



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ALTERACIONES DEL CICLO CELULAR RELACIONADAS
CON CARCINOGENÉISIS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

WILLIAMS TORRES MEDINA

TUTOR: DR. LUÍS ALBERTO GAITÁN CEPEDA

MÉXICO, D.F.

2008



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.

Desde el momento que comencé mis estudios hasta este día que culmina la primera de las etapas de mi formación como profesional nunca me encontré solo. Siempre tuve el apoyo de grandes personas, de seres sabios, centrados, amorosos, comprensivos y en sus momentos estrictos. Personas que nunca dejaron de estar junto a mí, en momentos difíciles y momentos de triunfo, que cuando fue necesario realizaron junto conmigo los sacrificios pertinentes con tal de continuar en el camino correcto y no permitirme desfallecer aun cuando la meta parecía lejana y difícil de alcanzar. A ustedes que con la mirada me impulsan a seguir siendo cada día mejor, a aprender de mis errores y cambiar para bien mío. A ustedes que son mi tesoro; que día a día vivo orgulloso de ustedes y que las palabras son ínfimas para describir el amor que les tengo.

A ustedes mis padres. Rubén Torres Torres y Gloria Medina Rodríguez.

A mis hermanos que confiados que lograría llegar hasta este punto, por sus consejos y apoyo en todo sentido, por su ejemplo, por las ganas de vivir y entregar todo en lo que hacen por su incondicional cariño, comprensión y apoyo.

Héctor Torres Medina
Horacio Torres Medina
Alejandro Torres Medina
Erick Torres Medina.

A todos los verdaderos amigos que nunca me dieron un mal ejemplo, que jamás se interpusieron entre la responsabilidad y la seriedad de mi meta, y que con su ayuda y presencia hicieron menos arduo y árido el camino hacia este triunfo. Que juntos estamos creciendo y uno del otro tomamos ejemplos y experiencias y por la enorme cantidad de aventuras vividas a lado suyo.

A los doctores que en su momento confiaron en mí y depositaron más que sus ganas de compartir sus conocimientos, su amistad, valiosa confianza y el amor por esta hermosa carrera llena de satisfacciones. Mil gracias.

WILLIAMS TORRES MEDINA

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
2.	PROPÓSITO	6
3.	OBJETIVOS	6
4.	CICLO CELULAR NORMAL	7
5.	LAS CÉLULAS CANCEROSAS	15
6.	TEORÍAS CARCINOGENICAS	17
6.1	Teoría del blastema, según T. Schwann y J. Mueller (1838)	17
6.2	Teorías de R. Virchow	17
6.3	Teoría del Germen Dispersado de Cohnheim (1875	19
6.4	Teoría de la Regeneración de Fischer-Wasels (1922	20
6.5	Teoría de Un Causante	20
6.6	Teoría de la Endobiosis según G. Enderlein	22
6.7	Teoría del Micoplasma según F. Gerlach	23
6.8	Teoría de la Mutación Nuclear según K. H. Bauer (1928)	24
6.9	Teoría de Mutación del Plasma de Nothdurft (1948) y Teoría de la Duplicación de Butenandt (1949)	25
6.10	Teoría del Mesénquima según A. Fromme (1953)	25
6.11	Teoría de la Respiración Celular según O. Warburg (1926 y 1954), H. Jung (1927) y P. G. Seeger (1937)	26
6.12	Teoría del Represor de Jacob, Lwoff y Monod	27
7.	PROTEÍNAS PRODUCTORAS DE ONCOGENES	29
7.1	Factores de crecimiento	29
7.2	Receptores para factores de crecimiento	30
7.3	Proteínas transductoras de señales	30
7.4	Factores de transcripción nuclear	32
7.5	Ciclina y cinasas dependientes de ciclina	33
8.	ONCOVIRUS	35
8.1	Virus oncógenos de RNA	35
8.1.1	Virus tipo I de la leucemia humana de células T	35

8.2	Virus oncógenos de DNA	36
8.2.1	Papilomavirus humano	37
8.2.2	Virus Epstein-Barr	37
8.2.3	Virus de hepatitis B	39
9.	ALGUNAS DIFERENCIAS MOLECULARES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICA	40
9.1	Moléculas extracelulares	40
9.2	Superficie celular	41
9.3	Organelos y metabolismo	42
10.	DAÑO Y REPARACIÓN CELULAR	43
11.	EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β	44
12.	TGF- β EN PATOLOGÍAS	46
13.	FUNCIÓN DE <i>Rb</i> EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR	47
14.	FUNCIÓN DE <i>P53</i> EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR	50
15.	TELÓMEROS	54
15.1	Daño en el ADN y mecanismos de reparación	55
15.2	Metabolismo telomérico y proteínas de reparación	57
15.3	Estabilización de rupturas del ADN	60
15.4	Telomerasa <i>versus</i> apoptosis: una cuestión de vida o muerte	62
16	CONCLUSIÓN	66
17	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

1. INTRODUCCIÓN

La división celular es la base del crecimiento, regeneración de los tejidos y parte primordial del equilibrio de la salud. Cada reproducción celular pasa por un ciclo en el que diferentes y específicos eventos tienen lugar, dichos eventos tienen que llevarse a cabo con precisión y con la exactitud que marca la célula madre. En el ciclo celular se necesitan dos tipos de mecanismos: uno para manufacturar los diferentes componentes de la célula en crecimiento y otro para transportar los componentes a sus lugares adecuados, para que cuando la célula se divida en dos, los elementos se separen de forma adecuada. Al igual que en una fábrica nos llama la atención la maquinaria, en la reproducción celular los elementos celulares son llamativos, pero no menos importantes son los sistemas de control central. Dentro del ciclo celular existen sistemas de control que aseguran la correcta progresión de dicho ciclo a lo largo de cada una de sus etapas. Este sistema controla la involucración de diferentes enzimas y proteínas que se encargan de controlar en buen funcionamiento del ciclo, así como controlar la entrada de la célula al ciclo de reproducción o permanecer sin hacerlo hasta que sea requerida por el mismo organismo. La reproducción atípica y descontrolada de células tanto en número como en forma se conoce como cáncer; este fenómeno se presenta por la pérdida del control en el ciclo celular o por la alteración de los elementos que controlan dicho ciclo.

2. PROPÓSITO

Presentar de forma concreta y clara el ciclo celular y las principales alteraciones que desencadenan la aparición de la enfermedad del cáncer.

3. OBJETIVO GENERAL

Explicar de forma clara y concreta las alteraciones del ciclo celular relacionadas con carcinogénesis en los seres humanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar el mecanismo del ciclo celular.
- Conocer las teorías más conocidas del origen del cáncer.
- Explicar como actúan los elementos que estimulan la activación del ciclo celular.
- Explicar que controla el ciclo celular.
- Explicar que altera el ciclo celular.
- Explicar los puntos de alteración más comunes en el cáncer.

4. CICLO CELULAR NORMAL.

Una célula nace cuando su célula progenitora se divide. La interfase incluye todo el ciclo celular excepto la fase M; es un periodo de crecimiento celular continuo, e incluye la fase S, en la que se replica el DNA. Tanto el núcleo como el citoplasma se dividen durante la fase M; la fase G_1 es el intervalo entre la fase M y la fase S; G_2 es el intervalo entre la fase S y la fase M. ⁽¹⁾

El periodo de replicación de DNA durante la interfase se denomina fase S, el tiempo entre la división mitótica y el comienzo de la duplicación del DNA se denomina fase G_1 , o fase de intervalo 1. Después de completada la fase S, la célula no suele estar dispuesta para dividirse inmediatamente, si no que sufre una segunda fase de intervalo, la fase G_2 . El término de la fase G_2 está marcado por el comienzo de la división mitótica, la fase M. En un ciclo celular típico la fase G_1 ocupa unas ocho horas y media, la fase S seis horas, la fase G_2 cuatro horas y media y la fase M una hora. (Figura 1) ⁽¹⁾

En la fase S no hay simplemente una duplicación de DNA en el núcleo, sino una replica exacta de cada cromosoma. La célula humana contiene 46 filamentos de DNA con una longitud de dos metros o más todos ellos embutidos en un núcleo que tiene aproximadamente cinco micrómetros de diámetro. La fase G_2 incluye etapas finales en la preparación de la célula para su división; durante ella aumenta la síntesis de proteínas. ⁽¹²⁾

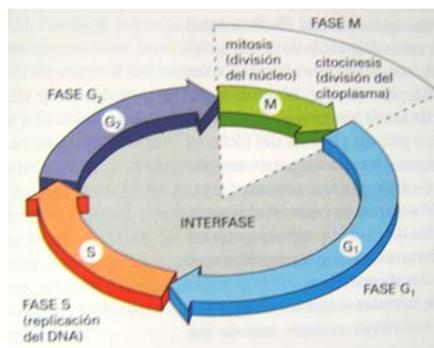


Fig. 1. Etapas del ciclo celular. ⁽¹⁾

El sistema de control del ciclo celular ha de activar las enzimas y otras proteínas responsables de llevar a cabo cada uno de los procesos en el momento adecuado, y después ha de desactivarlas cuando el proceso haya terminado; dicho sistema de control juega un papel importante ya que de funcionar mal, puede producir u cáncer. ⁽¹⁾

Las etapas del ciclo celular han de sucederse siguiendo una secuencia particular y esta secuencia ha de mantenerse aunque una de las etapas se alargue más de lo habitual. ⁽¹²⁾

Todo el DNA nuclear se ha de replicar antes de que el núcleo empiece a dividirse, lo que significa que antes de una fase M se ha de producir una fase S completa. Si la síntesis de DNA se retrasa o se detiene, la mitosis y la división celular también tendrán que retrasarse. El sistema de control celular consigue todo esto mediante procedimientos de frenado molecular que pueden para el ciclo en varios puntos de control. La mayoría de las células el sistema de control tiene puntos de regulación para el tamaño de las células, en los que el ciclo celular se detiene hasta que la célula haya crecido hasta un tamaño apropiado. ⁽¹⁴⁾

Los puntos de control son importantes desde otro aspecto: son etapas del ciclo celular en las que el sistema de control puede estar regulado por señales procedentes de otras células, como factores de crecimiento y otras moléculas señalizadoras extracelulares, las cuales pueden estimular o inhibir la proliferación celular. (Figura 2) ⁽¹⁴⁾

El sistema de control celular controla la maquinaria del ciclo celular a través de la fosforilación de proteínas clave que inician o regulan la replicación del DNA, la mitosis y la citocinesis. ⁽¹⁾

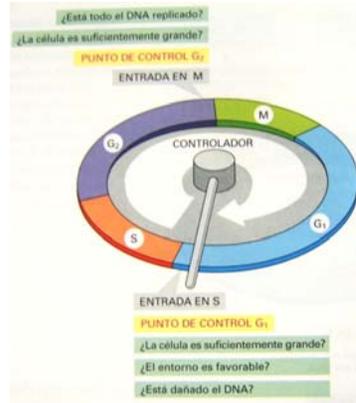


Figura 2. Algunos de los puntos de control del ciclo celular. ⁽¹⁾

Las reacciones de fosforilación que controlan el ciclo celular las lleva a cabo un conjunto específico de proteínas quinasa, enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP hasta un determinado aminoácido de una cadena lateral de la proteína diana. Los factores de fosforilación se pueden revertir rápidamente eliminando el grupo fosfato (desfosforilación), una reacción que lleva a cabo otro conjunto de enzimas, las proteínas fosfatasa. ⁽¹⁴⁾

Dado que las proteínas quinasa del sistema de control del ciclo celular están presentes durante todo el ciclo, es responsabilidad de un segundo conjunto de proteínas que forman parte del sistema de control, las ciclinas. Las ciclinas no tienen actividad enzimática por sí mismas, pero han de unirse a la quinasa del ciclo celular para que estas quinasas puedan volverse enzimáticamente activas. ⁽¹²⁾

Por ello las quinasas del sistema de control del ciclo celular se conocen como *proteínas quinasa dependientes de ciclinas*, o **Cdk**. Durante el ciclo celular las concentraciones de ciclinas varían de manera cíclica, ayudando a activar en el momento apropiado a la Cdk; su concentración aumenta gradualmente durante la interfase y luego cae rápidamente a cero cuando las células salen de la fase M, repitiendo esta actuación en cada ciclo celular. ⁽¹⁴⁾

Diferentes complejos ciclina-Cdk desencadenan diferentes pasos del ciclo celular. El complejo ciclina-Cdk actúan en G_2 provocando la entrada a la fase M, mientras que más tarde, en G_1 , un grupo diferente de ciclinas, llamadas ciclinas de la fase S, se unen a moléculas Cdk colaborando en el inicio de la formación y activación de los complejos ciclina-Cdk de la fase S, y de ese modo conducen a la célula hacia la fase S. ⁽¹²⁾

La concentración de cada uno de los tipos de ciclina sube y después cae rápidamente en un momento determinado del ciclo celular como resultado de su degeneración por la vía de la ubiquitina. En el momento de la concentración de cada tipo de ciclina ayuda a activar a su Cdk acompañante, mientras que la caída rápida hace que la Cdk recupere su estado inactivo. Así la lenta acumulación de ciclina hasta un nivel crítico es uno de los sistemas de control del ciclo celular para medir los intervalos de tiempo entre una etapa del ciclo celular y la siguiente. ⁽¹⁾

El ciclo celular puede ser detenido en G_1 por proteínas inhibidoras de las Cdk. Estas proteínas bloquean el ensamblaje o la actividad de uno o varios de los complejos ciclina Cdk. Uno de los puntos de control de parada mejor conocidos detiene el ciclo celular en G_1 si el DNA está dañado, lo cual ayuda a asegurar que la célula no replique su DNA dañado. Mediante un mecanismo desconocido, el DNA dañado causa un incremento tanto de la concentración como de la actividad de una proteína reguladora de genes llamada *p53*. Cuando es activada, la proteína *p53* estimula la transcripción de un gen que codifica una proteína inhibidora de Cdk llamada *p21*. Así, aumenta la concentración de la proteína *p21*, la cual se une a los complejos ciclina-Cdk de la fase S bloqueando su acción. (Figura 3) ⁽¹⁴⁾

La detención del ciclo celular en G_1 le proporciona tiempo a la célula para reparar el DNA dañado antes de replicarse. Si la proteína *p53* falta o es

defectuosa, el DNA se replicará aunque este dañado, lo cual conduce a una elevada velocidad de mutación y a la producción de células que tienden a volverse cancerosas. En efecto, las mutaciones en el gen p53 que permiten que se dividan las células con DNA dañado participan de forma importante en el desarrollo de muchos cánceres humanos. ⁽¹⁾

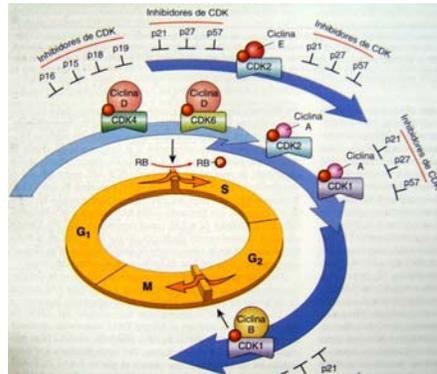


Figura 3. La CDK como inhibidor o estimulador de la proliferación celular. ⁽⁵⁾

Las células se pueden multiplicar si son estimuladas mediante señales otras células. Si se les priva de estas señales, el ciclo celular se detiene un punto de control de G₁, y la célula entra en un estado G₀. La célula puede permanecer en G₀ durante días, semanas o incluso años antes de volver a dividirse. (Figura 4) Por lo tanto, la mayor parte de la variación de la velocidad de la división celular que se presenta en las células de un organismo adulto corresponden a las diferencias de tiempo invertido en G₀ o en G₁; una vez pasado el punto de control de G₁, la célula progresa rápidamente a través del resto del ciclo celular, lo cual realiza normalmente en 12-24 horas. (Tabla 1) ⁽¹⁵⁾

CÉLULAS	TIEMPO
<i>Escherichia coli</i>	20 minutos
Levaduras	1.5 -3 horas
Embrionarias de rana	30 minutos
Epitelio intestinal	12 horas
Fibroblastos de mamíferos	20 horas
Hepatocitos humanos	1 año

Tabla 1. Duración de algunos ciclos celulares. ⁽¹⁰⁾

Por ello, al punto de control de G_1 se le llama inicio, ya que superarlo representa completar todo el ciclo de división, sin embargo, podría denominarse parada. ⁽¹⁾

El inicio y la parada de la proliferación celular son fundamentalmente importantes en el control del número de células y de las proporciones corporales de un organismo pluricelular. Así, la proliferación celular, la supervivencia celular y la muerte celular han de estar reguladas en el organismo mediante señales procedentes de otras células en particular. Una célula se divide solamente cuando el organismo necesita otra célula, si ha de crecer o ha de reemplazar células perdidas. También recibir señales químicas de las células vecinas estimula la división; estas señales actúan superando los mecanismos intracelulares de freno que tienden a restringir el crecimiento celular y que bloquean la progresión a través del ciclo celular. Estos químicos son generalmente factores de crecimiento proteicos. ⁽¹³⁾



Figura 4. Si la célula entra en G_0 la división celular se detiene. ⁽¹⁾

Uno de los primeros factores de crecimiento proteicos fue el *factor de crecimiento derivado de las plaquetas*, o *PDGF*, *factor de crecimiento epidérmico* o *EGF*, *factor de crecimiento de los fibroblastos* o *FGF*, *factor de crecimiento de los hepatocitos* o *HGF* y *eritropoyetina* entre otros. ⁽¹³⁾

Las células animales tienen una limitación programada del número de veces que se dividirán incluso en presencia de factores de crecimiento, a esto se le denomina *senescencia celular*.⁽¹³⁾

Las células necesitan señales procedentes de otras células no solo para proliferar, sino también para sobrevivir. Si se les priva de tales factores de supervivencia, las células activan un programa intracelular de suicidio y mueren por un proceso que se llama muerte celular programada.⁽¹⁾

El hecho de necesitar señales procedentes de otras células para poder sobrevivir ayuda a garantizar que las células sobrevivan sólo cuando y donde son necesarias.⁽¹³⁾

De tal modo que las células mueren cuando la estructura que forman ya no es necesaria; en otro caso la muerte celular ayuda a regular el número de células, de tal modo en los tejidos adultos, la muerte celular compensa la proliferación celular para evitar que el tejido crezca o decrezca.⁽¹³⁾

La muerte celular programada está mediada por la cascada proteolítica intracelular. Las células que mueren como resultado de una lesión aguda normalmente se inflaman, revientan y vierten su contenido sobre sus vecinas (un proceso llamado necrosis celular), causando una respuesta inflamatoria potencialmente perjudicial. Por lo contrario una célula que experimenta una muerte celular programada (llamada también apoptosis) muere limpiamente, sin dañar a sus vecinas. La célula se encoje y se condensa. El citoesqueleto se colapsa, la envoltura nuclear se rompe y el DNA nuclear se fragmenta. Lo que es más importante, la superficie celular se altera, presentando propiedades que las provocan que la célula moribunda sea fagocitada inmediatamente por sus vecinas o por macrófagos de manera que no se vierte ningún contenido celular en el medio.⁽¹²⁾

En este tipo de mecanismo de suicidio participa una familia de proteasas que se activan por roturas proteolíticas como respuesta a señales que inducen a la muerte celular programada. ⁽¹⁵⁾

Las proteasas suicidas activas rompen, y por lo tanto activan otros miembros de la familia, lo que provoca una cascada proteolítica de amplificación. ⁽¹³⁾

Las proteasas activas rompen después otras proteínas clave de la célula, matándola rápida y limpiamente. Una de las proteasas rompe por ejemplo las láminas nucleares, produciendo la rotura irreversible de la lámina nuclear. ⁽¹³⁾

5. LAS CÉLULAS CANCEROSAS. ⁽¹⁾

Los cánceres son el producto de mutaciones que liberan a las células de los controladores habituales de proliferación y supervivencia. Una célula del organismo muta por una serie de accidentes al azar y adquieren a capacidad de proliferar sin los impedimentos normales. Su progenie hereda las mutaciones y da lugar a la formación de tumores que pueden crecer ilimitadamente. Las mutaciones que dan lugar a células cancerosas defectuosas afectan a dos amplias categorías de los genes: *los genes de proliferación*, los cuales codifican proteínas que normalmente ayudan a estimular la división celular, los *genes de antiproliferación*, los cuales codifican proteínas que normalmente ayudan a aplicar los frenos que detienen el ciclo celular en los puntos de control. El gen mutante se denomina *oncogen (gen promotor de cáncer)*. Una mutación en el gen de proliferación hace que la proteína producida por el gen se sobre exprese o hiperactive, dando como resultado una multiplicación celular excesiva. Del mismo modo, una mutación que inactive un gen de antiproliferación puede liberar a la célula de los impedimentos normales de multiplicación celular, por lo que el resultado también es una proliferación excesiva. ⁽¹⁷⁾

Las proteínas que producen los oncogenes pueden ser anormalmente activas por que esté producida por células que normalmente no lo hacen, en cantidades excesivas o en forma cuya actividad es incontrolada. Para el desarrollo de un cáncer se requieren varias mutaciones. ⁽¹⁷⁾

Una mutación en una célula le confiere una ligera ventaja de proliferación. Una célula de esta progenie celular luego sufre una segunda mutación que permitirá a sus descendientes proliferar en forma más descontrolada y forman un pequeño tumor benigno; una tercera mutación dentro de ese tumor le permitirá superar el crecimiento de las demás y su progenie

formará una masa de células cada una de las cuales tendrán estas tres mutaciones.⁽¹⁷⁾

Una mutación en las células de esta progenie le permitirá escapar al torrente sanguíneo y establecer colonias hijas en otros sitios, la marca característica del cáncer metastásico.⁽¹⁶⁾

Dado que se requiere de décadas para que estas mutaciones múltiples tengan lugar, este modelo de incidencias múltiples de la inducción del cáncer predice el incremento exponencial de incidencias del cáncer con la edad.⁽¹⁶⁾

6. TEORÍAS CARCINOGENICAS

6.1 Teoría del blastema, según T. Schwann y J. Mueller (1838)

Theodor Schwann constató que todos los organismos, tanto de animales como de plantas, se componen de células. Supone que la formación de la célula podría generarse a partir de una sustancia base viva, de los hipotéticos blastemas, a partir de la cual podrían generarse en cualquier momento células. Puesto que estas células generadas espontáneamente a su vez contendrían blastemas, podrían generarse de nuevo dentro de ellas otras células.⁽³⁾

Johannes Mueller, que se ocupó en la misma época de la composición de los tumores, comprobó que también los tumores del cáncer se componían de células que, sin embargo, no eran idénticas a las células de órganos normales. Al lado de éstas existía también una sustancia básica sin forma, un blastema cancerígeno, que contendría la semilla invisible de la enfermedad, un '*seminium morbi*', que se desarrollaría en los corpúsculos flagelados, las células germinales del tumor cancerígeno.⁽³⁾

Por lo tanto, opina J. Mueller, la formación de las células cancerosas aparentemente se desarrollan según el principio de la generación espontánea y la generación *gebunden* (inducida) de las células.⁽³⁾

Aunque Koelliker, Reichert y Remak expresaron sus reservas para esta teoría de los blastemas y de la generación espontánea de células, en un principio es adoptada como opinión docente. Solamente veinte años después de su postulación, R. Virchow la dejó obsoleta.⁽³⁾

6.2 Teorías de R. Virchow

Desde siempre a Virchow le preocupó la siguiente pregunta: ¿De qué lugar del organismo vivo parte la acción y qué era lo activo? Este era, en su opinión, el quid del problema, tanto de la fisiología como de la

patología. La Teoría de Blastemas vio este principio creador activo en los blastemas. En el microscopio, sin embargo, la célula se mostraba realmente como la más pequeña unidad de vida percibible, con lo que Virchow concluyó que la célula era realmente el último elemento con forma de todos los seres vivos de los que parte toda la acción de la vida, tanto en el individuo sano como en el enfermo. ⁽³⁾

Puesto que un blastema no era objetivable, no podría existir ninguna generación espontánea. “*Donde se forma una célula, debe haber existido otra célula. Cada célula solamente puede crearse a partir de otra célula. (Omnis cellula e cellula ejusdem generis)*”. Esta tesis es conocida como la Ley de Virchow o Ley del Desarrollo Continuo. Así, dado que la célula es la más pequeña unidad de la vida en ella debe lógicamente residir el punto de partida, unidad y esencia de la enfermedad, por tanto, en la célula cancerosa ese punto de partida de la enfermedad residirá en la primera célula cancerosa y, por consiguiente, debe verse la procedencia, unidad y mensaje del tumor canceroso. ⁽³⁾

De este modo, cualquier desarrollo de un tumor solamente puede partir de la *Ur-Geschwulstzell* o primera célula cancerosa básica, con lo que cualquier trastorno, cualquier enfermedad, tiene un primer foco anatómico. ⁽³⁾

Esta Ley de la Patogénesis Local forma, junto con la citada Ley del Desarrollo Continuo, la pieza central de la patología celular de Virchow. ⁽³⁾

Por consiguiente, Virchow fue el primero en descubrir que la célula cancerosa se distinguía del *muttergewebe* (tejido madre) sano, constituyendo una tipo celular completamente nuevo con distintas características biológicas. Por lo menos un ejemplar de este tipo de células nuevas, esto es, de la primera célula cancerosa, debe de preexistir, para que pueda formarse un tumor. ⁽³⁾

La pregunta evidente del porqué y de qué manera una célula que hasta ahora ha sido normal se convierte en la primera célula cancerosa, trató de responderla con la publicación en 1853 de la Teoría del Tallo Embrionario. Contempló como tejido matriz (tallo embrionario) de todos los tumores cancerosos el tejido conjuntivo, que produciría formaciones heteropláticas. Virchow constató que el neoplasma consiste en tejido en un principio normal, pero que se encuentra en un lugar que no le corresponde.⁽³⁾

Puesto que esta hipótesis no convenció, intentó en 1863 una mejor explicación con la Teoría de la Irritación. Según Virchow, nuevas formaciones malignas se desarrollan preferentemente en órganos sometidos a una fuerte carga mecánica o química, por ejemplo allí donde el tejido ha sufrido irritación continua ya sea por fricción, presión, toxinas o también por inflamaciones crónicas.⁽³⁾

El cáncer de labios o de lengua ha sido explicado así en el fumador de pipa (hoy día podríamos añadir el cáncer de pulmón de fumadores de cigarillos), el cáncer de piel o del escroto de los deshollinadores son ejemplos concluyentes para el significado cancerígeno de las irritaciones crónicas. Esta Teoría de Irritación ha sido aceptada generalmente y no ha perdido significado en la actualidad. (3)

Pero la demanda verdadera de la investigación sobre el cáncer, así como sobre el “cómo y de qué manera” y la cuestión acerca de si estos factores irritantes sobre una célula normal la convierten en una célula cancerosa, no puede contestarse sólo con la Teoría de la Irritación.⁽³⁾

6.3 Teoría del Germen Dispersado de Cohnheim (1875)

Cohnheim, contemporáneo de Virchow, fue en sus inicios partidario de la Teoría de la Irritación. Sin embargo, fue de la opinión que una irritación cancerígena lleva a una tumoración solamente allí en donde existen restos dispersos de tejido embrionario. Según constata Cohnheim, en

todos los organismos deben existir grandes cantidades de tejido embrionario cuya potencia de crecimiento estaría latente y podría ser reactivado mediante estímulo externo. La consecuencia serían tumores benignos o malignos. ⁽³⁾

Pensamientos análogos albergaba Klebs, expresándolos en 1867 en sus teorías sobre la infección epitelial. ⁽³⁾

6.4 Teoría de la Regeneración de Fischer-Wasels (1922)

Además de muchos otros, también Fischer-Wasels se esforzó en ampliar la Teoría de la Irritación. Constató que las células de un tejido irritado son dañadas o destruidas continuamente y deben ser reemplazadas incesantemente por otras nuevas. Así pues, un proceso de destrucción y regeneración continuo en paralelo está permanentemente activo. El ritmo de regeneración normal ya no bastaría para reemplazar la continua pérdida. Por consiguiente, debería generarse rápidamente un tejido granulado cuya potencia regenerativa pudiera estar a la par con la veloz destrucción. Estas células regenerativas de crecimiento rápido podrían producir un crecimiento excesivo dando lugar a tumores benignos o malignos. ⁽³⁾

6.5 Teoría de Un Causante

El cirujano británico Adams publicó por primera vez en 1801 su observación de parásitos parecidos a gusanos en las células de cánceres de pecho recién operados. Desde entonces, cientos de investigadores han dedicado sus vidas a la búsqueda de un causante específico de cáncer. El francés A. Borrel, basándose en los hallazgos existentes, llegó en 1903 a la conclusión de que las células cancerosas contenían parásitos bacterianos. ⁽³⁾

El cáncer solamente puede ser transferido por vía experimental mediante la inyección de células cancerosas enteras. ⁽³⁾

La inyección de cultivos puros de los parásitos bacterianos contenidos en las células cancerígenas no siempre producía un cáncer. ⁽³⁾

Por tanto, microorganismos de naturaleza bacteriana no podrían ser considerados los únicos causantes. De este modo, habría que suponer que el responsable tendría que ser un virus minúsculo que todavía se sustraía de la prueba. ⁽³⁾

La primera prueba experimental de la hipótesis viral de Borrel fue producida en 1910 por el norteamericano Peyton Rous. Rous informa que mediante inyecciones de filtrados libres de células y bacterias de un sarcoma de pollo ha podido producir tumores en animales sanos, el denominado "Sarcoma Rous". Entre los años 1932 y 1936 Shope y Bittner también consiguen, por su parte, tumores en mamíferos mediante filtrados virales libres de células. ⁽³⁾

El biólogo W. M. Stanley, cuyo mérito en el campo virológico fue distinguido con el premio Nobel, es uno de los más destacados defensores de que el cáncer es provocado por un causante. Así, defendió en 1957 que el acontecimiento canceroso tanto en humanos como en animales es atribuible a un mecanismo viral biológico uniforme. ⁽³⁾

Todo indica que las enfermedades tumorales podrían ser causadas por un virus que, posiblemente, ya estuviera en cada célula sana, que no fuera, en principio, patógeno y que desarrollaría sus características patógenas bajo la influencia de sustancias cancerígenas a través de las cuales una célula sana pudiera ser transformada en cancerosa. ⁽³⁾

La misma opinión comparten actualmente notables investigadores alemanes. Klaus Munk, por ejemplo, ha constatado que no existe ninguna prueba experimental en contra de la suposición de que la transformación causada por un virus de células normales en cancerosas observadas en animales, también pudieran darse en humanos. ⁽³⁾

También Werner Schäfer llega a la conclusión de que la posibilidad de un cáncer producido por un virus en un humano ya no puede ser excluido, después de haberse producido en monos tumores causados por virus. ⁽³⁾

El médico especialista en enfermedades tropicales Burkitt observó en 1958 en África central una forma especial de un sarcoma linfático que se presenta casi exclusivamente en niños, el Tumor Burkitt. Sus observaciones han sido confirmadas repetidas veces. ⁽³⁾

Entre tanto, la suposición de un causante parasitario de cáncer ha encontrado reconocimiento mundial y se ha convertido en la base de trabajo de institutos de investigación líderes. Tanto la virología como la inmunología se convierten cada vez más en el tema dominante de los congresos sobre el cáncer. ⁽³⁾

6.6 Teoría de la Endobiosis según G. Enderlein.

El microbiólogo G. Enderlein (1871-1968) ha editado continuamente los resultados de sus investigaciones que son conocidas como la “ciclogénesis bacteriana” y la Teoría de la Endobiosis. ⁽³⁾

El cáncer es, constata este investigador, una parasitosis cuyo causante puede presentarse no sólo como virus, sino también como coco, bacilo, hongo, e incluso en muchas formas de transición entre estas fases. No se trata, como supone la opinión facultativa, de las bacterias de una especie independiente no cambiante sino de fases de un ciclo microbiano. La célula de ninguna manera era, como afirmaba Virchow, la más pequeña unidad de vida, sino más bien se trata de una comunidad vital de microorganismos minúsculos. ⁽³⁾

Enderlein bautizó estos microorganismos con el nombre de “endobiontes”. Cuando estos microbios son dañados por una alimentación errónea o una influencia de toxinas, pueden adoptar características parasitarias. Ya no son capaces de construir células normales sino que se organizan en

conjuntos celulares patológicamente cambiados que denominamos *células tumorales*.⁽³⁾

Endobiontes cambiados a formas parasitarias no solamente eran responsables para el desarrollo de un cáncer, sino también para muchas otras enfermedades del ser humano.⁽³⁾

6.7 Teoría del Micoplasma según F. Gerlach.

El patólogo, microbiólogo e higienista austriaco F. Gerlach se dedicó desde 1927 a la investigación sobre las causas del cáncer. Él constató que en todos los tumores o células cancerosas, sea cual fuera su inicio, se encuentran microorganismos específicos, es decir micoplasma, que forman parte en la desnaturalización de la célula como factor obligatorio. Gerlach consiguió cultivar estos microbios de células cancerosas animales y humanas, transformar células normales en células cancerosas infectándolas con estos causantes y, mediante un método propio de vacunación en animales, producir en experimentos distintas clases de tumores y leucosis malignos.⁽³⁾

Gerlach concluyó que existe una conexión entre las características malignas y la invasión micoplásmica de la célula cancerosa. Parece que la malignidad de la célula cancerosa esté obligatoriamente personificada por los parásitos allí presentes.⁽³⁾

Por otra parte, según Gerlach, la presencia del micoplasma no está limitada a los organismos con cáncer. También en el organismo sano se encuentra regularmente micoplasma. De hecho, ya es transferido al feto en desarrollo en el vientre de la madre de manera diaplacentaria. También en madres sanas las membranas del óvulo, el líquido amniótico y la gelatina del cordón umbilical contienen cultivos puros de estos microbios innatos en todos los mamíferos que son introducidos en el

organismo fetal a través de los conductos linfáticos y sanguíneos. La invasión micoplásmica del organismo se mantiene durante el transcurso de la vida, aunque cuantitativamente cambiante. Si se debe y durante cuánto tiempo contemplar a este micoplasma como simbion o saprofito, depende del organismo que lo hospeda. Si existen condiciones favorables, por ejemplo si cambia el ambiente corporal, el micoplasma simbion o saprófito parece que puede cambiar y tomar la forma de un germen parasitario causando - lo cual puede ser demostrado - una enfermedad general infecciosa que puede denominarse precancerosis, pudiendo desarrollarse en cualquier momento en un cáncer si el ambiente corporal sigue deteriorándose. ⁽³⁾

Los micoplasma que en el organismo sano viven en simbiosis o saprofitosis, en el organismo que sufre cáncer son parásitos, microorganismos parecidos a los virus, que se distinguen con una amplia gama de formas. Son filtrables pero, a diferencia de los virus, cultivables en caldo de cultivo, aunque con dificultades. Las mismas características se encuentran en los causantes de determinadas formas de pulmonía y pleuritis, así como en otras enfermedades humanas y animales. ⁽³⁾

A este grupo de microbios de múltiples especies con una cantidad desmesurada de nomenclaturas se le adjudicó, por consenso internacional hace algunos años, el nombre de micoplasma. ⁽³⁾

6.8 Teoría de la Mutación Nuclear según K. H. Bauer (1928).

Cuando una célula normal se ha convertido en una célula cancerosa de rápida multiplicación, debe haber sucedido algo que ha cambiado las características básicas de la célula y ha producido otras. Por tanto, K. H. Bauer aportó en 1928 la tesis que a cada formación tumoral tiene que haber precedido un cambio molecular irreversible heredable (mutación) en los cromosomas, en los genes contenidos en el núcleo. Tales mutaciones podrían ser causadas, según Müller en 1927, por radiación ionizante y también por influencia química. ⁽³⁾

6.9 Teoría de Mutación del Plasma de Nothdurft (1948) y Teoría de la Duplicación de Butenandt (1949).

Aunque una cancerización de la célula por una mutación del núcleo en el sentido de K. H. Bauer parece factible en un principio, Nothdurft y Butenandt - y en la actualidad también otros autores - han reclamado que la desnaturalización maligna también podría suceder sin una mutación del núcleo. ⁽³⁾

Parten de la premisa que indica que las moléculas ARN mutadas no solamente existen en el núcleo, sino también en el plasma celular, de manera que los ribosomas, es decir microsomas, contienen núcleos parecidos a virus del ácido nucleico del tipo ARN. ⁽³⁾

Para el crecimiento de cada célula existe una autoreproducción de estos ribosomas por lo que Butenandt los denomina “duplicadores de plasma”. Funcionan en la célula sana como organillos mientras que fuera de ella se comportan como virus autónomos reproducibles. ⁽³⁾

El ácido nucleico de estos duplicadores de plasma puede ser cambiado por toxinas en su estructura molecular de tal manera que, en vez de producir una proteína normal produce una proteína cambiada de forma patológica. Mediante sustancias carcinógenas, las moléculas del ácido nucleico de los duplicadores del plasma, esto es los ribosomas, son cambiadas hasta tal punto que pierden sus características específicas para cada órgano y tal como Butenandt, Weiler y otros han demostrado, pueden comportarse en su caso como virus causantes de cánceres. ⁽³⁾

6.10 Teoría del Mesénquima según A. Fromme (1953)

El significado del mesénquima es tan destacado que sin su participación no sucede nada en el cuerpo, tampoco el desarrollo de un tumor maligno. ⁽³⁾

Una enseñanza sobre el cáncer que no tiene en cuenta este sistema celular vital, no puede reclamar su validez. Más adelante, ampliaremos detalladamente sobre el significado biológico del mesénquima. ⁽³⁾

6.11 Teoría de la Respiración Celular según O. Warburg (1926 y 1954), H. Jung (1927) y P. G. Seeger (1937).

Las células tienen a su disposición dos fuentes para la obtención de energía y la síntesis de los elementos de construcción celular. Por una parte, la respiración con la participación de oxígeno o combustión (la respiración aeróbica) y, por otra, la fermentación que tiene lugar sin oxígeno (la respiración anaeróbica) que es la forma más antigua del metabolismo filogénico. ⁽³⁾

Los primeros seres vivos se desarrollaron en una época en que la atmósfera de la Tierra no contenía oxígeno, con lo que la fermentación sin oxígeno era la única forma posible para obtener energía celular. La respiración aeróbica, y por tanto el desarrollo de la vida animal, fue posible cuando la atmósfera empezó a enriquecerse con oxígeno. ⁽³⁾

En 1926, O. Warburg observó que los tumores obtenían su energía principalmente de la fermentación del ácido láctico. Un año más tarde, el bioquímico H. Jung pudo demostrar que una célula normal puede ser convertida por intoxicación de los organillos con respiración aeróbica en una célula cancerosa. Dañando la respiración, la célula altamente diferenciada regresa a su forma primitiva. La respiración aeróbica está sujeta a determinados elementos de la célula. Si faltan estos elementos, no puede tener lugar ni siquiera cuando existe oxígeno suficiente. ⁽³⁾

Según Jung, la respiración celular no es un problema de oxígeno sino un problema de elementos constructores. Diez años después, P. G. Seeger llega independientemente a la misma conclusión. ⁽³⁾

Warburg, por su parte, confirmó este resultado en 1954. La teoría conocida como “la respiración de Warburg” ha sido distinguida posteriormente con la adjudicación del premio Nobel. De este modo, por dañar los fermentos de respiración que están anclados en las mitocondrias de las células, ésta pierde la capacidad de aprovechar el oxígeno. Puesto que su demanda ya no puede ser satisfecha de forma aeróbica, la célula regresa a su más antigua forma de obtención de energía, la fermentación, y se convierte así en una célula cancerosa. ⁽³⁾

6.12 Teoría del Represor de Jacob, Lwoff y Monod.

Los biólogos franceses Jacob, Lwoff y Monod han investigado qué sucesos moleculares pudieran ser las bases de una mutación, recibiendo en el año 1965 el premio Nobel por el desarrollo de su Teoría del Represor. ⁽³⁾

Esta teoría parte de la base que todas las células del organismo humano se desarrollan a partir de un óvulo fecundado y, por tanto, contienen en sus núcleos celulares un programa genético totalmente idéntico. ⁽³⁾

Así, en cada núcleo celular deben estar codificados todos los procesos teóricamente posibles de los procesos vitales en forma de información ADN. El núcleo de la célula es, por lo tanto, el archivo de todas las informaciones celulares específicas filogenéticas, tanto de especie como a nivel individual. ⁽³⁾

En ningún momento es necesario que este programa de información deba realizarse en su totalidad sino solamente por partes. Por ejemplo, las células de órganos embrionales deben multiplicarse en primer lugar y de manera muy rápida para poder construir el órgano en crecimiento. Todavía no necesitan ejecutar tareas específicas, sólo tienen que multiplicarse. Más tarde deberán sustituir a las células gastadas o, en el

caso de que el órgano deba adaptarse a una mayor demanda, tiene que crecer más. Las células de cada uno de los órganos, por otro lado, deben satisfacer las funciones específicas. Por eso una célula hepática debe realizar otro programa ADN que, por ejemplo, una célula nerviosa o renal. De este modo, cada información no necesaria en ese momento debe ser desconectada por genes reguladores. Estos producen represores mediante los cuales se impide a los genes operadores de reproducirse formando estructuras, es decir, producir ARN mensajero. Parece que en el material genético existen partes específicas de ADN que exclusivamente tienen tareas reguladoras. Un crecimiento maligno, por tanto, debe atribuirse a un fallo de determinados sistemas de represores, es decir, defectos moleculares de la información ADN. La consecuencia del fallo de estos sistemas es que demasiados genes operadores son activados al mismo tiempo, causando el crecimiento embrional desenfrenado y perdiendo, por otro lado, la capacidad de diferenciarse en células maduras de órganos. ⁽³⁾

7. PROTEÍNAS PRODUCTORAS DE ONCOGENES

Los oncogenes codifican proteínas denominadas *oncoproteínas*, parecidas a productos normales de protooncogenes, salvo que las oncoproteínas están desprovistas de elementos reguladores impotentes y su producción en las células transformadas no depende de factores de crecimiento o de otras señales externas. ⁽⁵⁾

7.1 Factores de crecimiento.

Las mutaciones de genes que codifican factores de crecimiento se inician fuera de la célula y pueden convertirlos en oncogenes. Es el caso del protooncogén para factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que fue descubierto en el encogen viral contenido en el virus del sarcoma simiano (*v-sis*). Después de observar que varias líneas de tumores humanos transcriben *c-sis*. Además, varios de esos mismos tumores también poseen receptores para PDGF y por lo tanto están sujetos a estimulación autócrina. Esta asa autócrina no es rara en células transformadas. En muchos casos el gen del factor de crecimiento en sí no está afectado ni mutado, sino los productos de otros oncogenes como *ras* provocan la sobreexpresión de los genes del factor de crecimiento, y por lo tanto obligan a la célula a secretar gran cantidad de factores de crecimiento como α de crecimiento transformante (TGF- α); este factor de crecimiento se relaciona con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) e induce proliferación celular cuando se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico. ⁽¹⁵⁾

Además de *c-sis*, también se ha detectado un grupo de oncogenes relacionados que codifican homólogos de los factores de crecimiento fibroblástico en varios tumores mamarios y gastrointestinales. ⁽⁵⁾

7.2 Receptores para factores de crecimiento.

El siguiente grupo en la secuencia de transducción de señales implica receptores para factor de crecimiento, y se han encontrado varios oncogenes que codifican receptores para factor de crecimiento. En varios tumores se han detectado mutaciones y sobreexpresiones patológicas de las formas normales para factor de crecimiento. Las proteínas mutantes del receptor suministran señales mitógenas continuas a las células, incluso en ausencia de factor de crecimiento en el ambiente. La sobreexpresión de los receptores de factor de crecimiento son más comunes que las mutaciones. Los ejemplos mejor comprobados de sobreexpresión implican a la familia de receptores EGF, *c-erb B-1*, el receptor EGF se sobreexpresa en más del 80 % de los casos de carcinomas de células escamosas de pulmón. Un receptor relacionado, denominado *c-erb B-2* (o *c- neu*), es amplificado de 15 a 30% de los casos de cáncer mamario y adonocarcinomas de pulmón, ovario y glándulas salivales. Estos tumores muestran sensibilidad exquisita a los efectos mitógenos de cantidades muy pequeñas de factores de crecimiento, y no es sorprendente que una concentración elevada de la proteína *c-erb B-2* sobre las células del cáncer mamario sea un presagio de mal pronóstico.⁽¹⁵⁾

7.3 Proteínas transductoras de señales.

Se han encontrado varios casos de oncoproteínas que imitan la función de las proteínas citoplasmáticas normales transductoras de señales. Muchas de estas proteínas se encuentran en la cara interna de la membrana plasmática, donde reciben señales de los receptores activados para factor de crecimiento y las transmiten al núcleo. Dos importantes miembros de esta categoría son *c-ras* y *c-abl*.⁽¹⁵⁾

Cada 30% de todos los tumores humanos contienen versiones mutadas del gen *ras*. En algunos tumores, como el cáncer de colon, la incidencia del gen *ras* es todavía mayor. En realidad, la mutación del gen *ras* es la anomalía aislada más común en oncogenes de tumores humanos. ⁽¹⁵⁾

La familia de proteínas *ras* se une a nucleótidos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] y difosfato de guanosina [GDP]), igual que las proteínas G. Las proteínas *ras* normales oscilan entre un estado excitado para transmitir señales y un estado en reposo. En el estado inactivo las proteínas *ras* se unen a GDP; cuando la célula está estimulada por factores de crecimiento, la *ras* inactiva se activa intercambiando GDP por GTP. La *ras* activada a su vez activa reguladores de proliferación situados corriente abajo, incluyendo varias cinasas citoplásmicas, que inundan el núcleo con señales para proliferación celular. Sin embargo el estado excitado para la emisión de señales de la proteína *ras* normales breve, por que su actividad intrínseca de trifosfatasa de guanosina (GTRasa) hidroliza GTP para convertirlo en GDP, por lo tanto libera un grupo fosfato y la proteína retorna a su estado de reposo. La actividad GTP-asa de la proteína *ras* activa se amplifica de manera espectacular por la acción de una familia de proteínas activadoras de GTP-asa (GAP). Por lo tanto, GAP actúa como freno molecular para evitar una activación *ras* descontrolada, favoreciendo la hidrólisis de GTP en GDP. Las proteínas *ras* mutantes pueden unirse a los GAP, pero su actividad GTP-asa no aumenta. De tal modo, las proteínas mutantes están atrapadas en su forma activa unida a GTP, y la célula está conducida a creer que debe continuar proliferando. De esta descripción se deduce que las consecuencias de las mutaciones en la proteína *ras* serían imitadas por mutaciones en las GAP que fracasan para restringir a las proteínas *ras* normales. En realidad una mutación incapacitante de neurofibromina 1 (NF-1), una proteína activadora de GTP-asa también se relaciona con neoplasia. ⁽¹⁵⁾

El protooncogén *c-abl* también codifica una proteína transductora de señales perteneciente a la membrana plasmática que enlaza las señales externas promotoras del crecimiento con la proliferación de la células. En su sitio normal, sobre el cromosoma 9, las funciones de *c-abl* son reguladoras, pero cuando es translocado al cromosoma 22, como ocurre en la leucemia mieloide crónica, los elementos reguladores normales se pierden, y se forma un gen híbrido compuesto de *c-abl* y algunas secuencias de región puntal del grupo roto (*bcr*) del cromosoma 22. El gen *bcr-c-abl* codifica una proteína tirosina cinasa que exhibe señales promotoras del crecimiento sobre el núcleo.⁽⁵⁾

7.4 Factores de transcripción nuclear.

Todas las vías transductoras de señales entran al núcleo e inciden sobre un extenso grupo de genes que se encargan de instrumentar el avance ordenado de las células a través de todo el ciclo mitótico. Por lo tanto, no es sorprendente que las mutaciones que afectan a los genes que regulan la transcripción del DNA se relacionen con transformación maligna. Gran número de oncoproteínas del huésped, incluyendo productos de los oncogenes *myc*, *myb*, *jun*, *fos* y *rel* se han localizado en el núcleo. De estos, el gen *myc* es el que participa con mayor frecuencia en los tumores humanos.⁽¹⁶⁾

El protooncogén *c-myc* se expresa casi en todas las células, y la proteína *myc* es inducida con rapidez cuando las células en reposo reciben la señal de dividirse. El gen *myc* se une al DNA, activando la transcripción de varios genes relacionados con crecimiento, incluyendo la ciclina D1, un gen cuyos productos dirigen a las células hacia el ciclo celular. En células normales la concentración de *myc* declina hasta casi el nivel basal una vez que el ciclo celular se inicia. En contraste, las variaciones oncogénicas del gen *myc* se relacionan con la expresión persistente o la sobreexpresión; por lo tanto contribuyen a la proliferación sostenida.⁽¹⁶⁾

En el linfoma de Burkitt, un tumor de células B, se observa desregulación del gen *myc*; los genes relacionados *N-myc* y *L-myc* se amplifican en los neuroblastos y el cáncer de pulmón de células pequeñas respectivamente. ⁽¹⁶⁾

7.5 Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina.

El resultado último de todos los estímulos promotores del crecimiento es que las células en reposo inicien el ciclo celular. La progresión ordenada de todas las células a través de varias fases del ciclo celular es instrumentada por *cinasas dependientes de ciclina (CDK)*, después de activarse por unión con otras familias de proteínas llamadas *ciclinas*. ⁽⁵⁾

Las CDK fosforilan proteínas blanco decisivas y se expresan constitutivamente durante el ciclo celular pero en forma inactiva. En contraste, varias ciclinas se sintetizan durante fases específicas del ciclo celular y su función es activar las CDK para unirse a ellas. Al concluir esta tarea, la concentración de ciclinas declina con rapidez. ⁽⁵⁾

Debido a su naturaleza cíclica de su producción y descomposición, a estas proteínas se les denomina *ciclinas*. De este modo, el ciclo celular se puede considerar como una carrera de relevos en la cual cada vuelta a la pista es regulada por un conjunto distinto de ciclinas, y cada vez que un conjunto de ciclinas abandona la pista entra en acción el siguiente conjunto. Aunque cada fase del circuito está controlada con todo cuidado, se cree que la transición de $G_1 \rightarrow S$ es un punto de verificación de gran importancia en el reloj del ciclo celular. ⁽¹⁶⁾

Cuando una célula encuentra señales promotoras del crecimiento, la concentración de las ciclinas de la familia D se eleva, y se activan las CDK apropiadas. Este punto de verificación está protegido por el producto

de la proteína retinoblastoma (*pRB*). La fosforilación de *pRB* efectuada por los CDK supera el obstáculo $G_1 \rightarrow S$ y permite que las células entren a la fase de síntesis de DNA. Por lo tanto, no es sorprendente que las mutaciones que alteran la regulación de la supresión de ciclina D permite que las células abandonen la fase S. Este contratiempo parece ser un hecho común en la transformación neoplásica. ⁽¹⁶⁾

Los genes ciclina D son amplificados y sobreexpresados en muchos carcinomas de células escamosas esofágicos y mamarios y en los linfomas. Con este antecedente es difícil imaginar que la amplificación de CDK4, el componente catalítico de D/CDK, pueda conducir a un resultado similar. (5) En realidad, esto ocurre en muchos tumores gliales. De modo similar en tumores originados en colon, paratiroides y tejidos linfoides se han observado trastornos que afectan la expresión de otros miembros de las familias CDK-ciclina. ⁽¹⁶⁾

8. ONCOVIRUS

Varios virus de DNA y de RNA tienen la potencialidad de causar tumores en los humanos, como el virus de Epstein-Barr (EBV), en relación al carcinoma nasofaríngeo en África pero no en América, el linfoma de Burkitt, el herpes virus simple tipo 2(HSV-2), y el papilomavirus en relación con el carcinoma de cervix uterino, y el virus de la hepatitis B en relación con el carcinoma hepatocelular. ⁽⁶⁾

8.1 Virus oncógenos de RNA.

El estudio de los retrovirus oncógenos en animales de experimentación suministró conocimiento de enorme importancia acerca de las bases genéticas del cáncer. Los retrovirus animales transforman células mediante dos mecanismos. Algunos denominados *virus de transformación aguda* contienen un oncogén viral transformante como *src,abl*, o *myb*. Otros denominados *virus de transformación lenta*, no contienen virus oncógenos, si no el DNA proviral siempre se encuentra insertado cerca de un protooncogén. Bajo la influencia de un potente promotor retroviral, el protooncogén normal o mutado se sobreexpresa. Este mecanismo de transformación se denomina *mutagénesis insercional* ⁽⁵⁾

8.1.1 *Virus tipo I de la leucemia humana de células T.*

El virus tipo I de la leucemia humana de células T (HTLV-I) se relaciona con una forma de linfoma/leucemia de células T endémica en ciertas partes de Japón y en las cuencas del Caribe, pero que solo se expresa de manera espontánea en otras partes del mundo, incluido estados Unidos. Igual que el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), tiene tropismo por células T CD 4+, y por lo tanto este subconjunto de células T es el blanco principal de la transformación neoplásica. La infección en le

ser humano requiere de la transmisión de células T infectadas a través del coito, productos sanguíneos o alimentación al pecho. ⁽⁵⁾

La leucemia se desarrolla en sólo el 15 de los individuos infectados después de un largo periodo de latencia de 20 a 30 años. ⁽⁵⁾

Casi no hay duda de que la infección HTVL-I en los linfocitos T es necesaria para la génesis de la leucemia, pero el mecanismo de transformación no está claro en su totalidad. A diferencia de los retrovirus de transformación aguda, HTVL-I no contiene un virus oncogeno, y a diferencia de los virus de transformación lenta, no se ha observado en forma consistente la integración al protooncogen vecino. ⁽⁵⁾

8.2 Virus oncógenos de DNA.

Igual que los virus de RNA, se han identificado varios grupos de virus DNA oncógenos que causan tumores en animales. Tres virus DNA son los mas representativos: papilomavirus, virus Epstein-Barr (EBV) y virus de la hepatitis B (HBV); estos tienen especial interés por que se sospecha causan cáncer en los humanos. ⁽¹⁸⁾

Transformación efectuada por los virus de DNA relacionada con la carcinogénesis:

- Los virus DNA transformantes forman relaciones estables con el genoma de las células del hospedero. El virus integrado no tiene capacidad para concluir su ciclo de replicación debido a que los genes virales indispensables para concluir la replicación se interrumpen durante la replicación del DNA viral. ⁽¹⁸⁾

- Los genes virales transcritos de manera temprana (genes tempranos) en el ciclo de vida del virus son importantes para la transformación. Se expresan en las células transformadas. ⁽¹⁸⁾

8.2.1 Papilomavirus humano.

Se han identificado casi 50 tipos genéticamente distintos de HPV. Algunos tipos como 1, 2, 4 y 7 sin duda causan papilomas escamosos benignos (verrugas) en humanos. El HPV también se ha implicado en varios tipos de cáncer, en particular carcinoma de células escamosas del cervix uterino y de la región anogenital. La secuencia de DNA de los tipos 16 y 18 de HPV se encuentran en el 75 a 100 % de los casos cáncer de células escamosas invasivo y es un supuesto precursor (o sea, displasia grave y carcinoma *in situ*). En contraste con el cáncer cervical, las verrugas genitales con bajo potencial maligno se relacionan con tipos distintos de HPV, sobre todo HPV-6 y HPV-11. El potencial oncógeno del HPV se puede relacionar con productos de dos genes virales tempranos, E6 y E7. La proteína E6 se une a la proteína del retinoblastoma y desplaza los factores de transcripción que en condiciones normales son secuestrados por *Rb*; la proteína E7 se une al producto de *p53* y lo inactiva. Es digno de notar que la afinidad de estas interacciones difiere según el potencial oncógeno de HPV. Las proteínas E6 y E7 derivadas de los HPV de alto riesgo (tipos 16, 18 y 31) se unen a *Rb* y a *p53* con afinidad elevada en tanto que los productos del gen E6 y E7 de los HPV de bajo riesgo (tipos 6 y 11) se unen con poca afinidad. Por lo tanto, *la infección con tipo HPV de alto riesgo simula la pérdida de los importantes genes supresores de tumores que regulan el ciclo celular.* ⁽¹⁹⁾

8.2.2 Virus Epstein-Barr.

El EBV se ha implicado en patogenia de cuatro tumores humanos, linfoma de Burkitt, linfomas de células B en individuos con inmunodepresión

(incluyendo pacientes con SIDA), enfermedad de Hodgkin y cáncer nasofaríngeo.⁽²¹⁾

El linfoma de Burkitt es un tumor de linfocitos B endémico en ciertas partes de África y esporádico en otras regiones del mundo. En áreas endémicas las células tumorales son portadores del genoma EBV en casi todos los pacientes.⁽⁵⁾

El EBV muestra un fuerte tropismo por células B e infecta muchas de estas células, obligándolas a proliferar. *In Vitro* esta infección conduce a la immortalización de las células B, produciendo células de líneas linfoblastoides. Estas estirpes celulares expresan varios antígenos codificados por EBV.⁽²¹⁾

En individuos normales desde el punto de vista inmunológico, la proliferación *in vivo* de células B policlonales inducidas por EBV es controlada con facilidad y el individuo permanece asintomático o desarrolla un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa.⁽²¹⁾

En las regiones del mundo donde el linfoma de Burkitt es endémico, el paludismo concomitante (endémico) daña la competencia inmunológica, y permite la proliferación sostenida de células B. Además, las células B no expresan antígenos en la superficie celular que pueda ser reconocida por las células T del hospedero. Liberadas de la inmunoregulación, estas células B están en mayor peligro de adquirir mutaciones como la translocación t (8,14) que activa al oncogen *myc* y es una característica consistente de este tumor. La activación del *c-myc* causa mayor descontrol del crecimiento, y prepara el escenario para un mayor daño genético, que con el tiempo conduce al subimiento de una neoplasia monoclonal. Debe remarcarse que en áreas no endémicas el 80% de los tumores no alojan el genoma EBV, pero todos los tumores poseen la translocación específica. Esto sugiere que células B liberados por otros mecanismos

también pueden sufrir mutaciones similares y dar lugar a linfoma de Burkitt no africano. ⁽²¹⁾

El carcinoma nasofaríngeo es endémico del sur de China y de algunas otras regiones del mundo, y en todos los tumores se encuentra el genoma EBV. Igual que en linfoma de Burkitt, EBV actúa con otros factores no identificados. ⁽²¹⁾

8.2.3 Virus de hepatitis B.

La evidencia epidemiológica que vincula a la infección crónica por HBV con carcinoma hepatocelular es fuerte, pero el papel del virus en la producción del tumor no está claro. El genoma HBV no codifica ninguna proteína transformante y no hay un patrón consistente de integración en las células hepáticas. ⁽⁵⁾ El efecto oncógeno del HBV parece ser multifactorial. Primero, HBV causa lesión crónica a las células hepáticas acompañadas de regeneración, predisponiendo a las células a posibles mutaciones causadas por agentes ambientales (toxinas de la dieta). Se ha observado inactivación mutacional de la *p53* en el cáncer hepático que ocurre en regiones del mundo donde la exposición a HBV y aflatoxinas es endémica. Segundo, un elemento regular codificado por HBV denominado *proteína x* altera el control normal del crecimiento en las células hepáticas infectadas por activación transcripcional de varios protooncogenes de las células huésped. Esta secuencia está apoyada por el desarrollo de carcinoma hepatocelular en ratones transgénicos para la región DNA del virus de hepatitis B que codifica la proteína X. Tercero, en algunos pacientes la integración parece causar redistribución secundaria de los cromosomas y quizás inactivación homocigótica del gen *p53*. Además, se ha comunicado que igual que otros virus DNA, la proteína x HBV puede unirse a la *p53* e inactivarlo. Por lo tanto, parece que el daño genético inducido por el virus en las células hepáticas en la regeneración puede favorecer la carcinogénesis de etapas múltiples. ⁽⁵⁾

9. ALGUNAS DIFERENCIAS MOLECULARES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS.

Las principales diferencias radican en la complejidad del crecimiento celular, con sus múltiples reacciones bioquímicas interrelacionadas en una red metabólica, cuya modificación en cualquiera de sus partes produce cambios en la totalidad y ocasiona la variedad y progresión de las propiedades de la célula tumoral. ⁽²⁾

9.1 Moléculas Extracelulares.

Los medios que contienen combinaciones de los factores conocidos en lugar del suero permiten el crecimiento celular, estos factores incluyen proteínas y péptidos como la transferrina, insulina, factor de crecimiento epidérmico (FCE) y factor de crecimiento de los fibroblastos. ⁽²²⁾

Las células transformadas crecen normalmente bien en medios que contienen menos suero del que sería requerido para las células no transformadas indicando que pueden prescindir de algunos factores o que los requieren en menores cantidades. ⁽²²⁾

Las células tumorales pueden en algunas circunstancias suplir los propios factores. Una línea de células de ratón transformadas por el virus de sarcoma de Molones (RNA) produce un péptido que reemplaza el factor de crecimiento epidérmico, siendo este uno de los muchos ejemplos de la habilidad de las células tumorales para producir factores de crecimiento y hormonas como se sabe que ocurre *in vivo*. Otras células transformadas pueden tener un menor requerimiento de aporte externo de factores de crecimiento debido a cambios intracelulares en sus mecanismos reguladores. Así mismo, las células producen factores tóxicos como la espermidina, cuya capacidad de inhibir el crecimiento a altas

concentraciones puede ser confundida con inhibidores fisiológicamente importantes. ⁽²²⁾

Numerosos componentes suministrados del exterior, tales como inhibidores metabólicos, detienen el crecimiento el crecimiento celular. Los agentes que alteran el DNA a menudo detienen el ciclo celular en fase G₂. Esto afecta los acontecimientos del control fisiológico. Un ejemplo fascinante es la detención del crecimiento de los fibroblastos por la compactita, un inhibidor de la vía que conduce el colesterol y otros componentes isoprenoides. ⁽²⁾

En algunas circunstancias compuestos inhabituales estimulan el crecimiento como, el promotor tumoral TPA. ⁽²⁾

9.2 Superficie Celular.

Los factores externos que determinan el crecimiento celular, por ejemplo, sustratos, células adyacentes y factores estimuladores de crecimiento deben primero entrar en contacto con la superficie celular. Estos factores, por tanto, deben cambiar esta superficie o bien, atravesarla para ejercer sus efectos en el interior de la célula. ⁽²⁾

La superficie celular tiene tres componentes: matriz extracelular, membrana plasmática o citoplasma, y una INTA celular que se introduce hacia el centro del citoplasma a partir de la superficie interna de la membrana. Cada uno de estos componentes puede estar involucrado en la regulación del crecimiento, y cada uno puede estar alterado en las células neoplásicas. ⁽²⁾

Se ha tabardo mucho sobre una voluminosa proteína extracelular denominada *fibronectina*. Esta proteína se encuentra ausente en algunas células neoplásicas, posiblemente porque es eliminada por el sistema proteolítico de activador del plasminógeno que estas células secretan. ⁽²⁾

Casi todas las pequeñas moléculas como los iones, azúcares y aminoácidos, son conducidos a través de la membrana por mecanismos de transporte específicos y concentradas de forma activa en el interior de la célula. Algunos de estos mecanismos de transporte incrementan varias veces su actividad una vez que las células han sido transformadas. Los fibroblastos de pollo transformados en crecimiento transportan la glucosa unas diez veces más rápidamente de lo que lo hacen las células no transformadas. Las propiedades funcionales de la membrana que han sido cambiadas en la transformación representan probablemente adaptaciones a las alteraciones metabólicas. ⁽²²⁾

9.3 Organelos y Metabolismo.

Las primeras hipótesis bioquímicas sobre el cáncer fueron propuestas por Warburg en 1925; decía que todos los tumores tienen un mayor índice de glucólisis en condiciones aerobias que las células no tumorales. ⁽²⁾

Algunos tumores usan la glucosa con mayor rapidez porque esta molécula es transportada al interior de la célula de una manera más rápida. También la regulación de la glucólisis por varios factores (ATP y K^+ entre otros) se reduce, de forma que esta vía metabólica es más rápida. ⁽²⁾

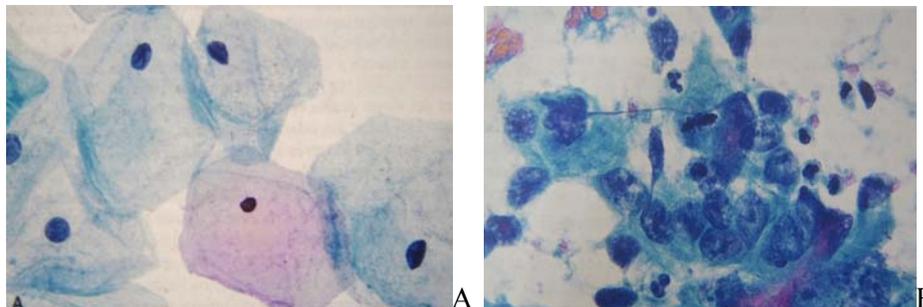


Figura 5. Células normales, sin alteración y estructura funcional (A). Células neoplásicas, disfuncionales y dismórficas (B). ⁽⁵⁾

10. DAÑO Y REPARACIÓN CELULAR.

La alteración del DNA es sólo un primer paso de la carcinogénesis. La mayor parte del daño del DNA se elimina por mecanismos de reparación bioquímica, que desechan las estructuras alteradas y las sustituyen por componentes normales. Si una base alterada es reemplazada por un componente normal, no queda un daño permanente en la célula, pero cuando como resultado de la reparación se incorpora una base distinta, se ha producido una mutación que puede ser letal o mutágena. Además de mutaciones puntuales, se observan otros cambios, como redistribución cromosómica semejante a la observada en cariotipos de células cancerosas. Pruebas recientes demuestran que estas redistribuciones están relacionadas al cáncer de forma causal y no son consecuencia de algunas propiedades primarias de las células cancerosa. ⁽²²⁾

La correlación entre mutagénesis y carcinogénesis pueden reflejar simplemente carcinógenos que provoquen mutaciones puntuales y redistribuciones más o menos en proporción a ella. Los inhibidores de la reparación del DNA como las metilxantinas o la nicotinamida aumentan la letalidad de los fármacos antineoplásicos y pueden reducir selectivamente las actividades carcinogénicas *in vivo*. ⁽²²⁾

11. EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β

El TGF- β es una superfamilia de proteínas integrada por más de 35 citocinas que incluye a las activinas, inhibinas, proteína morfogénica de hueso (BMP, por sus siglas en inglés), hormona anti-muleriana y al factor de crecimiento transformante β propiamente dicho, que regulan una gran cantidad de actividades biológicas como proliferación, migración y apoptosis en diferentes tipos celulares, tanto en el estado adulto como durante el desarrollo embrionario. ⁽⁷⁾

Todos estos factores de crecimiento comparten un grupo de residuos de cisteína altamente conservados que forman una estructura común, sostenida por enlaces disulfuro intramoleculares. ⁽⁷⁾

Las activinas y las BMP juegan un papel importante durante el desarrollo embrionario; las activinas inducen el mesodermo dorsal en embriones de *Xenopus laevis*, y las BMP también desempeñan importantes funciones al inducir el mesodermo ventral en este mismo organismo. ⁽²⁰⁾

El TGF- β es considerado como una citocina multifuncional (pleiotrópica) debido a los efectos que tiene sobre los diferentes tipos celulares. Es el inhibidor más potente de proliferación en células mieloides, mesenquimales, epiteliales, linfoides, endoteliales y en varios tipos de células malignas. ⁽²⁰⁾

Alternativamente, puede estimular la proliferación de fibroblastos normales en células no epiteliales y cierto tipo de células mesenquimales. ⁽⁷⁾

Es un fuerte estimulador de la síntesis y depósito de proteínas de matriz extracelular por parte de fibroblastos, osteoblastos y células endoteliales; además, induce la expresión de integrinas y receptores que median las interacciones celulares con proteínas de matriz extracelular. (Figura 6)

Particularmente el TGF- β 1 también induce otros eventos intracelulares como la regulación de factores de crecimiento que intervienen en la diferenciación celular; induce cambios de expresión de los genes *jun-B*, *c-fos* y *c-myc*; induce recambio de IP3; evita la fosforilación de la proteína Rb (retinoblastoma), dependiente del contacto célula-célula e induce la activación de proteínas G. ⁽²⁰⁾

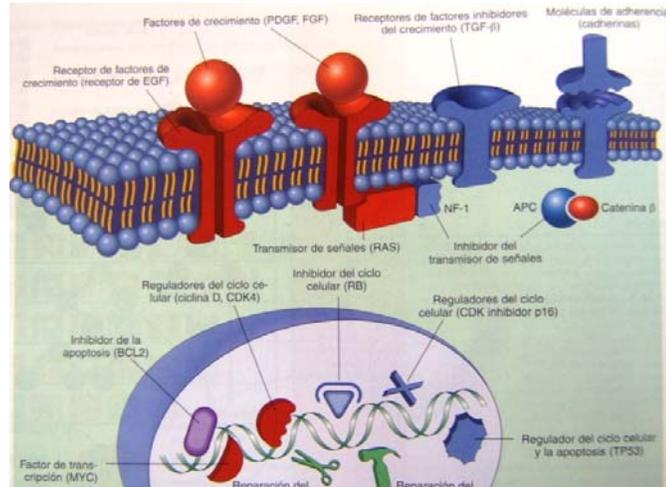


Figura 6. Ocupación de los receptores de TGF β para la estimulación e inhibición de la proliferación celular. ⁽⁵⁾

12. TGF- β EN PATOLOGÍAS

Se sabe que el TGF- β tiene un importante papel en la regulación del ciclo celular. En muchas células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas actúa inhibiendo la progresión de la fase G1 del ciclo mitótico, ya que estimula la producción de p15, un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas (CDC).⁽⁷⁾

Estos cambios resultan en un decremento en la fosforilación de la proteína Rb, la cual se une y secuestra miembros de la familia de factores de transcripción E2F e inhibe, de esta forma, la expresión de genes que regulan el ciclo celular como los *c-myc* y *c-myb*. En las células cancerosas, mutaciones en la vía de señalización del TGF- β confieren resistencia a la inhibición del crecimiento y, consecuentemente, disparan un crecimiento celular descontrolado. Además de los efectos antes mencionados, el TGF- β también juega un importante papel en la metástasis, ya que induce la expresión, tanto de matriz extracelular como de proteínas de adhesión celular, así como también decrece la producción de enzimas que degradan la matriz, o incrementa los inhibidores de dichas proteínas.⁽⁷⁾

Por todo lo anterior, es de suponerse que el TGF- β puede incrementar la invasión de las células malignas. Además, el TGF- β también induce la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la motilidad celular, y suprime al sistema inmune. La sobreproducción del TGF- β puede inducir la acumulación de una cicatriz fibrosa en diferentes órganos (hígado, riñón, pulmón), culminando con un estado patológico muy grave que en muchos casos lleva a la muerte.⁽²⁰⁾

13. FUNCIÓN DE *Rb* EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

El otro transregulador transcripcional del ciclo celular es *Rb*, originalmente alterado en individuos con retinoblastoma. *Rb* es un gen supresor de tumores que inhibe la proliferación celular. ⁽⁸⁾

Esto se ha demostrado en células tumorales que carecen de este gen, y al momento de transfectarlas con *Rb*, se observa una supresión del potencial carcinogénico. Además, se ha observado que un exceso de *Rb* puede inhibir la proliferación celular aun en células normales. No se ha reportado que *Rb* tenga una regulación transcripcional, por lo que este gen se expresa constitutivamente en células en división o en estado de reposo. Por lo tanto, la regulación de *Rb* ocurre a nivel postranscripcional, por fosforilación de la proteína (*pRb*). Aunque directamente la función de *pRb* no se asocia con la interrupción del ciclo celular, existen evidencias de que la forma no fosforilada de *pRb* es responsable de la interrupción de la proliferación celular. Además, la fosforilación de esta proteína es crucial para su unión con otras proteínas involucradas en la activación transcripcional y en la regulación del ciclo celular. ⁽⁸⁾

Para determinar la función de *pRb*, se ha estudiado su estado de fosforilación durante el ciclo celular. En las fases G0 y G1 tempranas del ciclo, *pRb* se encuentra hipofosforilada (forma activa). La fosforilación de *pRb* ocurre entre las fases G1 y S, y aumenta en las fases G2 y M (forma inactiva). Cuando la célula termina la mitosis *pRb* se defosforila. La actividad de *pRb* está principalmente asociada a inhibición de la proliferación celular por contacto célula-célula, por falta de estímulos proliferativos o por la presencia de estímulos antiproliferativos como TGF- β 1 o TNF- α . En células normales en reposo, *pRb* se encuentra hipofosforilada y asociada al factor transcripcional E2F. ⁽⁸⁾

Los diferentes estados de fosforilación de *pRb* durante el ciclo celular sugieren que *pRb* es un sustrato de los complejos CDK-ciclina. La

expresión, fosforilación y formación de los complejos CDK-ciclina durante la fase G1 tardía, están asociados a la inactivación de *pRb*. Por ejemplo: CDK2 se une con *pRb* y la fosforila en residuos de serinas o treoninas *in vivo*. CDK4-D se une y fosforila *pRb in vitro*. Las ciclinas E y D se acumulan en la fase G1 tardía, y su expresión corresponde con el momento en el que ocurre la fosforilación de *pRb*, mientras que la expresión de la ciclina A ocurre en la fase S temprana y en la fase G2, cuando *pRb* se encuentra hiperfosforilada. En general, las ciclinas D2 y D3 son más estables para formar complejos específicos con *pRb* que las ciclinas A y E. ⁽⁸⁾

Además, en células con daño genético, la transfección con *pRb* induce interrupción de la proliferación celular en la fase G1; sin embargo, al realizar una cotransfección con las ciclinas A o E, se libera el arresto celular inducido por *pRb* y se produce hiperfosforilación de *pRb*. ⁽⁸⁾

En tumores humanos donde *pRb* está mutada, ésta no se fosforila y pierde la capacidad de suprimir la proliferación celular. Esta mutación impide la unión de *pRb* a factores de proliferación celular e incluso la unión con oncoproteínas virales, por lo que *pRb* puede actuar como un precursor de tumores al no inducir la interrupción del ciclo celular. No obstante, existen evidencias sobre la interrupción del ciclo celular por *pRb* al modular la actividad de varios factores de transcripción. Normalmente, el factor de elongación de la transcripción E2F forma un complejo con *pRb* no fosforilada e impide la transcripción de genes requeridos en la fase S. Estos complejos *pRb*-E2F pueden ser disociados por varias oncoproteínas virales como E1A, e incluso ésta disocia los complejos de ciclina A, CDK2 y *p107* unidos a *pRb*, que se forman durante la fase S. Por lo tanto, la formación de complejos entre *pRb* y E2F puede ser interferida por proteínas virales como E1A de adenovirus, E7 del virus de papiloma humano y antígeno T de SV40, que son capaces de unirse a *pRb* no fosforilada. El mecanismo de regulación por parte del complejo *pRb*-E2F ya ha sido bien caracterizado. ⁽⁸⁾

Finalmente, *pRb* no sólo actúa como gen supresor de tumores, sino también como activador de la transcripción de genes que suprimen la proliferación celular. Por ejemplo, la transfección con *Rb* activa la transcripción de los genes TGF- β 1 y TGF- β 2 en queratinocitos, factor que interrumpe la progresión del ciclo celular en la fase G1, mientras que *pRb* permanece defosforilada. Además, se conoce que *pRb* puede participar en el proceso de apoptosis mediada por *p53*.⁽⁸⁾

14. FUNCIÓN DE P53 EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

La *p53* es un transregulador transcripcional conocido como un gen supresor de tumores. La proteína presenta tres dominios: el N-terminal, que activa la transcripción; el central hidrofóbico, con regiones conservadas que al mutar alteran la capacidad de unión al ADN y su actividad como factor transcripcional, y el C-terminal, que participa en la oligomerización y unión específica al ADN. Entre las funciones más importantes de *p53* se encuentran su capacidad para regular la transcripción de genes que participan en el control del ciclo celular. ⁽⁸⁾

Mutaciones de *p53* pueden inducir cambios en el ciclo celular y, por lo tanto, contribuir al desarrollo de cáncer. En varios estudios, se ha encontrado a *p53* mutado asociado a diversas neoplasias. ⁽⁸⁾

La proteína *p53* funciona como un regulador negativo del ciclo celular, por lo que alteraciones en el gen que interfieren con su función conducen a la pérdida de esta regulación, lo que produce una rápida proliferación celular. La pérdida de la función de *p53* está asociada con la inmortalización y/o transformación *in vitro* y al desarrollo de neoplasias *in vivo*. Se ha propuesto que *p53* funciona como un punto de control para regular el paso de las células de un estado de reposo a otro de proliferación. ⁽⁸⁾

Esto se observa cuando las células se exponen a agentes que dañan el ADN. Se sabe que la elevación de los niveles de *p53* induce a que las células se detengan al final de la fase G1 y se reparen los daños en el ADN propiamente por la maquinaria de reparación de éste, antes de continuar con su replicación en la fase S. Las células con *p53* mutado no interrumpen el ciclo celular aun después de que el ADN ha sufrido daño. ⁽⁸⁾

Como ya se mencionó, se conocen dos estadios donde operan los puntos de control en la progresión del ciclo celular: en relación con el primero, al final de la fase G1 y la entrada a la fase S del ciclo celular, *p53* tiene una función central, ya que aumenta los niveles de los complejos CDK-ciclina,

que a su vez modulan la expresión de genes que participan en la proliferación celular, específicamente en la interrupción del paso de la fase G1 a la fase S, y esto permite la reparación del ADN dañado antes de que continúe el ciclo celular. Además, hay evidencias que demuestran que *p53* interactúa con los complejos CDK-ciclina. De esta manera, *p53* puede reprimir la expresión de genes que participan en los procesos de replicación y transcripción del ADN, como es el caso del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), *B-myb*, la ADN polimerasa α , *C-fos*, *C-jun*,¹⁹ MDM2; o bien, activa genes reguladores negativos de la proliferación celular como *Rb*, WAF1/CIP1/SD11, GADD45 y GADA, produciendo interrupción del ciclo celular o muerte por apoptosis. En relación con el segundo estadio, donde operan los puntos de control y que comprende la transición de la fase G2 a la fase M del ciclo celular, se tiene poca información. Los puntos de control en fases tempranas del ciclo están representados por los complejos CDK-ciclina. Por ejemplo, las actividades de CDK2-E y CDK2-A son inhibidas por radiación ionizante en una manera dependiente de *p53*, mediante la activación transcripcional de *p21*.⁽⁸⁾

Existen evidencias que sugieren que alteraciones en *p53* y en los puntos de control producen inestabilidad genómica y sobrevivencia inapropiada de células dañadas, que contribuyen a la evolución de células normales a células malignas. Entre estos hallazgos se pueden mencionar: 1) el hecho de que *p53* se encuentra mutado en muchos tipos de cánceres, lo que sugiere que anomalías en los puntos de control de la fase G1 a la fase S son importantes en la carcinogénesis; 2) las aneuploidias y las amplificaciones de genes son comunes en células mutadas en *p53*, lo que sugiere que la pérdida de la función de *p53* está asociada a la inestabilidad genómica; 3) los productos de genes virales relacionados con cáncer (SV40, VPH y adenovirus) alteran la función de varias proteínas celulares incluyendo a *p53* y *Rb*, y pueden afectar la función de los puntos de control que operan en el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. El complejo entre la proteína transformante del virus de papiloma humano E6 y *p53* conduce a una rápida degradación de *p53* mediante proteólisis

dependiente de ubiquitina, y por lo tanto, se pierde la interrupción del ciclo celular inducido por *p53*; 4) los pacientes con ataxia telangiectasia tienen inestabilidad genómica, alta incidencia de linfomas linfoblásticos y presentan alteraciones en genes que se requieren para la inducción óptima de *p53* en la fase S después de la irradiación, y 5) en adenocarcinomas de epitelio esofaríngeo se ha sugerido una función de los mecanismos que controlan el paso de la fase G1 a la fase S dependiente de *p53*. Además, la expresión anormal de las ciclinas D, E y A, en asociación con varias CDK alteradas, en células deficientes de la función de *p53*, sugiere un mecanismo adicional de la pérdida de los puntos de control durante la transición de la fase G1 a la fase S en el proceso de carcinogénesis. ⁽⁸⁾

En algunos tejidos y bajo ciertas condiciones fisiológicas, la inducción de *p53* por daño al ADN causa muerte celular por apoptosis, en lugar de interrupción del ciclo celular en la fase G1. En estas instancias, la pérdida de la capacidad para que las células mueran por apoptosis puede contribuir a la inestabilidad genómica y a la carcinogénesis y, en consecuencia, a la pérdida del mecanismo de eliminación de células con daño génico. Esto ocurre tempranamente en la progresión del cáncer y permite la inestabilidad genómica con la sobrevivencia de células dañadas, o bien, ocurre tardíamente en la carcinogénesis y contribuye a la sobrevivencia de las células en situaciones fisiológicas inapropiadas. La selección negativa en el tejido tímico ocurre por apoptosis, y alteraciones en este mecanismo contribuyen al desarrollo de linfomas linfoblásticos. Por ejemplo, el oncogén Bcl-2, asociado a linfomas granulocíticos, bloquea la apoptosis mediada por *p53* después de la irradiación de timocitos y otros tipos celulares. Además, el oncogén celular c-myc y el gen de adenovirus E1A, pueden simultáneamente participar en la proliferación celular y la apoptosis. ⁽⁸⁾

Así, el proceso de apoptosis puede estar regulado por genes que controlan la progresión del ciclo celular, lo que puede resultar en el aumento de la

inestabilidad genómica y de la sobrevivencia de células transformadas.
(Figura 7) ⁽⁸⁾

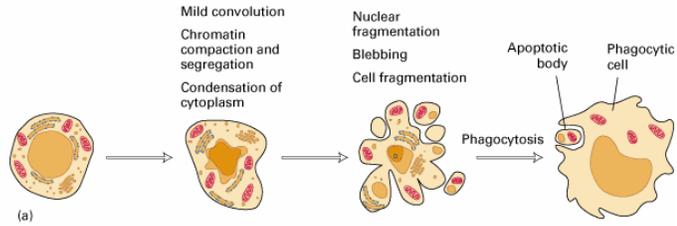


Figura 7. Proceso de eliminación de restos celulares que sufren apoptosis.
(11)

15. TELÓMEROS

Los procesos de reparación del ADN constituyen mecanismos esenciales para el mantenimiento de la integridad genómica. En patologías con fenotipos variados, asociados particularmente con inestabilidad genómica, se han identificado alteraciones en genes vinculados directa o indirectamente con alguno de los mecanismos de reparación. ⁽⁹⁾

Por otra parte, los telómeros son complejos funcionales especializados que protegen los extremos de los cromosomas eucariotes, los que sufren un acortamiento progresivo en cada división hasta alcanzar un tamaño crítico en el que el ciclo celular se detiene y se inicia el proceso de senescencia replicativa. ⁽⁹⁾

En condiciones normales la longitud de los telómeros es mantenida dentro de un rango determinado, como resultado de un equilibrio dinámico entre acortamiento y elongación en el que la telomerasa, enzima capaz de adicionar secuencias teloméricas en los extremos cromosómicos, juega un rol determinante. Además de constituir la vía principal de mantenimiento de la longitud de los telómeros, la telomerasa puede estabilizar rupturas dobles del ADN mediante la adición de secuencias teloméricas en los extremos de cromosomas rotos. ⁽²³⁾

Los telómeros están protegidos por cromatina densamente compacta y son sitios particularmente apropiados para actuar como reservorio de proteínas de detección y reparación del ADN, tanto destinadas a mantener su propia integridad como para ser liberadas hacia sitios de daño en el ADN genómico en respuesta a estrés genotóxico. ⁽²³⁾

15.1 Daño en el ADN y mecanismos de reparación.

Los agentes genotóxicos de naturaleza diversa, tanto exógenos como endógenos, operan de distintos modos sobre la molécula de ADN. La ruptura de cadenas constituye el tipo de lesión más frecuente. La alteración de las bases o de los azúcares, los puentes intra o intercatenarios, los dímeros y los aductos constituyen otras formas de daño en el ADN.⁽²³⁾

La conducta de la célula frente al daño genómico comprende una etapa inicial de reconocimiento del sitio afectado, seguida de la puesta en marcha de una respuesta apropiada: reparación del ADN o muerte celular. La severidad de la injuria en el ADN y el momento del ciclo celular en el cual ésta tiene lugar puede inducir una estrategia de reparación que priorice la supervivencia aun a expensas de incurrir en un cambio genético, por lo que la ocurrencia de mutaciones y rearrreglos cromosómicos no debe ser interpretada como una simple respuesta pasiva frente al daño.⁽⁹⁾

La alteración de bases individuales puede ser corregida mediante el mecanismo de reparación por escisión de bases (REB). Las rupturas simples con frecuencia se asocian a la pérdida de una base en el sitio de corte y no pueden ser reparadas por la sola acción de ligasas sino que ponen en marcha el mecanismo REB. Cuando las lesiones de una sola cadena causan distorsión de la hélice del ADN, pueden ser corregidas mediante el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (REN). En ambos casos la indemnidad de la cadena complementaria permite que la ADN polimerasa restituya con fidelidad la secuencia original. Los individuos portadores de xeroderma pigmentoso y síndrome de Cockayne exhiben fallas en el sistema REN. Estos pacientes son sensibles a la luz solar, que induce la formación de dímeros, y a los agentes químicos capaces de inducir grandes aductos en el ADN, presentan gran predisposición al cáncer de piel y su sensibilidad a las radiaciones ionizantes (RI) puede estar discretamente aumentada.

Ha sido postulado que una sola ruptura doble no reparada puede ser suficiente para inducir muerte celular. ⁽²⁴⁾

La reparación de rupturas dobles involucra dos tipos de procesos: recombinación homóloga y recombinación no-homóloga o ilegítima. La recombinación homóloga, mecanismo principal de reparación de rupturas dobles en organismos inferiores y existentes asimismo en células de mamíferos, se sustenta en la identidad de secuencias entre ciertas regiones del genoma. ⁽²⁴⁾

La secuencia de ADN de la cual se toma la información para la reparación debe tener una identidad de más de 200 bases respecto del sitio dañado. Mediante este mecanismo, el extremo roto de una de las cadenas del ADN invade una región homóloga sana y, a partir de este templado, se restituye la cadena dañada. ⁽⁹⁾

La recombinación no-homóloga de los extremos rotos del ADN (NHEJ: *non-homologous end-joining*), mecanismo más frecuente de reparación de rupturas dobles en células de mamíferos, no requiere la compleja maquinaria enzimática implicada en la recombinación homóloga pero, mientras que esta última permite reparar rupturas dobles con una alta tasa de fidelidad, las recombinaciones ilegítimas causan con frecuencia alteración o pérdida de la secuencia del ADN. ⁽²³⁾

Existe un mecanismo de recombinación sitio-específica que se observa en el sistema inmune durante la diferenciación linfoide, denominado V(D)J (*variation diversity joining*), mediante el cual los genes de la inmunoglobulina funcional y del receptor de linfocitos T son reunidos a partir de regiones separadas del genoma. ⁽²⁴⁾

La falla en el mecanismo V (D) J conduce a inmunodeficiencias, hipersensibilidad a genotóxicos y predisposición al desarrollo de linfomas.⁽²⁴⁾

Las mutaciones no siempre ocurren como consecuencia de la acción de un agente genotóxico. Pese a que el proceso de replicación del ADN es de muy alta fidelidad debido a la existencia de mecanismos de control que operan en forma secuencial para detectar y remover posibles errores, ciertas mutaciones pueden resultar de errores incurridos durante dicho proceso. La ADN polimerasa, enzima que sintetiza la cadena de ADN en dirección 5'3', es capaz de corregir sus propios errores de polimerización operando como una exonucleasa en la dirección 3'5'. Aquellos errores que hubieran escapado al control de la ADN polimerasa ponen en marcha el sistema de reparación de apareamientos erróneos (*mismatch-repair*: MMR) que detecta la distorsión de la hélice de ADN resultante del apareamiento de bases no complementarias.⁽⁹⁾

Un grupo de tres proteínas de reconocimiento y reparación (MSH2, MLH1 y PMS1) permiten al sistema MMR diferenciar la cadena nueva de la original e introducir el cambio corrector sobre la primera, ya que de lo contrario se correría el riesgo de modificar la secuencia original generando así una mutación.⁽⁹⁾

15.2 Metabolismo telomérico y proteínas de reparación.

Una significativa fracción del genoma está destinada a velar por su propia integridad. Numerosas proteínas vinculadas directa o indirectamente a la detección y reparación del daño al ADN se encuentran en estrecha asociación con el complejo telomérico, tales como ATM, sistema PARP/tankirasa, complejo DNA-PK, BRCA1, BRCA2 y complejo RAD50-MRE11-NBS1.⁽⁹⁾

Ciertos cambios conformacionales de la cromatina tienen lugar precozmente en el reconocimiento de lesiones en el ADN. ⁽⁹⁾

Tres sistemas juegan un rol esencial en esta etapa de reconocimiento del daño, como verdaderos sensores disparadores de señales de alarma: 1- proteína ATM, 2-complejo DNA-PK y 3-enzima PARP. ⁽²³⁾

La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad autosómica recesiva que presenta un fenotipo complejo en el que se asocian hipersensibilidad a las RI y aumento de incidencia de neoplasias. Los portadores de AT presentan una mutación en el gen identificado como ATM (*ataxia telangiectasia mutated*). La proteína ATM presenta gran homología respecto de una familia de proteínas con función de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3K), involucradas en el control del ciclo celular, la regulación de la longitud de los telómeros y la reparación del ADN, incluyendo la recombinación V(D)J. ⁽²³⁾

La proteína ATM, localizada en el núcleo celular como parte del sistema de detección de rupturas dobles, juega un rol esencial en el anclaje de los telómeros a la matriz nuclear y participa en la regulación del metabolismo telomérico. ⁽²⁴⁾

La proteinquinasa dependiente de ADN (DNA-PK) juega un rol activo en la reparación de rupturas dobles por la vía NHEJ y en la recombinación V(D)J. El complejo DNA-PK está compuesto por el antígeno Ku y una sub-unidad catalítica con actividad de quinasa (DNA-PKcs). Este complejo, al igual que la proteína ATM, posee un dominio PI3-K que le confiere un rol en el control del ciclo celular, la regulación de la longitud de los telómeros y la reparación del ADN. ⁽²⁴⁾

La proteína Ku consiste en dos sub-unidades (Ku70 y Ku80) que interactúan para formar un heterodímero. Al unirse a los extremos rotos del ADN Ku recluta a la sub-unidad catalítica DNA-PKcs, la que adquiere actividad de quinasa y fosforila un conjunto de sustratos tales como p53, RNA polimerasa II y XRCC4. La proteína Ku estimula la acción de las ligasas y facilita particularmente la unión de extremos rotos de baja cohesividad. ⁽²⁴⁾

Además de su participación en NHEJ, la proteína Ku se localiza en los telómeros, donde en estrecha asociación con TRF1 juega un rol esencial en el mantenimiento de la estructura de los mismos, lo que podría estar señalando un punto clave en la encrucijada entre mecanismos de reparación del ADN y metabolismo telomérico. ⁽⁹⁾

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) es una enzima que opera como sensor molecular de rupturas simples en el ADN, jugando un rol decisivo en la reparación por el mecanismo REB. A través de un rápido y dinámico sistema de síntesis y degradación de polímeros, PARP resulta un regulador clave de los eventos nucleares que suceden al estrés genotóxico. Una vez reconocido el daño, modifica factores de transcripción con dos objetivos: impedir que se transcriba el ADN dañado y facilitar que se sinteticen enzimas de reparación. PARP es activada e inactivada por acción de la caspasa-3 durante los estadios iniciales del programa de ejecución de apoptosis. Se ha demostrado la presencia de sitios de unión para la PARP en las siguientes proteínas: p53, p21, DNA ligasa III, XRCC1, proteínas de la matriz nuclear, complejo DNA-PK, XRCC1, DNA-ligasas, DNA-polimerasas, numerosos factores de transcripción y la sub-unidad catalítica de la telomerasa, TERT. ⁽⁹⁾

Esto último sugiere un mecanismo de control post-transcripcional de la actividad de telomerasa mediado por PARP. Asimismo se han identificado dos variantes de PARP denominadas tankirasas (TANK1 y TANK2) que

participan en la elongación de los telómeros a través de su interacción con la proteína telomérica TRF. La TANK impide la unión del TRF1 al ADN telomérico, permitiendo que se despliegue la estructura terminal y posibilitando así el acceso de la telomerasa para iniciar la elongación. Una vez elongado el telómero, los polímeros son degradados y la unión del TRF1 al telómero vuelve a conferirle su estructura original en bucle, por lo cual la actividad de telomerasa es inhibida.⁽⁹⁾

Transcurrida la etapa de rápida respuesta de los sensores de daño, comienza una compleja secuencia de interacciones entre proteínas asociadas a la reparación genómica y proteínas teloméricas.⁽²³⁾

El complejo RAD50-MRE11-NBS1, que participa en la reparación de rupturas dobles mediante la alineación de los extremos del ADN previa a la acción de las ligasas, colocaliza con TRF1 y TRF2 a nivel de los telómeros, permitiendo la apertura de la estructura en bucle en t de su extremo terminal. El síndrome de Nijmegen, asociado a la mutación de la proteína NBS1, presenta un fenotipo similar al de la AT con hipersensibilidad a las RI y predisposición al desarrollo de tumores linforreticulares, y sus portadores exhiben telómeros anormalmente cortos. Se ha sugerido que la proteína NBS1 está involucrada en el mecanismo ALT de elongación telomérica en células telomerasa-negativas.⁽⁹⁾

15.3 Estabilización de rupturas del ADN.

Se ha postulado que las secuencias teloméricas pueden intervenir en el proceso de estabilización de rupturas de ADN a través de mecanismos telomerasa dependientes y no dependientes.⁽⁹⁾

La telomerasa puede adicionar secuencias teloméricas en sitios de ruptura doble del ADN en otras regiones del genoma, esto es, fuera de los

telómeros, estabilizando los extremos rotos mediante un proceso denominado cicatrización cromosómica.⁽⁹⁾

Una vez estabilizados estos extremos ya no son reparables mediante el mecanismo NHEJ y persisten como tales pero, a diferencia de los extremos rotos no estabilizados, ya no plantean el riesgo de fusiones que podrían conducir a la producción de aberraciones cromosómicas tales como anillos o dicéntricos.⁽⁹⁾

Uno de los requerimientos para la intervención de la telomerasa en sitios no teloméricos es la existencia de complementariedad a nivel de por lo menos 2 a 4 pares de bases entre el TR y el ADN no telomérico, condición que se puede observar cada 10 nucleótidos a nivel de genoma humano. Se ha propuesto que la adición de secuencias por acción de la telomerasa puede comenzar en una región localizada a una distancia de más de 10 nucleótidos del sitio de ruptura.⁽²⁴⁾

Esto permitiría suponer que cualquier ruptura doble podría ser reparada por cicatrización mediada por telomerasa, pero otro de los requerimientos para que la telomerasa pueda operar es la presencia de un extremo 3' de ADN de simple cadena, tal como poseen los telómeros y las rupturas con extremos cohesivos. Esto implica que las rupturas que presentan extremos romos no pueden ser estabilizadas por el mecanismo telomerasa-dependiente, indicando que la cicatrización cromosómica mediada por telomerasa es un proceso selectivo de baja frecuencia.⁽⁹⁾

Se ha descrito un mecanismo de estabilización de rupturas en el ADN no dependiente de la telomerasa denominado captura telomérica. Este mecanismo implica la transferencia hacia el sitio de ruptura de un telómero proveniente de un cromosoma sano.⁽⁹⁾

Se trata de un proceso de translocación no recíproca que deja al cromosoma «donante» carente de telómero en uno de sus extremos, con el riesgo consecuente de recombinaciones ilegítimas. ⁽²³⁾

La susceptibilidad a genotóxicos varía a través del ciclo celular siendo generalmente menor durante la fase S y más elevada al final de G1 y en la fase G2/M. La fluctuación de esta respuesta tiene que ver con la habilidad de las células para detectar y reparar el daño en los distintos momentos del ciclo celular. ⁽⁹⁾

Hay puntos de control del ciclo celular en la transición G1/S y G2/M en los que se evalúa el estado de la célula y la integridad del genoma previo a la transición hacia una nueva fase. Múltiples proteínas participan en estos puntos de control donde se detecta el daño en el ADN y se induce a la célula a bloquear el ciclo celular a fin de dar tiempo a la reparación. ⁽⁹⁾

Aunque la actividad de telomerasa no varía a través del ciclo celular, la elongación de los telómeros tiene lugar sólo en la fase S. Los telómeros cambian su configuración a lo largo del ciclo celular, ya que para que la telomerasa pueda elongar el telómero su extremo terminal debe estar desplegado. Esto implica que también ocurren modificaciones dependientes del ciclo celular en las proteínas relacionadas con el mantenimiento de la estructura en bucle tales como TRF1, TRF2, Ku, TANK y complejo RAD50-MRE11-NBS1. El hecho de que los cambios de configuración que posibilitan el acceso de la telomerasa tengan lugar durante la fase S sugiere que la elongación de los telómeros es un proceso dependiente de la maquinaria general de replicación. ⁽²³⁾

15.4 Telomerasa *versus* apoptosis: una cuestión de vida o muerte.

Numerosos hallazgos recientes señalan que p53 y telomerasa operan en forma antagónica en la regulación de la muerte celular apoptótica. ⁽⁹⁾

Uno de los eventos involucrados en la apoptosis vía p53 es la activación de la proteína pro-apoptótica Bax y la inhibición de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Se ha demostrado que la proteína Bcl-2 induce aumento de actividad de telomerasa. Por otra parte p53 tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de telomerasa por un mecanismo de represión del promotor de TERT. Al propio tiempo se ha visto un efecto inhibitor de TP1, proteína asociada a la telomerasa que regularía la actividad de esta enzima a través de una interacción con p53. ⁽²³⁾

La proteína p53 es degradada por la enzima MDM2. La fosforilación de la proteína p53 por acción de ATM impide la acción de MDM2, incrementa su vida media e induce su acumulación en los minutos siguientes a una exposición a RI o drogas radiomiméticas. Asimismo ATM activa c-Abl, una protein-quinasa que, en presencia de genotóxicos, interactúa con las proteínas de reparación DNA-PK, RAD51, Rb, p53 y ARN polimerasa II. Recientemente se demostró que la proteína c-Abl fosforila TERT e inhibe así la actividad de telomerasa. A la luz de estas observaciones puede inferirse que la telomerasa debe estar inhibida para que la proteína p53 pueda ejecutar el programa de muerte celular y de hecho se ha visto que las células tumorales que exhiben alta actividad de telomerasa son resistentes a la apoptosis. ⁽⁹⁾

La activación de esfingomielinasa en respuesta a ciertos tipos de estrés induce una rápida liberación de ceramida como consecuencia de la hidrólisis de esfingo-lípidos presentes en la membrana celular. ⁽²³⁾

La acumulación de ceramida activa protein kinasas iniciadoras de la apoptosis. Las etapas iniciales de la apoptosis dependiente de ceramida difieren de las de la apoptosis mediada por p53, aunque a partir de un punto ambas convergen en una vía final común. Mientras que la telomerasa es activada por la proteína c-Myc, factor de transcripción que aumenta la expresión de TERT, un efecto opuesto es inducido por

ceramida, que inhibe la actividad de telomerasa por alteración de la unión de c-Myc al promotor del gen TERT, señalando una vez más el antagonismo entre apoptosis y activación de telomerasa. Por otra parte se ha sugerido que la acción antiapoptótica de esta enzima es independiente de su actividad de transcriptasa reversa y que habría un mecanismo por el cual TERT previene la disfunción mitocondrial y la activación de caspasas que tienen lugar en una etapa muy precoz del proceso apoptótico.⁽⁹⁾

La decisión final acerca del bloqueo del ciclo celular y reparación o el disparo de apoptosis está condicionada por la magnitud y la duración del estímulo genotóxico.⁽⁹⁾

Al estabilizar los extremos cromosómicos la telomerasa puede promover la proliferación celular y suprimir las señales que conducen al bloqueo del ciclo celular y a la apoptosis. La apoptosis puede verse como un mecanismo supresor de tumores que, además de permitir la remoción de células que no han sido adecuadamente reparadas, opera como una vía de control de la proliferación celular cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica que pone en peligro la integridad del ADN genómico.⁽²⁴⁾

El bloqueo del ciclo celular en G1/S que tiene lugar cuando la célula entra en senescencia replicativa es irreversible, pero los procesos de transformación celular pueden revertirlo. Cuando una célula ha sufrido una transformación capaz de iniciarla en el camino de la carcinogénesis, puede ignorar estas señales de senescencia y continuar dividiéndose aun a expensas de que la pérdida adicional de secuencias teloméricas la conduzca a un estado de alta inestabilidad genómica. Estas células adquieren una sobrevida prolongada pero aún finita, ya que si continúan proliferando, la erosión casi completa de los telómeros induce un estado de crisis, con producción de múltiples aberraciones cromosómicas que comprometen severamente la sobrevida celular y la mayor parte de las

células muere por apoptosis p53-dependiente. Como consecuencia de nuevos cambios genéticos, algunas células pueden llegar a escapar de esta crisis proliferativa mediante la reactivación de la telomerasa, que intenta compensar la erosión telomérica de tal modo que las células adquieren la condición de inmortalidad característica del cáncer. ⁽²³⁾

Este antagonismo entre telomerasa y apoptosis debe ser visto como parte del sistema de equilibrio entre proliferación celular y muerte, un balance delicado y sin duda relevante en los sistemas en desarrollo y en la patogenia de ciertas enfermedades. ⁽²³⁾

16. CONCLUSIÓN

Siendo el ciclo celular la ruta estricta para la reproducción de todas y cada una de la células que pueden entrar a este ciclo es de vital importancia tener conocimiento de que es lo que genera es crecimiento atípico de dichas células, así como comprender que las alteraciones que generan este crecimiento descontrolado son diversas y de índoles variable.

Después de la revisión a las diferentes teorías sobre el origen de la carcinogénesis es clara la relación que existe entre ellas; todas tienen un comienzo en la alteración intracelular o generadas por estímulos continuos que desencadenan la aparición de de células neoplásicas.

Las diferencias estructurales entre las células cancerígenas y las células normales son siempre al inicio de la neoplasia muy pequeñas y es con la continua reproducción y la aparición de nuevas mutaciones y alteraciones que incrementan la posibilidad de proliferación y muy posible malignización.

La presencia anormal, excesiva o innecesaria de los estimuladores de reproducción celular como factores de crecimiento, generan de forma indiscutible la reproducción celular y a esto aunado la presencia de errores en la replicación del DNA o mutaciones dan lugar a células de linaje neoplásico y precanceroso.

La falta de operación de los sistemas de control del ciclo celular ocasionan que la reproducción celular no sea ideal, es decir, si los sistemas de control no se activan en el momento apropiado, permitirán que se complete el ciclo celular aun cuando se hayan presentado errores en la replicación del DNA o en cualquier etapa del ciclo, dando lugar a células alteradas y que no cumplirán con la función destinada de forma apropiada.

La alteración de las proteínas que intervienen en el proceso del ciclo celular, como p53, p21 el gen *Rb*, que controlan entre otras funciones del ciclo celular las de transcripción y proliferación celular, al presentar alteraciones mutágenas la proliferación celular desencadena malignidad en las células reproducidas con errores en su información genética.

La presencia de enfermedades o infecciones virales que interrelacionan con el DNA de las células tienen gran potencial de malignidad ya que los virus utilizan el DNA para replicarse, generando así errores en las cadenas de información genética, con la continua proliferación celular junto con los errores y daños la malignidad de la neoplasia se hace expresa y potencialmente cancerígena y con mayor tendencia en las neoplasias que son tratadas por infecciones tardías o avanzadas.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberts, Bray, Jonson, Lewis, Roff, Roberts, Walter. *Introducción a la Biología Celular*, Editorial Omega 1999. Barcelona España. Pp. 573
2. Devita V. T. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*, Tomo 1, 2ª Edición, Editoriales Salvat Editores A.R. Año 2000. Pp. 12-16.
3. Zimmermann R. Heilpoaktiker Institut, Revista Terapeuta ¿Qué es el cáncer (I)? 2007; 35: 25-36.
<http://www.heilpoaktiker.es/hi.servicios/revista/index.php?id=2>
4. Curtis H, *Biología*, Editorial panamericana, 6ª Edición.
5. Robbins, Kumar, Cotran, *Patología, Humana*, 2004, 7ª Edición. Editorial Elsevier/SAUNDERS. Madrid España. Pp. 165-209.
6. Pimentel E, *Oncogenes*, Editorial CRC PRESS, Boca Raton 1986. Florida. Pp. 19
7. Gálvez F.J., Sandoval A.S., Armendáriz J, El factor de crecimiento transformante β como blanco terapéutico. *Salud Publica Mex* 2004;46: 341-350.
<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v46n4/21544.pdf>
8. Peralta O, Bahena M, Díaz B, Madrid V. regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: perspectivas terapéuticas. *Salud publica Mex* 1997;39: 451-462.
<http://bvs.insp.mx/rsp/ files/File/1997/v39n5/regulacion.pdf>
9. Pérez M del R, Dubner D, Michelín S, Gisone P, Carosella E. Telómeros y reparación del daño genómico. Sus implicaciones en patología humana. *Medicina* 2002;62: 6-20.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802002000600013&lng=pt&nrm=iso

10. Quezada M.A. El ciclo celular, sus alteraciones en el cáncer y como es regulado en células troncales embrionarias. Rev. UAM. Iztapalapa. 2007;65: 5-12.
<http://iztapalapa.uam.mx/contactos/n65ne/celula.pdf>
11. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore, Dornell, *Biología Celular y Molecular*, Editorial Panamericana, 4^a Edición, Madrid España 2003. CD. Multimedia.
12. Pimentel E. Mecanismos Oncogénicos. Gac. Med. Caracas. 1995; 103 (1): 1-5.
[http://www.anm.org.ve/FTPANM/online/1995/Enero_Marzo/01.%20Editoriales%20\(1-5\).pdf](http://www.anm.org.ve/FTPANM/online/1995/Enero_Marzo/01.%20Editoriales%20(1-5).pdf)
13. Álvarez M, Galindo H, Sáez C, Risueño C. El Cáncer en la era molecular: conceptos generales y aplicaciones clínicas. Rev. Chilena de Cirugía. 2002; 54, (4): 417-423.
http://www.cirujanosdechile.cl/Revista/PDF%20Cirujanos%202002_04/Cir.4_2002%20Cancer%20era%20molecular.pdf
14. Cutts F, Franceschi S, Goldie X, Castellsague S, Sanjose G, Garnett W, Edmunds J, Claeys P, Goldenthal K, Harperl D, Markowitz L. Human papillomavirus and HPV vaccines. Bull World Health Organ, 2007; 85, (9): 719-726.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862007000900018&lng=es&nrm=iso
15. Wheeler A, Cosette M. Preventive vaccines for cervical cancer. Salud pública Méx. 1997;39, (4): 283-287.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341997000400006&lng=es&nrm=iso
16. Calderon A L, Ruiz- P, Cerda-R, . Estudio de seguimiento clínico de mujeres mexicanas con cáncer de mama de inicio temprano y mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Salud pública Méx. 2005; 47, (2): 110-115.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342005000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

17. González B, Carlos A. El estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición. Rev. Esp. Salud Pública. 2004; 78, (2): 167-176.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000200004&lng=es&nrm=iso
18. Bratti M, Concepción M, Rodriguez A, Schiffman M. Descripción de un estudio prospectivo de siete años sobre la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino en 10 000 mujeres de Guanacaste, Costa Rica. Rev. Panam. Salud Pública. 2004; 15, (2): 75-89.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1020-49892004000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Buiatti E. El papel de la quimioprevención en el control del cáncer. Salud pública Méx. 1997; 39, (4): 310-317.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36341997000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Peralta O, Lagunas A, Madrid V, Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. Salud pública Méx. 2001; 43, (4): 340-351.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000400011&lng=es&nrm=iso
21. Flores N, Bishai M, Shah V. Factores de riesgo de cáncer cervical en mujeres VPH positivas en México. Salud pública Méx. 2008; 50, (1): 49-58.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342008000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
22. Wunsch V, Gattas F. Molecular biomarkers in cancer: implications for epidemiological research and public health. Cad. Saúde Pública. 2001; 17, (3): 467-480.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2001000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=en

23. Conforti N, El R, William K. Genetic polymorphism and their contribution to cancer susceptibility. Cad. Saúde Pública. 1998; 14, (3): 07-13.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000700002&lng=es&nrm=iso
24. Iscovich J. Introducción a la post era del Proyecto Genoma Humano: la interrelación entre componentes multi-genéticos y multi-fenotípicos en el control del cáncer en América Latina como una meta. Cad. Saúde Pública, 1998; 14, (3): 15-23.
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X1998000700003&lng=es&nrm=iso&tlng=es