                             |                                                                     |
| Virus de la hepatitis-B                                         | cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular)                                  | Sudeste de Asia,<br>África tropical                                 |
| Virus de la hepatitis-C                                         | cáncer de hígado (carciroma hepatocelular)                                  | mundial                                                             |
| <u>Familia de los herpesvirus</u>                               |                                                                             |                                                                     |
| Virus de Epstein-Barr                                           | linfoma de Burkitt (cáncer de los linfocitos B)<br>carcinoma de nasofaringe | Oeste de África,<br>Papúa Nueva Guinea<br>Sur de China, Groenlandia |
| <b>Virus de RNA</b>                                             |                                                                             |                                                                     |
| <u>Familia de los retrovirus</u>                                |                                                                             |                                                                     |
| Virus tipo I de la leucemia de células T (HTLV-I)               | leucemia de las células T, de adultos/linfoma                               | Japón, Antillas                                                     |
| Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1, el virus del sida) | sarcoma de Kaposi                                                           | África Central y del Sur                                            |

Para todos los virus indicados, el número de personas infectadas es mucho mayor que el número de personas que desarrollan cáncer: los virus deben actuar conjuntamente con otros factores. Además, es probable algunos de los virus contribuyan a la formación de un cáncer sólo de forma indirecta; por ejemplo, el HIV-1, destruyendo las defensas inmunes mediadas por células, permite que las células endoteliales sean transformadas por otro virus (un tipo de virus del herpes) y progresen como tumor en lugar de ser destruidas por el sistema inmune.

# VIRUS ONCOGENICOS

c-onc= oncogenes celulares, por activación de proto-oncogenes

v-onc= oncogenes virales

Algunos oncogenes hallados en las secuencias de retrovirus transformantes

|                |                     |                |             |
|----------------|---------------------|----------------|-------------|
| <b>abl</b>     | Tirosin kinasa      | leucemia       | ratón       |
| <b>erbB</b>    | Receptor EGF        | eritroleucemia | pollo       |
| <b>fos/jun</b> | Prot. regulatorias  | osteosarcoma   | ratón       |
| <b>raf</b>     | Protein kinasa      | sarcoma        | ratón-pollo |
| <b>ras</b>     | GTP binding protein | sarcoma        | rata        |
| <b>sis</b>     | PDGF                | sarcoma        | mono        |

Progresión neoplásica

Serie de cambios acumulativos e irreversibles en una célula (o población celular) que tienen lugar en la evolución de un cáncer.

|        |            |                                                                                                    |
|--------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |            | CELULA NORMAL                                                                                      |
| Preneo | Iniciación | Exposición a carcinógenos INICIADORES<br><br>CELULA INICIADA                                       |
| Preneo | Promoción  | Exposición crónica a carcinógenos PROMOTORES<br><br>LESION PRENEOPLASICA                           |
| Neo    | Conversión | Cambios genéticos suficientes<br><br>NEOPLASIA, benigna o in situ                                  |
| Neo    | Progresión | Inestabilidad genómica, cambios adaptativos, selección de subpoblaciones<br><br>NEOPLASIA INVASIVA |
| Neo    | Progresión | Inestabilidad genómica, cambios adaptativos, selección de subpoblaciones<br><br>CANCER METASTASICO |

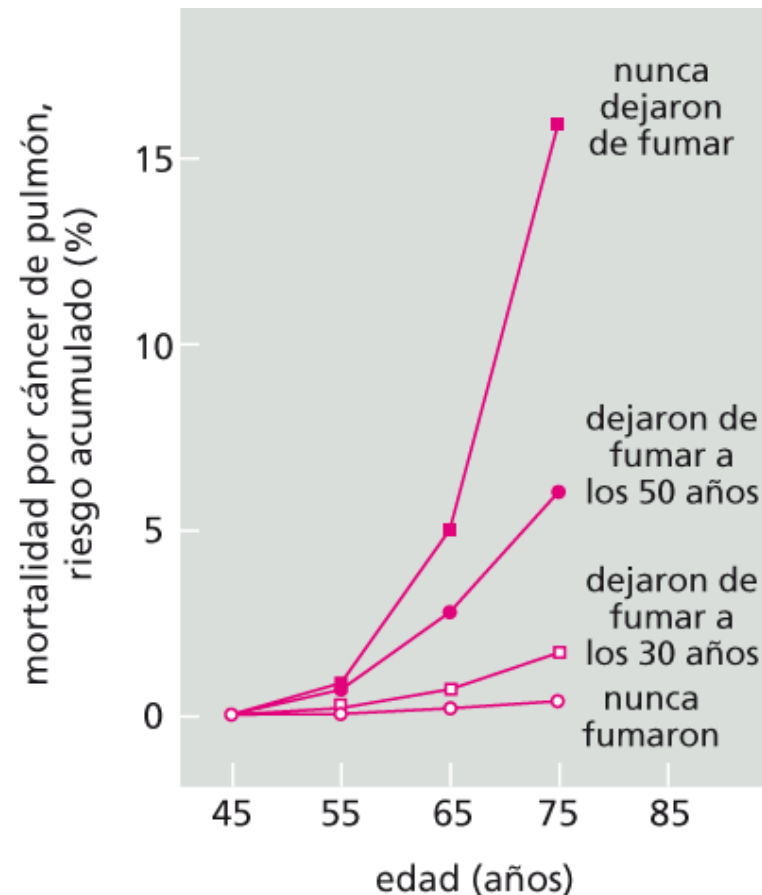
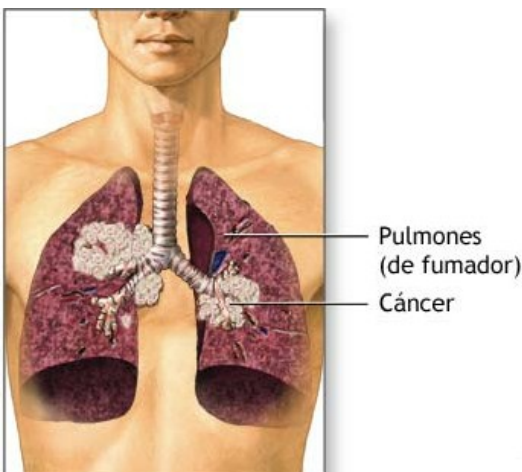
Cambios preneoplásicos  
**Hiperplasia**  
**Displasia**  
**Metaplasia**  
**Neoplasia**



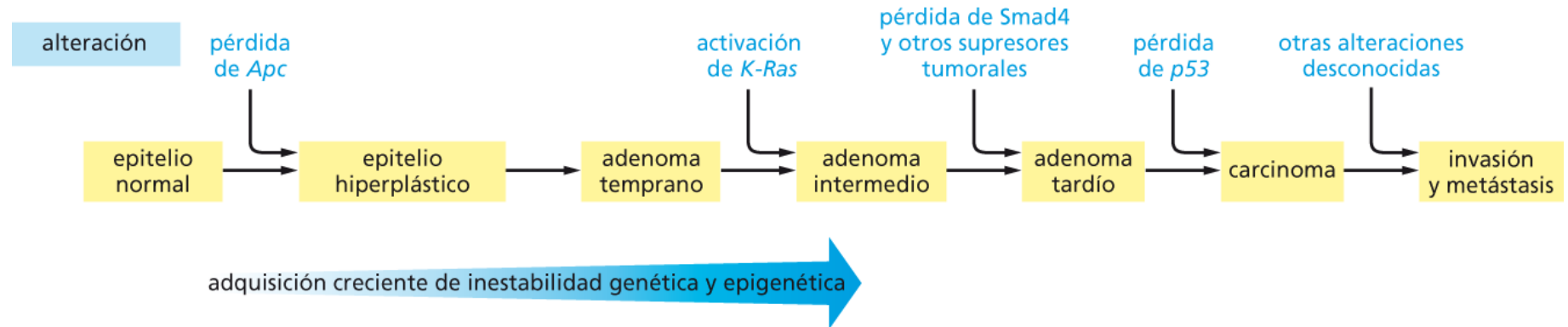


### Ejemplo en la carcinogénesis de tumores pulmonares en el ratón:

- 1) Exposición a carcinógeno
- 2) Hiperplasia, cambios displásicos (2 semanas)
- 3) Tumores benignos microscópicos (4 semanas)
- 4) Tumores benignos macroscópicos (10 semanas)
- 5) Adenocarcinomas (8 meses)
- 6) Metástasis (más de 1 año)



# Secuencia génica típica durante la progresión del cáncer colorrectal.



La naturaleza de la progresión tumoral. Los tumores no son exactamente iguales, pero se advierten patrones comunes

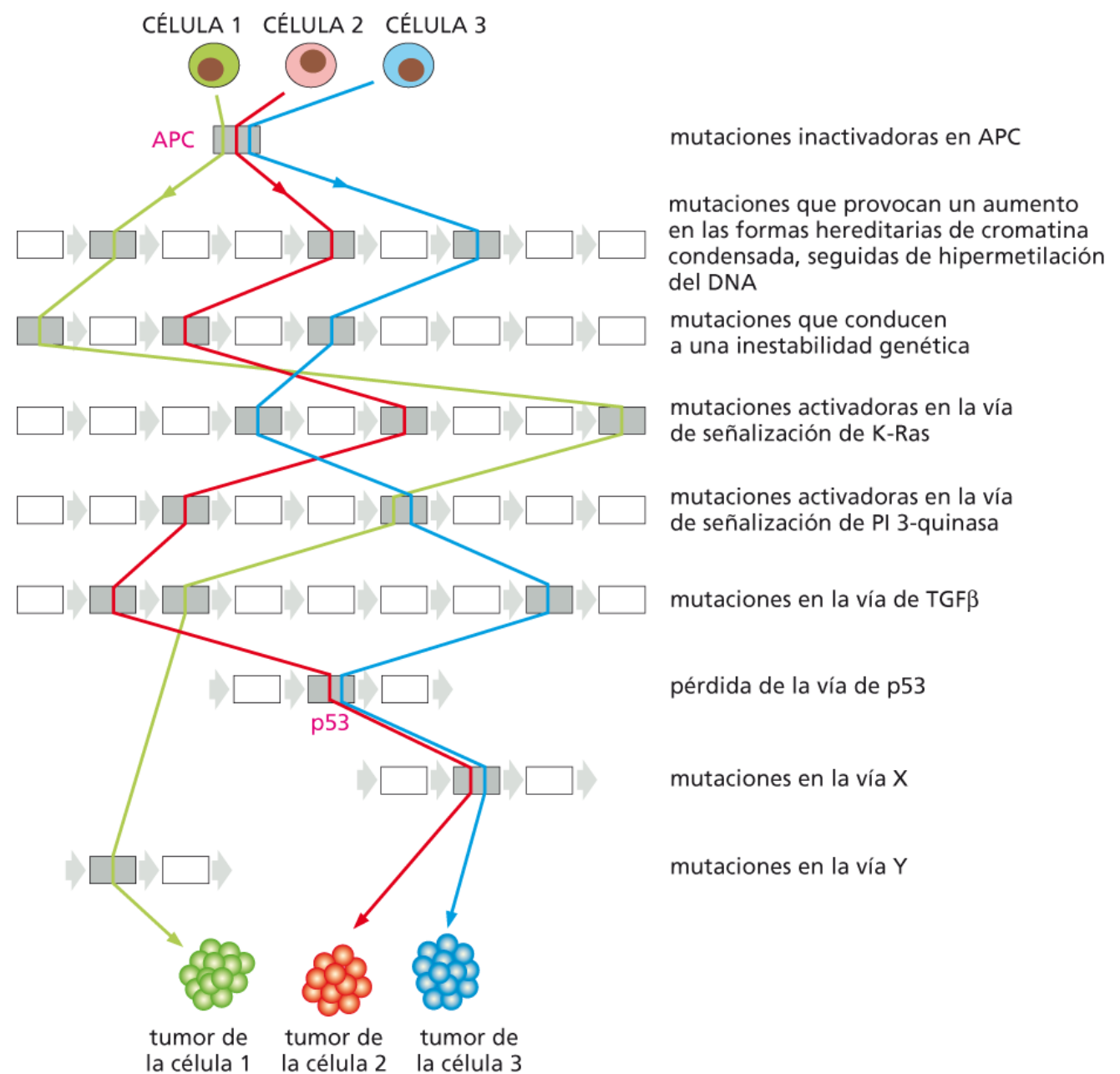


Figura 20-49 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tasas de mortalidad por cáncer a lo largo del siglo XX, ajustadas a una misma edad. La identificación epidemiológica de factores carcinogénicos pone en evidencia formas de evitar el cáncer.

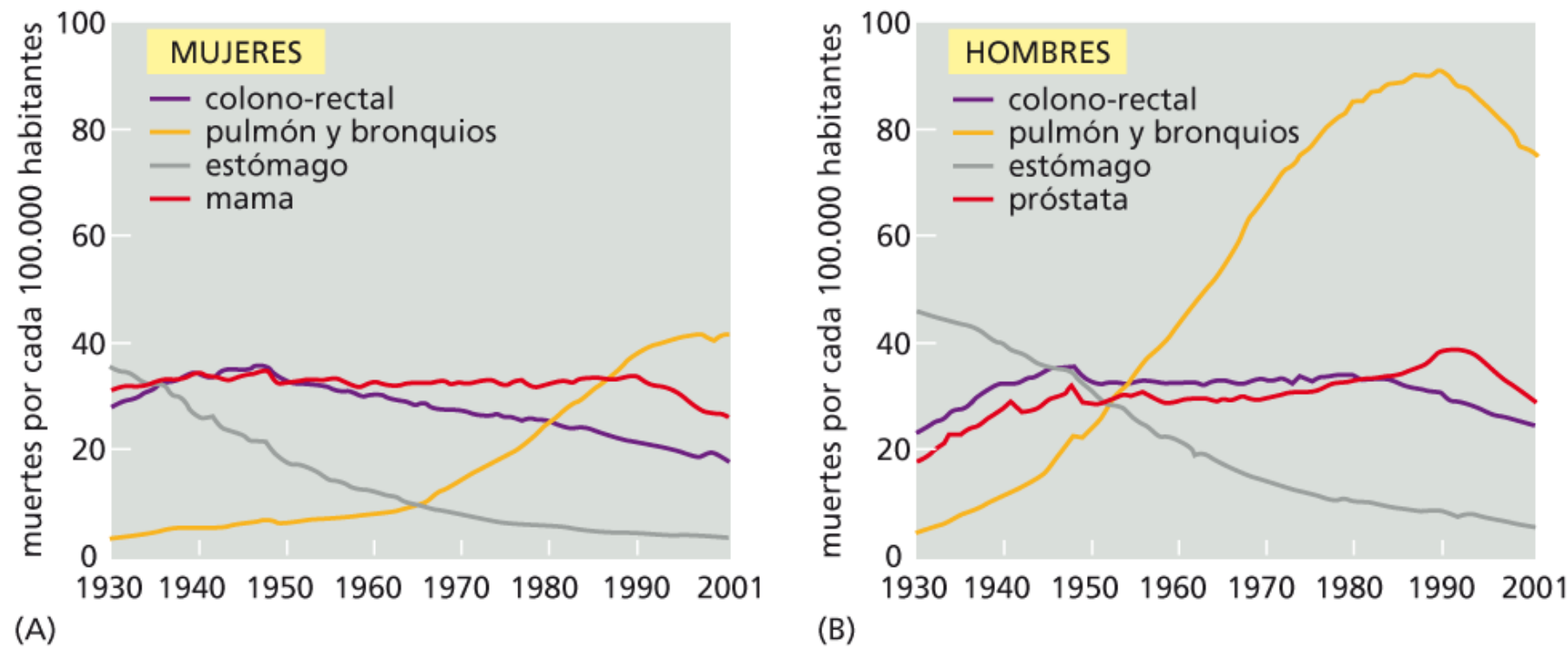
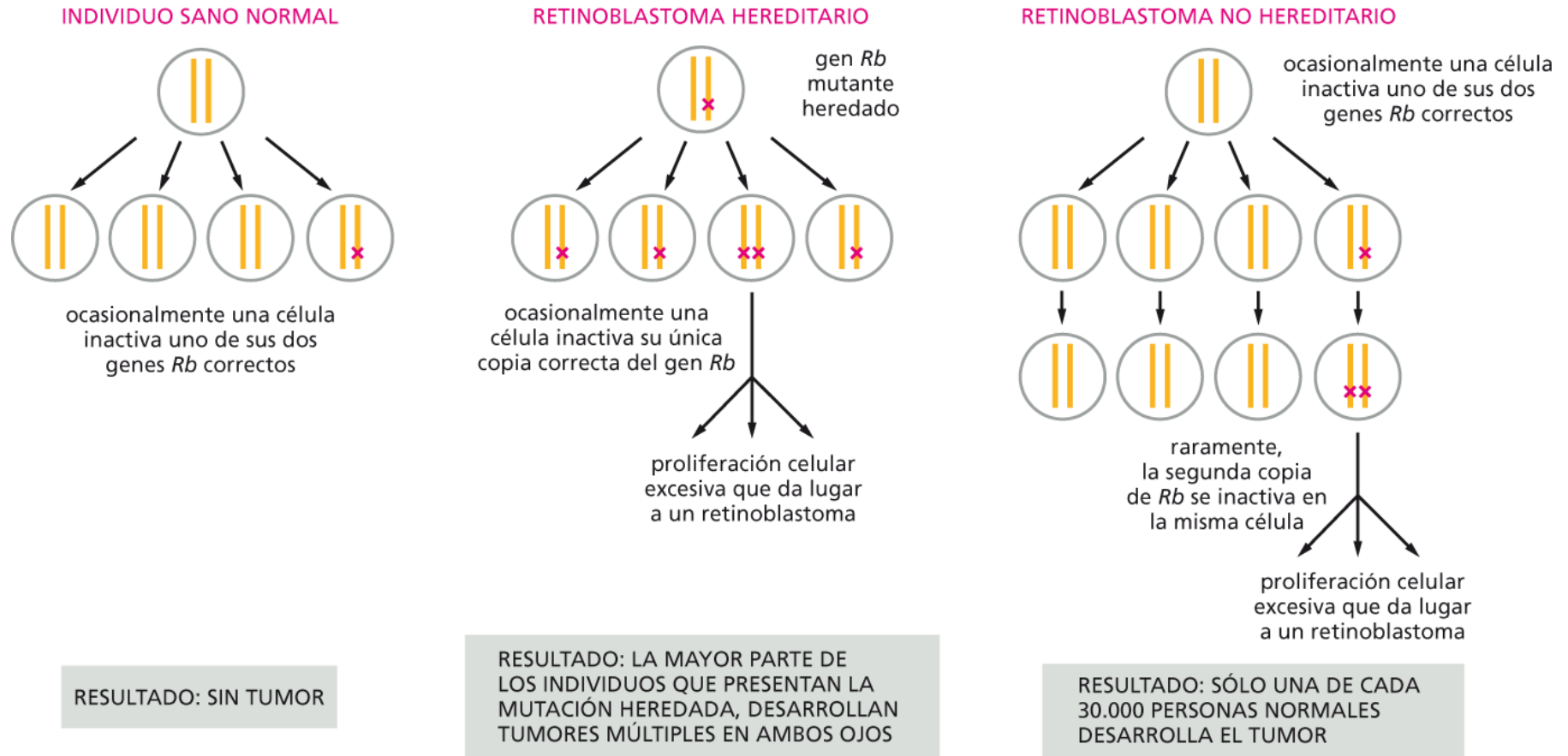


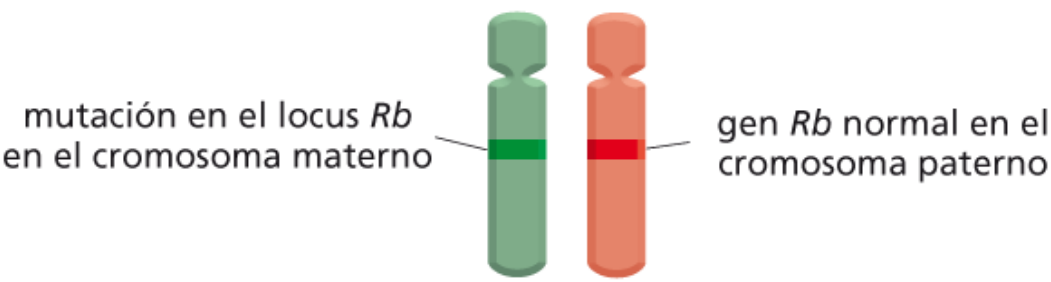
Figura 20-25 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

# Supresores tumorales: mecanismos que provocan el retinoblastoma.



# Seis caminos para perder la copia del gen supresor mediante cambios de secuencia.

CÉLULA SANA CON UNA SOLA COPIA NORMAL DEL GEN *Rb*



FORMAS POSIBLES DE ELIMINACIÓN DEL GEN *Rb* NORMAL

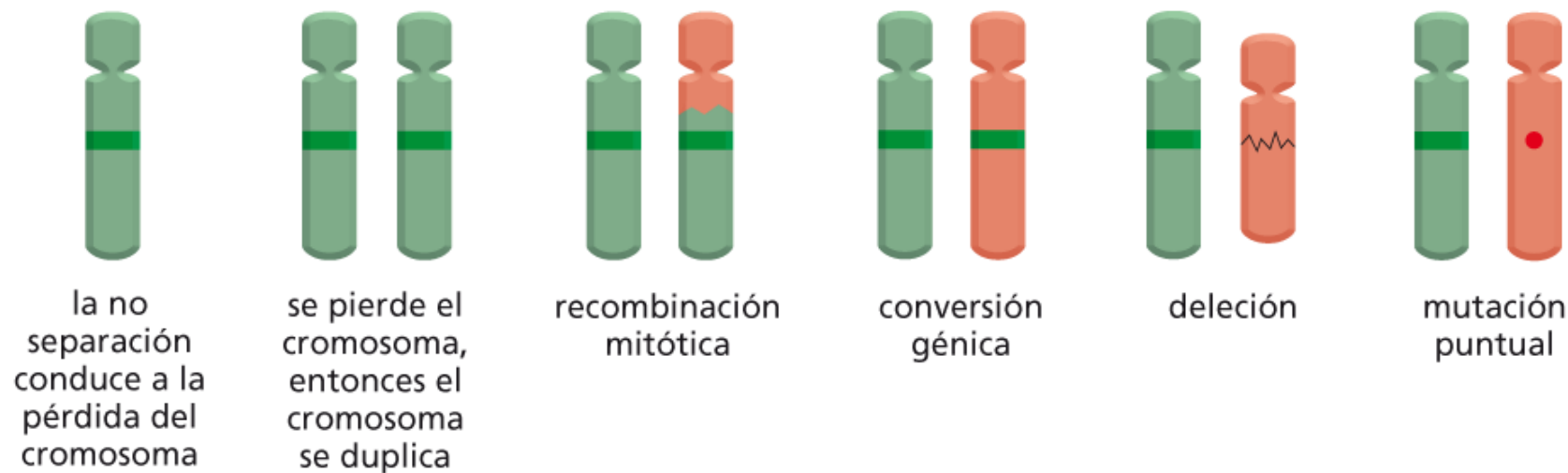
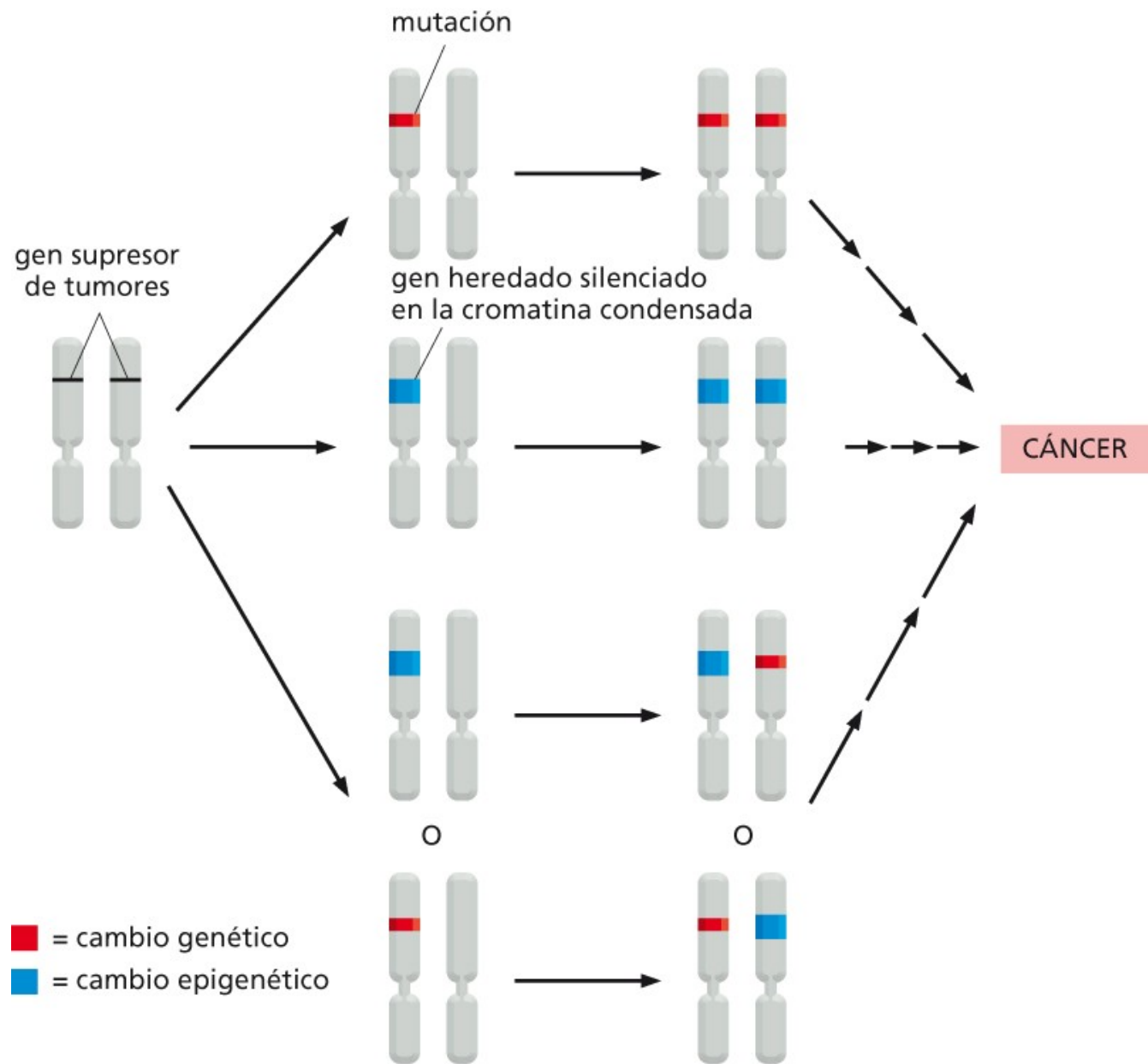


Figura 20-31 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

# Pérdida de función de un gen supresor de tumores por cambios epigenéticos.



Prototipo de gen supresor tumoral afectado en la transformación neoplásica.

## Gen p53

Proteína p53 normal: Detiene el ciclo celular en interfase (G1-S), inhibiendo la proliferación. Esta acción se relaciona con la respuesta al daño del DNA.

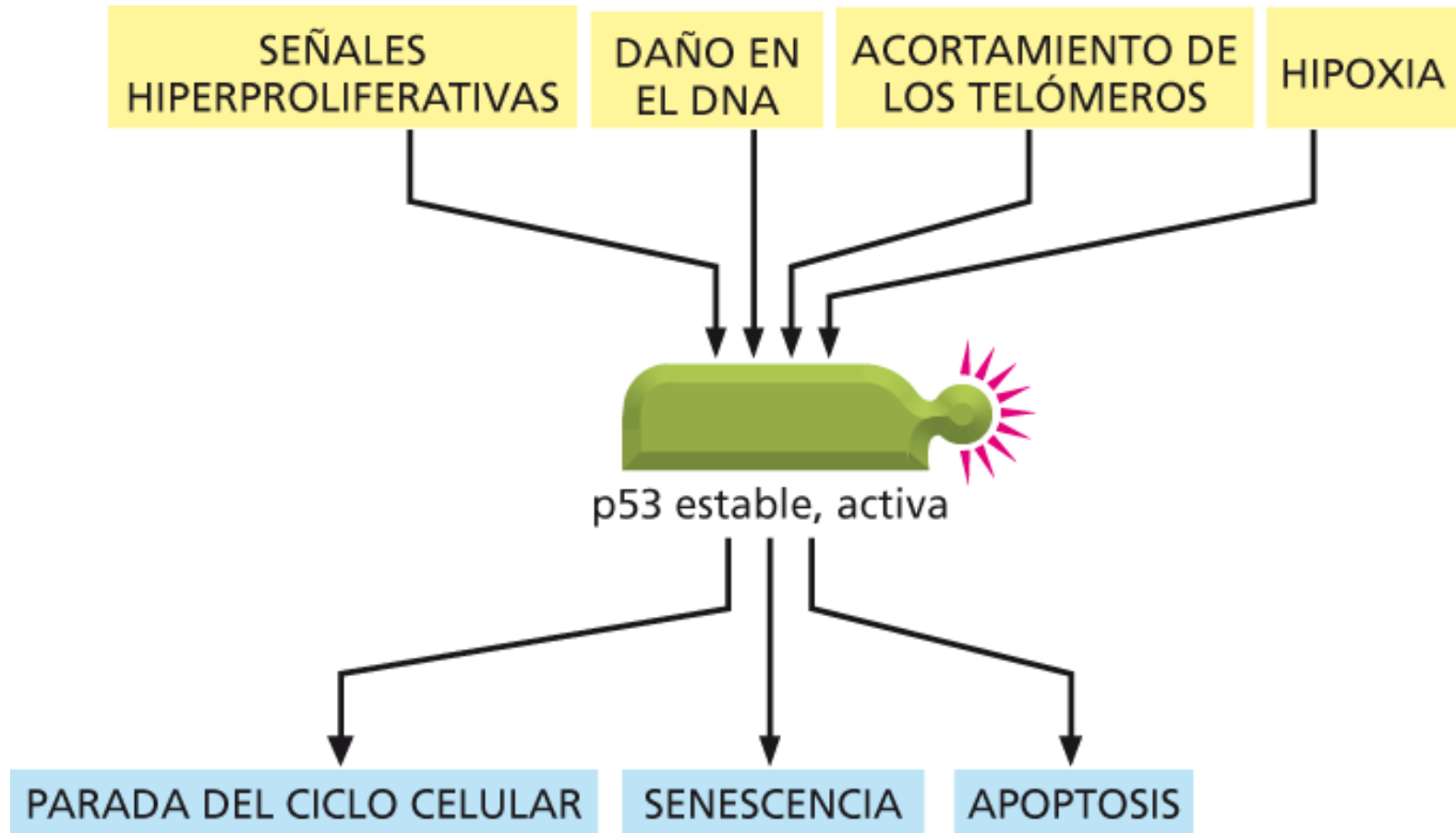
*>>> Detención temporaria del ciclo celular hasta tanto se efectúe la reparación. Apoptosis si el daño no puede ser reparado.*

Proteína p53 mutante: No detiene el ciclo celular. Es incapaz de generar el lapso necesario para la reparación del DNA.

*>>> Generación de células con una alta tasa de proliferación e inestables desde el punto de vista genético.*



# Modo de acción del supresor tumoral p53.



# Papel del supresor tumoral Rb en el control del ciclo celular.

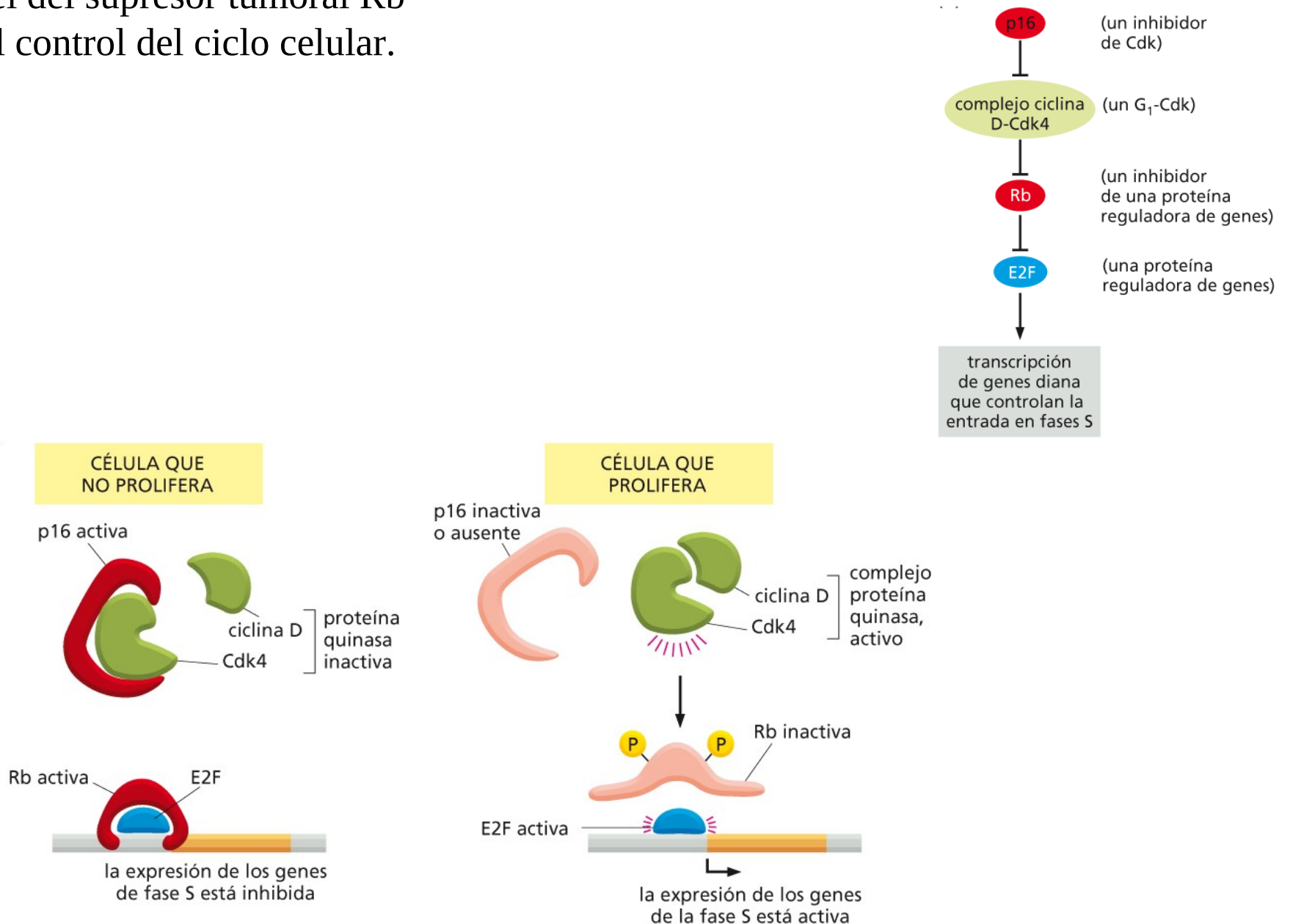


Figura 20-38 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

# Virus del papiloma y desarrollo de cáncer de cuello uterino.

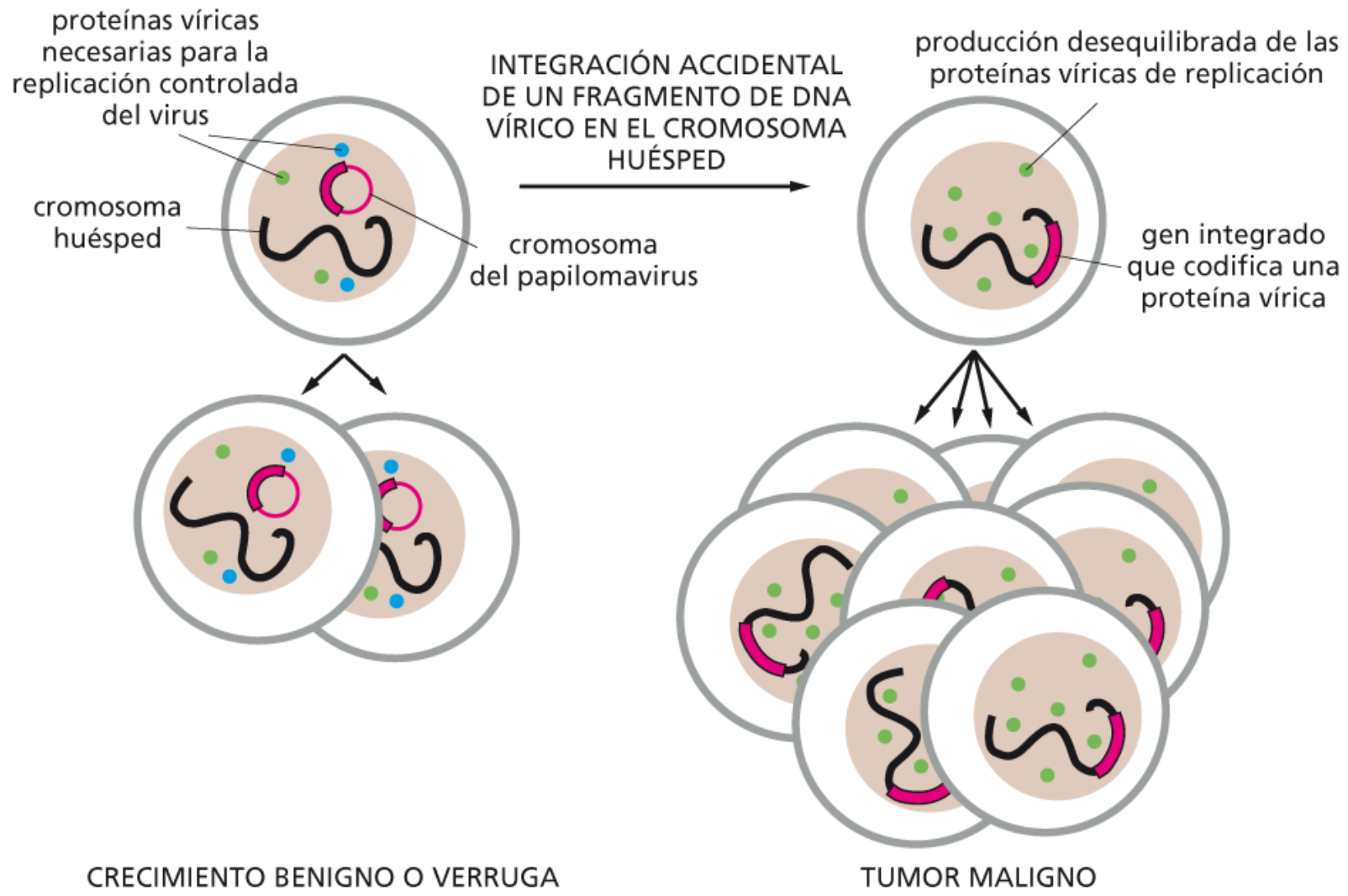
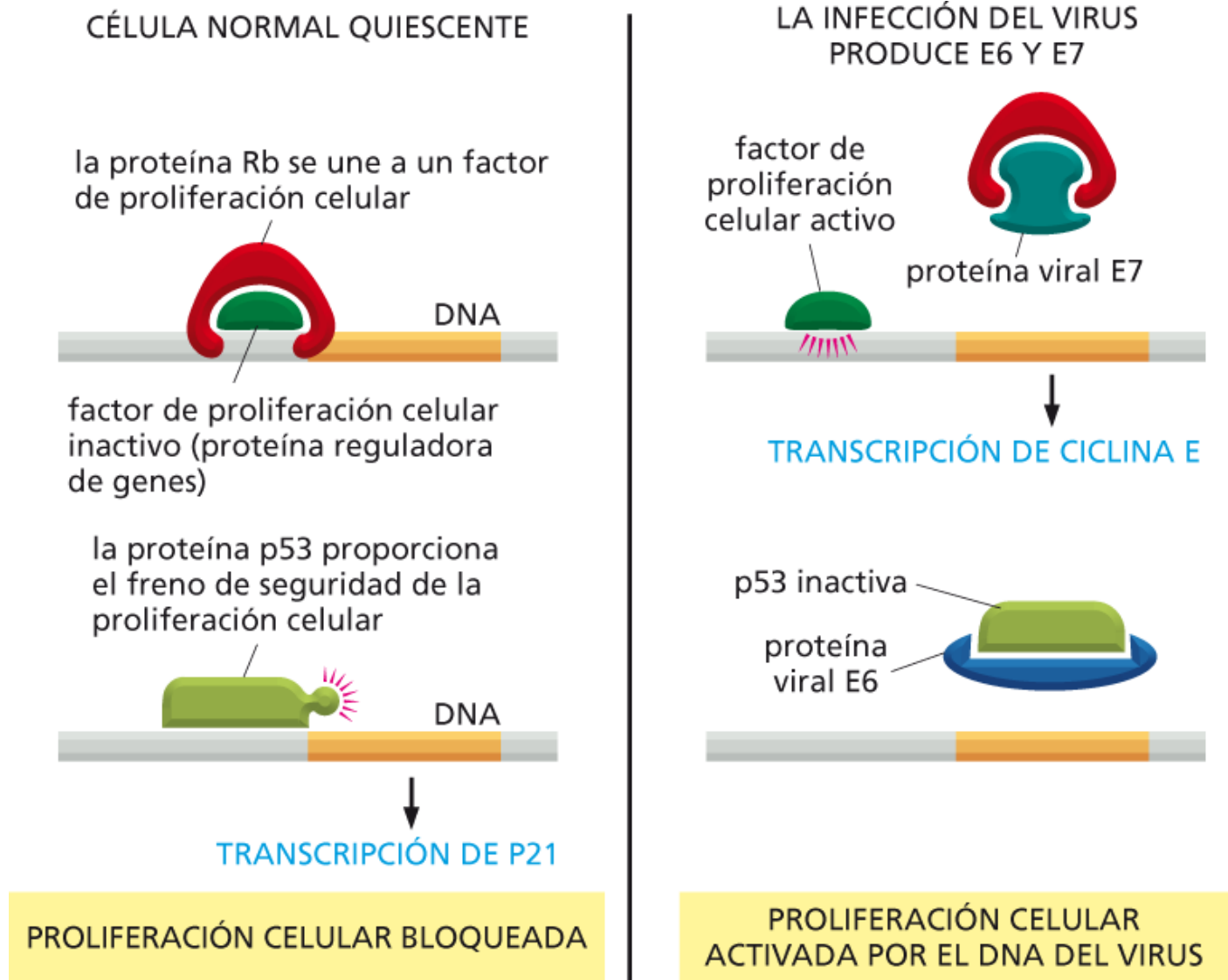
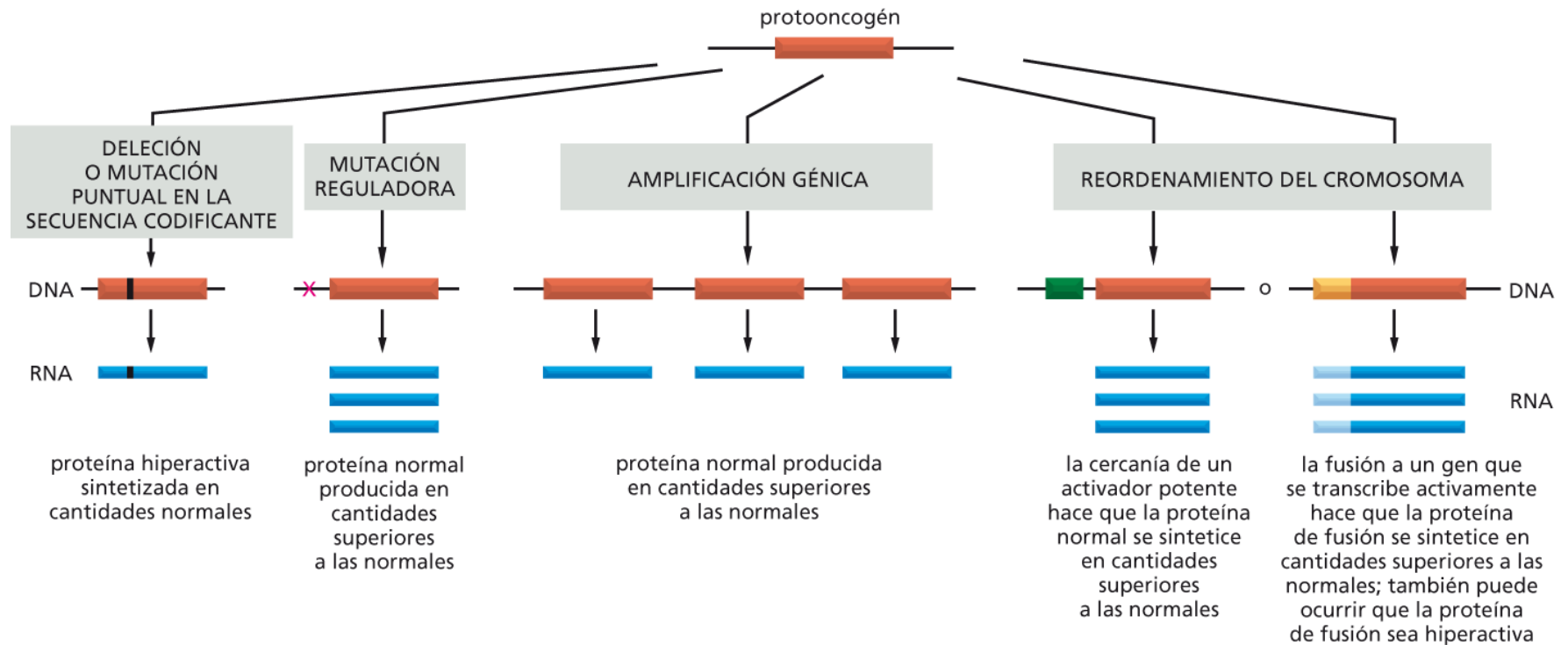


Figura 20-42 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

# Activación de la proliferación por el virus del papiloma. Acción sobre Rb y p53.



# Mecanismos de activación de un proto-oncogén en oncogén.



Prototipos de proto-oncogenes afectados en la transformación neoplásica.

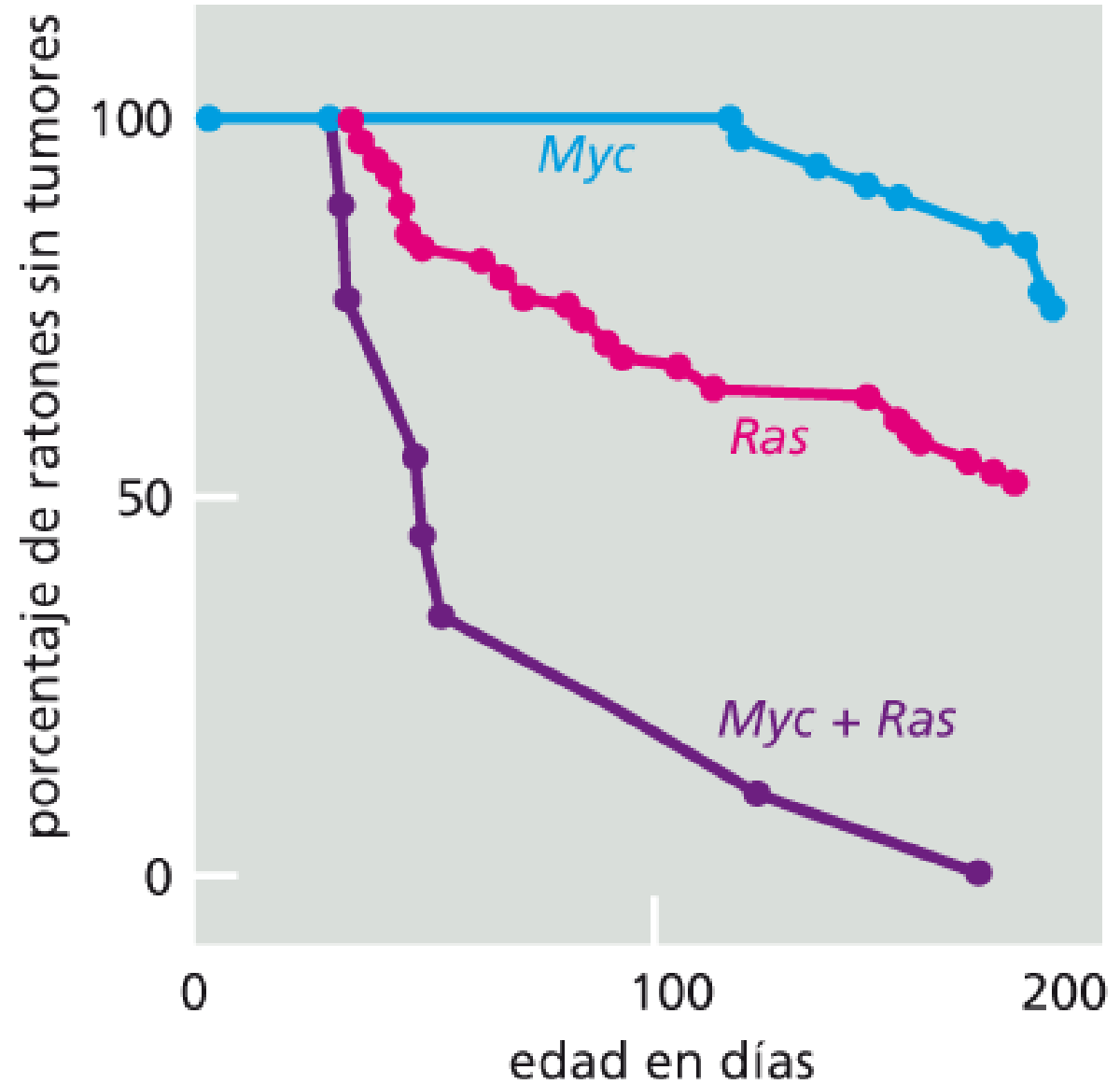
## Ras (*GTP-binding protein*)

Mutaciones puntuales (H-ras, K-ras, N-ras) **imposibilitan la hidrólisis del GTP** en GDP. De tal forma la proteína permanece siempre activada, enviando señales anómalas proliferativas.

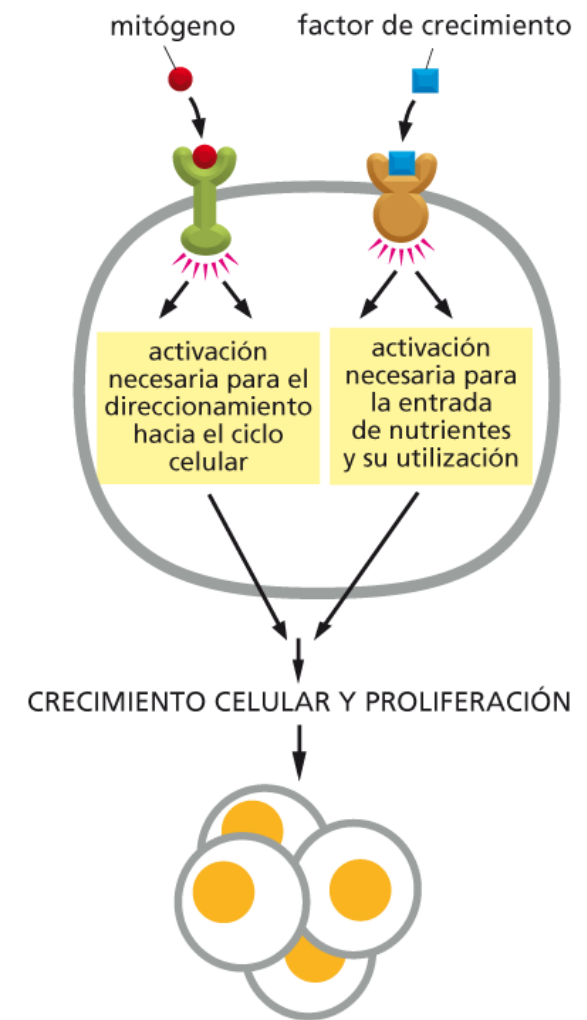
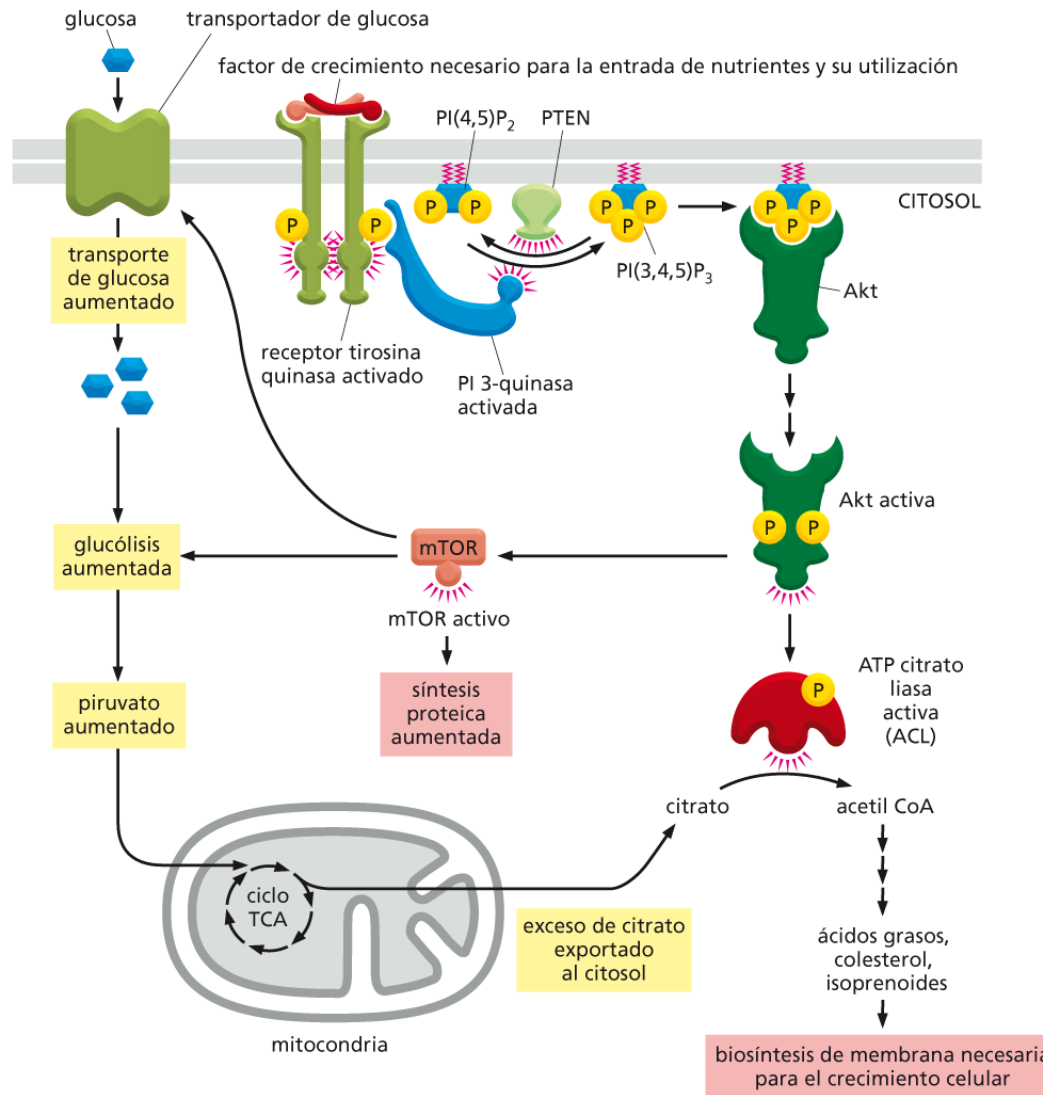
## erbB (Receptor de EGF)

Por mutación o delección se **pierde la actividad del dominio extracelular** del receptor. Así, el receptor envía constantemente señales como si estuviese unido el ligando.

Colaboración entre  
oncogenes en ratones  
transgénicos.



Las células pueden necesitar dos tipos de señales para proliferar.





# Vías de señalización importantes relacionadas con el cáncer en células humanas.

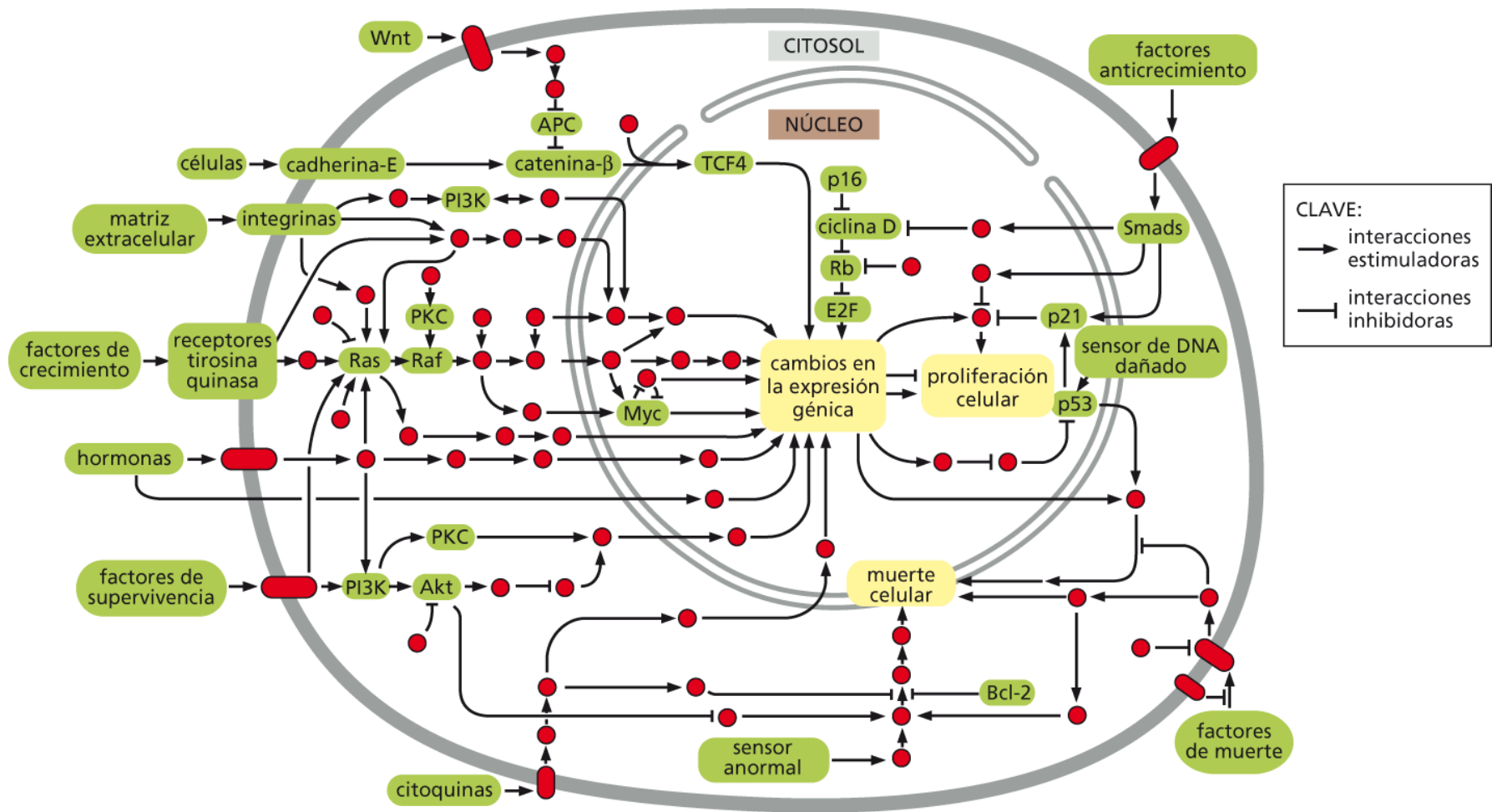
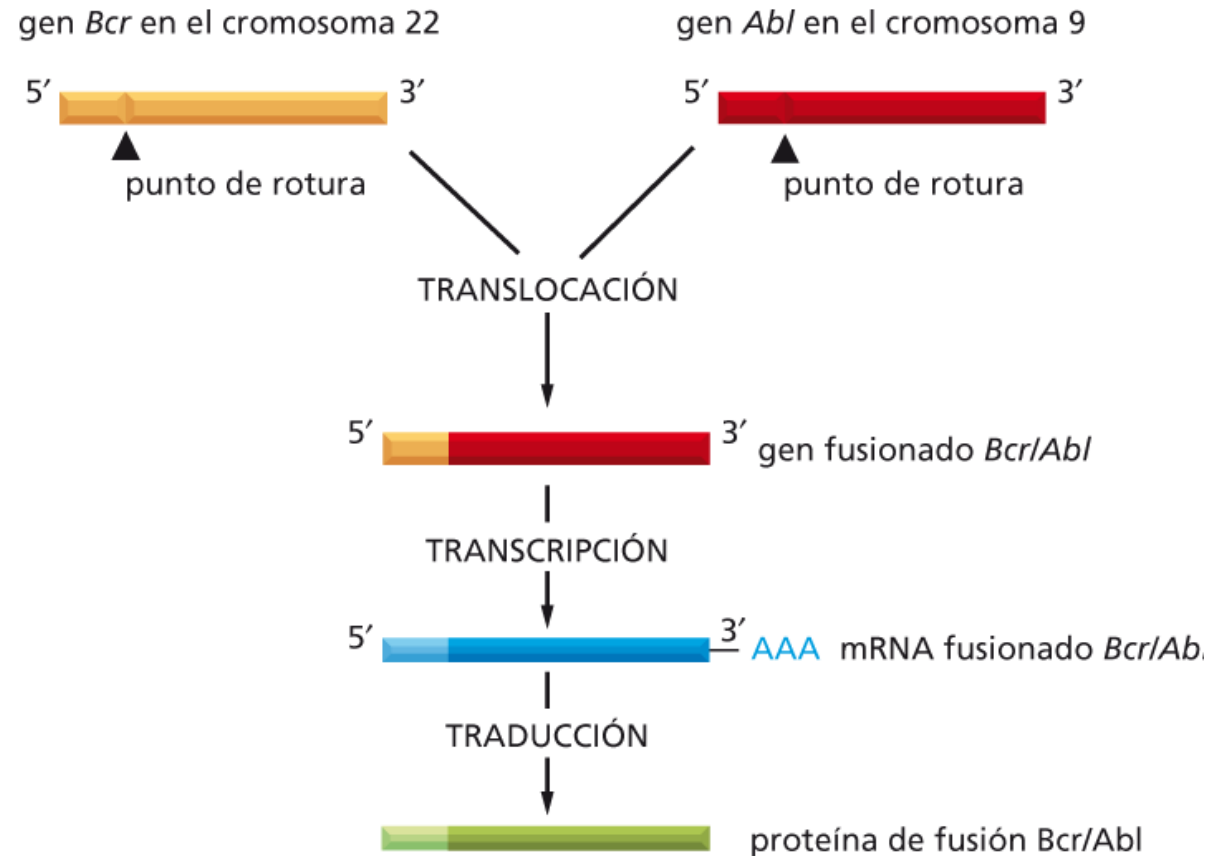
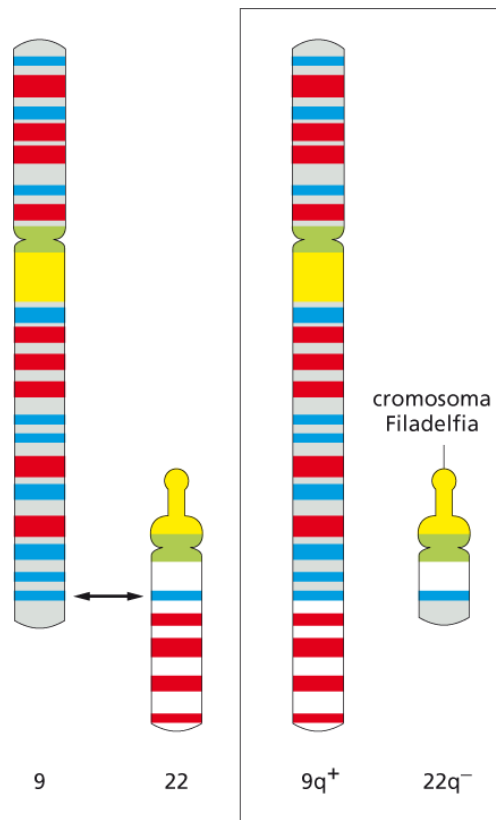
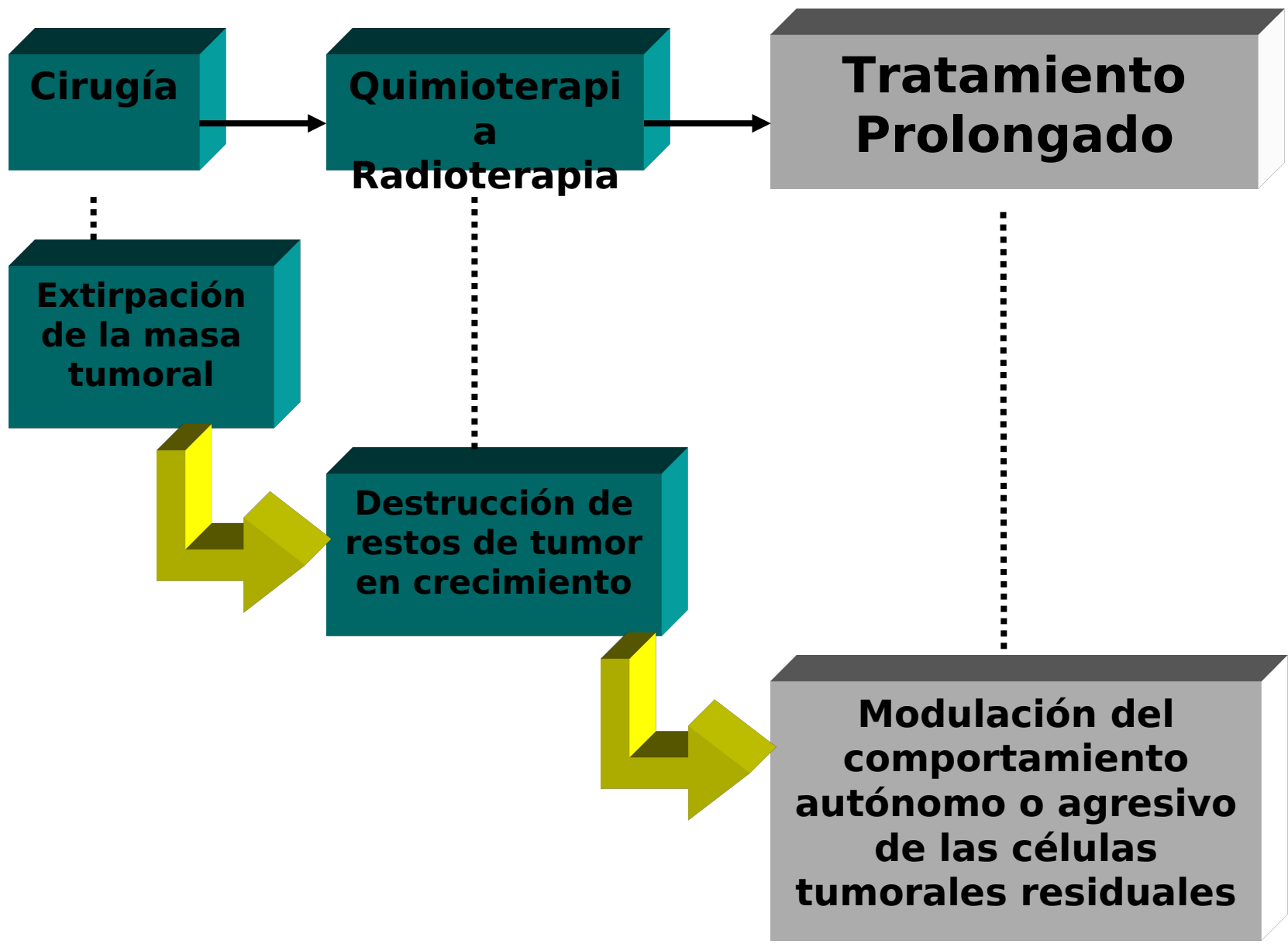


Figura 20-37 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

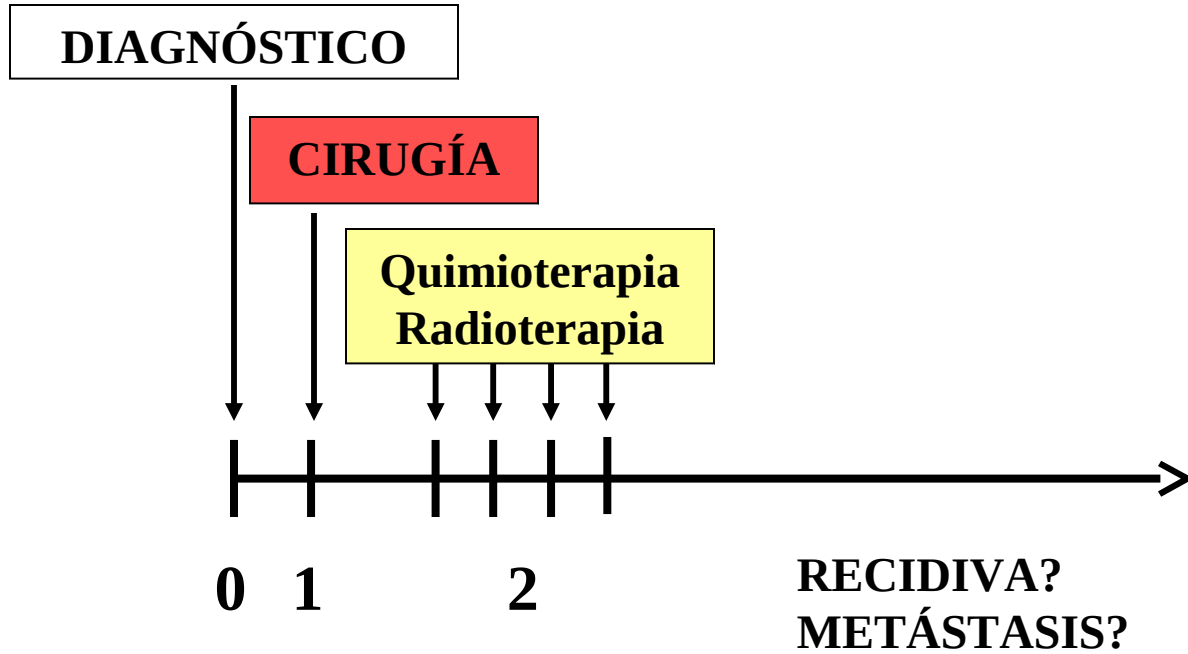
Translocación característica entre los cromosomas 9 y 22, causante de la leucemia mieloide crónica. Orina un gen híbrido (quimérico) que incrementa la proliferación del clon leucémico.



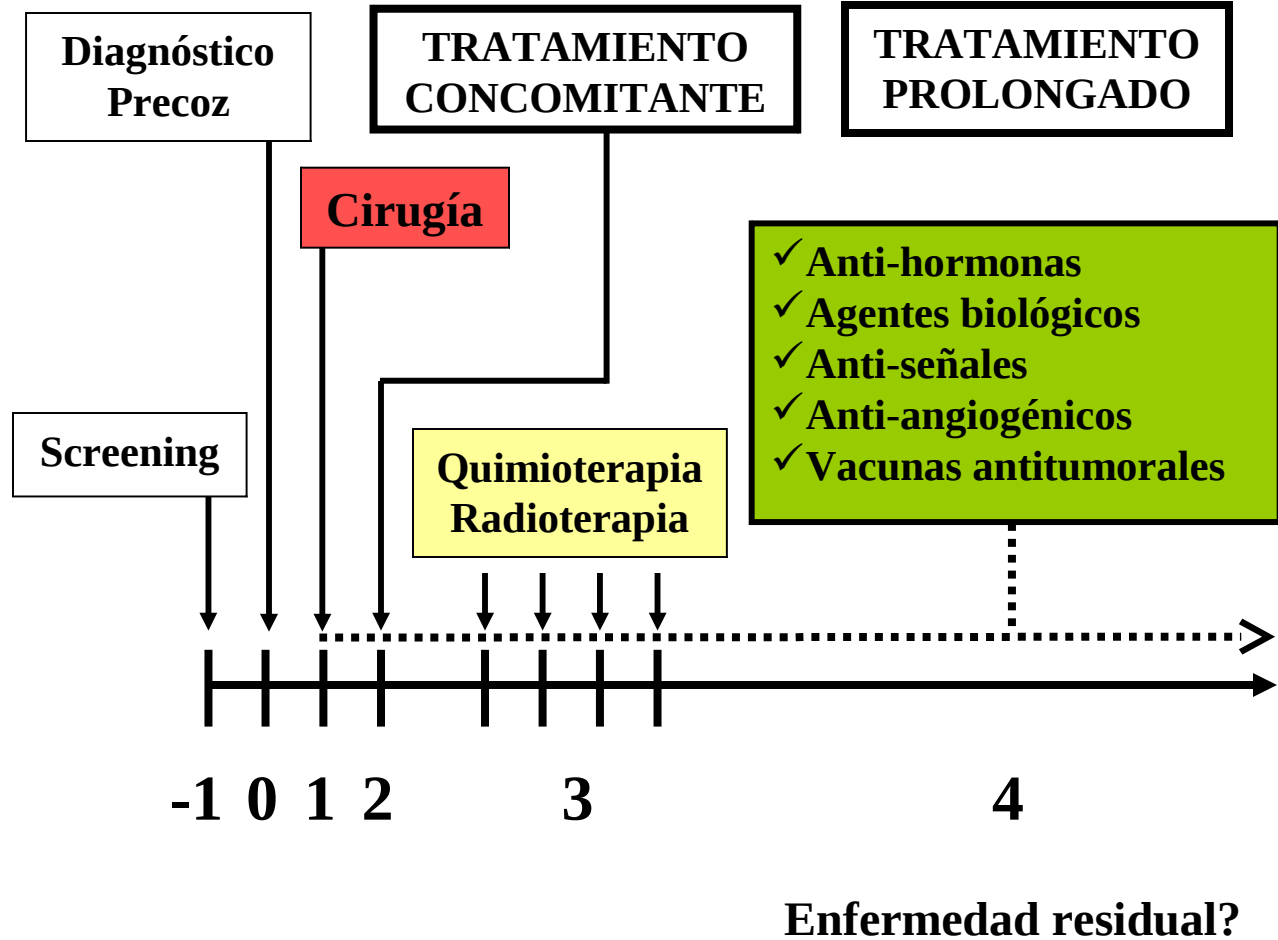
Tratamiento del cáncer.



**PASADO**



# PRESENTE/FUTURO



El problema de la resistencia  
al tratamiento quimioterápico.

## CAUSAS DE RESISTENCIA

### a) HUESPED

- Toxicidad limitante.

### b) TUMOR

- Heterogeneidad de las subpoblaciones
- Hipoxia tumoral (centro hipóxico de difícil acceso)
  - Mutaciones y amplificación génica

*(La naturaleza del proceso de microevolución y progresión tiende a generar subpoblaciones resistentes. La inestabilidad genera mutaciones que en forma aleatoria pueden otorgar mayor adaptación.)*

### c) DROGA

- Características farmacocinéticas
- Interacciones farmacodinámicas

# Fundamento de la poliquimioterapia.

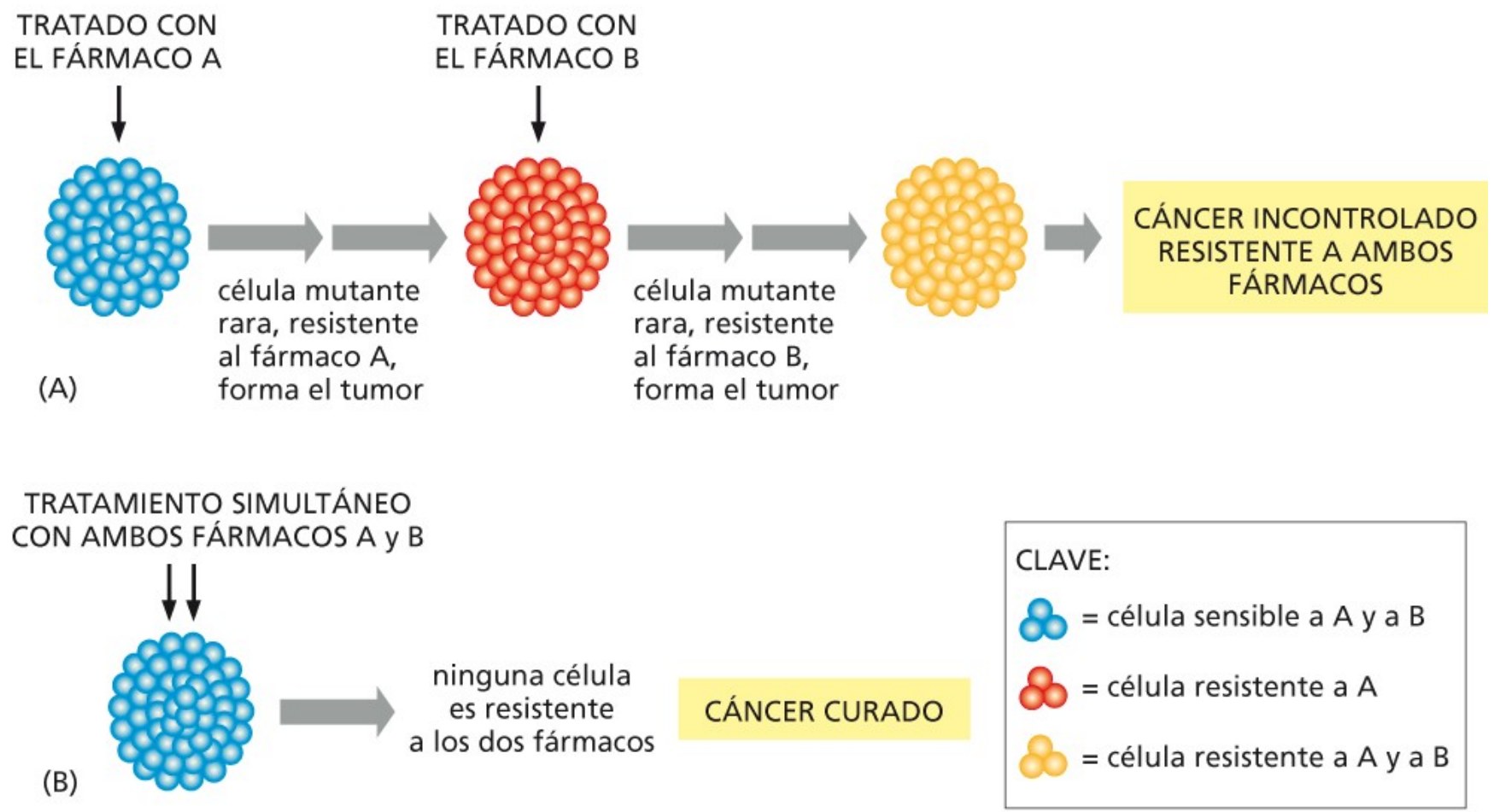


Figura 20-53 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Compuestos antitumorales selectivos.  
*Ej. Gleevec.*

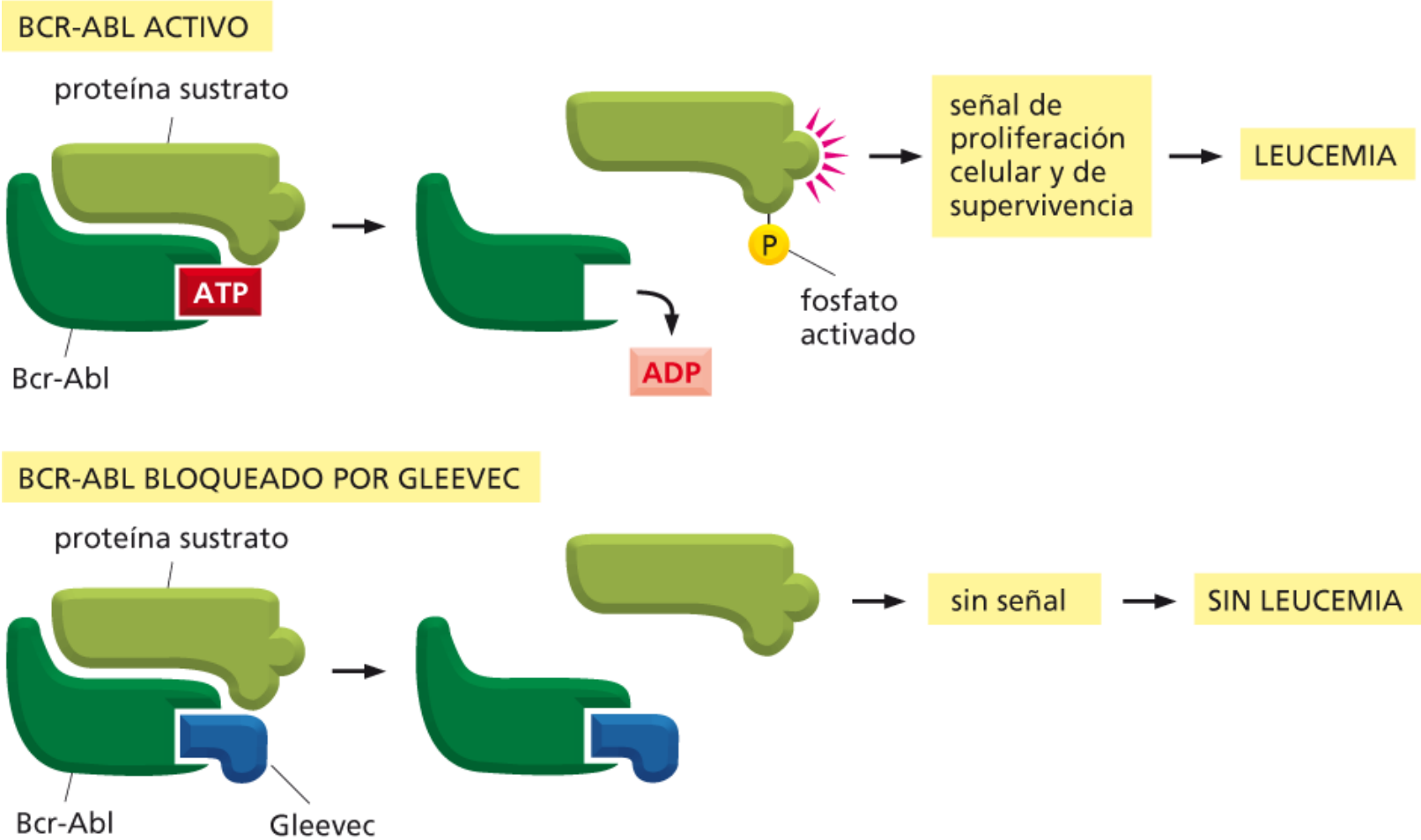
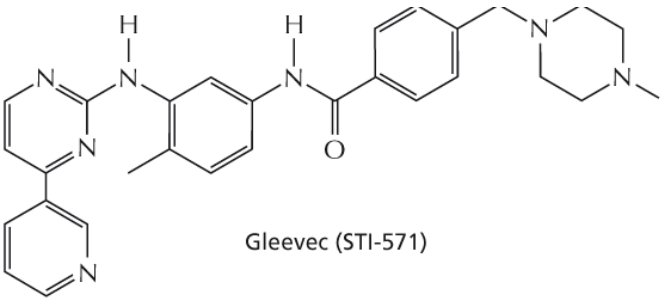


Figura 20-52 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



## HERENCIA Y CANCER

- No se hereda la propia enfermedad.
- Se hereda una **predisposición** a determinadas variantes de cáncer.

### Bases moleculares que pueden explicar esa predisposición:

---

#### **Alteraciones de secuencia En Genes Supresores de Tumor**

Mutaciones o Deleciones

Afectan a un único alelo

Ej: Rb, p53

---

#### **Cambios epigenéticos en el DNA En Genes Supresores de Tumor**

Metilaciones

Afectan a regiones promotoras de un único alelo

Ej: BRCA

---

#### **Perfil farmacogenético**

Otorgan una mayor o menor actividad metabólica.

De la inactivación de carcinógenos o la activación de procarcinógenos depende la carcinogenicidad efectiva de un agente químico.

---

#### **Alteraciones genéticas en la reparación del DNA**

Mutaciones en efectores del sistema de reparación del DNA

Ej: Xeroderma pigmentoso

---