



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

LAS BASES MOLECULARES DEL CANCER Y SU CONTRIBUCION EN LA PREVENCION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA: CAROLINA RAVELO URBANO





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE                      Prof. Rodolfo Pastelín Palacios

VOCAL                              Prof. Jesús Fernando Montiel Aguirre

SECRETARIO                      Profa. Raquel Ortega Muñoz

1er. SUPLENTE                      Profa. Adriana Camacho Villanueva

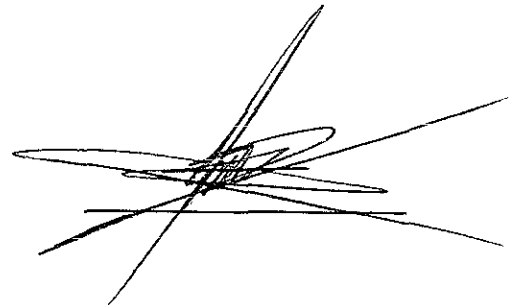
2º. SUPLENTE                      Prof. José Luis Busto Sánchez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Biblioteca del Instituto Nacional de Cancerología; bibliotecas de la Universidad Nacional Autónoma de México: Instituto de Química, Instituto de Fisiología e Instituto de Investigaciones Biomédicas.

### ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jesús Fernando Montiel Aguirre



### SUPERVISOR TÉCNICO:

P. de M. en C. Alba Flor Carmona Cortés



### SUSTENTANTE:

Ravelo Urbano Carolina



## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres: Crescencio Ravelo Trejo y Aurelia Urbano García por su paciencia y apoyo incondicional.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México.*

*A la Facultad de Química.*

*A la M. en C. Alba Flor Carmona Cortés por su asesoría, apoyo y tiempo dedicado en la estructuración y desarrollo de este trabajo.*

*Al Dr. Sylvain Bernès por la elaboración de los esquemas y toda la ayuda brindada.*

*A la Dra. Evangelina Camacho por toda la ayuda prestada.*

*Al Dr. Fernando Montiel Aguirre por su apoyo e interés en este trabajo.*

*Al Q. Enrique Martínez Domínguez por ser el mejor amigo.*

# ÍNDICE

	Página
OBJETIVOS	1
LISTA DE ABREVIATURAS	2
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES</b>	7
<b>CAPÍTULO 3: TIPOS DE CÁNCER</b>	11
<b>CAPÍTULO 4: TRANSFORMACIÓN Y CÁNCER</b>	15
<b>CAPÍTULO 5: METABOLISMO DE CÉLULAS CANCEROSAS</b>	22
5.1. Metabolismo de carbohidratos	22
5.2. Metabolismo de lípidos y colesterol	29
5.3. Metabolismo de proteínas	33
<b>CAPÍTULO 6: BASES MOLECULARES DEL CÁNCER</b>	34
6.1. Regulación del ciclo celular	35
6.2. La transducción de señal	41
6.3. Señales que determinan la proliferación o la apoptosis	42
6.4. Transformación o muerte	58
<b>CAPÍTULO 7: MECANISMOS MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN A LA PROTECCIÓN DEL ORGANISMO Y AGENTES MUTAGÉNICOS</b>	62
7.1. Mecanismos de protección	62
7.2. Agentes mutagénicos	69
7.3. ¿Cómo actúan los agentes mutagénicos?	79
<b>CAPÍTULO 8: DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER</b>	83
8.1. Estudios de imagen	84
8.2. Estudios de laboratorio	85

8.3. Diagnóstico molecular	87
<b>CAPÍTULO 9: TRATAMIENTO</b>	89
9.1. Cirugía	90
9.2. Radioterapia	91
9.3. Quimioterapia	93
9.4. Terapia hormonal	96
9.5. Inmunoterapia	96
9.6. Terapia génica	98
9.7. Terapias alternativas y complementarias	100
9.8. Otros posibles tratamientos contra el cáncer	100
<b>CAPÍTULO 10: PREVENCIÓN</b>	102
<b>CAPÍTULO 11: CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	105
<b>CAPÍTULO 12: REFERENCIAS</b>	107

## OBJETIVOS

Recopilar y organizar la información más reciente acerca de los procesos moleculares que intervienen en el desarrollo del cáncer.

Integrar conocimientos de distintas áreas para lograr un avance rápido y eficiente en la lucha contra el cáncer.

Explicar el vínculo entre nuestros genes y la predisposición al cáncer, a través de la integración de las vías de señalización más importantes, disponibles hasta el momento.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ab-MuLV	Virus de la leucemia murina de Abelson
AcAc	Acetoacetato
AcAcCoA	Acetoacetil Coenzima A
ACGIH	American conference of Government Industrial Hygienists
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEV	Virus de la eritroblastosis aviar
ALV	Virus de leucosis aviar
ALL	Leucemia linfoblástica aguda
AMP	Adenosina monofosfato
AP	Apurínicos o apirimidínicos
ARN	Ácido ribonucleico
ASV UR2	Sarcoma aviario UR11 de Rochester
ASV	Virus del sarcoma aviar
ATP	Adenosina trifosfato
BFGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico
BRMs	Modificadores de la respuesta biológica
CAPK	Proteína quinasa activada por la ceramida
CAPP	Proteína fosfatasa activada por ceramida
CDKs	Proteínas-quinasa dependientes de ciclinas
CLL	Leucemia linfocítica crónica
CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP).
CSF-1	Factor estimulador de colonias 1
DAG	Diacilglicerol
EBV	Virus de Epstein Barr
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EPA	Environmental Protection Agency
FAP	Poliposis adenomatosa familiar
FASL	FAS ligando
FBJ-MuSV	Virus de osteosarcoma murino FBJ
FDA	<i>Food and Drug Administration Federal Standar</i>
FeLV	Virus de la leucemia felina
FeSV	Virus del sarcoma felino
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FGTC	Células tumorales de rápido crecimiento
F-MuLV	Virus de la leucemia murina de Friend
FOBT	Prueba de sangre oculta en heces fecales
FSV	Virus del sarcoma de Fujinami
GAP	Proteína activadora de GTPasa
GCSF	Factor estimulador del crecimiento de colonias de granulocitos
GDP	Guanosina difosfato
GEF	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina
Gln	Glutamina
Glut	Glutamato
GlutDH	Glutamato deshidrogenasa
GMP	Guanosina monofosfato
G-MuLV	Virus de la leucemia murina de GROSS



GR-FeSV	Virus del sarcoma felino Gardner-Rasheed
GSH	Glutación reducido
GSK3	Glucógeno sintasa quinasa
GSSG	Glutación oxidado
GTP	Guanosina trifosfato
HAMLET	$\alpha$ -lactoalbúmina humana letal contra tumores
Ha-MuSV	Sarcoma murino de Harvey
HGF	Factor de crecimiento del hepatocito
HHV	Herpes virus humano
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
HMGCoA	Hidroximetil glutaril coenzima A
HNPCC	Cáncer de colon hereditario sin poliposis
HPV	Virus de papiloma humano
HTLV	Virus de la leucemia de células T humanas
HZ-FeSV	Virus del sarcoma felino de Hardy-Zuckerman
IFN	Interferon
IGF-1	Péptido factor de crecimiento semejante a la insulina 1
ILK	Proteína quinasa ligada a integrina
Isoc-DH	Isocitrato dehidrogenasa
KDa	Kilodaltons
Ki-MuSV	Virus del sarcoma murino de Kristen
LDH	Lactato deshidrogenasa
LEF	Factor de transcripción
LET	Transferencia de energía lineal elevada
LPA	Leucemia promielocítica aguda
MCL	Máximo nivel contaminante
MDR	Resistencia a múltiples fármacos
MMP	Metaloproteinasa de la matriz
MMTV	Virus del tumor mamario de raton.
MNNG	N-metil-N'-nitro-nitrosoguanidina
MOABs	Anticuerpos monoclonales
Mo-MuLV	Virus de la leucemia murina de Moloney
Mo-MuSV	Virus Sarcoma murino de Moloney
MPF	Factor promotor de la mitosis
MuLV	Virus de la leucemia murina
MuSV	VirusSarcoma murino
NADH <sub>2</sub>	Nicotina adenina dinucleótido reducido
NADP <sup>+</sup>	Nicotina adenina dinucleótido monofosfato (oxidado)
NADPH <sub>2</sub>	Nicotina adenina dinucleótido monofosfato (reducido)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NGF	Factor de crecimiento neural
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration.</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PDC	Piruvato descarboxilasa
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDH	Piruvato deshidrogenasa
PDK	Proteínas quinasas dependientes de polifosfatidilinosítido
PEL	Límite de exposición permitido
PI	Fosfatidilinositol
PI-3K	Fosfatidilinositol 3 quinasa
PIKKs	Proteínas quinasas relacionadas con PI3-quinasa
PIP <sub>2</sub>	Fosfatidilinositol (4,5) bifosfato
PIP <sub>3</sub>	Fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato
PKA	Proteínas quinasas dependientes de AMP cíclico
PKB	Proteína quinasa B
PKC	Proteína quinasa C
PL-A2	Fosfolipasa del tipo A2
PLC	Fosfolipasa C
PNET	Tumor neuroectodermal primitivo
PSA	Antígeno específico de próstata
RB	Proteína supresora de tumores del retinoblastoma
REV	Virus de la reticuloendoteliosis aviar
ROS	Radicales reactivos de oxígeno
RSV	Virus del Sarcoma de Rous
SAPK	Proteínas-quinasas activadas por estrés
SFFV	Virus formador del foco esplénico
SKV	Virus de Kettering Sloan
SM	Esfingomielina
Smasa	Esfingomielinasa
SM-FeSV	Virus del Sarcoma felino de Mac Donough.
SOD	Superóxido dismutasa
SSV	Virus del Sarcoma de simios.
STEL	Límite de exposición por corto tiempo
SV	Virus del Sarcoma
TAC	Tomografía axial computarizada
TAK	Proteína quinasa activada por el factor $\beta$ de crecimiento transformante
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante
TNF	Factor de necrosis tumoral
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VSR	Virus del sarcoma de Rous
Ya-ASV	Virus del sarcoma aviario de Yamaguchi

## 1. INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano contiene más de cien tipos diferentes de células, cada una de las cuales puede sufrir una disfunción que provoque la formación de un cáncer.

El cáncer es el resultado de un fallo en el control de la coordinación celular, que lleva a la proliferación descontrolada y a la falta de diferenciación<sup>1</sup>, a esta enfermedad se le considera como un padecimiento complejo y multifactorial, cuya magnitud y gravedad, lo han ubicado como uno de los principales problemas de salud en el mundo.

Es importante el estudio del cáncer debido a que cualquiera de nosotros corremos el riesgo de padecerle.

En las naciones industrializadas, así como en muchos de los países en desarrollo, este padecimiento ocupa ya la segunda causa de mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que dentro de 20 años la incidencia de cáncer en el mundo podría alcanzar hasta 20 millones de casos anuales, de los cuales casi el 70% aparecerá en países con recursos menores al 5% de los que disponen los del primer mundo.

Sin embargo, teóricamente, la incidencia de este padecimiento podría reducirse considerablemente mediante estrategias de prevención y diagnóstico temprano, que en la mayoría de los países no han sido aplicadas. Se sabe por ejemplo que ciertas infecciones virales, muchas potencialmente prevenibles, son causa del 15% de los cánceres en el mundo, este porcentaje aumenta en los países en vías de desarrollo hasta un 25 %<sup>2</sup>.

En este trabajo se hace un bosquejo de esta enfermedad desde su naturaleza a nivel molecular y bioquímico, con el objeto de comprender cómo se origina y desarrolla el cáncer. También se abordan los mecanismos de protección con los que cuentan las células en un organismo sano, así como los agentes mutagénicos que conciernen tanto a investigadores como al público en general ya que el conocimiento de los riesgos, conlleva a la prevención.

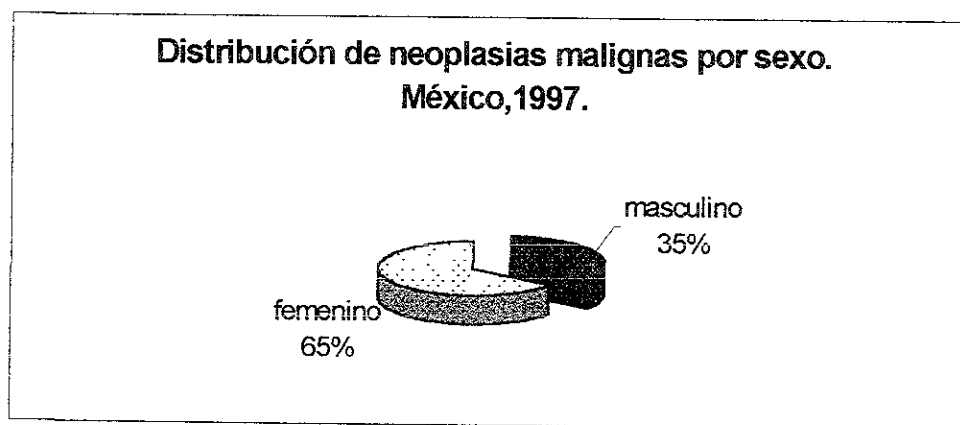
Finalmente se describe el diagnóstico así como el tratamiento y la prevención, de una manera general.

En esta tesis, se usan minúsculas y cursivas para referirse a los genes, mientras que las proteínas codificadas por estos se presentan en mayúsculas.

## 2. ANTECEDENTES

En México, después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es la principal causa de muerte, siendo responsable de más de 50,000 defunciones anuales<sup>3</sup>.

De acuerdo a los datos más recientes reunidos hasta 1997, por el registro histopatológico de neoplasias en México<sup>3</sup>, las personas con sexo femenino tienen mayor riesgo de contraer cáncer (figura 2.1). Por otro lado, este se presenta con mayor incidencia en hombres de alrededor de 75 años y en mujeres entre 45 y 49 años de edad (figura 2. 2).



**Figura 2.1.** *Distribución de neoplasias malignas por sexo. México 1997*

Los cánceres más frecuentes son los de cuello del útero, mama femenina, glándula prostática, ganglios linfáticos y estómago.

Asimismo, en la República Mexicana, el mayor número de casos de cáncer hasta 1997, se presentó en: Distrito Federal, Jalisco, Nuevo León, Veracruz y Guanajuato, en orden decreciente de incidencia.

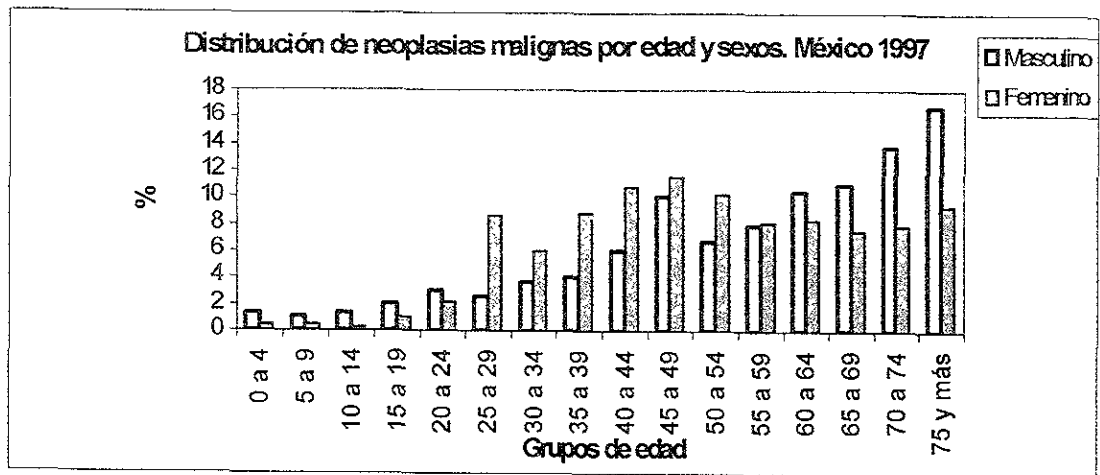


Figura 2.2. Distribución de neoplasias malignas por edad y sexo.

Aunque el cáncer es un padecimiento que el hombre conoció desde la antigüedad, durante mucho tiempo no se tuvo idea del mecanismo de producción de las neoplasias, hasta el descubrimiento de la naturaleza celular y la utilización de la patología microscópica para explicar el fenómeno.

A principios del segundo decenio del siglo XX el estudio sobre la enfermedad neoplásica tomo un nuevo curso. A continuación se enumeran algunos de los avances más importantes en la investigación del cáncer.

1910 P. Rous describió el surgimiento espontáneo de un fibrosarcoma en una gallina en Plymouth Rock. Al caracterizar este tumor se encontró que era transplantable y transmisible como un filtrado libre de células. Posteriormente esto condujo al descubrimiento del virus de transformación aguda, el llamado virus del Sarcoma de Rous, trabajo por el cual en 1966 obtuvo el premio Nobel<sup>4</sup>.

1940 La Secretaría de Salud inauguró en México, el programa llamado "Campaña Nacional contra el cáncer", enfocado principalmente al diagnóstico temprano del cáncer cervicouterino por medio del entonces novedoso Papanicolaou<sup>5</sup>.

- 1943 T. Avery, C. MacLeod y M. McCarty demostraron que el ADN es el agente de la transformación genética<sup>5</sup>.
- 1947 Se fundó en México el Instituto Nacional de Cáncer, aunque con una infraestructura precaria y dedicado solo a los pacientes con cáncer avanzado<sup>5</sup>.
- 1965 Este año marcó el inicio de la investigación clínica del cáncer en México, con la apertura de un laboratorio en el Centro Médico Nacional, dedicado al estudio de marcadores tumorales y de cambios enzimáticos en células tumorales<sup>5</sup>.
- 1968 S. Hakomori y T. Murakami demostraron por primera vez la asociación de la transformación oncogénica con los cambios en glicolípidos<sup>6</sup>.
- 1969-1971 Los equipos de trabajo de H. Harris y G. Knudson postularon la existencia de genes supresores de tumores<sup>7</sup>.
- 1970-1980 Se inició el desarrollo de la inmunoterapia experimental, pero los primeros ensayos en humanos fueron controvertidos<sup>8</sup>.
- 1979 A. Levine y D. Lane descubrieron la proteína P53<sup>9</sup>.
- 1980 H. Varmus y M. Bishop secuenciaron el gen del virus del sarcoma aviar (al que se le conoce actualmente como el virus del sarcoma de Rous) y se demostró que tenía una contraparte celular normal. Esto probó que las células no transformadas albergan genes que tienen el potencial de llegar a ser oncogénicos (protooncogenes). Por este trabajo ganaron el premio Nobel en 1989<sup>4</sup>.

1985-1990 A. Finlay, J. Baker, L. Diller, y D. Michalovits evidenciaron la actividad de P53 como supresor de tumores<sup>10</sup>.

Actualmente se trata de combatir al cáncer por medio de la ingeniería genética. Además, la reciente obtención del mapa del genoma humano es de gran ayuda para identificar anomalías en los cromosomas y así obtener información acerca de las características genéticas que predisponen a un individuo a padecer cáncer, lo que conllevaría a la prevención<sup>11</sup>.



### 3. TIPOS DE CÁNCER

El cáncer puede originarse a partir de cualquier tejido corporal de manera que, este padecimiento puede clasificarse en función del tejido y célula de origen. Existen cientos de formas distintas de cáncer, siendo tres los principales subtipos:

**Sarcomas.** Proceden del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo. Ejemplos de estos son: sarcoma uterino, sarcoma de Kaposi y sarcoma de Ewing<sup>12</sup>.

**Carcinomas.** Proceden de tejidos epiteliales y de los tejidos glandulares de la mama y próstata. Los carcinomas de estructura similar a la piel se denominan carcinomas de células escamosas. Los que tienen una estructura glandular se denominan adenocarcinomas. Ejemplos de carcinomas son, carcinomas foliculares, anaplásicos y papilares. Los tipos de cáncer más frecuentes son precisamente los carcinomas<sup>12</sup>.

**Leucemias y linfomas.** Incluyen los cánceres de los tejidos formadores de las células sanguíneas. Producen inflamación de los ganglios linfáticos, invasión del bazo y médula ósea y sobreproducción de células blancas inmaduras. La leucemia aguda linfoblástica (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y la enfermedad de Hodgkin, son algunos ejemplos<sup>12</sup>.

Todos los cánceres se desarrollan a causa de mutaciones genéticas, algunas de las cuales están presentes desde el nacimiento en genes de todas las células del cuerpo humano. Si una mutación está presente en las células reproductivas, esta puede transmitirse de padres a hijos y es lo que se conoce como susceptibilidad hereditaria

Muchos cánceres no se generan por la susceptibilidad hereditaria, sino que son el resultado de cambios genéticos en las células de un órgano particular, que ocurren a lo largo de la vida de una persona.

Los cánceres familiares algunas veces están ligados a la susceptibilidad hereditaria, pero también están involucrados factores y cambios ambientales (apartado 7.2); es decir, el hecho de tener una susceptibilidad hereditaria para un tipo de cáncer, no garantiza que este ocurra, sino que existe una mayor probabilidad si otros factores promueven el crecimiento del mismo<sup>12</sup>. Algunos de los cánceres hereditarios son<sup>13</sup>:

**Síndrome de Li-Fraumeni.** El gen involucrado es el *p53*, el producto de este gen es un factor de transcripción involucrado en la regulación del ciclo celular y las mutaciones dan origen a la mayoría de los cánceres, incluyendo cáncer de cerebro, linfomas, leucemias, sarcomas y cáncer de mama<sup>13</sup>.

**Neurofibromatosis tipo I.** El gen responsable es el *nf1* y su función es la regulación de la transducción de la señal mediada por la proteína RAS. Las mutaciones somáticas en el gen *nf1* generan el adenocarcinoma de colon, melanoma, sarcomas, neurofibrosarcoma esporádico, feocromocitoma y astrocitoma<sup>13</sup>.

**Neurofibromatosis tipo II.** El gen involucrado es el *nf2*, cuya función es regular la señalización de la membrana y la morfología celular. Las mutaciones somáticas en este gen dan origen a cáncer de mama, melanoma y neurofibrosarcomas esporádicos<sup>13</sup>.

**Enfermedad de Von Hippel-Lindau.** El gen involucrado es el *vhl* y su función es regular la elongación transcripcional. Las mutaciones somáticas producidas en este gen dan origen al carcinoma renal<sup>13</sup>.

**Esclerosis tuberosa.** Los genes involucrados son el *tsc1* y *tsc2*. Del primero no se conoce su función, pero la del segundo es la de regular de la transducción de la señal mediada por RAP1. Las mutaciones somáticas en *tsc2* dan lugar a los hamartomas múltiples, cáncer de cerebro y de riñón<sup>13</sup>.

**Síndrome de cáncer mama-ovario y cáncer de mama familiar sitio específico,** los genes son *brca1* y *brca2*. Su función se desconoce, sin embargo, las mutaciones somáticas dan como resultado el cáncer de ovario y de mama<sup>13</sup>.

**Ataxia telangiectasia.** El gen afectado es el *atm*. Causa cáncer de mama, linfomas y leucemias<sup>13</sup>.

**Cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC).** Los genes involucrados son el *msh2*, *mlh1*, *pms1* y *pms2* y todos ellos participan en la reparación los apareamientos incorrectos del ADN. Las mutaciones somáticas dan como resultado el cáncer colorectal, de estómago, endometrial y posiblemente el cáncer de ovario<sup>13</sup>.

**Poliposis adenomatosa familiar (FAP).** El gen responsable es el *apc*, su función es la de regular la adhesión celular y la señalización. Las mutaciones somáticas dan como resultado el cáncer colorectal<sup>13</sup>.

**Neoplasias endócrinas múltiples, tipos 1 y 2,** los genes involucrados son *men1* y *ret* respectivamente. El producto del gen *ret* es un receptor de tirosina-quinasa y las mutaciones somáticas en este gen dan como resultado el carcinoma tiroidepapilar y feocromocitoma, mientras que la afección del gen *men1* produce cáncer de paratiroides y pituitaria<sup>13</sup>.

**Retinoblastoma familiar.** El gen responsable es el *rb*, el cual es un regulador negativo del ciclo celular. Siendo un miembro de la familia de factores de transcripción E2F; las mutaciones somáticas en este gen dan origen a osteosarcomas, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de próstata y de ojos<sup>13</sup>.

**Tumor de Wilm.** El gen implicado es *wt1*, el producto de este gen tiene como función la regulación de la transcripción y el procesamiento del ARN. Las mutaciones somáticas de este gen producen cáncer de riñón<sup>13</sup>.

**Melanoma familiar.** Existen dos tipos de este cáncer. Para el tipo 1, el gen responsable es *cdkn2A*, que es el regulador negativo de las ciclinas-CDK. Para el tipo 2 el gen responsable es el *cd4*. Las mutaciones somáticas en estos genes pueden producir cáncer pancreático, renal, de pulmón, de vejiga y leucemia<sup>13</sup>.

**Síndrome de Gorlin.** Estudios hechos con erizos han demostrado que el gen involucrado es el *ptch*. Se sabe que existe un gen homólogo en humanos y su mutación somática conlleva al carcinoma celular y al cáncer de piel<sup>13</sup>.

**Cilindromatosis familiar,** el gen responsable es el *cy/d1*. Su función se desconoce, así como lo que provocan las mutaciones somáticas<sup>13</sup>.

#### 4. TRANSFORMACIÓN Y CÁNCER.

El cáncer surge a partir de la pérdida del control del crecimiento. En los tejidos sanos, la velocidad de crecimiento de las células nuevas y la muerte de las células viejas o dañadas, están en equilibrio. En el cáncer este balance se altera y puede resultar en un crecimiento celular descontrolado o bien en la pérdida de la habilidad de las células para sufrir apoptosis (la apoptosis o muerte celular programada es el mecanismo por el cual las células viejas o dañadas se autodestruyen), ver figura 4.1.

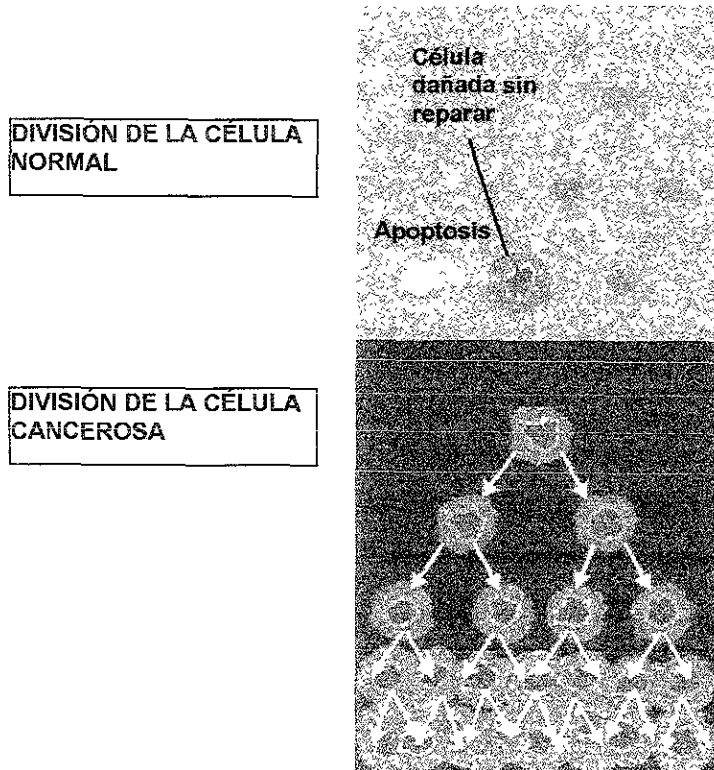


Figura 4.1. Diferencia en la proliferación entre una célula normal y una cancerosa. Imagen tomada de la referencia 16.

Los estudios genéticos de varios tipos de cáncer han permitido la identificación de un pequeño número de genes (protooncogenes) que deben estar mutados (oncogenes) ha fin de disparar el desarrollo del cáncer o para mantener la multiplicación de las células malignas<sup>16</sup>.

La capacidad de los genes que promueven el crecimiento y la proliferación celular, así como la de los genes supresores de tumores de inhibir esta proliferación, demuestra que estos genes tienen funciones clave en la regulación del ciclo celular.

Cuando estos genes pierden la capacidad de regular el ciclo celular, ya sea debido a una alteración o bien a la pérdida de la función ocasionada por agentes mutagénicos o por factores hereditarios, la célula tiende a convertirse en una célula cancerosa.

El proceso de carcinogénesis, se lleva a cabo en tres etapas<sup>14</sup>:

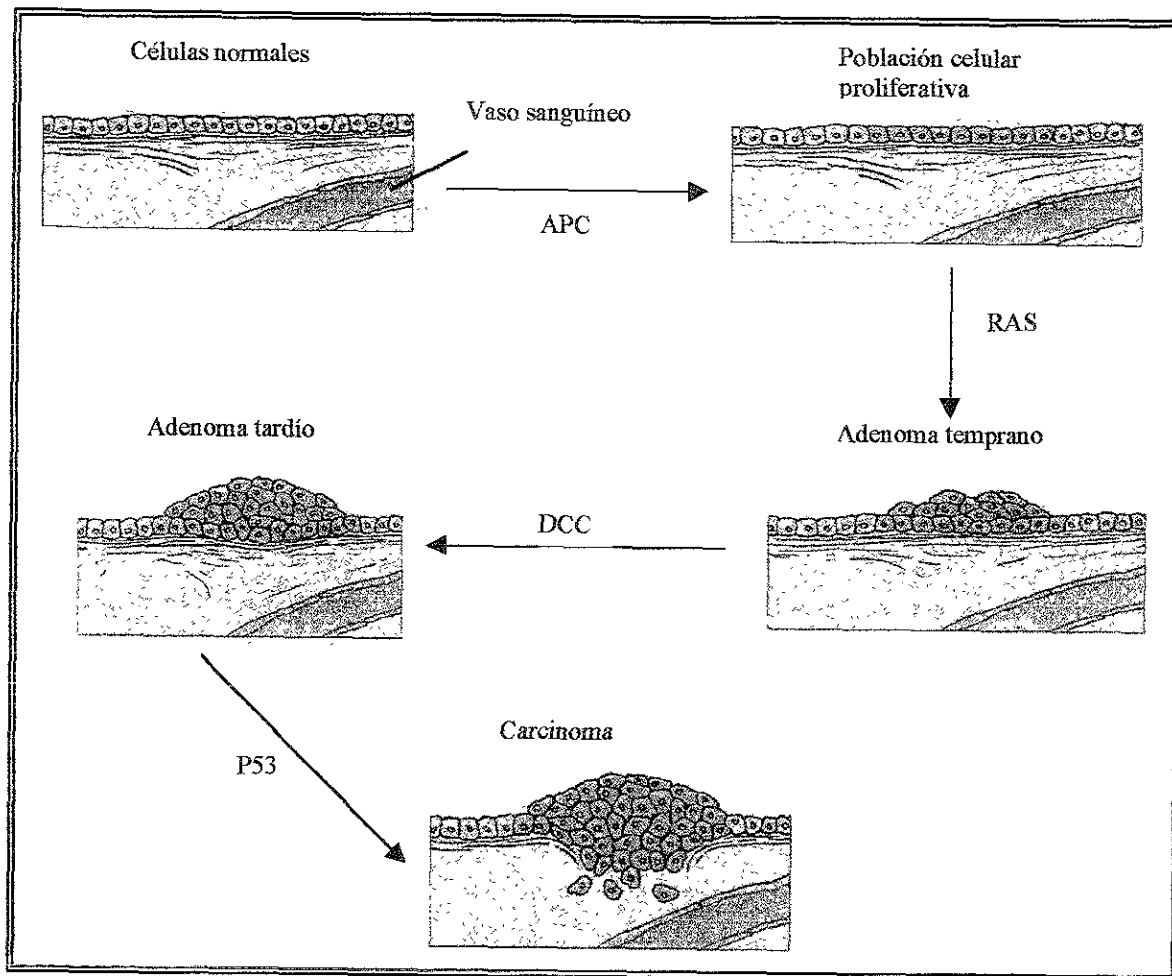
- a) Inmortalización: Describe la propiedad de crecimiento indefinido (sin que ningún otro cambio ocurra necesariamente en el fenotipo).
- b) Transformación: Describe la falla en la restricción normal del crecimiento; por ejemplo, las células transformadas resultan independientes de factores normalmente necesarios para el crecimiento celular. La célula transformada es el equivalente *in vitro* de la célula neoplásica.
- c) Metástasis: Describe la etapa en la cual la célula cancerosa adquiere la habilidad para invadir tejidos normales, de esta manera puede moverse hacia tejidos distantes y establecer una nueva colonia en otra parte del cuerpo<sup>14</sup> (figura 4.2).

Así, la carcinogénesis vence dos bloqueos en las células normales, ya sea aportando estímulos positivos para el crecimiento continuo, tales como aquellos mediados por citocinas y por receptores de citocinas activados, o bien rescatando a la célula de la muerte celular programada. Sin embargo, para que un tumor crezca sin límites, además de la proliferación desregulada, han de cumplirse otros requisitos, como la pérdida de la diferenciación y de la compartimentalización de los tejidos (metástasis)<sup>15</sup>.

Factores como la pérdida de adhesión célula-célula, la alteración de la adhesión célula-substrato y la organización alterada del citoesqueleto, participan para impedir la diferenciación, mientras que en la metástasis, además de estas tres influencias, la locomoción de la célula y su habilidad de proteólisis para sobrevivir y proliferar en sitios distantes, se han considerado como esenciales<sup>15</sup>, para que exista una condición cancerosa.

Dependiendo de si un tumor puede propagarse por invasión o metástasis, se clasifica como benigno o maligno.

Los tumores benignos no pueden propagarse por invasión o metástasis, es decir se desarrollan localmente. Los tumores malignos son tumores capaces de propagarse por invasión y metástasis y por definición el termino "cáncer" se aplica únicamente a los tumores malignos<sup>16</sup>.



**Figura.4.2.** *Proceso de metástasis con las proteínas que intervienen en el desarrollo del cáncer, donde APC y P53 son proteínas supresoras de tumores, RAS es una oncoproteína y DCC es una proteína ausente en el cáncer de colon. Dibujo tomado de la referencia 129.*

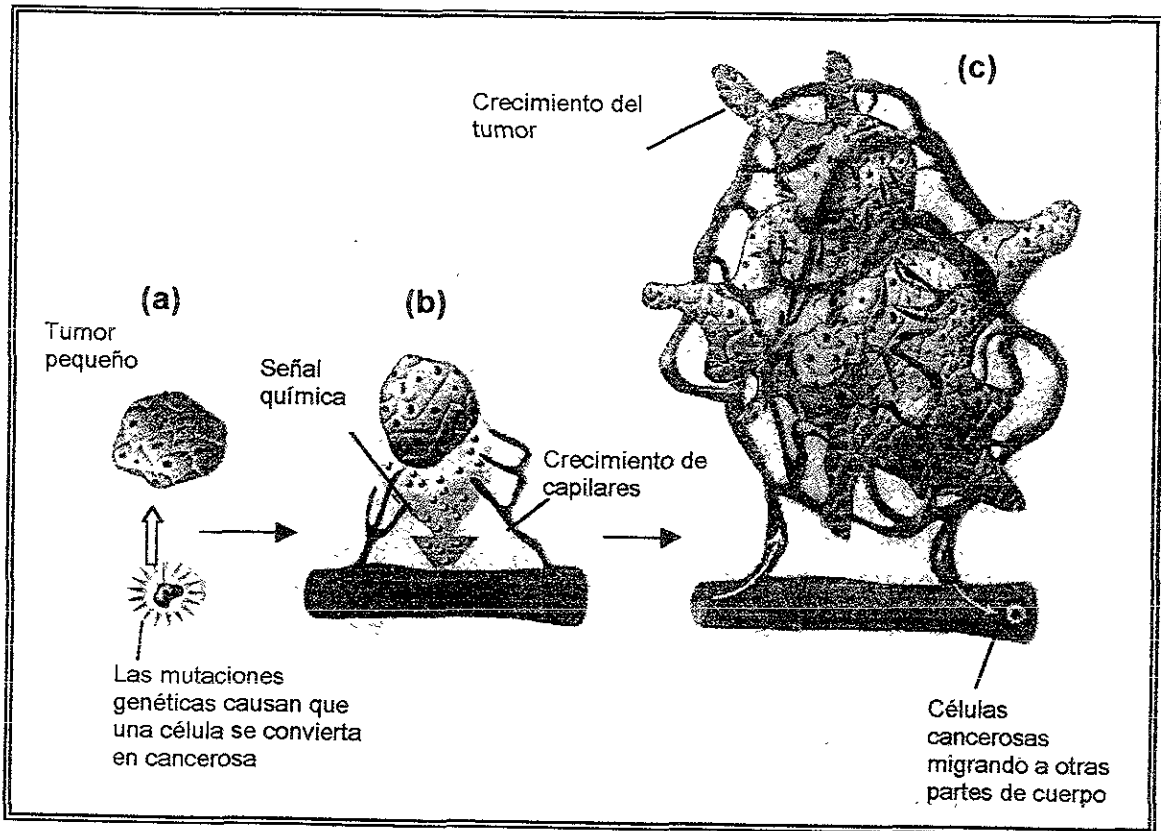
Un evento importante que lleva a la completa diseminación metastásica es el proceso de angiogénesis, el cual consiste en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que invaden el área tumoral.

Por muchos años, la angiogénesis se ha considerado necesaria para el crecimiento de un tumor con un tamaño superior a unos pocos milímetros, debido a los requerimientos de un ambiente metabólico apropiado, como el requerimiento de



múltiples factores de crecimiento (como FGFs, factores relacionados con EGF, TGF $\beta$ ; HGF y factores de crecimiento endotelial vascular)<sup>17</sup>, nutrientes y oxígeno, además de que la vascularización del tumor sirve como una vía de remoción de los productos de desecho<sup>18</sup>.

El proceso de la angiogénesis se representa en la figura 4.3 y consiste en los siguientes pasos<sup>19</sup>:



**Figura 4.3. Proceso de angiogénesis y metástasis.**

*a) Una serie de mutaciones genéticas convierten una célula normal en una célula cancerosa, que se divide rápidamente y crece hasta alcanzar el tamaño de un chícharo. El tumor no puede desarrollarse sin el abastecimiento de sangre.*

*b) Después de un periodo que puede durar meses a años, otras mutaciones disparan la liberación de factores angiogénicos.*

*c) Los capilares invaden el tumor, suministrando nutrientes, estimulando el crecimiento y aportando una ruta para que algunas de las células cancerosas se propaguen a otras partes del cuerpo.*

*Dibujo tomado de la referencia 19.*

Los vasos sanguíneos de un tumor en crecimiento pueden originarse, ya sea a partir de los vasos sanguíneos preexistentes, los cuales se incorporan dentro del tejido tumoral o bien, surgen como neovascularización por la influencia de factores angiogénicos<sup>20</sup>, como el VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) y el BFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico).

Los factores angiogénicos activan a las células endoteliales para producir las MMPs (metaloproteinasas de la matriz), una clase especial de enzimas degradativas que son liberadas a los tejidos vecinos. El rompimiento de estos tejidos permite la migración de las células endoteliales, que posteriormente se dividen y forman una red de vasos sanguíneos<sup>16</sup>.

La presencia de factores angiogénicos no es suficiente para iniciar la formación de vasos sanguíneos, es necesario, además, vencer a una variedad de inhibidores de la angiogénesis como son la angiostatina, endostatina y trombospondina que normalmente restringen el crecimiento de vasos sanguíneos. El balance entre los inhibidores y los activadores de la angiogénesis, determina la formación de nuevos vasos sanguíneos<sup>15</sup>.

Cabe mencionar que además del papel de la angiogénesis en los tumores este proceso ocurre normalmente en el cuerpo humano en momentos específicos en el desarrollo y crecimiento, por ejemplo, el desarrollo de un bebé dentro de su madre (vasculogénesis). La proliferación de nuevos vasos sanguíneos también se lleva a cabo en adultos aunque es un evento relativamente poco frecuente. En las mujeres la angiogénesis se presenta durante el ciclo menstrual. También es necesaria para la reparación o regeneración de tejidos en una herida<sup>16</sup>.

Como se ha mencionado, las células tumorales poseen propiedades que les permiten su sobrevivencia, así como la invasión a otros tejidos, algunas de estas propiedades se comparan con las de las células normales en la tabla 4.1.

**Tabla 4-1.** *Comparación de las características entre células normales y cancerosas en cultivos de tejidos.*

<b>Células normales</b>	<b>Células cancerosas</b>
Presentan inhibición por contacto	Se pierde la inhibición por contacto (la disminución de la adhesión a las células vecinas en un epitelio se debe a que en la mayoría de las células cancerosas no se expresa la proteína caderina E) <sup>12, 21</sup> .
Necesitan de factores de crecimiento	Menor necesidad de factores de crecimiento <sup>11</sup> .
Su división está controlada y tienen un periodo de vida de aproximadamente 60 divisiones por célula.	Capacidad de dividirse indefinidamente <sup>12</sup> .
La mayoría (excepto las células musculares que presentan una baja dependencia por el oxígeno), tienen un metabolismo oxigénico.	En general, muestran una glicólisis acelerada y baja dependencia por el oxígeno, esto les confiere resistencia a la quimioterapia <sup>23</sup> .
No son capaces de proliferar en agar blando	Proliferación sin anclaje, demostrada en general por la capacidad de proliferar en agar blando <sup>12</sup> .

Cabe mencionar que la adquisición de estas características en los cultivos, no siempre garantiza que una célula transformada experimentalmente crecerá como tumor al ser transplantada a un huésped adecuado. Esto refleja el ambiente más complejo *in vivo*<sup>12</sup>.

## **5. METABOLISMO DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS**

En el paciente con cáncer la presencia de un tumor produce importantes cambios metabólicos, sobre todo de carbohidratos, lípidos y proteínas. De este modo, las células tumorales muestran varias modificaciones en su metabolismo en comparación con las células normales<sup>22</sup>.

Al parecer, en todos los tipos de células tumorales estudiadas, las vías metabólicas anormalmente estimuladas son la glicólisis, glutaminólisis, síntesis de ácidos nucleicos, síntesis de lípidos y de colesterol, así como el uso de cuerpos cetónicos, sin embargo, el comportamiento metabólico no es el mismo en todos los tipos de tumores.

Las principales características metabólicas de las células tumorales son:  
Glicólisis acelerada con el propósito de obtener energía de forma más rápida, pero al realizarse de manera incompleta, esta provoca acidosis.  
Baja dependencia por el oxígeno, esto hace que las células tumorales sean más resistentes que las células normales a la radiación<sup>23</sup>.

### **5.1. METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS**

Una de las principales características de las células tumorales es un metabolismo glicolítico (anaerobio) acelerado, que aumenta la concentración de ácido láctico dentro de la célula.

Parece ser que la alta velocidad glicolítica en células tumorales de crecimiento rápido (FGTC) es una estrategia metabólica para vivir en estados hipóxicos. Así, entre más lactato produce un tumor, más maligno es<sup>23</sup>.

Las principales vías del metabolismo glicolítico se ilustran en la figura 5.1. Las abreviaturas usadas en el esquema son las siguientes: HMGCóA reductasa es la hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa; PDH, es la piruvato deshidrogenasa; GlutDH, es la glutamato deshidrogenasa; EM, es la enzima málica dependiente de NAD(P); PDC, es la piruvato descarboxilasa; el acetaldehído activado o HE-TPP-E es el complejo hidroxietil-tiamina-pirofosfato-enzima; HE-TPP, es el acetaldehído activado; Aconit, corresponde a la aconitasa; Isoc-DH, es la isocitrato deshidrogenasa; la transam., es la transaminasa; Glnasa, es la glutaminasa; Glut, es glutamato; Gln, es glutamina; AcAc es acetoacetato; Ac-CoA, es la acetil-coenzima A; AcAcCoA es el acetoacetil CoA; mientras que MM, MMI, MME, EIM, corresponden a matriz mitocondrial, membrana mitocondrial interna, membrana mitocondrial externa y espacio intermembranal, respectivamente. Las vías fueron enumeradas por medio de letras.

Los estudios han mostrado que más del 90% del piruvato glicolítico es reducido a lactato por la lactato deshidrogenasa (LDH) en células tumorales (a), pero muy poco del resto del piruvato sufre oxidación por la piruvato deshidrogenasa (PDH) tumoral para entrar al ciclo del ácido tricarboxílico (b)<sup>24</sup>.

En las células tumorales de crecimiento rápido, el piruvato es obtenido a partir del malato, este puede provenir de una fuente exógena o endógena<sup>23</sup>.

El glutamato y la glutamina son las fuentes principales de malato endógeno, el glutamato puede entrar al ciclo de Krebs por transaminación (glutamato/oxalacetato transaminasa) y dehidrogenación (glutamato deshidrogenasa) para formar el

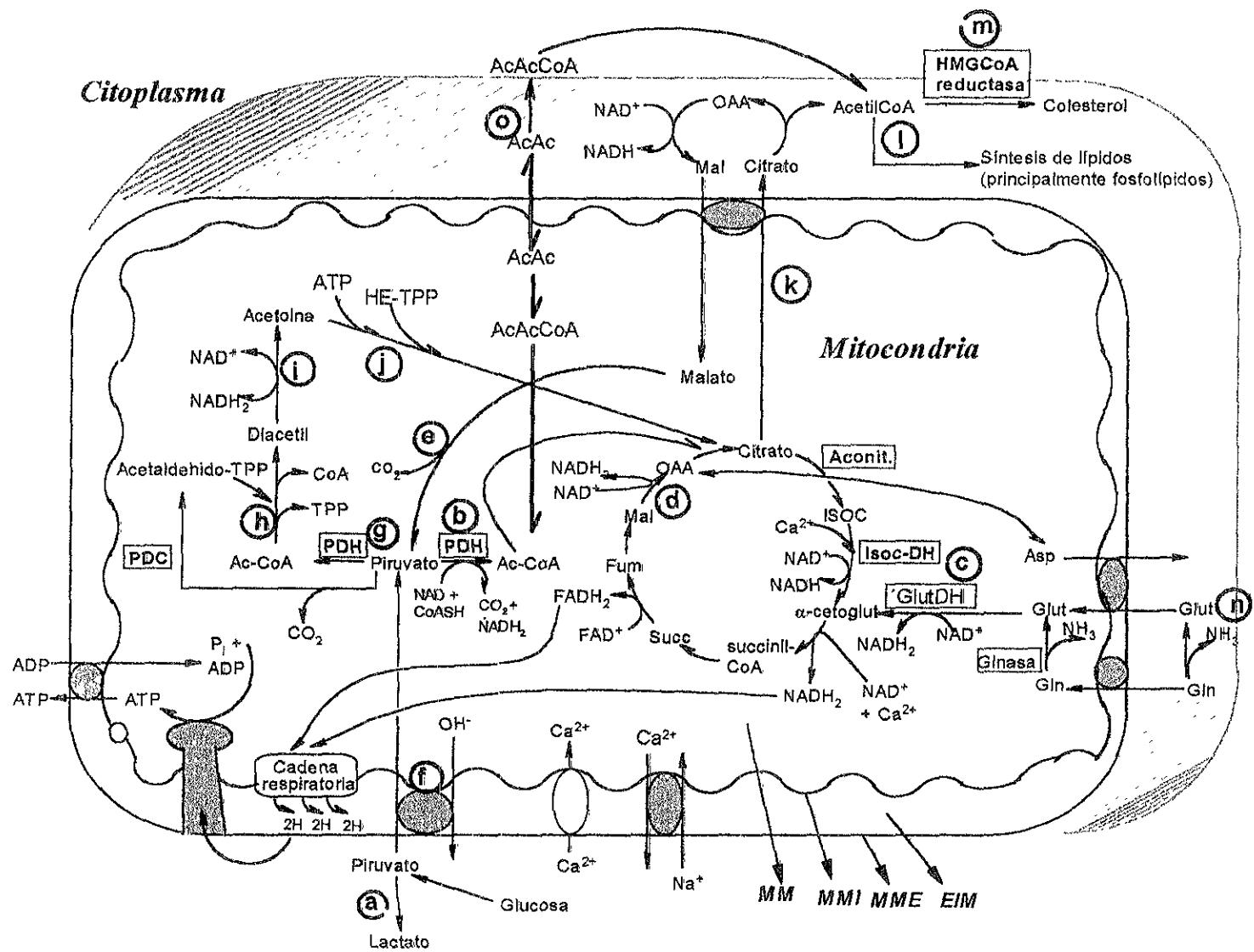


Figura 5.1. Principales vías metabólicas en células cancerosas. Tomado y modificado de la referencia 23.

$\alpha$ -cetoglutarato (c) y finalmente malato, el cual en su momento es transformado en piruvato por una enzima málica o bien en oxaloacetato por una enzima malato dehidrogenasa dependiente de NADP<sup>+</sup> (d)<sup>23</sup>.

Por otro lado, el malato exógeno, obtenido a partir del oxaloacetato citoplásmico es preferentemente transformado en piruvato y CO<sub>2</sub> por la enzima málica intramitocondrial dependiente de NADP<sup>+</sup>, en células tumorales de rápido crecimiento (e). Esta última enzima no se encuentra en la mitocondria de células normales<sup>25</sup> y está probablemente unida a la superficie de la membrana interna de la matriz mitocondrial en asociación con el sistema de transporte de malato<sup>26, 23</sup>.

El piruvato formado por la enzima málica puede ser transformado, ya sea en acetoina o en acetil-coenzima A (Ac-CoA); puede ser reducido a lactato o bien puede competir con el piruvato glicolítico para unirse al complejo piruvato deshidrogenasa dependiente de AMP y de esta manera oxidarse.

La producción de acetoina a partir del piruvato no constituye un proceso normal en los tejidos animales, sin embargo, se ha detectado en el metabolismo de acetaldehído o el etanol, bajo condiciones patológicas<sup>27</sup>.

La formación de acetoina en la célula tumoral, se lleva a cabo en la mitocondria en dos pasos:

Primero, el piruvato entra a la mitocondria en un intercambio con OH<sup>-</sup> (f) y es descarboxilado por la piruvato deshidrogenasa tumoral para formar Ac-CoA (g). A continuación, un acetaldehído activado (complejo enzimático hidroxietil-tiamina pirofosfatasa) reacciona con la Ac-CoA para producir diacetil, un precursor inmediato de la acetoina.

En esta última reacción se liberan la coenzima A y la tiamina pirofosfato (h). El diacetil formado es reducido a acetoina usando NADH<sub>2</sub> (i).

Usando células de Ehrlich y células AS-30D, S. Coleman<sup>32</sup>, J. Dietzen. y J. Davis <sup>34</sup>, reportaron que el contenido de colesterol de la membrana mitocondrial tumoral es cuatro veces mayor comparada al de la mitocondria normal (tabla 5.1).

Desde 1968<sup>6</sup> se demostró la relación que existe entre la transformación oncogénica y los cambios en los glicolípidos de la célula. Así, en las células tumorales, la síntesis y organización de membrana de los glicoesfingolípidos, están alteradas.

Existen tres categorías de cambio en los glicoesfingolípidos: Síntesis incompleta y neosíntesis, y el rearrreglo organizacional de glicolípidos de membrana.

Tanto un precursor acumulado, formado por la síntesis incompleta debida al bloqueo de la glicosiltransferasa (figura 5.2), como un neoglicolípidos, resultado de la neosíntesis, se reconocen como antígenos glicolipídicos asociados a tumores, mismos que se han identificado con anticuerpos monoclonales en una amplia variedad de cánceres humanos. Ejemplos de estos compuestos son el gangliosido GD<sub>3</sub> (de melanoma humano)<sup>35</sup>, la globotriaosilceramida Gb<sub>3</sub> (linfoma de Burkitt) <sup>36</sup> y el sialosil Le<sup>a</sup> di o trimérico X <sup>37, 38</sup> y el sialosil X (cáncer de mama, hígado, pulmón, páncreas y gastrointestinal).

Los factores que afectan el grado de exposición de glicolípidos en la superficie celular son, la composición inusual de ceramida en muchos de los glicolípidos asociados a tumores, como la fitoesfingosina, los ácidos grasos de cadena larga y los ácidos  $\alpha$ -hidroxi<sup>39</sup>. Además, el impedimento estérico debido a las proteínas vecinas y glicolípidos de cadena larga<sup>40</sup> o los residuos de sialosil en moléculas adyacentes, también afectan la expresión de los glicolípidos.

De esta manera, la expresión y organización de antígenos glicolipídicos se controla con el nivel de glicosil-transferasas, además de diversos factores críticos como



son la fluidez de la membrana, composición de glicolípidos coexistentes y proteínas vecinas.

El proceso de formación de antígenos tumorales glicolipídicos se ilustra en la figura 5.2.

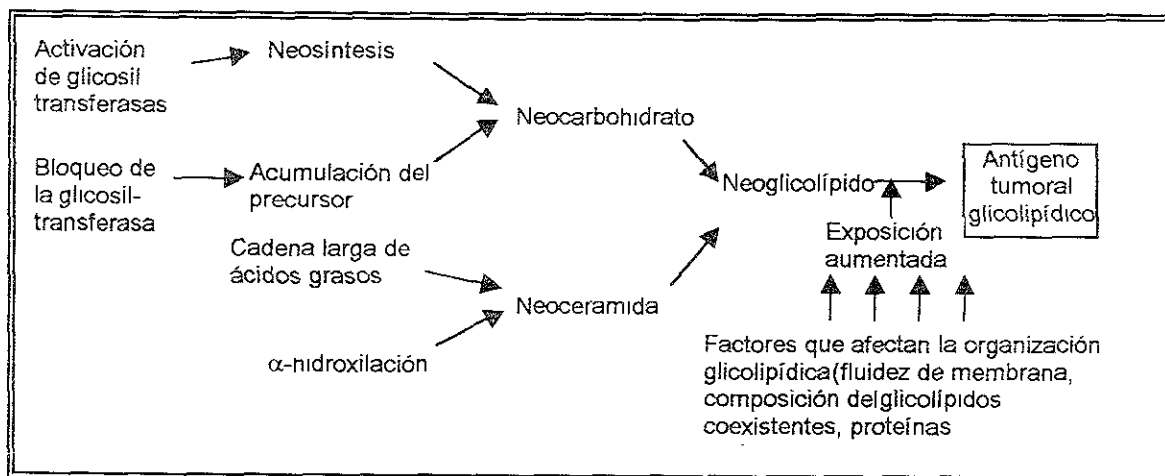


Figura 5.2. Mecanismos de formación de antígenos glicolipídicos asociados a tumores.

Se ha sugerido un posible papel de los gangliósidos en la regulación del crecimiento celular normal, debido a que la síntesis de GM<sub>3</sub>, aumenta durante la detención transitoria del crecimiento celular y la inhibición por contacto en células normales.

El requerimiento de factores de crecimiento de cada célula transformada y normal es diferente, por lo que los mecanismos por los cuales los glicolípidos regulan los receptores de factores de crecimiento también pueden ser diferentes. Una gran variedad de requerimientos de factores de crecimiento pueden asociarse con reguladores glicolipídicos, los cuales son también sensores del ambiente externo <sup>41</sup>.

Se sabe que la mitocondria de la célula cancerosa no tiene aldehído dehidrogenasas para metabolizar los aldehídos alifáticos, lo que provoca la acumulación de acetaldehído (y de otros aldehídos) y con ello la disminución de la síntesis de proteínas, inhibición de la respiración mitocondrial y alteraciones en la membrana celular, impidiendo así el crecimiento del tumor. Es por eso que la célula tumoral favorece la síntesis de acetoína a partir de estos aldehídos<sup>25</sup>.

En este punto cabe resaltar que el complejo piruvato deshidrogenasa de las células tumorales, se activa por concentraciones fisiológicas de AMP (de 0.5 a 1 mM), lo que no ocurre con las células normales. Este efecto probablemente está involucrado con la formación de acetoína, ya que el AMP activa la descarboxilación del piruvato a acetoína e incrementa su concentración en el citosol. A su vez la acetoína inhibe parcialmente la piruvato deshidrogenasa tumoral<sup>26</sup>.

En este punto, donde la piruvato deshidrogenasa tumoral es regulada por el AMP y la acetoína, el piruvato mitocondrial puede transformarse ya sea a acetoína o a Ac-CoA; la acetoína puede volver al ciclo de Krebs a través de la generación de acetato y después a Ac-CoA.

La acetoína formada en las mitocondrias de las células tumorales es rápidamente degradada a citrato en una reacción dependiente de ATP (j).

El citrato es liberado desde la mitocondria para alimentar las vías del colesterol y triacilglicéridos. El citrato formado a partir del Ac-CoA y el oxalacetato en las células de Ehrlich (un tipo de células tumorales) no continúa rápidamente su oxidación, debido a que la aconitasa y la isocitrato deshidrogenasa tienen su actividad disminuida; por lo que el citrato es liberado fuera de la mitocondria (k). El acarreador tricarboxilato es cuatro veces más rápido en las mitocondrias de las células tumorales que en las mitocondrias de las células normales (tabla 5-1), por lo tanto, si el citrato sale de mitocondria, se interrumpe el ciclo de Krebs. Sin embargo, en otras líneas celulares

como la del hepatoma AS-30D, este ciclo no se ve afectado. Una vez en el citosol, el citrato se usa en la biosíntesis de lípidos, principalmente colesterol (l y m).

Las células del hepatoma de Erhlich Lettré utilizan una ruta alternativa para completar el ciclo de Krebs truncado causado por la poca disponibilidad del citrato en la matriz mitocondrial. A este respecto, la ruta glutaminolítica parece ser la más importante, debido a la mayor actividad de la glutaminasa y de la glutamiltransferasa en mitocondrias de tumor<sup>29</sup>. La glutamina es el principal metabolito combustible en las células de hepatoma Erhlich y Erhlich Lettré (n).

En las mitocondrias normales y de tumor, la glutamina es desaminada por una glutaminasa dependiente de fosfato para formar glutamato que posteriormente se integra al ciclo de Krebs (n y c)<sup>30</sup>.

Otra anomalía en el metabolismo de carbohidratos en células tumorales, es el reciclamiento de lactato, (de glucosa a lactato y de lactato a glucosa) llamado ciclo de Cori, el cual se establece entre el tumor y el hígado provocando un alto grado de ineficiencia metabólica<sup>22</sup>. Normalmente, el ciclo de Cori es una ruta activa durante la recuperación del organismo a un ejercicio muscular intenso, y consiste en lo siguiente: el lactato que entra en el hígado se reoxida a piruvato. Este piruvato puede experimentar entonces la gluconeogénesis para generar glucosa, que se restituye al torrente circulatorio, de donde es captado por el músculo para regenerar las reservas de glucógeno<sup>31</sup>.

Tabla 5.1. Comparación entre las moléculas que intervienen en el metabolismo de células normales maduras y algunas líneas de células tumorales.

Molécula implicada en el metabolismo	Célula normal madura (en etapa G0)	Célula tumoral
Concentración de hexoquinasa	1 nmol/min/mg de proteína en células hepáticas	124 nmol/min/mg de proteína en células tumorales H91
Actividad de Fosfofructoquinasa	Actividad normal	Elevada en el carcinoma de Walker 256 (debida a un incremento en el lactato)
Actividad de la lactato deshidrogenasa	Actividad normal	Aumentada en un 50% en la línea tumoral del hepatoma AS-30D
Piruvato descarboxilasa	No existe	Forma la acetoina
Aldehído deshidrogenasa	Presente en las mitocondrias y en el citosol	Solo está presente en el citosol
Actividad aconitasa	Normal	Disminuida, ciclo de Krebs truncado en algunas líneas celulares, pero en AS-30D el ciclo de Krebs es normal
Isocitrato deshidrogenasa	Normal	Disminuida, ciclo de Krebs truncado en algunas líneas celulares, pero en AS-30D el ciclo de Krebs es normal
Actividad del acarreador tricarboxilato	Normal	Aumentada en 4 veces.
Actividad de la succinil-CoA-acetiltransferasa	Células hepáticas: actividad normal (8 nmol/min/mg de proteína)	Aumentada 40 veces (334 nmol/min/mg de proteína) en las mitocondrias de AS-30D
Actividad de la $\beta$ -hidroxibutirato deshidrogenasa	Normal	En el hepatoma AS-30D su actividad es baja, lo mismo que para otras líneas celulares
$\beta$ -hidroximetil-glutaril-CoA	Normal	Falta de control de esta enzima (no responde al mecanismo de retroalimentación negativa)

Tabla 5.1. (Continuación)

Molécula implicada en el metabolismo	Célula normal madura (en etapa G0)	Célula tumoral
Complejo piruvato dehidrogenasa	No es activada por concentraciones fisiológicas de AMP (0.5-1.0 mM)	Se activa por concentraciones fisiológicas de AMP
Contenido de colesterol en la membrana mitocondrial	Normal en las membranas mitocondriales (1.9 µg de colesterol/mg de proteína)	Muy elevado en células de Erhlich y de la línea AS-30D (8.0 µg de colesterol/mg de proteína); 87% del colesterol se encuentra en la membrana externa y el resto se encuentra en la membrana mitocondrial interna
Actividad de la glutaminasa	Normal	Aumentada
Actividad de la glutamiltransferasa	Normal	Aumentada
Concentración de calcio libre en la matriz mitocondrial	Normal	Elevada, en respuesta a hormonas o por factores de crecimiento

## 5.2. METABOLISMO DE LÍPIDOS Y COLESTEROL

En términos de metabolismo lipídico, la presencia del tumor induce una disminución masiva de grasas, lo que se asocia con el aumento de la lipólisis del tejido adiposo, y un decremento en la producción de lipoproteínas de triacilgliceroles, lo que resulta en una marcada hipertrigliceridemia.

Entre los mediadores tumorales o humorales, que son responsables de la depleción de grasas y la generación de hipertrigliceridemia, se encuentra la citocina TNF, producida por macrófagos en respuesta al crecimiento del tumor y el cual se ha visto que está involucrado en los cambios del metabolismo de lípidos y proteínas de músculo esquelético.

La elevada síntesis de esteroides, principalmente de colesterol, es una característica importante de las células tumorales:

La explicación de la elevada concentración del colesterol es la falta de control de la enzima  $\beta$ -hidroximetil-glutaril-CoA reductasa (**m**). Esta enzima, que transforma el hidroximetil-glutaril-CoA a mevalonato, no responde al mecanismo de retroalimentación negativa que existe en los tejidos normales, A. Parlo, y S. Coleman<sup>32</sup> mencionan que el origen de esta falta de regulación puede ser genético.

El enriquecimiento de colesterol en las membranas de las células tumorales, incluyendo las membranas mitocondriales, inducen cambios en las propiedades biofísicas, en particular en la rigidificación, además, decrecienta en dos veces la permeabilidad pasiva de protones en la membrana mitocondrial interna<sup>25, 26</sup>.

Además del citrato, los cuerpos cetónicos también pueden servir de fuente para la producción de lípidos y colesterol. K. Kelleher y sus colaboradores<sup>33</sup> encontraron que, contrariamente a lo que sucede en los hepatocitos normales, los cuerpos cetónicos, especialmente el acetoacetato, son metabolizados eficientemente por células del hepatoma AS-30D. Parece ser que la enzima succinil-CoA-acetil transferasa (**o**), que cataliza el primer paso en la oxidación del acetoacetato a Ac-CoA, aumenta su actividad en las células tumorales (tabla 5.1). Estos autores sugieren que el elevado consumo de acetoacetato se debe a una alta demanda de lípidos requerida por las células tumorales. Así, al adicionar acetoacetato en concentraciones fisiológicas (2mM) a células tumorales, la síntesis de lípidos y la producción de CO<sub>2</sub> se incrementa en presencia de glucosa, indicando que el acetoacetato es un importante combustible durante la glicólisis.

Una de las diferencias más importantes entre las células tumorales y las normales es el contenido y la organización de los lípidos en las membranas.

## 6. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

Los indicios de que el cáncer tiene una base genética se originan a partir de tres observaciones que son: los carcinógenos provocan mutaciones del ADN; los tumores a menudo presentan anomalías cromosómicas específicas y en síndromes neoplásicos infrecuentes se hereda una predisposición para adquirir el cáncer.

Los estudios de genética molecular han demostrado la relación que existe entre mutación y cáncer al identificar los genes "blanco" de las mutaciones que intervienen en la transformación maligna. Estos genes son los protooncogenes, genes oncosupresores y genes que intervienen en la reparación de ADN.

Los protooncogenes son una familia de genes normales que codifican principalmente para proteínas involucradas en las rutas de control del crecimiento normal en la célula. Cabe señalar que cuando un protooncogen está mutado, estamos hablando de un oncogen.

Un segundo grupo de genes implicados en el cáncer son los genes supresores de tumores, estos genes son normales y su ausencia o mutación puede causar el cáncer. El papel de los genes oncosupresores es codificar proteínas que restringen la proliferación, en algunos casos por interacción directa con miembros de la familia de los protooncogenes.

Una tercera clase de genes implicados en el cáncer son los llamados genes reparadores de ADN. Estos genes codifican para proteínas cuya función normal es corregir errores que surgen cuando la célula se duplica. Las mutaciones en los genes reparadores de ADN pueden conducir a una falla en la reparación del mismo y esto hace que las mutaciones en los genes supresores de tumores y en los protooncogenes se acumulen.

Los protooncogenes y los genes supresores de tumores, así como sus productos, integran los complejos mecanismos de señalización que permiten a las células normales crecer y diferenciarse de manera coordinada, manteniendo el equilibrio interno adecuado, para que el organismo sobreviva.

Tanto las células germinales como las somáticas presentes en nuestro organismo, son susceptibles de ser alteradas por mutaciones en sus genes y producir cáncer, En el caso de las células germinales estas mutaciones pueden ser heredadas.

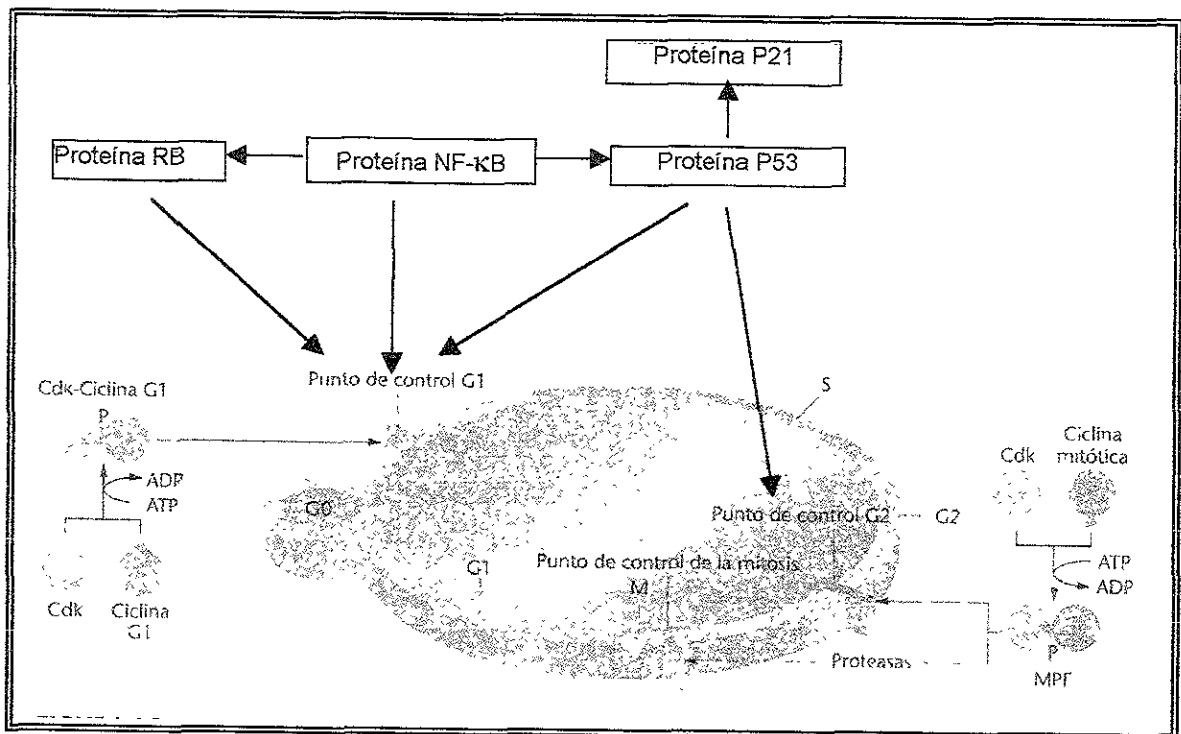
Las mutaciones heredadas conducen a una predisposición que implica mayor probabilidad de la aparición del cáncer<sup>12</sup> (capítulo 3).

En consecuencia, el estudio de los protooncogenes y de los genes supresores de tumores ha tenido un efecto sinérgico, dando lugar a nuevas ideas sobre el proceso que controla la división celular y de cómo la regulación del ciclo celular está acoplada con la transcripción de genes concretos<sup>12</sup>.

## **6.1. REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR.**

La vida de las células transita por tres etapas que se alternan cíclicamente, conocidas como fase G<sub>0</sub>, interfase, y mitosis. La fase G<sub>0</sub> se considera una fase de secuestro, ya que durante este período, la célula realiza distintas actividades (secreción, contracción, endocitosis, etc.) para el mantenimiento del organismo. La interfase se divide en tres períodos, llamados G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>. G<sub>1</sub> es una etapa en la que la célula se prepara para entrar la fase S, en la que se lleva a cabo la replicación del ADN. En la fase G<sub>2</sub>, la célula se prepara para la fase M llamada también mitosis o división celular (figura 6.1).





**Figura 6.1.** Regulación del ciclo celular y productos génicos involucrados. Tomada de la referencia 43.

La duración del ciclo celular varía mucho de un tipo de célula a otro: mientras que algunas células, como las dérmicas de la especie humana, se dividen continuamente, otros tipos celulares, como las células nerviosas, se retiran de la fase G1 y entran en un estado permanente de no-división llamado G0.

Otros tipos celulares como los glóbulos blancos, pueden ser reclutados para salir del periodo G0 y reentrar en el ciclo celular. El ciclo celular de las células del hígado de un mamífero puede durar más de un año en estadio G0.

En conjunto estas observaciones sugieren que el ciclo celular está estrictamente regulado y depende de la historia biológica y del estado diferenciado de una célula en particular<sup>21</sup>.

Para que el crecimiento y la diferenciación celular transcurran normalmente es necesario un control preciso de los mecanismos que gobiernan la entrada y salida del ciclo celular.

En los últimos años, se ha acumulado mucha información acerca de la regulación genética del ciclo celular. Aunque no se conocen los detalles de todos los fenómenos moleculares ni la secuencia, probablemente todas las células eucariotas utilizan vías bioquímicas comunes para regular los procesos de su ciclo.

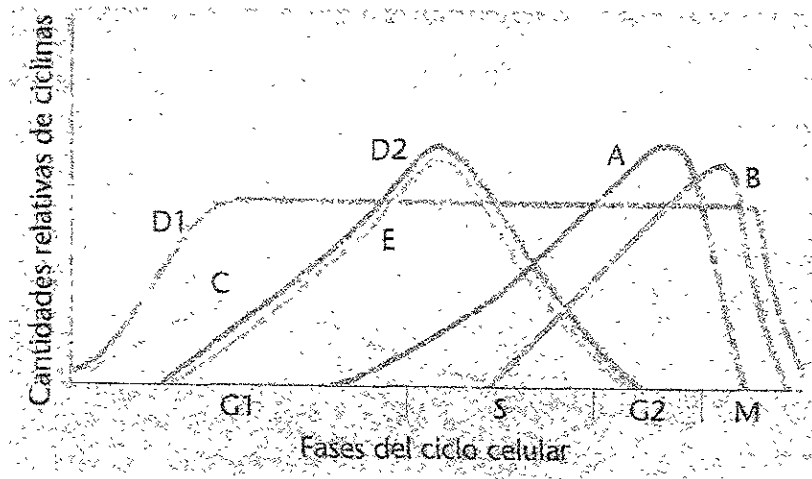
El sistema de control del ciclo celular se basa en dos familias clave de proteínas.

La primera es la familia de las proteínas quinasas dependientes de ciclina (CDK), las cuales inducen los procesos subordinados fosforilando proteínas seleccionadas.

La segunda es una familia de proteínas activadoras especializadas, llamadas ciclinas, que se unen a las moléculas CDK y controlan su capacidad para fosforilar proteínas diana adecuadas.

El ensamblaje cíclico de compuestos de ciclina y CDK, su activación y desensamblaje, son los procesos centrales que dirigen el ciclo celular (figura 6.2)

Así, el ciclo celular está regulado al menos por dos complejos proteicos: uno que actúa como punto de control casi al final de la fase  $G_1$ . En este punto de control, la célula verifica la integridad del genoma y el tamaño adecuado de la célula.



**Figura 6.2** La concentraciones de las diferentes ciclinas en las diferentes etapas del ciclo celular. Dibujo tomado de la referencia 43.

Otro punto de control es el MPF (factor promotor de la mitosis), este punto se encuentra casi al final de la fase G<sub>2</sub> poco antes de la fase M. En él se verifica también la integridad del genoma y el tamaño adecuado de la célula.

El último punto de control se encuentra en la mitosis. Este punto de control parece estar regulado no por un complejo CDK-ciclina, sino por enzimas proteolíticas específicas, cuya producción se ha estimulado por el factor promotor de mitosis (MPF). En este punto se comprueba la formación correcta de las fibras del huso así como su unión a los cinetócoros de las cromátidas<sup>21, 43</sup>.

En cada uno de estos puntos, se toma una decisión para continuar o detener la progresión a lo largo del ciclo celular y esto depende de productos génicos, como el P53, el RB (supresores de tumores) y el NF-κB, los cuales intervienen en el punto de control G1.

La proteína RB activa (defosforilada) interactúa con los factores de transcripción miembros de la familia E2F (E2F1, E2F2 y E2F3), impidiendo que estos induzcan la expresión de genes esenciales y limitantes para entrar a la fase S.

Un complejo de ciclina-CDK se forma para fosforilar a la proteína RB, esto provoca la liberación de los factores de transcripción E2F, lo que permite la progresión del ciclo celular.

En este proceso intervienen proteínas reguladoras en diferentes puntos. La proteína P16 inhibe la formación del complejo ciclina-CDK y la fosforilación del proteína RB; mientras que la proteína P21 (inducida por P53) inhibe la fosforilación del complejo ciclina-CDK (figura 6.3)<sup>14</sup>.

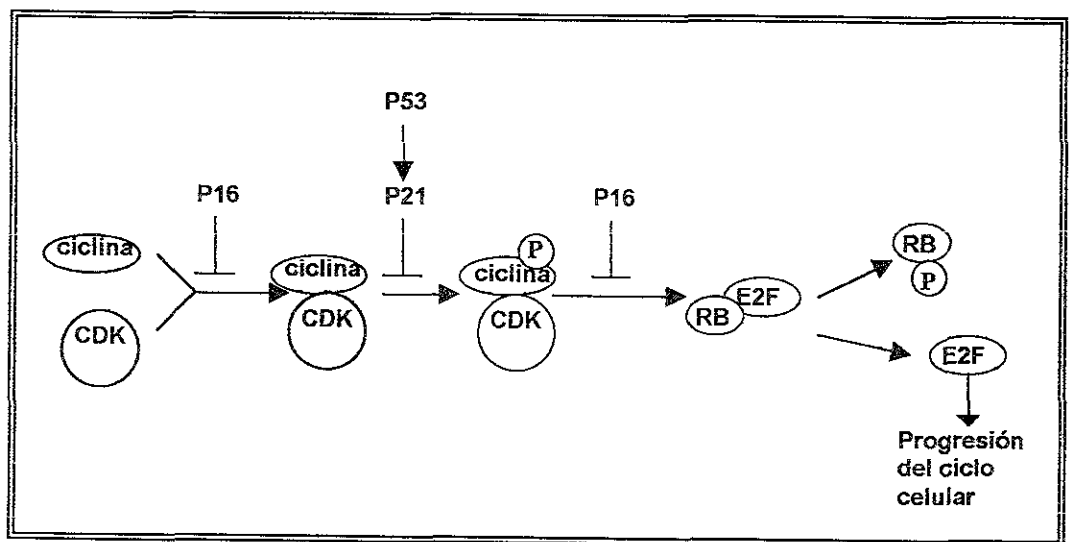


Figura 6.3. Activación y desactivación de la proteína RB. Tomado y modificado de la referencia 14.

Además, la proteína RB interactúa también con los activadores de la transcripción tales como, PU.1, MYC y ELF1. La proteína RB es inactivada por la ceramida (una molécula involucrada en el proceso apoptótico)<sup>44, 45</sup>.

La proteína NF- $\kappa$ B, regula los genes *p53*, *myc*, *p21*, *rb*, *mdm2*, y *gadd45* y además activa citocinas (IL 2, 6 y 8) y genes de factores de crecimiento como el que codifica para GCSF (factor estimulador del crecimiento de colonias de granulocitos).

Además de la ceramida, existe otra molécula llamada  $\beta$ -catenina que regula el ciclo celular estimulando en la transición de la fase G1 a S, actuando así como un factor de supervivencia, previniendo la apoptosis y permitiendo la progresión del ciclo celular. Bajas concentraciones de  $\beta$ -catenina bloquean el ciclo celular en esta etapa <sup>46</sup>

La proteína P53 tiene un papel vital en la regulación de los puntos de control en las fases G1 y G2, por medio de la inducción de sus genes blanco, *p21*, *14-3-3 $\sigma$*  y *gadd45*<sup>47</sup>. Además estimula la expresión de los genes *waf1*, *bas* y *mdm2*. Esta proteína también puede regular el ciclo celular mediante su unión con la ciclina H, para inhibir la actividad de la CAK quinasa (quinasa activante de CDK), esta quinasa activa a la CDK2/ciclina A, necesaria para la transición de G1 a S<sup>48, 49, 50</sup>.

El ciclo celular puede detenerse en G2 por la proteína P53 que induce al gen *14-3-3 $\sigma$* , cuyo producto secuestra la forma fosforilada de CDC25, una fosfatasa del complejo ciclina B/CDC2 (CDC25C/ ciclina B/CDC2), que es esencial para la transición de G2 a M<sup>51</sup>.

Otros productos génicos también detectan el daño en el ADN infligido por radiaciones, sustancias químicas o mutaciones espontáneas, reparan estos daños y señalan el estado reparado del ADN a los mecanismos de los puntos control<sup>52</sup>.

En un organismo sano, las células mantienen una proliferación cooperativa coordinada, de manera que, una anomalía en cualquiera de ellas, conlleva a la autodestrucción. Este proceso es una diferencia clave entre las células normales y las neoplásicas, ya que estas últimas, llevan a cabo una proliferación competitiva.

En general, las mutaciones genéticas y los cambios epigenéticos (cambios en la pauta de expresión génica sin que exista ningún cambio en la secuencia de ADN) relacionados con la regulación de la división celular, con el bloqueo de la maduración

normal de las células hacia un estado terminal diferenciado o que alteran el programa natural de muerte, juegan un papel esencial en muchos tipos de cáncer.

## 6.2. LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Las interacciones entre las células se controlan en gran parte mediante hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores, que actúan enviando mensajes de sobrevivencia o de muerte, dependiendo de las condiciones ambientales. El proceso de transmisión de estos mensajes y la realización de los cambios metabólicos se denomina transducción de señal.

La transducción de señal aporta un medio para la amplificación de la misma, este proceso es modular y está formado por tres componentes: un receptor, un transductor y un efector.

Los receptores celulares pueden encontrarse en el citosol o bien unidos a la membrana; de estos últimos, existen tres clases. En primer lugar están los receptores que interactúan con proteínas G e intervienen en la síntesis de segundos mensajeros. En segundo lugar están los receptores que son ellos mismos canales iónicos y la tercera categoría pertenece a los receptores transmembranales que tienen un dominio catalítico con actividad de proteína quinasa en el lado citosólico y un lugar de unión del ligando en el lado extracelular<sup>31</sup>. La primera y tercera categorías de los receptores membranales, así como los receptores citosólicos, son de interés para el caso de la transducción de señal.

Dentro de los receptores transmembranales, se encuentran los receptores de muerte, que pertenecen a la superfamilia de los genes del factor de necrosis tumoral

(TNF); estos receptores pueden activar el programa de muerte rápidamente, causando una muerte apoptótica en pocas horas.

Un tipo de transductores de señales, es la familia de proteínas G, de las cuales las mejor caracterizadas son la que estimula a la adenilato ciclasa (Gs) y la que inhibe la adenilato ciclasa (Gi). En este caso, la adenilato ciclasa constituye el efector.

Las acciones conjuntas del receptor, el transductor y el efector, estimulan o inhiben la síntesis de un segundo mensajero. Un ejemplo de segundo mensajero es el AMP cíclico (AMPc), regulado por la proteína G y la adenilato ciclasa. Una de las funciones del AMPc es el control de la transcripción de genes, como los que codifican determinados receptores mediante la formación del complejo del AMPc con la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). Otros ejemplos de segundos mensajeros son, el GMP cíclico, el ion calcio, el diacilglicerol (DAG), la ceramida y el inositol-trifosfato<sup>31</sup>.

### **6.3. SEÑALES QUE DETERMINAN LA PROLIFERACIÓN O LA APOPTOSIS**

Durante el ciclo de vida de una célula son necesarias señales que regulen tanto las funciones metabólicas, como su división y muerte. Estas señales pueden provenir del exterior o del interior del organismo e incluso generarse dentro de la célula. Superpuestos y entremezclados con los mecanismos reguladores que actúan dentro de una célula eucariota, se encuentran los mensajes procedentes de otros tejidos y órganos.

Las vías que conducen a la muerte celular inician generalmente con la activación de receptores de muerte, estos pertenecen a la superfamilia del TNF (factor de necrosis tumoral) y activan vías de señalización iniciadas por ligandos de muerte específicos. Receptores de este tipo son CD95, TNFR1, DR3, DR4 y DR5 (figura 6.4)<sup>53</sup>.

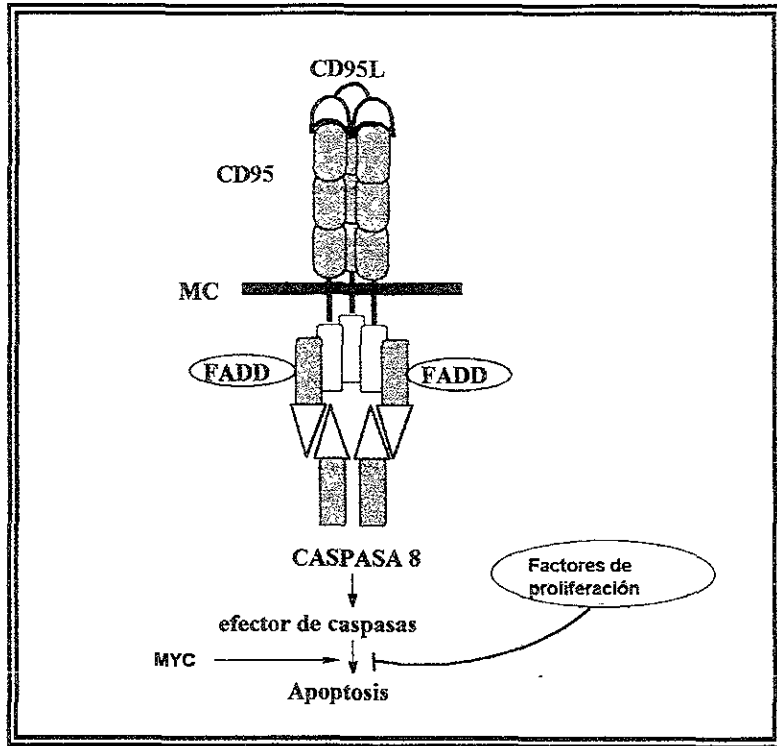


Figura 6.4 Receptor CD95 y proteínas adaptadoras. Dibujo tomado y modificado de la referencia 53.



La célula sin embargo, modula estas señales transmitidas por estas moléculas, entre estos mecanismos se incluyen los receptores Decoy que son receptores con sus dominios citoplasmicos truncados y que compiten contra DR4 y DR5 para unirse a los ligando de muerte e impedir con ello la apoptosis (figura 6.5).

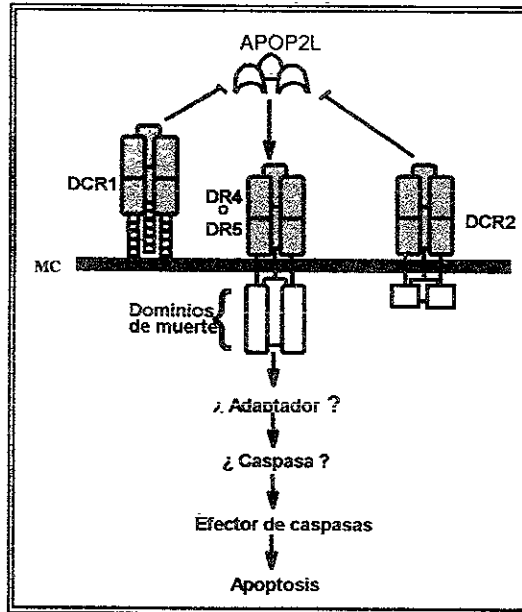


Figura 6.5 Señalización apoptótica por DR4 y DR5 y su modulación por receptores Decoy. Figura tomada de la referencia 53.

### 6.3.1. VÍA ERK

Dentro de las señales que se requieren para la proliferación celular están los factores de crecimiento también llamados factores tróficos o de supervivencia, como el NGF (Factor de crecimiento neural), el epidérmico (EGF), el derivado de plaquetas (PDGF), el estimulador de colonias 1 (CSF-1), el fibroblástico (FGF) y la insulina entre otros<sup>31</sup>. Estas moléculas son captadas por receptores que poseen actividad intracelular de tirosina quinasa iniciando la cascada ERK de proteínas quinasa que activan genes como *c-jun* y *fos* los cuales codifican para proteínas que son reguladores transcripcionales<sup>54, 55</sup>. La vía se muestra en la figura 6.6.

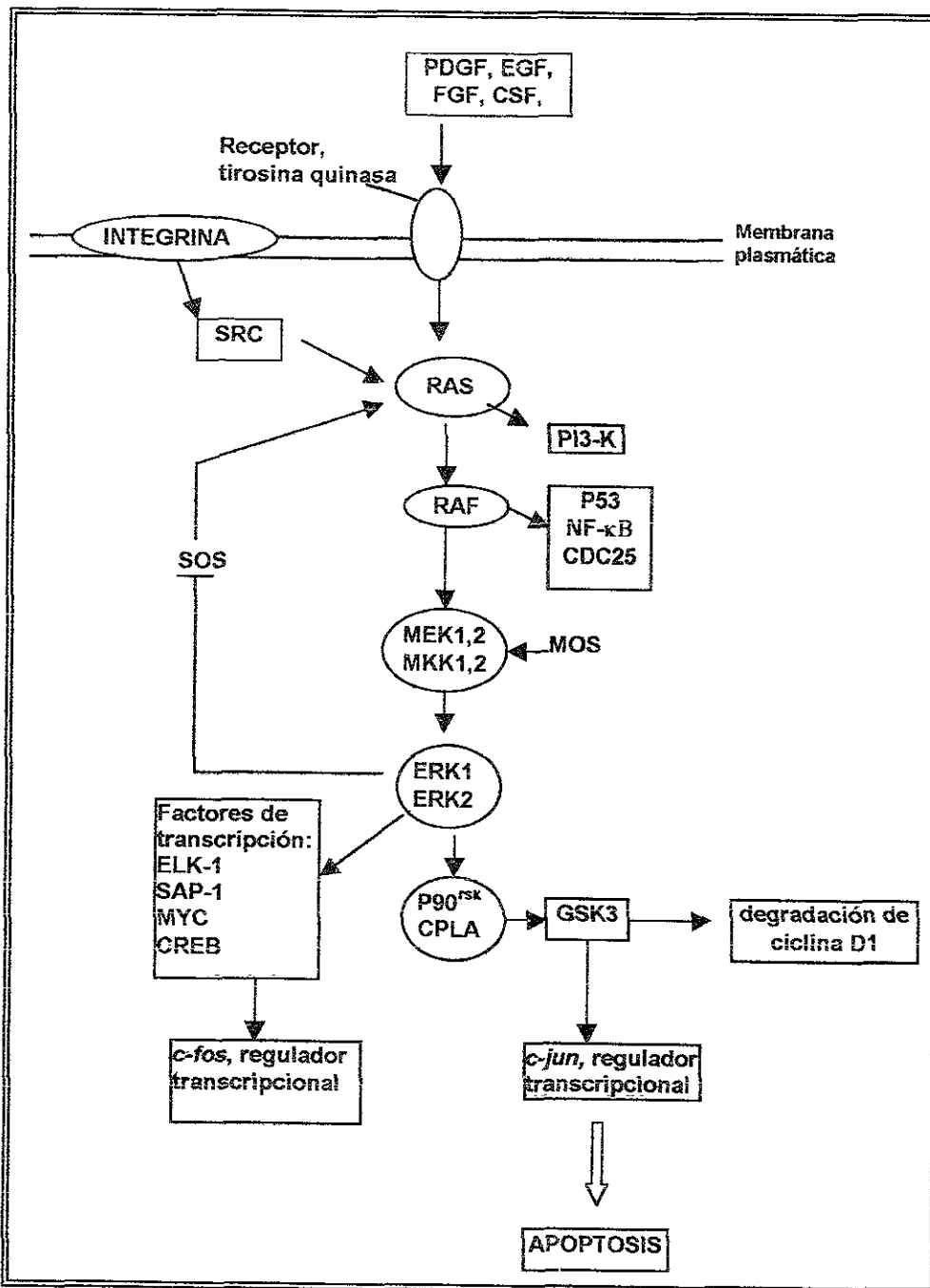


Figura 6.6 Vía ERK y su relación con la vía de la integrina. Figura tomada y modificada de la referencia 54.

Una molécula importante en esta vía es una proteína G (que une nucleótidos de guanina) llamada RAS, que está presente en todas las células y en altos niveles en células proliferantes.

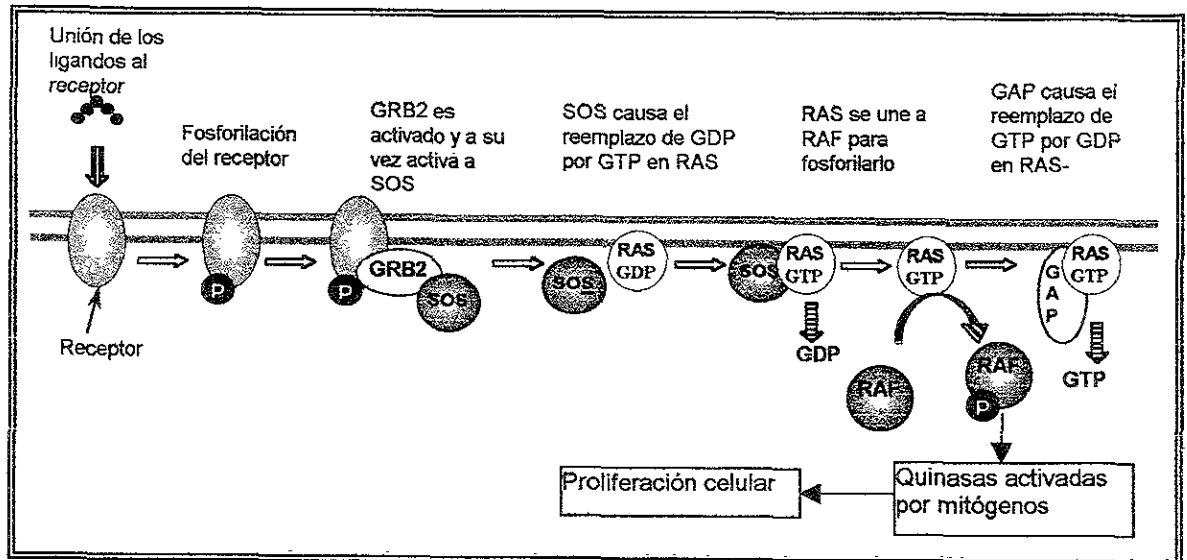


Figura 6.7 Ciclo de Ras. Dibujo tomado y modificado de la referencia 14.

RAS está unida a la cara citoplásmica de la membrana, esta unión es importante para su función. La activación de RAS induce la proliferación en muchos tipos de células y las formas transformadas de estas proteínas contribuyen a la oncogenicidad transmitiendo las señales proliferativas generadas por ciertos oncogenes<sup>54</sup>.

Cuando RAS transporta GTP es activa y actúa en la molécula blanco, la actividad de GTPasa intrínseca hidroliza el GTP a GDP, volviendo Ras a la condición inactiva (figura 6.7).

Las dos proteínas que controlan la conversión entre los estados activos e inactivos de Ras son:

- a) Una GAP (proteína activante de GTPasa), que estimula a la GTPasa para que hidrolice la unión de Ras con GTP.
- b) La proteína SOS (son of sevenless) forma parte del grupo de las proteínas de liberación de nucleótidos de guanina (GEFs). La función de estas moléculas es estimular el reemplazo de GDP por GTP.

La proteína SOS es activada por una proteína adaptadora GRB2 o SHC (el adaptador depende del tipo celular) en respuesta a la fosforilación de un receptor tirosina quinasa<sup>14</sup>.

La activación de la vía ERK, lleva a la disociación del complejo GRB2-SOS, finalizando con la habilidad de SOS (por medio de su fosforilación) de promover el reemplazo de GDP del complejo RAS-GDP.

El requerimiento de la actividad de SOS por parte de las proteínas RAS, constituye un circuito regulatorio de retroalimentación negativa que atenúa la vía de transducción de señal activada.

Un factor de transcripción importante por su aportación en la proliferación celular es NF- $\kappa$ B (uno de los productos de la vía ERK), el cual regula la transcripción de genes involucrados en la proliferación tales como *bcl-2*<sup>56</sup> (miembro antiapoptótico de la familia *bcl-2*) y *myc*<sup>57</sup>. También regula genes que codifican para factores de crecimiento tales como GCSF y citocinas como IL-2, IL-6, IL-8<sup>58</sup>, todos ellos activadores de la vía ERK. Otro aporte de NF- $\kappa$ B a la proliferación es la inhibición de la apoptosis vía caspasa 8 (cisteil proteasa ácida, activadora de la apoptosis), a través de los productos de los genes *traf* y *c-iap* (genes que codifican para proteínas inhibidoras de las caspasas)<sup>59</sup>.

Así, NF- $\kappa$ B puede contribuir a la supervivencia celular aportando continuamente señales de crecimiento positivas para la célula, a pesar de presentarse un estímulo apoptótico.

Este factor de transcripción regula, además, la transcripción de productos involucrados en la inducción de la apoptosis, como FASL<sup>60</sup>.

NF- $\kappa$ B también regula la transcripción de las proteínas RB, P21 y MDM2, las cuales participan en la regulación del ciclo celular<sup>61, 62</sup>.

### 6.3.2. VÍA DE LA INTEGRINA

Otra proteína quinasa que actúa como factor de crecimiento es la ILK (quinasas ligadas a integrina). La ILK parece ser un importante efector de la integrina.

Cabe mencionar que las integrinas son proteínas que proveen de un lazo físico entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de la célula. La unión de los receptores de integrina a los componentes de la matriz extracelular por adhesiones focales (sitios en los cuales la célula está en contacto con la matriz extracelular) puede resultar en la generación de señales intracelulares que regulan la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación y la motilidad celular.

Por medio de estas señales, se activa la ILK la cual se acopla a la superficie de receptores para activar moléculas de señalización posteriores.

Los sustratos para ILK incluyen a la PKB/AKT (proteína quinasa B) y a GSK-3 (glicógeno sintasa quinasa) (figura 6.8) y a todos los miembros de la familia SRC, siendo este un puente entre ILK y la vía ERK<sup>63</sup> (figura 6.6).

La proteína GSK3 es inhibida también por las vías del fosfatidilinositol y WNT, que se explican a continuación.

ILK también está implicada en la transformación oncogénica (apartado 6.4).

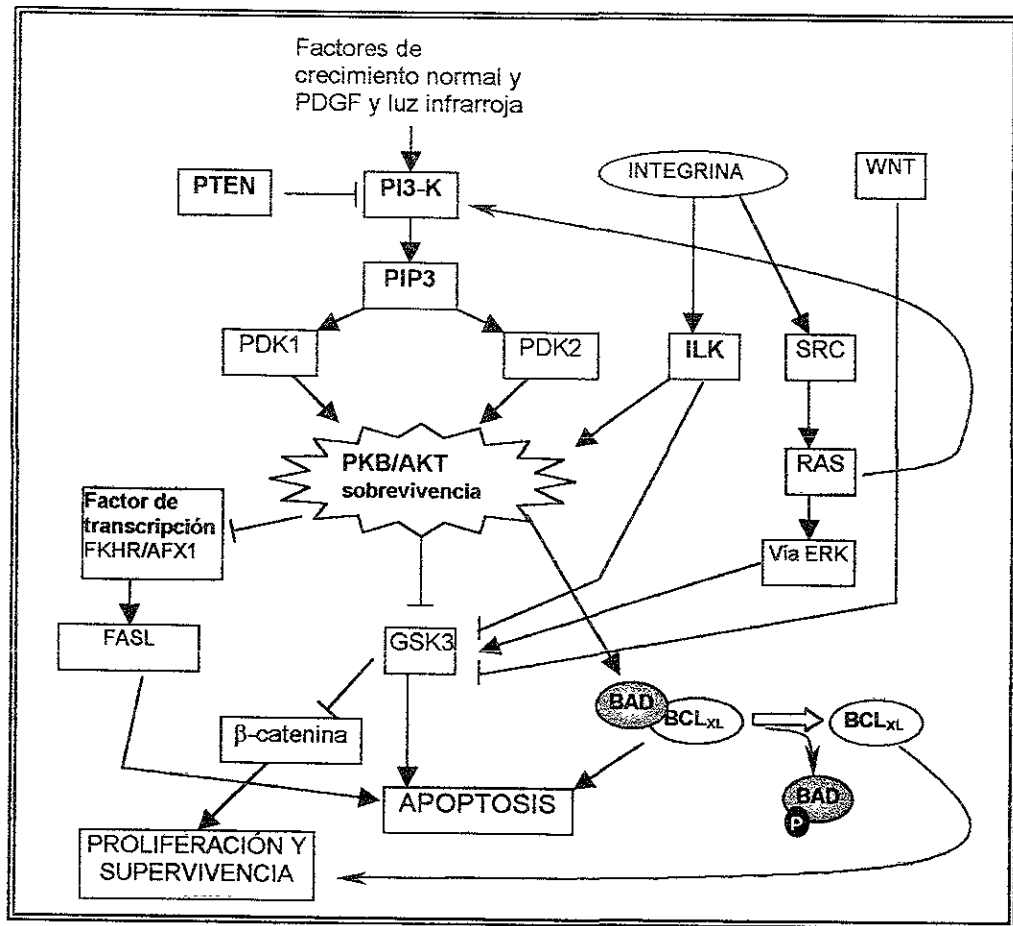


Figura 6.8 Vía de la integrina. Figura tomada y modificada de las referencias 63 y 71.

### 6.3.3. VÍA DEL FOSFATIDIL-INOSITOL

Factores de crecimiento como IGF y PDGF, se unen a sus receptores para activar la vía del fosfatidilinositol (PI); esta molécula es un segundo mensajero y es activado por la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-K o PI3K). Las PI3-K son otro grupo de serina-treonina quinasa. Los activantes de estas quinasa son agentes inflamatorios tales como IL-2<sup>64</sup>.

La PI3-K fosforila a fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol tetrafosfato (PIP<sub>4</sub>) y al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>). Las moléculas fosforiladas resultantes, son segundos mensajeros que actúan promoviendo la proliferación celular, supervivencia, adhesión y organización del citoesqueleto entre otras funciones celulares<sup>65, 66, 67</sup>.

Como se muestra en la figura 6.9, PI3-K fosforila a las proteínas PDK1 y PDK2 (quinasas 1 y 2 dependientes de polifosfatidilinosítido). Seguida de la fosforilación por PDKs, una fracción significativa de PKB (proteína quinasa B) se trasloca al núcleo. PDK1 fosforila otras proteínas quinasas, además de PKB, incluyendo PKC y PKA (proteína quinasa dependiente de AMPc).

La activación de PKB, por medio de la fosforilación en sus dos sitios activadores, es necesaria y suficiente para conferir a la célula las señales de sobrevivencia dependientes de PI3-K.

Los blancos de PKB incluyen a la GSK-3 (glicógeno sintasa quinasa-3), la cual es inactivada. La sobre-expresión de GSK-3 puede inducir muerte celular<sup>68</sup>.

Otro blanco de PKB es la proteína BAD. Mientras BAD se encuentra sin fosforilar, dimeriza con BCL<sub>XL</sub> y suprime su actividad antiapoptótica. La fosforilación de BAD por PKB neutraliza los efectos supresores de BAD sobre BCL<sub>XL</sub>.

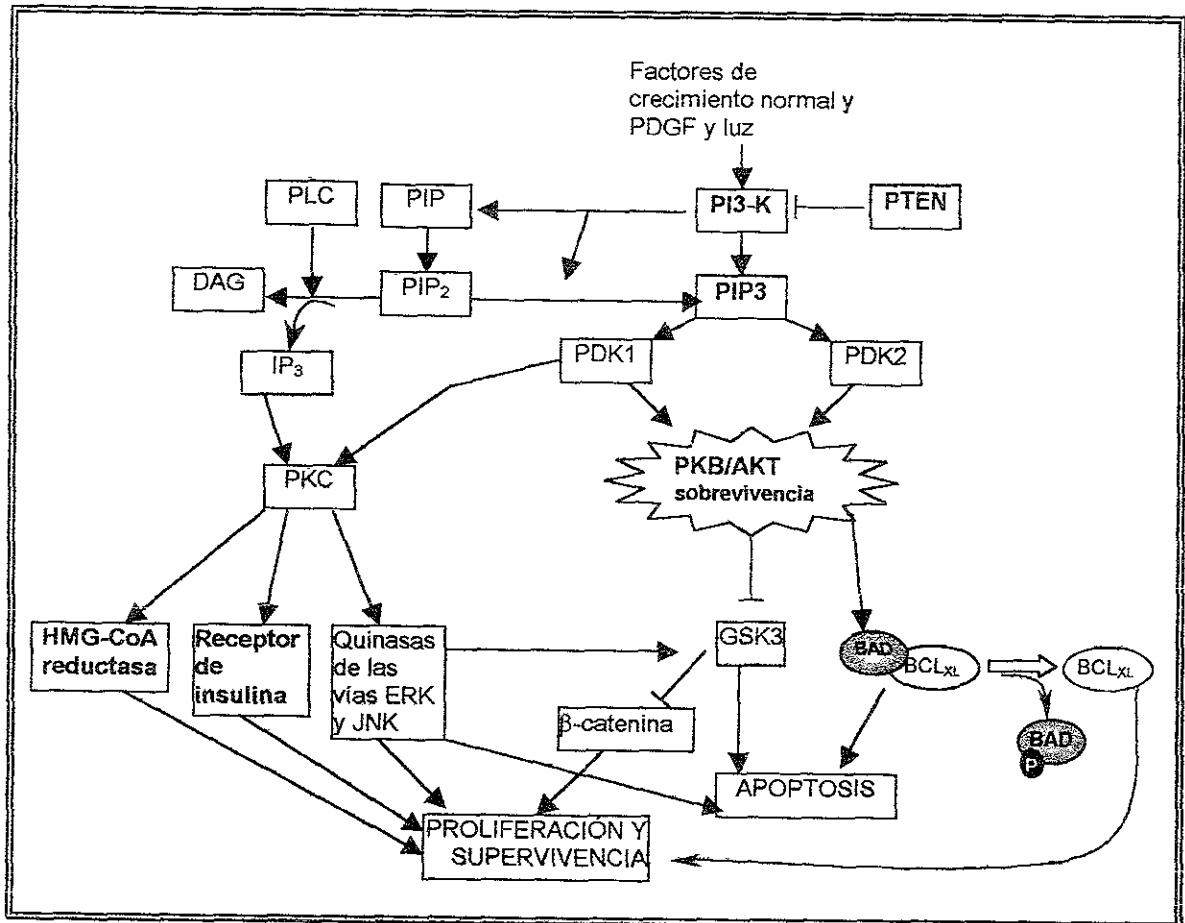


Figura 6.9. Vía del fosfatidilinositol y su relación con la vía ERK. Tomada y modificada de la referencia 71.

Entre los blancos antiapoptóticos de PKB está la familia de factores de transcripción que incluyen a las proteínas (FKHR)/AFX<sup>69,70</sup>. Entre los genes inducidos por estos factores están varias moléculas pro-muerte incluyendo FAS L<sup>71</sup>.

La activación de PKC por PI3-K conduce a la activación del receptor de insulina, de la enzima HMG-CoA reductasa (involucrada en el metabolismo del colesterol) y de las quinasas serina-treonina de las vías ERK y JNK; todas estas moléculas están involucradas en la proliferación o supervivencia celular.



El gen supresor de tumores PTEN/MMAC1/TEP1, inhibe la vía de PI3'K, defosforilando a PIP3, siendo así parte de su regulación<sup>72</sup>.

La expresión de PTEN ha mostrado inhibir la migración celular, la propagación de la célula mediada por integrinas y la formación de adhesiones focales.

Esencialmente el papel de PTEN no es en la inducción de la apoptosis ni la detención del ciclo celular, pero sí regula negativamente el proceso de supervivencia y proliferación celular.

### 6.3.3. VÍA DE WNT

La familia de glicoproteínas WNT es un grupo de moléculas de señalización que se ha demostrado que controlan procesos como proliferación y migración celular.

Las glicoproteínas WNT ejercen sus efectos por dos vías, a través de la activación de distintas señales intracelulares. Los receptores de WNT son los miembros de la familia de proteínas FRIZZLED, los cuales pueden discriminar entre diferentes ligandos de WNT y esta selectividad es importante para determinar que vía es activada en la célula<sup>46, 73</sup>.

Una de estas vías consiste en la activación de  $\beta$ -catenina, la cual modula la transcripción de genes blanco específicos como reguladores del crecimiento y proliferación celular, además de *c-myc*, ciclina D1<sup>74</sup>, y conexina-43 (un regulador de la comunicación célula-célula)<sup>75</sup>. Para que la  $\beta$ -catenina lleve a cabo sus funciones adecuadamente, es necesario el control de su estabilidad.

En ausencia de señales WNT, la  $\beta$ -catenina es fosforilada por GSK-3; esta fosforilación es facilitada por las proteínas AXINA y APC (figura 6.10). La  $\beta$ -catenina fosforilada se une a un componente del complejo ubiquitina ligasa SCF ( $\beta$ -TRCP/SLIMB). La ubiquitinación de  $\beta$ -catenina facilita su proteólisis por el proteosoma 26S.

El complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina esta formado por las proteínas GSK-3, AXINA, APC y ( $\beta$ -TRCP/SLIMB), y sirve para mantener bajos niveles de  $\beta$ -catenina en la célula.

Si hay señales WNT, la  $\beta$ -catenina no se fosforila y se acumula en el citoplasma para después trasladarse al núcleo. Una vez en el núcleo se une a TCF/LEF1 para activar los genes blanco.

Hasta la fecha no está del todo claro como la  $\beta$ -catenina activa la transcripción de estos genes. Sin embargo, uno de los mecanismos propuestos es que la  $\beta$ -catenina se una a TCF/LEF1 desplazando así a los corepresores de estos últimos<sup>76</sup>.

La competencia entre los componentes del complejo de destrucción de la  $\beta$ -catenina y de aquellos que la estabilizan da como resultado que esta pueda evadir la degradación y ejecutar su función de señalización.

En la segunda vía, las glicoproteínas WNT estimulan un incremento en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y con ello activan a la PKC. Recientemente se tienen evidencias de que la vía WNT/ $\text{Ca}^{2+}$  puede funcionar a través de la activación de proteínas  $\text{G}^{77}$ , sin embargo, el mecanismo de transducción de señal es incierto.

La función de las WNT se modula extracelularmente a través de su interacción con inhibidores de WNT, entre los cuales se encuentran algunos miembros de la familia de proteínas relacionadas con FRIZZLED como FRZB<sup>78</sup>, WIF-1<sup>79</sup>, CERBERUS<sup>80</sup> y DICKKOPF<sup>81</sup>.

FRZB, WIF-1 y CERBERUS se unen a las proteínas WNT para antagonizar su función, evitando su interacción con FRIZZLED.

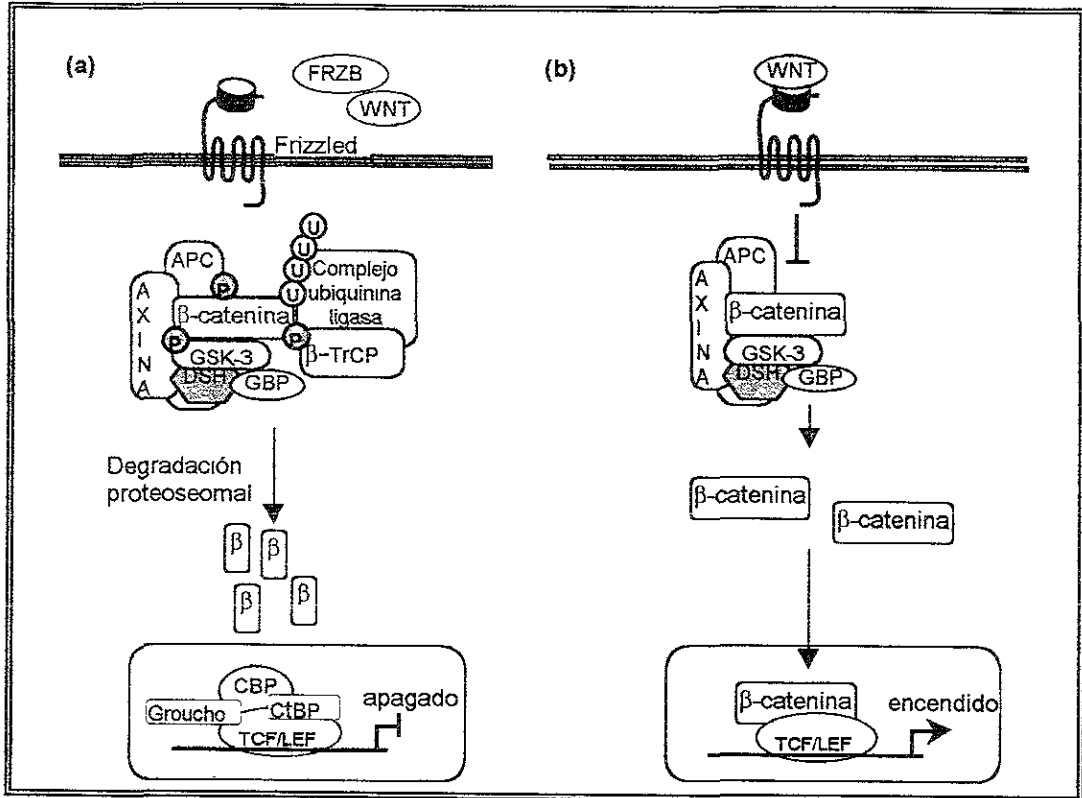


Figura 6.10 Degradación y activación de la  $\beta$ -catenina por la vía Wnt. Dibujo tomado de la referencia 46.

### 6.3.5. VÍA DE LA ESFINGOMIELINA

La ruta de la esfingomielina (SM) es un sistema de señalización que se conserva en levaduras y en humanos. La esfingomielina es un fosfolípido que se encuentra en la membrana plasmática, pero la molécula central de esta ruta es la ceramida, la cual sirve como un segundo mensajero para las funciones celulares que van desde la proliferación y la diferenciación hasta la detención del crecimiento y durante la fase de iniciación de la apoptosis.

Una gran variedad de señales fisiológicas, tales como las generadas por citocinas (FASL) y factores de crecimiento ( $TNF\alpha$ ) promueven la generación de la ceramida en numerosos tipos celulares. La ceramida también se genera en respuesta a estímulos de estrés, tales como las radiaciones ionizantes, radiación UV, fármacos quimioterapéuticos, escasez de suero o estrés oxidativo<sup>145, 146, 147</sup>.

La ceramida regula, directa o indirectamente, la actividad de varias enzimas y componentes de la señalización, tal como la proteína quinasa activada por la ceramida (CAPK), la proteína quinasa C $\xi$  (PKC $\xi$ ), la proteína fosfatasa activada por ceramida (CAPP), fosfolipasas tal como cPLA2<sup>82</sup> o PLD, factores de transcripción tal como NF- $\kappa$ B<sup>83</sup> y la caspasa 3 (figura 6.11).

La CAPK es una proteína serina /treonina quinasa asociada a la membrana y activa la ruta ERK vía la fosforilación de RAF quinasa<sup>84, 85</sup>, promoviendo de esta manera la apoptosis o la proliferación celular dependiendo de las condiciones celulares.

PKC $\xi$  es una isoforma atípica de PKC, y puede jugar un papel en la activación del factor nuclear (NF- $\kappa$ B)<sup>86</sup>; este último participa en el control del balance entre el ciclo celular normal, la apoptosis y la oncogénesis.

CAPP es una proteína serina /treonina fosfatasa A2<sup>87</sup>. Se ha propuesto que CAPP participa en la regulación de la expresión de *c-myc* (una de sus funciones es la de regular la proliferación celular y la apoptosis) en células de mamíferos<sup>88</sup>, además de que puede inhibir la apoptosis, mediante la inhibición de JNK.

Cabe señalar que la ceramida regula su propia generación, por activación de la caspasa 3 que a su vez activa a la esfingomielinasa (Smasa), enzima que cataliza la

hidrólisis de la esfingomielina para producir ceramida con el fin de inducir la apoptosis de manera más eficiente<sup>89</sup>.

Aunque la apoptosis puede ocurrir independientemente de la generación de la ceramida, en ciertos tejidos y para ciertos estímulos, la producción de esta última parece requerirse para la apoptosis<sup>90</sup>.

La generación de la ceramida puede conducir a la activación de JNK por dos vías potenciales, ya sea activando a TAK1 (quinasa activada por el factor  $\beta$  de crecimiento transformante) o a RAC-1 (proteína-G). A través de JNK, la ceramida regula a nivel transcripcional los productos genéticos tales como FASL o TNF $\alpha$  que median la respuesta de muerte. Alternativamente la ceramida induce la apoptosis directamente, inhibiendo los miembros antiapoptóticos de la familia BCL-2. Hay muchos reportes donde la apoptosis inducida por ceramida es inhibida por BCL-2<sup>91, 92 93</sup> (figura 6.11).

El mecanismo por el cual PKC puede suprimir la apoptosis mediada por ceramida<sup>94</sup> es a través de la acción de la enzima ceramidasa, disminuyendo con ello la concentración de ceramida. Concomitantemente, PKC activa la esfingosina quinasa para fosforilar la esfingosina generada, produciendo esfingosina 1-fosfato, la cual sirve como segundo mensajero, activando la vía ERK p42<sup>MAPK</sup> y suprimiendo la apoptosis mediada por SAPK/JNK. Recordemos que la vía ERK es una vía activada principalmente por mitógenos.

Estudios sobre los mecanismos de señalización anti-apoptótica que regulan la apoptosis mediada por ceramida indican que, aunque la ceramida inicia la vía apoptótica, esto no obliga al proceso de muerte de la célula.

La señalización de ERK, PKC o BCL-2 atenúan el proceso en múltiples puntos de control a lo largo de las vías de señalización apoptóticas<sup>85</sup>.

En la figura 6.11 se ilustra las vías expuestas anteriormente.

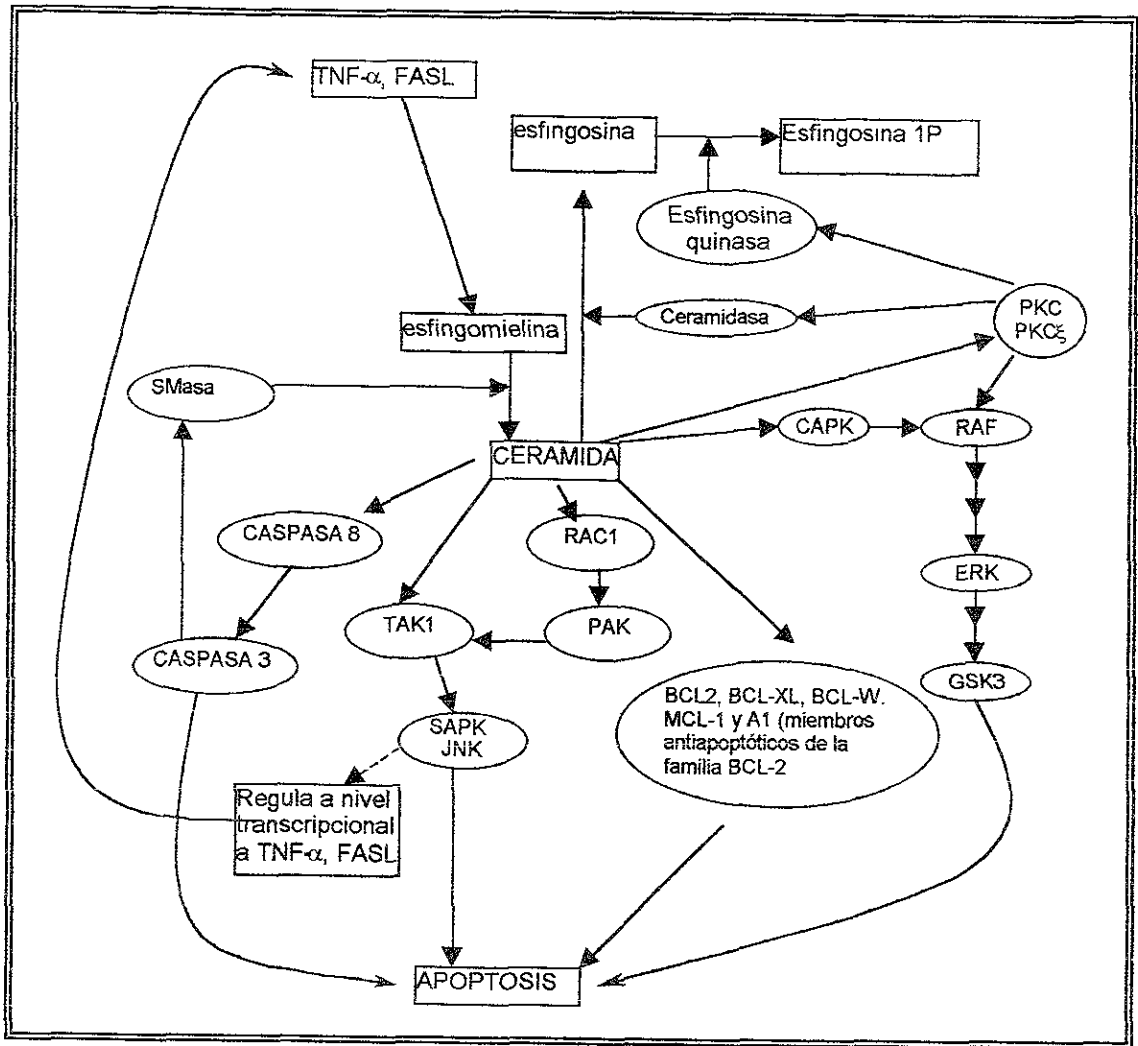


Figura 6.11 Vía de la esfingomielina y su relación con las vías ERK y JNK.

#### 6.4. TRANSFORMACIÓN O MUERTE

Como se ha visto existen mecanismos que interaccionan y compiten para dar lugar al crecimiento o muerte celular. Estos mismos mecanismos pueden ser afectados en algún punto, debido a mutaciones que ocurren en los genes que codifican para las proteínas participantes. Sin embargo, para que una célula se transforme, es necesario un gran número de mutaciones independientes, que lleve a la alteración del ciclo celular y a la proliferación sin restricciones.

Así como pueden ser adquiridas a lo largo de la vida, las mutaciones genéticas pueden también heredarse de los progenitores, de manera que cuando una persona nace, ya lleva alguna mutación que la adelanta en el conjunto de mutaciones requeridas para la transformación, como ya se mencionó anteriormente.

Una de las proteínas que frecuentemente se encuentra mutadas en muchos tipos de cáncer es RAS, la cual en condiciones normales induce la proliferación por medio de la transcripción de genes como *c-myc* y la apoptosis a través de la RAF quinasa que es un potente promotor de la muerte celular<sup>95</sup>, a través de la vía ERK.

RAS puede inducir también la detención del crecimiento<sup>96</sup>, promoviendo la transcripción de los genes *p53*, *nf- $\kappa$ b* y *cdc25*, cuyos productos se encuentran involucrados en la regulación del ciclo celular.

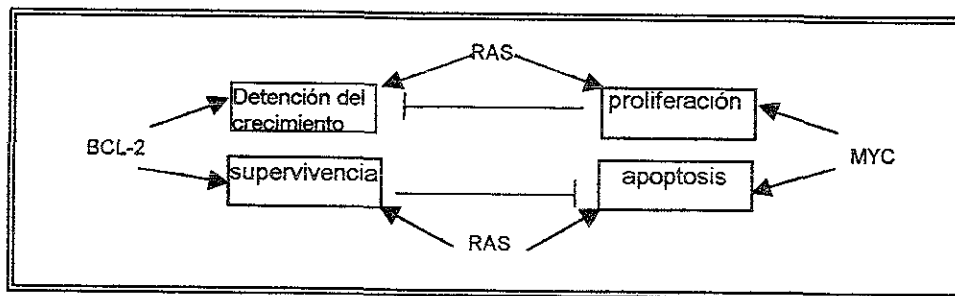
En células que contienen una mutante oncogénica de RAS, su señal es persistente, sin necesidad de la actividad SOS<sup>54</sup>, molécula que normalmente es necesaria para su activación (figura 6.7).

Así, cuando la proteína RAS esta mutada, aporta señales que pueden ser capaces de activar la proliferación, mientras que la ruta hasta GSK-3 (a través de la vía ERK) se ve truncada, de manera que se suprime la apoptosis. Cabe hacer notar que

las señales de proliferación se ven incrementadas por otras moléculas como la ILK, PI3K, PKB/AKT y  $\beta$ -catenina.

Otros cambio resultante de la mutación de RAS, es la expresión incrementada de genes como los de las proteinasas y moléculas de adhesión que son importantes en la producción de células tumorigénicas y metastásicas<sup>97,54</sup>.

Un gen clave en la proliferación celular una vez que RAS ha sido mutada es *c-myc*, también implicado en muchas neoplasias. Debido a su carácter dual (induce tanto proliferación como apoptosis), MYC es estimulado por RAS mutada para llevar a la célula a proliferar, mientras que las señales apoptóticas aportadas por MYC son débiles en comparación con las de proliferación. A la acción de RAS sobre c-MYC hay que agregar las señales de los miembros antiapoptóticos de la familia BCL-2, los cuales aumentan su concentración en una célula transformada, suprimiendo la apoptosis inducida por MYC y dejando ileso la capacidad de este, de producir la proliferación, además de anular la señal de muerte por CD95 (un receptor de muerte) que es potenciada por MYC (figura 6.12)<sup>98,99</sup>.



**Figura 6.12** Relación de interdependencia de las oncoproteínas RAS, MYC y BCL-2. Figura tomada de la referencia 98.

La vía de la integrina coincide con la ruta de RAS en la molécula GSK3, esta última es inhibida por ILK (figuras 6.6 y 6.8), evitando la apoptosis.



La expresión de ILK es estimulada por el protooncogen *erb-b2* en la epidermis hiperplásica y su expresión es marcadamente elevada en el sarcoma de Ewing's, en el tumor neuroectodermal primitivo (PNET), meduloblastoma y neuroblastoma<sup>100</sup>.

La expresión o actividad desregulada de ILK, contribuye a la transformación oncogénica debido a que lleva a una dramática relocalización de  $\beta$ -catenina al núcleo, cabe recordar que la  $\beta$ -catenina una vez en el núcleo, activa la transcripción de genes necesarios para la proliferación<sup>63</sup>.

Además la proteína supresora de tumores APC, la cual forma parte del complejo que degrada la  $\beta$ -catenina (figura 6.10), cuando está mutada, no se une al complejo y la  $\beta$ -catenina se acumula en el citoplasma y se trasloca al núcleo para llevar a cabo su función.

El gen que codifica para la caderina-E puede ser negativamente regulado por Lef-1/ $\beta$ -catenina, siendo este un mecanismo potencial para la pérdida de la adhesión célula-célula (desmosoma). Además, la expresión desregulada de ILK lleva también a un decremento en la interacción matriz extracelular-célula<sup>101</sup>, a la activación de PKB/AKT y de AP-1, y estas son condiciones importantes para la transformación de una célula.

GSK-3 es una quinasa que favorece la degradación de  $\beta$ -catenina mediante su fosforilación. Cuando ILK inhibe a GSK-3, directamente o mediante la activación de PKB/AKT, que a su vez fosforila e inhibe a GSK-3, se produce la acumulación y la traslocación hacia el núcleo de  $\beta$ -catenina<sup>63</sup> (figura 6.8).

GSK-3 también fosforila y degrada a la ciclina D1 (figura 6.6), de manera que la anulación de la actividad de GSK-3 (cuando RAS está mutada), resulta en la estabilización y acumulación de dicha ciclina (progresando así el ciclo celular de la fase G<sub>1</sub> a la fase S), lo que favorece las condiciones neoplásicas<sup>102</sup>.

La identificación de formas oncogénicas de PI3K y PKB, junto con una alta tasa de mutaciones de la proteína supresora de tumores PTEN, en una variedad de malignidades, ha establecido a la señalización de PI3K como una de las vías más frecuentemente desreguladas en el cáncer humano (figura 6.9).

Cualquier alteración en el balance entre PTEN y la señalización por PI3K, debida a otras amplificaciones de reguladores positivos de la supervivencia y proliferación puede llevar a la carcinogénesis. Además las mutaciones en PTEN lo hacen catalíticamente inactivo e incapaz de suprimir el crecimiento de las células neoplásicas<sup>71</sup>.

Cuando una célula es infectada por virus oncogénicos, estos promueven la transcripción de receptores Decoy. Al haber muchos receptores Decoy, estos compiten con los receptores de muerte CD4 y CD5, captando así la mayor parte de las señales de muerte evitando con ello la apoptosis y favoreciendo la transformación de la célula (figura 6.5)<sup>53</sup>.

## 7. MECANISMOS MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN A LA PROTECCIÓN DEL ORGANISMO Y AGENTES MUTAGÉNICOS

### 7.1. MECANISMOS DE PROTECCIÓN

Investigaciones recientes sugieren que la causa que empuja a la célula por la vía cancerosa puede ser la pérdida de la capacidad para reparar el ADN. Las células normales poseen un elaborado mecanismo de retroalimentación que detiene a la célula en los puntos de control del ciclo celular, hasta que todo el ADN se ha replicado o bien se ha reparado cualquier daño mutacional.

Diversos agentes físicos y químicos lesionan al ADN y por lo tanto, todas las células deben poseer *mecanismos de protección y de reparación*.

Los mecanismos de reparación utilizados por la maquinaria celular son la reparación directa, por escisión y por recombinación. Mientras que los mecanismos de protección son el sistema antioxidante y las proteínas supresoras de tumores.

#### 7.1.1. REPARACIÓN DIRECTA.

Desalquilación de bases por medio de alquiltransferasas:

La exposición del ADN a agentes alquilantes como el N-metil-N'-nitro-nitrosoguanidina (MNNG), genera entre otros productos, restos de O<sup>6</sup>-alquil-guanina. La formación de estos derivados es altamente mutagénica, ya que durante la replicación induce con frecuencia la incorporación de timina en lugar de citosina (figura 7.1).

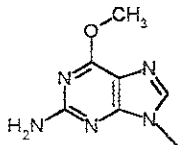


Figura 7.1. Resto de O<sup>6</sup>-metilguanina

Las lesiones debidas a O<sup>6</sup>-metilguanina y O<sup>6</sup>-etilguanina en el ADN de las células de mamífero son reparadas por la O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN metiltransferasa, la cual transfiere directamente el grupo alquilo a uno de sus propios restos de cisteína. Dicha reacción inactiva esta proteína, por lo cual no puede considerarse estrictamente como un enzima. La reacción de la alquiltransferasa es estudiada con especial atención debido a que la carcinogénesis inducida por agentes alquilantes se correlaciona con deficiencias en la reparación de las lesiones por O<sup>6</sup>-alquilguanina<sup>103</sup>.

### 7.1.2. REPARACIÓN POR ESCISIÓN

La radiación UV induce la formación de un anillo de ciclobutilo entre restos de timina adyacentes en la misma hebra de ADN, formándose un dímero de timina. Dichos dímeros de pirimidina distorsionan la molécula de ADN. Este tipo de lesión puede repararse por un proceso denominado reparación por escisión. Este mecanismo consiste en cortar el oligonucleótido que contiene la lesión, por medio de una enzima endonucleasa y el hueco que resulta es rellenado y sellado por la acción de una ADN polimerasa y una ligasa (figura 7.2)<sup>103, 104</sup>.

El hombre posee, al menos, nueve productos génicos implicados en la reparación de los daños causados por los rayos UV. El xeroderma pigmentosum, una enfermedad hereditaria humana poco común se debe a una deficiencia genética en la reparación por escisión.

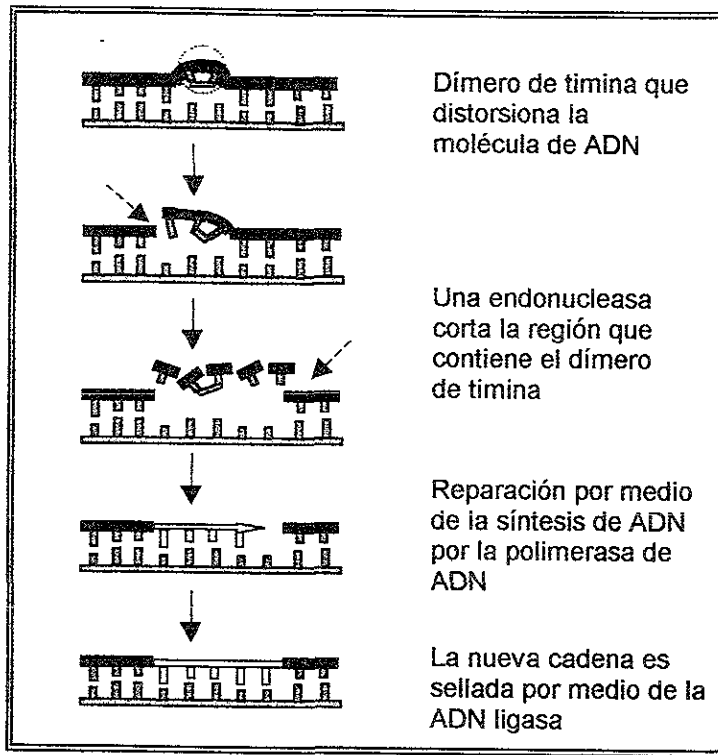


Figura 7.2. Mecanismo de reparación por escisión de los dímeros de timina. Tomada de la referencia 104.

Otra forma de reparación por escisión es mediante la acción de las ADN glucosilasas. Este tipo de enzimas repara el ADN modificado tanto por agentes ambientales como por reacciones que suceden en condiciones fisiológicas normales<sup>103, 105</sup>.

Las células poseen un conjunto de ADN glucosilasas, cada una de las cuales reconoce una base alterada en un tipo específico de nucleótido (figura 7.3). La ADN glucosilasa elimina entonces a la base, dejando así, el resto de desoxirribosa fosfato pegado en la cadena de ADN. Estos sitios con restos de desoxirribosa, sin su

correspondiente base, se llaman sitios apurínicos o apirimidínicos (AP) y también pueden producirse bajo condiciones fisiológicas normales por hidrólisis espontánea.

El sitio AP es reconocido por una endonucleasa AP que corta el resto de desoxirribosa fosfato. El hueco resultante es rellenado y sellado por la ADN polimerasa y la ADN ligasa.

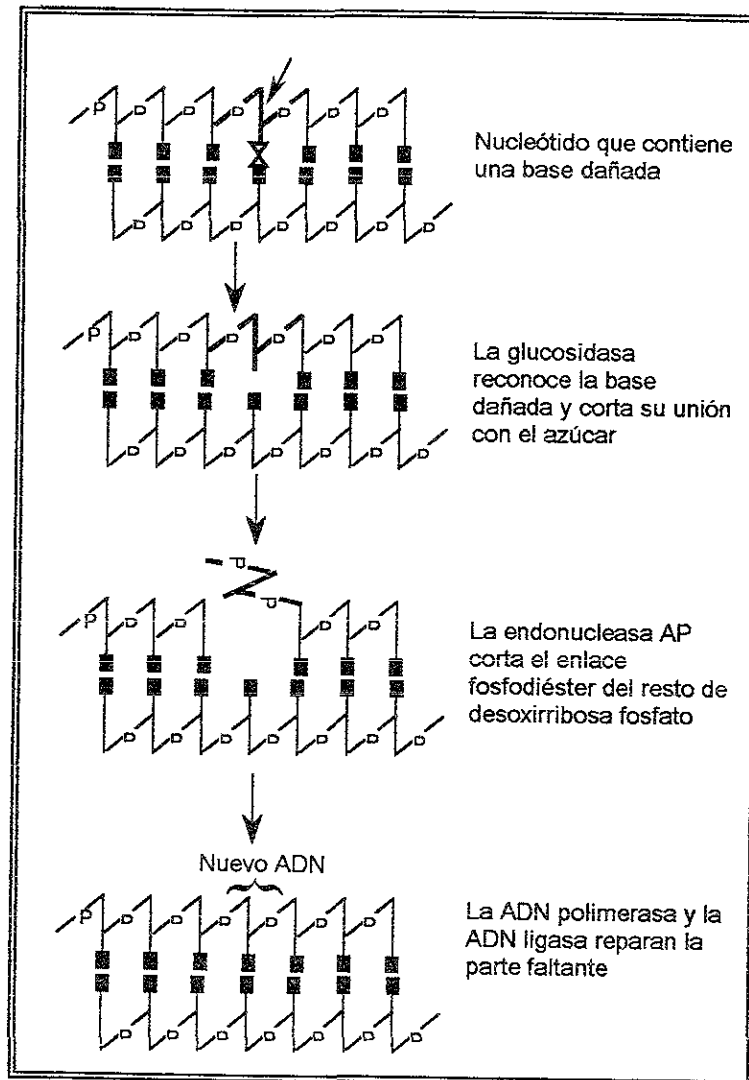


Figura 7.3. Reparación por la glucosilasa. Tomado de la referencia 105.

### 7.1.3. REPARACIÓN POR RECOMBINACIÓN

El ADN dañado puede ser replicado antes de que los sistemas de reparación descritos anteriormente puedan actuar.

En este caso la replicación de ADN que tenga un dímero de pirimidina, producirá una hebra hija con un "hueco" en la zona donde se encuentra el dímero en la hebra original (figura 7.4).

La lesión genética de la hebra hija, no puede repararse por escisión, ya que se necesita de una hebra complementaria intacta, así que el mecanismo en este caso, es la reparación por recombinación.

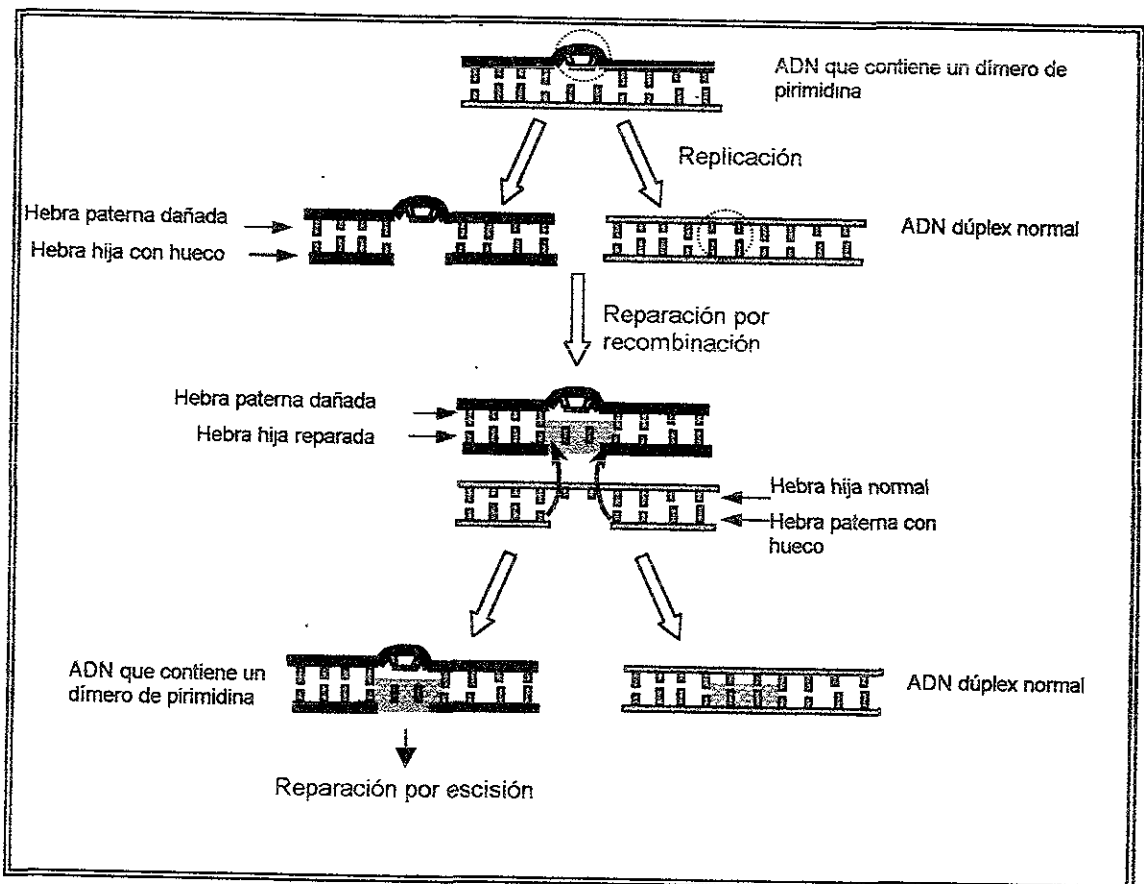


Figura 7.4. Reparación por recombinación. Figura tomada y modificada de la referencia 103.

Este mecanismo utiliza a la hebra intacta de la otra doble hélice hija que se está formando y consiste en que la hebra de ADN que tiene el hueco, se coloca sobre la hebra que no está dañada, produciéndose un intercambio de los segmentos homólogos de manera que la discontinuidad pueda ser reparada<sup>103</sup>.

El dímero de pirimidina que persiste en una de las hebras puede ser entonces eliminado por escisión.

La reparación por recombinación se asemeja mucho a la recombinación genética.

#### *7.1.4. SISTEMA ANTIOXIDANTE*

Además de los mecanismos de reparación que actúan directamente sobre el ADN, el organismo cuenta también con la acción del sistema antioxidante, o que consta de tres grupos: antioxidantes primarios, secundarios y terciarios<sup>103</sup>.

**Antioxidantes primarios:** convierten a los radicales libres en moléculas menos perjudiciales. La superóxido dismutasa (SOD), convierte el  $O_2$  en  $H_2O_2$ ; las proteínas de unión a metales, limitan la formación del radical  $OH^\cdot$  y enzimas como la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa protegen del estrés oxidativo<sup>103</sup>.

Cabe resaltar que los radicales libres pueden ser de procedencia externa o producidos por el mismo organismo, como sucede con los macrófagos, que producen agentes oxidantes y radicales libres para combatir infecciones vírales y bacterianas<sup>106</sup>.

El glutatión es otro antioxidante que ayuda a mantener los grupos tiol de las cisteínas de las proteínas en el estado reducido. Además da lugar a la reducción de los peróxidos, por medio de la enzima glutatión peroxidasa, rindiendo disulfuro de glutatión (GSSG) (figura 7.5). El glutatión reducido se regenera después por la reducción de



GSSG, utilizando NADPH, reacción catalizada por la glutatión reductasa. EL NADPH se requiere en varios procesos de reducción, entre ellos la eliminación de peróxidos de hidrogeno y los hidroperóxidos orgánicos en el eritrocito<sup>103</sup>.

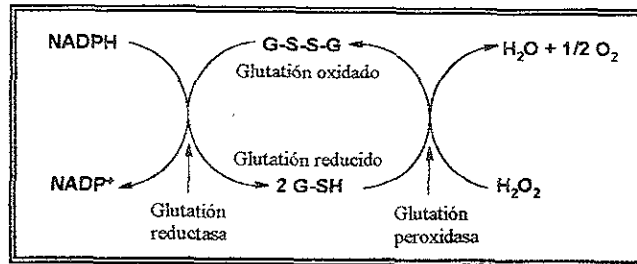


Figura 7.5. Oxidación y reducción del glutatión

**Antioxidantes secundarios:** Estos capturan a los radicales, evitando la reacciones en cadena. Ejemplos de antioxidantes secundarios son las vitaminas E y C, betacaroteno, ácido úrico, bilirrubina y albúmina.

**Antioxidantes terciarios:** reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres. Este tipo de antioxidantes incluyen a las enzimas reparadoras del ADN.

#### 7.1.5. SUPRESORES DE TUMORES

Otro mecanismo que utiliza el organismo para protegerse contra las mutaciones y el cáncer es a nivel del ciclo celular.

En general, la mitosis puede estar regulada de dos maneras:

1. Por genes que actúan normalmente deteniendo la división celular y
2. Por genes que normalmente funcionan promoviendo la división celular.

La primera clase, llamados genes supresores de tumores, inactivan o reprimen el progreso a través del ciclo celular y de la división celular resultante. Estos genes y/o sus productos deben estar ausentes o inactivos para que tenga lugar la división celular.

Si estos genes quedan completamente inactivados o se pierden por mutación, se pierde el control sobre la división celular, y la célula comienza a proliferar de un modo incontrolado.

Ejemplos de proteínas codificadas por los genes supresores de tumores son RB, P53, APC (proteína de la poliposis adenomatosa familiar), WT (tumor de Wilms), el BRCA y las PTPasas.

## 7.2. AGENTES MUTAGÉNICOS

### 7.2.1. AGENTES QUÍMICOS

Se han considerado tres propiedades que indican cuando una sustancia química es carcinogénica en humanos:

- Que sea un mutágeno
- que sea causante de cáncer en animales
- y que sea metabolizado por células humanas *in vitro* para generar un carcinógeno.

En las siguientes tablas (7.1., 7.2. y 7.3.) se dan ejemplos de algunos agentes químicos a los que se está expuesto en determinados casos ya sea por cuestiones ocupacionales, alimenticias, medicamentosas o bien que estén presentes en el ambiente <sup>107</sup>.

Como puede observarse, las concentraciones de los compuestos cancerígenos en los alimentos son muy bajas. Sin embargo, los datos obtenidos en animales de experimentación las convierten en sospechosas de carcinogenicidad en humanos;

además, hay que recordar que el cáncer no se produce por una sola mutación, sino que más bien es originado por un cúmulo de mutaciones en genes clave.

Tabla 7-1. Sustancias cancerígenas presentes en los alimentos<sup>108, 109, 110</sup>

Nombre	Medio de exposición	Exposición humana	Dosis tóxicas o carcinógenas
Safrol	Aceite de sazafrás, cerveza de raíz y pimienta negra.	2 mg de pimienta seca/kg diario.	160 mg de pimienta seca /kg diario en ratones
Solanina y chaconina (glicoalcaloides)	papas	15 mg de glicoalcaloides/200 g de papas	Mas de 40 mg de glicoalcaloides/200 g de papas, en humanos
Quercetina y flavonoides similares	Leguminosas	1g de flavonoides diarios	Dosis no especificada
Teobromina	Cocoa, té	Cientos de mg diarios	Dosis no especificada
Alcaloides de pirrolizidina	Familias Boraginacea y Leguminacea	Aproximadamente constituyen el 1% del peso de la planta	Dosis de 0.03mg/ml de agua desarrolla hepatomas en ratas
Nitritos, nitratos y nitrosaminas.	Apio, lechuga, espinaca, rábano	200 mg de nitrato por 100 g de porción.	Dosis no especificada
Hidracinas	El hongo Agaricus bisporus	300 mg de agaritina en 100 g del hongo comestible común	Una sola dosis de derivados de diazonio (metabolitos de agaritina) de 400 ng/g tiene un riesgo del 30% de producir tumores de estómago en ratones
Psoralenos	Apio, higos, perejil, leguminosas	En el apio la concentración es de 1 µg/g, la cual puede incrementarse hasta cien veces si el vegetal esta dañado	Dosis no especificada

Tabla 7-2. Fármacos comúnmente utilizados que pueden ser causa de cáncer<sup>110, 111, 112, 113, 114,</sup>

115.

Nombre	Aplicaciones	Dosis terapéuticas	Limites de exposición
Estrógenos	Restitución de hormonas en mujeres posmenopáusicas y anticoncepción.	0.625 mg / día	Aumentan el riesgo de cáncer de 10 a 15 veces dependiendo de la dosis y duración de uso, pero declina varios años después su suspensión.
Ciclofosfamida	Inmunosupresor y agente quimioterapéutico especialmente para el linfoma de Burkitt.	Las dosis varían ampliamente, sin embargo, la dosis de sostén es de 100 mg/kg durante 14 días.	Su uso constante y prolongado incrementa el riesgo de contraer leucemia.
Clorambucil	Usado como antineoplásico para tratar la leucemia linfocítica crónica	0.1-0.2 mg/ kg durante 3 a 6 semanas.	Estudios realizados sobre mujeres tratadas durante largo tiempo con esta sustancia, revelan una gran incidencia en leucemia y otras neoplasias
Procarbacina	Antineoplásico. Está aprobado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y para pacientes que no responden a otros tratamientos contra el cáncer.	Rara vez se usa solo y en terapia combinada la dosis es de 100 mg/kg durante 10 días, esta dosis puede variar dependiendo de la gravedad del padecimiento	Es altamente carcinogénico y su uso en la terapia combinada se asocia con un incremento del 5 al 10% en el riesgo de padecer leucemia aguda.
Metronidazol	Antiparasitario	Una sola dosis de 2 g o bien tres dosis diarias de 250 mg por siete días	En dosis altas y por largo tiempo, es carcinógeno, sin embargo, no hay datos de que las dosis terapéuticas conlleven un riesgo notable de cáncer en humanos.

Tabla 7-3. Sustancias utilizadas o generadas por la industria química<sup>110,111, 114, 116, 117, 118, 119</sup>  
120

	Aplicación	Exposición	Regulaciones
Formaldehído.	Reactivo de laboratorio, producción de resinas, estabilizador de gasolinas, medicina humana y veterinaria	Descargas de automóviles, humo del cigarro ( 20 a 90 µg por cigarro)	NIOSH:0.1ppm en 15min. En el lugar de trabajo. OSHA :PEL de 0.75 ppm en 8h. STEL: 2 ppm por 15 minutos.)
Cloroformo	Solvente de laboratorio, en la industria es utilizado para la manufactura de plásticos, seda y fluorocarbonos.	Ha sido detectado en la atmósfera en concentraciones de 0.02 a 13 µg/m <sup>3</sup>	ACGIH 10 ppm en 8 hr. EPA: MCL de 100 µg/L de agua para beber. NIOSH: STEL (en 60 min) de 2 ppm OSHA: PEL de 2 ppm.
Benceno	Solvente en la industria química y farmacéutica, aditivo de la gasolina	En el ambiente el benceno alcanza niveles de 1 a 100 ppb	ACGIH: 0.3 ppm de benceno atmosférico. NIOSH: 0.1 a 1ppm en 8 hrs. OSHA: 1 ppm en 8hrs.
Naftilamina	Actualmente solo es usada con propósitos de investigación	En la práctica el nivel es usualmente menor de 10 ppm	Los productos que contienen esta sustancia no deben exceder de 20 ppm
Bencidina	Usado en la industria química como intermediario para la producción de colorantes y como reactivo de tinción en microscopía.	En colorantes alimenticios su concentración no excede de 1ppb	NIOSH recomienda que la exposición sea lo más baja posible.
Arsénico	Usado en fundidoras y en plantas de energía que consumen carbón.- Contaminante común del carbón y muchos minerales metálicos. Tiene aplicación en herbicidas, funguicidas, alguicidas y en la elaboración del cristal.	Las sales solubles del arsénico pueden encontrarse en aguas superficiales y subterráneas en concentraciones de 0.01 a 0.02 mg/L. En el caso de la región Lagunera de México el contenido puede sobrepasar de 1 mg/L.	Aunque es preferible que el nivel sea de cero, la EPA establece un máximo de 0.05 mg/L.
Asbestos	Se emplean en la industria de la construcción, en productos textiles, papel, pintura, plásticos, en la industria farmacéutica y otros.	En el aire industrial la concentración varía de 10 a 100000 ng/m <sup>3</sup> , en la atmósfera urbana la concentración usualmente es menor de 10 ng/m <sup>3</sup> .	ACGIH establece un límite de 0.2 a 2 fibras/cm <sup>3</sup> en 8 hrs., dependiendo del tipo de fibra. OSHA: el PEL en los lugares de trabajo es de 0.1 fibras/cm <sup>3</sup> en 8 hrs.

Las sustancias cancerígenas usadas o generadas por la industria son especialmente riesgosas para trabajadores y profesionales de la industria que se encuentran en constante contacto con ellas.

### *7.2.2. AGENTES FÍSICOS*

#### **Radiaciones ionizantes:**

Las radiaciones ionizantes, provocan rupturas en el ADN por la producción de radicales libres, como la luz UV cercana (o luz negra) que tiene una longitud de onda entre 310 y 380 nm utilizada en las discotecas, la luz UV lejana de 200-300 nm, esta luz provoca la formación de dímeros de timina, así como la formación de aductos. Además los rayos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  así como la emisión de neutrones están asociados con la leucemia y el cáncer de piel; los rayos X, fisión nuclear, radón y radio se asocian con la leucemia<sup>104, 107</sup>.

#### **Radiaciones infrarrojas:**

Una de ellas es el calor. Provoca la pérdida de bases en el ADN (despurinación y depirimidación).

#### **Radiaciones de onda larga:**

Las microondas son un ejemplo de estas, aunque su actividad carcinogénica está todavía en duda.

#### **Luz visible:**

Es un potente cancerígeno en presencia de un agente fotodinámico como el azul de metileno o la riboflavina<sup>104, 107</sup>.

Tabla 7.4. Principales oncogenes implicados en la carcinogénesis en humanos

Función	Oncogen	Producto génico	Virus activante o equivalente vírico	Tumor asociado
Transductores de señales	<i>src</i>	Tirosina quinasa de proteínas no receptoras asociadas a membrana	RSV	Sarcoma
	<i>H-ras</i>	Proteína de unión GTP/GDP asociada a la membrana.	Ha-MuSV	Sarcoma y eritroleucemia "tumor de Wilms"
	<i>K-ras</i>	Proteína de unión de GTP/GDP.	Ki-MuSV	Sarcoma y eritroleucemia "leucemia linfocítica aguda"
	<i>abl</i>	Tirosina quinasa de proteínas no receptoras no asociadas a la membrana	Ab-MuLV.	Linfoma de células B "leucemia mielógena crónica"
	<i>gsp</i>	Subunidad $\alpha$ de proteína G		
	<i>raf (mil)</i>	Proteína serina/treonina quinasa	MuSV - 3611	Carcinoma de pulmón
	<i>yes</i>	Proteína tirosina quinasa de proteínas no receptoras asociadas a la membrana	YaASV. Y73 y Esh	Sarcoma
	<i>fps (fes)</i>	Proteína tirosina quinasa no receptoras no asociadas a la membrana	FSV	Sarcoma
	<i>met</i>	Proteína tirosina quinasa	no tiene equivalente	Osteosarcoma murino
	<i>mos</i>	Proteína quinasa de serina- treonina citoplasmica	Mo-MuSV	cáncer en células linfoides y sarcoma
	<i>crk</i>	Quinasa serina / treonina relacionada con la fosfolipasa C	ASV CT10	sarcoma
	<i>fgr</i>	tirosina quinasa, no receptora asociada a la membrana.	GR-FeSV	sarcoma
	<i>pim1</i>	Serina / treonina quinasa citoplásmica	MuLV	Linfomas
	<i>ick</i>	tirosina quinasa de proteínas no receptoras asociadas a membrana	MuLV	Linfomas

Tabla 7.4. Continuación

Función	Oncogen	Producto génico	Virus activante o equivalente vírico	Tumor asociado
Factores de transcripción	<i>fos</i>	Factor de transcripción nuclear (AP-1)/ regulador de la proliferación	FBJ-MuSV	Condrosarcoma "linfoma de Burkitt"
	<i>jun</i>	Factor de transcripción nuclear	ASV-17	Fibrosarcoma
	<i>L-myc</i>	Factor de transcripción / regulador de la proliferación.	No tiene equivalente	Carcinoma pulmonar
	<i>N-myc</i>	Factor de transcripción nuclear	No tiene equivalente	Neuroblastoma y cáncer pulmonar de células pequeñas
	<i>myc</i>	Factor de transcripción nuclear	ALV, MuLV, REV FeLV	Carcinoma, sarcoma y mielocitoma "linfoma de Burkitt"
	<i>myb</i>	Factor de transcripción nuclear	MuLV, ALV	Leucemia mieloblástica "adenocarcinoma de colon", leucemia mielógena aguda
	<i>ski</i>	Factor de transcripción nuclear	SKV	Carcinoma
	<i>p53</i>	Factor de transcripción nuclear	G-MuLV, SFFV, F-MuLV,	Eritroleucemia
	<i>rel</i>	Factor de transcripción nuclear	REV	Linfomas
	<i>rb</i>	Factor de transcripción nuclear	No tiene equivalente	Retinoblastoma
	<i>ets</i>	Factor de transcripción nuclear	AEV-E26	Tumor eritroide
	<i>ErbA</i>	factor de transcripción nuclear	AEV-E64	Tumor eritroide
Factores de crecimiento	<i>sis</i>	Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF)	SSV	Sarcoma "linfoma de Burkitt"
	<i>hst</i>	Familia de factores de crecimiento relacionados con el FGF		
	<i>int-2</i>	Proteína relacionada con factores de crecimiento	MMTV	Carcinoma de mama



Tabla 7.4. Continuación

Función	Oncogen	Producto génico	Virus activante o equivalente virico	Tumor asociado
Receptores de factores de crecimiento	<i>fms</i>	Receptor del factor estimulador de colonias con actividad de tirosina quinasa	SM-FeSV. y HZ5-FeSV	Fibrosarcoma
	<i>erbB</i>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado (EGF) con actividad de tirosina quinasa	AEV	Fibrosarcoma "carcinoma epidermoide" y carcinoma espinoso
	<i>ros</i>	Receptor con actividad tirosina quinasa relacionado con el receptor de insulina	ASV UR2	Sarcoma
	<i>kit</i>	Receptor de factor de crecimiento de células troncales hematopoyéticas truncado (PDGF), tirosina quinasa de proteínas receptoras	HZ4-FeSV	Sarcoma
	<i>flg</i>	Receptor de factor de crecimiento fibroblástico		
	<i>trk</i>	Receptor de factor de crecimiento nervioso, tirosina quinasa de proteínas receptoras de ligando desconocido		

Algunas alteraciones reportadas son las que se presentan en los siguientes genes:

*L-myc*, *N-myc* y *erbB*: amplificación; *abl* y *myc*: traslocación; *mos* y *myb*: promotor alterado o por inserción viral; *K-ras*, *gpc* y *gib*: mutación puntual.

Los protooncogenes pueden también estar involucrados en la diferenciación, ya que los oncogenes retrovirales interfieren o bloquean la diferenciación celular en diferentes líneas<sup>123</sup>. De hecho, la proliferación y la diferenciación parecen estar muy relacionadas, ya que la proliferación frecuentemente es requisito para la diferenciación y los factores de crecimiento frecuentemente son también factores de diferenciación<sup>124</sup>.

Los ejemplos típicos de oncogenes involucrados en la diferenciación son *c-src*<sup>125</sup>, *c-fos*<sup>126</sup>, y *fms*<sup>127</sup>.

Así, la manera en que las oncoproteínas virales afectan el ciclo celular es incrementando la expresión de los genes promotores del crecimiento y alterando la función de las proteínas regulatorias del ciclo celular (ciclinas, CDK, factores de transcripción), a través de la asociación física directa<sup>128</sup>.

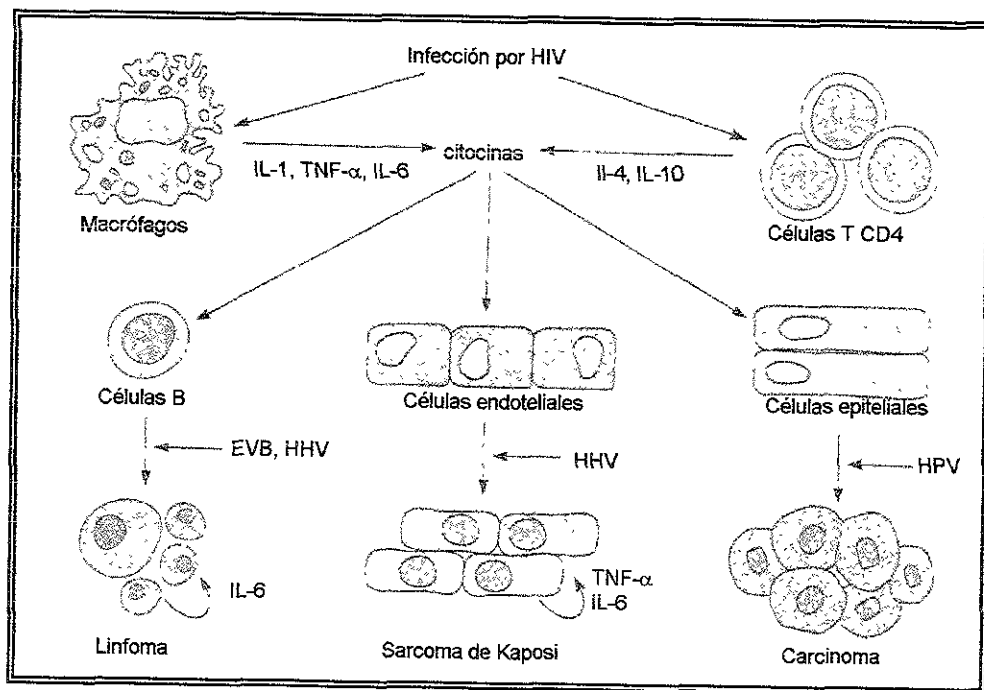


Figura 7.6. Inducción de cáncer por diferentes virus. Figura tomada de la referencia 129.

Además de la transcripción de receptores Decoy descritos anteriormente, los virus detienen la traducción de proteínas de la célula hospedera y modifican también el citoesqueleto mediante el rompimiento de microfilamentos de actina y degradan el ADN del hospedero<sup>129</sup>. Es muy probable que la reprogramación del ciclo celular por oncogenes virales sirva para conducir a una replicación eficiente del genoma viral en la célula infectada. La presencia continua de señales que forzan a la célula a salir de G0, puede entonces llevar a la inmortalización y subsecuente transformación celular.

En la figura 7.6 se muestra algunos ejemplos de virus que pueden producir cáncer.

#### **Transposones:**

Son segmentos de ADN que pueden moverse de una región a otra de la molécula de ADN. Los transposones se hallan en cromosomas, plásmidos y material genético de algunos virus. Cuando los transposones se mueven por los cromosomas pueden insertarse en medio de genes inactivándolos, afortunadamente la transposición tiene lugar de forma relativamente infrecuente. Además de mediar su propia inserción en el ADN, los transposones promueven inversiones, deleciones y reordenaciones del ADN huésped<sup>103, 104</sup>.

### **7.3 ¿CÓMO ACTÚAN LOS AGENTES MUTAGÉNICOS?**

Las mutaciones pueden ser de dos tipos: espontáneas e inducidas.

Las mutaciones espontáneas son las que ocurren sin intervención de agentes causantes de mutaciones. Este tipo de mutaciones incluyen a las sustituciones de bases y a los desplazamientos del marco de lectura, los cuales pueden ocurrir espontáneamente a causa de errores ocasionales que tienen lugar durante la

replicación del ADN. Los productos químicos mutagénicos, que existen como contaminantes y la radiación ionizante en el ambiente, aumentan la proporción de mutación espontánea, sin embargo, en la mayoría de las personas el aumento de esta proporción todavía es despreciable.

La frecuencia de las mutaciones espontáneas ( $10^{-7}$ - $10^{-9}$  número de bases cambiadas por par de bases) es mucho más baja que la de las inducidas ( $10^{-2}$ - $10^{-5}$  número de bases cambiadas por par de bases); esta baja proporción se logra gracias a la capacidad de corrección de las células.

Las mutaciones inducidas son ocasionadas por agentes mutagénicos externos que pueden ser de tipo biológico, físico y químico. Existen mutaciones que alteran la expresión génica y se consideran como un rasgo común de todos los cánceres. En algunos casos, tales mutaciones inciden en la línea germinal y se heredan. Muy a menudo, las mutaciones aparecen en las células somáticas y no pasan a la siguiente generación.

Dentro de las mutaciones inducidas se encuentran: las mutaciones puntuales o microlesiones y las macrolesiones.

### *7.3.1. MUTACIONES PUNTUALES O MICROLESIONES*

#### **Sustitución de bases:**

Este es el tipo más común de mutación y afecta a un único par de bases, en la cual una sola base de un punto del ADN es sustituida por otra distinta. Estas mutaciones incluyen a las transversiones, que consisten en cambios de una purina por una pirimidina o viceversa y a las transiciones, que son cambios de purina por otra purina y de una pirimidina por otra pirimidina.

La sustitución de una base en el ADN puede conducir a la sustitución de un aminoácido en la proteína sintetizada, esto se conoce como una mutación equívoca.

Una sustitución de bases que resulta en la aparición de un codón de terminación se denomina mutación sin sentido.

#### **Desplazamiento del marco de lectura:**

El desplazamiento del marco de lectura se debe a la eliminación o inserción de uno o algunos pares de nucleótidos en el ADN. Esto puede desplazar el "marco de lectura" para la traducción, es decir, se desplaza el agrupamiento de los nucleótidos de tres en tres que son reconocidos como codones por los ARN<sub>t</sub> durante la traducción. Como consecuencia del desplazamiento del marco de lectura, se puede producir una proteína inactiva y en muchos casos se genera un codón sin sentido que hace terminar la traducción.

#### **7.3.2. MACROLESIONES:**

##### **Macroinserciones y deleciones**

Son mutaciones por corrimiento del marco de lectura.

##### **Translocaciones o transposiciones**

Este tipo de mutaciones son producidas por los transposones. El parecido entre la secuencia de bases de la mayoría de transposones eucarióticos y los genomas de retrovirus (y su gran diferencia con los transposones bacterianos) sugiere que los transposones eucarióticos son retrovirus degenerados; por esta razón, se llaman retrotransposones<sup>103</sup>.

La transposición es responsable de buena parte de la reorganización genética.

## Inversiones

Las inversiones pueden ocurrir cuando el ADN huésped contiene dos copias de un mismo transposon en orientaciones invertidas (figura 7.7). La recombinación de dichos transposones invierte la región comprendida entre ellos. Si por el contrario, los dos transposones tienen la misma orientación, se produce la deleción del segmento comprendido entre los transposones. Las deleciones pueden ser causa de la desaparición de un gen completo<sup>103</sup>.

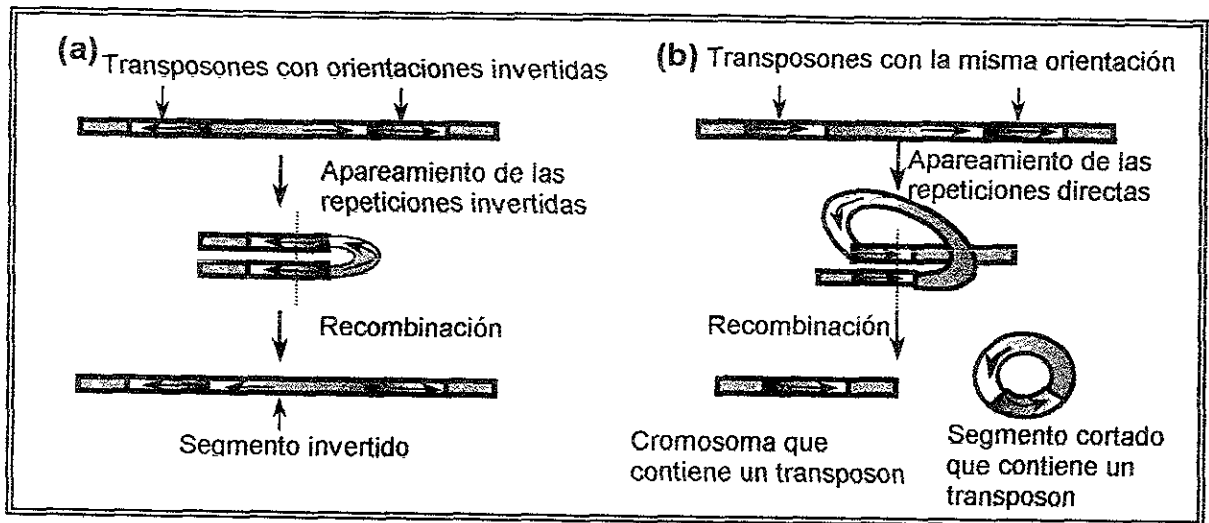


Figura 7.7. Inversiones debidas a transposones. (a) Inversión de un segmento de ADN entre dos transposones idénticos con orientaciones invertidas. (b) Deleción de un segmento de ADN entre dos transposones idénticos con la misma orientación. Figura tomada de la referencia 103.

## Duplicaciones

Este tipo de mutaciones se producen como consecuencia de un entrecruzamiento desigual entre cromosomas. Las duplicaciones, pueden dar lugar a redundancia génica, pueden causar efectos fenotípicos y pueden ser una causa importante de variabilidad genética en la evolución<sup>43</sup>.

## 8. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER

La detección temprana del cáncer, puede, en algunos casos, disminuir el riesgo de morir a causa de esta enfermedad. Por esta razón, se mejoran los métodos para la detección temprana y de hecho es una de las prioridades de los grupos de investigación del cáncer.

Cuando el médico detecta el cáncer puede determinar de qué tipo es, la rapidez con la que se desarrolla y si es metastásico.

Al comienzo del padecimiento, puede que no se presenten síntomas, por lo que algunas personas recurren al médico solo cuando notan alguno de los siguientes signos de la enfermedad: cambios en el ritmo intestinal o urinario; heridas que no cicatrizan; hemorragias inhabituales; bultos en las mamas o en otras regiones del organismo, dificultad para deglutir alimentos, cambios repentinos en el aspecto de las verrugas cutáneas, tos persistente o ronquera, pérdida de peso y de apetito.

De cualquier manera, los métodos de detección están diseñados para funcionar aún sin que se presenten síntomas.

El diagnóstico del cáncer comienza por una exhaustiva historia clínica y un examen físico, que incluye la inspección y palpación de todas las localizaciones corporales accesibles, en especial, piel, cuello, mamas, abdomen, testículos y ganglios linfáticos accesibles. Debe realizarse el examen de los orificios corporales, en particular, el rectal para los cánceres de recto y próstata, y el pélvico para los cánceres de matriz y cuello uterinos.

Los métodos comúnmente usados para diagnosticar el cáncer pueden ser de dos tipos: estudios de imagen y estudios de laboratorio<sup>130</sup>.

## **8.1. ESTUDIOS DE IMAGEN**

### **8.1.1. MAMOGRAMAS:**

Esta técnica puede resultar útil en la detección temprana de cáncer de seno.

El mamograma consiste en una dosis baja de rayos X aplicada en el pecho, para detectar la presencia de una masa anormal de tejido.

Una detección temprana de cáncer de mama puede conducir a mayores opciones en el tratamiento<sup>130</sup>.

### **8.1.2. TOMOGRAFÍA**

La tomografía computarizada es un procedimiento en el cual se observan imágenes de secciones del cuerpo mediante el uso de rayos X. Las imágenes son procesadas y grabadas por una computadora. La tomografía computarizada ofrece la ventaja, sobre otras técnicas de rayos X, de que muestra con exactitud la localización de órganos, tejidos blandos y huesos, esto ayuda al médico a distinguir un tumor sólido y evaluar la anormalidad de manera más aguda, escoger el tratamiento y proteger al tejido sano<sup>130</sup>.

### **8.1.3. TERMOGRAFÍA**

La temperatura de la piel, varía en respuesta a trastornos del tejido, como lo es el cáncer, lo que hace posible que estas afecciones sean visibles mediante cámaras de infrarrojo sensibles al calor<sup>130</sup>.



## 8.2. ESTUDIOS DE LABORATORIO

### 8.2.1 EXAMEN DE SANGRE

Muchos cánceres no son fácilmente detectables en sus etapas tempranas, como ya se mencionó anteriormente, es por ello que los científicos trabajan para encontrar nuevas pistas que conduzcan al desarrollo de exámenes de sangre que pueda alertar a las personas. Actualmente están bajo estudio varias pruebas de sangre para detectar cáncer de ovario y de próstata. Un ejemplo es una sustancia llamada PSA (antígeno específico de la próstata), producida por las células de la glándula prostática; que circula en la sangre, de donde puede ser detectada y medida<sup>16</sup>.

### 8.2.2 LA PRUEBA PAP.

Esta técnica permite la detección temprana del cáncer cervicouterino. La muestra se toma del cervix y de la parte superior de la vagina. Posteriormente, las células se observan al microscopio para detectar anomalías. Este método de detección temprana ha ayudado a reducir el índice de muerte por cáncer cervicouterino en más del 75%<sup>16</sup>.

### 8.2.3 PRUEBA DE SANGRE OCULTA EN HECES FECALES (FOBT):

La detección temprana mediante esta técnica puede ayudar a disminuir la mortalidad del cáncer de colon.

La prueba de FOBT consiste en detectar cantidades invisibles de sangre en heces, que puede ser una señal de trastornos severos, incluyendo cáncer de colon. En caso de encontrar sangre en las heces, se procede a exámenes más elaborados para encontrar la fuente de la hemorragia<sup>16</sup>.

#### 8.2.4 BIOPSIA:

Cuando el examen PAP, el mamograma, la prueba PSA o el examen de sangre oculta en heces fecales indiquen una posible existencia de cáncer, la biopsia es un método definitivo para el diagnóstico del cáncer.

En una biopsia, se toma para estudio una sección del tejido tumoral o de una metástasis. Diversas técnicas recientes han reducido la necesidad de realizar biopsias quirúrgicas abiertas. La mayor parte de los tumores en cualquier localización corporal son accesibles a la biopsia a través de una fina aguja flexible dirigida por palpación o tomografía axial computarizada (TAC). El examen microscópico de la muestra tomada, permite predecir si el tumor es benigno o maligno<sup>16</sup>.

El tejido canceroso tiene una apariencia muy característica bajo el microscopio. Entre los rasgos que se observan están los que se ilustran en la figura 8.1.

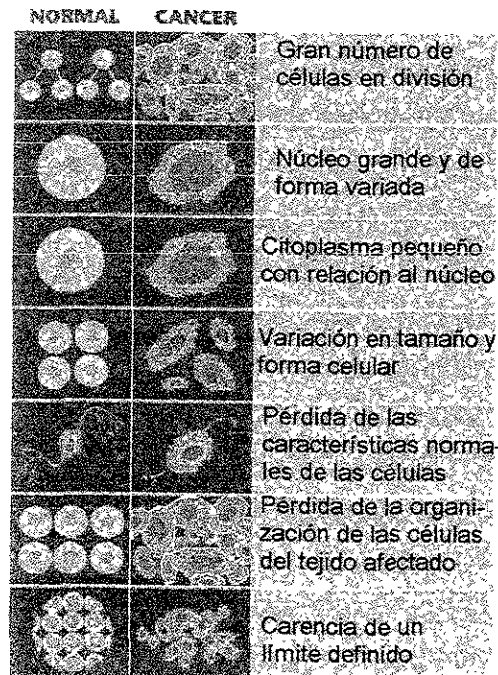


Figura 8.1. Apariencia microscópica de células normales y cancerosas. Tomada de la referencia 16.

### 8.2.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES:

La utilización de estos anticuerpos, combinada con microscopía de fluorescencia, abre la posibilidad de automatizar el diagnóstico y aumentar su confiabilidad. Este diagnóstico puede ser útil en la detección de células neoplásicas en vejiga, mama y colon <sup>131</sup>.

Por ejemplo en el cáncer de mama, los anticuerpos que detectan la expresión en exceso del producto del gen *c-erb-b2* tienen cada vez más utilidad como indicadores pronósticos<sup>12</sup>.

### 8.3. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La clonación e identificación de los genes relacionados con las leucemias y linfomas son claves para comprender los eventos que conducen a la transformación de una célula normal en neoplásica.

El análisis del ADN por medio de la técnica de transferencia Southern, puede detectar rearrreglos grandes en el ADN. El nivel de detección de esta técnica pueden incrementarse usando además la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerarasa).

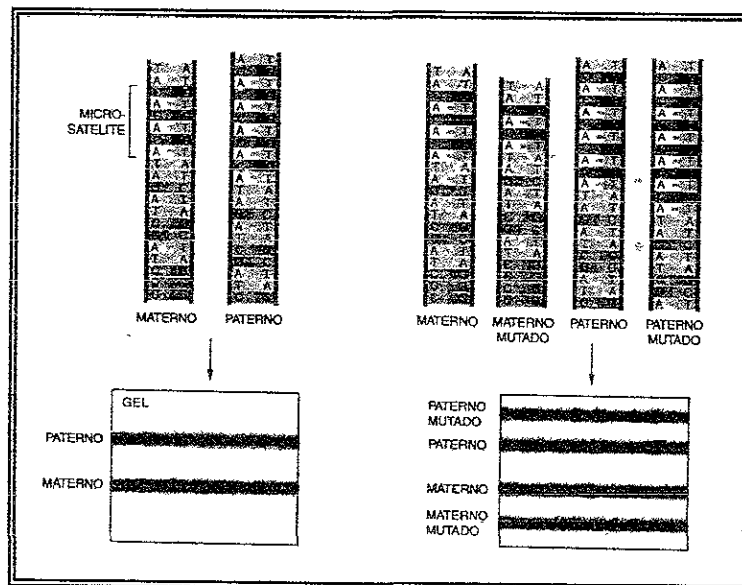
Este diagnóstico puede ser útil en pacientes con leucemia granulocítica crónica y linfoma de Burkitt <sup>132</sup>.

Un ejemplo de la aplicación del diagnóstico molecular es el análisis del gen *p53*, que puede ser de gran ayuda para detectar los patrones de mutación en este gen, en varias poblaciones con alto riesgo de cáncer de mama, ya que las mutaciones difieren

significativamente dependiendo de si la causa es hereditaria o debida a procesos mutagénicos endógenos<sup>133</sup>.

Otro ejemplo del diagnóstico molecular es el estudio de los microsatélites de ADN (secuencias repetitivas de las bases de ADN, en diversa combinación) que ofrecen una nueva alternativa para la detección precoz del cáncer ya que la tasa de expansión o de contracción de los microsatélites en las células, se dispara en ciertas formas tumorales. Con dicho enfoque, se descubre ahora una célula cancerosa entre 500 normales. La alteración en la longitud de los microsatélites del ADN en este caso, parece deberse a mutaciones en el gen que codifica para una enzima que regula la longitud de los microsatélites durante la replicación.

Se cree que a medida que los clínicos adquieran experiencia en estos patrones, existirá un diagnóstico oportuno y con datos más fiables del tipo de cáncer en razón del patrón del microsatélite de ADN<sup>134</sup> (ver figura 8.2).



**Figura 8.2.** Prueba para la detección del cáncer, que descubre los cambios de longitud del microsatélite. Las células cancerosas pueden detectarse porque sus microsatélites se han alargado o acortado y dan más de dos bandas en un gel. Dibujo tomado de la referencia 134.

## 9. TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para el paciente con cáncer dependen de la etapa en la que se encuentre el tumor, ya sea que éste se haya extendido y hasta dónde. Estas opciones de tratamiento incluyen la cirugía, la radiación, quimioterapia, terapia hormonal e inmunoterapia y terapias alternativas y complementarias.

El desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer aún es un proceso empírico: Se comprueba la toxicidad de un compuesto interesante en líneas celulares normales y cancerosas, luego en animales y por último en ensayos clínicos<sup>148</sup>.

*El éxito de cualquier sustancia quimioterapéutica varía considerablemente de un tipo de cáncer a otro, no hay manera de seleccionar un medicamento específico contra el cáncer que incida sobre un defecto en particular de un tipo de tumor concreto.*

Una razón por la que ha sido tan difícil desarrollar medicamentos contra esta enfermedad es que cada tipo de cáncer tiene una combinación única de defectos genéticos.

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) es un término genérico de la variedad de estrategias que las células tumorales desarrollan para evadir los efectos citotóxicos de los fármacos anticancerosos y se caracteriza por una disminución de la sensibilidad celular, no solo al o a los fármacos empleados en quimioterapia sino también a los fármacos de amplio espectro.

Esta resistencia es uno de los principales obstáculos para el tratamiento de tumores y puede presentarse debido de los cambios estructurales o funcionales en la

membrana plasmática o dentro de los compartimientos celulares citoplasmáticos o bien en el núcleo.

Los mecanismos moleculares de resistencia a fármacos incluyen a las modificaciones en la detoxificación y en la ruta de reparación del ADN, cambios en los sitios celulares de secuestro de fármacos, disminución en la susceptibilidad a la apoptosis, disminución en la afinidad fármaco-blanco, síntesis de inhibidores específicos del fármaco dentro de las células, acelerada remoción de la secreción de fármacos. Cualquiera o todas estas funciones varían en diferentes tumores.

Se han caracterizado numerosas proteínas que aumentan o disminuyen su expresión o su actividad, en líneas celulares tumorales resistentes a múltiples fármacos, estas proteínas incluyen a la P-glicoproteína (Pgp), a la proteína asociada a MDR, (MRP); la glutatión S-transferasa, proteína quinasa C, ADN topoisomerasa II y la ATPasa de protones<sup>135</sup>.

## **9.1. CIRUGÍA**

La cirugía y la radioterapia pueden ser eficaces cuando el tumor no ha logrado metástasis durante el curso del tratamiento.

Un diagnóstico temprano podría conducir a un aumento en el índice de curación de pacientes con el tratamiento local. No obstante, en los casos restantes, la micrometástasis temprana es una característica del neoplasma, que para tratarse requiere de un método sistémico como el logrado con la quimioterapia combinada con cirugía y/o radiación.

cancerosas remanentes y sensibilizarlas o bien, para ayudar a destruir el cáncer si se ha diseminado.

La quimioterapia proporciona un tratamiento paliativo más que curativo para muchas otras formas de cáncer diseminado. La paliación efectiva resulta en una eliminación temporal de los síntomas y signos del cáncer y la prolongación de la vida útil<sup>136</sup>.

Algunos agentes quimioterapéuticos utilizados, que se encuentran actualmente en el mercado se mencionan enseguida<sup>111</sup>.

#### **Agentes específicos del ciclo celular:**

Antimetabolitos: antibióticos peptídicos, alcaloides de la podofilina, alcaloides de la Vinca.

Estos agentes ejercen su acción sobre las células que atraviesan el ciclo celular y han probado ser eficaces en neoplasias hematológicas y otros tumores en los cuales, una proporción relativamente grande de células está en proliferación o se encuentran en etapa de desarrollo. Son útiles contra leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y mielomonocítica, carcinoma de pulmón, carcinomas de cabeza y cuello y tumor de Wilms.

#### **Agentes no específicos del ciclo celular**

Ejemplos de estos son los agentes alquilantes. Muchos de estos agentes se unen al ADN y lo dañan, de esta manera pueden esterilizar a las células tumorales, ya sea que se encuentren en el ciclo o en G<sub>0</sub>.

Los agentes alquilantes son útiles para tratar la leucemia mielógena crónica, el mieloma múltiple y carcinoma de cuello uterino.

radiación en las que se siembran implantes. Existe, además, la radiación en combinación con la inmunoterapia donde se usan anticuerpos monoclonales, péptidos y linfocitos citotóxicos que portan radionúcleos con el fin de hacer una deposición selectiva de la radiación, evitando dañar los tejidos sanos<sup>138</sup>.

El uso de radiación con partículas subatómicas (neutrones, iones y piones) a gran velocidad para tratar cánceres localizados está en investigación. A este tipo de radiación se le llama transferencia de energía lineal elevada (LET).

Se estudian también fármacos que sensibilizan a la célula a la radiación así como fármacos radioprotectores que protegen a las células sanas durante la radiación.

### **9.3. QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia es el tratamiento contra el cáncer que utiliza fármacos para poder destruir las células afectadas, aunque las sanas, especialmente aquellas que se dividen rápidamente, puedan también ser destruidas.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que separados, dos o más son administrados al mismo tiempo, en la llamada quimioterapia de combinación.

La quimioterapia puede ser curativa en algunos neoplasmas que han sufrido diseminación microscópica. Estos incluyen cáncer testicular, linfoma difuso de células alargadas, enfermedad de Hodgkin y coriocarcinoma así como tumores infantiles que incluyen la leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma embrional.

El uso de quimioterapia junto con cirugía puede aumentar el índice de curación en el cáncer de mama en etapa relativamente temprana y en el sarcoma osteogénico.

Frecuentemente, la quimioterapia se usa en combinación con cirugía, radiación y/o inmunoterapia, para disminuir el tumor, para ayudar a destruir las células



cánceres de próstata, piel, lengua, laringe, cerebro, mama y cervicouterino, también se ha usado para tratar leucemias y linfomas.

Otra técnica para liberar radiación es poner implantes radioactivos directamente en un tumor o cavidad corporal, llamada radioterapia interna. En esta, la dosis de radiación se concentra en una pequeña área y se utiliza para tratar cánceres de lengua, útero y cérvix<sup>130</sup>.

Los tumores sólidos son hipóxicos, limitados en nutrientes y expuestos a un ambiente muy ácido, que conduce a la generación de cambios microambientales. La hipoxia y el pH ácido se han identificado como factores involucrados en la resistencia a la radioterapia y a la quimioterapia en muchas células tumorales. Una estrategia para combatir estas células es mediante el cambio del metabolismo de no oxidativo a oxidativo aumentado así su sensibilidad a la radioterapia<sup>23</sup>.

Otro tipo de terapia de radiación, es la que utiliza el láser para destruir células cancerosas y para aliviar los síntomas como el sangrado o la obstrucción, especialmente cuando el cáncer no responde a otros tratamientos. Otras aplicaciones del láser son en terapia fotodinámica y en la termoterapia.

La terapia fotodinámica es una terapia bimodal, que consta de dos componentes: fotosensibilización química e irradiación, que individualmente no son tóxicos, pero en combinación son tumorocidas. El tratamiento consiste en una administración selectiva de químicos fotosensibles basados en porfirinas, en el tumor, seguido por la irradiación proveniente de un láser. Esta combinación provoca una fotoactivación que conduce a un daño oxidativo para una variedad de blancos celulares y a una subsiguiente muerte celular que resulta en una disminución del tumor.

El *National Cancer Institute* (NCI) y otras instituciones apoyan los tratamientos clínicos para evaluar el uso de la terapia fotodinámica en varios tipos de cánceres<sup>137</sup>.

La falta de selectividad de la radiación ha llevado al uso de imágenes por computadora en tercera dimensión y nuevas técnicas de liberación parecidas a la

Una variante de cirugía usada para retirar un tumor localizado es la llamada criocirugía o crioterapia, en la que se usa el frío extremo para destruir a las células cancerosas. El procedimiento consiste en aplicar nitrógeno líquido (-196°C) directamente sobre las células cancerosas, en sesiones de congelamiento y descongelamiento.

Este tratamiento se ha usado en tumores externos, tal como el de retinoblastoma, cáncer de piel en etapa temprana y condiciones precancerosas de neoplasia intraepitelial cervical, pero recientemente se ha empezado a usar contra tumores internos incluyendo el de hígado y el de próstata y está en estudio su efectividad en tumores de hueso, de cerebro y médula espinal. Aunque los resultados del tratamiento por criocirugía son alentadores, los investigadores no tienen aún conclusiones sólidas de su efectividad a largo plazo<sup>136</sup>.

Una nueva técnica quirúrgica es el mapeado linfático, en el cual surge el uso de tinciones y marcadores radiactivos que ayudan a hacer más selectiva la remoción de nódulos cancerosos.

## **9.2. RADIOTERAPIA**

La radioterapia es un tratamiento para el cáncer en el que se utiliza radiación ionizante. La radiación deposita energía que destruye las células del área afectada, sin embargo no es un método selectivo, ya que la radiación daña tanto a células cancerosas como a sanas.

El tipo de radiación usada comúnmente involucra fotones de rayos X y rayos  $\gamma$ . Este tipo de tratamiento puede usarse para tratar tumores sólidos localizados como

### **Anticancerosos diversos**

Amsacrina, asparaginasa, hidroxiaurea, mitotano, mitoxantrona, quinacrina. Como ejemplo de modo de acción, la amsacrina se intercala entre los pares de bases en el ADN, distorsiona la doble hélice y produce rompimientos en las cadenas sencillas y dobles en el ADN, provocando entrecruzamientos entre el ADN y proteínas.

La amsacrina tiene actividad importante contra la leucemia mielógena aguda refractaria a la antraciclina y al citarabina, carcinomas ováricos avanzados y linfomas

156

Algunos fármacos quimioterapéuticos que se encuentran aún en estudio, se presentan a continuación.

Actualmente se estudian agentes capaces de bloquear el proceso angiogénico y son llamados factores anti-angiogénesis, tales como la endostatina, angiostatina, y TNP470, que fueron probados por G. Bergers (USA) en ratones con cáncer y mostraron una actividad específica y la prolongación del tiempo de vida de los animales<sup>139</sup>.

Otros fármacos en investigación son los factores antimetastásicos que pueden mantener a las células cancerosas confinadas en un sitio<sup>19</sup>.

La edelfosina es un éter fosfolípido que fue sintetizado a finales de los años 60 en el instituto M. Planck de Friburgo. En 1992, F. Mollinedo observó que al agregarla a células leucémicas mieloides, el ADN de estas se fragmentaba tal como en la apoptosis<sup>140</sup>. Al parecer la edelfosina actúa sobre una diana presente en las células leucémicas, que no existe en las sanas; si se logra identificar esa diana se podrían entender las bases moleculares de la acción selectiva de este compuesto y de esta manera identificar también otras dianas que hicieran posible desarrollar una nueva

generación de fármacos antitumorales que no tuvieran los graves efectos secundarios de la quimioterapia.

Otra idea es sintetizar compuestos que reactiven mutantes de P53 para que puedan provocar la muerte de las células que los contienen. Esta estrategia fue, desarrollada por la empresa suiza Hoffmann LaRoche<sup>9</sup>.

#### **9.4 TERAPIA HORMONAL**

Muchos cánceres procedentes de tejidos como la mama, próstata, el endometrio y la tiroides son sensibles a la acción hormonal. El tratamiento hormonal consiste en la administración de diferentes hormonas o antihormonas o en la anulación de la hormona estimulante correspondiente. Algunos se mencionan a continuación: andrógenos, antiandrógenos, estrógenos, antiestrógenos, progestinas, adreno-corticosteroides, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, inhibidores de la aromatasa, inhibidor de hormona peptídica<sup>11</sup>.

#### **9.5. INMUNOTERAPIA**

Este tipo de tratamiento, emplea al sistema inmune, por lo que también se le ha llamado inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica.

Algunos anticuerpos, citocinas y otras sustancias del sistema inmune son producidas en el laboratorio y usadas para combatir el cáncer, estas sustancias se llaman modificadores de la respuesta biológica (BRMs), y funcionan alterando la interacción entre el sistema inmunológico y las células cancerosas, para estimular, dirigir o reinstaurar la habilidad del organismo para hacer frente a la enfermedad.

Los BRMs incluyen interferones, interleucinas, factores estimuladores de colonias(CSF), anticuerpos monoclonales y vacunas<sup>136</sup>.

Las terapias biológicas pueden usarse para detener, controlar o suprimir los procesos que permiten el crecimiento del cáncer; hacer a las células más reconocibles y por lo mismo más susceptibles al sistema inmune; estimular a las células asesinas tal como células T, células NK y macrófagos; incrementar la habilidad del organismo para reparar o reemplazar las células normales dañadas y prevenir la diseminación de células cancerosas.

Los anticuerpos monoclonales, pueden usarse en el tratamiento del cáncer por diferentes vías:

- Aumentando la respuesta inmune del paciente, por medio de la activación de células T.

- Interfiriendo en la replicación de células cancerosas mediante el bloqueo de los factores de crecimiento.

- Uniéndolos a fármacos anticancerígenos, radioisótopos y a otros modificadores de la respuesta biológica o a toxinas, para que estos actúen directamente sobre el tumor<sup>136</sup>.

Los investigadores han creado anticuerpos monoclonales (MOABs) específicos para antígenos encontrados en la superficie de células cancerosas.

El Rituxan-R (rituximab) y herceptina-R (trastuzumab) son dos anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA. El Rituxan es usado en el tratamiento del linfoma de células B de no-Hodgkin, cuando no ha respondido a la quimioterapia. La herceptina se usa en el tratamiento de cáncer de mama metastásico en pacientes con tumores que producen una cantidad excesiva de la proteína HER-2.

La FDA ha aprobado el uso de interferón alfa para el tratamiento de cánceres como leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mieloide crónica y sarcoma de Kaposi y el uso de IL-2 para el tratamiento de cánceres de riñón y melanoma metastásicos.

Las vacunas son otra opción de BRMs, en el tratamiento contra el cáncer.

Este tipo de vacunas, pueden producirse a partir de células tumorales completas o bien de solo los antígenos. Su función es fomentar el reconocimiento de células cancerosas por parte del sistema inmune. Este tratamiento se ha estudiado en muchos tipos de cáncer, incluyendo melanoma, linfomas y cáncer de riñón, mama, ovario, próstata, colon y recto<sup>19</sup>.

## **9.6. TERAPIA GÉNICA**

En el compartimiento nuclear, una meta importante es la regulación artificial de la expresión génica. Sería posible activar o desactivar genes mediante el uso de "fármacos informativos" que incorporen secuencias de ADN o ARN para permitir el reconocimiento de genes definidos, lo que dirige una activación o bloqueo específico de la transcripción o la traducción.

La corrección de genes eliminados durante la evolución de un tumor es una perspectiva atrayente y en la actualidad se están investigando sistemas de vectores vírales ideados específicamente para tornar los tumores susceptibles a las drogas citotóxicas.

Así, una aplicación de la terapia génica es aquella en la que se dirigen, hacia las células cancerosas, virus modificados que lleven la secuencia de ADN para genes supresores de tumores que no estén mutados o bien, material genético que al integrarse a las células cancerosas, dispara la producción de citocinas o de proteínas en la superficie de la célula afectada ayudando a activar la respuesta inmune. Este tipo

de terapia tiene múltiples blancos, incluyendo cánceres de mama, ovario y tumores de pulmón de tamaño pequeño<sup>141</sup>.

Un ejemplo de esta técnica es la reintroducción del gen *p53* en su forma silvestre en los tumores en los cuales la proteína P53 está alterada. J. Roth y sus colaboradores del *Cancer Center Houston* probaron esta vía sobre nueve pacientes padeciendo de un cáncer de pulmón. La reintroducción del gen *p53*, llevó al retroceso del tumor en tres pacientes y a una estabilización en otros tres; sin embargo, aún quedan varios problemas científicos y técnicos por resolver, antes de aplicar este tratamiento de manera sistemática<sup>9</sup>.

Otra aplicación es la transducción de células tumorales con genes que codifiquen para moléculas inmunoestimuladoras, como la proteína B7 que media interacciones entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T.

En modelos animales se ha demostrado que la extirpación de células tumorales seguida por la transducción de B7 y la reimplantación de las mismas, anula la tolerancia anormal al tumor y favorece la inmunidad contra las células transducidas, el animal también puede desarrollar inmunidad contra las células del tumor original y destruirlas<sup>12</sup>.

La terapia génica tiene muchas variaciones y todas han sido ideadas para hacer que el tumor sea más visible al sistema inmunitario o bien para hacer al tumor más sensible a otros tratamientos como la quimioterapia.

La eficacia de la eliminación inmunológica siempre será mayor que la de los métodos quimioterapéuticos y es probable se convierta en una importante forma de tratamiento contra el cáncer en el futuro<sup>12</sup>.

## 9.7. TERAPIAS ALTERNATIVAS Y COMPLEMENTARIAS

Una terapia alternativa es el uso de terapia no demostrada en lugar de una terapia estándar. Algunas terapias alternativas tienen efectos secundarios que pueden ser peligrosos, e incluso fatales. Por otra parte, la terapia complementaria se refiere a aquella que se utiliza junto con la terapia estándar. Algunas terapias complementarias pueden ayudar a aliviar ciertos síntomas, los efectos secundarios de la terapia estándar contra el cáncer o aumentar la sensación de bienestar<sup>11</sup>.

## 9.8. OTROS POSIBLES TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER

C. Svanborg y su equipo de colaboradores en un laboratorio de Suecia descubrieron que la proteína alfa lactoalbúmina humana, que normalmente participa en la producción de lactosa, puede también inducir la apoptosis en células cancerosas mediante su desdoblamiento parcial en un medio ácido, convirtiéndose en HAMLET, ( $\alpha$ -lactoalbúmina humana letal contra tumores). Actualmente es posible producir a HAMLET mediante ingeniería genética y se han obtenido resultados exitosos en los ensayos sobre ratones ya que funciona sobre varios tipos de cáncer, sin efectos secundarios<sup>138</sup>.

La estrategia seguida por Novartis es la siguiente: sus investigadores se enfocaron en la obtención de inhibidores de la interacción entre P53 y el equivalente humano de la proteína murina MDM2, llamado HDM2. Gracias a este bloqueo, impedirían que la HDM2 estimule la degradación de p53, inhibiendo así, sus propiedades de factor de transcripción, P53 estaría entonces lista para inducir la muerte de las células cancerosas<sup>9</sup>.



Una estrategia alternativa de tratamiento es la activación directa de las caspasas. Una posibilidad involucra la activación de los complejos receptores de muerte que están directamente vinculados al iniciador de caspasas. Debido a que estos receptores también se expresan en células normales, el principal cambio para esta estrategia es activarlos selectivamente en las células cancerosas<sup>142</sup>.

Las investigaciones sobre estos tipos de tratamiento continúan, con el fin de conocer más acerca de su funcionamiento y de la manera en que pueden aplicarse en la terapia.

## 10. PREVENCIÓN

Existen dos tipos de prevención para disminuir el riesgo de cáncer; los que se enfocan en las actividades diarias como hacer ejercicio, tener una dieta balanceada, evitar el cigarro y el alcohol y vivir en un ambiente sano y los tratamientos con agentes tales como medicamentos, vitaminas, minerales o suplementos alimenticios.

El *National Research Council Panel* fue el primer cuerpo oficial que sugirió que el riesgo de cáncer puede reducirse por cambios en la dieta<sup>143</sup>. Enseguida se mencionan las medidas sugeridas por este organismo.

Reducción de grasas debida a la relación grasa-cáncer, especialmente en colon, mama y próstata. Actualmente muchos investigadores creen que las grasas dietéticas poliinsaturadas actúan como promotores de carcinogénesis.

Minimizar el consumo de sal y comidas ahumadas, ya estas que se asocian frecuentemente con cáncer en estómago y esófago.

Evitar el alcohol y cigarro, relacionados con cáncer en los tractos respiratorio y gastrointestinal.

Una ingesta elevada de proteínas puede asociarse con un incremento en el riesgo de cáncer en mama, páncreas, próstata, riñón e intestino grueso.

El consumo excesivo de carbohidratos como azúcar, papas y almidón, aumenta el riesgo de cáncer en páncreas, hígado y gástrico-esofágico.

La ingesta de fibras como celulosa, lignina, gomas y pectina protegen contra el cáncer en colon y recto, lo cual podría atribuirse a que añaden volumen y diluyen la

concentración de carcinógenos potenciales en las heces, acelerando su paso a través del intestino, sin embargo, no hay evidencias para probar su efecto protector.

Incluir en la dieta diaria cereales, frutas y vegetales especialmente con vitamina C, y  $\beta$ -caroteno (convertido en el cuerpo a vitamina A), cítricos, vegetales verdes y amarillos, crucíferas, y selenio.

Consumir alimentos que contenga vitaminas E y C, las cuales inhiben la formación de nitrosaminas carcinogénicas.

La deficiencia de hierro en la dieta, se ha asociado con el cáncer del tracto digestivo superior y tal vez con el gástrico.

Así también, tanto el exceso como la deficiencia de yodo pueden asociarse con cáncer en tiroides.

Por otra parte, el consumo del vino es benéfico, ya que contiene una sustancia anticancerígena llamada resveratrol, se ha demostrado que esta sustancia bloquea las tres primeras fases de la carcinogénesis; inhibe la formación de radicales libres, protege eficazmente contra los agentes mutágenos y estimula a las enzimas capaces de neutralizar los oncogenes. El resveratrol frena igualmente la proliferación de células cancerígenas en un cultivo de tejido mamario de ratones y su administración, limita significativamente la aparición de tumores malignos en ratones predispuestos a contraer cáncer de piel<sup>144</sup>.

En cuanto al control sobre los factores ambientales, este incluye la eliminación de productos carcinógenos en el lugar de trabajo y el hogar.

Se recomiendan también medidas preventivas, como el uso de cremas o pantallas protectoras frente a la acción potencialmente nociva de los rayos ultravioletas solares.

## 11. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Es patente la importancia de las diferentes vías de señalización que compiten para que la célula tome decisiones a lo largo de su ciclo de vida.

La neoplasia, finalmente es el resultado de la decisión de una célula a proliferar, cuando ha integrado todas las señales, que este caso, están aumentadas y no tienen las restricciones de una célula sana.

A medida que se conozcan los detalles patogénicos moleculares de las neoplasias seguramente la detección y el diagnóstico se tornaran más eficaces y de esta manera aumentara la proporción de cánceres detectados de manera precoz, para lograr un tratamiento más exitoso y aumentar el tiempo y calidad de vida del paciente.

Aunque las técnicas de detección y tratamiento del cáncer usadas actualmente tienen serias limitaciones, la rapidez con que aumentan nuestros conocimientos sobre la genética molecular del cáncer ha llevado a una nueva fase en la elaboración de fármacos ideados para contrarrestar selectivamente los procesos proliferativos anormales.

De hecho, con la investigación del genoma humano se abre la posibilidad de disponer de más herramientas moleculares para el diagnóstico de enfermedades genéticas incluyendo al cáncer.

Gracias a la investigación genómica se empiezan a diseñar nuevas generaciones de fármacos; los estudios para detectar las mutaciones que predisponen al cáncer podrían ser una solución a largo plazo y se haría hincapié en particular en los individuos con varios parientes afectados por esta enfermedad. Las personas portadoras de mutaciones predisponentes definidas, serían los objetivos específicos de

la detección precoz, la profilaxis y la administración de agentes que prevengan el cáncer.

El aislamiento y el análisis bioquímico y molecular de los productos génicos susceptibles de cáncer tienen amplias aplicaciones como son:

- a) El manejo clínico de las familias con cáncer, que proporciona una vía para identificar los genes predisponentes y de ese modo mejorar nuestros conocimientos sobre los fenómenos de la carcinogénesis.
- b) El estudio del cáncer a escala molecular, para tener una noción a cerca de los procesos que controlan el crecimiento y desarrollo normales.

Moléculas como las proteínas oncosupresoras, los factores de transcripción, las moléculas que participan en la transducción de señales, los factores de crecimiento y sus receptores son algunos de los objetivos prometedores para una lógica concepción de fármacos.

## 12. REFERENCIAS

1. Guzmán R. J., Ferro F. G. Ciencia y Desarrollo. 1999, 145, 9-15.
2. Benítez B. L. Cáncer: el gran reto del siglo. La Jornada, 28 de Febrero del 2000.
3. Registro histopatológico de neoplasias en México, 1997.
4. Elefanty A. *Frontiers in Molecular Biology* No. 19, 2a edición, 1998, (Recopilado del libro *Oncogenes and Tumour suppressor Trends in Biochemical Sciences*. Oxford Science Publications.
5. Benitez B. L. and Villa T. S. *Archives of Medical Research*. 1995, 26, Suppl., S153-S156.
6. Hakomori, S. and Murakami, W. T. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1968, 59, 254-261.
7. Franks L M. *Tumor Supresor Genes. The cell cycle and cancer. Cancer surveys*. Vol.12. Publish for the Imperial Cancer Research Fund.
8. Bonadonna G., Robustelli G. *Manual de oncología médica*. 1983, Masson, S. A.
9. Chène P, *La Recherche*, 1999,323, 46-50.
10. Nuclear proceses and oncogenes. *Squibb Cancer symposia*. Bristol-Meyers, Academic Press, USA 1992.
11. La Red Mexicana de Biomedicina Molecular (RMBM) <http://www.rmbm.com.mx/lared.htm>.
12. Cox M. T., Sinclair J. *Biología molecular en medicina*. Editorial médica Panamericana. España, 1998.
13. *Familial cancer genes*. <http://cancernet.nci.nih.gov/genetics/familia/cancers.html>.
14. Lewis B. *Genes* VI. 6ª edición, Oxford 1997
15. Liotta L. A, Steeg P. S, Stetler-Stevenson W. G. *Cell* 1991, 64, 327-336.
16. Folletos del NCI (*National Cancer Institute*) NCI.<http://www.nci.nih.gov>.
17. Millauer B., Wizigmann-Voos S., Schnürch H., Martinez R., Moller N. P. H., Risau W., Ullrich A. *Cell* 1993, 72, 835-846.
18. Dickson R. B. and Lippman M. E. *Endocrine Reviews*. 1995, Vol. 16, no. 5, 559-578.
19. Wallis C. *Time*. 1998, Mayo 18, 22-24.
20. Vaupel P., Kallinowski F., and Okunieff P. *Cancer Research*. 1989, 49, 6449-6465.
21. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D. *Biología molecular de la célula*. 3ª edición, Omega S.A. 1996.
22. Argilés J.M, López-Soriano F.J.. *Medical Hypotheses*. 1998, 51, 411-415.
23. Rodriguez-E.S. and Moreno S. R. *Archives of Medical Research*. 1998, 29, No. 1, 1-12.
24. Greenhouse, W. V. and Lehninger, A. L. *Cancer Res*. 1997, 37, 4173-4181.
25. Baggetto L.G. and Testa P. R. *Archives of Biochemistry and biophysics* 1990. Vol 283, No.2, 241-248.
26. Baggetto LG. *Biochimie*. 1992, 74, 959.
27. Baggetto L. G. and Lehninger A. L. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987, Vol. 262, No. 20, 9535-9541.
28. Lazo A, Sols A. *Biochem J*. 1980,190, 705.
29. Molina M, Segura J. A, Aledo J. C, Medina M. A, Núñez de Castro I., Márquez J. *Biochem J*; 1995, 308, 629.
30. Lazo PA. *Eur J. Biochem*. 1981, 117, 19.
31. Christopher K. Mathews, K.E. Van Holde. *Bioquímica*. McGraw- Hill interamericana. 2ª edición, España. 1996.
32. Parlo R. A, Coleman P. S. *Biochim Biophys Acta*. 1986, 886, 169.
33. Briscoe D. A, Fiskum G, Holleran A L, Kelleher J K. *Mol Cell Biochem*. 1994; 136, 131.
34. Dietzen D. J, Davis E. J. *Arch Biochem Biophys*. 1994; 309, 341.

35. Pukel C. S., Lloyd K. O., Trabassos L. R., Dippold W. G., Oettgen H. F. and Old L.J. *J. Exp. Med.* 1982, 155, 1133-1147.
36. Nudelman E., Kannagi R., Hakomori S., Parsons M., Lipinski M., Wiels J., Fellous M. and Tursz T. *Science*. 1983, 220, 509-511.
37. Magnani J. L., Brockhaus M., Smith D. F., Ginsburg V., Blaszczyk M., Mitchell K.F., Steplewski Z. and Koprowski H. *Science*. 1981, 12, 55-56.
38. Hakomori S., Nudelman E., Levery S. B. and Kannagi R. *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 4672-4680.
39. Kannagi R., Stroup R., Cochran N. A., Urdal D. L. Young W.W. Jr and Hakomori S. *Cancer Res.* 1983, 43, 4997-5005.
40. Urdal D. L. and Hakomori S. *J. Biol. Chem.* 1983, 258, 6869-6874.
41. Hakomori S. *TIBS.* octubre 1984, 453-459.
42. Costelli P, Carbó N, Tessitore L. *J Clin Invest.* 1993, 92, 2783-2789.
43. Klug W. S., Cummings M.R. *Conceptos de genética.* Quinta edición. Prentice Hall. España.
44. Jayadev S., Liu B., Bielawska A. E., Lee J. Y., Nazaire F., Pushkareva M., Obeid L. M. and Hannun Y. A. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 2047-2052.
45. Dbaibo G. S., Pushkareva M. Y., Jayadev S., Schwarz J. K., Horowitz J. M., Obeid L. M. and Hannun Y. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, 92, 1347-1351.
46. Miller J. R, Hocking A. M., Brown J. D. and Moon R. T. *Oncogene.* 1999, 18, 7860-7872.
47. Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, Tong Chuan H, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler K. W and Vogelstein B. *Mol. Cell.* 1997, 1, 3-11.
48. Schneider E, Montemarini M and Wagner P. *Oncogene.* 1998, 17, 2733.
49. Sionov V. R. and Haupt Y. *Oncogene.* 1999, 18, 6145-6157.
50. Wang X. W, Zhan Q, Coursen J. D, Khan M. A, Kontny H. U; Yu L, Hollander C, O'Connor P. M, Fornace Jr A, and Harris C.C. *Proc Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 3706-3711.
51. Peng C.Y, Graves P.R, Thomas R S, Wu Z, Shaw A. S and Piwnicka Worms H. *Science.* 1997, 277, 1501-1505.
52. Brehm A., Kouzarides T. *TIBS.* 1999, 24 abril, 142-145.
53. Avi Ashkenazi and Vishva M. Dixit. *Science.* 1998, 281, 1305.
54. Denhardt T D. *Biochem. J.* 1996, 318, 729.
55. Hidenori I. *Oncogene.* 1999, 18, 6087-6093.
56. Herrero J. A. et al. *J. Virol.* 1995, 69, 2168-2174.
57. Thompson E. B. *Annu. Rev. Physiol.* 1998, 60, 575-560.
58. Shi Yin Foo, P. Nolan Garry. *TIG.* 1999, vol.15, no. 6, 229.
59. Wang C. Y, et al. *Science* 1998, 281, 1680-1683.
60. Kasibhatla S. et al. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 987-992.
61. Schwarz E. M. et al. *Genes Dev.* 1997, 11, 187-197.
62. Bash, J. et. al. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 6526-6536.
63. Dedhar S., Williams B. and Hannigan G. *Trends in Cell Biology.* 1999, 9, 319-323.
64. Bhagwat S. S., Manning M, A., Hoekstra R. M. and Lewis A. *DDT.* 1999, vol. 4, no. 10, 472-479.
65. Rameh E. and Cantley L.C. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 8347-8350.
66. Leever S. J, Vanhaesebroek B. and Waterfield M. D. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1999, 11, 219-225.
67. Shepherd P. R., Withers D. J. and Siddle K. *Biochem. J.,* 1998, 333, 471-490.
68. Pap M. and Cooper G. M. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 19929-19932.
69. Biggs W. H, Meisenhelder J., Hunter T., Cavenee W. K. and Arden K. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7421-7426.
70. Brunet A., Bonni A., Zigmund M.J., Lin M. Z., Juo P., Hu L. S., Anderson M. J., Arden K. C.; Blenis J. and Greenberg M. E. *Cell* 1999, 96, 857-868.
71. Stambolic V., Mak T. W. and Woodgett J. R. *Oncogene.* 1999, No. 18 6094-6103.
72. Maehama T. and Dixon J. E. *J. Biol. Chem.,* 1998, 273, 13375-13378



73. Muller H, Samanta R and Wieschaus E. 1999. *Development*, 126, 557-586.
74. Tetsu O. and Mc Cormick F. *Nature* 1999, 398, 422-426.
75. Van der Heyden M. A., Rook M., B., Hermans M., M., Rijksen G., Boonstra J. Defize L., H., and Destree O. H. *J. Cell Sci.* 1998, 111, 1741-1749.
76. Cavallo R. A., Cox R. T., Moline M. M., Roose J., Polevoy G. A., Clevers H., Peifer M. and Bejsovec A. *Nature*, 1998, 395, 604-608.
77. Sheldahl L. C, Park M., Malbon C. C. and Moon R.T., *Curr. Biol.*, 1999, 9, 695-698..
78. Wang S, Krinks M, Lin K, Luyten FP and Moos Jr M. (1997). *Cell*, 88, 757-766.
79. Hsieh J. C, Kodjabachian L, Rebbert M. L, Rattner A, Smallwood P. M, Samos Ch., Nusse R., Dawid I. and Nathans J. *Nature*. 1999, 398, 431-436.
80. Bouwmeester T., Kim S., Sasai Y., Lu B. and De Robertis E. M. *Nature*. 1996, 382, 595-601.
81. Fedi P., Bafico A., Nieto Soria A., Burgess W. H., Miki T, Bottaro D. P., Kraus M. H. and Aaronson S. A. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19465-19472.
82. Cifone D. M. G., Roncaioli P., De Maria R., Camarda G., Santoni A., et al. *EMBO J.* 1995, 14, 5859-5868.
83. Schütze S., Potthoff K., Machleidt T., Berkovic D., Wiegmann K., et al. *Cell*. 1992, 71, 765-776.
84. Minn A. J., Vélez P., Schendel S. L., Liang H., Muchmore S. W., et al. *Nature* 1997, 385, 353-357.
85. Kolesnick R. N., Krönke M., *Annu. Rev. Physiol.* 1998, 60, 643-665.
86. Lozano J., Berra E., Municio M. M, Díaz-Meco M. T., Domínguez I., Sanz L. and Moscat J. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 19200-19202.
87. Law B. and Rossie S. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12808-12813.
88. Wolff R. A., Dobrowsly R. T., Bielawska A., Obeid L. M. and Hannun Y. A. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 19605-19609.
89. Toshiro Okazaki, Tadakazu Kondo, Toshiyuki Kitano and Masaro Tashima. *Cell. Signal.* 1998, 10, 685-692.
90. Shalini Mathias, Louis A. Peña, and Richard N. Kolesnick. *Biochem J.* 1998, 335, 465-480.
91. Farschon D. M., Couture C., Mustelin T. and Newmeyer D. D. *J. Cell Biol.* 1997, 137, 1117-1125.
92. Wieder, T., Geilen, C.C., Kolter, T., Sadeghlar, F., Sandhoff, K., Brossmer, R., Perry, D., Orfanos, C.E. and Hannun, Y.A (1997) *FEBS Lett.* 411, 260-264.
93. Allouche, M., Bettajeb, A., Vindis, C., Rousse, A., Grignon, C. and Laurent, G. (1997) *Oncogene* 14, 1837-1845.
94. Cuvillier O., Pirianov G., Kleuser B., Vanek P. G., Coso, O. A., Gutkind, J. S. and Spiegel, S. *Nature* 1996, 381, 800-803.
95. Kauffmann-Zeh, A. et al. *Nature* 1997, 385, 544-548.
96. Newbold, R. and Overell, R. (1983) *Nature* 304, 648-651.
97. Chambers A. F. and Tuck A. B. *Crit. Rev. Oncogenesis*. 1993, 4, 95-114.
98. Hueber A. O., Evan G. I. *TIG*. 1998, vol. 14 no 9, 364-367.
99. Evan G. and Littlewood T. *Science*. 1998, 281, 1317.
100. Chung, D. H. et al. *Virchows Arch.* 1998, 433, 113-117.
101. Novak, A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95, 4374-4379.
102. Diehl, J.A. et al. (1998) *Genes Dev.* 12, 3499-3511.
103. Voet D., Voet J. G. *Biochemistry*. John Wiley & Sons, 1990.
104. Tortora J. G, Funke R. B., Case L. C. *Introducción a la microbiología*; 4a edición. Acribia S.A. Zaragoza España.
105. Watson J. D., Hopkins N. H., Roberts J. W., Argetsinger Steitz J., Weiner A. M. *Molecular Biology of the Gene*. Fourth edition. The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc.
106. Roitt I., *Inmunología fundamentos*. 9ª edición, Editorial Médica Panamericana, 1998.

107. Blackburn M., Kellard B. *Chemistry and Industry*. 1986, 22, 770-779.
108. Ames B. N. *Science*. 1983, 221, 1256.
109. Iwao Hirono. *Naturally occurring carcinogens of plant origin. Toxicology, pathology and Biochemistry*. Edit. Elsevier 1987.
110. Marshall Sittig. *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*. Third edition. Volumen 1 y 2. Noyes Publications.
111. Katzung B. G. *Farmacología Básica y Clínica*. Quinta Edición; El Manual Moderno, México.
112. Blackburn M., Kellard B., *Chemistry and Industry*. 1986, 18, 607.
113. Lerner H. J. *Cancer. Treat. Rep.* 1978, 62, 1135-1138.
114. Goodman G. A., W. Rall T., S. Nies A., Taylor P., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eighth edition; Pergamon Press.
115. Lau. A. H., Lam, N. P., Piscitelli S. C., Wilkes L. and Danzinger L. H. *Clin. Pharmacokinet.* 1992, 23, 328-364.
116. 9<sup>th</sup> Report on Carcinogens revised January 2001: <http://ehis.niehs.nih.gov/roc/toc9.html>
117. IARC V.29, 1982.
118. IARC V.4, 1974.
119. Pallava Bagla y Jocelyn Kaiser. *Mundo Científico*. 1997, 178, 328-330.
120. IARC V.14, 1977.
121. Hesketh R. *The oncogene handbook*. Academic. Press. 1994.
122. Darnell J., Lodish H., Baltimore D. *Biología celular y molecular*. 2ª Edición. Omega 1993.
123. Graf T. and Beug H. *Biochim. Biophys. Acta*. 1978, 516, 269-289.
124. Metcalf, D. *Science*. 1985, 229, 16-22.
125. Bishop, J. M. and Varmus, H. E. In *RNA Tumor Viruses, Molecular Biology of Tumor Viruses*, Vol. 2, Supplements and Appendices, Cold Spring Harbor Laboratory, 1985.
126. Müller, R. and Verma, I. M. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 1984, 112, 74-115.
127. Hunter, T. *Trends Biochem. Sci.* 1985, 10, 275-280.
128. Pidder Jansen-Dürr. *TIG*. 1996, 12, 270-275.
129. Flint S.J., Enquist L.W., Krug R.M., Racaniello V.R., Skalka A. M., *Principles of Virology. Molecular Biology, Pathogenesis and Control* ASM Press, 2000.
130. ENCARTA encyclopedia.
131. Millis A. D. and Morris L. *Trends in cell biology*. 1999, 9, 418.
132. Salcedo M., Arana R. M., et al. *Ciencia y Desarrollo*. 1998, no. 141, vol. 24, 21- 27.
133. Hartmann A.; Blaszyk H.; Kovach J. S; Sommer S.S. *TIG* 1997, no. 1, vol. 13, 27-33.
134. Moxon E. R. y Wills C. *Investigación y Ciencia (edición española de Scientific American)*. Marzo de 1999, 68-74.
135. Sanford M. S. *Drug Discovery Today (DDT)*. 1999, no. 1, vol. 4, 32.
136. *Cancer facts and other information therapy:* <http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/therapy.html>
137. Selivanova G. et al., *Nat. Med.* 1997, 3, 632.
138. Radetsky P. *Discover en español*. 1999, No. 7, vol. 3, 349.
139. Berns A. *TIG*. 1999, no. 5, vol. 15, 177.
140. Mollinedo F. *Ciencia & Vida*. 1998, 3, 34.
141. Larcher F., Del Rio M. y Jorcano J. L.; Anderson W. F., Kichler A. y Danos O. *Mundo Científico (La Recherche)*. 1999, 198, 38.
142. Ashkenazi A. and Dixit V. M. *Science*, 1998, 281, 1305.
143. Maugh T. H. *Science*. 1982, 217, 367.
144. Gravel P. *Ciencia & Vida*. 1998, 3, 82.
145. Gulbins E. Bissonnette R, Mahboubi A, Martín S, Mishioka W, et al. *Immunity*. 1995, 2, 341-51.
146. Verheij M, Bose R, Lin XH, Yao B, Jarvis WD, et al. *Nature*. 1996, 380, 75-79.