



Bases Moleculares del Cáncer

CONFERENCIA

Autor: Dra. Aimé Figueras Savón

Especialista de 1er grado de MGI y Bioquímica Clínica

Departamento de Ciencias Fisiológicas

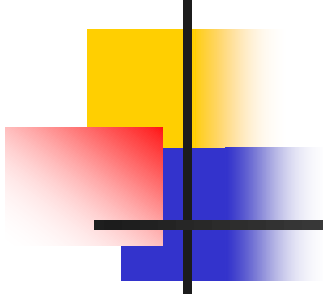
Universidad Ciencias Médicas Gtmo

email: afigueras@infomed.sld.cu

2023

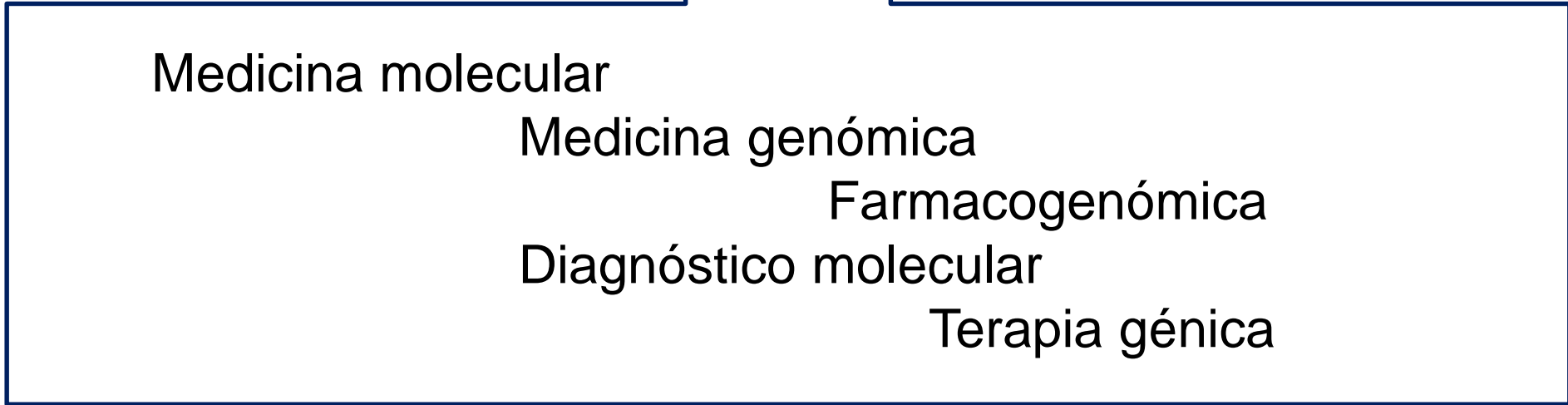
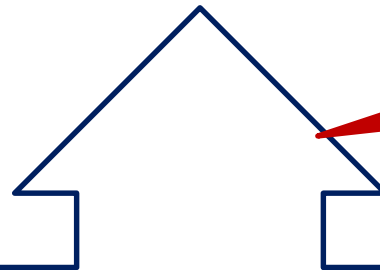
Objetivo

Profundizar en los mecanismos moleculares y celulares implicados en el desarrollo del cáncer.



Biología Molecular

Proyecto del genoma humano



Bases moleculares de las enfermedades



- Identificar marcadores para el diagnóstico temprano.
- Desarrollar estrategias terapéuticas novedosas y efectivas.

Mejorar la atención a la salud



Biología Molecular

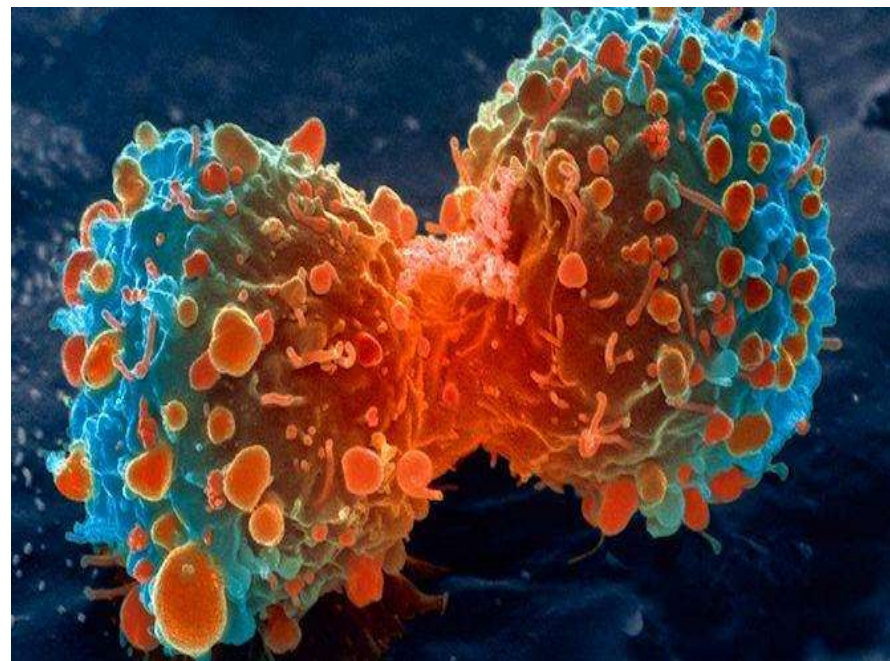


Área oncológica.



Sumario:

1. Conceptos generales sobre la transformación celular.
2. Mecanismos reguladores del ciclo celular.
3. Epigenética y cáncer.

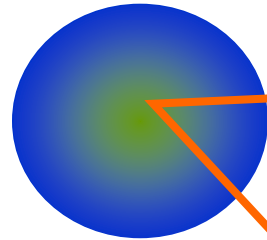


¿Qué es el Cáncer?

Conglomerado de células (**tumor**) , que crece de modo **incontrolado (multiplicación incontrolada)** , invade tejidos **vecinos y alejados (comportamiento invasivo)** , y causa grandes daños al organismo en el que se encuentra.

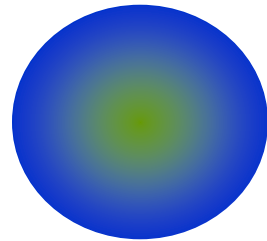
FORMAS DE CRECIMIENTO

Proliferación.

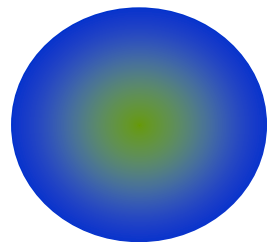


Forma fundamental de crecimiento del organismo, caracterizado por el aumento del número de células.

Aumento de tamaño celular.

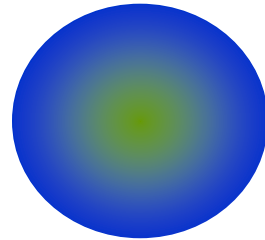


Depósito de sustancia Inter celular.



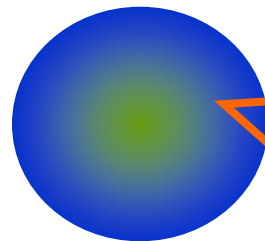
FORMAS DE CRECIMIENTO

Proliferación.

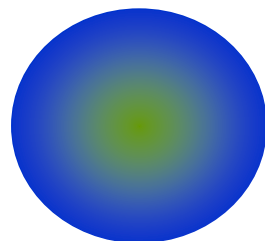


Característico de las neuronas, los adipocitos y en las células musculares.

Aumento de tamaño celular.

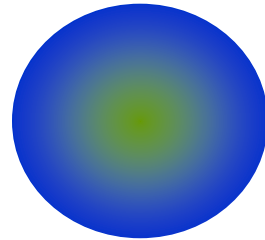


Depósito de sustancia Inter celular.

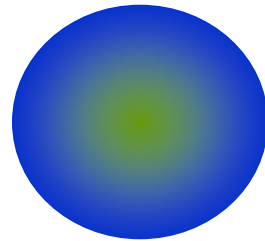


FORMAS DE CRECIMIENTO

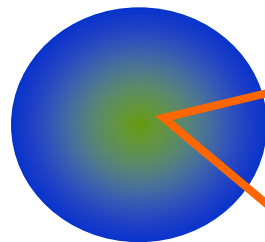
Proliferación.



Aumento de tamaño celular.



Depósito de sustancia Inter celular.



Acumulación de sustancias de la matriz extracelular, con características propias en cada tejido.

En nuestro organismo existen mecanismos que regulan la **división celular** a fin de que los distintos tipos celulares proliferen a una velocidad que se corresponda con las necesidades del mismo.

Se han identificado varias proteínas vinculadas con dicha regulación, llamadas **ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas**.

La Pérdida de Control del Crecimiento

Normal

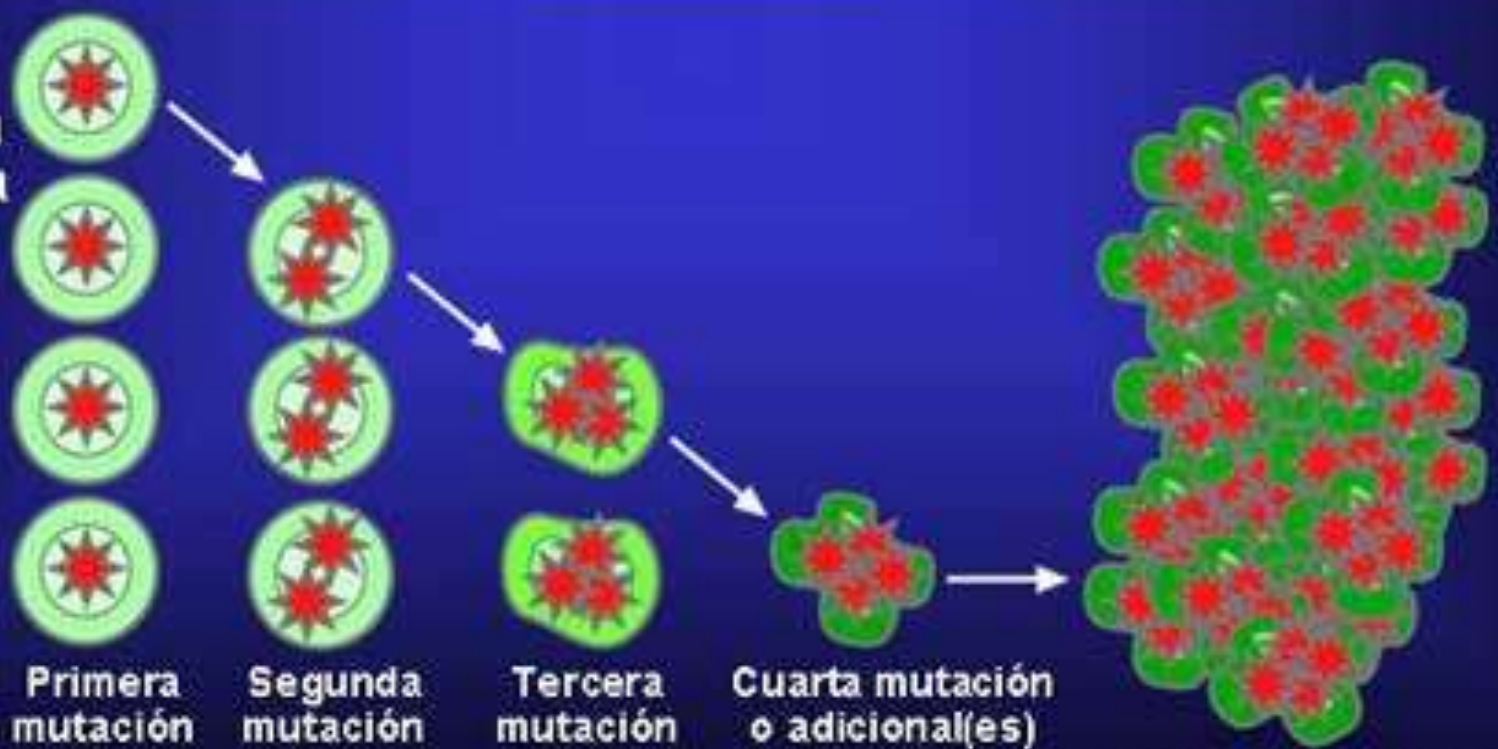
División de célula normal



Suicidio celular o Apoptosis

Daño celular—
no se puede reparar

División de célula cancerosa



Primera mutación

Segunda mutación

Tercera mutación

Cuarta mutación
o adicional(es)

Crecimiento incontrolable

La **transformación celular** consiste en el paso de una célula normal a una célula anormal.

En la actualidad

Ciclo celular



Cáncer

Forma parte de los **conocimientos básicos** que **todo investigador** en el campo de las ciencias biomédicas **debe saber hoy en día**, sobre todo si su campo de investigación es la **oncología**

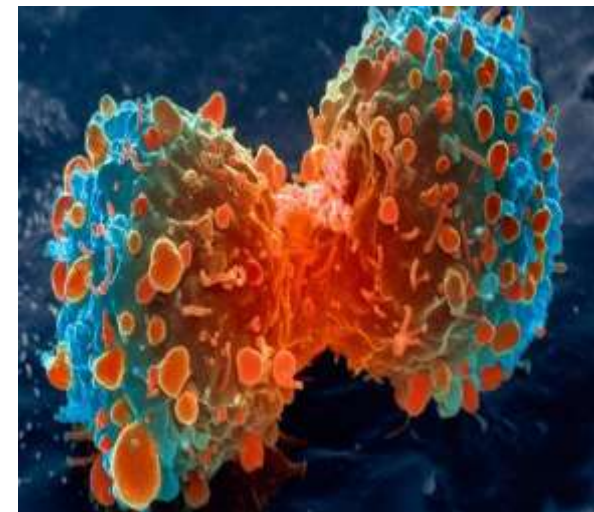
Ciclo celular

**Falla en la regulación
en el mecanismo de
control**

Proliferación celular excesiva



Cáncer



CICLO CELULAR

Es la secuencia de eventos de división e interfase, que ocurren en una célula, donde el final de uno es el inicio del otro.

El ciclo celular es el proceso a través del cual las células se multiplican o proliferan.

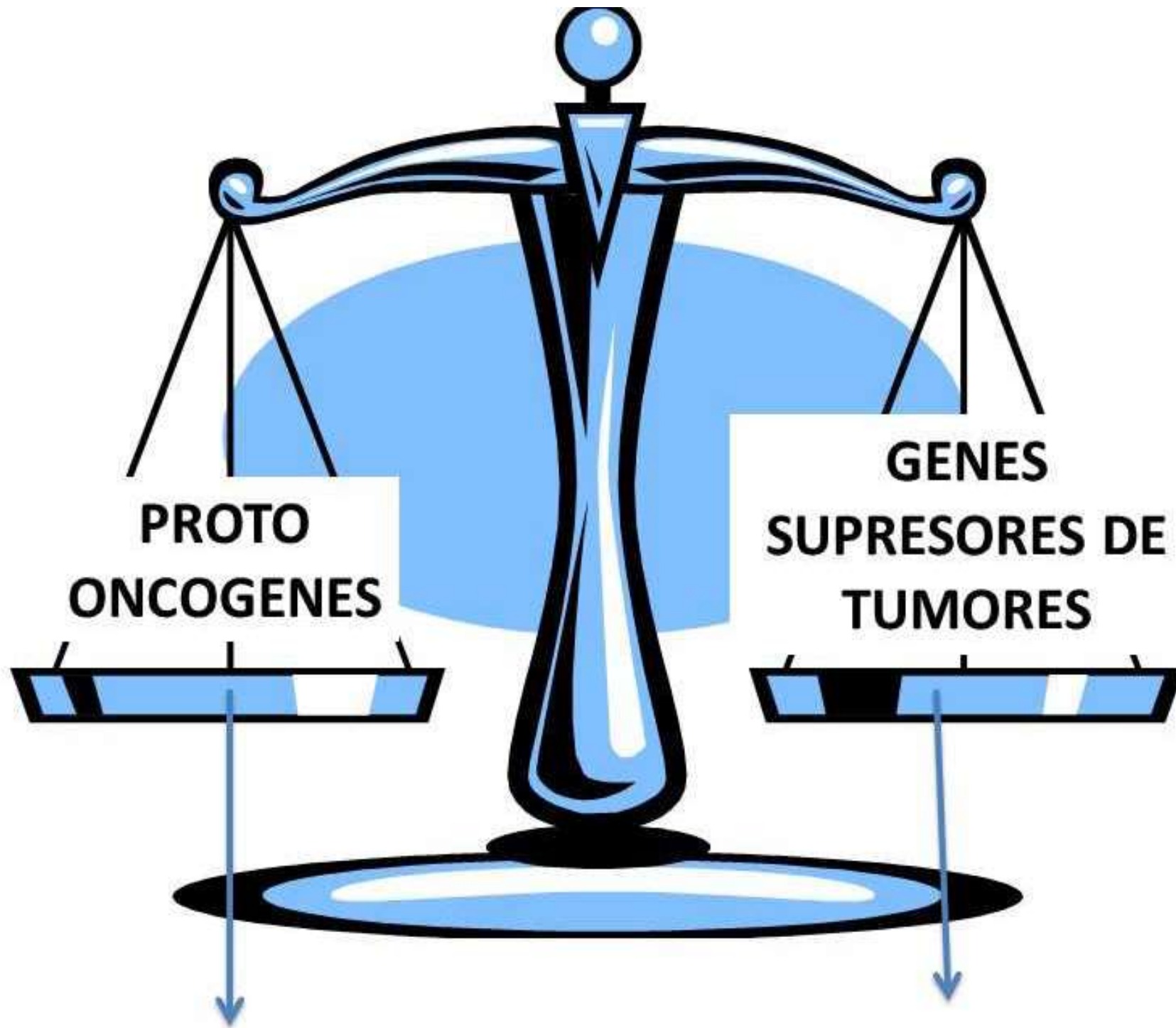


En general, los tumores son el resultado de la pérdida de los **mecanismos normales** que **controlan el crecimiento, la proliferación y la mortalidad de las células.**

Bases Moleculares del Cáncer

Las principales dianas del daño genético en la carcinogénesis son cuatro clases de genes reguladores normales:

- 1. Protooncogenes,** promotores de crecimiento;
- 2. Genes supresores tumorales,** inhibidores de crecimiento;
- 3. Genes que regulan la apoptosis**
- 4. Genes implicados en la reparación del ADN.**



Promueven ciclo celular

Detienen ciclo celular

1. Protooncogenes

Son genes presentes en las células normales cuyos productos en general son componentes de la cascada de señales que regulan la proliferación celular. Entre ellos se encuentran los que codifican:

- a) Factores de crecimiento:** Moléculas que actúan a través de receptores y promueven o estimulan la división celular.
- b) Receptores de los factores de crecimiento :** Proteínas localizadas en la membrana celular capaces de unir los factores de crecimiento y transducir señales mitogénicas dentro de las células promoviendo la **división celular**.

1. Protooncogenes

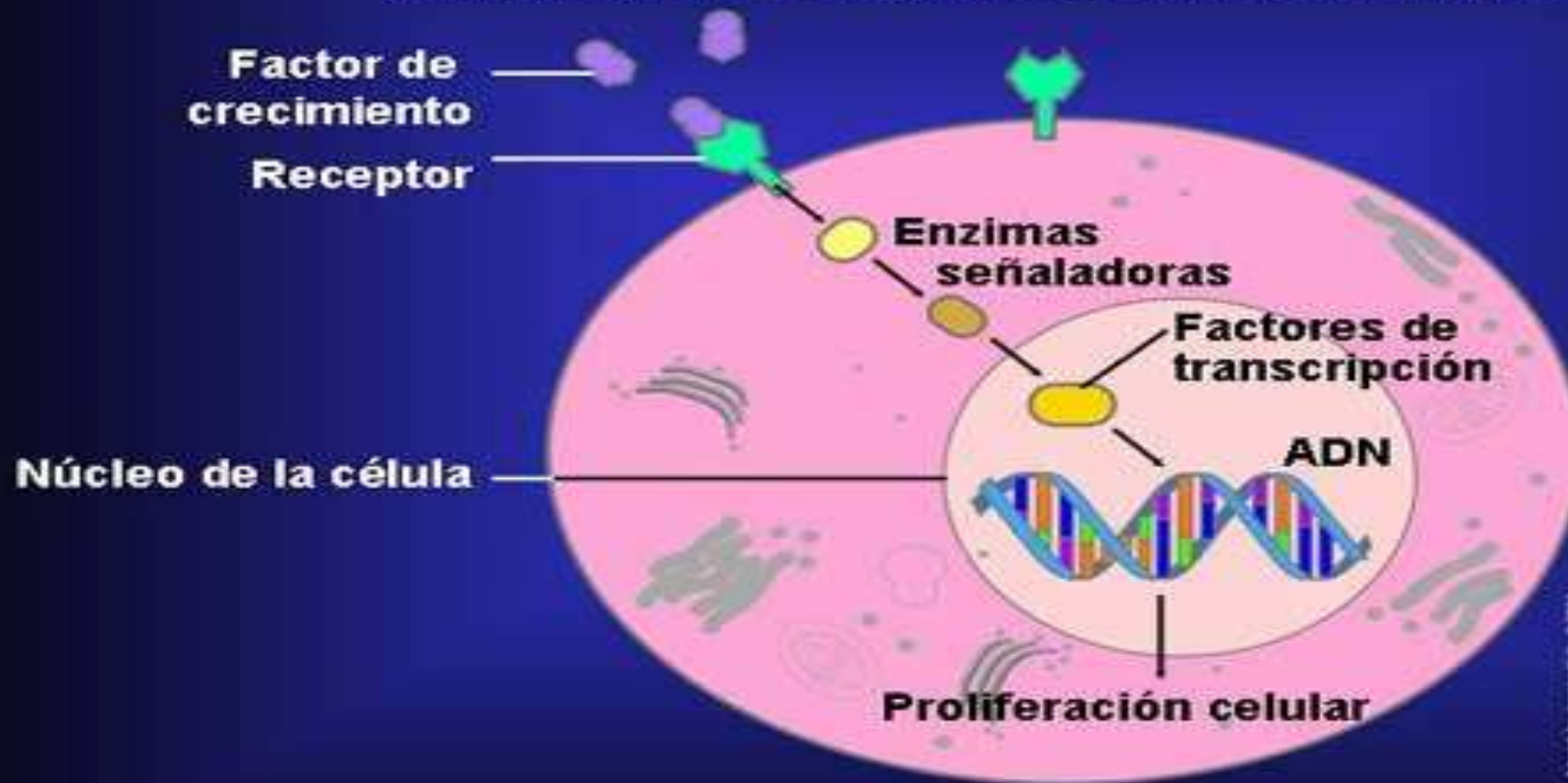
c)Kinasas: enzimas encargadas de la activación de la función de otras proteínas asociadas por medio de fosforilación.

d)Transductores de señales. Moléculas encargadas de transferir información dentro de la célula. Modificaciones de estas moléculas (estructura, localización o cantidad) determina un fallo en la transmisión normal de la información que determina la función celular. La familia **Ras GTPasas** es el ejemplo mejor estudiado de proteínas transductoras de señales.

e) Proteínas reguladoras nucleares. Moléculas encargadas de la regulación de la expresión genética. **Ej. Factores de transcripción.**

Los Protooncogenes y el Crecimiento Normal de las Células

Mecanismo de Control de Crecimiento Normal



Adapted by Jeanne Kelly © 2004

Protooncogén :Gen Ras

Las proteínas Ras son **GTPasas** localizadas en la **cara interna de la membrana plasmática**, donde están ciclando continuamente entre el estado activo (Ras.GTP) y el estado inactivo (Ras.GDP) se origina por codificación del **gen Ras** perteneciente a la categoría de protooncogén.

Gen Ras

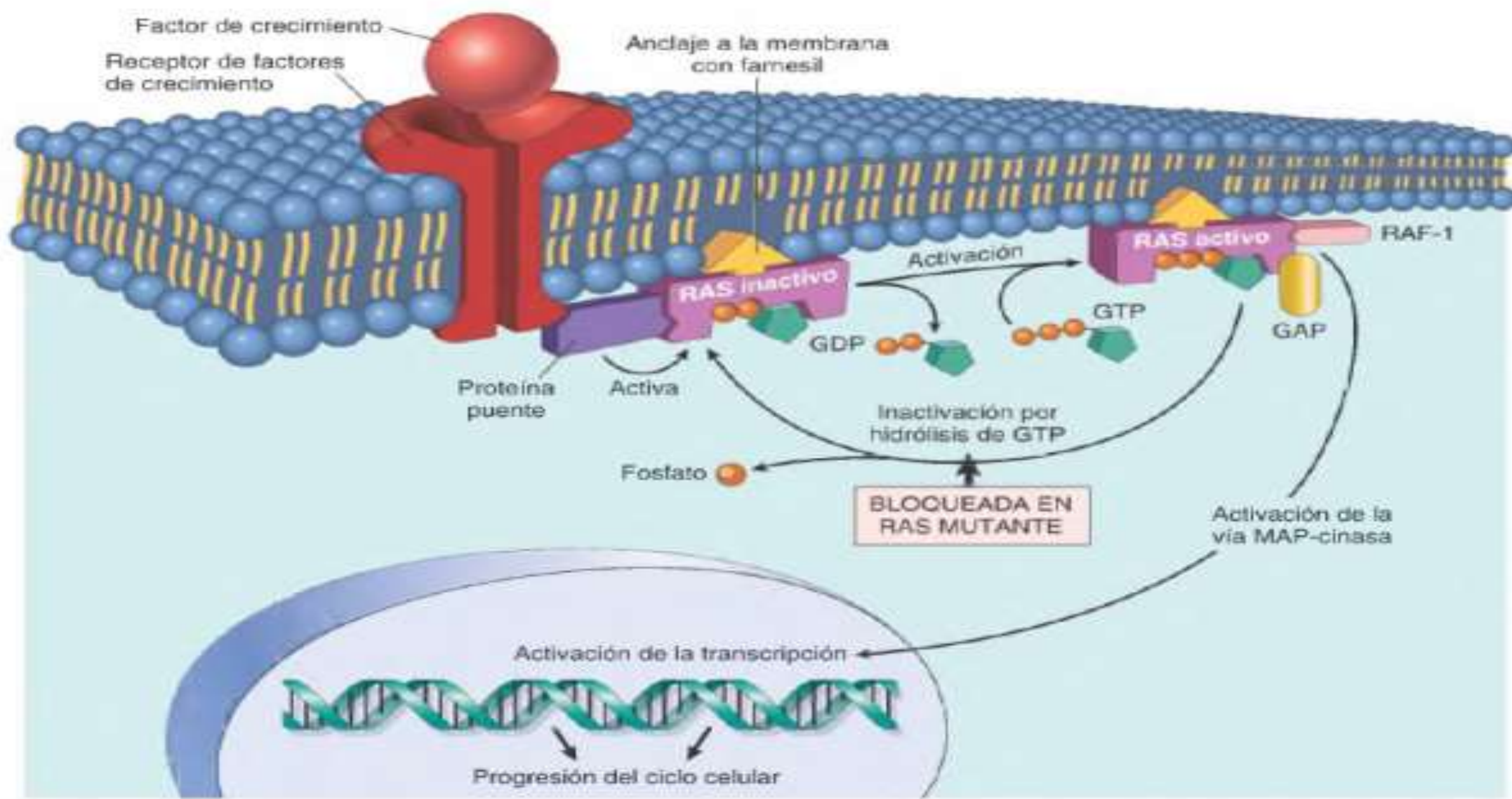
Participa en los mecanismos de señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Pertenece a una familia formada por tres miembros, **H-Ras, N-Ras y K-Ras**, de los que se han encontrado **mutaciones** en aproximadamente un **25% de los tumores humanos**.

Gen Ras

Las **mutaciones** impiden que funcione correctamente hidrolizando el **GTP** a **GDP**, lo que conlleva a una **permanente activación de la proteína**, que produce un **crecimiento celular incontrolado**.

La proteína Ras es clave en el desarrollo de **aproximadamente tres de cada diez cánceres**.



Gen Ras

K-Ras

más tumorigénico con incidencias altísimas en cáncer de páncreas, pulmón y colon, asociándose con un mal pronóstico.

N-Ras

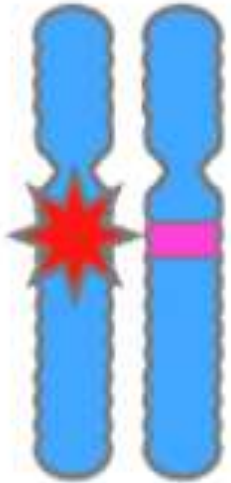
son encontradas en un menor número de tumores, aunque llegan a un 30% en el caso de leucemias agudas no linfoides.

H-Ras

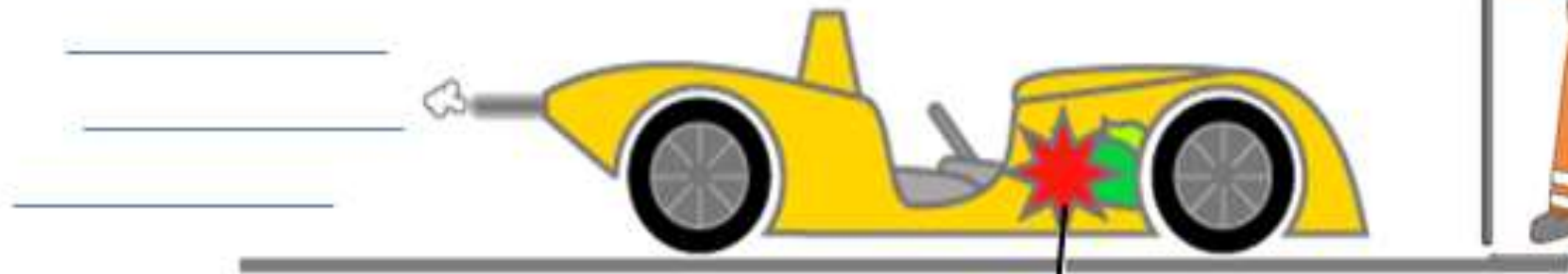
es el de menor incidencia en cáncer, aunque se han encontrado mutaciones en H-Ras en cáncer de vejiga, próstata y tiroides especialmente.



*Protooncogenes
(regulan el crecimiento celular)*



*Una mutación de los Protooncogenes
Conduce a una división acelerada.*



Oncogen  = *CÁNCER*

Mecanismos mediante los cuales un protooncogén se puede transformar en oncogén:

1. Cambio en la secuencia de ADN : mutación puntual o una deleción.
2. Los sucesos de amplificación génica: por ejemplo los causados por los errores en la replicación del ADN pueden producir copias extra de un gen; implicando la sobreproducción de la proteína.
3. Una reorganización de los cromosomas, que incluya la rotura y nueva unión de la hélice de ADN, puede cambiar la región que codifica una proteína, alterando las regiones de control para un gen, de forma que se produce en grandes cantidades una proteína anormal.

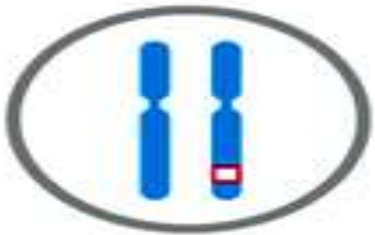
2. Genes supresores de tumores (antioncogenes):

Son genes que codifican proteínas que disminuyen el crecimiento y la división celular, y controlan la apoptosis.

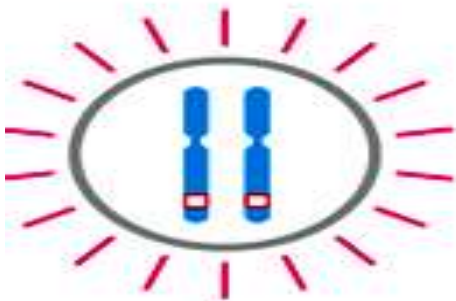
Normalmente los GST actúan como un doble freno que se asegura detener la división celular o llevarla a apoptosis.



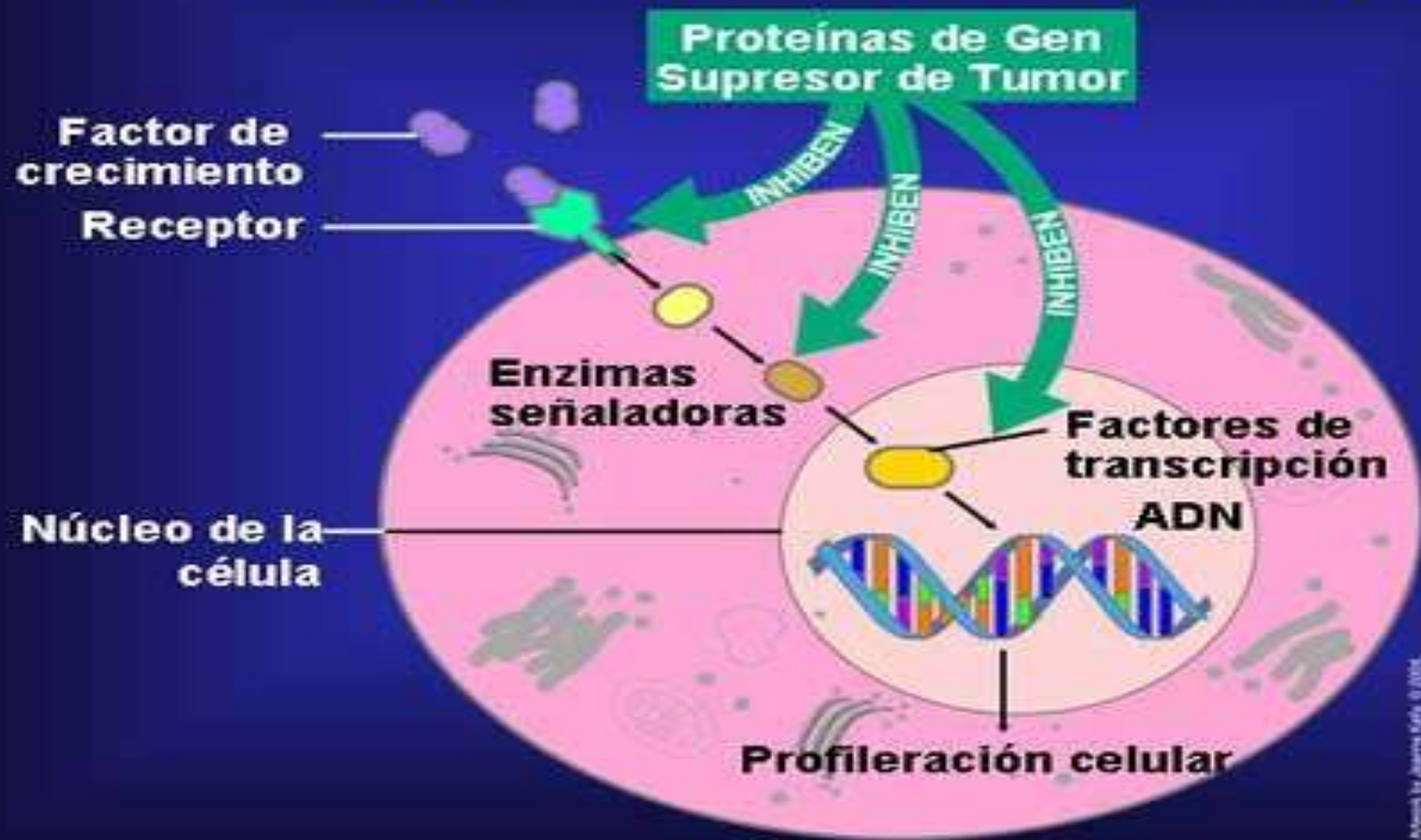
Aún con uno de sus "frenos" rotos puede controlar el proceso y detenerlo.



Pero una segunda mutación eliminará la función de frenado, conduciendola al cáncer.



Los Genes Supresores de Tumor Actúan Como un Pedal de Freno



Adapted by Joanna Kelly, © 2004

Alrededor de **50%** de los cánceres son causados por **mutaciones en los GST**. Se conocen más de 15 genes supresores de tumores, siendo el más importante **p53**.

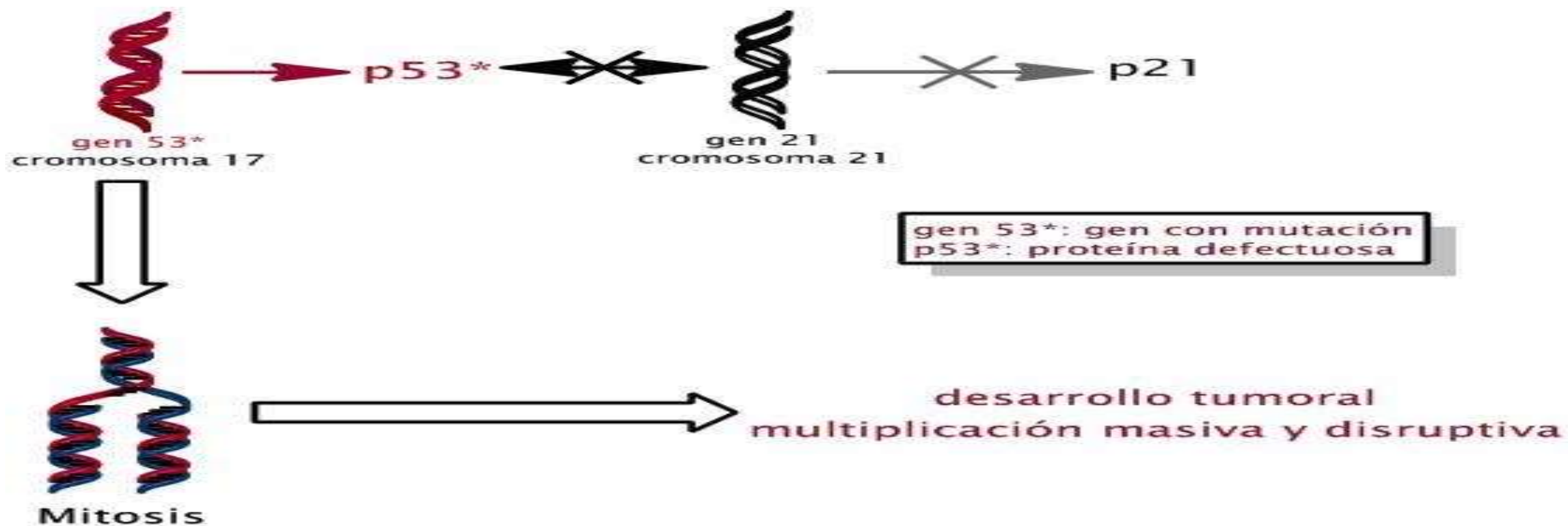
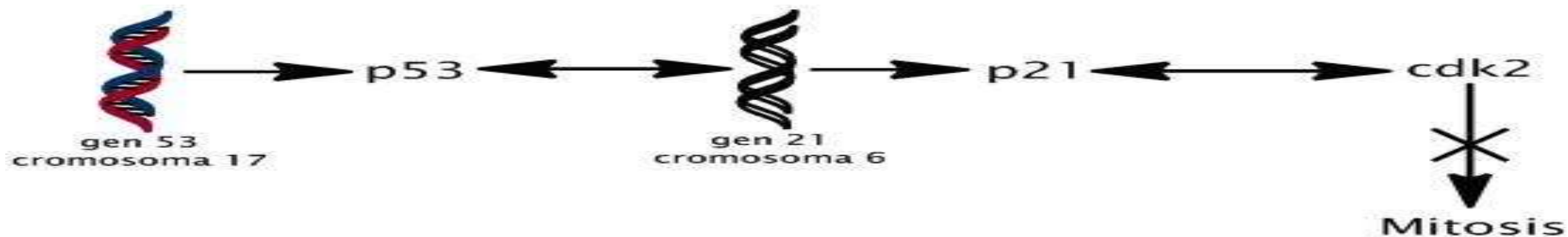
Gen p53

La **proteína p53** se encuentra en el **núcleo** donde funciona como un **factor de transcripción**, se origina por codificación del **gen p53**. Esta proteína es sintetizada por la propia célula en respuesta a la aparición de **alteraciones del ADN**.

Gen p53

La p53 hace que se expresen otros genes de proteínas reguladoras como los p21 y p16 que **bloquean la actividad de la Cdk2**. Las células, al no replicar su ADN se estabilizan en la fase G1.

Si el ADN replicado tiene un daño peligroso para las células hijas, la p53 se encarga de la **apoptosis** (muerte celular programada). Por lo que se le considera como **guardián del genoma** (evita la inestabilidad genómica).



3. Genes que regulan la apoptosis.

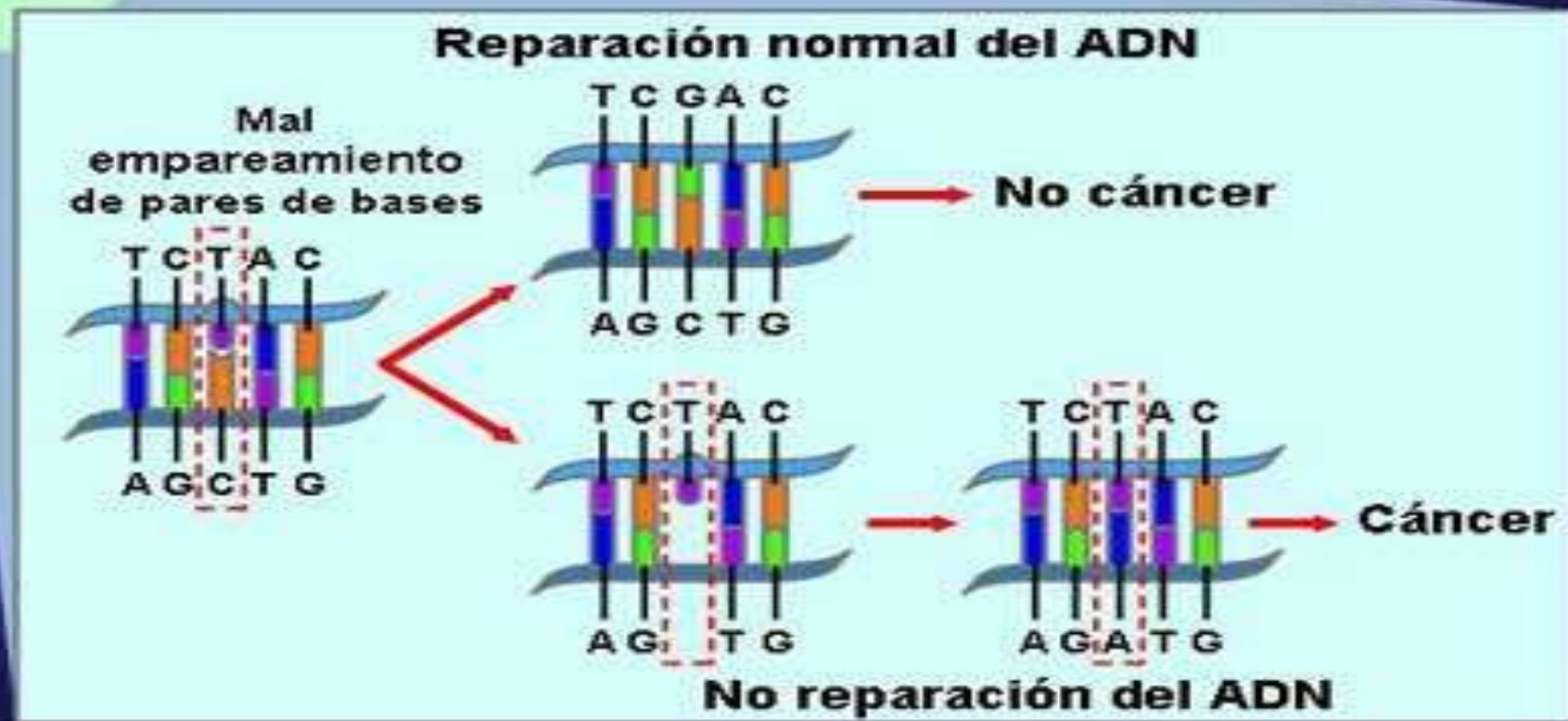
Recientemente se ha hecho patente que los genes que evitan o inducen la apoptosis son también variables importantes en el desarrollo del Cáncer.

El **gen bcl-2** evita la apoptosis y se ha observado en el 85% de los Linfomas B Foliculares, pero no está aclarada la base bioquímica por la cual actúa.

4. Genes reparadores de ADN.

Codifican proteínas cuya función normal es corregir errores que se producen durante el proceso de replicación del ADN, antes de dividirse.

Genes de Reparación del ADN



Revised by James Kelly © 2004

Las personas que padecen de una condición llamada **xeroderma pigmentoso** tienen **un defecto heredado en un gen de reparación de ADN**. Como resultado de ello, **no pueden reparar efectivamente el daño del ADN** que ocurre normalmente cuando las células de la piel se exponen a los rayos del sol y por ello es que estas personas presentan una **incidencia anormalmente alta de cáncer de la piel**.

El cáncer es una enfermedad temida por la sociedad en general y tienen toda la razón de temer, de acuerdo con la organización internacional de la salud (**2016**), mueren alrededor de **1.5 millones de personas** **anualmente** .

El Futuro es prometedor en la medida en que se profundice en el conocimiento de las bases moleculares del Cáncer .

Muchas Gracias



Bases Moleculares del Cáncer