



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**Biología del Cáncer.**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANA DENTISTA**

*Presenta:*

**Jazmín del Consuelo Kuri Moreno.**

**DIRECTORA.  
Dra. Elba R. Leyva Huerta.**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elba R. Leyva Huerta', written over the printed name of the director.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Gracias a Dios, por permitirme vivir, por darme esta gran bendición y por estar conmigo en cada paso que doy.

Gracias a los profesores que pusieron su empeño para inculcar y compartir sus conocimientos.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme adquirir los conocimientos necesarios y aprovecharlos para ejercer una profesión.

Gracias a la Doctora Elba R. Leyva Huerta, por abrir un espacio en su tiempo y aceptar apoyarme en la revisión y comentarios de este trabajo.

A mi familia:

A quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: AMOR, a quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida por formarme y educarme.

A quienes la ilusión de su vida ha sido convertirme en persona de provecho, a quienes nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo.

A mi papá José Antonio Kuri Abdala.

A mi mamá Ma. Trinidad Moreno Bonet.

A mi hermano José Antonio Kuri Moreno.

Los amo.

A quien me apoyo toda la vida y que ya no está con nosotros pero dejó marcado mi corazón, gracias Humberto Moreno Bonet por tu ejemplo, apoyo y amor incondicional.

Gracias a mi tía Consuelo Moreno Bonet por su apoyo, su cariño y su tiempo. A todos mis tíos, a mis primos, por sus consejos y por estar conmigo.

A Ernesto Tam Obregón, por su apoyo, cariño y comprensión incondicional durante todo este tiempo, gracias por darme tanta alegría.

A Victor Tafoya y Ma. Antonieta Montaña por brindarme su amistad y apoyo.

Gracias a Adriana Tenorio, Alejandra García, Wendy Fonseca por su valiosa e inolvidable amistad, por los tan buenos y malos momentos en la carrera, por su apoyo, sus consejos, por vivir conmigo esta experiencia, gracias por dejarme encontrar en ustedes un tesoro, la amistad.

Por esto y más...Gracias.

## INDICE.

1. Introducción.....	1.
2. Ciclo Celular.....	2.
- Interfase.....	3.
- Mitosis.....	6.
- Proteínas reguladoras del ciclo celular.....	8.
3. Protooncogen.....	12.
- Tipos de protooncogenes.....	13.
- Mutación.....	16.
- Deleción.....	17.
- Translocación.....	19.
- Amplificación.....	21.
- Inclusión viral.....	23.
4. Oncogenes y Antioncogenes.....	24.
- Apoptosis.....	27.
5. Carcinogénesis.....	28.
- Agentes Físicos.....	29.
- Agentes Químicos.....	30.
- Agentes Biológicos.....	32.
6. Alteración del genoma de la célula y del ciclo celular.....	32.
7. Iniciación.....	34.
8. Promoción.....	35.
9. Transformación.....	36.

10. Progresión.....	38.
11. Proliferación.....	39.
12. Invasión.....	39.
- Pérdida de las uniones celulares.....	41.
- Fijación de los componentes de la matriz.....	41.
- Degradación de la matriz extracelular.....	42.
- Emigración de las células tumorales.....	43.
13. Metástasis.....	44.
- Linfática.....	46.
- Hematógena.....	46.
- Cavidades corporales.....	46.
14. Conclusiones.....	47.
15. Referencias bibliográficas.....	48.
16. Glosario.....	51.

# 1. INTRODUCCIÓN.

Este trabajo consiste en una recopilación de la información que pretende describir los mecanismos biológicos compuestos que rigen la división, diferenciación, proliferación y muerte celular involucradas en el desarrollo del cáncer.

El crecimiento de un tejido refleja el equilibrio neto de la proliferación y la diferenciación celular, por una parte, y conduce a la muerte celular, por otra. La velocidad de proliferación se determina por el paso a través del ciclo celular y la interacción de diversos factores de crecimiento con sus receptores correspondientes, cuya función es regulada por la interacción de genes de control del crecimiento. Muchos de los **protooncogenes celulares**, que se han identificado y que desempeñan un papel potencial en la inducción del cáncer, codifican para factores de crecimiento y receptores<sup>1</sup>.

Se ha sugerido que la transformación neoplásica se da por activación o por represión de secuencias específicas de DNA conocida como **genes reguladores del crecimiento o protooncogenes**. La **activación** es un concepto funcional mediante el cual la acción normal de la regulación del crecimiento es derivada a oncogénesis; esta se puede producir por medio de varios mecanismos que son:

- 1.- Mutación de protooncogén.
- 2.- Translocación a una parte activa del genoma, donde influencias reguladoras pueden favorecer la expresión.
- 3.- Inserción de un virus oncogénico en un sitio adyacente.
- 4.- Amplificación de copias múltiples de los protooncogénos.
- 5.- Represión o pérdida de control supresor<sup>2</sup>.

## 2. CICLO CELULAR.

El ciclo vital de una célula es el periodo que va desde la reproducción de una célula hasta la siguiente reproducción<sup>3</sup>, surgiendo una nueva célula cuando esta se divide e inicia un programa de replicación celular que está codificado en el DNA y es ejecutado por proteínas<sup>4</sup>, y finaliza mediante una serie de diferentes acontecimientos físicos, denominados mitosis, que dan lugar a la división de la célula en dos nuevas células hijas.

Que una célula dada crezca y se divida es una decisión muy bien regulada por el organismo, la cual asegura que un individuo adulto reemplace las células desgastadas o produzca más células en respuesta a una nueva necesidad. Sin embargo, en una enfermedad importante y devastadora, como es el cáncer, las células se multiplican aunque el cuerpo no lo necesita. La reproducción, como casi todos los acontecimientos importantes que tienen lugar en la célula, comienza en el núcleo<sup>3</sup>. Dichas células progresan a través de una secuencia de fases, llamadas en conjunto ciclo celular<sup>5</sup>.

Según Murria A y Hunt T, "El ciclo celular es una serie ordenada de procesos que permite a las células crecer, duplicar su material genético, segregarlo en dos juegos de este material duplicado y dividirse para dar origen a dos células hijas"<sup>5</sup>.

Podemos decir entonces, que el ciclo celular es un conjunto ordenado de eventos que culmina con el crecimiento de la célula y la división de dos células hijas, a estas dos etapas que se alternan cíclicamente, se les llama **interfase y división o mitosis**<sup>6,7</sup>.

## - INTERFASE.

La interfase tiene 4 fases: G1, S, G2 y M (Mitosis) y una fase fuera del ciclo denominada G0. En la figura 1 podemos observar las fases del ciclo celular Y a continuación describiremos cada una de ellas:

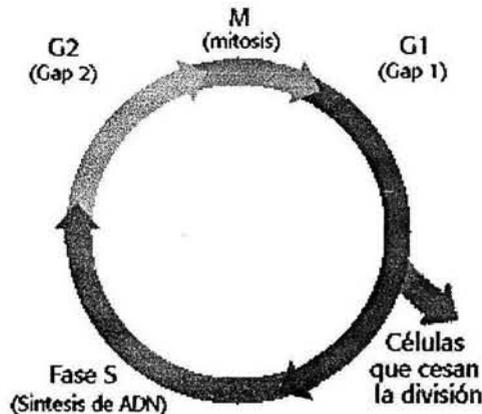


Figura 1. Fases del ciclo celular.

Tomada de:

<http://www.biología.arizona.edu/cell/tutor/mitosis/cell2.html>

### - **Fase G1** (GAP 1 ó intervalo 1):

Llamada primera fase de crecimiento; esta se inicia con una célula hija que proviene de la división de la célula madre, es decir, posterior a la mitosis, por lo tanto, podemos decir que comienza a partir de la citocinesis de la división anterior, la célula hija resulta pequeña y posee un bajo contenido de ATP resultante del gasto experimentado en el ciclo anterior. Dentro de esta fase, la célula aumenta de tamaño, se sintetiza nuevo material citoplásmico, sobre todo proteínas y ARN<sup>6,7,8</sup>.

En este periodo las células son susceptibles a estímulos que activan o bloquean la proliferación celular que determinan si la célula se divide o no. Una vez que la célula ha sido estimulada pasa a un punto crítico de la fase G1 denominado punto de restricción o "R" (como se observa en la figura 2), cuando se pierde la regulación en este punto de control crítico del ciclo celular, avanza hacia la transformación maligna. Una vez que este punto ha sido sobrepasado el ciclo no puede detenerse y la célula entra a la fase S<sup>5</sup>.

En los vertebrados el punto R está regulado por factores de crecimiento que se unen a los receptores de la superficie celular, produciendo una “cascada” de reacciones destinadas a activar cinasas mitogénicas que migran al núcleo y fosforilan las proteínas. Estas últimas controlan los genes que codifican proteínas implicadas en la división celular (ciclinas, de las que hablaremos mas adelante) que desencadenan la mitosis<sup>9</sup>.

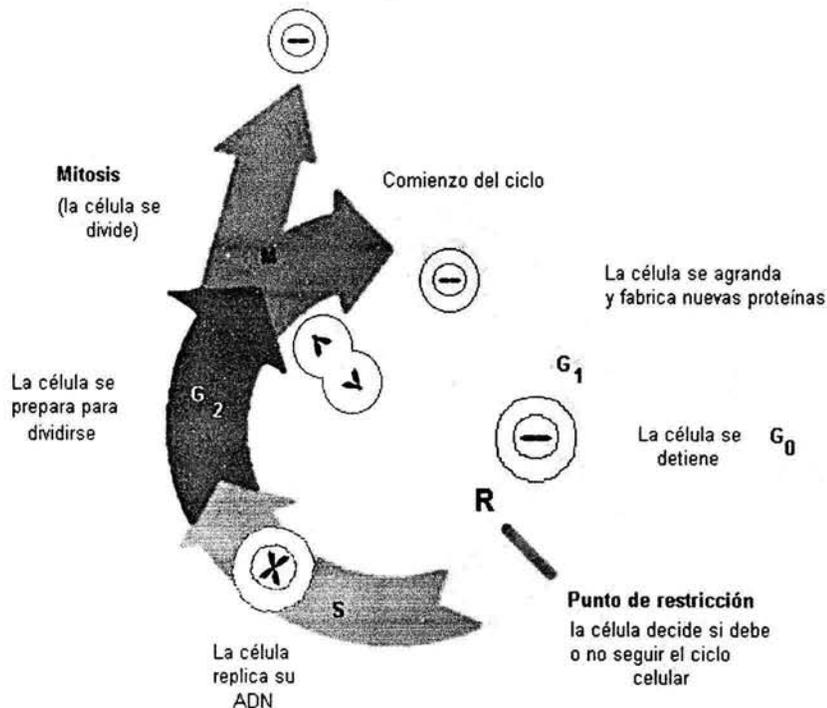


Figura 2. Se muestra el sitio de restricción o “R” de la fase G<sub>1</sub>.

Tomada de: <http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/ciclo.htm#Represión>

- **Fase S** (Síntesis o replicación de ADN):

Inicia cuando la célula adquiere el tamaño suficiente y el ATP necesario. Antes de la mitosis deben generarse dos moléculas idénticas para ser repartidas entre las dos nuevas células hijas, por lo que en esta fase se duplica el material genético o información genética de la célula<sup>5,6,8</sup>, estas réplicas se convierten a su vez en el ADN de dichas células hijas que se formaran durante la mitosis<sup>3</sup>. Cuando se cumplen estas condiciones, la

célula progresa hacia el próximo sitio de control<sup>4</sup>. Una vez replicado el ADN existe otro período antes de que comience la mitosis (G2), durante este período empiezan a producirse los cambios preliminares que conducirán al proceso miótico<sup>3</sup>.

- **Fase G2** (GAP 2 o intervalo 2):

Es el periodo que transcurre entre la duplicación del ADN y el inicio de la mitosis. También se le llama segunda fase del crecimiento, debido a que el proceso de síntesis consume gran cantidad de energía, por lo cual, la célula entra nuevamente en un proceso de crecimiento, multiplica sus orgánulos, sigue sintetizando proteínas y se lleva a cabo la replicación completa y correcta del ADN (como se observa en la figura 3). La energía adquirida durante la fase G2 se utiliza para el proceso de la mitosis o división celular<sup>5,6,8</sup>.

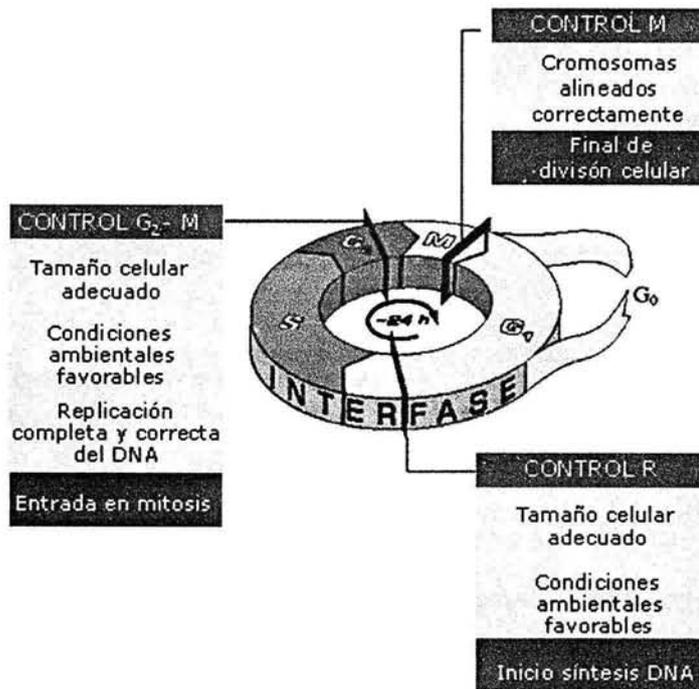


Figura 3. Se muestra que en la fase G<sub>2</sub>, se lleva a cabo la replicación completa y correcta del ADN antes de pasar al proceso de la mitosis.

Tomada de: : <http://www.ciencianet.cl/segunda/04-02.jpg>

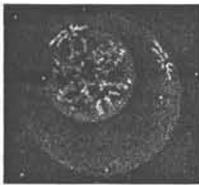
## - MITOSIS.

Es el proceso mediante el cual se divide la célula en dos nuevas células (conservando la información genética) para dar lugar al desarrollo, crecimiento y regeneración. Una vez replicado cada cromosoma para dar lugar a las dos cromátidas se produce automáticamente la mitosis<sup>3,10</sup>.

La mitosis es solo una parte del ciclo celular y se ha separado en varias etapas que son:

### - PROFASE.

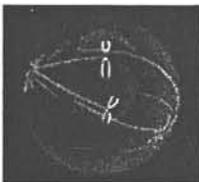
Figura 4.



Que es la primera etapa de la mitosis., la cromatina comienza a condensarse (enrollándose); cada cromosoma está constituido en este momento por 2 cromátidas, que se mantienen unidas por un estrangulamiento que es el centrómero. La membrana nuclear se disuelve, los centriolos se dividen y los pares comienzan a moverse a polos opuestos de la célula y se extienden desde los centrómeros y se forma el huso mitótico<sup>3,11,12</sup>.

### - PROMETAFASE.

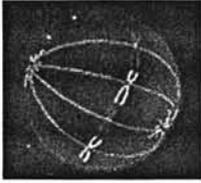
Figura 5.



La membrana nuclear se disgrega, los microtúbulos del aster se unen a las cromátidas por los centrómeros. Las proteínas se adhieren a los centrómeros creando los cinetocoros. Los túbulos tiran entonces de una cromátida de cada pareja hacia uno de los polos de la célula y de su homólogo hacia el polo opuesto<sup>3,11,12</sup>.

## - METAFASE.

Figura 6.



Periodo en el cual los dos ásteres del aparato mitótico se separan aún más. los cromosomas (que a este punto consisten en dos cromátidas mantenidas juntas por el centrómero) alcanzan su máxima condensación y migran al ecuador de la célula donde las fibras del huso se “pegan” a las fibras del cinetocoro<sup>3,11</sup>.

## - ANAFASE.

Figura 7.



En este momento las dos cromátidas de cada cromosoma se separan por el centrómero. Los 46 pares de cromátidas se separan, formando dos juegos independientes de 46 cromosomas hijas. Cada uno de estos juegos es traccionado hacia uno de los ásteres mitóticos a medida que se van separando los dos polos respectivos de la célula en división<sup>3,10</sup>.

## - TELOFASE.

Figura 8.



Posterior a la anafase, los dos juegos de cromosomas hijos se separan por completo, llegan a los polos de sus respectivos husos, la membrana nuclear se reconstruye, los cromosomas se desenrollan y pasan a formar la cromatina, y el nucleolo que desapareció en la profase (se vuelve a constituir). Donde antes había una célula ahora existen dos células pequeñas con la misma información genética y número cromosómico<sup>3,10,12</sup>.

## - CITOCINESIS.

Figura 9.



Es el proceso de separación citoplasmática de las células formadas. En células animales se forma un anillo fibroso compuesto de una proteína llamada actina, alrededor del centro de la célula se contrae pellizcando la célula en dos células hijas. En la citocinesis ocurre la división y la relocalización de los plástidos, Golgi y citoplasma en cada nueva célula. Se reestablece el citoesqueleto<sup>11,12</sup>.

Las figuras 4-9, fueron tomadas de:

<http://www.biología.arizona.edu/cell/tutor/mitosis/cells3.html>

## - PROTEÍNAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR.

Los estudios en las áreas de biología celular, genética, biología del desarrollo, bioquímica y biología molecular, han contribuido a identificar que la maquinaria que controla el ciclo celular está constituida por dos grupos de proteínas nucleares que son:

- La familia de las CDKs, grupo de proteínas cinasas que fosforilan residuos de serina.
- La familia de las ciclinas se unen a las CDKs, lo que da como resultado la activación<sup>5</sup>.

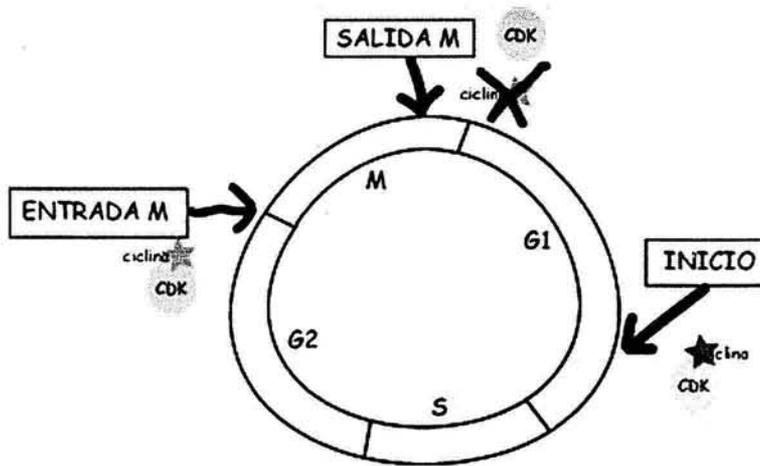


Figura 10.

Estos “engranajes” se asocian entre sí e inician los “movimientos” que llevan a los diferentes estadios del ciclo celular<sup>9</sup>.

Tomada de: <http://www.biopress.net/articulos/articulos0301.htm>

## CICLINAS.

Llamadas así porque alteran fases de síntesis con períodos de degradación<sup>9</sup>. Su concentración en la célula fluctúa de acuerdo con la etapa del ciclo celular, de modo que están presentes en una etapa concreta y desaparecen durante el resto del ciclo.

Existen numerosas ciclinas; las principales en humanos son las ciclinas A, B, D y E<sup>13</sup>.

Las ciclinas se dividen en 2 grupos que son:

### a) CICLINAS DE LA FASE G1 O CICLINAS DE INICIO.

Intervienen regulando el punto de control G1/S. En humanos pertenecen a este grupo las ciclinas del tipo D (D1, D2, D3 y D4) y la ciclina E. Ambas se sintetizan durante la fase G1 y su concentración celular es regulada por transcripción. Debido a su rápida degradación, tienen una vida media corta (unos 25 min para las D). El balance entre síntesis y degradación hace que aparezcan en la célula al final de G1 y desaparezcan durante la fase S o al acabar ésta<sup>13</sup>.

## b) CICLINAS MITÓTICAS O DE LA FASE G<sub>2</sub>.

Son las ciclinas A, B1 y B2, regulan el punto de control G<sub>2</sub>/M. En este caso se sintetizan durante las fases previas a la mitosis (S o G<sub>2</sub>) y se degradan rápida y específicamente durante la mitosis. La ciclina A participa en el control de la replicación del DNA y el inicio de la mitosis. La ciclina B, que sólo participa en la mitosis, se considera la ciclina por antonomasia, pues es la homóloga en mamíferos de la primera ciclina descubierta al comenzar el estudio del control del ciclo celular en los oocitos de la rana *Xenopus laevis*, la que forma parte del factor promotor de la maduración o de la fase M (MPF en inglés)<sup>13</sup>. En la figura 11 podemos observar que el grosor del anillo externo (amarillo) indica la cantidad de cada proteína presente en la célula en cada momento del ciclo celular.

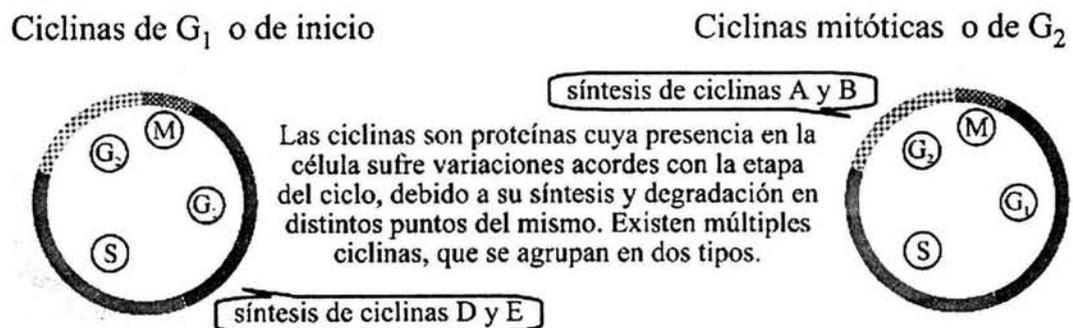


Figura 11. Ciclinas de G<sub>1</sub> y Ciclinas de G<sub>2</sub> en el ciclo celular.

Tomada de: Biología Molecular e Ingeniería Genética., José Luque Cabrera, Ángel Herráez Sánchez.

## PROTEÍNAS **CINASAS** DEPENDIENTES DE CICLINAS (Cdk).

Las cinasas actúan cuando son activadas por las ciclinas fosforilando moléculas cruciales para la división celular<sup>9</sup>.

Constituyen una familia de proteínas con una gran homología de secuencias (superior al 50%), fosforilan residuos de serina y teonina de proteínas

sustrato específicas. Se trata, por tanto, de serina/teonina cinasas. Sin embargo, sólo pueden ejercer esa actividad enzimática cuando están asociadas con una ciclina; por ello, se las llama cinasas dependientes de ciclinas, Cdk o CDK (de cyclin-dependent kinases). De acuerdo con ello, se considera que el complejo activo (Cdk-ciclina) la Cdk es la subunidad catalítica y la ciclina la subunidad reguladora<sup>13</sup>.

Como se observa en la figura 12, la unión de la ciclina permite que la cinasa (Cdk) sea activa y fosforile proteínas sustrato (1,2,3) específicas.

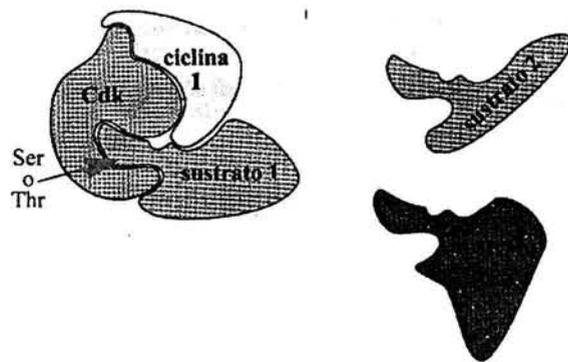


Figura 12.

Una misma cinasa (Cdk) se puede unir a distintas ciclinas (la 2 en lugar de la 1), teniendo entonces actividad para fosforilar distintas proteínas sustrato (4,5,6) como se observa en la figura 13.

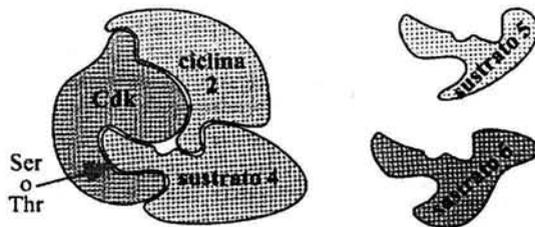


Figura 13.

Las figuras 12 y 13 tomadas de: Biología Molecular e Ingeniería Genética., José Luque Cabrera, Ángel Herráez Sánchez.

Los complejos ciclinas-cdks son de distintas clases dependiendo del punto de control en el que nos encontremos, lo cual determina la especificidad de las proteínas diana sobre las que van a actuar<sup>14</sup>.

A diferencia de las ciclinas, la concentración de las Cdk no varían de forma importante durante el ciclo celular, aunque puede estar regulada por ciertas señales estimuladoras o inhibitoras del crecimiento<sup>13</sup>. En la figura 14 podemos observar que el grosor del anillo externo(amarillo) indica la cantidad o la actividad de las Cdk en la célula en cada momento del ciclo celular.

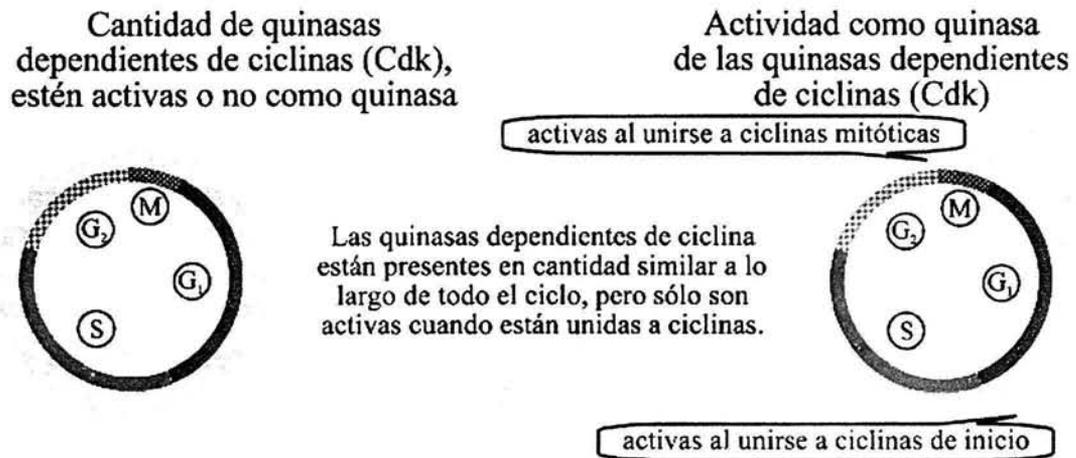


Figura 14. Quinasas presentes en el ciclo celular.

Tomada de: Biología Molecular e Ingeniería Genética., José Luque Cabrera, Ángel Herráez Sánchez.

### 3. PROTOONCOGEN

Los protooncogenes son genes normales con papel fundamental en la división y proliferación celular<sup>15</sup>. Ellos codifican una proteína normal, generalmente relacionada con la proliferación celular o apoptosis, que actúa sólo cuando recibe señales reguladoras específicas<sup>13</sup>.

## - TIPOS DE PROTOONCOGENES:

Los protooncogenes codifican la maquinaria precisa para el control de la mayor parte de los mecanismos que regulan el crecimiento celular, y son capaces de producir proteínas con funciones de:

- **Factores estimuladores del crecimiento celular.** Los factores de crecimiento son proteínas de producción celular que aportan señales que inducen la proliferación o diferenciación celular, siendo elementos esenciales para la multiplicación de las células normales. La mutación oncogénica origina una producción excesiva del factor proteico o una mayor actividad de éste<sup>15,13</sup>. Ejemplo: el protooncogén sis codifica la cadena B del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>13</sup>.
- **Receptores de factores de crecimiento o de hormonas.** Consisten en proteínas codificadas por protooncogenes, presentes en la membrana o dentro de la célula con una clara especificidad para cada factor de crecimiento. Generalmente todo factor de crecimiento tiene su propio receptor, exclusivo y específico. Para el caso de un factor de crecimiento u hormona estimuladores de la proliferación, la forma oncoproteica del receptor puede ser aquella con una conformación que la mantiene activa aunque no se le une al ligando. Si se trata del receptor de un factor u hormona inhibidores del crecimiento, la oncoproteína es aquella que no responde a la unión del ligando. Cada factor de crecimiento tiene su receptor y a través de él genera señales que controlan la expresión de los genes, la proliferación celular, la diferenciación celular y el destino final de la célula<sup>15,13</sup>. Ejemplo: el protooncogén erbB codifica el receptor de membrana para el factor de crecimiento epidérmico (EGF)<sup>13</sup>.

- **Proteínas citoplasmáticas que intervienen en los sistemas de transducción de señales.** La unión del factor de crecimiento y receptor da lugar a un sistema transductor de señales o segundo mensajero, constituido por proteínas citoplasmáticas que normalmente reciben los mensajes de los receptores de los factores de crecimiento localizados en la membrana celular y los transmiten por una gran variedad de vías. Estos transductores de señales pueden actuar también como amplificadores recibiendo una pequeña señal y liberando en respuesta un flujo mucho mayor de señales. Estas proteínas intracelulares, que actúan como segundo mensajero, dan lugar a una serie de reacciones bioquímicas en cascada dentro de la célula hasta llegar a la expresión del gen del núcleo, el cual de nuevo se hace responsable de producción de nuevos factores de crecimiento<sup>15</sup>. La mutación hace que el oncogen exprese una proteína que se mantiene activa sin necesidad de que le llegue la señal. Ejemplo: El protooncogén ras codifica una proteína G monomérica<sup>13</sup>.
- **Factores de transcripción.** Son proteínas que determinan la frecuencia en que genes específicos son transcritos. Estos factores controlan la expresión de genes que codifican a su vez proteínas implicadas en la señalización, el control del ciclo celular o la apoptosis<sup>15,13</sup>. Ejemplos: protooncogenes fos, jun y myc. El protooncogén erbA codifica el receptor intracelular para hormonas tiroideas, que es un factor de transcripción<sup>13</sup>.
- **Proteínas responsables de la activación directa del ciclo celular o de la inhibición de la apoptosis.** Los oncogenes respectivos expresan proteínas en mayor cantidad o con función aumentada. Ejemplos: el protooncogén bcl-1 codifica la ciclina

D1; el protooncogén cdk1 codifica la cinasa dependiente de ciclina Cdk1; el protooncogén mdm-2 codifica un antagonista de la proteína p53; el protooncogén bcl-2 codifica una proteína mitocondrial que bloquea la apoptosis al inhibir las caspasas<sup>13</sup>.

Existen cambios por los que los protooncogenes se transforman en oncogenes como se observa en la figura 15, los cuales pueden dividirse en dos grupos:

- Cambios de la estructura del gen que se traducen en la síntesis de un producto anormal del gen (oncoproteína), con una función aberrante.
- Cambios de la regulación de la expresión del gen, que se traducen en la potenciación o en la producción incorrecta de proteínas promotoras del crecimiento de estructura normal<sup>2</sup>.

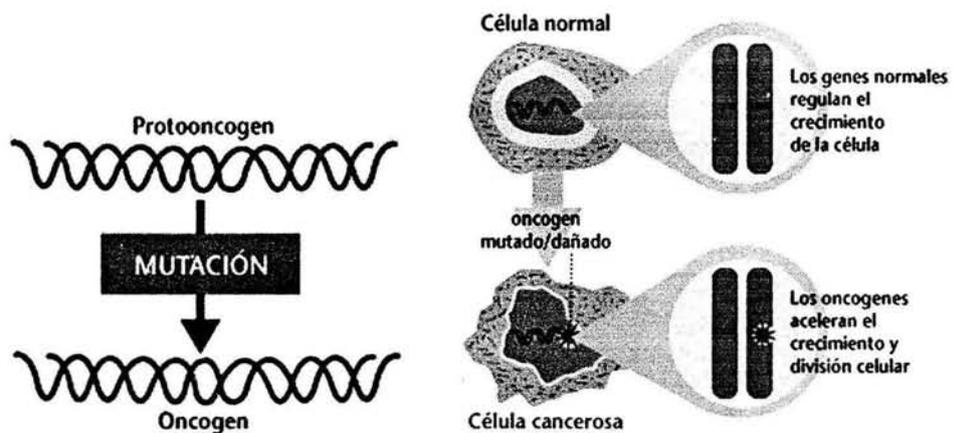


Figura 15. Se muestra la transformación de un protooncogen en oncogen.

Tomada de: <http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp46.htm>  
y 44.htm

Las lesiones específicas que conducen a las alteraciones estructurales y funcionales que afectan a los protooncogenes son:

- Mutación.
- Deleción.
- Translocación.
- Amplificación.
- Inclusiones Viral<sup>2</sup>.

### - MUTACIÓN.

Es un cambio en el material genético<sup>16</sup>.

#### - **Mutación puntual:**

Consiste en alteraciones moleculares en un punto preciso del protooncogén<sup>17</sup>. La sustitución (mutación) de una base en el ADN codificante puede producir un cambio en el aminoácido sintetizado por el codon que presenta la mutación (figura 16). Esto conlleva un cambio estructural en la proteína sintetizada por este gen, alterándose su función. El ejemplo más conocido, por ser el primero que se detectó, es la mutación del gen c-H-ras en una línea celular de cáncer vesical. La mutación de H-ras consiste en un cambio en el codon 12 que produce la sustitución de glicina por valina. En menor frecuencia se puede encontrar mutación de H-ras en los codones (13, 59 y 61). "La sustitución de un solo aminoácido en la cadena de ADN puede convertir un protooncogén en un oncogen"<sup>15</sup>.

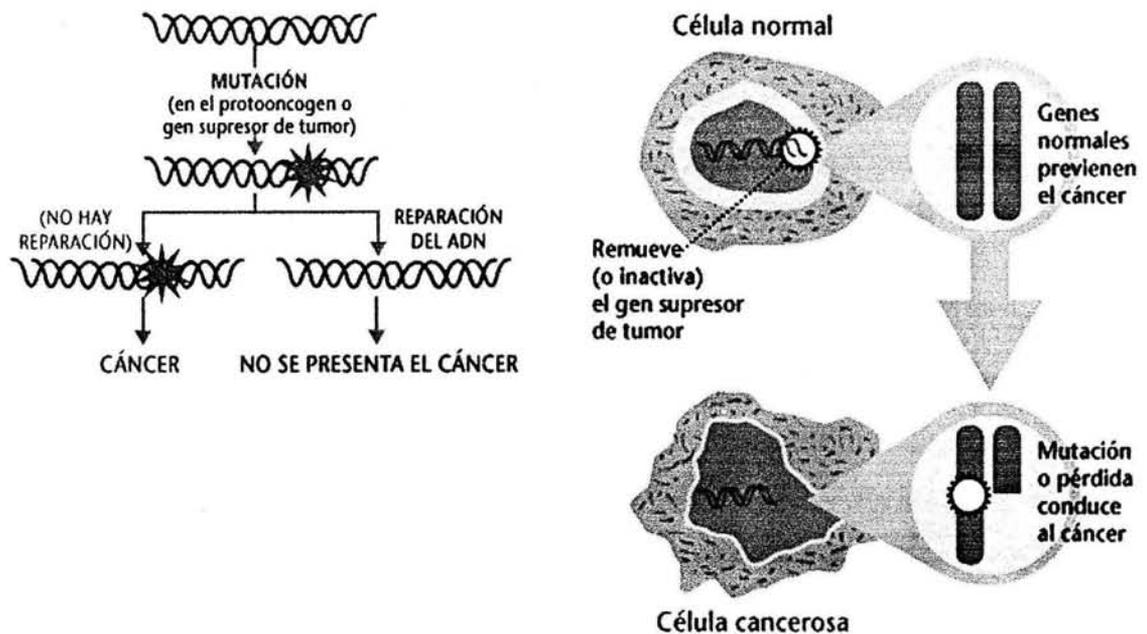


Figura 16. Mutación de un protooncogen o gen supresor de tumor.

Tomada de:

<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp51.htm> y [48.htm](http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp48.htm)

– DELECCIÓN. (Deficiencia).

Es un tipo de mutación que ocurre en las de tipo puntual y también por aberración cromosómica. En el caso de la mutación puntual se refiere a la pérdida de un base. En el caso de la aberración cromosomal se refiere a la pérdida de material cromosomal<sup>16</sup>.

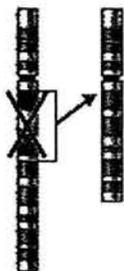


Figura: 17. Delección de un segmento cromosómico.

Tomada de:

<http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ingenieria/25055/lecciones/anomaliascromosomicas.htm>

Por ejemplo: los genes del retinoblastoma, la neurofibromatosis y la adenomatosis colónica familiar han contribuido en la identificación de los genes responsables de la predisposición a cánceres hereditarios. Estos genes fueron relativamente fáciles de identificar debido a las grandes deleciones observables citogenéticamente en unos pocos pacientes que sirvieron para señalar localizaciones cromosómicas con precisión en los métodos de mapeado génico<sup>17</sup>.

En la figura 18 se muestra un cariotipo, donde el cromosoma 7 de la derecha presenta deleción, ya que en este caso se elimina un segmento del brazo q, o brazo largo.

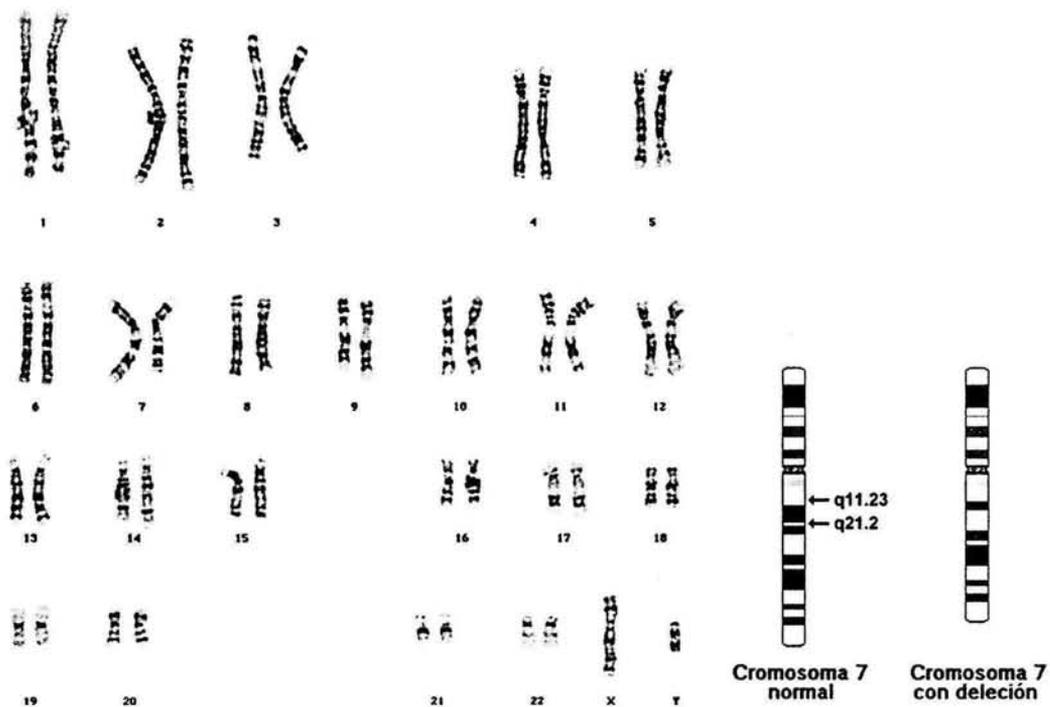


Figura 18 . Cariotipo donde observamos deleción en el cromosoma 7.  
Tomada de: <http://www2.uah.es/biomedel/citogene/dynacare/delete7.htm>

En la figura 19 se muestra otro cariotipo, donde el cromosoma 16 de la derecha presenta deleción, ya que ha perdido un segmento del brazo q, o brazo largo.

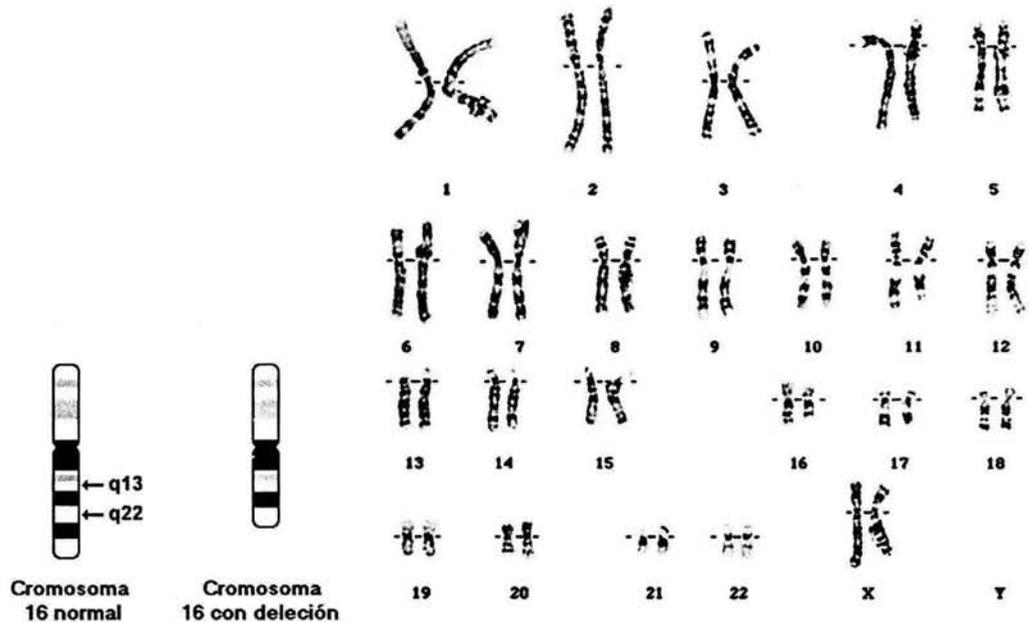


Figura 19. Cariotipo donde observamos deleción en el cromosoma 16. Tomada de: <http://www2.uah.es/biomedel/citogene/dynacare/delete7.htm>

### - TRANSLOCACIÓN.

Consiste en una aberración cromosómica que involucra el intercambio de fragmentos cromosomales entre dos cromosomas no homólogos<sup>16</sup>, aunque esta translocación puede ser de un gen hacia una nueva ubicación en el propio cromosoma o en el alelo correspondiente, por el cual un oncogen es activado<sup>15</sup>.

La translocación cromosómica provoca que un gen regulador del crecimiento bajo el control de un estímulo induzca la expresión inadecuada de él<sup>4</sup>, pudiendo afectar la expresión o la función bioquímica del protooncogén. Un ejemplo típico es el oncogen c-myc, que está situado en el cromosoma 8 puede trasladarse al cromosoma 14; esta nueva posición produce una

sobreexpresión de la proteína que fabrica, dando lugar al linfoma Burkitt. Otro ejemplo es la leucemia mieloide crónica se produce por la translocación recíproca entre el cromosoma 9 y 22, produciéndose un oncogen híbrido entre el gen c-abl (cromosoma 9) y la región bcr (cromosoma 22) dando lugar al cromosoma Philadelphia<sup>15</sup>.

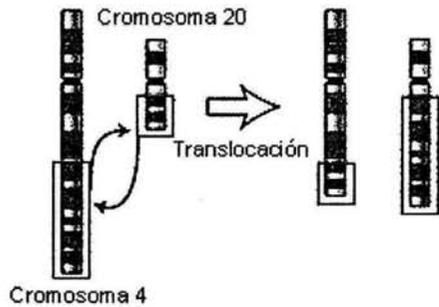


Figura 20. Translocación cromosómica.  
Tomada de:  
<http://www2.uah.es/biomedel/citogene/dynacare/delete7.htm>

En la figura 21 se muestra un cariotipo, donde un segmento grande del brazo q, o brazo largo, del cromosoma 5 de la derecha se ha intercambiado con un segmento pequeño del brazo p, o brazo corto, del cromosoma 8 de la derecha, por lo que es un ejemplo de translocación entre dos cromosomas.

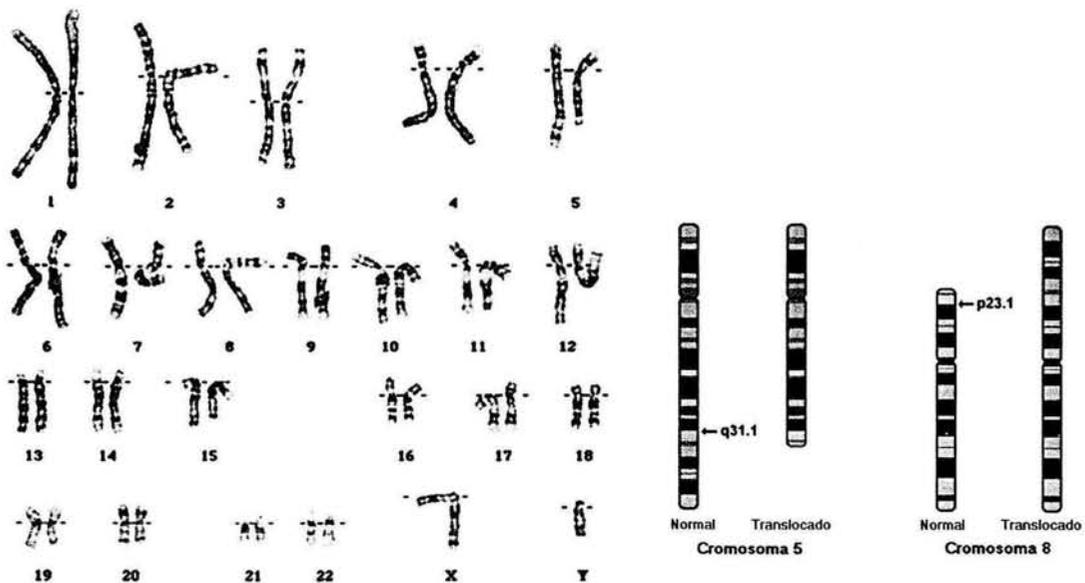


Figura 21. Cariotipo donde observamos translocación entre el cromosoma 5 y 8.

Tomada de : <http://www.2.uha.es/biomedel/citogene/dynacare/trans58.htm>

En la figura 22 se muestra un cariotipo, donde un segmento del brazo p, o brazo corto, del cromosoma 2 de la derecha se ha intercambiado con el brazo q prácticamente completo, o brazo largo, del cromosoma 15 de la derecha, por lo que es un ejemplo de una translocación entre dos cromosomas.

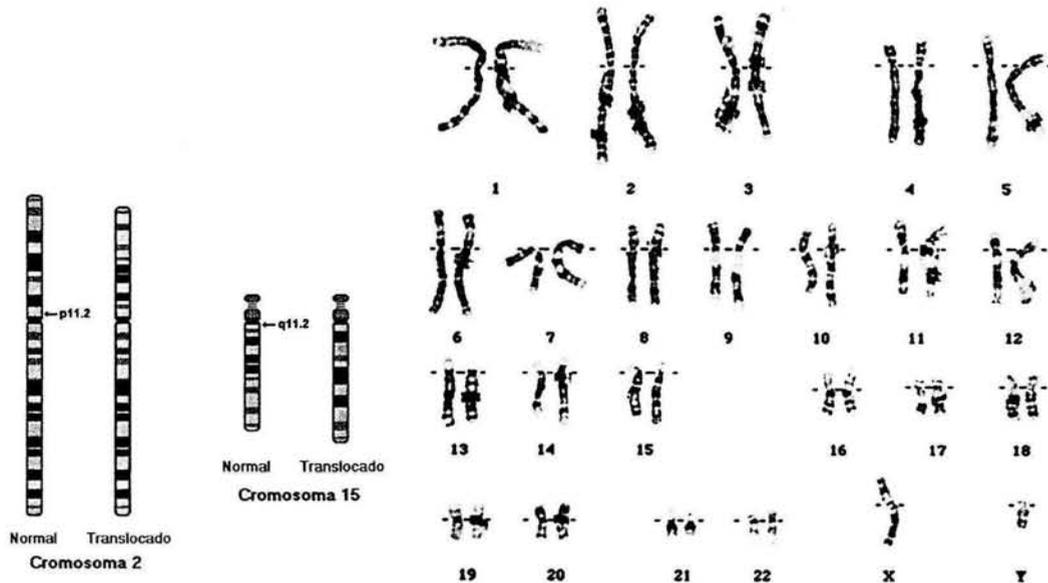


Figura 22. Cariotipo donde observamos translocación entre el cromosoma 2 y 15.

Tomada de : <http://www.2.uha.es/biomedel/citogene/dynacare/trans215.htm>

## - AMPLIFICACIÓN.

Proceso en el cual un gen puede ser multiplicado miles de veces; los protooncogenes aparecen frecuentemente amplificados en las células tumorales humanas en las etapas avanzadas de su desarrollo<sup>18,19</sup>.

La amplificación se produce bajo la presión selectiva de la evolución tumoral, como un mecanismo que aumenta la expresión de los genes que otorgan a la célula una ventaja proliferativa<sup>17</sup>.

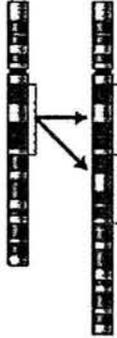


Figura 23. Amplificación o duplicación cromosómica.

Tomada de:

<http://www2.uah.es/biomedel/citogene/dynacare/delete7.htm>

Los cromosomas de tumores con genes amplificados contienen anomalías estructurales fácilmente detectables en el cariotipo, tales como: regiones con bandas anómalas, regiones teñidas homogéneamente (HSR) o double minutes (DM diminutos dobles) que son pequeños elementos cromosómicos de tamaño variable que se replican automáticamente, como se muestra en la figura 24<sup>15,17</sup>.

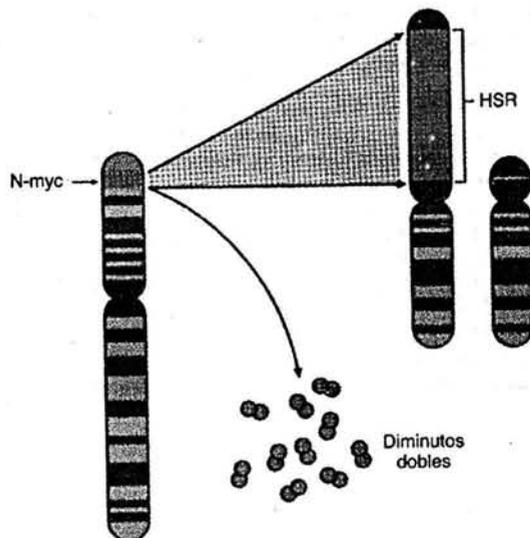


Figura 24. Amplificación cromosómica donde observamos los diminutos dobles. Tomada de Patología Estructural y Funcional, Ramazi S. Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins.

La amplificación es común a medida que las células progresan hacia la malignización. Los oncogenes activados inducen la amplificación por alteración de la fase S del ciclo celular, de manera que esta fase comienza en presencia de un ADN dañado o que las señales del genoma no indican que la replicación del ADN se ha completado. En general, las células transformadas in vitro pasan por una "crisis" que comprende una transición desde un complemento cromosómico diploide normal hacia un estado poliploide en el cual la cantidad de cromosomas por célula puede exceder la cantidad normal. Este fenómeno se asocia con un marcado aumento de la potencialidad maligna del cáncer y, con un mal pronóstico<sup>17</sup>.

#### - INCLUSIÓN VIRAL.

Los virus oncógenos de ADN y los virus de ARN transformantes crónicos o latentes se integran en los cromosomas de las células huésped y pueden perturbar la expresión de los genes celulares vecinos<sup>17</sup>.

Los retrovirus que no contienen oncogenes también pueden producir cáncer. Los virus contienen una secuencia promotora llamada LTR (Long Terminal Repeat). Cuando el ARN viral es incorporado en el genoma de una célula, pero la incorporación se efectúa lejos de los elementos reguladores de los genes, no se produce una expresión aumentada del gen. Sin embargo, cuando la ARN viral se incorpora al ADN de la célula infectada, adyacente a las secuencias reguladoras del gen, la expresión de ese gen, queda bajo el control del promotor viral (LTR) produciéndose alteraciones en el crecimiento y diferenciación celular<sup>15</sup>.

#### 4. ONCOGENES Y ANTIONCOGENES.

Los oncogenes resultan de la mutación de protooncogenes que codifican la producción de proteínas involucradas en el control de crecimiento, sin embargo, lo hacen en versiones alteradas o en cantidades excesivas de estas proteínas de control de crecimiento, modificando el mecanismo de señalamiento de crecimiento de las células<sup>20</sup>.

ONCOGENES CONOCIDOS Y NEOPLASIAS ASOCIADAS.	
ONCOGEN.	NEOPLASIA.
K-RAS	Leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, melanoma.
H-RAS	Cáncer de colon, pulmón y páncreas.
N-MYC	Neuroblastoma.
L-MYC	Cáncer de pulmón.
NEU	Neuroblastoma, cancer de mama.
RET	Cáncer de tiroides.
EGFR	Carcinoma espinocelular.
SRC	Cáncer de colon.
v-fos	Osteosarcoma.
v-jun	Sarcoma.

Los genes supresores del crecimiento tumoral, también conocidos como antioncogenes u oncogenes recesivos, codifican proteínas que funcionan

como reguladores negativos de la enfermedad neoplásica<sup>21,22</sup>. Quizá por ello el nombre de gen supresor es incorrecto pues su función fisiológica no es prevenir la formación de un tumor, sino el control inhibitorio del crecimiento celular<sup>22</sup>.

La forma normal del gen oncosupresor codifica una proteína normal (proteína oncosupresora o antioncogénica) que actúa deteniendo la proliferación o bien induciendo la apoptosis. Cuando existe mutación del gen oncosupresor sintetiza una proteína no funcional o impide esa síntesis (“pérdida de función”), la proliferación deja de estar controlada o la apoptosis nunca tiene lugar, por lo que aparece una proliferación excesiva, como podemos observar en la figura 25, a menudo con acumulación de daños genéticos en las células. Dicho de otro modo, la versión mutada de un gen oncosupresor pierde su función normal, reguladora de la proliferación, y da lugar al cáncer<sup>13</sup>.

<b>GENES SUPRESORES TUMORALES<sup>1</sup></b>		
<b>GEN.</b>	<b>CROMOSOMA.</b>	<b>ENFERMEDAD.</b>
APC(poliposis adenomatosa del colon)	5q21	Poliposis familiar del colon.
Rb1(retinoblastoma)	13q14	Retinoblastoma, osteosarcoma, otros tumores.
WT-1(Tumor de Wilms)	11p13	Tumor de Wilms, otros tumores.
p53	17p12-13	Síndrome de cáncer de Li-Fraumeni.
NF-1(neurofibromatosis)	17q11	Neurofibromatosis de von Recklinghausen.
DCC(con delección en cáncer de colon)	18q21	Cáncer de colon.

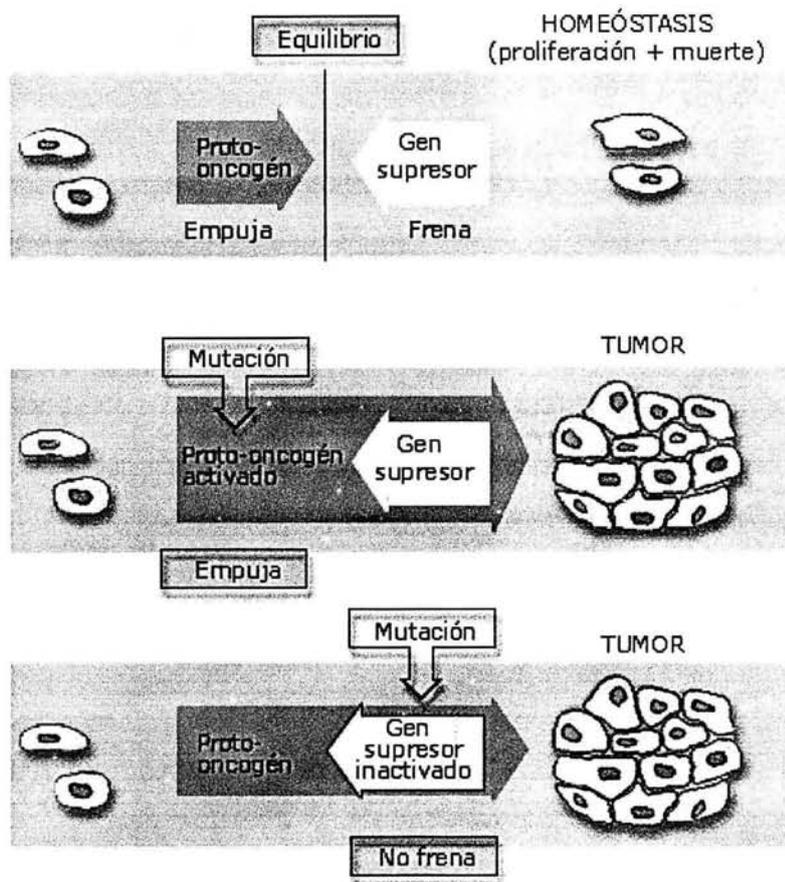


Figura 25. Protooncogen y gen supresor de tumores.

Tomada de: <http://www.ciencianet.cl/segunda/04-02.jpg>

La proteína p53, es un importante regulador del ciclo celular, la cual ejerce un control de tipo negativo frenando la división a nivel de la fase G1, antes del punto R (mencionado anteriormente). Esta proteína es sintetizada por la propia célula en respuesta a la aparición de alteraciones del ADN y se origina en el gen p53 perteneciente a la categoría de genes supresores de tumores<sup>9</sup>.

## - APOPTOSIS.

Es una forma de muerte celular cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos, que se inicia por un grupo de productos génicos<sup>2</sup>.

Las células, al no replicar su ADN se estabilizan en la fase G1. Si el ADN replicado está dañado, la proteína p53 se encarga de la apoptosis, eliminándola<sup>9</sup>, como observamos en la figura 26.



Figura 26. Muerte celular programada.

Tomada de:

<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp50.htm>

En este proceso, la célula se encoge y comienza a presentar “burbujas” o “brotes” en su superficie y se le llama zeiosis. La membrana y los organelos mantienen su estructura intacta y no hay alteraciones evidentes en el citoplasma. El núcleo, por el contrario, sufre cambios drásticos: la cromatina, que se encuentra normalmente dispersa, forma uno o más aglomerados en los bordes internos de la membrana nuclear como se observa en la figura 27, luego el núcleo se fracciona y la célula se fragmenta en los denominados cuerpos apoptóticos, que contienen porciones del núcleo<sup>23</sup>.

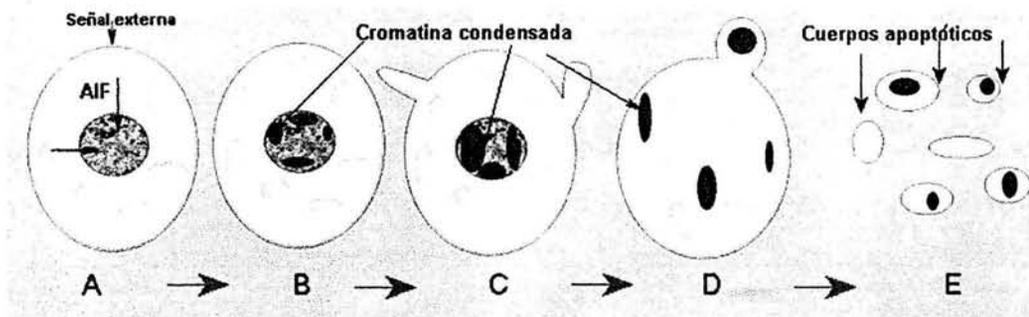


Figura 27. Apoptosis.

Tomada de: [http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel\\_euca/regulacion.htm#CDK](http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/regulacion.htm#CDK)

## 5. CARCINOGENESIS.

Es el origen del cáncer, debido a diferentes agentes y procesos que favorecen al crecimiento anormal de las células hasta convertirse en masas de tejidos llamados neoplasias<sup>24</sup>.

La estructura de las sustancias químicas que inician la carcinogénesis es extraordinariamente diversa y abarca tanto a productos naturales como sintéticos. Pueden dividirse en dos categorías: 1) compuestos *de acción directa*, es decir, que no necesitan una transformación química para desarrollar su acción carcinógena, y 2) compuestos *de acción indirecta o procarcinógenos*, que necesitan una conversión metabólica *in vivo* para producir un *carcinógeno definitivo* capaz de transformar a las células. Todos los carcinógenos de acción directa y definitivos, tienen una propiedad común: *son electrófilos* (con átomos deficientes en electrones) *sumamente reactivos que pueden reaccionar con localizaciones celulares nucleófilas (ricas en electrones)*. Estas reacciones no son de carácter enzimático, y dan lugar a la formación de compuestos covalentes (productos de adición) entre el carcinógeno químico y un nucleótido del DNA<sup>2</sup>.

## AGENTES CARCINÓGENOS.

Son muchos los agentes que producen daños genéticos y que inducen la transformación de un protooncogén en un oncogen, dando lugar a la transformación neoplásica de las células<sup>2</sup>.

Para convertirse en oncogenes, los protooncogenes deben ser modificados por agentes denominados carcinógenos, los cuales se conocen como:

- 1.- Agentes Físicos.
- 2.- Agentes Químicos.
- 3.- Agentes Biológicos<sup>18</sup>.

### **AGENTES FÍSICOS:**

Las radiaciones ionizantes, los rayos X, los rayos gamma y las radiaciones de partículas procedentes de sustancias radioactivas, e incluso la luz ultravioleta, pueden predisponer al cáncer. Los iones originados en las células tisulares bajo la influencia de dicha radiación son altamente reactivos y pueden romper las hebras de ADN, dando lugar así a muchas mutaciones<sup>3</sup>.

#### **Rayos Ultravioleta.**

La radiación ultravioleta solar se asocia con diferentes tipos de cáncer cutáneo, como carcinomas epidermoides, carcinomas basocelulares y, posiblemente, melanomas cutáneos. La magnitud del riesgo depende del tipo de rayos UV, de la intensidad de la exposición y de la cantidad de "manto protector" absorbente de la radiación creado por la melanina de la piel. Las neoplasias de la piel en particular, son comunes en individuos de piel clara, cuyas ocupaciones los exponen a la luz solar; la neoplasia cutánea es baja en raza de piel oscura debido al efecto protector del pigmento melanina<sup>1,2</sup>.

La porción UV del espectro solar puede dividirse en tres espectros de longitud de onda: UVA (320 a 400nm), UVB (280 a 320nm) y UVC (200 a 280nm)<sup>2</sup>.

#### Radiación ionizante.

La acción primaria de las radiaciones consiste en el desplazamiento de electrones, quedando los átomos ionizados o excitados, dependiendo de que los electrones salgan del átomo o cambien de órbita. La ionización forma un par iónico, constituido por el electrón y la molécula de la que salió, que queda con carga positiva. Los pares iónicos dan lugar a la formación de radicales libres muy reactivos, pudiéndose producir transformaciones químicas<sup>25</sup>.

Todas las radiaciones electromagnéticas (rayos X, rayos  $\gamma$ ), y de partículas ( $\alpha$ ,  $\beta$ , protones, neutrones) son carcinógenas<sup>1</sup>.

Se sabe incluso que la radiación terapéutica puede ser carcinógena. Alrededor del 9% de los pacientes expuestos a la radiación de la cabeza y cuello durante la lactancia y la niñez desarrollan cánceres en tiroides.

#### **AGENTES QUÍMICOS:**

La mayor parte de los carcinógenos químicos actúan produciendo cambios en el DNA, incluyendo deleciones de bases anormales por alquilación (parcial), roturas de tiras, y enlaces entrecruzados. Un número pequeño lo hace por medio de mecanismos epigenéticos, o sea, causando alteraciones en las proteínas reguladoras del crecimiento sin producir cambios genéticos. Otros más pueden actuar sinérgicamente con virus (deprimiendo oncogenes) como promotores para otros carcinógenos<sup>2</sup>.

Uno de los principales problemas asociados con la identificación de carcinógenos químicos es el periodo prolongado, de 20 o más años a veces, entre la exposición y el desarrollo del cáncer<sup>1</sup>.

Los carcinógenos químicos que actúan de manera local en el sitio de aplicación, sin requerir cambios metabólicos en el cuerpo, se conocen como carcinógenos proximales o de acción directa. Otras sustancias químicas producen cáncer sólo después de haberse convertido en compuestos metabólicamente activos dentro del cuerpo, éstos se denominan procarcinógenos, y los compuestos carcinógenos activos que producen son llamados carcinógenos finales<sup>2</sup>.

La potencia de los carcinógenos también varía considerablemente cuando menos en sistemas experimentales, expresada como la cantidad que debe darse para inducir cáncer en base regular (o sea, reproductibilidad).

Algunos carcinógenos químicos:

- Hidrocarburos policíclicos.
- Aminas aromáticas.
- Ciclamatos y sacarinas.
- Colorantes azo.
- Aflatoxina.
- Nitrosaminas.
- Hojas de betel.

Agente químico	Fuente	Riesgo tumoral
Asbesto o amianto	Industrias del fibrocemento Aisladores y automotores	Cáncer pleuro-pulmonar
Arsénico	Aguas contaminadas	Cáncer de pulmón, hígado y piel
Cloruro de vinilo	Industrias del plástico	Cáncer de hígado
Anilinas	Uso industria	Cáncer de vejiga
Tabaco (alquitrán y benzopirenos)	Hábitos sociales	Cáncer de pulmón
Plomo	Nafta	Cáncer de pulmón
Cobre	Uso industria	Cáncer de pulmón

### **AGENTES BIOLÓGICOS:**

Se ha demostrado que un gran número de virus DNA y RNA son oncogénicos, y cada vez existen más datos que apoyan que determinadas formas de cáncer humano son de origen viral<sup>2</sup>.

Los virus de DNA insertan su ácido nucleico de modo directo en el genoma de la célula huésped; produciendo replicación viral. En los virus de DNA oncogénicos, la replicación es esporádica o está ausente; no obstante el DNA puede persistir y producir un efecto similar al de los oncogenes<sup>1</sup>. Otro mecanismo propuesto y aceptado es que las proteínas virales se unan a genes supresores de tumor impidiendo su acción normal.

Ejemplos: el virus de Epstein Barr, el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano<sup>26</sup>.

Los virus de RNA requieren polimerasa de DNA, la cual va dirigida por la transcriptasa inversa, enzima que provoca la producción de una copia de DNA del genoma viral de RNA; ésta copia (provirus) puede luego insertarse en el genoma del huésped. Algunos virus de RNA contienen un oncogen "inherente", que activa de modo directo la célula; otros se insertan junto a un oncogen celular, que en esa forma es activado<sup>1</sup>.

Ejemplos: el HTLV-1 virus causante de leucemia humana a células T del adulto<sup>27</sup>.

## **6. ALTERACIÓN DEL GENOMA Y DEL CICLO CELULAR.**

Todas las células normales de nuestro organismo contienen en sus núcleos 46 cromosomas, formados cada uno de ellos, por una molécula de ADN. Los genes, que son segmentos de moléculas de ADN, son los responsables de producir diferentes proteínas que estarán encargadas de medir cada una de las distintas funciones que realiza una célula. Cuando se altera la función celular, estas comienzan a dividirse en forma descontrolada

y aberrante. Las mismas pueden adquirir la capacidad de migrar, infiltrar e invadir tejidos vecinos, ingresar a vasos sanguíneos y/o linfáticos para alcanzar de este modo tejidos distantes, dando origen a la formación de tumores secundarios o metástasis.

Durante el proceso de transformación de las células normales a células cancerosas, ocurren varias alteraciones genéticas. En este proceso se presenta la pérdida del control de los mecanismos de replicación y reparación del DNA, así como la segregación del material genético<sup>28</sup>.

Los estímulos normales de la progresión por el ciclo pueden alterarse, conduciendo al cáncer. La mutación de protooncogenes que codifican proteínas estimuladoras del ciclo transforman en oncogenes<sup>13</sup>.

La células cancerosas son células transformadas por lo que difieren de las células normales en muchas características (manifiestan cambios), incluyendo la pérdida de la capacidad de diferenciación, el aumento de invasividad y la disminución de la sensibilidad a las drogas citotóxicas. Estas características son resultado de la proliferación celular descontrolada y el proceso de evolución de la célula normal hacia una célula con potencial tumorigénico<sup>26,28</sup>.

Al verse mutados los genes supresores de tumores, perderán su función normal (dejaran de frenar el ciclo), como consecuencia, la célula replica su DNA y se divide por mitosis sin atender a los puntos de control y, en consecuencia, prolifera excesivamente y acumula defectos genéticos<sup>13</sup>.

El proceso de carcinogénesis se inicia cuando los agentes externos producen alteraciones irreversibles en la información genética (mutaciones del ADN de las células), convirtiendo genes normales de una persona en los llamados **oncogenes**, capaces de inducir un cáncer (**iniciación tumoral**). Posteriormente, determinados factores ambientales hacen que estas células, con información genética ya alterada, se desarrollen y multipliquen (**promoción tumoral**), y que gradualmente se establezca un cáncer y se disemine (metástasis) (**progresión tumoral**)<sup>24</sup>.

## 7. INICIACIÓN.

Cuando se produce una alteración del ADN se advierten 3 posibilidades para la célula que son:

- Actuar en los mecanismos de reparación del daño y la célula regresa a la normalidad.
- La célula puede morir.
- Puede pasar a ser una célula iniciada en la transformación.

La iniciación no es suficiente para que se lleve a cabo a la proliferación de las células alteradas como se muestra en la figura 28, esta requiere de otro paso que es la **promoción**<sup>27</sup>.

Los agentes promotores pueden ser exógenos o endógenos. Los hidrocarburos policíclicos aromáticos, desprendidos en la combustión de cigarrillos y tabacos, representan un ejemplo de elementos exógenos muy ricos tanto en agentes iniciadores como en promotores, razón por la cual han sido empleados en modelos experimentales de carcinogénesis. Entre los promotores endógenos podemos puntualizar que los agentes promotores no son necesariamente carcinogénicos pero pueden causar cáncer si actúan sobre una exposición previa a un iniciador.

**Célula iniciada.** Las alteraciones no reparadas del DNA constituyen un primer paso esencial en el proceso de la iniciación. *Para que este cambio sea visible, es necesario que el molde de DNA dañado pueda ser replicado. Por tanto, para que se produzca la iniciación, las células alteradas por el carcinógeno deben sufrir al menos un ciclo de proliferación, de forma que el cambio del DNA pase de ser fijo a permanente* como podemos observar en la figura 28. Es posible que, en los tejidos normalmente quiescentes, sea el propio carcinógeno el que proporcione el estímulo mitógeno, ya que muchas células mueren a causa de sus efectos tóxicos, lo que estimula la regeneración de las células supervivientes. Otra posibilidad es que sea la exposición simultánea a diversos agentes biológicos, como virus, factores

dietéticos o influencias hormonales, lo que proporcione el estímulo para la proliferación celular<sup>2</sup>.

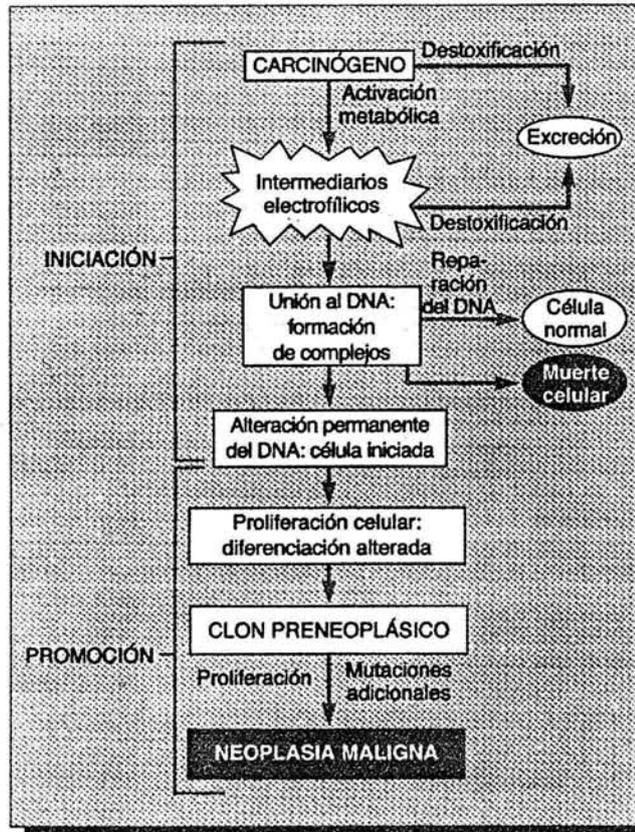


Figura 28. La alteración permanente del ADN, constituye el primer paso de la iniciación. Tomado de: Patología Estructural y Funcional, Ramazi S. Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins.

## 8. PROMOCIÓN.

Ya se mencionó que la capacidad carcinógena de algunas sustancias químicas aumenta cuando posteriormente se administra un promotor (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles o fármacos) que, por si mismo, no es tumorigénico. Para que se produzca la transformación neoplásica no basta un solo cambio genético, por tanto, aunque la aplicación de un iniciador pueden inducir la activación de un oncogén, que sufre una mutación, es necesaria la participación posterior de los promotores, provocando la

proliferación y la expansión clonal (figura 26) de las células iniciadas (mutadas).

Cuando prolifera el clon de células iniciadas, sufre nuevas mutaciones, hasta que desarrolla el tumor maligno. Por tanto, el proceso de promoción del tumor consta de varios pasos: proliferación de células preneoplásicas, conversión maligna y, por último, progresión del tumor<sup>2</sup>.

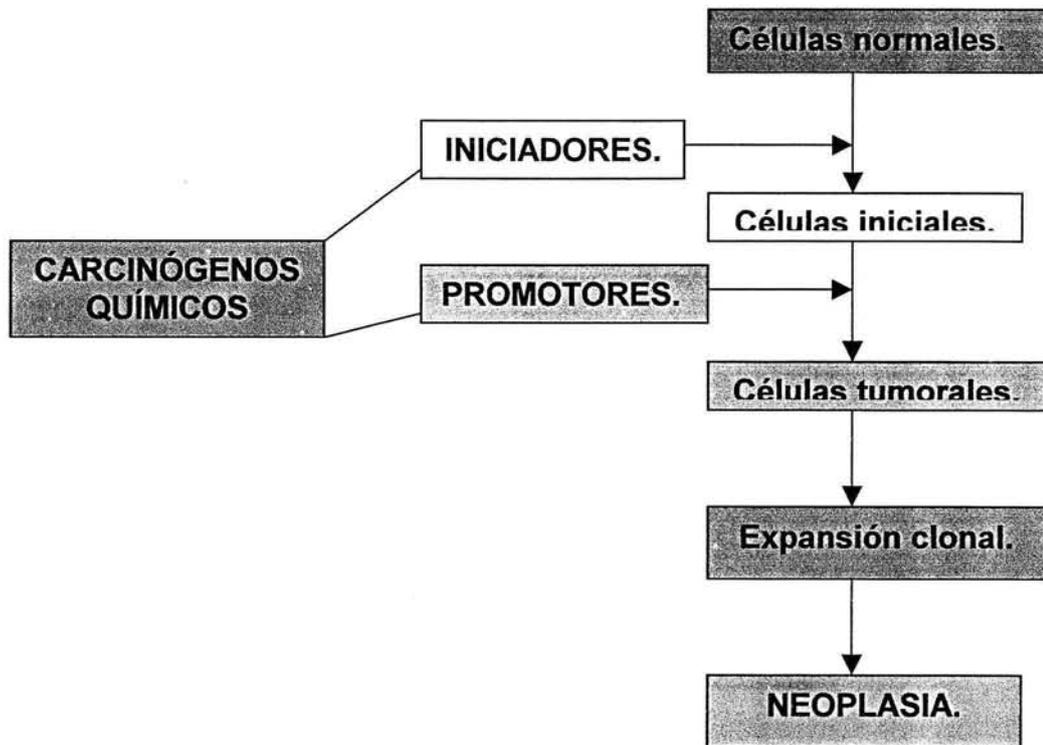


Figura 29. Los agentes promotores pueden causar cáncer si actúan sobre una exposición previa a un iniciador.

Tomada de : [http://www.encolombia.com/consideraciones1\\_odonto.htm](http://www.encolombia.com/consideraciones1_odonto.htm).

## 9. TRANSFORMACIÓN.

Durante el proceso de transformación de las células normales a células cancerosas, ocurren varias alteraciones génicas. En este proceso se presenta la pérdida del control de los mecanismos de replicación y reparación del ADN, así como de la segregación del material genético<sup>28</sup>.

Dado que la transformación maligna se debe a mutaciones que afectan a oncogenes, genes supresores del cáncer y genes que regulan la apoptosis, no debe sorprender que la inmensa mayoría de los productos químicos iniciadores sean mutágenos. Su potencial para producir mutaciones se ha estudiado fundamentalmente mediante la *prueba Ames*, que mide la capacidad de un producto químico para inducir mutaciones en la bacteria *Salmonella typhimurium*. La inmensa mayoría (70 a 90 %) de los carcinógenos químicos conocidos dan resultados positivos con esta prueba y, a su vez, la mayoría (aunque no todos) de los productos químicos que son mutágenos *in vitro* son carcinógenos *in vivo*<sup>2</sup>.

Algunas mutaciones afectan a genes que codifican para componentes de los mecanismos de control del ciclo celular (puntos de control), los cuales determinan el orden de los eventos en dicho ciclo, así como la fidelidad e integridad de los sistemas de replicación y reparación del ADN<sup>28</sup>.

Parece haberse establecido bastante bien que la diana primaria de los carcinógenos químicos es el DNA y que no existe una alteración única que se asocie a la iniciación de la carcinogénesis química. No obstante, la interacción de cada carcinógeno químico con el DNA no es completamente aleatoria y cada clase de carcinógenos tiende a producir un patrón limitado de lesión del DNA. Por tanto, la presencia de ciertos tipos de lesión del DNA en los tumores humanos puede proporcionar indicios moleculares sobre su causa.

El estudio de las mutaciones de los genes *ras* y *p53* constituye un ejemplo de ello. Debe insistirse en que los cambios del DNA provocados por los carcinógenos no conllevan siempre la iniciación, ya que las proteínas celulares pueden reparar distintas alteraciones del DNA<sup>2</sup>.

Las células transformadas pueden secretar factores angiogénicos (que inducen el desarrollo de vasos sanguíneos para alimentar al tumor)<sup>26</sup>.

## 10. PROGRESIÓN.

Durante el período de progresión, las células, hasta entonces iniciadas y transformadas, hacen su conversión a células malignas a través de un proceso multifocal donde unas se transforman más rápido que otras. La progresión de clones que han transitado por etapas de iniciación – promoción, puede ocurrir espontáneamente debido a la inestabilidad genética propia de la célula o puede ser acelerado por la exposición de elementos genotóxicos que actúan sobre éstas<sup>27</sup>. Los eventos se muestran en la figura 30.

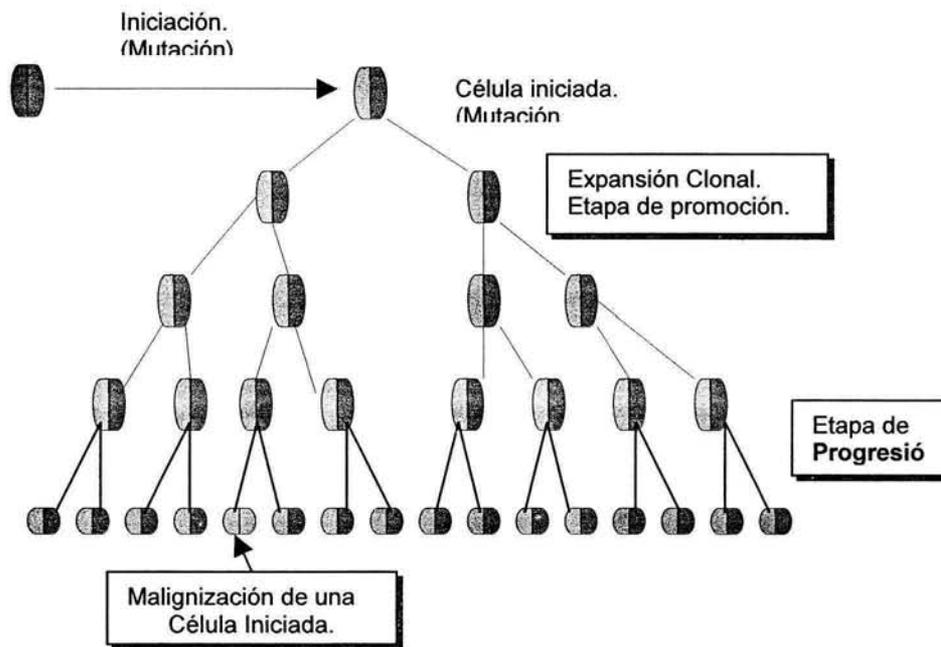


Figura 30. Progresión tumoral.

Tomada de : [http://www.encolombia.com/consideraciones1\\_odonto.htm](http://www.encolombia.com/consideraciones1_odonto.htm).

Una masa tumoral clínicamente detectable pesa alrededor de 1g y se compone, aproximadamente de  $10^9$  células logradas en 30 ciclos celulares. La fracción de crecimiento de un tumor contiene el reservorio de células que proliferan y es, a lo sumo, de un 20% en tumores agresivos; luego la mayoría de las células no están en fase de replicación. La duración del ciclo celular

en una célula neoplásica no es más corto que el de una normal sin embargo, un tumor maligno crece más que el tejido sano<sup>2</sup>.

## **11. PROLIFERACIÓN.**

Las células neoplásicas generalmente se multiplican más rápido que sus contrapartes normales. La acumulación de células en el tejido toma comúnmente la forma de un tumor, aunque en la leucemia, las células acumuladas se extienden en toda la médula ósea y la sangre, y no forman una masa tumoral localizada. Es importante considerar que el número total de células neoplásicas tal vez aumenta a pesar de que la velocidad de proliferación sea lenta; por ejemplo, en la leucemia linfocítica crónica, el incremento de las células neoplásicas se debe al paro en la maduración de linfocitos neoplásicos. Estas células no completan el ciclo celular y, por tanto, no maduran y mueren como las células normales.

La velocidad de proliferación de las células neoplásicas varía en forma considerable. Como regla general, el grado de malignidad de una neoplasia se correlaciona con su capacidad de crecimiento: mientras más rápido sea éste, mayor será la malignidad de la neoplasia<sup>1</sup>.

## **12. INVASIÓN.**

Los tejidos están organizados en una serie de compartimientos separados entre sí por dos tipos de matriz extracelular: membranas basales y tejido conjuntivo intersticial<sup>2</sup>.

Las neoplasias malignas invaden los planos tisulares normales y generan lengüetas de células neoplásicas que se extienden en todas direcciones.

Los carcinomas y los sarcomas muestran patrones similares de invasión a pesar de sus diferentes tejidos de origen<sup>1</sup>. Un carcinoma ha de romper primero la membrana basal, atravesar después el tejido conjuntivo intersticial y, por último, acceder a la circulación a través de la membrana basal de los

vasos<sup>2</sup>. Al introducirse en la membrana basal, las células malignas logran acceso a los vasos linfáticos y sanguíneos, lo que constituye el primer paso hacia la diseminación generalizada<sup>1</sup>.

El proceso de infiltración de la matriz extracelular es un proceso activo que pueden dividirse en varios pasos que son:

- 1.- Separación de las células tumorales del resto de la masa tumoral.
- 2.- Fijación de los componentes de la matriz.
- 3.- Degradación de la matriz extracelular.
- 4.- Emigración de las células tumorales<sup>2</sup>.

Para hablar de estos pasos, primero debemos mencionar que en los tejidos normales, las células se adhieren entre sí a la matriz extracelular, en la que las moléculas de adhesión intercelular se encargan de controlar que dichas células se fijen en el tejido y que no crezcan por encima de su tamaño<sup>29</sup>.

Las moléculas de adherencia son de la familia de glucoproteínas transmembranas de las cadherinas, las cadherinas epiteliales (E), contribuyen a mantener unidas las células en los tejidos. Estas se relacionan con el citoesqueleto a través de una familia de proteínas llamadas cateninas, situadas bajo la membrana plasmática. La función normal de la cadherina E depende de que se encuentre unida a las cateninas como podemos ver en la figura 31<sup>2,29</sup>.

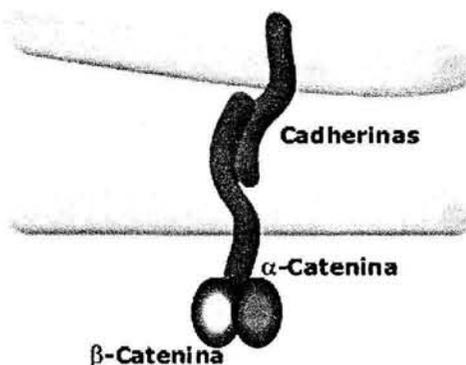
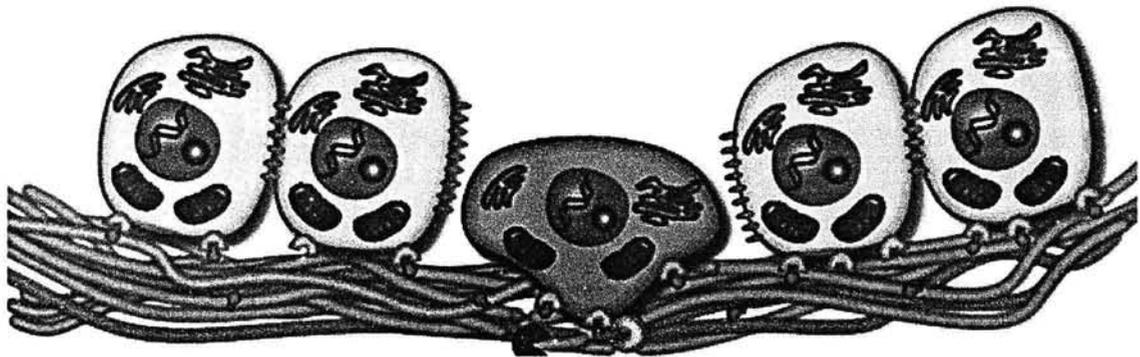


Figura 31. Ubicación de las moléculas de adhesión.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

células huésped para que elaboren proteasas, cuya actividad está estrechamente controlada por antiproteasas. Se han identificado tres clases de proteasas: las metaloproteinasas serina, cisteína y de la matriz (MPM). La colagenasa tipo IV degrada el colágeno tipo IV de las membranas basales epiteliales y vasculares<sup>2,29</sup>.



- Metaloproteinasas.
- Colagenasa.

Figura 29. Degradación de la matriz extracelular.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

## - EMIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES.

Parece que en la emigración intervienen dos clases de moléculas:

1) Factor de motilidad precedentes de las células tumorales y 2) Productos de la degradación de los componentes de la matriz.

Mientras que el efecto más evidente de la destrucción de la matriz consiste en crear un paso por la invasión de las células tumorales, los productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados del colágeno y los proteoglicanos, tienen propiedades promotoras de crecimiento,

angiogénesis y quimiotácticas. Estas últimas pueden favorecer la emigración de las células tumorales a través de la matriz extracelular reblandecida<sup>2</sup>.



Figura 30. Emigración.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

### 13. METÁSTASIS.

Como ya sabemos, nuestro cuerpo es una comunidad de células, en la que cada una ocupa el sitio donde realiza las tareas asignadas en el organismo. Las células normales permanecen en el tejido del que forman parte (excepto los leucocitos). Las células cancerosas presentan un comportamiento diferente, la capacidad de agredir e invadir otros tejidos<sup>29</sup>.

Las metástasis son el establecimiento de una segunda masa neoplásica por medio de la transferencia de células neoplásicas de la primera neoplasia a una localización separada del tumor original<sup>1</sup>, y como hemos mencionado anteriormente, invaden un vaso sanguíneo o linfático, viajan por la circulación hasta una región distante y establecen una nueva colonia celular, para que esto ocurra, dichas células deben pasar por una serie de fases, las

células huésped para que elaboren proteasas, cuya actividad está estrechamente controlada por antiproteasas. Se han identificado tres clases de proteasas: las metaloproteinasas serina, cisteína y de la matriz (MPM). La colagenasa tipo IV degrada el colágeno tipo IV de las membranas basales epiteliales y vasculares<sup>2,29</sup>.

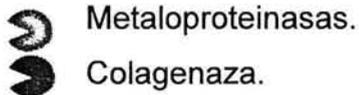
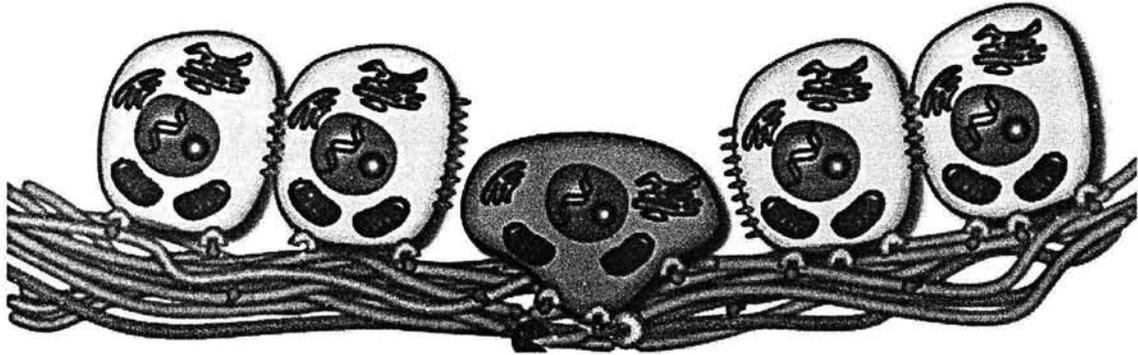


Figura 29. Degradación de la matriz extracelular.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

## - EMIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES.

Parece que en la emigración intervienen dos clases de moléculas:

1) Factor de motilidad precedentes de las células tumorales y 2) Productos de la degradación de los componentes de la matriz.

Mientras que el efecto más evidente de la destrucción de la matriz consiste en crear un paso por la invasión de las células tumorales, los productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados del colágeno y los proteoglicanos, tienen propiedades promotoras de crecimiento,

angiogénesis y quimiotácticas. Estas últimas pueden favorecer la emigración de las células tumorales a través de la matriz extracelular reblandecida<sup>2</sup>.



Figura 30. Emigración.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

### 13. METÁSTASIS.

Como ya sabemos, nuestro cuerpo es una comunidad de células, en la que cada una ocupa el sitio donde realiza las tareas asignadas en el organismo. Las células normales permanecen en el tejido del que forman parte (excepto los leucocitos). Las células cancerosas presentan un comportamiento diferente, la capacidad de agredir e invadir otros tejidos<sup>29</sup>.

Las metástasis son el establecimiento de una segunda masa neoplásica por medio de la transferencia de células neoplásicas de la primera neoplasia a una localización separada del tumor original<sup>1</sup>, y como hemos mencionado anteriormente, invaden un vaso sanguíneo o linfático, viajan por la circulación hasta una región distante y establecen una nueva colonia celular, para que esto ocurra, dichas células deben pasar por una serie de fases, las

cuales podemos observar en la figura 31<sup>29</sup>. Las metástasis sólo se presentan en las neoplasias malignas y constituyen una amenaza para la vida<sup>1</sup>.

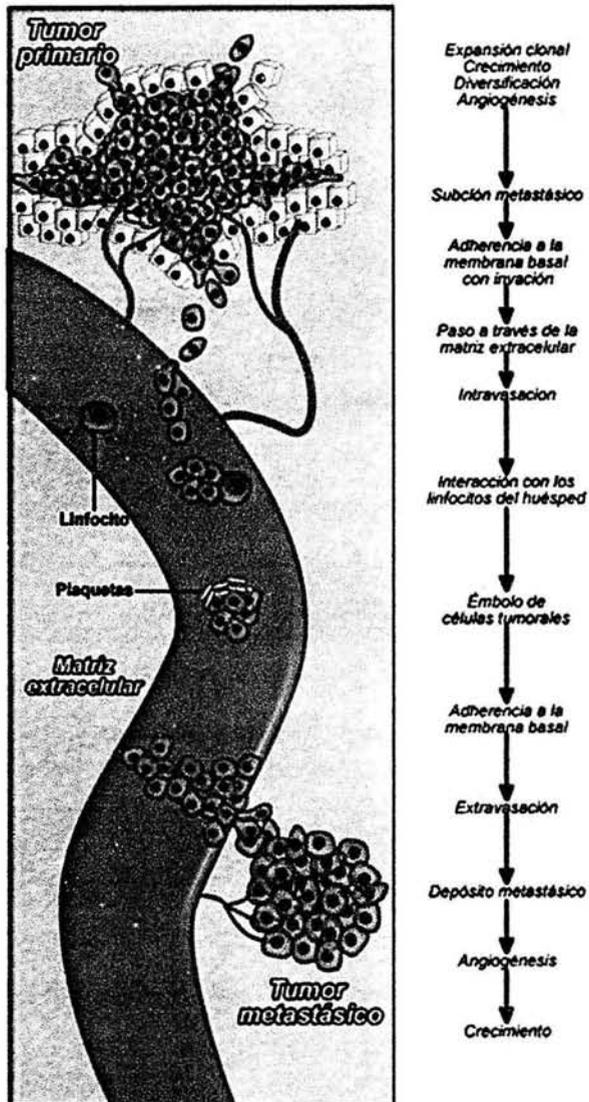


Figura 31. Fases para el establecimiento de una segunda masa neoplásica.

Tomada de:

<http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%20C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

#### - Metástasis linfática.

Se generan de manera temprana en los carcinomas y en los melanomas, poco común en los sarcomas que se distribuyen por vía hematológica. Las células malignas son transportadas por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales. Sólo los grandes vasos linfáticos tienen membrana basal, mientras que los capilares linfáticos no las presentan. Por lo tanto, hay motivo para creer que las células neoplásicas invasivas penetran con mayor facilidad en los vasos linfáticos que en los sanguíneos<sup>1,30</sup>.

#### - Metástasis Hematológica.

Durante la evolución clínica temprana de muchas neoplasias malignas penetran células cancerosas en la corriente circulatoria<sup>1</sup>. La presencia de células malignas en la sangre no es sinónimo de metástasis, porque la mayoría de estas células es destruida en la circulación<sup>30</sup>.

La metástasis se puede producir sólo si sobreviven suficientes células cancerosas en los tejidos para establecerse y proliferar en un segundo sitio. La generación del factor de angiogénesis tumoral (FAT) por las células cancerosas estimula el crecimiento de nuevos capilares en la vecindad de las células tumorales, y favorece la vascularización de las metástasis en crecimiento<sup>1</sup>.

#### - Metástasis en cavidades corporales.

La penetración de células malignas en las cavidades corporales (por ejemplo, pleura, peritoneo o pericardio) o en el espacio subaracnoideo, puede que continúe, por diseminación de las células en cualquier sitio dentro de esas cavidades (metástasis transcelómicas); por ejemplo, el fondo de saco vesicorrectal y el ovario son localizaciones comunes de las metástasis peritoneales en pacientes con cáncer gástrico<sup>1</sup>.

## **14. CONCLUSIONES.**

El cáncer consiste en el crecimiento descontrolado y diseminación de células anormales en el organismo, que invaden y dañan tejidos y órganos.

Una neoplasia es una enfermedad genética consecuencia de un desequilibrio entre proliferación y destrucción celular en donde juegan un papel importante los oncogenes, los genes supresores y la apoptosis.

La aparición de una neoplasia se debe no a un único factor sino a la combinación de varios factores, como la exposición a agentes químicos y radiaciones que afectan a las células alterando sus genes, así como los hábitos de vida (tabaco, alcohol, etc.), algunos agentes biológicos (virus del papiloma humano, hepatitis B, etc.), por lo que podemos decir, que el cáncer es un grupo de enfermedades de origen multifactorial y que se origina como consecuencia de mutaciones en los genes de nuestras células, constituyendo una amenaza para la vida.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- <sup>1</sup> Parakrama Chandrasoma, Clive R. Taylor, Patología general, , editorial El Manual Moderno, 2ª edición, México, 1998.
- <sup>2</sup> Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins, Patología Estructural y Funcional, editorial McGraw Hill – Interamericana, sexta edición, Madrid 1999.
- <sup>3</sup> Arthur C. Guyton, John E. May, Tratado de Fisiología Médica, editorial Interamericana – McGraw Hill, novena edición, México, 1997.
- <sup>4</sup> Harvey Lodish, Arnold Berk, S. Lawrance Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, James E. Darnell, Biología Celular y Molecular, cuarta edición, editorial Panamericana, Buenos Aires.
- <sup>5</sup> Alejandro Zentella Dehesa, Rebeca López Marure, Erika Gómez González, Rafael E Paredes García, María de Jesús Ibarra Sánchez. El Ciclo Celular y su Regulación: La interacción entre las proteínas cinasas CDKs y la familia de las ciclinas. Departamento de Bioenergética, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Enero 30 de 1996.
- <sup>6</sup> Ciclo celular. [http://www.biologia.edu.ar/cel\\_euca/ciclo.htm](http://www.biologia.edu.ar/cel_euca/ciclo.htm).
- <sup>7</sup> The University of Arizona. Ciclo celular y Mitosis. El proyecto biológico. Biología celular. Octubre 1998. <http://www.biologia.arizona.edu/cell/tutor/mitosis/cell2.html>.
- <sup>8</sup> El Ciclo Celular. <http://www.arrakis.es/~lluengo/ciclocelular.html>.
- <sup>9</sup> J.S. Raisman, M. Gonzalez Ana . Regulación del Ciclo Celular. Mayo 2003. [http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel\\_euca/regulación.htm#CDK](http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/regulación.htm#CDK)
- <sup>10</sup> <http://www.arrakis.es/~lluengo/mitosis.html>.
- <sup>11</sup> JS Raisman. M. Gonzalez Ana. División Celular: Mitosis. Mayo 2003. [http://www.biología.edu.ar/cel\\_euca/mitosis.htm](http://www.biología.edu.ar/cel_euca/mitosis.htm).
- <sup>12</sup> <http://www.biología.arizona.edu/cell/tutor/mitosis/cells3.html>.

<sup>13</sup> Texto ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. José Luque Cabrera, Ángel Herráez Sánchez. Editorial Harcourt. Elsevier Science., Madrid, España, 2002.

<sup>14</sup><http://www.biopress.net/articulos/articulo0301.htm>

<sup>15</sup> Genes, Oncogenes y Genes Supresores.

<http://www.aeu.es/ponencias/sole/Capitulo5.htm>.

<sup>16</sup> <http://ejb.ucv.cl/gmunoz/glosario.html>.

<sup>17</sup> Tumores y Mutaciones. <http://metastasis.galeon.com/tumores.htm>.

<sup>18</sup> Vázquez Contreras E. Oncogenes. Instituto de Química, UNAM.

Octubre 2003. <http://bq.unam.mx/~evazquez> y

<http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/oncogenes.html>.

<sup>19</sup> Olmo Aparicio MT. Amplificación prorooncogénica.

<http://www.ciencias.uma.es/publicaciones/encuentros/ENCUANTROS27/27oncogenes.html>.

<sup>20</sup> Entendiendo el Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. La ciencia detrás de las noticias.

<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp46.htm>

<sup>21</sup> Los genes supresores.

<http://www.gskonco.com/gskonco/oncomedica/cap2/htm/book14.html>

<sup>22</sup> Abrales López Veiga MJ. Molecular genetics and ocular neoplasms.

2000;No.11. [http://www.oftalmo.com/sco/revista\\_11/11sco20.htm](http://www.oftalmo.com/sco/revista_11/11sco20.htm)

<sup>23</sup> Horta M., Ding Young J. Apoptosis. Revista de divulgación y Tecnología de la Asociación Ciencia Hoy. 1999 Julio/Agosto; Volumen 9 No.53

<http://delaterriere0.tripod.com/Apoptosis.htm>

<sup>24</sup> Cáncer y medio ambiente. Enero 2004.

[http://www.tuotromedico.com/temas/cáncer\\_y\\_medioambiente.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/cáncer_y_medioambiente.htm)

<sup>25</sup> M.J. Puertas, Genética Fundamentos y Perspectivas, editorial Interamericana – McGraw Hill, 2ª edición, Madrid, 1996.

<sup>26</sup> Brandan Nora, Juaristi Julián, Aguirre Victoria, Romero Benítez M. Oncogenes y genes supresores de tumores. UNNE 2002.

<http://med.unne.edu.ar/cátedras/bioquímica/oncogenes.htm>

<sup>27</sup> Wettstein R. El Ciclo celular en la carcinogénesis. ¿Qué nos aporta esta etapa del conocimiento del Genoma Humano? Enero 2000.

[http://www.encolombia.com/consideraciones1\\_odonto.htm](http://www.encolombia.com/consideraciones1_odonto.htm)

<sup>28</sup> Peralta OZ, Bahena Román M., Díaz Benitez C., Madrid Marina V.

Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer. Salud Pública

1997;Vol.39 No.5:451-462. <http://dge1.insp.mx/salud/39/395-8.html>

<sup>29</sup><http://www.google.com.mx/search?hl=es&ie=UTF8&oe=UTF=8&q=fijacion%2C+degradacion+y+emigracion+de+celulas+tumorales&me>

<sup>30</sup>Patología. Emanuel Rubin, Jhon L. Farber., editorial Panamericana, Madrid 1990.

---

---

## 16. GLOSARIO.

- **Angiogénesis:** Proceso por el cual aumenta la cantidad de vasos y el tumor primario en crecimiento se nutre.
- **ATP:** (adenosín trifosfato). El principal producto químico utilizado por los sistemas vivos para almacenar energía, consiste en una base (adenina) unida a un azúcar (ribosa) y a tres fosfatos.
- **Apoptosis:** muerte celular programada, suicidio celular. Cuando ello ocurre, la célula encoge y se desprende de sus vecinas. En su superficie aparecen burbujas y la cromatina se condensa formando una o varias manchas cerca de la membrana nuclear. Poco después se fragmenta en numerosos cuerpos apoptóticos, siendo finalmente fagocitados.
- **Cáncer:** Tumor maligno en general y especialmente el formado por células epiteliales.
- **Cariotipo:** Conjunto cromosómico total de un individuo.
- **Célula:** Elemento fundamental de los tejidos organizados o elemento más simple libre, dotado de vida propia, compuesto de una masa protoplásmica circunscrita que contiene un núcleo.
- **Ciclinas:** proteínas sintetizadas continuamente durante la interfase y degradadas súbitamente por enzimas al final de cada mitosis. Durante el ciclo celular su concentración fluctúa, y al hacerlo, actúan como reguladores de la actividad enzimática de las cinasas.
- **Cinasas:** (del gr, kinesis, movimiento). Sustancia existente en varios tejidos, que activa la enzima específica de los mismos.
- **Cromatina** (o sea el conjunto de cromosomas , donde reside el material genético)
- **Citocinesis:** Proceso por el cual una célula se separa de la célula "hermana", lo que usualmente ocurre al final de la división celular.

- 
- **Diferenciación:** Proceso de adquisición de caracteres individuales distintos.
  - **Gen:** (de la raíz del gr. *genuis*, género, linaje.) Factor hereditario, unidad principal en la transmisión de los caracteres hereditarios, considerado como una partícula ultramicroscópica, que ocupa un locus definido en un cromosoma.
  - **Genoma:** Conjunto de factores hereditarios o genes contenidos en los gametos de un individuo.
  - **Locus:** Lugar. En genética, punto en un cromosoma ocupado por un gen.
  - **Mutación:** Variación marcada permanente transmisible por alteración del material hereditario, alteración que puede consistir en la pérdida a adición de uno o más cromosomas o algún cambio en un cromosoma.
  - **Oncogen:** Genes presentes en estado funcional en células cancerosas y responsables del estado canceroso.
  - **Protooncogen:** Gen celular que generalmente funciona controlando la proliferación celular.
  - **Proliferación:** Multiplicación de formas similares, especialmente tratándose de células.
  - **Segregación:** separación del par de cromosomas durante la división celular.