



**ASPECTOS RELEVANTES DE LA
GENÉTICA DEL CÁNCER
CONFERENCIA**

Autor: MSc. Carlos Reynaldo Sera

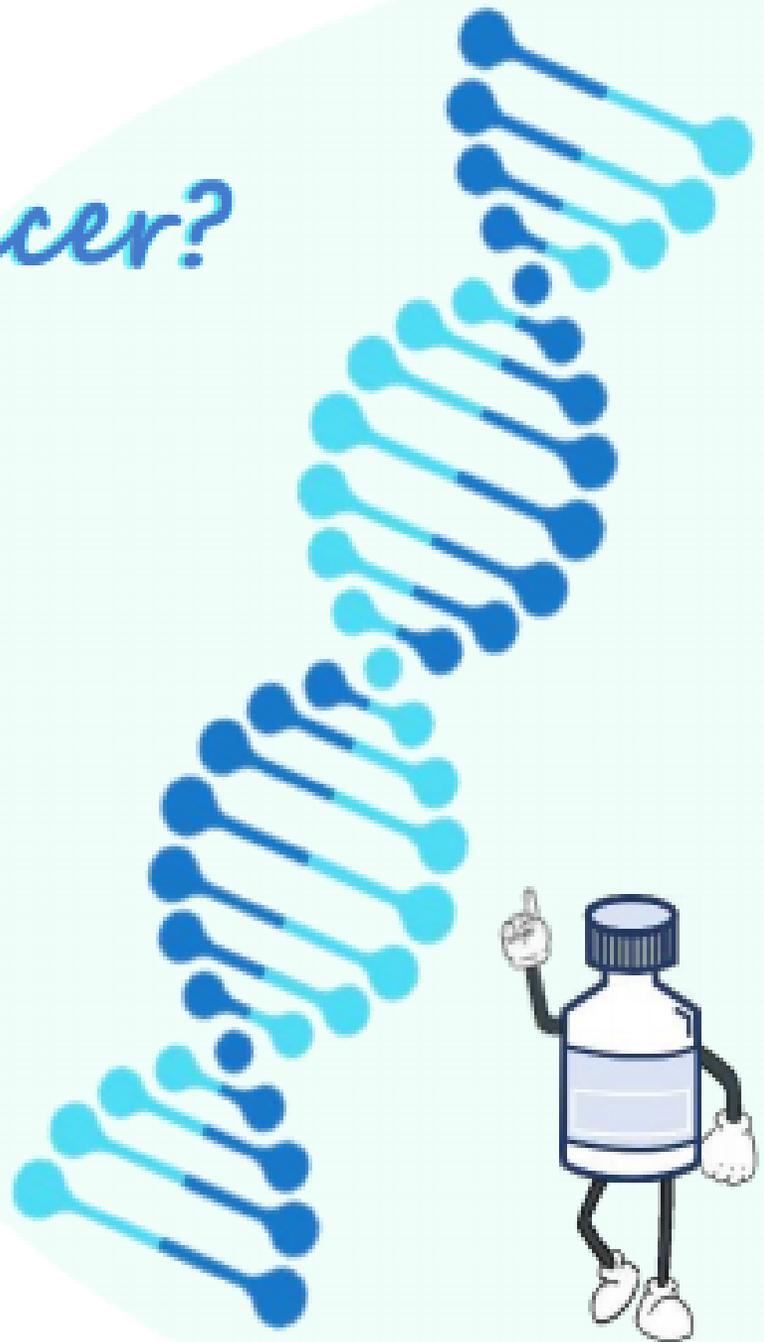
2023

GENÉTICA DEL CÁNCER

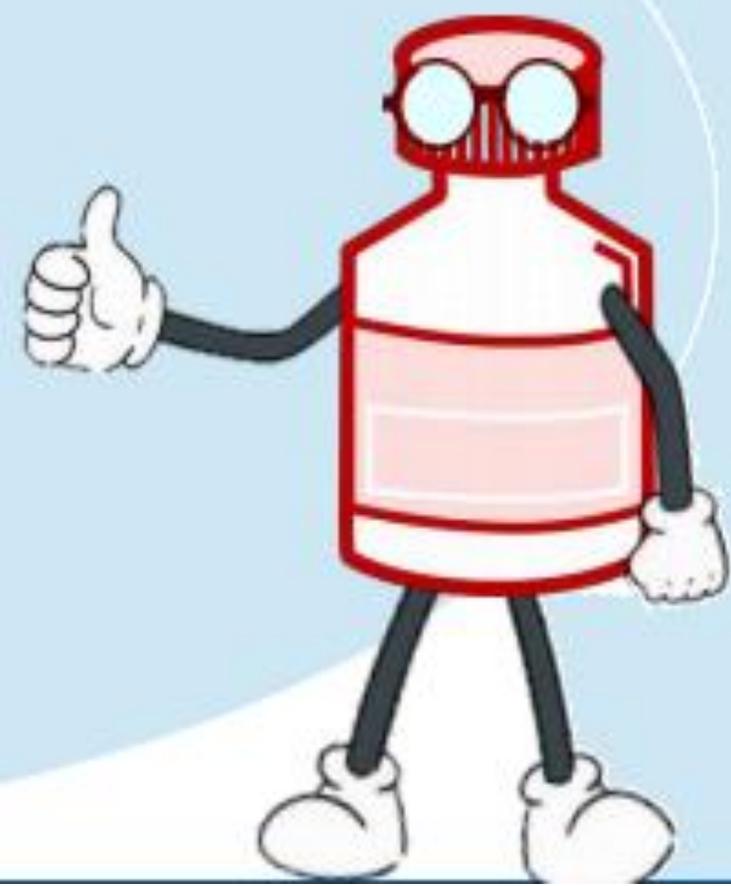


¿Por qué es importante saber sobre Genética del Cáncer?

- Segunda causa de muerte
- Afecta a todas las edades
- Entender mejor el origen
- Cáncer es una enfermedad Genética



- 
- Definición de Cáncer
 - Características de Malignidad
 - Protooncogen
 - Genes Supresores de Tumores
 - Control del Ciclo Celular
 - ONCOGENES**
 - Preguntas sobre tema





DEFINICIÓN

CÁNCER

Proliferación

Metástasis

NÚMERO DE ENFERMEDADES COMPLEJAS SOMETIDAS
A UN PROCESO DE **CRECIMIENTO Y DISEMINACIÓN**
INCRONTROLADOS DE CÉLULAS

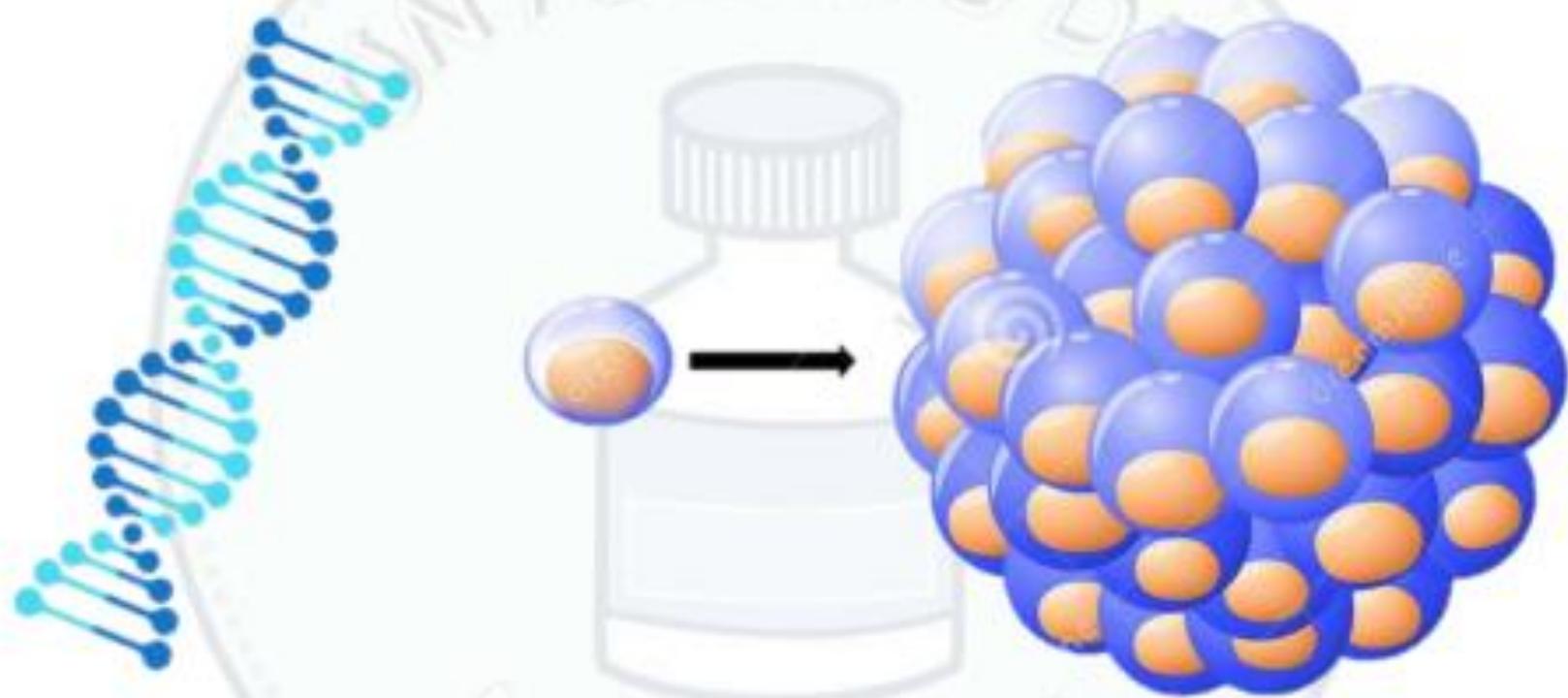
EDAD

CAPACIDAD INVASIVA

TASA DE CRECIMIENTO

RPTA TTO

¿El cáncer es una Enfermedad Genética?



La mayoría de los cánceres se producen por una serie de **mutaciones somáticas**, ya sean **esporádicas** o **inducidas por mutágenos**

Se considera una **enfermedad genética esporádica** y, en casos excepcionales, **hereditaria**.



ORIGEN CLONAL DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Mutaciones acumulativa en una **célula** (**carcinogénesis escalonada**)

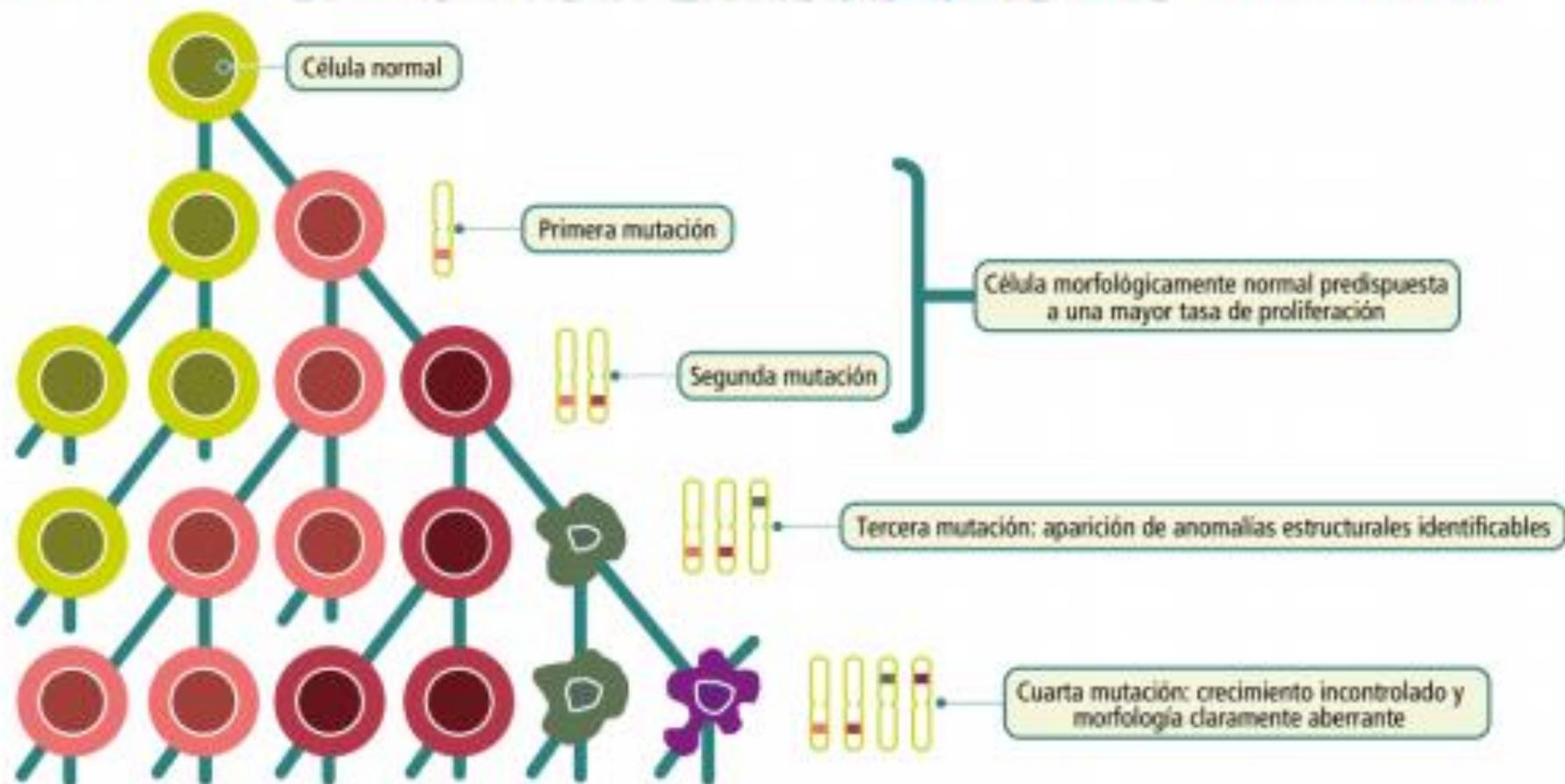
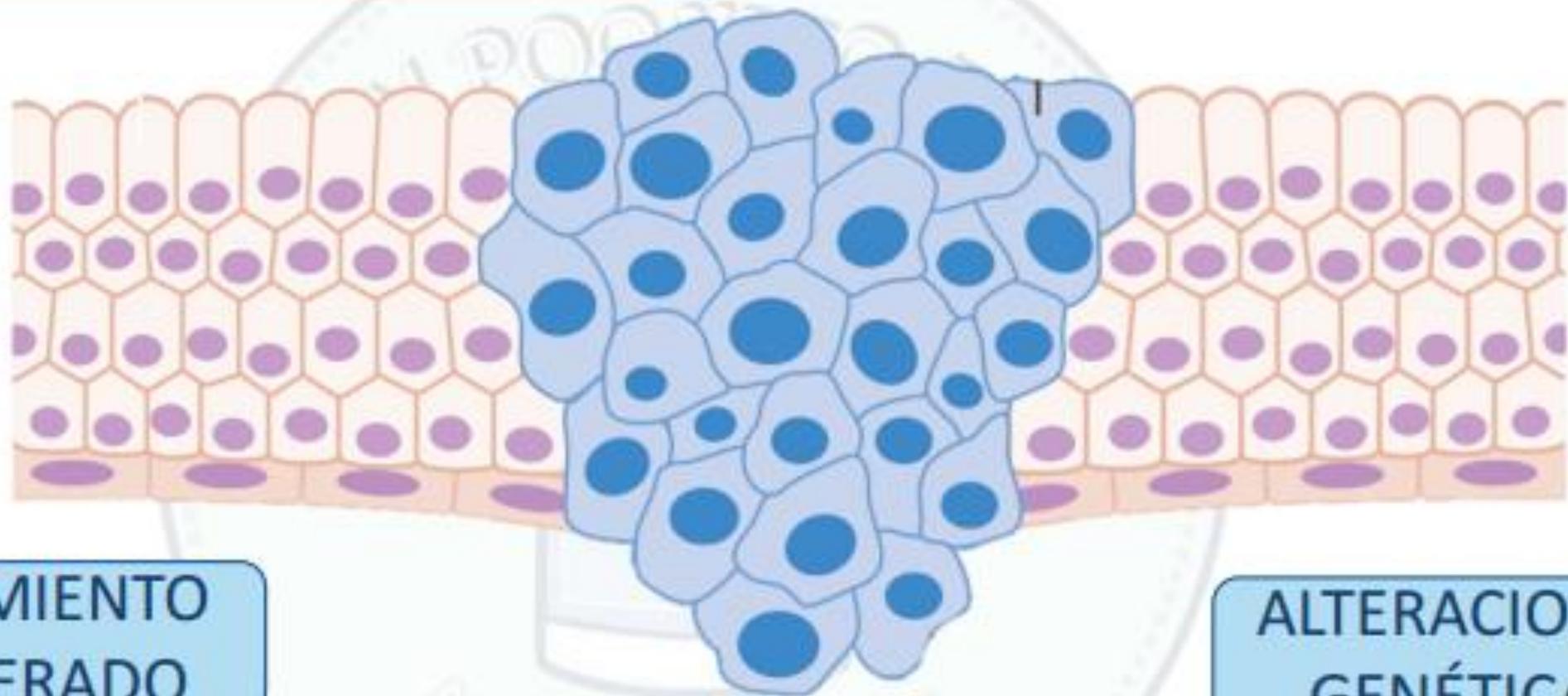


Figura 1. Cascada de mutaciones.

Comparten unas **características de malignidad**



CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD



CRECIMIENTO
EXAGERADO

ALTERACIONES
CELULARES

INVASIVIDAD

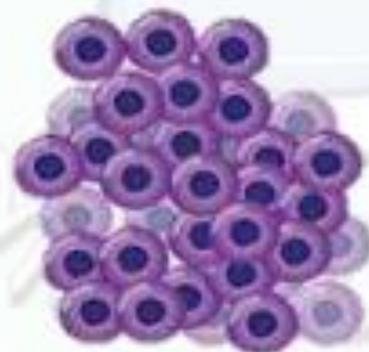
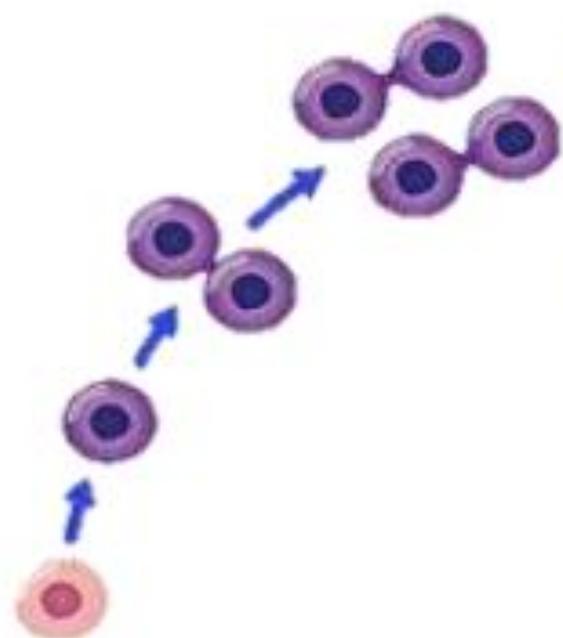
ALTERACIONES
GENÉTICAS

ANGIOGÉNESIS



CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD

CRECIMIENTO
EXAGERADO



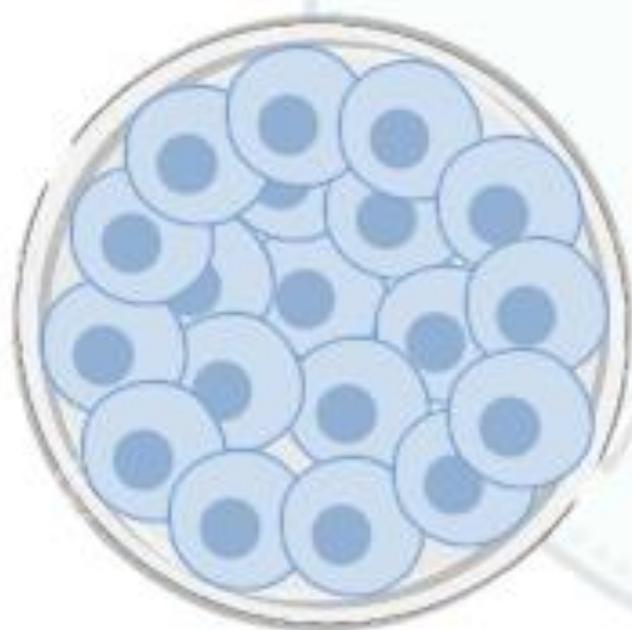
- NO ENVEJECEN, POR LO QUE PROLIFERAN CONTINUAMENTE
- SOBREENPRESIÓN DE LA ENZIMA **TELOMERAS**



CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD

ALTERACIONES CELULARES

PÉRDIDA DE LA INHIBICIÓN POR CONTACTO



NORMAL: Llegan a un momento en el que cubren toda la superficie y **PARA** la reproducción celular

“INHIBICIÓN POR CONTACTO”



CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD

ALTERACIONES CELULARES

PÉRDIDA DE LA INHIBICIÓN POR CONTACTO



CÁNCER: Las células transformadas **continúan creciendo** porque **son incapaces de inhibir su crecimiento**, aunque cubran toda la superficie



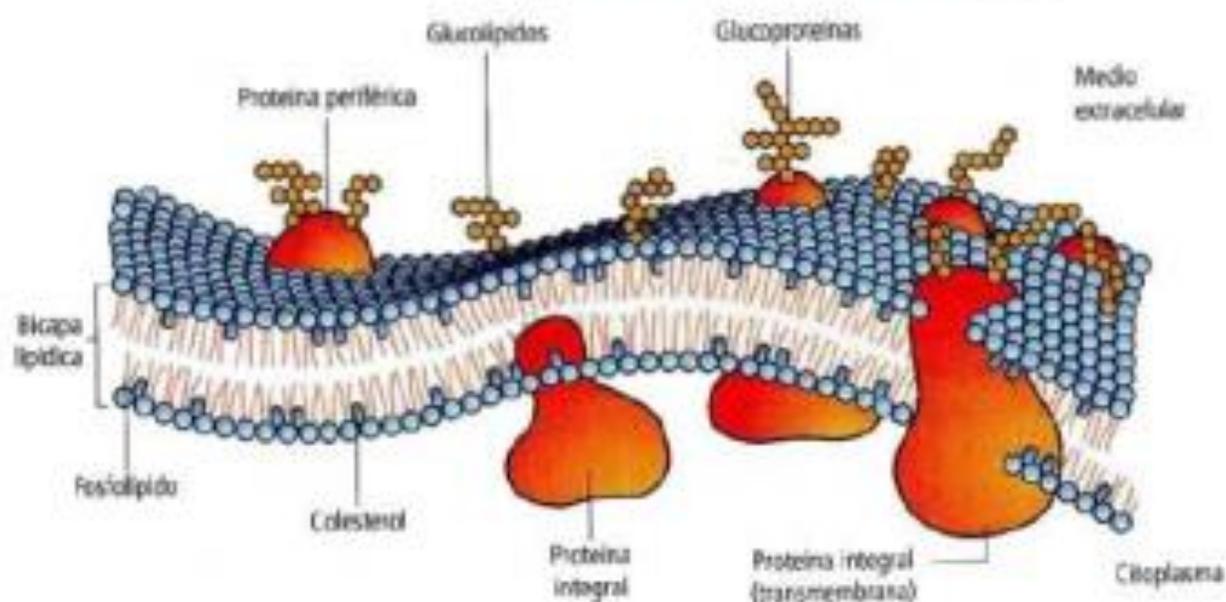
CARACTERISTICAS DE MALIGNIDAD

ALTERACIONES CELULARES

GLUCOLIPIDOS EN MEMEBRANA CELULAR

Los gangliosidos de la membrana celular son de cadena más corta que los de las células normales.

ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA





CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD

ALTERACIONES CELULARES

RELACIÓN NÚCLEO - CITPLASMA

N/C está desplazada a favor del núcleo



ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

- Citoesqueleto desagregado
- Síntesis de colágeno anormal
- Resurgimiento del fenotipo fetal (**DESDIFERENCIACIÓN**)

Aparece la expresión de moléculas típicas de células embrionarias
(pueden ser utilizadas como marcadores tumorales)



MARCADORES TUMORALES

Marcador	Tumores en los que aparece
α -fetoproteína	Testículo y carcinoma hepático
Ca 125	Ovario y endometrio
Ca 19.9	Páncreas
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Gastrointestinales
Antígeno prostático específico (PSA)	Próstata
β -hCG	Ovario y testículo

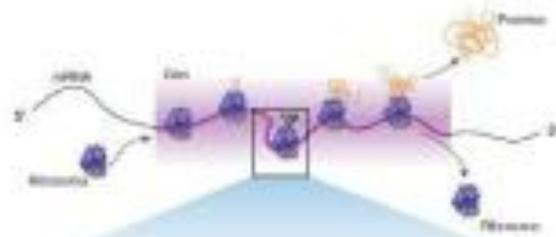
Principales marcadores tumorales



CARACTERISTICAS DE MALIGNIDAD

ALTERACIONES GENÉTICAS

ALTERACIONES TANTO EN EL NÚMERO, COMO EN LA FORMA DE LOS CROMOSOMAS



Normal

...	UCU	AAA	AGG	CCU	UGG	UUU	AC	AGG	UCA	UGC	ACA	UUC	UUG	CCU	AGU	UCC	...
Amino Acidos	Ala	Ile	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ser	Ala	Cys	Tyr	His	Val	Ala	Ile	Arg		
tRNA anticodón	AGA	UAC	UGC	AAA	CCC	AAA	ACA	UGC	ACA	ACA	ACA	UAC	UAC	UAC	UAC		
mRNA	5'	UCU	AAA	AGG	CCU	UGG	UUU	AC	AGG	UCA	UGC	ACA	UUC	UUG	CCU	AGU	3'

Proteína

Mutación sustitutiva

Amino Acidos	Ala	Ile	Arg	Leu	Ala	Tyr	Ser	Ala	Cys	Tyr	His	Val	Ala	Ile	Arg		
tRNA anticodón	AGA	UAC	UGC	AAA	GGC	AAA	ACA	UGC	ACA	ACA	ACA	UAC	UAC	UAC	UAC		
mRNA	5'	UCU	AAA	AGG	CCU	UGG	UUU	AC	AGG	UCA	UGC	ACA	UUC	UUG	CCU	AGU	3'

Mutación sustitutiva

Proteína

Mutación sin sentido

Amino Acidos	Ala	Ile	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ser	Ala	Cys	stop							
tRNA anticodón	AGA	UAC	UGC	AAA	CCC	AAA	ACA	UGC	ACA	ACA							
mRNA	5'	UCU	AAA	AGG	CCU	UGG	UUU	AC	AGG	UCA	UGC	ACA	UUC	UUG	CCU	AGU	3'

Mutación sin sentido

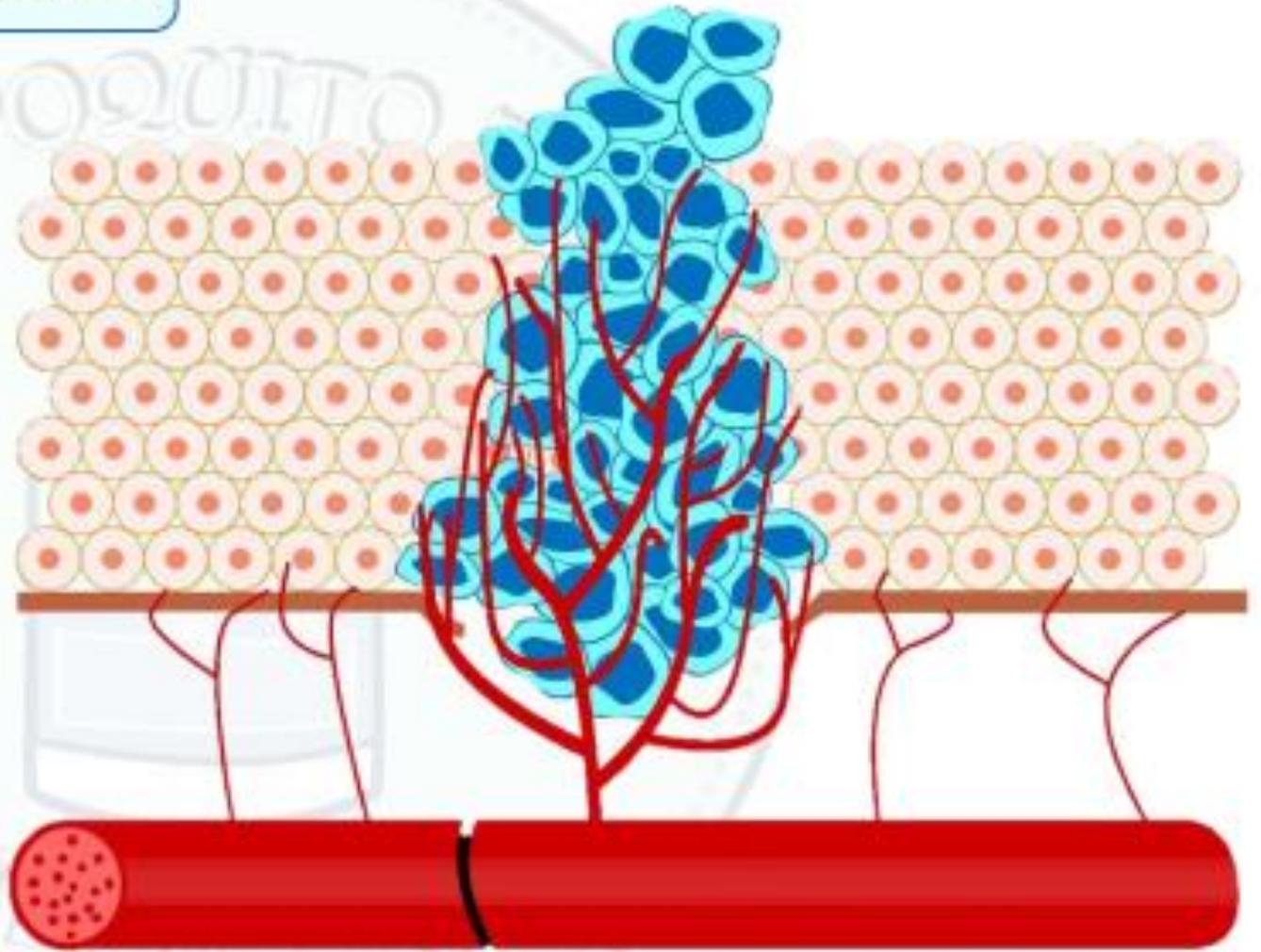
Proteína



CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD

ANGIOGÉNESIS

INDUCE A LA FORMACIÓN
DE VASOS SANGUÍNEOS



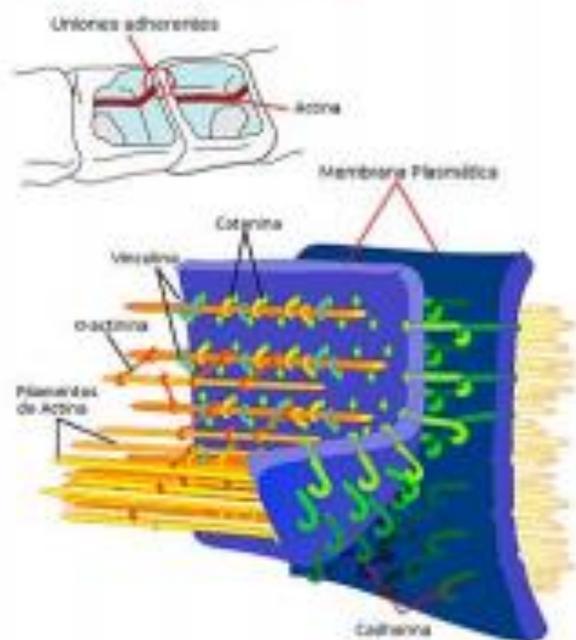
TAF (FACTOR DE ANGIOGÉNESIS TUMORAL)



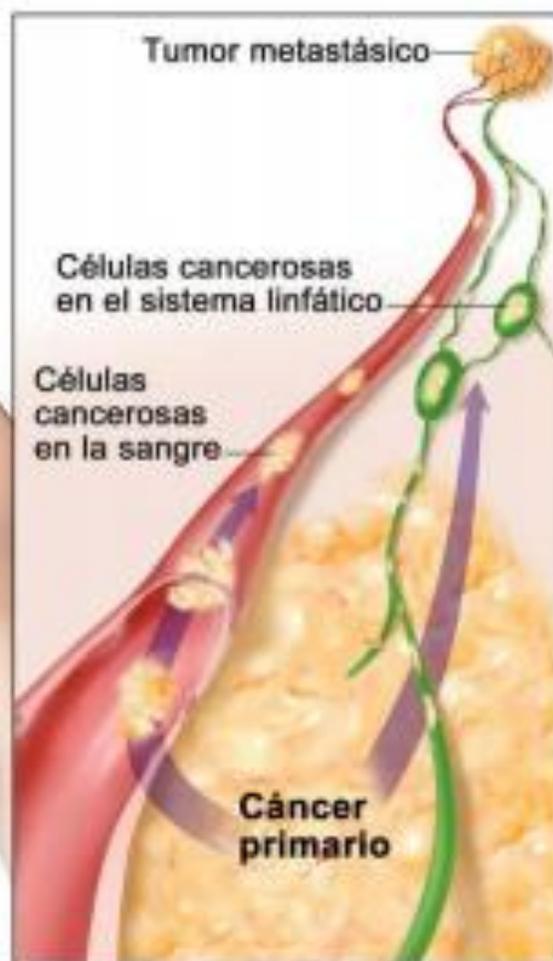
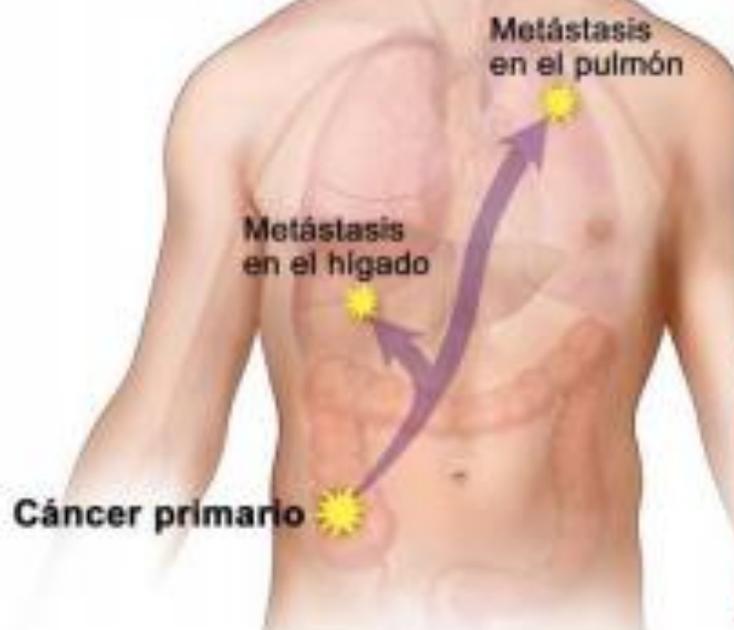
CARACTERISTICAS DE MALIGNIDAD

INVASIVIDAD

METASTASIS



El cáncer se disemina a otras partes del cuerpo



Capacidad que adquieren las células tumorales para desprenderse del tumor primario y migrar a través de la circulación sanguínea y/o linfática



DEFINICIONES

PROTONCOGEN

Son genes cuyos productos **promueven el crecimiento y la diferenciación celular**

ONCOGEN

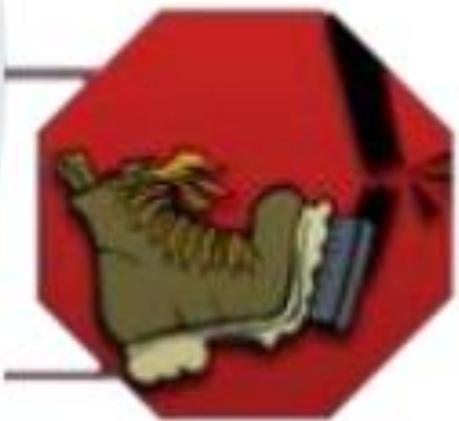
Son aquellos **protooncogenes que han sufrido una mutación o alteración de su función**

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Son aquellos que sus productos **regulan**, en condiciones normales, los **puntos de control del ciclo celular** e inician el **proceso de apoptosis**



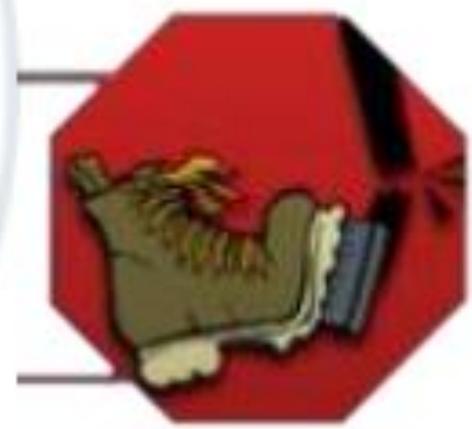
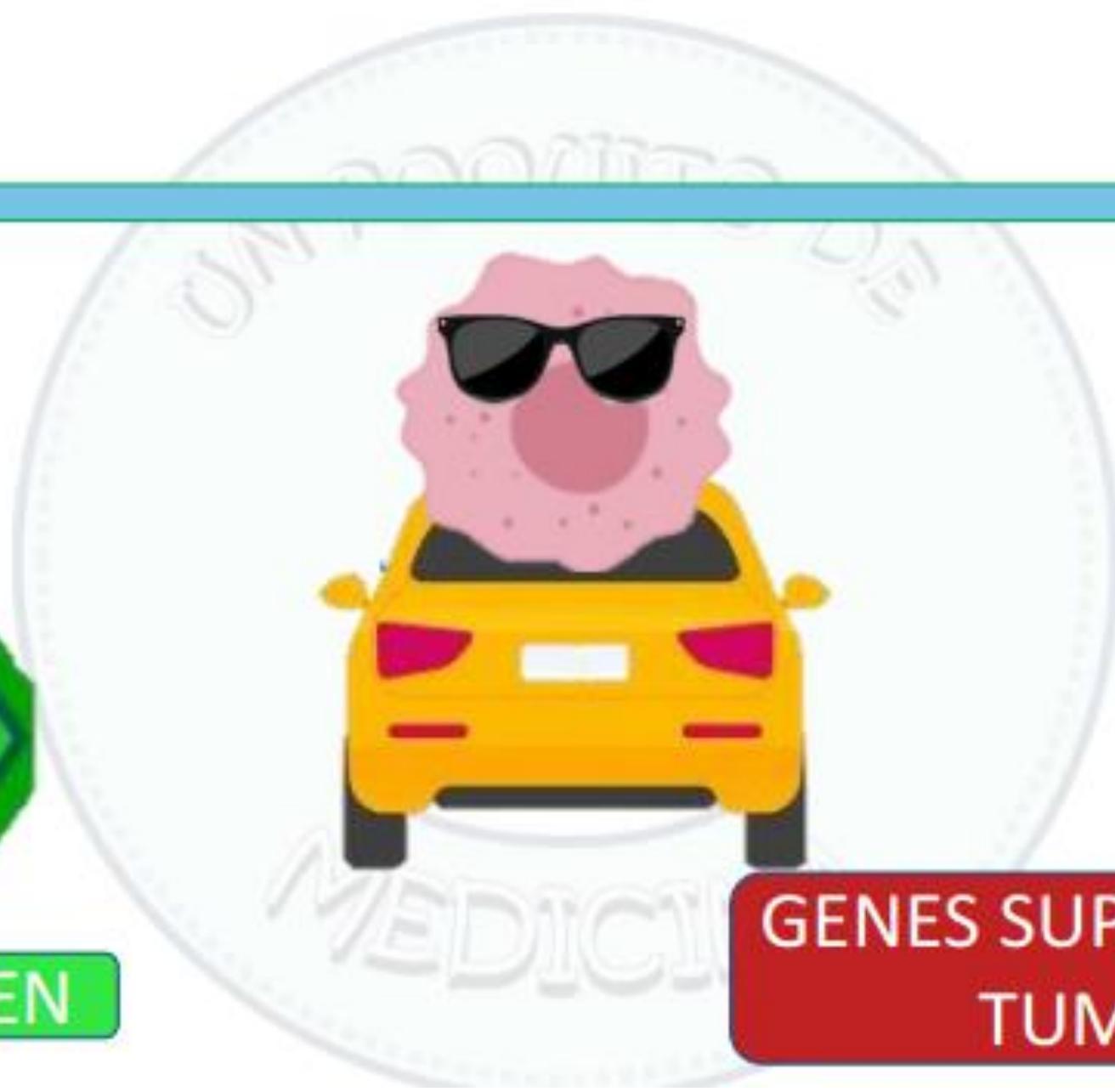
PROTONCOGEN



GENES SUPRESORES DE TUMORES



PROTONCOGEN



GENES SUPRESORES DE TUMORES



PROTONCOGEN



Protooncogén	Función normal	Alteración en cáncer	Cánceres asociados
<i>Ha-ras</i>	Molécula de transducción de señales, se une a GTP/GDP	Mutaciones puntuales	Colorectal, vejiga, muchos tipos
<i>c-erbB</i>	Receptor transmembrana de factores de crecimiento	Amplificación génica, mutaciones puntuales	Glioblastomas, mama, cervical
<i>c-myc</i>	Factor de transcripción, regula el ciclo cido celular, la diferenciación y la apoptosis	Translocación, amplificación, mutaciones puntuales	Linfomas, leucemias, pulmón, muchos tipos
<i>c-fos</i>	Factor de transcripción, responde a los factores de crecimiento	Sobreexpresión	Osteosarcomas, muchos tipos
<i>c-kit</i> <i>c-raf</i>	Tirosina quinasa, transducción de señales Serina-treonina quinasa citoplasmática transducción de señales	Mutación Reorganizaciones cromosómicas	Sarcomas Estómago
<i>RARα</i>	Factor de transcripción dependiente de hormonas, diferenciación	Translocaciones cromosómicas del gen PML, producto de fusión	Leucemia promielocítica aguda
<i>E6</i>	Oncogén codificado por el papillomavirus humano, inactiva p53	Infección de HPV	Cervical
<i>MDM2</i>	Se une a inactiva a p53, anula los puntos de control	Amplificación génica sobreexpresión	Osteosarcomas, liposarcomas
<i>Cclinas</i>	Se unen a CDK, regulan el ciclo celular	Amplificación génica- sobreexpresión	Pulmón, esófago, muchos tipos
<i>CDK2, 4</i>	Quinasas dependientes de ciclinas, regulan las fases del cido celular	Sobreexpresión, mutación	Vejiga, mama, muchos tipos



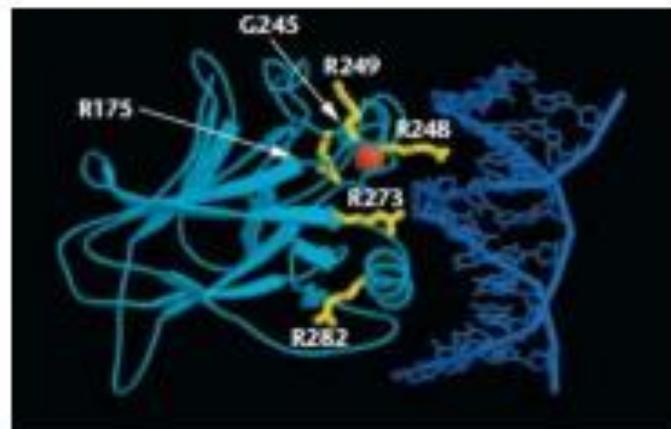
SUPRESORES DE TUMORES

Supresores de tumores	Función normal	Alteración en cáncer	Cánceres asociados
<i>p53</i>	Puntos de control del ciclo celular, apoptosis	Mutación, inactivación por productos oncogénicos víricos	Cerebro, pulmón, colorectal, mama, muchos tipos
<i>RB1</i>	Puntos de control del ciclo celular, se une a EF2	Mutación, delección, inactivación por productos oncogénicos víricos	Retinoblastoma, osteosarcoma, muchos tipos
<i>APC</i> <i>Bcl2</i>	Interacciones célula-célula Regulación de la apoptosis	Mutación La sobreexpresión bloquea la apoptosis	Colorectal, cerebro, tiroides Linfomas, leucemias
<i>XPA-XPG</i> <i>BRCA2</i>	Reparación por escisión de nucleótidos Reparación del DNA	Mutación Mutaciones puntuales	Xeroderma pigmentosum, piel Mama, ovario, próstata

GEN
P53

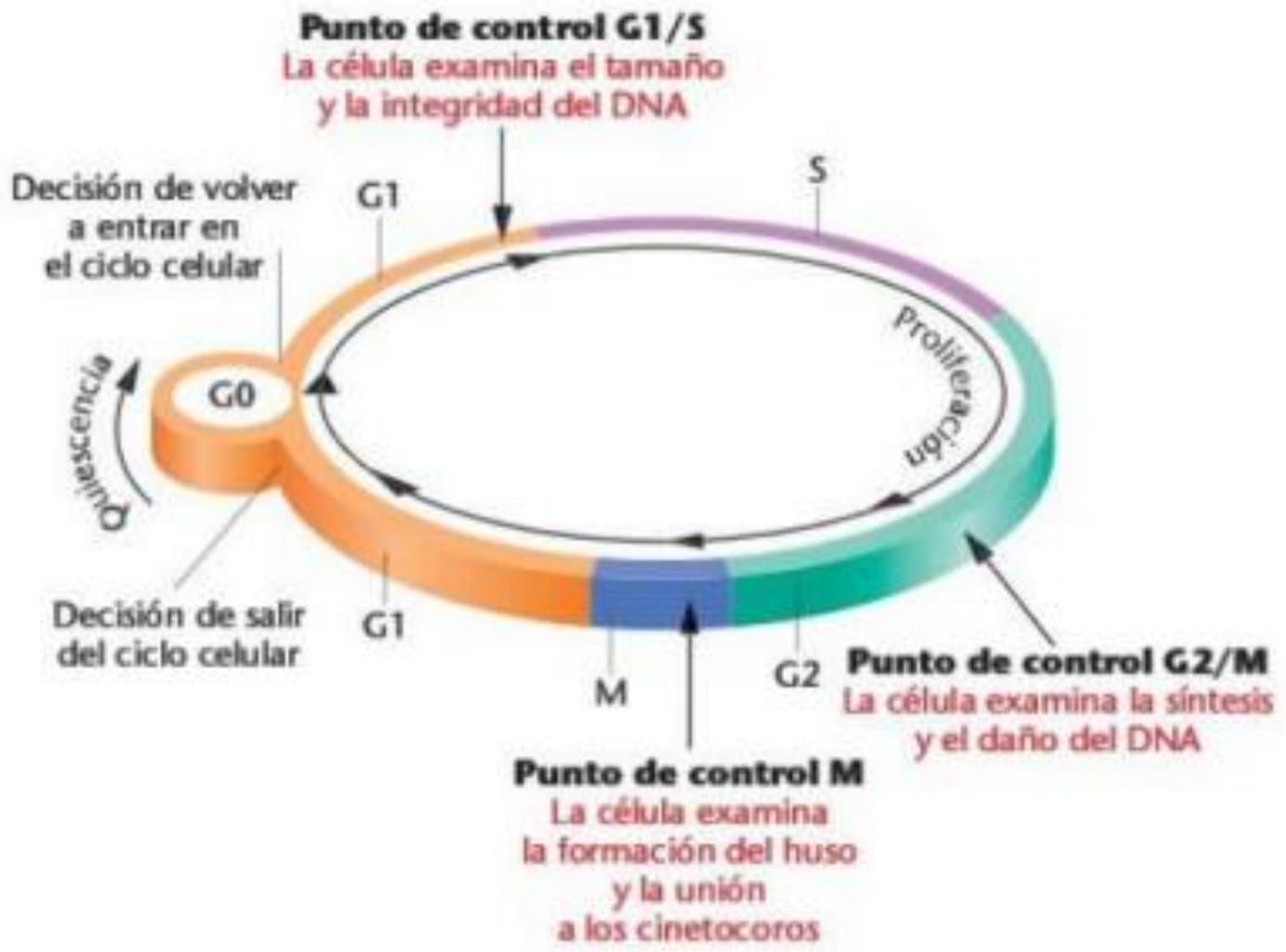
Se encuentra mutado en +50% de todos los cánceres humanos

- Se sintetiza de forma continua pero se degrada muy fácilmente
- Frente a un daño del DNA:
 - **DETIENE LA REPARACIÓN CELULAR**
 - **ESTIMULA LA REPARACIÓN DE DAÑOS**
 - **ESTIMULA APOPTOSIS**



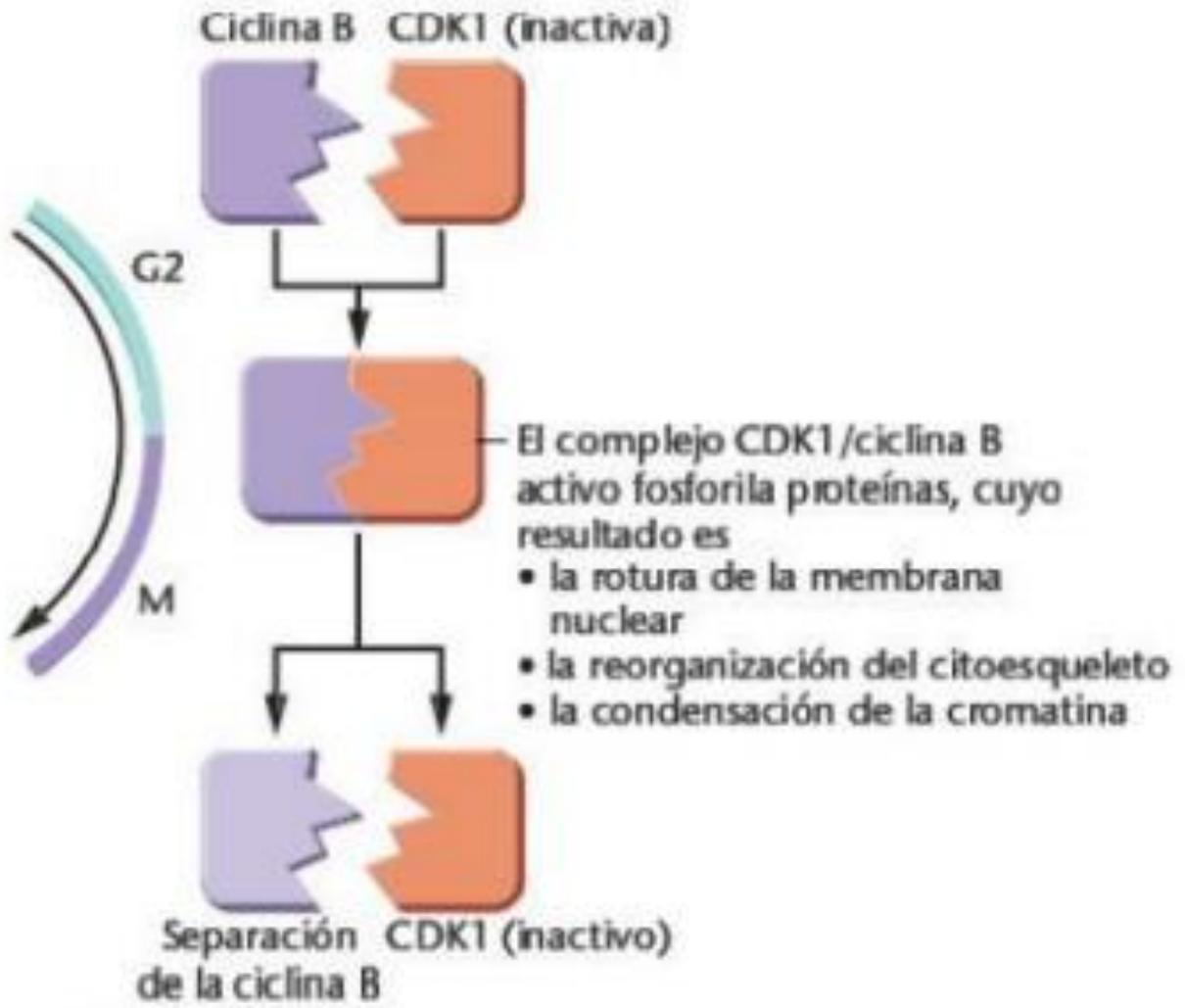


CONTROL DEL CICLO CELULAR





CONTROL DEL CICLO CELULAR



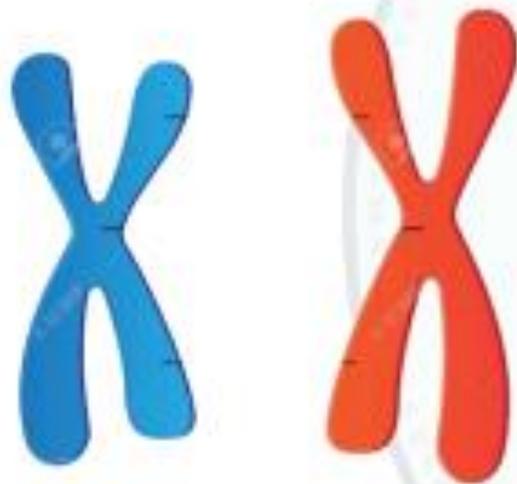


ONCOGENES

¿Qué es un Oncogén?

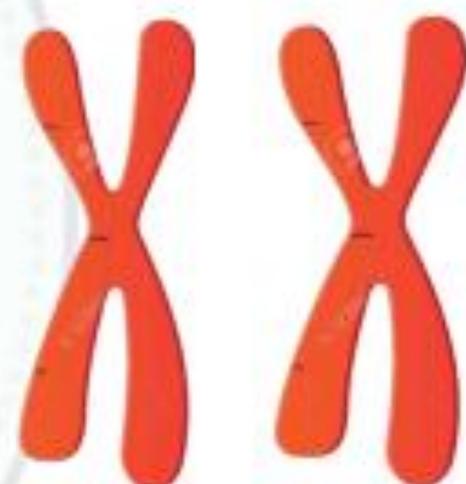
Son aquellos **protooncogenes** que han sufrido una **mutación** o alteración de su función

pueden comportarse de 2 diferentes modos



DOMINANTE

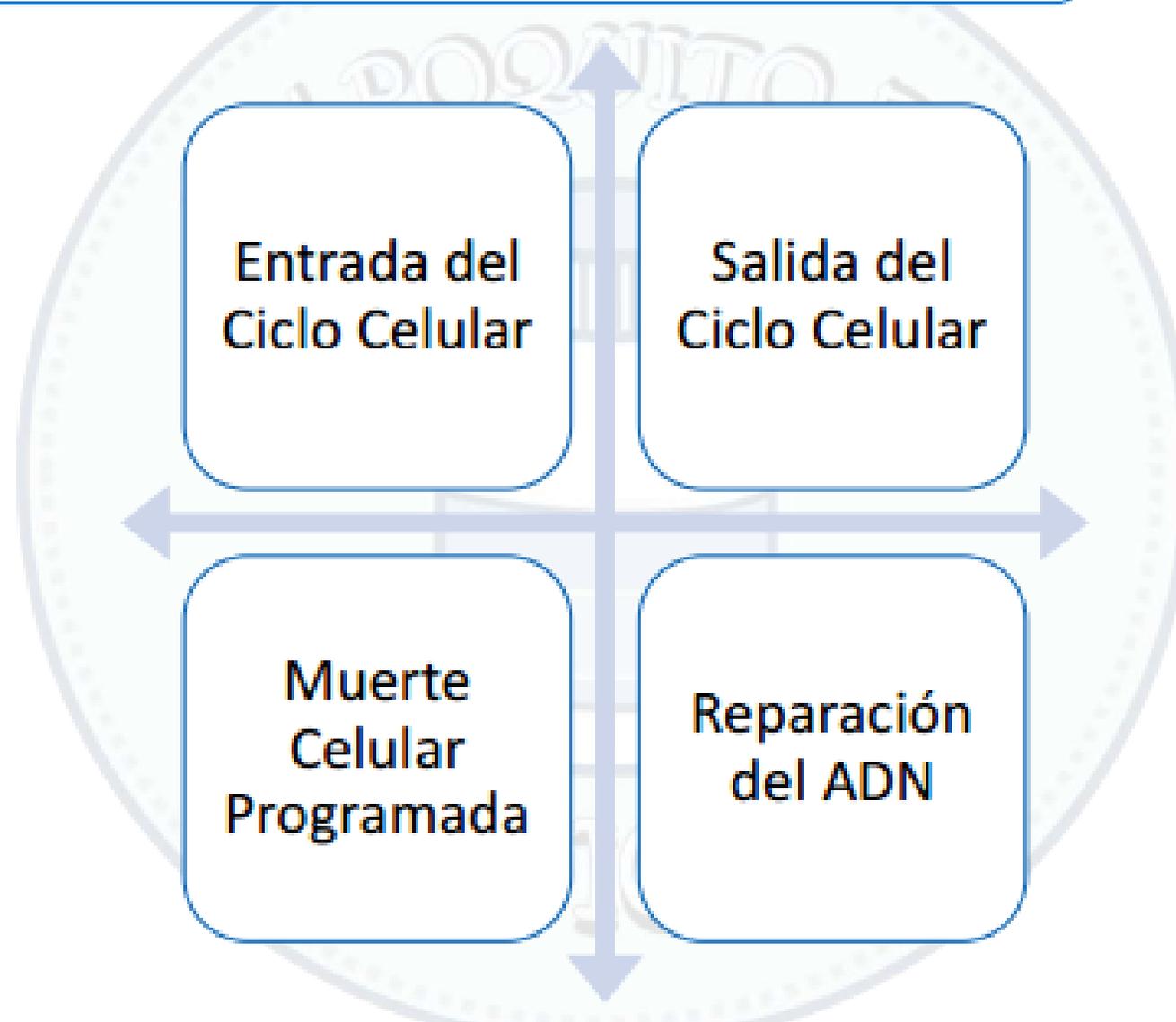
Suelen codificar formas anómalas (**hiperfuncionantes**) de proteínas que inician el ciclo celular.



RECESIVO

Para que induzcan la transformación celular, es preciso que las **dos copias del gen estén alteradas**

MECANISMO DE ACCIÓN DE PROTEÍNAS CODIFICADAS



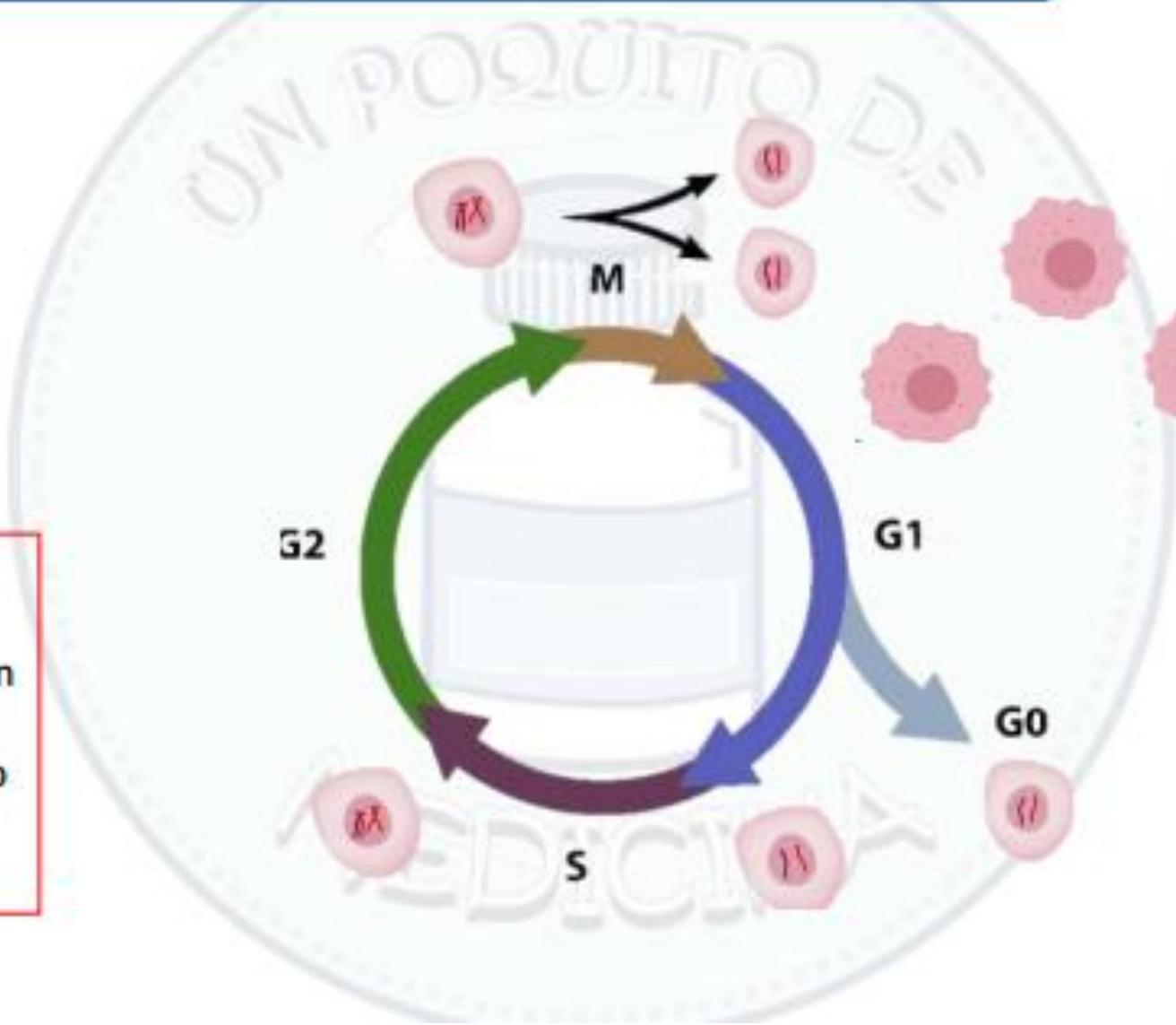


MECANISMO DE ACCIÓN DE PROTEINAS CODIFICADAS

ONCOGENES

**Entrada del
Ciclo Celular**

La célula entrase en ciclo celular (y, por tanto, **se dividiere**), sin que nadie le hubiese dado la orden para ello (luego entran las células hijas)





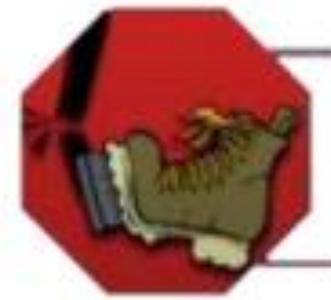
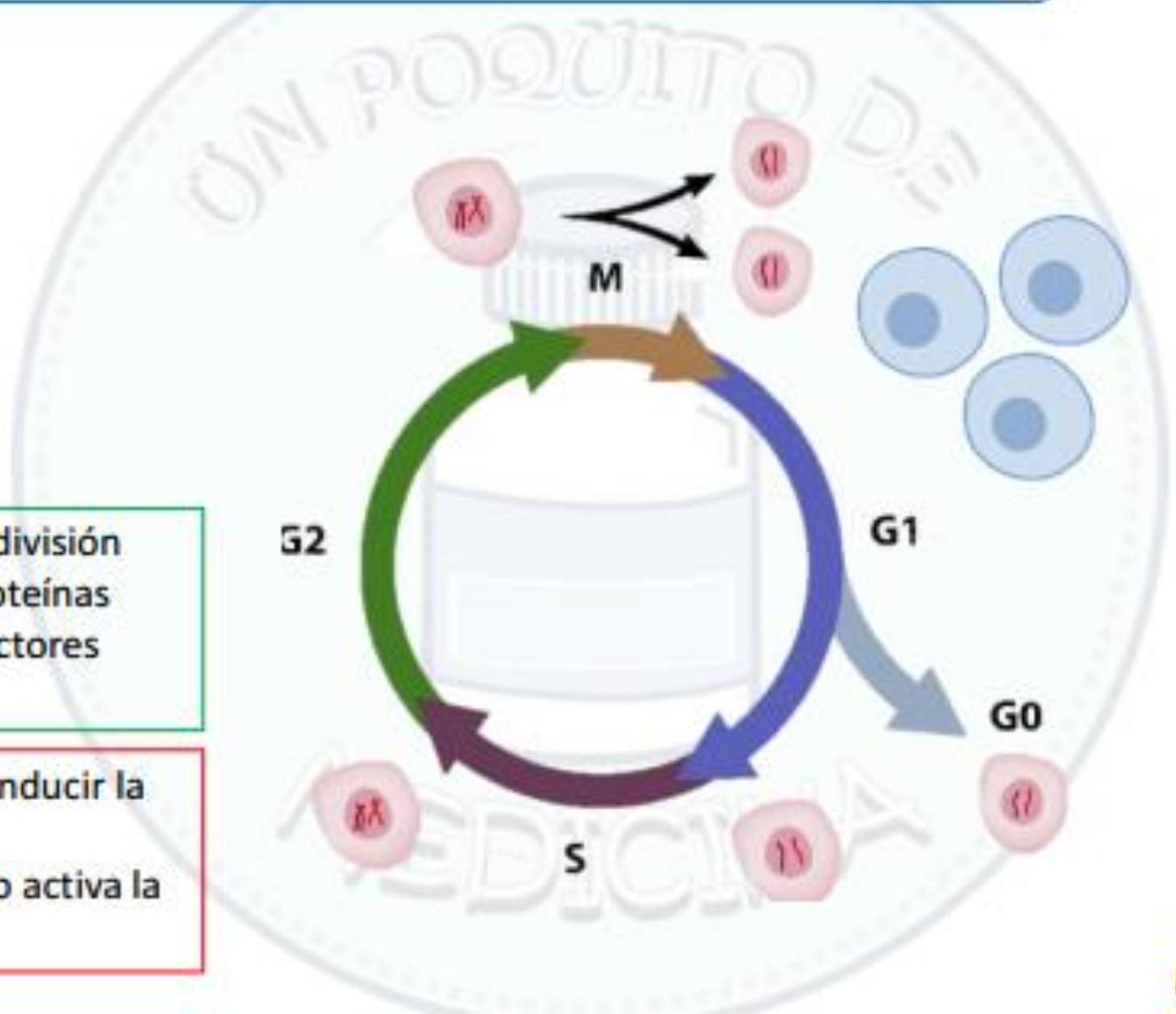
MECANISMO DE ACCIÓN DE PROTEINAS CODIFICADAS

ONCOGENES

Salida del Ciclo Celular

NORMAL: Detengan la división celular, estas son las proteínas que codifican son los factores supresores

CÁNCER: incapaces de inducir la salida del ciclo celular, manteniéndose por el lo activa la división celular





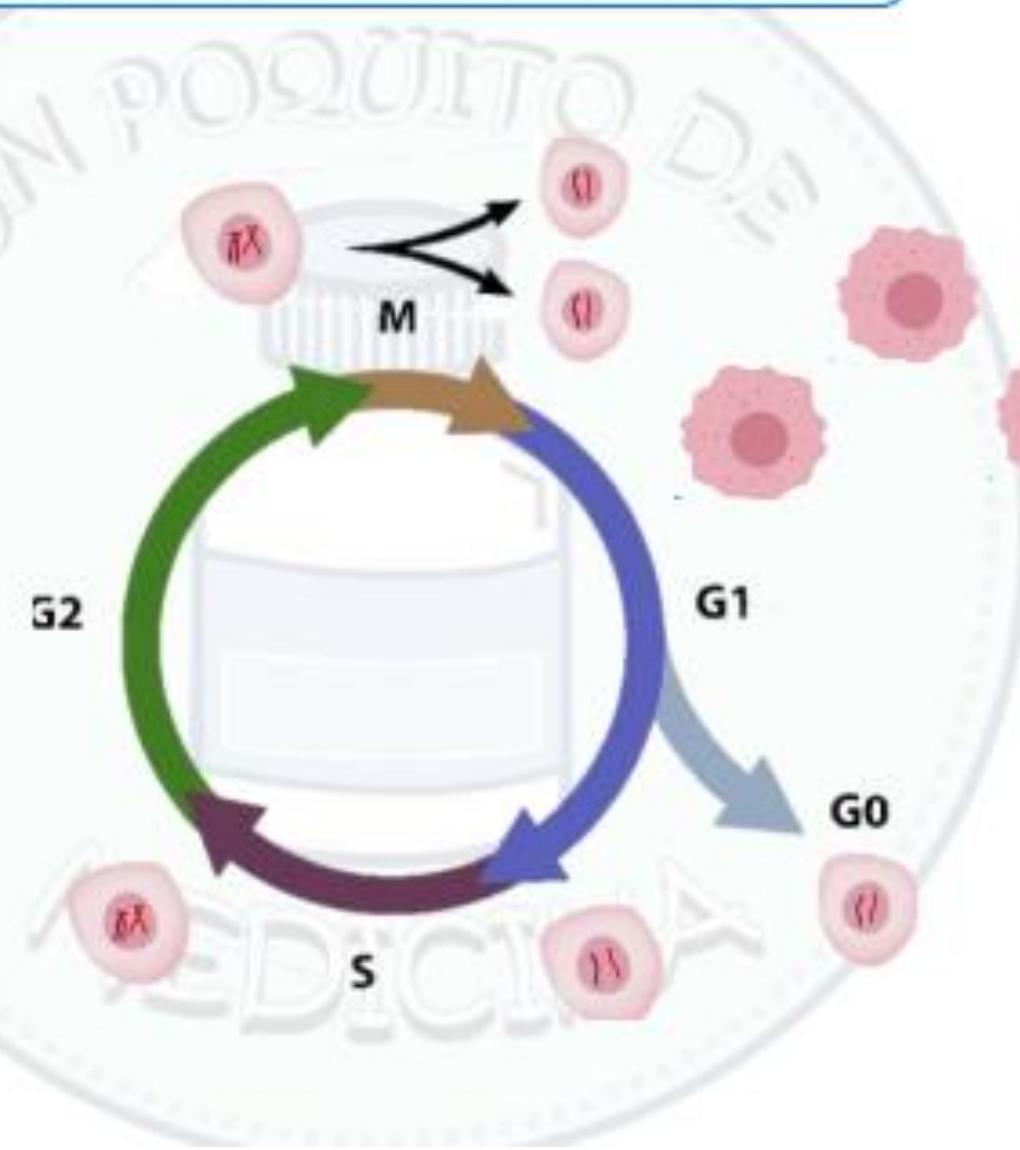
MECANISMO DE ACCIÓN DE PROTEINAS CODIFICADAS

ONCOGENES

Salida del Ciclo Celular

NORMAL: Detengan la división celular

CÁNCER: incapaces de inducir la salida del ciclo celular, manteniéndose por el lo activa la división celular





MECANISMO DE ACCIÓN DE PROTEÍNAS CODIFICADAS

ONCOGENES

Muerte
Celular
Programada

APOPTOSIS

NO LO HARE

" CÉLULA SE NEGARÍA A SUICIDARSE CUANDO FUERA INSTADA A ELLO "





Reparación
del ADN

ANTE CUALQUIER DAÑO SE PRODUZCA UNA REPARACIÓN

Si se alteran los mecanismos de reparación, es fácil que surjan mutaciones en cualquiera de los genes

Entrada del
Ciclo Celular

Salida del
Ciclo Celular

Muerte
Celular
Programada

¿Cuáles son las alteraciones genéticas presentes en el cáncer?

- Activación de oncogenes
- Inactivación de genes supresores.
- Alteraciones en genes reparadores de ADN.
- Alteración de genes de apoptosis.
- Inestabilidad genética.
- Alteración de la actividad de las telomerasas.



Bibliografía

- **Conceptos de Genética – 8va ed. William S. Klug**
- **Manual de Genética. 10ma ed. CTO**
- **Manual de Misceláneas. 12va ed. AMIR Uptodate.**
- **Descripción general de los conceptos genéticos y la base genética de la enfermedad**

