



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Aspectos generales y moleculares del
cáncer

TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ANA SCHMOLKA CÁMARA



CIUDAD UNIVERSITARIA,..CDMX 2016



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: **Profesor:** Elena Zambrano González

VOCAL: **Profesor:** Óscar Armando Pérez Méndez

SECRETARIO: **Profesor:** Tzvetanka Dimitrova Dinkova

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Claudia Teresa Tovar Palacio

2º SUPLENTE: **Profesor:** Ignacio González Sánchez

SITIO DONDE SE DESARROLLOÓ EL TEMA:

AV. UNIVERSIDAD 3000, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO, CIUDAD UNIVERSITARIA, DELEGACIÓN
COYOACÁN, DISTRITO FEDERAL.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Óscar A. Pérez Méndez

SUPERVISOR TÉCNICO (si lo hay)

No aplica

SUSTENTANTE

Ana Schmolka Cámara

Tabla de contenido

SIMBOLOGÍA.....	1
1.RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. DESARROLLO	6
3.1 FLUJO DE INFORMACIÓN GENÉTICA.....	6
3.2 GENES Y ONCOGENES.....	24
3.3 TELÓMEROS.....	30
3.4 CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE CÁNCER Y ETIOLOGÍA.....	36
4. ACTUALIDADES	48
4.1 MICRO RNAS Y CÁNCER	48
4.2 SISTEMA INMUNE EN EL DESARROLLO DE TUMORES.....	56
5. EL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER.....	63
6. TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER.....	70
7. PERSPECTIVAS.....	85
8. ANEXO 1. GENES QUE SE RELACIONAN CON EL DESARROLLO DE NEOPLASIAS	87
9. ANEXO 2. OTROS TÉRMINOS.....	91
10.REFERENCIAS.....	93

SIMBOLOGÍA

3'UTR	Región no Traducida 3'
AMP	Adenilato
BER	Reparación por Escisión de Bases
CD	Células Dentríticas
Cdx	Cinasas dependientes de ciclinas
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CLL	Leucemia Linfocítica Crónica
CPCNP	Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas
CPCP	Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas
DLBCL	Linfoma Difuso de Células B
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	Food and Drogue Administration
GIST	Tumores del Estroma Gastrointestinal
GTP	Trifosfato de Guanosina
INEGI	Instituto Nacional De Estadística y Geografía
IORT	Radioterapia intraoperatoria
iTregs	Células T reguladoras inducidas
LHRH	Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante
miRNAs	Micro-RNA
NER	Reparación por Escisión de Nucleótidos
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
PABP	Poly (A)- Binding Protein
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
Pol I	Polimerasa I
Pol II	Polimerasa II
pre-miRNA	Precursor de miRNA
RISC	Complejo de Silenciamiento Inducido por RNA
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RNA	Ácido Ribonucleico
SEOM	Sociedad Española de Oncología Medica
SSBPs	Single Strand Binding Proteins
STL	Síndrome de telómeros Largos
STC	Síndrome de telómeros cortos
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TERT	Telomerasa Transcriptasa Inversa
TC	Telómeros Cortos
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
VLP	Partículas Similares a Virus
VPH	Virus del Papiloma Humano

1. Resumen

El cáncer es una enfermedad que afecta directamente la expresión genética y división celular. En México es la tercera causa de muerte, los tipos de cáncer más comunes son el de mama, próstata, cervicouterino, pulmón y estomago en ese orden. Durante la replicación celular pueden ocurrir errores en la secuencia de DNA que en su mayoría son reparados por sistemas especializados como el NER y BER; los descubrimientos del funcionamiento de estos tipos de reparación son calve importante en el tratamiento del cáncer, ya que en muchas formas de cáncer uno o más de estos sistemas son total o parcialmente inactivos provocando que el DNA de las células cancerosas muten y se vuelvan resistentes a la quimioterapia. Por otra parte, los oncogenes han tomado una gran importancia por su efecto sobre la proliferación celular; dos de los oncogenes más importantes son el BRCA1 y BRCA2 relacionados al cáncer de mama. Las células cancerosas ignoran las señales que inhiben el crecimiento y por lo general no inducen la apoptosis, generando así la proliferación de los tumores. Estudios recientes sugieren que los miRNA están involucrados en tanto en la traducción, así como en la regulación de oncogenes en el desarrollo del cáncer. En el ámbito de la evaluación de riesgo de desarrollo de cáncer, de su diagnóstico, pronóstico, y tratamiento, ciertos perfiles de expresión de genes de marcadores tumorales han demostrado ser de mucha utilidad. Asimismo, la inmunología ha tomado mucha relevancia en el tratamiento y detección del cáncer, así como de vigilar a los individuos inmunodeficientes lo cuales son propensos a desarrollar cáncer. Los tratamientos contra el cáncer han evolucionado, pero muchos de estos siguen teniendo efectos secundarios severo y no aseguran una recuperación completa de la enfermedad. Actualmente es posible la detección de la enfermedad por medio de marcadores con tan solo una toma de sangre, orina, así como métodos más específicos involucrando elementos como el yodo. Si bien el QFB no está en contacto directo con el paciente, tiene un rol fundamental en el desarrollo de moléculas para el tratamiento, la identificación de la etiología y de biomarcadores que faciliten en diagnóstico y pronóstico del cáncer.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad genética pues puede rastrearse hasta alteraciones dentro de genes específicos. Sin embargo, esto no significa que sea una enfermedad hereditaria, ya que en la mayoría de los casos no lo son.

Son procesos internos en las células, así como las interacciones que tiene con los tejidos del cuerpo. El cáncer es una enfermedad en la que las células mutadas empiezan a prosperar a expensas de sus vecinas, pero que finalmente destruyen toda la sociedad celular y mueren. El cáncer es un proceso de microevolución pues se genera en una escala temporal de meses o incluso años en una población de células del cuerpo [1].

La característica más importante de una célula cancerosa es la pérdida de control de crecimiento. Las células cancerosas no solo ignoran las señales que inhiben el crecimiento, sino que mantienen su crecimiento en ausencia de las señales estimulantes del crecimiento que una célula normal necesita. Las células malignas casi nunca inducen la apoptosis, incluso cuando el contenido cromosómico se altera de forma notoria [1].

Se cree que la ausencia de telomerasa en la mayoría de las células normales es una de las principales defensas del cuerpo contra el crecimiento de tumores. El crecimiento de las células cancerosas es menos dependiente de un contenido cromosómico diploide estándar que el crecimiento de las células normales. Cuando el contenido cromosómico de una célula normal se altera, por lo general se activa una vía de señalización que conduce a la autodestrucción (apoptosis). Las células malignas casi nunca inducen la apoptosis, incluso cuando el contenido cromosómico se altere de forma notoria. Si las células neoplásicas permanecen agrupadas en una masa única, se dice que el tumor es benigno y generalmente puede conseguirse una curación completa extrayendo la masa quirúrgicamente. Un tumor se considera canceroso sólo si es maligno, es decir si sus células tienen la capacidad de invadir el tejido circundante [2].

La capacidad invasora implica, generalmente la habilidad de liberarse, entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos y así formar tumores secundarios o metástasis en otros lugares del cuerpo [1,3].

El cáncer no sólo está relacionado con mutaciones, ya que si una mutación fuera suficiente para que una célula sana se transforme en cancerígena que prolifera de manera descontrolada sin que tenga algún tipo de resistencia los organismos no serían viables; el cáncer está relacionado también con los mecanismos de regulación de la expresión genética a diferentes niveles, es por eso que se dice que el cáncer es multifactorial. Por su efecto en la salud y por la esperanza de desarrollar una cura, el cáncer ha sido el centro de un esfuerzo de investigación durante años. Los estudios han conducido a un avance notable en la comprensión de las bases celulares y moleculares del cáncer, pero han tenido poca repercusión en la prevención de la aparición tumoral o el aumento en la probabilidad de sobrevivir a la mayoría de los tumores cancerosos [2,3].

Los tratamientos actuales, como la quimioterapia y la radioterapia, carecen de la especificidad necesaria para destruir a las células cancerosas sin ocasionar graves efectos colaterales que acompañan a estos tratamientos. Los pacientes casi nunca pueden someterse a las dosis lo bastante elevadas de fármacos o radiaciones para destruir todas las células tumorales que hay en el cuerpo.

El cáncer es un problema de salud a nivel mundial pues es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Según datos de la OMS en 2012 se presentaron 14 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes relacionadas a esta enfermedad, se prevé que los casos aumenten en un 70% en los próximos 20 años [4].

Los cánceres diagnosticados en 2012 con mayor frecuencia en hombres fueron pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. En el caso de las mujeres los que predominaron fueron mama, colon y recto, cervicouterino y estómago.

Los datos de la OMS revelan que el 30% de los decesos a consecuencia del cáncer se pueden atribuir a cinco factores de riesgo: índice de masa corporal elevada, bajo consumo de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol [4,5].

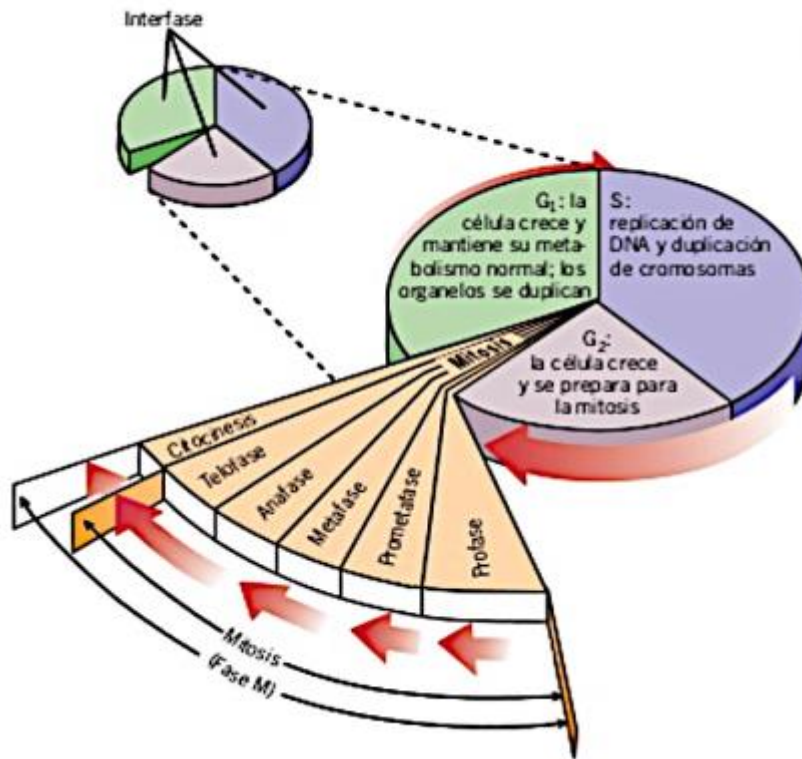
Más del 60% de nuevos casos totales del mundo se presentan en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica, estas regiones representan al 70 % de las muertes por cáncer en el mundo. Se espera que los casos anuales aumenten de 14 millones en 2012 a 22 millones en 20 años. En México es la tercera causa de muerte según la UICC, cada año se suman 128,000 nuevos casos mexicanos. En México el 60% de los casos son detectados en etapas avanzadas. En 2009 la tasa de mortalidad fue de 65 por cada 100,000 habitantes, según cifras del INEGI. En México los cánceres más comunes son: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de pulmón, cáncer de estómago. En 2008 el cáncer de próstata fue el que mayor prevalencia esto según cifras de Globalcan (organización encargada de recabar cifras) [5].

3. Desarrollo

3.1 Flujo de Información Genética

Las células son complejas y organizadas están a cargo de muchas actividades simultaneas las cuales deben ser extremadamente precisas; la más importante es la duplicación del DNA que tiene un porcentaje de error muy bajo, equivalente a 1 por cada 10 millones de nucleótidos. La autorregulación celular es importante para corregir los errores que puedan ocurrir durante la duplicación del DNA; se puede producir una mutación que altere el control del crecimiento de la misma generando una célula cancerosa o solamente debilitada [3].

En la división celular o mitosis, el material genético de la célula madre se duplica y cada célula hija tiene la misma información genética. Para que la célula pueda la duplicación requiere de procesos precisos y muy coordinados en conjunto se llama ciclo celular, el cual no se detiene en algunos tejidos ya que las células muertas deben ser reemplazadas por nuevas [1,3].



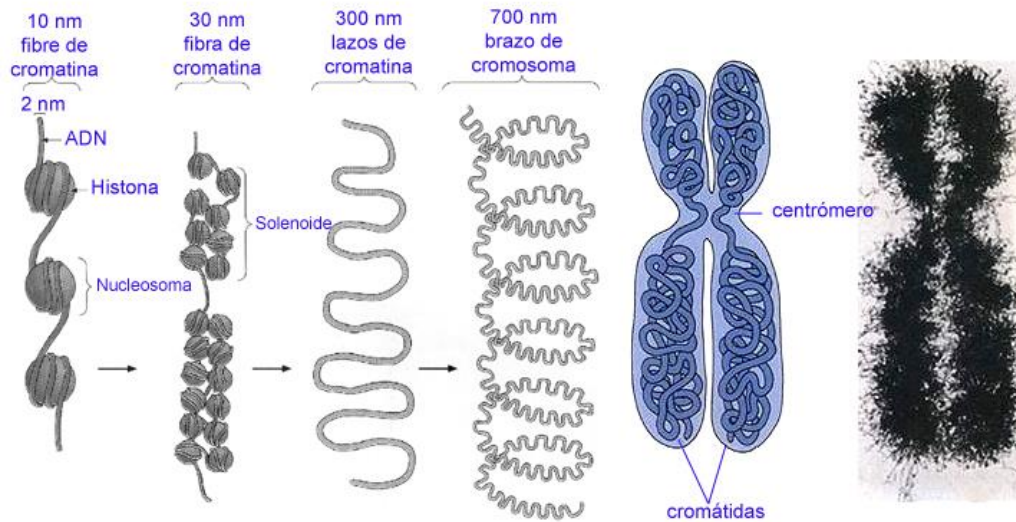
[2]

Figura 1. Ciclo celular

Las etapas G₁, S y G₂ se le conoce como la interfase ya que es en esta donde ocurren procesos que preparan a la célula para la mitosis pueda ocurrir: En la fase G₁ es en la cual la célula crece manteniendo el metabolismo y los organelos se duplican. La fase S es en donde ocurre la duplicación del DNA y la duplicación de cromosomas. La fase G₂ es en la que la célula crece y se prepara para la mitosis. La mitosis es la parte en la cual los cromosomas duplicados se separan en dos Núcleos para dar origen a dos células hijas genéticamente idénticas a la célula madre. La mitosis tiene 5 etapas: Profase: Los cromosomas se condensan, las cromátidas hermanas permanecen unidas, la forma del núcleo desaparece gradualmente. Prometáfase: La membrana nuclear desaparece gradualmente. Metafase: Los centrómeros de los cromosomas están unidos al huso mitótico, los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula al cual se le conoce como placa metafásica. Anafase: En esta etapa los centrómeros se dividen lo que provoca que los cromosomas se separen y los centrómeros comienzan la migración hacia los polos. Telofase: Los cromosomas se agrupan en los polos y comienzan a adoptar su forma, la membrana nuclear se forma y los núcleos se reconstituyen. La mitosis es importante para mantener el material genético de generación en generación. La generación de células idénticas, la distribución del material genético. [2]

Estructura del cromosoma

Los cromosomas [Figura 2] se encuentran en el núcleo celular, éstos son los que se dividen para lograr que existan dos células hijas al término del ciclo celular. Los cromosomas contienen el material genético compactado [Figura 2] [3,6].



[6]

Figura 2. Estructura del cromosoma

El empaquetamiento del ADN depende de las histonas, en las cuales el ADN se enrolla formando el nucleosoma el cual incluye el 146 pb y 8 histonas (2H2A, 2H2B, 2H3 y 2H4), formando la fibra de cromatina "collar de perlas", posteriormente se forma el solenoide el cual se forma por el enrollamiento de la fibra de cromatina, el solenoide consta por cada vuelta de 6 nucleosomas. En la siguiente etapa de empaquetamiento se forman una serie de bucles los cuales darán lugar a los brazos del cromosoma [18].

Los cromosomas aparte de ser constituidos por DNA e histonas tienen regiones definidas como: Centrómero, Cinetocoro, Telómeros, Cromátidas Hermanas [6].

- **Centrómeros:** Se encuentra en la parte central del cromosoma es el estrechamiento que separa el brazo corto del largo, la función principal de estos es asegurar que ocurra una separación correcta de los cromosomas durante la mitosis.
- **Cinetocoro:** Estructura situada en la superficie externa del centrómero a la cual se unen los microtúbulos del huso mitótico.
- **Telómeros:** Localizados en los extremos de los cromosomas, son secuencias de DNA cortas repetidas muchas veces en tándem.

La mitosis es importante para mantener el material genético de generación en generación, la producción de células idénticas y la distribución del material genético [6].

Estructura del DNA

El DNA está constituido unidades (nucleótidos) formados por: desoxirribosa que posee un grupo fosfato en el carbono 5' y una base nitrogenada en el carbono 1'. Las pirimidinas características del DNA son la Timina (T) y la Citosina (C), mientras que las purinas son la Guanina (G) y la Adenina (A); estas cuatro bases nitrogenadas son capaces de combinarse para formar el código genético.

La estructura del DNA fue descrita por Watson y Crick que proponían [1,2]:

- La molécula está constituida por dos cadenas de nucleótidos
- Estas dos cadenas se entrelazan en espiral formando una hélice propuesta por Watson y Crick gracias a los estudios realizados por Rosalind Franklin quien genero un patrón por rayos X de la doble hélice.
- Las dos cadenas que forman la doble hélice van en direcciones opuestas una en sentido 5' a 3' y la otra de 3' a 5'.
- El azúcar-fosfato se encuentra en el exterior de la molécula y las bases están ubicadas al centro.
- Las dos cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno.
- Las bases siempre se unen una purina y una pirimidina.
- La doble hélice tiene dos surcos, el surco mayor y el surco menor, estos surcos son ocupados por las proteínas cuando el DNA se compacta.

Lo más importante del DNA desde su concepción como el material genético:

1. Es el almacén de la información genética.
2. La duplicación y la herencia.
3. La expresión de la información genética.

Replicación de DNA

La replicación es un proceso complejo que requiere de varias proteínas y enzimas [Tabla 1] de manera que, durante el proceso, cada hebra del DNA sirve de molde para que se sintetice una hebra complementaria de DNA [Figura 3]. De esta manera se originan dos células hijas idénticas a la molécula madre. Debido a que

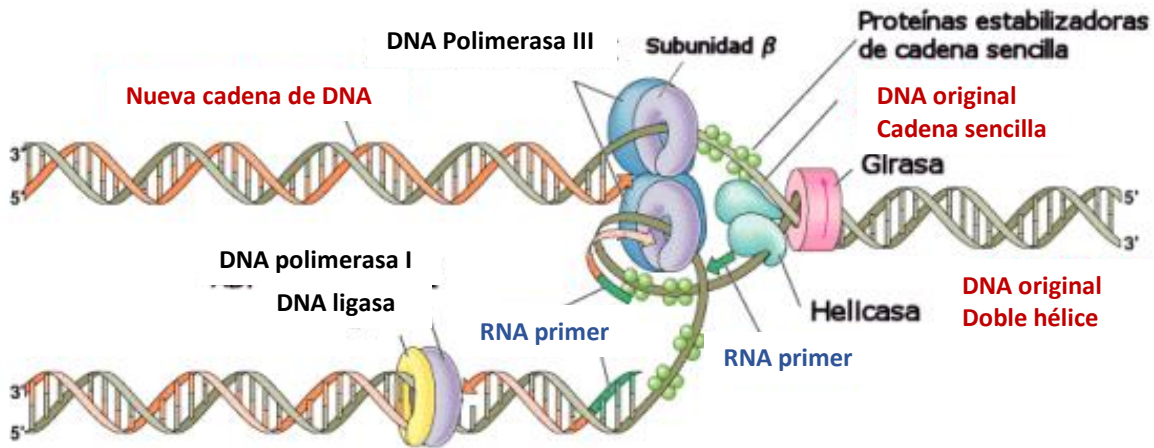
cada una de las dos nuevas moléculas tiene una hebra de la molécula madre, este proceso es semiconservativo [Figura 3] [2,3].

La replicación del DNA comienza en secuencias específicas denominadas orígenes de replicación; en este sitio se genera una horquilla de replicación. Las hebras del DNA son anti paralelas y éstas actúan como molde para la generación de hebras hijas complementarias. Las hebras de síntesis *de novo* son antiparalelas, esto es, una de las hebras va en dirección del movimiento de la horquilla de replicación 5' a 3' la cual se conoce como la hebra conductora y a la otra hebra retrasada. Dentro de la maquinaria necesaria para la replicación, se encuentra diferentes enzimas [Tabla 1] [2,3].

Tabla 1. F Proteínas de la replicación en eucariontes

Proteína Eucariota	Función
Proteínas ORC	Reconocimiento del origen de la replicación
Topoisomerasas III	Libera su enrollamiento positivo de la replicación.
Mcm	Helicasa de DNA que desenrolla el dúplex parental.
RPA	Mantiene el DNA en un estado de cadena sencilla.
RFC	Subunidades de la holoenzima de la polimerasa de DNA que montan la pinza sobre el DNA.
Polimerasa δ/ϵ	Enzima de replicación primaria, sintetiza por completo la cadena adelantada y los fragmentos de Okazaki; tiene capacidad de lectura y corrección.
PCNA	Subunidad en forma de anillo de la holoenzima de la polimerasa de DNA que pinza la polimerasa replicante sobre el DNA; trabaja con la polimerasa δ/ϵ
Primasa	Sintetiza iniciadores de RNA
Polimerasa α	Sintetiza oligonucleótidos cortos de DNA como parte del iniciador RNA-DNA.
Ligasa de DNA	Une a los fragmentos de Okazaki en una cadena continua.
FEN-1	Remueve a los iniciadores de RNA

[2]



[7]

Figura 3. Horquilla de replicación del DNA

La helicasa se coloca sobre el DNA en el origen de replicación y se desplaza en la dirección 5' a 3' rompiendo los puentes de hidrógeno y separando la cadena molde. Este desenrollamiento se mantiene ya que se agregan proteínas de unión a cadena sencilla SSBPs (por su sigla en inglés, Single Strand Binding Proteins) que se asocian de manera selectiva a las secuencias de DNA recién separadas por la helicasa para evitar que se vuelvan a formar los puentes de hidrógeno entre bases. La enzima primasa agrega un cebador de RNA en el origen de replicación para que la polimerasa pueda comenzar la replicación del DNA de la hebra conductora. Después, la DNA Pol I elimina el cebador, mientras que la primasa agrega cebadores en la cadena retrasada para que la polimerasa pueda agregar los nucleótidos y de este modo se generan los fragmentos de Okazaki [2,3]. La DNA polimerasa adiciona nucleótidos en el grupo hidroxilo del extremo 3'OH libre del DNA en crecimiento. La síntesis es diferente para la hebra retrasada la cual debe ser sintetizada en fragmentos progresivos de alrededor de 100 a 1000 nucleótidos llamados fragmentos de Okazaki y como esta hebra se está sintetizando en dirección opuesta al avance de la horquilla de replicación. Los fragmentos que se van sintetizando son unidos por la enzima ligasa la cual los une covalentemente una vez que se ha eliminado el cebador de RNA y la cadena crece [2,3]. El proceso de la hebra conductora es continuo mientras que el de la retrasada requiere otras enzimas las cuales completan los espacios entre los fragmentos utilizando su función de exonucleasa y eliminan al cebador de RNA, la DNA ligasa sella el enlace fosfodiéster y cuando no faltan por añadir nucleótidos. Este proceso causa un superenrollamiento y es por eso que existe una enzima que libera la tensión denominada girasa [2,3]. La enzima que realiza la síntesis de las nuevas cadenas es la DNA polimerasa III o (*Pol III*) que forma parte de la holoenzima polimerasa o Replisoma. La subunidad β es la que mantiene a la polimerasa unida al DNA molde. Esta enzima tiene dos propiedades contrastantes pues debe de permanecer unida para generar el nuevo DNA y al mismo tiempo no fijarse con tanta fuerza para que este pueda separarse del complejo de replicación. La polimerasa que está en la hebra conductora permanece unida a una "pinza de deslizamiento" tipo beta, para la hebra retrasada la *Pol* se desengancha y vuelve a unir a una pinza beta cuando ha sintetizado un nuevo fragmento de Okazaki [2,3].

Reparación del DNA

Al mismo tiempo que ocurre la replicación del DNA ocurre la reparación hay diferentes tipos de reparación.

- Reparación por Escisión de Nucleótidos (NER).
- Reparación por Escisión de Bases (BER).
- Reparación de la unión deficiente.
- Reparación de la rotura de doble cadena.

Tomas Lindahl, Paul Modrich y Aziz Sancar recibieron el premio Nobel de química 2015 por haber asignado y explicar cómo la célula repara el DNA y protege la información genética. Su trabajo ha hecho una contribución decisiva en la comprensión de cómo funcionan las células vivas, así como proporcionar conocimiento sobre las causas moleculares de varias enfermedades hereditarias y unos mecanismos detrás de tanto el desarrollo del cáncer y el envejecimiento.

De forma independiente, Lindahl, Modrich y Sancar han asignado varios procedimientos para la reparación del DNA que son relevantes para los seres humanos [8].

Tomas Lindahl comenzó a preguntarse hacia finales de la década de los años 60s sobre la estabilidad del DNA. En ese momento la comunidad científica creía que el DNA “el fundamento de toda la vida “era extremadamente resistente. La evolución requiere mutaciones, pero solo un número limitado por generación. Si la información genética era demasiado inestable no existirían organismos multicelulares [8].

Lindahl estimó que había miles de lesiones potenciales devastadoras para el genoma, una frecuencia incompatible con la vida. Su conclusión fue que debe haber sistemas moleculares para la reparación de todos estos defectos de DNA y con esta idea abrió la puerta para nuevos campos de investigación. Usando DNA bacteriano, comenzó a buscar las enzimas de reparación. Una debilidad química en el DNA es que la citosina pierde fácilmente un grupo amino, que puede conducir a la alteración de la información genética. En la doble hélice del DNA la citosina siempre se empareja con la guanina, pero cuando el grupo amino desaparece los restos dañados tienden a emparejarse con la adenina. Por lo tanto, si se permite que este defecto persista, una mutación ocurrirá la próxima vez que se replique el DNA. Lindahl se percató que la célula debe tener una cierta protección contra esto y fue capaz de identificar una enzima bacteriana que elimina a las citosinas dañadas que se encuentran en el DNA [8].

Lindahl reunió las piezas de reparación por escisión de bases que se describe más adelante. La reparación por escisión de bases en las células humanas se pudo recrear in vitro [8].

El DNA se somete a cambios, incluso cuando la molécula se encuentra en el entorno de protección de la célula; durante mucho tiempo se ha sabido que el DNA puede ser dañado por varios factores ambientales, tales como la radiación UV. El mecanismo utilizado por la mayoría de las células para reparar el daño UV, la reparación por escisión de nucleótidos fue descrita por Aziz Sancar [8].

Las bacterias poseen dos sistemas para la reparación de daños UV; además de fotoliasas dependientes de la luz, existe un segundo sistema que funciona en la oscuridad que Aziz Sancar describió en 1960. Usando tres cepas de bacterias sensibles a UV que llevan tres mutaciones genéticas diferentes; *uvrA*, *uvrB*, *uvrC* identificó y caracterizó las enzimas codificadas por los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrC*. Estas enzimas pueden identificar un daño-UV, haciendo dos incisiones en la cadena de DNA uno a cada lado de la parte dañada. Un fragmento de 12-13 nucleótidos, incluyendo la lesión y se elimina.

Por otra parte, Paul Modrich mostró que la metilación del DNA podría funcionar como señales para ayudar a una enzima de restricción particular, para cortar la cadena de DNA en la ubicación correcta [8].

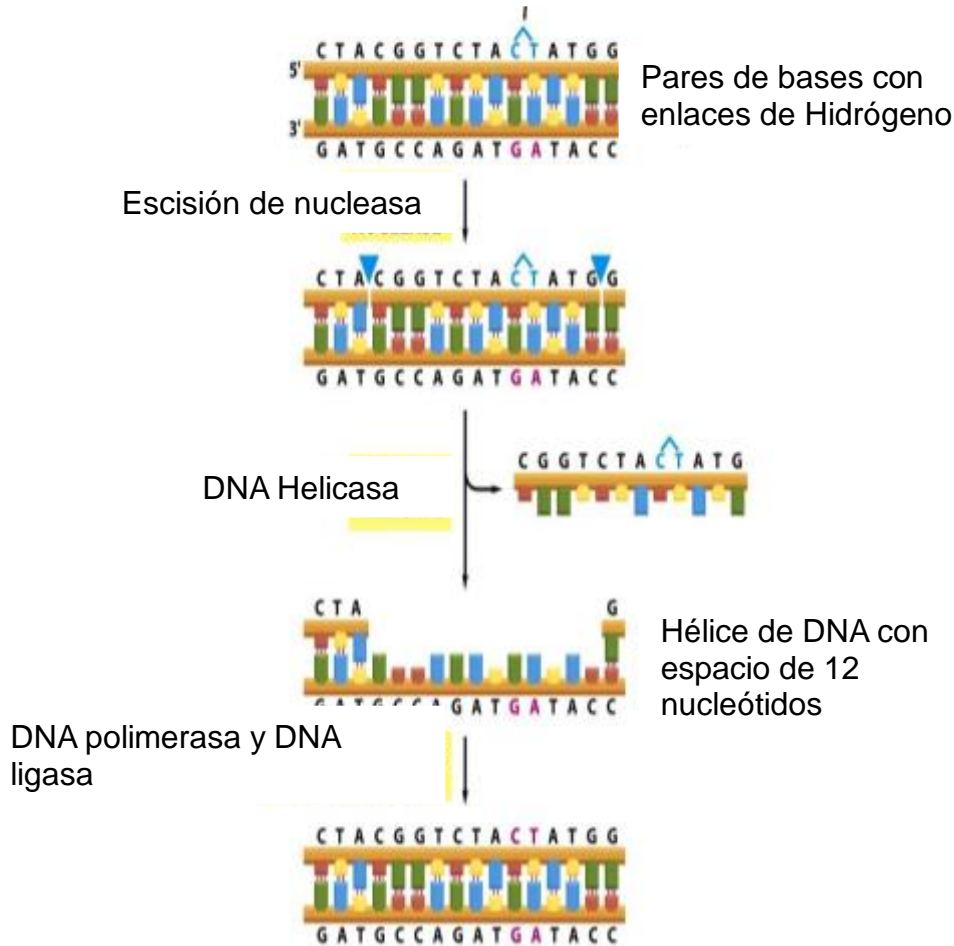
Se sabe que los errores que se producen cuando se copia el genoma humano se corrigen por la reparación de genes. Sin embargo, aún es controversial cómo se identifican algunos de los errores en la reparación de genes humanos. La metilación del DNA tiene otras funciones en nuestro genoma con respecto al de las bacterias, debe de existir algo más para determinar que cadena se corrige.

Reparación por escisión de nucleótidos

La reparación por escisión de nucleótidos (NER) tiene un mecanismo de operación conocido como corte y pegado el cual elimina diversas lesiones que el DNA pueda tener, ocurre en la cadena molde a medida que el DNA se transcribe y la existencia de un daño es detectado por la polimerasa, la cual permanece en el sitio del daño. Esta vía de reparación garantiza que los genes importantes tengan una mayor prioridad en el proceso de reparación [Figura 4] [8].

Reparación por Escisión de Nucleótidos

Dímero de Pirimidina



[9]

Figura 4. Reparación por Escisión de Nucleótidos

Pasos de la reparación; 1 reconocimiento del daño, 2 se realiza un corte en una posición en la cual se elimine el daño, 3 la helicasa elimina la sección dañada, 4 la región vacía es rellenada por la DNA polimerasa y 5 todo se vuelve a unir por la ligasa [2].

En eucariontes uno de los factores de reparación es el TFII-H proteína que también actúa al inicio de la transcripción; está constituido por 2 subunidades (XPBX y XPD) las cuales actúan como helicasa y separan la doble cadena para que la lesión pueda ser eliminada. Las endonucleasas cortan la parte de la cadena que está dañada y el segmento de DNA se elimina y como ese espacio no puede quedarse vacío una DNA Pol llena el espacio y estos nuevos fragmentos se unen por una ligasa [8].

Reparación por escisión de bases

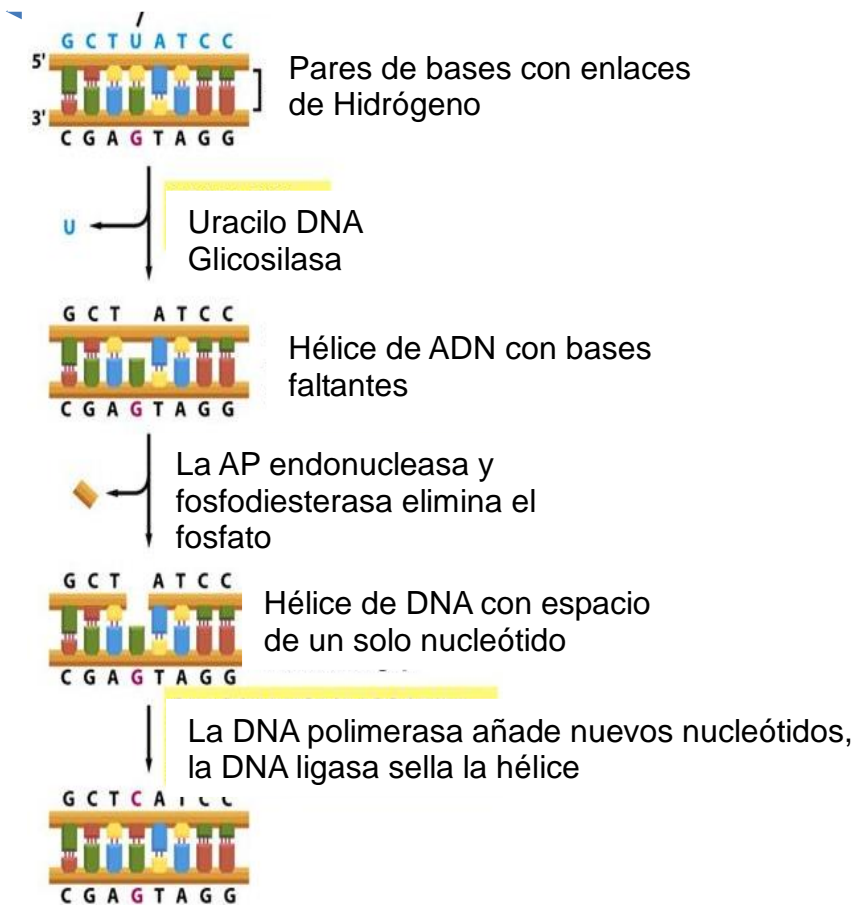
Este sistema de reparación elimina los nucleótidos alterados que son generados por agentes químicos endógenos o exógenos. El proceso inicia por la glicosilasa de DNA la cual reconoce la alteración y quita la base realizando un corte en el enlace glicosídico que une la base y el azúcar. Existen diferentes glicosilasas de DNA, cada una de estas relativamente específicas para cada base.

La glicosilasa se mueve por el DNA buscando nucleótidos mal pareados; al encontrarlos estos son desviados 180° fuera de la hélice del DNA y hacia el cuerpo de la enzima. Las bases nitrogenadas que son eliminadas pueden ir directo al sitio activo de la enzima y son escindidas completamente de su azúcar. Una vez que las bases han sido eliminadas el residuo de fosfato es eliminado por una acción combinada de una endonucleasa y la DNA polimerasa [Figura 5].

La endonucleasa corta el DNA y la Pol β actúa como fosfodiesterasa removiendo el fosfato que aún estaba unido a la base que fue eliminada. La Pol β inserta un nucleótido complementario en el espacio donde ocurrió el error y la cadena se liga por la enzima ligasa de DNA [8].

Reparación por Escisión de Bases

Desaminado C



[9]

Figura 5. Reparación por Escisión de Bases

Pasos de la reparación por escisión de bases; 1 la DNA glicosilasa rompe el enlace glicosídico de la base errónea y esta se elimina, 2 la AP endonucleasa y la fosfodiesterasa eliminan el fosfato, 3 la DNA polimerasa añade el nuevo nucleótido complementario, 4 la DNA ligasa sella la doble hélice [2].

Sin los mecanismos de reparación, la información genética cambiaría rápidamente y el riesgo de cáncer aumentaría exponencialmente. En muchas formas de cáncer uno o más de estos sistemas de reparación ha sido totalmente o parcialmente desactivado. Esto hace que el DNA de las células cancerosas a menudo muten y se vuelvan resistentes a la quimioterapia. Al mismo tiempo estas células modificadas son aún más dependientes de los sistemas de reparación que todavía están funcionando. En la actualidad se está tratando de utilizar esta debilidad en el

desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer. La inhibición de un sistema de reparación restante les permite reducir la velocidad o detener por completo el crecimiento del tumor.

La investigación básica llevada a cabo por los premios Nobel de química del 2015 no solo ha profundizado el conocimiento de cómo es que la célula funciona, sino que también podría conducir al desarrollo de tratamientos para salvar vidas [8].

Mutación

Las mutaciones son alteraciones en el material genético, se producen al azar, pero también pueden ser estimuladas mediante agentes mutagénicos. Muchas de estas mutaciones afectan negativamente al organismo y son la causa de algunas enfermedades. Las mutaciones se pueden originar en células somáticas o bien se pueden dar en células germinales (óvulos o espermatozoides) [9].

Las mutaciones que afectan al DNA afectan a uno o varios nucleótidos o segmentos de DNA. Estas mutaciones se deben a errores en el proceso de replicación o en la reparación del DNA. Las mutaciones a nivel de DNA son sustituciones de pares de bases, esto es, el cambio de nucleótido por otro. Las mutaciones se pueden clasificar de la siguiente manera:

Transiciones: Sustituciones de una base púrica por otra púrica o una pirimidina por una pirimidina. Transversiones: Sustitución de una purina por una pirimidina y viceversa. Las mutaciones más frecuentes (80% a nivel de DNA) son causadas por la adición o delección de pares de bases [9].

Si se añade o sustrae una o varias bases, se puede producir un corrimiento del marco de lectura en el caso de ubicarse en la parte codificadora del gen. Este desplazamiento provocará cambios que se traducirán en la codificación de una proteína distinta [9].

Transcripción

La transcripción es un proceso en el cual una cadena de DNA genera la síntesis de una cadena de RNA. Este proceso ocurre por la acción de diferentes enzimas llamadas polimerasas de RNA. Estas enzimas agregan nucleótidos uno por uno,

generando así una cadena de RNA cuya secuencia es complementaria a la hebra molde de DNA. La polimerasa (Pol) de RNA se debe unir a un sitio específico en el DNA para que la transcripción pueda llevarse a cabo; a este sitio se le denomina promotor. La polimerasa de RNA (RNA Pol) no puede identificar al promotor por lo que necesita de factores de transcripción [10].

El promotor además de indicar el sitio de inicio de la transcripción, también proporciona la información que determina cuál de las dos hebras será la que se transcriba. La RNA Pol se mueve a lo largo del DNA en dirección 3' → 5' en la cadena molde conforme va avanzando el DNA se desenrolla temporalmente y la polimerasa sintetiza una cadena complementaria de RNA que crece desde el extremo 5' hacia 3' [10].

Conforme la polimerasa avanza por el DNA molde, ésta incorpora nucleótidos complementarios dentro de la cadena de RNA que se está formando. Cuando la polimerasa ha avanzado en un segmento de DNA la doble hélice se vuelve a formar.

Maduración del RNA por corte y empalme

Las secuencias codificantes de la mayor parte de los genes de vertebrados, tanto en genes que codifican polipéptidos como en los que codifican moléculas de RNA que no son mRNA, están distribuidas en segmentos (exones) separados entre sí por secuencias intercaladas no codificantes (intrones). Los transcritos primarios de estos genes contienen secuencias transcritas a partir de la totalidad del gen, abarcando tanto a los exones como a los intrones. Sin embargo, después de ser sintetizados los transcritos primarios de RNA son sometidos a un proceso de maduración por corte y empalme o "splicing". El corte y empalme se lleva a cabo a través de una serie de reacciones en las que los segmentos de RNA intrónico se eliminan y los segmentos exónicos se vuelven a unir, generándose así un producto de RNA más corto [12].

El mecanismo de corte y empalme del RNA depende de la identidad de las secuencias de nucleótidos situados en la frontera entre exón e intrón "lugar donde se realiza el corte y empalme". En particular depende críticamente de lo que se ha

denominado la regla GT-AG: con frecuencia los intrones empiezan con GT y terminan con AG [12].

Pese a que los dinucleótidos conservados GT y AG son fundamentales para el corte y empalme, no son suficientes para señalar la presencia de un intrón. La comparación de secuencias ha revelado que existen zonas considerablemente conservadas adyacentes a los nucleótidos GT y AG. La maduración por corte y empalme se lleva a cabo a través de las siguientes reacciones [12]:

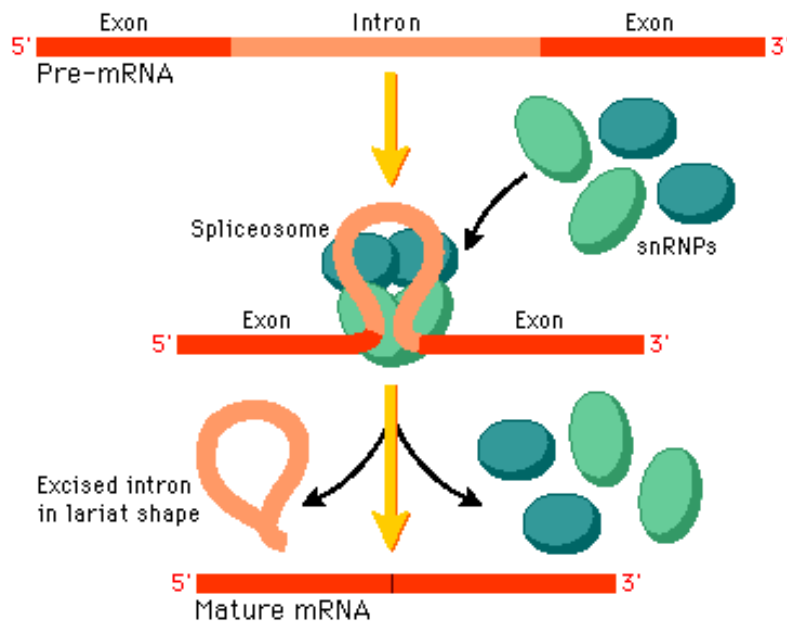
1. Hidrólisis del enlace fosfodiéster en el lugar de corte y empalme de 5'
2. Ataque nucleofítico por parte del nucleótido terminal G del lugar de corte y empalme de 5' a la A invariable del punto de ramificación, para formar un lazo característico.
3. Corte por el lugar de corte y empalme de 3' con la consiguiente liberación del RNA intrónico en forma de lazo y empalme de los segmentos exónicos de RNA.

La maduración por corte y empalme forma un complejo muy grande denominado spliceosoma el cual se encarga de controlar el proceso.

El spliceosoma actúa de forma secuencial una vez que el lugar de corte y empalme de 5' ha sido reconocido examina la secuencia de DNA hasta que encuentra el siguiente lugar de corte y empalme de 3'. Sin embargo, el orden de eliminación de las secuencias intrónicas y de empalme de los exones adyacentes no dependen del orden lineal que ocupan en el transcrito de RNA; en lugar de eso se piensa que es la conformación del RNA la que influye en la accesibilidad de los lugares de corte y empalme 5' [12].

En algunos casos el Splicing alternativo puede generar RNAm que dan origen a dos o más proteínas distintas. El corte y empalme [Figura.6] es el proceso por el cual muchos genes generan diferentes secuencias de mRNA que codifican isoformas de proteínas que pueden ser específicas de tejidos. En algunos casos un mismo gen puede dar origen a productos específicos de tejidos con funciones divergentes [12].

El corte y empalme regula la expresión genética a nivel del procesamiento de RNA y provee un mecanismo y provee un mecanismo por el que un solo gen puede codificar 2 o más proteínas [1,2].



[12]

Figura. 6 Procesamiento del pre-ARNm.

Pasos en el procesamiento del pre-ARNm. Los intrones son eliminados mediante el corte y empalme. El corte en la cadena se realiza en los extremos 5' y 3' de cada intrón y los exones situados a cada lado de los sitios de corte y empalme, deben unirse de nueva cuenta de manera covalente [18].

Traducción

Para que la traducción se lleve a cabo se requieren diferentes tRNA con sus aminoácidos, el RNAm, ribosomas y GTP. La traducción se divide en tres etapas:

1. Inicio de la cadena
2. Elongación de la cadena
3. Terminación de la cadena

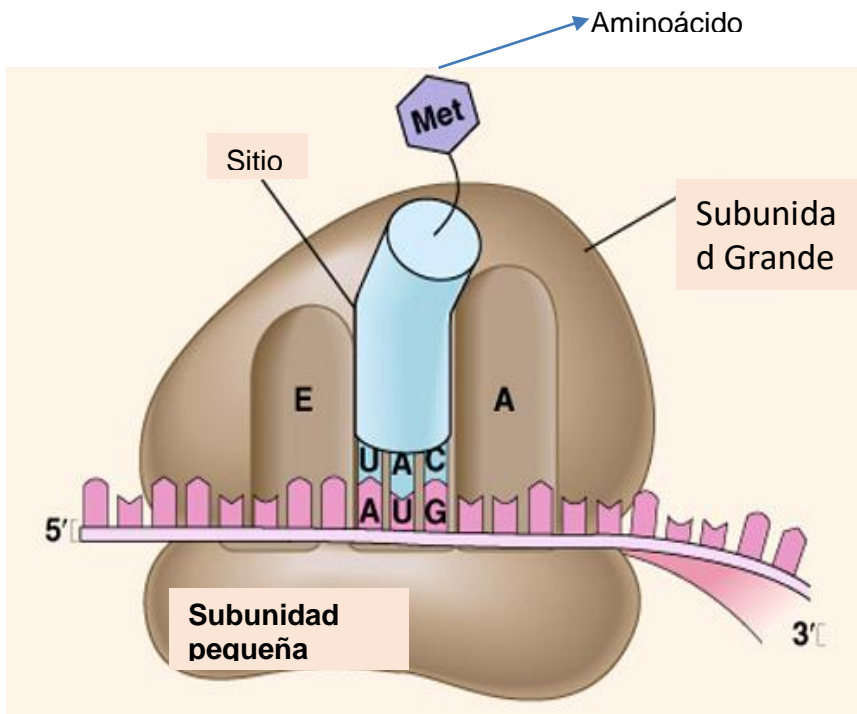
Los ribosomas son grandes complejos de RNA y proteínas que están constituidas por dos subunidades. Estas dos subunidades en eucariontes son la grande: 60S y la pequeña: 40S [13].

Las subunidades del ribosoma están constituidas por RNAr y proteínas.

- 60S contiene tres tipos de moléculas de rRNA: rRNA 28S, rRNA 5.8S y rRNA 5S y cerca de 50 proteínas ribosómicas.
- 40S contiene un solo rRNA 18S y unas 30 proteínas ribosómicas.

Durante la traducción el ribosoma sufre un ciclo de cambios conformacionales repetidos que ocurren con la liberación de energía por la hidrólisis de GTP. La información del mRNA determina los tRNA que el ribosoma debe de aceptar durante la traducción. Los RNA ribosomales ejercen funciones muy importantes durante la selección de los tRNA y aseguran una traducción fidedigna al unir los factores proteicos y polimerizar aminoácidos. Los ribosomas tienen tres sitios para la vinculación con los tRNA [Figura. 7]:

- Sitio A (aminoacil).
- Sitio P (peptidil).
- Sitio E (Salida).



[14]

Figura. 7 Estructura de Ribosoma

Los ribosomas se encuentran en todas las células, son visibles solo al microscopio electrónico. La función de los ribosomas es ensamblar proteínas a partir de la información genética que llega del DNA transcrito en forma de RNAm [2].

El ensamble de un nuevo polipéptido a partir de los aminoácidos que lo conforman está dirigido por un código genético de tripletes. El mRNA es decodificado en grupos de tres nucleótidos (codones), y así es como se determinan los aminoácidos de cada polipéptido. La decodificación esta mediada por un conjunto

de moléculas de tRNA, cada una de las cuales se ha unido covalentemente a un aminoácido diferente a través de su extremo libre 3' hidroxilo [13].

1. Inicio de la cadena

El mRNA migra hacia el citoplasma y se une al ribosoma para dirigir la síntesis de un nuevo polipéptido. La unión entre el ribosoma y el mRNA se da en un sitio específico llamado codón de inicio el cual está determinado por el triplete AUG. Sólo un segmento de la molécula de mRNA se traduce. Las secuencias flanqueantes de los extremos 5'y 3' son secuencias que no se traducen y se denominan 5'UTR Y 3'UTR, respectivamente.

Una vez que el ribosoma y el mensajero se unen, el ribosoma se mueve a lo largo del mensajero de codón en codón en bloques de tres nucleótidos. El ribosoma entra en el marco de lectura y es así como el mensaje se lee de forma adecuada [13,15].

2. Elongación de la cadena

Los tRNA se unen en los distintos sitios del ribosoma y abarcan el espacio entre las dos unidades. Los extremos de los anticodones de los tRNA unidos hacen contacto con la subunidad pequeña, la cual tiene una función importante al decodificar la información contenida en el RNA mensajero. En cambio, los extremos que unen a los aminoácidos del tRNA contactan a la subunidad grande, que tiene una función durante la formación del enlace peptídico.

Las diferentes moléculas de tRNA se unen a aminoácidos diferentes. Cada tRNA tiene una secuencia específica de tres nucleótidos denominada anticodón, situada en una posición importante en el centro de uno de los brazos de tRNA, para que un aminoácido se inserte en la cadena polipeptídica naciente es necesario que las bases del codón correspondan en la molécula del mensajero se unan con las bases complementarias del anticodón presente en el tRNA cargado con el aminoácido adecuado [13].

3. Terminación de la cadena

Cuando el ribosoma alcanza uno de estos tres codones UAA, UAG, UGA indica que la traducción debe detenerse. La terminación requiere factores de liberación. Las células poseen 2 factores de liberación eRF1 y eRF3 que reconocen todos los codones de terminación.

eRF1, eRF2 y eRF3 reconocen codones y entran en el sitio A del ribosoma, se hidroliza el enlace éster que une a la cadena del polipéptido naciente con el tRNA y el polipéptido completo se libera .

3.2 Genes y Oncogenes

La definición de gen ha cambiado desde que Wilhelms Johannsen la utilizó en 1909 basado en el concepto desarrollado por Gregor Mendel en 1866. Johannsen lo definió como “Condiciones especiales, fundaciones y determinantes que están presentes en los gametos de una forma única e independiente que definen muchas características del organismo”

El gen también se ha definido como “Región localizable de la secuencia genómica que corresponde a una unidad de herencia que se asocia con regiones reguladoras, regiones transcritas y otras regiones de secuencia de secuencia funcional”. No obstante, hoy en día existen varias definiciones de gen. Siendo la más adecuada:

- Un gen es un segmento de DNA que al expresarse da un producto funcional que puede ser una proteína o un RNA [16].

El concepto antiguo de “un gen una proteína” es erróneo por lo siguiente:

- El mismo locus de un gen puede codificar una gran variedad de transcritos y proteínas a través de los sitios de inicio de transcripción alternativos, sitios de fin alternativo, así como el Splicing alternativo [16].

Los pseudogenes son copias no funcionales de la mayor parte del gen o del DNA codificante, también llamados genes truncados y fragmentos génicos, copias no funcionales de un segmento de gen. Estos genes falsos parecen genes reales, pero no tienen ninguna función conocida [17].

Se cree que una fracción de los pseudogenes corresponde a antiguos genes funcionales que perdieron función por cambios en su secuencia nucleotídica que los incapacitaron. La mayoría de los pseudogenes sin embargo son duplicados inútiles de genes operativos los cuales pudieron haber perdido su función por un daño durante el proceso de copia, o quizás acumularon mutaciones que los hicieron perder su función [17].

Otra categoría de genes estrechamente relacionados con el desarrollo del cáncer son los oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes son aquellos

que ejercen una acción positiva en la proliferación celular. Los que no están mutados se llaman protooncogenes; las versiones mutantes tienen una expresión aumentada o son inadecuadamente activos. Un sólo alelo mutado puede afectar al fenotipo de la célula. Los oncogenes codifican proteínas que promueven la pérdida del control de crecimiento y la conversión de una célula a su estado maligno. La mayoría de los oncogenes actúan como aceleradores de la proliferación celular, pero también pueden ocasionar inestabilidad genética, impedir que una célula muera por apoptosis o promover la metástasis [17].

En 1976 se descubrió que el oncogén SRC, portado habitualmente por el virus del sarcoma aviar o de Rous, se encontraba presente en el genoma de las células que no estaban infectadas; dicho oncogén no era vírico, sino un gen celular. A estos genes se les conoce como protooncogenes.

Los protooncogenes son genes propios de las células que codifican proteínas que tienen varias funciones en la actividad de la célula. Los protooncogenes pueden activarse de 3 formas distintas [17].

- 1) El gen puede mutar de tal forma que las propiedades del producto del gen se encuentren alteradas.
- 2) El gen puede duplicarse una o más veces, lo que produce la amplificación y producción excesiva de la proteína codificada.
- 3) Puede existir un nuevo orden en los cromosomas que mueva una secuencia de DNA distante en el genoma hasta quedar cerca del gen, lo que modifica la expresión del mismo o la naturaleza del producto.

Los oncogenes actúan de manera dominante, una sola copia de un oncogén puede hacer que la célula exprese el fenotipo alterado [15].

Los genes supresores de tumores son muy importantes casi tanto como los oncogenes. Estos genes son responsables de mantener a la célula en un funcionamiento adecuado, ya que cuando una célula normal se vuelve en una cancerosa se debe a la pérdida de la función de uno o más genes supresores de tumores. Muchas proteínas que codifican los genes supresores de tumores actúan

como reguladores negativos de la proliferación celular, por lo que su eliminación promueve el crecimiento celular descontrolado [2].

Tabla 2. Genes supresores de tumores

Gen	Tumor Primario	Síndrome heredado
<i>APC</i>	Colorrectal	Póliposis adenomatosa familiar
<i>ARF</i>	Melanoma	Melanoma familiar
<i>BRCA1</i>	Mamario	Cáncer mamario familiar
<i>MSH2,</i> <i>MLH1</i>	Colorrectal	HNPCC
<i>E-Cadherina</i>	mamario, clónico	Cáncer gástrico familiar
<i>INKAa</i>	Melanoma, Pancreático	Melanoma familiar
<i>NF1</i>	Neurofibromas	Neurofibromatosis tipo 1
<i>NF2</i>	Meningiomas	Neurofibromatosis tipo 2
<i>p16(MTS1)</i>	Melanoma	Melanoma familiar
<i>TP53</i>	Sarcoma, linfomas	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>PTEN</i>	Mamario, tiroideo	Enfermedad de Cowden
<i>RB</i>	Retiniano	Retinoblastoma
<i>VHL</i>	Renal	Síndrome de von Hippel-Lindau
<i>WT1</i>	Tumor de Wilms renal	Tumor de Wilms

[2]

Algunos genes supresores [Tabla 2] participan en el desarrollo de una gran variedad de tipos de cáncer, mientras que otros solamente intervienen en la formación de uno o algunos tipos de cáncer [18].

El primer gen supresor tumoral que se estudió y pudo ser clonado se relaciona con un raro cáncer infantil de la retina, el retinoblastoma. El hecho que el retinoblastoma aparezca en ciertas familias sugiere que el cáncer puede ser heredado. Este se hereda como un rasgo genético dominante pues los miembros de la familia con alto riesgo de desarrollar la enfermedad heredan dos alelos anormales. Cerca de 10% de las personas que heredan un cromosoma con una deleción RB (gen causante del trastorno) nunca desarrollan cáncer de retina.

El cáncer surge del resultado de dos acciones independientes en una sola célula. La probabilidad de que ambos alelos de un mismo gen sean blanco de mutaciones es muy baja; en cambio, las células de una persona que hereda un cromosoma con una deleción de RB tiene una mayor probabilidad de que se convertirá en

maligna. Una mutación en el alelo del gen RB restante en cualquier célula de retina produce una célula que carece del gen normal por lo que no puede crear un producto funcional [18].

En la predisposición hereditaria al retinoblastoma se encontró que ambos alelos del gen estaban alterados en las células cancerosas. Las personas que padecen retinoblastoma esporádico tienen células normales que carecen de mutaciones RB y células tumorales en las que ambos alelos del gen son normales, mientras que las personas que sufren la forma hereditaria del retinoblastoma también tienen un alto riesgo de desarrollar otro tipo de tumores, sobre todo sarcomas [18].

TP53 puede ser el gen que tiene mayor relación con el desarrollo de cáncer en humanos que cualquier otro componente del genoma. La proteína que codifica el *TP53* es de un polipéptido con masa molecular de 53000 Da denominada p53.

En 1990 *TP53* fue reconocido como un gen supresor de tumores que en caso de faltar provoca un raro trastorno hereditario llamado síndrome de Li-Fraumeni. Los que adquieren esta anomalía tiene una gran probabilidad de adquirir ciertos tipos de cánceres, como los son el de mama, cerebral y leucemia.

Los sujetos heredan un alelo normal y otro anormal o bien ausente del gen supresor tumoral *TP53* y son muy susceptibles a los diversos tipos de cáncer que se asocian a mutaciones aleatorias en el alelo normal. En efecto, más de 50% de los tipos de cáncer contiene células con mutaciones, deleciones puntuales en ambos alelos del gen *TP53*. Por esta razón, la proteína p53 se considera un antitumoral. Las neoplasias que contiene células con mutaciones en *TP53* se acompañan de un menor índice de supervivencia que los que tienen un gen nativo *TP53*. La eliminación de la función del *TP53* es importante en la progresión de muchas células cancerosas hacia un estado maligno completo [18].

La presencia de p53 en las células los previene de transformarse en malignas. Cuando se eleva p53 en la célula, se activa la expresión de p21(inhibidor de complejos ciclina/Cdx) y el avance del ciclo celular se detiene. Esto le da tiempo necesario a la célula para que pueda reparar el daño genético antes de que la

replicación empiece. Cuando ambas copias del gen TP53 de una célula mutan y su producto ya no es funcional, la célula ya no puede producir el inhibidor p21 ni ejercer el control por retroalimentación que impide el inicio de la fase S [3,17].

La falta de reparación del daño en el DNA da lugar a la producción de células anormales que tienen la capacidad de volverse malignas. El nivel de p53 en una célula sana en fase G1 es muy bajo; si una célula en esta fase sufre un daño genético como ocurre por efecto de la luz ultravioleta o alguna sustancia carcinogénica la concentración del p53 se eleva muy rápido. Este aumento de p53 no se debe a una mayor expresión del gen sino a un descenso de la degradación de la proteína; p53 es capaz de iniciar la apoptosis y tiene un papel muy importante en el tratamiento del cáncer por radiación y quimioterapia. Durante muchos años se creyó que las células cancerosas eran más susceptibles que las normales a los fármacos y la radiación porque las células malignas se dividen con mayor rapidez. Sin embargo, algunas células cancerosas se dividen con más lentitud que las normales y aun así son más sensibles a los fármacos y la radiación. Se dice que las células no tumorales son más resistentes a los fármacos o la radiación porque una vez que sufre daño genético detiene su ciclo celular hasta que se repara el daño o bien sufren apoptosis.

Las células malignas con daño en el DNA tienen más probabilidades de sufrir apoptosis, siempre que posean un gen TP53 funcional. Si las células malignas pierden la función p53, muchas veces no pueden dirigirse a la apoptosis y se vuelven muy resistentes a cualquier tratamiento adicional [18].

Esta podría ser la principal razón por la que los tumores que no tiene un gen TP53 funcional (p.e. células de colon, próstata y páncreas) responden menos a la radiación y la quimioterapia que los tumores con un tipo nativo del gen (p.e. neoplasia testicular y leucemia linfoblástica aguda). Las mutaciones en otros genes supresores se detectan sólo en algunos tipos de cáncer [18].

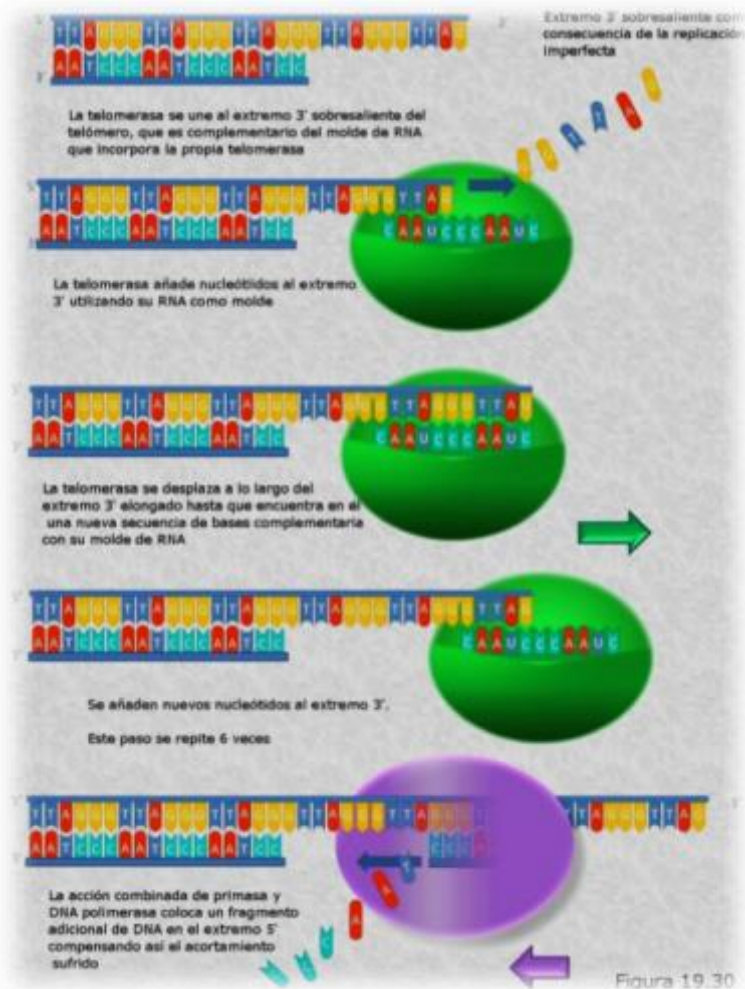
El cáncer de mama es otro ejemplo en el cual los genes supresores de tumores son la clave. En 1990 se identificaron dos genes, BRCA1 y BRCA2 como los

causantes de la mayoría de los casos hereditarios de cáncer de mama. Las mutaciones en estos genes también se relacionan con el cáncer ovárico, el cuál tiene un índice de mortalidad muy alto [19].

3.3 Telómeros

Los telómeros son estructuras especializadas que se encuentran en los extremos de los cromosomas, están implicados en el control de la duración de la vida de diferentes células. Recientemente se ha demostrado su relación con el desarrollo del cáncer. Los telómeros fueron identificados por H.J Muller en los años 30. El DNA telomérico consiste principalmente en repeticiones en tándem de pequeñas secuencias nucleotídicas con distribución asimétrica de los pares G:C, pues la G se acumula en una hebra (hebra G) [3].

Esta hebra está orientada de 5' a 3' hacia el extremo del telómero y forma el extremo 3' del DNA del cromosoma. La longitud de los telómeros es variable según el organismo, en los seres humanos la longitud está dada por dos mil repeticiones de la secuencia 5' TTAGGG 3' [3].



[20]

Figura.8 Acción de la Telomerasa

La telomerasa es capaz de añadir nucleótidos en el extremo 3' sobresaliente del telómero utilizando al RNA como molde. La telomerasa se desplaza a lo largo hasta que encuentra una nueva secuencia de bases complementaria con su molde de RNA. El proceso se repite 6 veces [20].

Entre más secuencias de genomas se conocen será más difícil encontrar una secuencia consenso. La existencia de múltiples secuencias teloméricas indican que las funciones de los telómeros no requieren una secuencia única. La existencia de secuencias teloméricas en los cromosomas no hacen que estas cumplan con la función de un telómero [2,3].

Existe evidencia que algunos tipos de cáncer como el melanoma son causados por las mutaciones que sufren los telómeros causando así que se alarguen. Los telómeros y la telomerasa fueron encontrados en el protozooario "Tetrahymena themophila", a consecuencia de estos descubrimientos se crearon modelos tanto de ratones como de humanos para así establecer un marco de cómo los extremos

de los cromosomas se mantienen antes de la enfermedad. Las anomalías en los telómeros cortos están relacionados con la regulación de enfermedades como la fibrosis pulmonar y el enfisema [20].

El acortamiento de los telómeros es considerado como una de las características de envejecimiento celular. Este acortamiento también ocurre en los humanos conforme a la edad, en la última década se ha vuelto claro que los telómeros anormalmente cortos tiene algunos fenotipos del envejecimiento prematuro [20].

El acortamiento progresivo de la secuencia telomérica ocurre porque la DNA-polimerasa no pudo realizar la copia de los extremos del cromosoma. La telomerasa compensa este problema en la replicación mediante la síntesis de nuevas secuencias de telómeros. Cuando los telómeros son demasiado cortos estos activan una respuesta de daño en el DNA, lo que provoca envejecimiento celular y apoptosis. Estas respuestas indican el fenotipo de la enfermedad progresiva visto en los trastornos que tiene un telómero corto. Algunas medidas de seguridad restringen el alargamiento de los telómeros a favor del acortamiento en el envejecimiento. Esto incluye una regulación estricta del nivel de telomerasa, así como los factores de la telomerasa que limitan el alargamiento excesivo de ésta. En la mayoría de los tejidos adultos la expresión del componente de la transcripción inversa de la telomerasa TERT esta reprimido [20].

El fenotipo de los telómeros cortos en mamíferos fue estudiado por primera vez en ratones. Los telómeros cortos causan que los órganos se degeneren y comienzan a fallar lo que indica que el tamaño del telómero y no la perdida de la telomerasa es quien determina el fenotipo [20].

El Síndrome de los Telómeros Cortos (STC)

Su clasificación clínica e histopatológica pueden mostrar algunas características en común. El reconocimiento como un síndrome es sumamente importante para los tratamientos que deben realizarse, pues algunas de las complicaciones pueden ser evitadas. Las enfermedades se pueden agrupar por sus características moleculares según el órgano tomando en cuenta el STC, esto es un claro ejemplo de la medicina molecular ya que existe una atención especializada hacia los

pacientes. Este síndrome genera enfermedades más severas en niños y adultos jóvenes. La insuficiencia en la medula ósea es una de las manifestaciones más frecuentes y con la ayuda de un transporte de células madre el cual alivia esta condición señalando un defecto en el sistema autónomo de células madre. La primera enfermedad ligada a la telomerasa y a los telómeros cortos fue la disqueratosis la cual se caracteriza por anomalías en la piel, mucosas y uñas. La enfermedad más común relacionada con el STC es la de pulmón, el cual representa un fenotipo atenuado [20,21].

El STC está asociado con un aumento en la incidencia del cáncer de piel no melanoma, así como carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, pero el riesgo mayor es para mielodisplasia y leucemia mieloide aguda. STC tiene una herencia mendeliana, 11 genes se han identificado, todos juntos explican 50-70% del fenotipo mendeliano de los TC [20,22].

El Síndrome de Telómeros Largos (STL)

El fenotipo de envejecimiento prematuro causado por telómeros cortos anormales puede sugerir que los telómeros largos dan una ventaja para la salud, así como una mejor calidad de vida. Sin embargo, existe evidencia que este punto de vista puede ser demasiado simple pues en los últimos dos años las mutaciones que aparecen en los telómeros largos se han relacionado con el incremento en el riesgo de padecer cáncer [20].

El rango del cáncer en el STL aún no está definido en su totalidad, pero hasta ahora se cree que puede estar particularmente asociado para los melanomas y gliomas. Estos son notablemente diferentes de los tumores malignos de células escamosas y hematológicas que ocurren en el STC [20,23].

Existe evidencia que los genes mutantes que pueden promover el alargamiento de los telómeros causan cáncer hereditario; se observó un melanoma grande el cual tenía una mutación que activaba al promotor de TERT. Las mutaciones somáticas del promotor TERT se encuentran en 70% de los melanomas, así como otros tipos de tumores. La alta prevalencia hace que las mutaciones del promotor TERT de las mutaciones somáticas más comunes que se encuentran en el cáncer. Desde

que se encontró la mutación del promotor TERT en familias con melanomas, las mutaciones en otros 3 genes de la línea germinal de los telómeros, todos codificados por los componentes del telosoma, esto se ha relacionado a melanoma y glioma familiar. Este telosoma está constituido por POT1, TPP1 y RAP1 [20,23].

A la mutación TPP1 que está presente en STC sólo le falta un aminoácido en la parte dominante, esta desigualdad en el agrupamiento de la telomerasa provoca que los telómeros se acorten. El fenotipo de la enfermedad se caracteriza por la falta de células madre y un riesgo, aunque sea pequeño de adquirir cáncer [20,24].

Las mutaciones sin sentido en TPP1 hacen que las familias sean propensas al cáncer pues alteran la estabilidad de las proteínas y permite un mejor acceso de la telomerasa y promueve el alargamiento de los telómeros. Con base en la genética de los telómeros cortos, se esperaría que las mutaciones en los telómeros largos fueran hereditarias. En efecto, estudios en modelos animales demuestran como los telómeros largos pueden promover la mortalidad relacionada con el cáncer. Sin embargo, los ratones que tiene telómeros cortos muestran una supervivencia limitada debido a su fenotipo asociado al fallo en las células madre, pero en cuanto al cáncer muestran una ventaja en la supervivencia global. La ventaja de sobrevivencia se produce a pesar de que los ratones con telómeros cortos acumulan más microtumores ya que estos telómeros cortos provocan apoptosis y senescencia [20].

El melanoma maligno cutáneo está marcado por algunas de las cargas de mutaciones más altas entre los cánceres humanos debido a los efectos mutagénicos de la luz UV. La asociación de los telómeros largos con el riesgo de cáncer puede ser específica del tejido. Los telómeros cortos se asocian con otros tipos de cáncer como el de piel y el carcinoma de células escamosas [20].

Los fenotipos de la enfermedad causados por perturbaciones en la longitud de los telómeros plantean la posibilidad de que la orientación y la longitud de los telómeros puede ser una estrategia de terapia posible. En el STC el remplazo de

las células madre defectuosas como se hace con el trasplante de médula ósea o el alargamiento podría ser clínicamente beneficioso. Para cánceres asociados a los TL, la inhibición de la telomerasa podría ser eficaz en la prevención o el tratamiento del cáncer [20].

3.4 Clasificación de los tipos de Cáncer y Etiología

El cáncer es una enfermedad en la que las células mutadas (neoplasia) empiezan a prosperar a expensas de sus vecinas, pero que finalmente destruyen toda la sociedad celular y mueren. El cáncer es un proceso de microevolución pues se genera en una escala temporal de meses o incluso años en una población de células del cuerpo dependiendo de los principios de mutación y selección natural de la evolución de los organismos [3].

El cáncer es una enfermedad genética pues puede rastrearse hasta alteraciones dentro de genes específicos. Sin embargo, esto no significa que sea una enfermedad hereditaria, ya que en la mayoría de los casos no lo son.

Las alteraciones genéticas que conducen a la mayoría de los cánceres surgen en el DNA de una célula somática durante la vida del paciente afectado. Como consecuencia de estos cambios las células cancerosas proliferan de manera incontrolable produciendo así tumores malignos los cuales invaden el tejido sano circundante.

Mientras el crecimiento del tumor permanezca localizado, la enfermedad en la mayoría de los casos puede tratarse y curarse por cirugía y radioterapia. Los tumores malignos son propensos a generar metástasis esto es que puede diseminarse a células que se encuentran separadas de la masa original, ingresando a la circulación linfática o sanguínea y se va a distintos sitios del cuerpo, donde genera tumores secundarios los cuales ya no son susceptibles a ser extirpados mediante cirugía [2,3].

El comportamiento de las células cancerosas es más fácil de estudiar cuando las células crecen en cultivos. Las células cancerosas pueden obtenerse de tumores malignos, y se cultivan in vitro. Con el paso de los años, se han recolectado muchas líneas celulares diferentes obtenidas de tumores humanos las cuales se encuentran en bancos celulares y están disponibles para su estudio. Las características más importantes de una célula cancerosa es la pérdida del control del crecimiento [3].

Las células cancerosas no sólo ignoran las señales que inhiben el crecimiento, sino que su crecimiento continúa en ausencia de las señales estimulantes del

crecimiento que requieren las células normales. Las células malignas casi nunca inducen la apoptosis, incluso cuando el contenido cromosómico se altera de forma notoria. El crecimiento de las células cancerosas es mucho menos dependiente de un contenido cromosómico diploide estándar que el crecimiento de las células normales. Son estas propiedades de las células cancerosas, justo con su tendencia a diseminarse a sitios distantes del cuerpo, lo que las convierte en una amenaza tan grande para el organismo [2,3].

Las células cancerosas están definidas por dos propiedades hereditarias:

- Se reproducen a pesar de las restricciones normales.
- Inducen y colonizan territorios que son de otras células.

Una célula anormal aislada que no prolifere más que sus vecinas normales no produce ningún daño significativo; si su proliferación está fuera de control producirá un tumor o neoplasia. Si las células neoplásicas permanecen agrupadas en una masa única, se dice que el tumor es benigno y generalmente puede conseguirse una curación completa extrayendo la masa quirúrgicamente. Un tumor se considera canceroso o maligno si sus células tienen la capacidad de invadir el tejido circundante.

La capacidad invasora, es la habilidad de la célula de liberarse, entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos y así formar tumores secundarios o metástasis en otros lugares del cuerpo [25].

Los tumores se clasifican por grados que indican cómo se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio. El grado de un tumor es un indicio de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor.

Si las células tumorales y la organización del tejido del tumor se asemejan a las células y a los tejidos normales, el tumor se denomina “bien definido”. Estos tumores tienden a crecer y a extenderse más lentamente que los tumores que son indiferenciados o escasamente diferenciados, los cuales tienen células que se observan anormales y a las que les pueden faltar las estructuras de tejido normal. Con base a estas y otras diferencias de apariencia al microscopio, se asigna un grado numérico a la mayoría de los cánceres [25].

Los factores para determinar el grado de los tumores pueden variar entre los diferentes tipos de cáncer. El estadio del cáncer se refiere al tamaño o a la extensión del tumor original y a si las células cancerosas se han diseminado en el cuerpo y si están afectados los ganglios linfáticos regionales. Por lo general se asigna un grado de 0 a 4 [25]:

- Grado 0: Carcinoma in situ, esto significa que el cáncer se encuentra todavía concentrado en su lugar original y aún no se ha diseminado a otros órganos.
- Grado 1, 2 y 3: Entre más alto sea el número de la etapa quiere decir que el cáncer se ha extendido más, ya sea porque el tumor ha crecido o porque ha invadido órganos vecinos.
- Grado 4: Cuando el cáncer se ha diseminado haciendo metástasis en otros órganos, es decir ha formado nuevos tumores en otras partes del cuerpo.

El cáncer se clasifica de acuerdo al tipo de tejido y de célula de los que se origina [25]:

- Carcinoma: Son tumores que se originan de células epiteliales.
- Sarcoma: Son tumores que se origina a partir de tejido conectivo o de células musculares.
- Leucemia: Este tipo de cáncer tiene su origen en las células hematopoyéticas. Los pacientes con esta enfermedad presentan un aumento en los niveles de glóbulos blancos. Las leucemias no presentan ningún tipo de tumor, afecta la sangre y la médula ósea. La clasificación de las leucemias se puede hacer en función al tipo de célula alterada.
- Linfoma: Este cáncer, a diferencia de las leucemias, se caracteriza por tumores sólidos del sistema hematológico que ataca al sistema linfático; el sistema linfático es una red de ganglios y vasos finos que están en todo el cuerpo y su principal función es transportar la linfa y concentrar células inmunocompetentes. El linfoma afecta principalmente a un grupo los linfocitos. Los dos tipos principales de linfoma son; Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin.

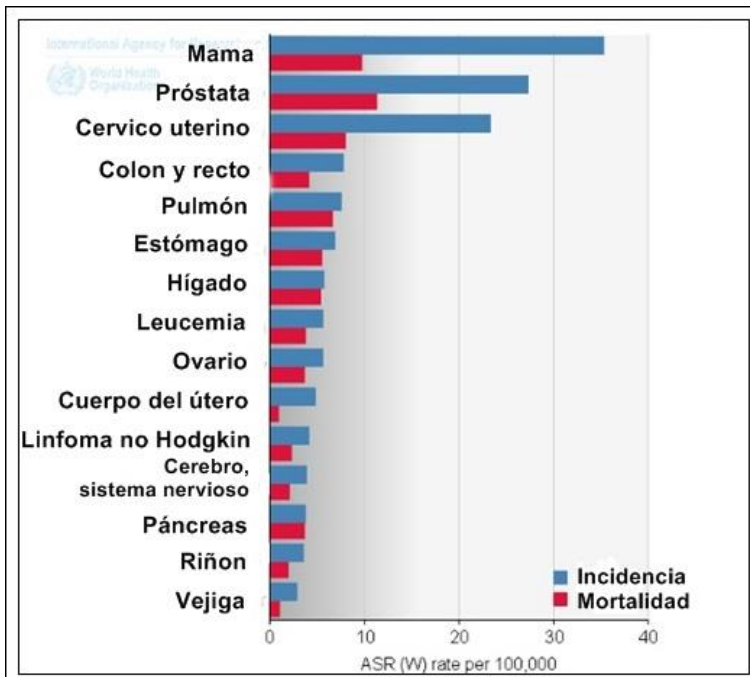
- Gliomas: Son tumores que se originan a partir de células glial esto es en cerebro o bien medula espinal.

Cada una de estas categorías tiene muchas subdivisiones de acuerdo con el tipo celular que se trate, la localización en el cuerpo y la estructura del tumor [25].

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y cada año se suman más de 128 mil nuevos casos. En 2009 la tasa de mortalidad fue de 65 por cada 100 mil habitantes según datos del INEGI [Figura 9] [26].

Los tipos de cáncer más comunes según Globalcan en 2012 son:

1. Cáncer de Mama
2. Cáncer de Próstata
3. Cáncer Cervicouterino
4. Cáncer de Pulmón
5. Cáncer de Estómago



[26]

Figura 9 Incidencia y Mortalidad estimada en México, estandarizadas por edad para Ambos sexos.

✓ Cáncer de Próstata

La próstata es la glándula sexual masculina, es del tamaño de una nuez y se encuentra debajo de la vejiga rodeando la uretra. Este tipo de cáncer se caracteriza porque evoluciona lentamente. El cáncer de próstata es muy frecuente, aunque su causa no se ha logrado determinar. En la próstata se encuentran varios tipos de células, pero la mayoría de los casos de cáncer se desarrollan a partir de las células glandulares (adenocarcinoma). Las células glandulares producen el líquido de la próstata que se agrega al semen. Otros tipos de cáncer pueden comenzar en la glándula prostática, incluyendo sarcomas, carcinomas de células pequeñas y carcinomas de células de transición, pero éstos son muy poco frecuentes en comparación con el adenocarcinoma (95% de los casos) [27]. Los síntomas de esta enfermedad pueden tardar mucho tiempo en manifestarse. En las fases iniciales el tumor está limitado a la próstata este puede ser asintomático o bien los síntomas obstructivos leves fácilmente atribuibles a una hiperplasia benigna.

✓ Cáncer de mama

La mama o seno se compone de grasa, tejido conectivo y glandular. Cada mama tiene entre 10 y 20 secciones conocidas como lóbulos, que a su vez están divididas en secciones más pequeñas denominadas lobulillos. Los lobulillos contienen las glándulas productoras de leche en la lactancia. La mayoría de los cánceres comienzan en las células que recubren los conductos “cánceres ductales”, algunos se originan en las células que recubren los lobulillos “cánceres lobulillares”, mientras que un pequeño número se origina en otros tejidos [28].

El cáncer de mama es un tumor maligno que se origina en las células del seno, dicho tumor está constituido por células cancerosas las cuales crecen invadiendo los tejidos circundantes o bien pueden propagarse a distintas partes del cuerpo generando así la metástasis. Este tipo de cáncer ocurre más frecuentemente en mujeres, pero los hombres también pueden padecerlo [28].

Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica “SEOM” indican que el cáncer de mama aparece cuando las células de epitelio glandular se reproducen de forma incontrolada y muy rápido. La causa o causas que lo provocan no se conocen, sin embargo, se han identificado factores de riesgo los cuales predisponen al paciente a desarrollar la enfermedad. Muchas mujeres que tiene uno o más factores de riesgo de cáncer de mama nunca padecen la enfermedad, mientras que muchas mujeres que lo padecen no tienen factores de riesgo aparentes [28].

Se cree que alrededor del 5 al 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, lo que se genera directamente de mutaciones heredadas por los padres. El cáncer de mama está asociado con genes BRCA1 y BRCA2; la causa más común del cáncer de mama hereditario se debe a una mutación heredada en estos genes. En algunas familias con mutaciones en el gen BRCA1 el riesgo que tiene de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida es de 80%, en el promedio este riesgo parece estar entre un 55 a un 65%.

En el gen BRCA2 el riesgo es menor, alrededor de 45%. Los cánceres asociados con estas mutaciones afectan ambos senos y se presentan en mujeres que heredan estas mutaciones, también tienen un riesgo de padecer otros tipos de cáncer en particular en cáncer de ovarios. Existen otras mutaciones que podría generar cáncer de mama hereditario. Estas mutaciones son mucho menos frecuentes y generalmente no aumentan el riesgo de cáncer de mama tanto como los genes BRCA. Estos genes son ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11, PALB2 [Anexo1] [19,28].

Se puede hacer una prueba genética para identificar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 incluso son algunos otros vínculos con el riesgo de tener cáncer de mama, estas pruebas son útiles si:

- ✓ Las mujeres cuyas parientes consanguíneas cercanos desarrollaron esta enfermedad.

- ✓ Si un familiar de primer grado ya sea madre, hermana o hija padece cáncer de mama, el riesgo de la mujer casi se duplica. El riesgo aumenta si dos de tres familiares de primer grado lo padecen.

Se sabe que las mujeres con antecedentes de cáncer de mama en el padre o hermano también tienen un riesgo aumentado de padecer la enfermedad.

Alrededor del 15% de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar con esta enfermedad. Sin embargo, más del 85% de las mujeres que padecen cáncer de mama no tienen antecedentes familiares; una mujer con cáncer en un seno tiene mayor riesgo de padecer un nuevo cáncer en el otro seno o en otra parte del mismo [19].

Las mujeres de raza blanca tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecer cáncer de mama que las mujeres de raza negra, aunque estas tienen una mayor probabilidad de morir. Algunos de los factores que también se consideran de riesgo son los periodos menstruales precoces, una menopausia tardía, radiaciones en el tórax, no haber tenido hijos durante la etapa de fertilidad, uso de anticonceptivos hormonales, terapia hormonal después de la menopausia, lactancia, consumo de bebidas alcohólicas, sobrepeso, humo de tabaco, etc. El cáncer de mama se manifiesta con mayor frecuencia con la aparición de un bulto el cual por lo general no causa dolor. Otros síntomas son la alteración de la piel de la mama o la retracción del pezón. No todos los bultos que aparecen son un síntoma de cáncer; nueve de cada diez son benignos. Se presenta en la población de 20 años en adelante principalmente en mujeres. Según datos de la OMS, se detectan 1.38 millones de nuevos casos y mueren 458 mil personas por esta causa. La incidencia de este tipo de cáncer es similar en países desarrollados y en desarrollo, pero la mayoría de las muertes se dan en países de bajos ingresos, donde el diagnóstico se hace cuando la enfermedad está muy avanzada. En América Latina y el Caribe es muy frecuente entre las mujeres; según la Organización Panamericana de Salud en 2012 se detectaron estas neoplasias en más de 408 mil mujeres y se estima que para el 2030 esta cifra se eleve en un 46 [28].

Este es un tipo de cáncer que se puede detectar fácilmente y de este modo favorecer al tratamiento es por eso que es importante promover la autoexploración. Esta enfermedad no es exclusiva de las mujeres, aunque les afecte más y es por eso que se debe sensibilizar a la población en general para la identificación temprana pues el retraso en el diagnóstico se ve reflejado directamente en la sobrevivencia de la persona que lo padece. Los hombres que lo padecen por lo general llegan en estadios III o IV lo que dificulta el tratamiento. En los últimos años la incidencia de cáncer de mama para la población masculina de 20 años y más se ha mantenido a la baja desde 2011 al pasar de 0.70% a 0.37% nuevos casos en 2013 [28]. En el caso de las mujeres, la tendencia no es tan clara pues algunos años hay algunos descensos y posteriores repuntes, pero en 2012 se presentó la mayor incidencia con 26.64 de nuevos casos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. Esto significa que desde el 2012 por cada nuevo caso detectado en hombres se detectan 26 en mujeres. En 2013 la incidencia más alta de neoplasias mamarias se presentó en las mujeres de 60 a 64 años 67 casos por cada 100 mil, seguido por mujeres de 50 a 59 años 53 casos y de 45 a 49 años 46 casos [28].

El cáncer de mama se ubica entre las primeras causas de muerte a nivel mundial junto con el de pulmón, hígado, estómago y colon según datos de la OMS 2014. En México es la cuarta causa de muerte por tumores malignos para la población de 20 años y más que representa un 7.9% y la segunda entre mujeres en este grupo de edad 15.4%, mientras que en los hombres apenas representa el 0.1% [28].

➤ Cáncer cervicouterino

Los dos tipos más comunes de cáncer cervicouterino son el carcinoma de células escamosa y el adenocarcinoma; nueve de cada diez casos son carcinomas de células escamosas. Este tipo de cáncer se origina de las células en el exocérvix y estas células cancerosas tiene características similares a las escamosas cuando se observan al microscopio [29].

Los adenocarcinomas cervicales se originan en las células de las glándulas productoras de mucosidades del endocérvix. Si bien los cánceres cervicales se originan de células con cambios precancerosos, sólo algunas de las mujeres con pre cánceres de cuello uterino padecerán cáncer. Por lo general toma varios años para que un precáncer de cuello uterino se transforme en cáncer de cuello uterino. En la mayoría de las mujeres las células precancerosas desaparecen sin tratamiento alguno, en otros casos sí se llegan a convertir en cánceres invasivos. La mayoría de los cánceres de cuello uterino se originan en las células de la zona de transformación; estas células no se transforman súbitamente en cáncer, sino que lo hacen de manera gradual con cambios precancerosos que progresan paulatinamente hasta cáncer. Estos cambios precancerosos clínicamente se conocen como neoplasia intraepitelial cervical. Estos cambios se pueden detectar con la prueba del Papanicolaou [29].

El virus del papiloma humano (VPH) es transmitido sexualmente y ocasiona verrugas genitales, neoplasias cervicales y cáncer. Los virus del papiloma humano son virus con DNA bicatenario. Existen más de 100 cepas diferentes de las que unas 30 se transmiten sexualmente y algunas causan verrugas genitales y cáncer cervical. La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y algunas progresan hasta formar verrugas genitales, otras causan neoplasias cervicales y unas se convierten en carcinomas. Más del 99% de los cánceres de cuello uterino están relacionados con el VPH “Virus del Papiloma Humano” [29].

Por su capacidad potencial como virus oncogénico se ha desarrollado una vacuna contra el VPH que ha sido diseñada para inducir inmunidad contra la mayoría de las cepas víricas que son oncogénicas. Se recomienda la vacuna para mujeres de 11-26 años y hombres a riesgo de desarrollar cáncer en el ano y el pene por infecciones con VPH del que son portadores [29].

La vacuna llamada Gardasil protege frente a la infección por VPH. Esta vacuna tetravalente es una preparación de partículas virales vacías elaborada con L1, la proteína principal de la cápside de estas cepas [30].

➤ Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en los EEUU. Las causas son diversas; las principales se asocian al tabaco, exposición a carcinógenos, y predisposición genética. La mayoría de los diagnósticos se realizan cuando el tumor crece y empieza a interferir con los órganos cercanos a los pulmones. Entre el 80 y 90% de los cánceres que se desarrollan en fumadores o en personas que han dejado de fumar hace poco. El riesgo de cáncer pulmonar de un ex fumador se iguala al de un no fumador cuando han transcurrido 15 años aproximadamente. Según la apariencia de las células, el cáncer de pulmón se puede dividir en dos tipos [31].

➤ Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Este es el tipo más común, se desarrolla tanto en fumadores como en ex fumadores, fumadores pasivos o bien personas que se han expuesto al radón. Los tipos de principales de CPCNP reciben ese nombre dependiendo del tipo de célula encontrados:

- ✓ Carcinoma escamoso o epidermoide
- ✓ Adenocarcinomas
- ✓ Carcinoma de células grandes
- ✓ Carcinoma adenoescamoso
- ✓ Carcinoma no diferenciado

El CPCNP puede surgir en cualquier lugar del tejido que reviste las vías aéreas en los pulmones, este tipo de cáncer corresponde entre el 85 y 90% de los casos [31].

✓ Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

Este tipo de cáncer se desarrolla en fumadores y exfumadores y representa aproximadamente del 10 al 15% de todos los cánceres de pulmón. Este tipo de

cáncer por lo general comienza en los bronquios, cerca del centro del tórax, suele crecer y propagarse rápidamente y por lo general se propaga a diferentes partes del cuerpo antes de que se pueda descubrir su origen [31].

✓ Cáncer de estómago

El cáncer de estómago se desarrolla lentamente en periodos de muchos años. Antes que el cáncer se forme, ocurren cambios en el revestimiento interno del estómago, estos cambios por lo general no causan síntomas por lo que no se detectan. Los tumores comienzan en diferentes partes del estómago podrían producir síntomas diferentes. La localización del cáncer también puede afectar las opciones de tratamiento. Los cánceres que se originan en la unión gastroesofágica son clasificados y tratados de la misma forma que el cáncer de esófago.

Los cánceres de estómago se pueden propagar de varias maneras, estos pueden crecer a través de la pared del estómago e invadir los órganos cercanos. También pueden propagarse a los vasos linfáticos y a los ganglios. Cuando el cáncer se torna más avanzado puede viajar a través del torrente sanguíneo y propagarse a órganos como el hígado, los pulmones y los huesos [32].

El cáncer de estómago es más frecuente en hombres que en mujeres; dos terceras partes de los pacientes que lo padecen son personas mayores de 65 años. Algunos factores de riesgo que se han encontrado que hacen más propensa a las personas de padecer este tipo de cáncer son:

- ✓ Edad; las personas diagnosticadas se encuentran entre los 60 y 89 años de edad.
- ✓ Infección por *Helicobacter pylori*; esta parece ser la causa principal de cáncer de estómago especialmente en la parte inferior del estómago.
- ✓ Alimentación; el consumo de grandes cantidades de alimentos ahumados, carne asada, pescados y vegetales conservados en vinagre se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer de estómago.

- ✓ Sobrepeso u obesidad; es una posible causa de cáncer de la pared superior del estómago más cercano al esófago, pero esto aún no está muy bien estudiado.

Por razones desconocidas las personas con tipo de sangre A tiene un riesgo mayor de llegar a padecer cáncer de estómago [32,33].

4. Actualidades

4.1 Micro RNAs y Cáncer

En años recientes se ha puesto en evidencia que las plantas y los animales producen cientos de pequeños RNA llamados micro-RNA.

El tamaño de los miRNA, oscila entre 20 y 30 nucleótidos de longitud. Un miRNA es codificado por un segmento ordinario del genoma y expresa un mRNA específico como parte de un programa celular normal. La mayoría de los miRNA son codificados por genes individuales, aunque algunos provienen de intrones de genes que codifican para proteínas [3,34].

Los miRNAs son cadenas de aproximadamente 22 nucleótidos no codificantes, involucrados en regulación post-transcripcional en la expresión de muchos genes. La importancia de este mecanismo de regulación es destacada por la presencia de miRNAs en las especies como plantas hasta seres humanos y la alta conservación de determinados miRNAs a lo largo de la evolución.

Hasta marzo de 2007, más de 474 miRNAs humanos han sido descritos y se cree que el genoma humano codifica cerca de 1000 miRNAs [3,34].

La implicación de los miRNAs se ha documentado para casi todas las funciones celulares como lo son la proliferación, diferenciación, respuesta al estrés, apoptosis, la inmunidad y la regulación transcripcional. Muchas de estas vías son también características del cáncer. Los miRNAs se transcriben por la polimerasa (Pol) II y un subconjunto de miRNAs puede ser por la Pol III. Las transcripciones miRNAs primarias dirigidas por la Pol II son como el caso de los RNAm post-transcripcionalmente modificados mediante la adición de un 5'-cap y 3'-poliA; estos pre-miRNAs van desde cientos a miles de nucleótidos. El pre-miRNA se procesa en el núcleo por un complejo de la RNasa endonucleasa de Drosha y su cofactor Pasha [Figura 10]. El resultado de éstos es la formación de una horquilla imperfecta de aproximadamente 70 nucleótidos por cada pre-miRNA. El pre-miRNA es transportado al citoplasma por el factor Exportina 5 y por otra enzima RNasa Dicer. Dicer corta el bucle de la horquilla y resulta en la formación de una estructura de doble hebra complementaria de tamaño comparable. Este dúplex se

desenrolla y la hebra de miRNA se incorpora en RISC (Complejo de Silenciamiento inducido por RNA). Se cree que la cadena complementaria al miRNA maduro se degrada. El resultado es un complejo de ribonucleoproteínas que contiene un efector de RNA mono catenario que dirige la secuencia de unión específica al RNAm diana [Figura 10] [34].

Además de los miRNA, todos los complejos efectores contienen al menos una proteína Argonauta (AGO), además de un número de proteínas accesorias. La especificidad y la actividad del complejo efector probablemente están determinadas por el tipo de proteína Ago que contiene.

Todavía no se sabe el mecanismo exacto por el cual los miRNAs reconocen su lugar de destino en los RNAm. El motivo complementario del miRNA se encuentra en la región no traducida 3' del RNAm, esto es, entre la región codificante de la proteína del RNAm y su cola de poli A. Los nucleótidos 2 a 8 de los miRNA constituyen una región semilla que en la mayoría de los casos se une a una secuencia de reconocimiento perfectamente complementaria en el RNAm, mientras que la región 3' del miRNA se une más o menos específicamente con el RNAm y contribuye en parte a la especificidad y afinidad del complejo miRNA: RNAm [34].

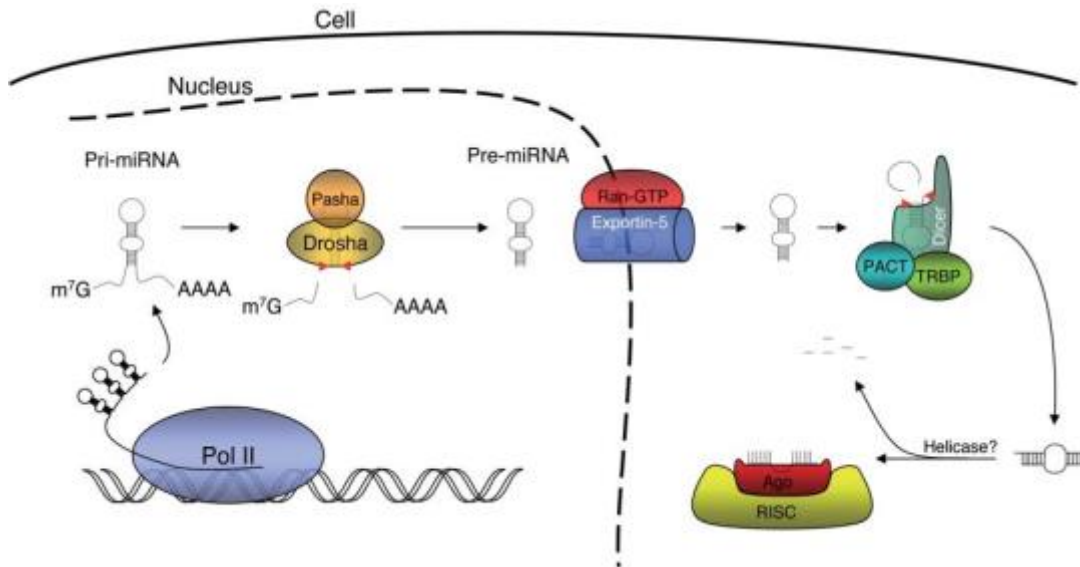


Figura 10. Biogénesis de miRNAs.

El primer transcrito de miRNA (pri-miRNA) sintetizado por la RNA polimerasa II (Pol II) es modificado post-transcripcionalmente mediante la adición de un Cap de m⁷G en la posición 5' y una cola de poly (A) en la posición 3'. Después de esto, el pri-miRNA es procesado por la RNasa Drosha y su cofactor Pasha para formar el precursor de la horquilla miRNA (pre-miRNA) que se exporta desde el núcleo por la Exportina 5. En el citoplasma el pre-miRNA se procesa por la RNasa Dicer, es desenrollada por una helicasa y termina como un miRNA monocatenario maduro, que se carga en el RISC (Complejo de Silenciamiento Inducido por RNA), acompañados por una proteína (AGO) y otros factores. El miRNA está listo para interactuar con sus ARNm diana [34,35].

Los métodos de detección basados en la hibridación se utilizan para la investigación de los perfiles de expresión de miRNAs. Bajo diferentes condiciones celulares o patológicas, se puede identificar un nuevo perfil para una condición celular basal o bien diferenciar entre patrones de RNA mensajero que caracterizan a diferentes enfermedades.

Si el patrón de miRNA de una condición celular específica no ha sido examinado o se requiere información sobre un número de miRNAs expresados simultáneamente normalmente se emplean técnicas para el análisis de la expresión. Esto se logra por medio de los microchips de miRNA o bien citometría de flujo basado en perlas [34].

Los primeros microchips contenían oligonucleótidos, que se hibridaban a RNA radiomarcado o cDNA generado por transcripción reversa del RNA total, usando biotina como marcador; se tenían con un fluorocromo asociado a estreptavidina como ligado. Hoy en día muchos estudios de microarreglos se basan en técnicas de fluorescencia de dos colores para mejor normalización de la señal de

hibridación [34]. La hibridación basada en perlas se utilizó por primera vez en un estudio de prueba de miRNA como una herramienta para la clasificación de los cánceres en seres humanos. Conforme la hibridación ocurre en solución ofrece una mayor especificidad o una mejor cuantificación de los miRNAs en comparación a la hibridación de oligonucleótidos fijados sobre una placa de vidrio. Se calcula que cada miRNA regula la traducción de hasta 100 RNAm; es claro que las alteraciones del nivel de expresión de los miRNAs, el procesamiento de los precursores o mutaciones en la secuencia de los genes miRNA, de su precursor o de su RNAm diana, puede tener efectos perjudiciales sobre la fisiología celular y se ha asociado con el cáncer [34].

1. Alteraciones del nivel de expresión de miRNA.

Esto puede deberse a alteraciones genómicas, como deleciones, inserciones, inversiones y translocaciones, por cambios epigenéticos del gen miRNA, mediante la inserción de un elemento viral cerca del gen miRNA que interrumpe la regulación transcripcional normal o cambios genéticos menores, tales como una mutación puntual en un elemento promotor en la región que codifica un factor de transcripción que es crucial para la transcripción de miRNA [34,36].

2. Alteraciones que afectan el procesamiento de miRNA

Los cambios en el nivel de expresión de un gran número de miRNAs pueden ser una consecuencia de una interrupción del aparato de procesamiento de miRNA. Los cambios que afectan a la traducción de algunos pocos miRNAs pueden ser causados por una alteración en la secuencia primaria de la pre-miRNA, que afecta a su eficacia de procesamiento [34,36].

3. Mutaciones en miRNA: mRNA

Las mutaciones en la eficacia de la traducción de un mRNA también pueden ser el resultado de un cambio de base en el miRNA maduro o bien en la secuencia diana del RNAm, lo que debilita la interacción entre el miRNA y el RNAm. Esta interacción es especialmente sensible a las mutaciones en la región de origen [34,37].

✓ Alteración de la función de miRNA en cáncer

Hoy en día existe evidencia de que la expresión de miRNAs se altera en el cáncer, y que ciertos cambios pueden estar implicados directamente en el proceso carcinogénico. Dos clases de miRNAs pueden desempeñar un papel central en el desarrollo de cáncer como nuevos oncogenes y supresores de tumores respectivamente. La mayoría de los miRNAs se regulan a la baja en tipos de cáncer, en los tejidos normales algunos de estos miRNAs se han documentado para inhibir la traducción de proto-oncogenes apuntando a los extremos 3' de sus RNAm [34].

Por este motivo estos miRNAs son considerados como miRNAs supresores de tumores, pues su función es controlar la expresión de un oncogén. Ciertos miRNAs parecen estar aumentados en el cáncer y pueden actuar como “oncomiRs” pues pueden permitir la regulación a la baja de un supresor de tumores.

Los mecanismos por los cuales la expresión de los miRNAs esta alterada en el cáncer son multifacéticos, la función de miRNAs en el cáncer puede ser interrumpida por proteínas, amplificaciones, translocaciones, deleciones y mutaciones puntuales de la secuencia de codificación pre-miRNA-DNA y por la interrupción epigenética de la transcripción de genes miRNA [34].

✓ miRNAs como supresores de tumores y oncogenes

Los primeros indicios de la participación de miRNAs en el cáncer fue la vinculación de miR-15 y miR-16 codificados en secuencias en una región crítica de la eliminación de 30Kb en 13q14 y que en la de la mitad de los casos de leucemia linfocítica crónica se pierden. Se ha demostrado que un 68% de las células muestran una baja regulación por los miR-15 y miR-16; ambos miRNAs actúan como supresores de tumores pues inhiben la traducción de BCL-2 mRNA antiapoptótico, un oncogén que se encuentra sobreexpresado en CLL. La regulación a la baja de oncogenes Ras por los miembros let-7 en el cáncer de pulmón, indica una correlación entre la baja expresión de let-7 con la supervivencia postoperatoria más corta en pacientes con cáncer de pulmón que se

habían sometido a procedimientos quirúrgicos potencialmente curativos. A partir de estos hallazgos, se han detectado un gran número de miRNAs que tienen una baja regulación en varios tipos de cánceres, incluyendo a los miR143 y miR-145 en el cáncer colorectal, al miR-145 en cáncer de mama y al miR-29b en CLL [34]. Los oncogenes “oncomiRs” son altamente regulados en cáncer y/o muestran la actividad proliferativa y anti-apoptótica; uno de los primeros oncomiRs en ser identificado fue miR-155 cuya sobreexpresión se ha relacionado con el desarrollo de leucemia. En DLBCL y adenocarcinomas de pulmón la alta expresión de miR-155 se ha asociado con variantes agresivas de tumores y poca supervivencia. El grupo miR-17-92 representa otro grupo que se ha estudiado arduamente como potencial oncomiRs que son altamente regulados, con frecuencia en los linfomas [34].

- ✓ Los miRNAs en el diagnóstico de cáncer, el pronóstico y evolución de respuesta al tratamiento.

En la última década el RNAm ha sido investigado para el uso específico como marcador de la enfermedad. Sin embargo, estas técnicas no se han aplicado en la práctica clínica por la necesidad de disponer de material tumoral fresco, problemas con la reproducibilidad cuando el método se aplica de diferentes formas, la gran cantidad de datos y los costos muy elevados. La participación directa de los miRNAs en la regulación de la expresión de proteínas puede permitir que se construyan perfiles de expresión que sean utilizados como marcadores de cáncer. Los perfiles de expresión de los miRNAs se pueden utilizar para diferenciar entre tejido celular normal y maligno; esto se debe a la baja regulación de los miRNAs en el tejido maligno comparado con el normal. Estos perfiles se han definido para varios tipos de cáncer; carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, CLL, carcinoma papilar de tiroides, colangiocarcinoma, cáncer colorectal y cáncer de pulmón. Los intentos para clasificar los tumores poco diferenciados por los perfiles de expresión de RNAm han sido poco exitosos. Los perfiles de expresión de los miRNA pueden ser usados para este propósito cuando la histología y diagnóstico basado en RNAm no pueden hacer la distinción entre tumores [34].

Los miRNAs parecen estar asociados con el tejido de origen de los tumores. De esta manera, el perfil de miRNAs podrá ser útil para identificar a los tumores primarios en el caso que sólo se encuentra metástasis o en casos de tumores muy pobremente diferenciados. Los perfiles de expresión de los miRNA pueden separar tumores del órgano con histología diferente por ejemplo adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma de células escamosas. La diferenciación se puede dar en tumores histológicamente similares con diferentes antecedentes moleculares, como son las leucemias linfoides y mieloide agudas con diferentes citogenéticas [34,39].

Los perfiles de miRNAs se pueden usar como marcadores sustitutos de aberraciones moleculares ya conocidos, es de mayor valor si los perfiles de expresión de miRNAs pueden predecir la respuesta del tumor al tratamiento. Se han hecho intentos para identificar marcadores moleculares para todos los tipos de cáncer, que puedan distinguir entre los subtipos de tumores para así elegir el tratamiento más eficiente. La expresión de los miRNA puede ser una herramienta eficaz para la identificación subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar de tratamientos alternativos; se están desarrollando nuevas estrategias de tratamiento que son dirigidos contra miRNAs y regulación de la expresión de miRNA.

Por ahora los miRNAs:

- Pueden predecir el tiempo hasta el primer tratamiento en la CCL [34].
- Son asociados con un crecimiento agresivo y metástasis hepáticas en los carcinomas de páncreas [34,40].
- Son asociados con tasas de supervivencia en el adenocarcinoma de pulmón [34,41].
- Los miRNA son blancos moleculares válidos para su uso clínico práctico [34].
- Hacer a los miRNAs específicamente atractivos como una nueva herramienta para el diagnóstico, el pronóstico y tratamiento del cáncer [34].

- Los miRNAs pueden distinguir el tejido canceroso del normal, pues pueden identificar subtipos histológicos e incluso imitar alteraciones moleculares en los tumores [34].
- La función real *in vivo* de los miRNAs en seres humanos todavía no se ha aclarado completamente [34].

La regulación a la baja por mecanismos epigenéticos de los miRNAs en algunos tipos de cáncer y la reactivación de miRNAs por la terapia epigenética se ha demostrado en líneas celulares de cáncer.

Las células malignas de pacientes con CLL tiene un perfil de expresión de miRNA alterado significativamente después del tratamiento con DNMTi 5-azacitidina [34,42]. Este estudio es una promesa de que la terapia epigenética puede tener un efecto de reactivación sobre miRNAs *in vivo*.

4.2 Sistema inmune en el desarrollo de tumores

El conocimiento sobre la genética y genómica del cáncer se ha disparado en la última década, es claro que los rasgos genéticos y epigenéticos que se alteran en las células tumorales resultan en un perfil de antígeno tumoral distinto. De esta manera, los tumores difieren fundamentalmente de tejidos normales tanto en la composición antigénica como en el comportamiento biológico. En general se ha encontrado que los tumores emplean mecanismos de inducción de tolerancia para desactivar las células T específicas para los antígenos asociados a tumores. En consecuencia, el éxito de la inmunoterapia contra el cáncer depende del control de los principios duales de los homólogos celulares normales y de que el sistema inmune es capaz de reconocer estas diferencias antigénicas.

Las células T responden a las mutaciones, y aunque a veces son mutaciones pasajeras, se ha descrito un gran número de mutaciones específicas en tumores. Todas las mutaciones específicas ocurren en las proteínas intracelulares y por lo tanto las células T requieren de péptidos presentados con el CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) para el reconocimiento inmune. Por ejemplo, la mutación Kras 12 G → A y la mutación Braf V600E, resultan en nuevos péptidos capaces de ser reconocidos como antígenos por las células T [43].

El principio fundamental de la hipótesis sobre la vigilancia inmunológica fue concebido por primera vez hace casi medio siglo, una función importante del sistema inmunológico es cuidar del cuerpo de los tumores como lo hace para las infecciones por patógenos, el reconocimiento y la eliminación de estos en función de la expresión de antígenos asociados a tumores. Una predicción sobre la hipótesis de vigilancia inmune es que los individuos inmunodeficientes podrían mostrar un aumento en la incidencia de tumores. Después de un análisis de la formación de tumores de manera espontánea en ratones inmunodeficientes que han reducido significativamente el número y respuesta inmuno-dependiente de células T, no se observó aumento de la incidencia de tumores [43]. Estos estudios proporcionaron argumentos en contra de la hipótesis de la vigilancia inmune. En estos estudios es importante considerar que, aunque en poca cantidad, los

ratones todavía producían células T a través de vías independientes del timo y por lo tanto pueden mediar cierto grado de inmunidad de células T dependientes [43].

En los humanos los cánceres más comunes que surgen en individuos inmunodeficientes son inducidos por virus por lo que no se considera dentro de la vigilancia inmune específica. Estos incluyendo el virus de Epstein-Barr (VEB) asociado con los linfomas, (HVSK) asociado al sarcoma de Kaposi herpes virus y el virus del papiloma humano (VPH) asociado al cáncer cervical y anal.

Sin embargo, los tumores no asociados a virus en particular los cánceres de piel, se asocian a la inmunosupresión farmacológica debido al trasplante de órganos. Una serie de estudios recientes reevaluaron la vigilancia inmunológica de tumores en ratones manipulados genéticamente. Los resultados han proporcionado evidencia clara que los diversos componentes del sistema inmunológico pueden modificar e incluso eliminar tanto carcinógenos inducidos como cánceres que surgen espontáneamente [43].

Las evidencias de los sistemas tumorales murinos y humanos demuestran la capacidad de los tumores para inducir la tolerancia a los antígenos. Esta capacidad para inducir la tolerancia inmune puede ser la estrategia que los tumores utilizan para protegerse de la eliminación por el sistema inmune del huésped. La tolerancia a los tumores parece operar predominantemente a nivel de células T. Numerosos estudios de transferencia adaptativa han demostrado la capacidad de las células T para eliminar tumores en crecimiento, ya sea directamente a través de la actividad de linfocitos T citotóxicos o indirectamente a través de múltiples mecanismos efectores CD4 dependientes [43].

Ha sido difícil obtener evidencia definitiva de que los cánceres humanos inducen tolerancia de células T específicas del tumor, ya que en los humanos no se pueden manipular de la misma manera que en los ratones. Sin embargo, las células T que se cultivan fueran de los pacientes con cáncer tienden a ser de baja afinidad por el antígeno o bien reconocen antígenos que se unen mal a su

molécula HLA (antígeno leucocitario humano) resultando en el reconocimiento ineficiente por las células T.

Estos procesos de inducción de la tolerancia y la evasión inmune se han convertido en un foco central de los esfuerzos de la inmunología del cáncer y sin duda proporcionará la información crítica necesaria para el desarrollo de inmunoterapias exitosas que rompen la tolerancia a los antígenos tumorales y el desglose de los mecanismos de resistencia que operan en el microambiente del tumor [43].

Sistema inmune innato

- Los macrófagos y células derivados de supresores mieloides.

Los macrófagos asociados a tumores (TAM) representan a las principales células inflamatorias asociadas con la inflamación relacionada con el cáncer. Durante la infiltración de tumores, los TAM se diferencian hacia un fenotipo M2 caracterizado por la expresión de citosinas inmunomoduladoras y la mala capacidad de presentar antígenos.

Pueden ejercer funciones inhibitorias y regular las respuestas de células T a través de la expresión aumentada de varios factores, tales como los radicales libres, actividad de la arginasa y la producción de TGF- β , alentando así la inducción de las células T reguladoras. Los neutrófilos proporcionan una conexión entre las células inmunes y las angiogénesis, así como de promover el crecimiento del tumor [45,46,47].

- Células NK

Las células NK son citotóxicas y regulan la actividad de otras células del sistema inmune a través de las citocinas que liberan. En condiciones fisiológicas normales las células NK median sus funciones en el hígado a través de la producción de “gránulos citolíticos” que contienen perforinas, granzimas, factores de necrosis tumoral, apoptosis relacionada al ligando inductor (TRAIL) y el interferón (IFN)- γ [45,48].

Sistema inmune adaptativo

- Linfocitos T

Los linfocitos T tanto los CD4 cooperadores y CD8 citotóxicos se consideran por ser importantes en la inhibición, limitar y matar a las células tumorales. Su existencia en el cáncer se ha observado y se correlacionó con un pronóstico favorable en muchos tipos de cáncer [45,49].

- Linfocitos T reguladores

Aparte de células antitumorales que quedan funcionalmente deterioradas durante varios tipos de cáncer hay otra clase de células denominadas células T reguladoras que expresan CD25 en su superficie y el factor de transcripción intracelular P3 (Foxp3) que tiene un papel importante en la carcinogénesis. Tumor-iTreg parecen regular diferencialmente la actividad de células NK en el microambiente tumoral, así como dar la capacidad para modular la proliferación de las células T y las funciones de las CD a través de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β [45,50].

- Células T reguladoras y cáncer

En los últimos 10 años las células T reguladoras (Treg) definidas por la expresión del factor de transcripción, parecen desempeñar un papel en la tolerancia a los antígenos tumorales, así como la resistencia de los tumores a la eliminación mediada por la respuesta inmune. De acuerdo con la expresión de que los tumores emergentes son por naturaleza altamente tolerogénicos, muchos estudios en murinos han demostrado que las células Tregs se exponen dentro de los tumores y limita significativamente la potencia de las respuestas inmunes antitumorales, ya sea naturales o inducidas por vacunas. Con base en que las células Tregs expresan antígenos de membrana que las define, el bloqueo de la actividad de estas células Treg con anticuerpos dirigidos contra estas moléculas representa nuevas estrategias inmunoterapéuticas para contrarrestar la tolerancia a los antígenos tumorales [43].

- Células Th17

Desde que se supo que las células tumorales son capaces de producir cantidades suficientes de IL-6 y TGF- β , se ha especulado que la diferenciación de las células

Th17 en un entorno de este tipo sería favorecido especialmente en los tejidos tumorales establecidos. Algunos estudios han sugerido que la IL-17 tiene un doble papel en la inmunología tumoral; o bien pueden ser respuestas antitumorales de células T citotóxicas o fomentar la angiogénesis que rodea las células endoteliales y fibroblastos que facilitan el crecimiento del tumor. Por tanto, una relación Th17/Th1 elevada puede promover la progresión tumoral y servir como un marcador pronóstico al mismo tiempo. Estudios más recientes han demostrado que una proporción desequilibrada de las células Th17 y células Tregs también están asociadas con la progresión del cáncer [43,51,].

- Células NKT

Las células NKT son un subconjunto de linfocitos T que tiene propiedades supresoras con ambas células T y células NK, expresan tanto receptores de células T como muchos de los receptores de las células NK, y son una fuente importante de citocinas como IL-4, IFN γ y TNF- α .

Dependiendo de la diversidad y el alcance de citocinas producidas, sus efectos podrían ser benéficos o perjudiciales para el huésped. Estas células NKT típicas conocidas como células NKT invariantes actúan como una respuesta de doble filo en los casos del cáncer mediante la promoción de respuestas antitumorales a través de la activación de las células efectoras mientras que al mismo tiempo aumentan el comportamiento de células supresoras y la inducción de tolerancia [45,52].

Citocinas y quimocinas

- Citocinas Th1 y Th2

Las alteraciones en estas citocinas pueden ayudar a controlar o mejorar la carcinogénesis, ya que son capaces de cambiar el estado funcional de las células como las células NK y linfocitos T citotóxicos.

El factor causal asociado con la transposición del equilibrio de citocinas es desconocida, pero los factores producidos por el tumor o microambiente puede jugar un papel en la tumorigénesis polarizando la producción de citocinas hacia un fenotipo Th2 [45,53].

- Citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias

TNF- α es un mediador importante de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En muchos tipos de cáncer los niveles séricos de TNF- α tienden a ser muy altos, lo que correlaciona con la enfermedad y el estado nutricional en los pacientes. Sin embargo, se ha reportado que, en presencia de los tumores sólidos, los niveles de TNF- α son mayores en los tejidos normales que en las células tumorales.

La IL-6 y sus niveles de expresión del receptor se encontraron elevados en diferentes tipos de cáncer, y podría contribuir a la progresión del tumor. La IL-37 es una citocina antiinflamatoria que suprime células del sistema inmune innato. El estudio indica que en las muestras de CHC se encontró, que la expresión de IL-37 se reduce en los tumores de los tejidos y su nivel de expresión se relaciona negativamente a los tumores y la supervivencia [45].

Se cree que los linfocitos T desempeñan un papel protector en la inhibición del crecimiento y el desarrollo del tumor mientras que TAM, MDSC, Tregs, las células Th17 y sus citocinas IL-6, TNF-alfa, IL-1, IL-23 y TGF- β pueden jugar un papel importante en la promoción del crecimiento y la supervivencia del cáncer.

No está claro como TAM y TGF- β regulan la generación y la función de las células T reguladoras en el desarrollo y establecimiento del microambiente del tumor sólido. Comprender mejor el equilibrio entre todos los componentes inmunes en todas las etapas de la carcinogénesis es esencial para el desarrollo de terapias eficaces contra el cáncer que se dirigen o utilizan mecanismos inmunológicos.

Recientes observaciones de muchos tumores sólidos sugieren el uso de inhibidores de puntos de control que deciden el equilibrio entre las señales de estimuladores e inhibidores en la inducción de una fuerte respuesta antitumoral. Esto necesita ser evaluado en CHC. Vacunas antitumorales y agentes terapéuticos para dirigir varios puntos de control representan algunas estrategias nuevas para inducir resistencia inmune [45].

Otro receptor de punto de control inmunológico es PD-1 (Proteína receptora de muerte programada, que esta codificada por el gen PCD1, se encuentra en la

superficie celular y pertenece a la familia de las inmunoglobulinas que se expresan en las células T y las células pro-B. PD-1 limita la actividad de células T en los tejidos periféricos en el momento de una respuesta inflamatoria a la infección para restringir la autoinmunidad. Esto se traduce en un importante mecanismo de resistencia inmune en el microambiente tumoral. PD-1 es altamente expresado en células T reguladoras en donde puede mejorar su proliferación en presencia de ligandos.

La vía PD-1 tiene un papel importante en la limitación de las respuestas efectoras inmunes en los tejidos, también puede cambiar el equilibrio de la activación de las células T al antígeno dentro de los tejidos linfoides secundarios. PD-1 se expresa en una gran proporción de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) de muchos tipos diferentes [43,44].

Así como PD-1 es altamente expresado en los TIL de muchos tipos de cáncer, la expresión de sus ligandos está aumentada comúnmente en muchos tumores. En los tumores sólidos el principal ligando que se expresa es PD-L, esta combinación de resultados proporciona la base para el bloqueo de PD-1 para mejorar la función efectora antitumoral en el microambiente del tumor [43,44].

Estas vías de regulación han demostrado que el resultado del reconocimiento del antígeno es en gran parte determinada por el equilibrio entre las señales coestimuladoras y señales inhibitoras. Estos conocimientos relativamente recientes sobre las bases moleculares de la regulación inmune están demostrando un profundo significado para el desarrollo de nuevos enfoques de inmunoterapias combinatoria más potentes contra el cáncer [43,44].

5. El laboratorio clínico en el diagnóstico de cáncer

Para poder realizar el diagnóstico del cáncer es necesario recurrir a diferentes técnicas y análisis pues no siempre se detecta con la aparición de un tumor e inclusive no siempre los tumores significan que el cáncer está presente. Para realizar este diagnóstico los médicos se basan en pruebas analíticas, pruebas de gabinete y la utilización de biomarcadores.

Las pruebas analíticas generalmente son el primer estudio que se realiza a los pacientes y se solicita dependiendo de los síntomas que presentan o lo que se está buscando. Entre las pruebas que se realizan son

- Análisis de sangre
- Análisis de orina
- Análisis de líquido cefalorraquídeo
- Análisis de líquido pleural
- Análisis de heces
- Análisis de exudado nasofaríngeo

Dentro de las pruebas de imagen se encuentran las radiografías de contraste, tomografías computarizadas y la resonancia magnética nuclear y por lo general la radiografías (RX) son las más utilizadas. Estas se realizan con un aparato de rayos X, los cuales se absorben a diferentes grados dependiendo de las estructuras que atraviesan. Las radiografías se pueden realizar de distintas partes del cuerpo siendo la más frecuente la mamografía [54].

Las radiografías de contraste son utilizadas para obtener una imagen más clara o bien ver algunos órganos, para realizarlas se administran una variedad de sustancias llamadas de contraste. Se logra ver una imagen intensamente blanca que permite ver las posibles alteraciones de la zona y así se consigue una imagen más nítida y clara que en la placa radiográfica normal.

La tomografía axial computarizada (TAC o escáner) utiliza la misma técnica de las radiografías para así obtener imágenes de gran precisión y resolución. La fuente

que emite las radiaciones y el detector que permite formar la imagen giran alrededor del cuerpo del paciente. La imagen que se obtiene se compone de diferentes planos del interior del paciente, permite distinguir con gran resolución, posibles alteraciones o tumores. Algunas veces es necesario administrar un contraste para así mejorar la visión de algunas estructuras.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es muy similar al escáner, pero no emplea rayos X, las imágenes se obtienen empleando campos magnéticos. Esta técnica permite ver con mayor claridad, precisión y contraste cualquier alteración existente, sobre todo en algunos órganos o tejidos [54-57].

Las ecografías son pruebas de diagnóstico que permiten obtener imágenes procedentes de ecos sonoros, consta de un emisor de ultrasonido que se aplica sobre el cuerpo cerca de la zona que se quiere explorar. Con las diferentes densidades de los órganos y tejidos que las ondas atraviesan estas son reflejadas o absorbidas. Las ondas sonoras reflejadas son recogidas por un aparato que las transforma en una imagen que se muestra en un monitor. Se utiliza con frecuencia para ver posibles lesiones en los órganos abdominales, principalmente hígado y distinguir entre quistes y masas sólidas [54-57].

Las endoscopias consisten en introducir al interior del cuerpo del paciente un tubo largo y flexible con luz y una pequeña cámara en un extremo, eso permite ver directamente el interior de un órgano o cavidad. Dependiendo de la cavidad que se estudie reciben diferentes nombres.

- Colonoscopia: el interior del colon y recto
- Esófago-gastroscopia: el esófago y estómago
- Broncoscopio: se estudia los bronquios y pulmones

La mayoría de las endoscopias se realizan con sedación, permiten visualizar bastante bien algunas zonas poco accesibles por otros medios, permiten obtener muestras de tejidos de zonas sospechosas (Biopsias) e incluso permiten llevar a cabo pequeñas actuaciones terapéuticas esto es cerrar o coagular una zona sangrante, extirpar pequeños pólipos o quistes [54-57].

Dentro de las pruebas que se realizan también existen análisis microscópicos de los tejidos estos se utilizan cuando los resultados de las distintas pruebas analíticas y por imagen indican la existencia de una lesión probablemente maligna, es necesario confirmar o descartar que se trate de cáncer. Es importante conocer el órgano donde está localizado el tumor y conocer el tipo de células que lo forman para eso se necesita tomar una muestra de las células o del tejido. Si se toma una muestra de las células se llama citología esta se obtiene por raspado de la lesión probablemente maligna o bien obtenerla por la punción de la lesión. Si se toma una muestra de tejido se llama biopsia, pues consiste en quitar una pequeña parte del tumor o todo el tumor si es que es muy pequeño.

Gammagrafía

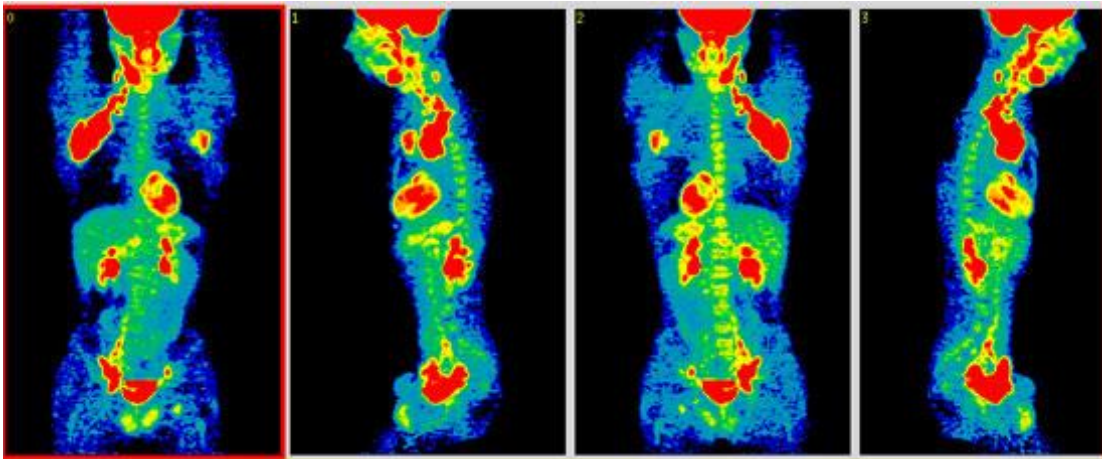
Es un tipo de toma de imagen de medicina nuclear. La prueba de absorción de yodo radioactivo (RAIU) es una medición de la función tiroidea, pero no involucra la toma de imágenes. La medicina es una subespecialidad del campo de las imágenes médicas que utilizan cantidades muy pequeñas de material radioactivo para diagnosticar y determinar la gravedad o bien tratar una variedad de enfermedades incluyendo varios tipos de cáncer, enfermedades cardíacas, gastrointestinales, endocrinas, desórdenes neurológicos entre otras [54-57].

Los procedimientos de medicina nuclear pueden detectar actividades moleculares dentro del cuerpo se pueden identificar enfermedades en etapas tempranas, como también las respuestas inmediatas de los pacientes a las intervenciones terapéuticas. Esta técnica utiliza materiales radioactivos conocidos como radiofármacos o radiosondas. Los radiofármacos se pueden inyectar, ingerir o inhalar finalmente se acumula en el órgano o área del cuerpo a examinar. Las emisiones radioactivas de los radiofármacos son detectadas por una cámara especial que produce fotografías y proporciona información molecular detallada. La gammagrafía y la absorción tiroidea proporcionan información vinculada a la estructura y función de la tiroides. La tiroides controla el metabolismo, proceso químico que regula el índice por el cual el cuerpo convierte el alimento en energía [54-57].

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Es una técnica de imagen molecular invasiva, la cual se basa en el empleo de radiofármacos para obtener imágenes *in vivo* de procesos biológicos y bioquímicos. Permite la realización de estudios en el modo dinámico y realizar medidas de actividad metabólica celular. Esta técnica se basa en la captación de la radiación emitida por un radionúclido emisor de positrones que está ligado a una molécula de interés. Con esta información se pueden realizar medidas cuantitativas precisas de diferentes parámetros fisiológicos de interés diagnóstico o de investigación, así como realizar reconstrucciones tridimensionales de la distribución del radionúclido en el organismo. El primer PET para uso en humanos se fabricó en 1974. Se puede cuantificar de forma objetiva y con gran resolución. Mientras que la resonancia magnética detecta flujo sanguíneo en la zona estudiada, el PET puede detectar a la actividad metabólica celular en dicha zona. El desarrollo de la biología molecular y la genética han impulsado el desarrollo de sistemas no invasivos de imagen para animales pequeños y así se pueden realizar experimentos en los que es necesaria la supervivencia. Se tienen distintos radionúclidos emisores de positrones (^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N) con los que se pueden marcar diferentes moléculas metabolizables [54-57].

El metabolismo celular emplea ampliamente la glucosa, al inyectar glucosa marcada (2-deoxi-2[^{18}F] fluoro-d-glucosa (^{18}F -FDG) se puede localizar mediante el PET lugares donde está siendo utilizada. El sistema será capaz de detectar concentraciones mínimas de estas sustancias en el organismo. La imagen obtenida por el PET [Figura 11] se basa en captar la emisión de radiación electromagnética resultante de la reacción de aniquilación de los positrones emitidos por los radionúclidos, con los electrones de la materia. Cuando se produce la aniquilación de los electrones y positrones dará lugar a dos fotones que viajaran en la misma dirección, pero en sentidos opuestos con un ángulo de 180° . Se utilizan dos cristales de centelleo como detectores los cuales deben de estar colocados en un ángulo de 180° . Se obtiene una imagen tridimensional que nos indica la distribución del radionúclido emisor en el organismo del paciente.



[58]

Figura 11. Imagen PET

Captación del trazador en los ganglios linfáticos afectados por linfoma en la ingle, en ambas axilas y en el cuello (zonas rojas). Imagen gentileza del Dr. Jorge Carrasquillo, Departamento de Medicina Nuclear, Centro Clínico, National Institutes of Health [58].

El PET es mucho más sensible que las gamma cámaras empleadas en medicina nuclear, a pesar de que el sistema de detección es casi idéntico (cristales de centelleo acoplados a tubos fotomultiplicadores, capaces de transformar los fotones de radiación en señales eléctricas). Mientras que el PET es capaz de detectar la señal emitida en un punto preciso, las gamma cámaras necesitan dispositivos externos para filtrar la señal que llega al sistema de detección. En cualquier técnica de imagen la resolución espacial, es decir, la capacidad para detectar dos puntos próximos como distintos, es fundamental. En cuanto al PET depende de factores como el tamaño de los cristales, del recorrido medio que realiza el positrón antes de producir su aniquilación y la distancia entre el cristal y el lugar de aniquilación. Una limitación del PET es que las imágenes obtenidas dificultan la localización anatómica exacta de una estructura o lesión, por lo que se debe complementar con imágenes obtenidas por otro método como la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN), por lo general se utiliza el TC [54-57].

Marcadores tumorales

Los biomarcadores tumorales son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas. La mayoría de los biomarcadores son producidos tanto por

células normales como cancerosas. Sin embargo, se producen en concentraciones más altas cuando se presenta la enfermedad.

Estas sustancias se pueden encontrar en la sangre, en la orina, en las heces, en tejido de tumores o en otros tejidos líquidos del cuerpo. La mayoría de los marcadores son proteínas, sin embargo, también los patrones de expresión de los genes y cambios de DNA han empezado a usarse como marcadores de tumores. Se han caracterizado más de 20 diferentes marcadores, algunos están asociados con un sólo tipo de cáncer mientras que otros están asociados con dos o más tipos de cáncer. No existe un marcador [Tabla 3] de tumores universal que pueda detectar cualquier tipo de cáncer; hay algunas limitaciones para el uso de marcadores de tumores ya que algunas veces situaciones benignas pueden causar que aumenten las concentraciones de algunos marcadores de tumores. No todas las personas que padecen un tipo particular de cáncer tendrán una concentración elevada de un marcador asociado con ese cáncer. Las altas concentraciones de marcadores tumorales no son suficientes para diagnosticar la enfermedad. Por lo tanto las mediciones de los marcadores se combinan en general con otras pruebas como las biopsias.

Se puede medir la concentración de los marcadores tumorales antes del tratamiento para que se pueda planificar una terapia adecuada. En algunos tipos de cáncer la concentración de un marcador refleja el estadio de la enfermedad y pronóstico del paciente. Los marcadores de tumores pueden medirse periódicamente durante la terapia contra el cáncer. Un descenso de la concentración de un marcador o el regreso a la concentración normal del marcador puede indicar que el cáncer está reaccionando al tratamiento mientras que si no existe cambio o hay un aumento esto puede indicar que el cáncer no está reaccionando.

Para medir los marcadores es necesario tomar una muestra del tumor o del líquido del cuerpo [54-57]

Tabla 3 de Biomarcadores

Marcador Tumoral	Tipo de Cáncer	Tejido Analizado
Activador de plasminógeno Urocinasa (μ PA)e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	cáncer de mama	tumor
Análisis de mutación del EGFR	cáncer de pulmón de células no pequeñas	tumor
Análisis de mutaciones del KRAS	cáncer colorrectal y cáncer de pulmón de células no pequeñas	tumor
Antígeno Prostático específico	cáncer de próstata	sangre
Ca15-3/ca27.29	cáncer de mama	sangre
CA-125	cáncer de ovarios	sangre
Calcitonina	cáncer medular de tiroides	sangre
CD20	linfoma no Hodgkin	sangre
Cromogramina AC (CgA)	tumores neuroendocrinos	sangre
Cromosomas 3,7,17 y 9p21	cáncer de vejiga	orina
Fibrina y fibrinógeno	cáncer de vejiga	orina
Fragmentos de citoqueratina 21-1	cáncer de pulmón	sangre
Gen de fusión BCR-ABL	leucemia mieloide crónica	sangre y médula ósea
HE4	cáncer de ovario	sangre
HER ₂ /neu	cáncer de mama, cáncer de estómago y cáncer de esófago	tumor
Inmunoglobulinas	mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström	sangre y orina
KIT	tumor del estroma gastrointestinal y melanoma mucoso	tumor
Lactato deshidrogenasa	tumores de células germinativas	sangre
Microglobulina B-2 (B2M)	mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y algunos linfomas	sangre, orina o líquido cefalorraquídeo
Mutación BRAF (V600E)	melanoma cutáneo y cáncer colorrectal	tumor
Proteína de matriz nuclear 22 (NMP22)	cáncer de vejiga	orina
Receptor de estrógeno (ER) y Receptores de progesterona (PR)	cáncer de mama	tumor
Receptores de genes ALK	cáncer de pulmón de células no pequeñas y linfoma anaplásico de células grandes	tumor
Sello de 5 proteínas (ova1)	cáncer de ovarios	sangre
Sello de 21 genes (oncotype DX)	cáncer de mama	tumor
Sello de 70 genes (Mammaprint)	cáncer de mama	tumor
Trioglobulina	cáncer de tiroides	sangre

[59]

6. Tratamiento para el cáncer

Existen muchas formas de atacar la enfermedad entre las cuales se destacan la cirugía, quimioterapia y radioterapia. En la actualidad se están utilizando nuevas técnicas como lo son la inmunoterapia, terapia hormonal e incluso la crioterapia. Los diferentes tipos de cáncer no se trata de la misma manera, cada uno tiene su tratamiento. La forma en la que se aplican estas terapias también es importante para el bienestar del paciente, los tipos de estas son importantes ya que dependiendo de la agresividad es el tratamiento que se aplicará [60].

❖ Cirugía

Se considera una de las primeras opciones ya que permiten extraer por completo o casi por completo el tumor. Si fue posible extraer por completo el tumor sólo se requerirá quimioterapia y/o radioterapia para así asegurar que el cáncer ha sido eliminado por completo. Sin embargo, no siempre es posible operar pues el tumor puede estar en una región que pone en peligro la vida del paciente si la cirugía se realiza [61].

❖ Quimioterapia

La quimioterapia se usa para tratar muchos tipos de cáncer. Actualmente se usan más de 100 medicamentos en quimioterapia, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos o tratamientos. Estos medicamentos varían ampliamente en su composición química, la manera en que se administran, su utilidad en el tratamiento de formas específicas de cáncer y sus efectos secundarios [61].

Muchos medicamentos quimioterapéuticos ejercen su acción en las células que se están reproduciendo activamente. Algunos medicamentos atacan a la célula en una fase particular del ciclo. Los medicamentos quimioterapéuticos no detectan la diferencia entre las células en reproducción de los tejidos normales y las células cancerosas. Esto significa que las células normales son dañadas junto con las células cancerosas. Los medicamentos quimioterapéuticos se dividen en varios grupos dependiendo de diversos factores como lo son el mecanismo de acción, la

estructura química y la relación con otros medicamentos. Se debe conocer el mecanismo de acción de los medicamentos para así poder predecir cuáles serán sus efectos secundarios [61].

- Agentes alquilantes

Dañan directamente el DNA para evitar que la célula se reproduzca; ejercen su acción en todas las fases del ciclo celular y se utilizan para tratar muchas clases diferentes de cánceres, incluso leucemia, linfomas incluidos el de Hodgkin, mielomas múltiples y sarcomas, así como el cáncer de pulmón, de mama y de ovarios. Estos medicamentos dañan el DNA lo que puede causar daño a largo plazo a la médula ósea. En algunos casos pueden ocasionar leucemia aguda dosis-dependiente en periodo aproximadamente 5 a 10 años después del tratamiento [60,61].

Los agentes alquilantes se dividen en:

- ✓ Mostazas nitrogenadas: mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán
- ✓ Nitrosoureas: estreptozotocina, carmustina (BCNU) y lomustina
- ✓ Alquil Sulfonatos: busulfán
- ✓ Triazinas: dacarbazina (DTIC) y temozolomida
- ✓ Etileniminas: tiotepa y altretamina (hexametilmelamina)

Los medicamentos con platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino algunas veces se agrupan dentro de los agentes alquilantes ya que destruyen las células de manera similar.

- Antimetabolitos

Interfieren con la síntesis del DNA y del RNA sustituyendo elementos fundamentales de estas moléculas o actuando como inhibidores enzimáticos en la biosíntesis de ácidos nucleicos. Estos agentes dañan las células durante la fase S del ciclo celular, cuando los cromosomas se duplican. Se utiliza comúnmente para tratar la leucemia, cáncer de mama, de ovarios y del tracto intestinal.

Algunos de estos antimetabolitos son [62-64]:

- ✓ 5-fluorouracilo, Capecitabina, Citarabina, Floxiridina, Fludarabina, Gemcitabina (Bloquea síntesis de pirimidinas “T, C”)
- ✓ 6-mercaptopurina (Bloquea síntesis de purinas “G, A”)
- ✓ Hidroxiurea (Inhibe la Ribonucleótido reductasa)
- ✓ Metotrexato (Inhibe la Dihidrofosfato reductasa)
- ✓ Permetrexed (Inhibe la Timidilato sintasa, la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa)

Una consideración que debe ser tomada en cuenta cuando se emplean estos medicamentos es que pueden generar insuficiencia cardiaca por daño irreversible al miocardio si se administra en dosis altas. Por esta razón, se establecen límites en la dosis de estos medicamentos.

- Otros antibióticos contra el cáncer

Los que no son Antraciclinas son:

- ✓ Actinomicina D (se une al DNA en el complejo de iniciación de la transcripción)
- ✓ Bleomicina (produce una ruptura en la doble hélice)
- ✓ Mitomicina C (se une al DNA en las bases adyacentes a guanina)

Este tipo de tratamientos actúan a nivel del DNA bloquen la transcripción del DNA impidiendo así que la RNA polimerasa avance a lo largo del DNA. Puede producir efectos citotóxicos, así como aberraciones genéticas [60,61].

- Inhibidores de la topoisomerasa

Interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas. Estos inhibidores son utilizados para tratar ciertas leucemias, así como cánceres de pulmón, de ovarios, gastrointestinales entre otros. Los inhibidores de la topoisomerasa se agrupan según el tipo de enzima que afectan.

Inhibidores de la topoisomerasa I:

- ✓ Topotecán
- ✓ Irinotecán (CPT-11)

- Inhibidores de la topoisomerasa II
 - ✓ Etopósido (VP-16)
 - ✓ Tenipósido
 - ✓ Mitoxantrona

Estos pueden aumentar el riesgo de un segundo cáncer por ejemplo Leucemia mieloide aguda, esto 2 o 3 años después de que se administró el tratamiento.

- Inhibidores de la mitosis

Con frecuencia son alcaloides de origen vegetal y otros compuestos derivados de productos naturales. Estos detienen la mitosis en la fase M del ciclo celular impidiendo el funcionamiento adecuado de los microtúbulos, pueden dañar las células en todas las fases al evitar que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para la reproducción de las células.

Los ejemplos de inhibidores de la mitosis son:

- ✓ Taxanos: paclitaxel y docetaxel
- ✓ Epotilonas: ixabepilone
- ✓ Alcaloides de la vicina: vinblastina, vincristina y vinorelina
- ✓ Estramustina

Estos se utilizan para tratar diferentes tipos de cáncer tales como el cáncer de mama, de pulmón, mielomas, linfomas y leucemias [60,61].

- Otro tipo de medicamentos contra el cáncer

Estos no son considerados como quimioterapéuticos. Estos medicamentos van dirigidos hacia otras propiedades que distinguen a las células cancerosas de las células normales mientras que los medicamentos quimioterapéuticos aprovechan el hecho de que las células cancerosas se dividen rápidamente. Estos medicamentos con frecuencia tienen menos efectos secundarios pues la acción va exclusivamente dirigida a las células cancerosas y no sobre las sanas [60,61].

- Terapias Dirigidas

Conforme se sabe más del funcionamiento interno de las células cancerosas, se han creado nuevos medicamentos que atacan las células cancerosas de un modo más específico que los medicamentos quimioterapéuticos tradicionales. Estos medicamentos atacan las células con versiones mutadas de genes que expresan muchas copias y se pueden utilizar como tratamiento principal o bien después del tratamiento para así mantener el cáncer en remisión.

Ejemplos de medicamentos de terapia dirigida [60,61]:

- ✓ Imatinib (leucemia mieloide crónica)
- ✓ Gefitinib (mama, pulmón)
- ✓ Sunitinib (carcinoma de células renales)
- ✓ Bortezomib (mieloma múltiple)

- Terapia hormonal

Este tipo de medicamentos son hormonas sexuales o medicamentos similares a hormonas que cambian la acción o la producción de hormonas tanto femeninas como masculinas. Son utilizados principalmente para disminuir el crecimiento de los cánceres de mama, próstata y uterino. El modo de acción de estos tratamientos hormonales contra el cáncer no es el mismo que el de los medicamentos convencionales; evitan que las células cancerosas utilicen la hormona que necesitan para crecer al evitar que el cuerpo produzca la hormona. Las células de distintos órganos, poseen receptores para los estrógenos y para otras hormonas. Los estrógenos ejercen su acción sobre ella uniéndose a dichos receptores y poniendo en marcha distintos mecanismos. Los antiestrógenos compiten con los estrógenos por los receptores, impidiendo que los segundos ejerzan su acción sobre los distintos órganos [60,61].

- Inhibidores de la aromatasa

En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen en la grasa del organismo por la acción de un complejo denominado aromatasa. Estos

fármacos impiden que este complejo actúe, por lo que se bloquea la producción de estrógenos disminuyendo sus niveles en sangre.

Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)

Reducen, a nivel cerebral, la producción de la hormona estimulante de la producción de estrógenos (LHRH), dando como resultado la disminución de los mismos en el organismo [60,61].

- Antiandrógenos

Son sustancias que contrarrestan las acciones de las hormonas en las células efectoras. Todos los antiandrógenos conocidos interfieren con los efectos de los andrógenos ligándose a sus receptores de manera competitiva. Sin embargo, debido a sus diferentes mecanismos de acción los efectos biológicos de estos fármacos y su impacto sobre las hormonas plasmáticas, particularmente la testosterona, es muy diferente.

Ejemplos de terapia hormonal:

- ✓ Antiestógenos: fulvestrant, tamoxifeno y toremifeno
- ✓ Inhibidores de la aromatasa: anastrozol, exemestano, letrozol
- ✓ Progestinas: acetato de magesrol
- ✓ Estrógenos
- ✓ Antiandrógenos: bicalutamida, flutamida y nilutamida.
- ✓ Agonistas de la hormona liberadora de la hormona gonadotropina (GnRH), también conocida como agonistas o análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)—leuprolida y goserelina [60,61].

- Corticoesteroides

Son hormonas naturales y medicamentos similares a las hormonas que son útiles en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, así como otras enfermedades.

Algunos ejemplos de corticoesteroides son:

- ✓ Prednisona
- ✓ Metilprednisolona
- ✓ Dexametasona

Los esteroides también se usan para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos causados por las quimioterapias e incluso se emplean antes de las quimioterapias para prevenir reacciones alérgicas graves [60,61]

❖ Inmunoterapia

Es un tipo de tratamiento contra el cáncer que ayuda a estimular el sistema inmune para combatir el cáncer. No se sabe claramente como la inmunoterapia del cáncer puede funcionar para detener o retardar el crecimiento de las células cancerosas y de esta manera evitar la metástasis. Existen diferentes tipos de inmunoterapias incluidos los anticuerpos monoclonales, las inmunoterapias no específicas y las vacunas contra el cáncer [60,61].

- Anticuerpos monoclonales

Estos anticuerpos se fabrican en laboratorios y cuando se les da a los pacientes funcionan como los anticuerpos que el cuerpo produce de forma natural, se inyectan por vía intravenosa y actúan al atacar las proteínas específicas que se encuentran en la superficie de las células cancerosas o bien aquellas que ayudan al crecimiento de las células cancerosas. Cuando los anticuerpos se unen a las células cancerosas pueden lograr [60,61]:

- ✓ Que el sistema inmunológico destruya las células cancerosas
- ✓ Evitar que las células cancerosas proliferen rápidamente
- ✓ Aplicar radiación directamente en las células cancerosas
- ✓ Diagnosticar el cáncer
- ✓ Transportar medicamentos directamente a las células cancerosas

Los estudios clínicos de anticuerpos monoclonales son permanentes para varios tipos de cáncer. Los efectos secundarios del tratamiento con anticuerpos monoclonales son leves y suelen ser similares a una reacción alérgica; se incluyen erupciones cutáneas, presión arterial baja y síntomas parecidos a una gripa como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, debilidad cansancio excesivo, malestar

estomacal o vómitos [60,61]. Terapia con anticuerpos monoclonales, rituximab y alemtuzumab.

- Inmunoterapias no específicas

La mayoría se administran después o al mismo tiempo que otros tratamientos del cáncer como la quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, estas inmunoterapias se administran como el tratamiento principal. Dos inmunoterapias no específicas comunes son [60,61]:

- ✓ Interferones: Estos ayudan al sistema inmune a combatir el cáncer pues pueden retrasar el crecimiento de las células cancerosas.
- ✓ Interleucinas: Estas ayudan al sistema inmune a producir células que destruyen el cáncer.

- Vacunas contra el cáncer

Las vacunas exponen al sistema inmune a una proteína que activa el sistema inmune de forma específica. Hay dos tipos de vacunas contra el cáncer

- ✓ Vacunas para prevención

Se administra a una persona sin síntomas de cáncer para evitar el desarrollo de un tipo específico de cáncer. Un ejemplo es **Gardasil** es una vacuna que evita que una persona se infecte con el VPH que causa el cáncer de cuello uterino. Es la primera vacuna aprobada por la FDA para el cáncer y otras enfermedades. **Cervarix** es otra vacuna aprobada por la FDA para el cáncer de cuello uterino en niñas y mujeres.

- ✓ Vacunas para tratamiento

Es una vacuna para ayudar al sistema inmune a combatir el cáncer reconociendo y destruyendo las células cancerosas. Además, puede evitar la recurrencia del cáncer eliminar cualquier célula cancerosa remanente después de otros tipos de tratamiento o detener el crecimiento de células cancerosas. **Provenge** es la única vacuna para tratamiento aprobada por la FDA. Está diseñada para el cáncer de próstata metastásico. Otras vacunas de este tipo están en proceso de experimentación [60,61].

- Administración de la quimioterapia

En la mayoría de las ocasiones la quimioterapia se administra directamente en el torrente sanguíneo o bien en forma de capsula o tableta, así los medicamentos se desplazan por todo el cuerpo para destruir las células cancerosas. La quimioterapia regional dirige los medicamentos contra el cáncer en la parte del cuerpo en donde se localiza el cáncer, el objetivo de esta técnica es hacer llegar más medicamento a la zona del cuerpo con la enfermedad y así disminuir los efectos secundarios en todo el cuerpo.

- ✓ Quimioterapia Intraarterial

Esta quimioterapia permite la administración directa del medicamento quimioterapéutico en el tumor mediante de un catéter que se coloca en la arteria principal que suministra sangre al tumor. Este método se usa para tratar enfermedades en órganos como el hígado o alguna extremidad, como la pierna. El objetivo es concentrar el medicamento en el área del tumor y reducir los efectos secundarios sistémicos [60].

- ✓ Quimioterapia Intravesical

Se utiliza frecuentemente en el tratamiento del cáncer de vejiga en etapas tempranas. Se administra por medio de un catéter, el medicamento se retiene en la vejiga por dos horas aproximadamente y posteriormente se drena [60].

- ✓ Quimioterapia Intrapleural

No es utilizada frecuentemente, pero puede ser de utilidad para algunas personas con mesotelioma y para aquellas que padecen cáncer de pulmón o de mama que se ha propagado a la pleura [60].

- ✓ Quimioterapia Intraperitoneal

Es uno de los tratamientos convencionales en ciertas etapas del cáncer. Se utiliza también para tratar algunos cánceres de colon que reaparecen después del tratamiento, así como mesoteliomas y cánceres de apéndice, hígado o estómago que se han propagado por el abdomen. Se administra a través de un catéter o bien a través de un puerto implantado conectado al catéter. Los medicamentos inyectados en el puerto se desplazan a través del catéter a la cavidad abdominal,

en donde se absorbe en el área afectada antes de entrar al torrente sanguíneo [60].

✓ Quimioterapia intratecal

Se administra directamente en el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal y sirve de amortiguador, para que llegue a las células cancerosas del líquido cefalorraquídeo y del sistema nervioso central. La mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos que se administran en el torrente sanguíneo no pueden cruzar la barrera hematoencefalica.

Este tipo de quimioterapia se administra de dos formas diferentes:

Se puede administrar diariamente o bien semanalmente mediante punción lumbar. Más comúnmente en las leucemias, pero también en algunos linfomas y tumores sólidos avanzados, como en cánceres de mama y de pulmón. Este tipo de quimioterapia no es útil cuando los tumores ya comenzaron a desarrollarse en el cerebro o en la médula espinal [60].

✓ Quimioterapia Intralesional

Se refiere al medicamento que se inyecta directamente en el tumor canceroso; se puede aplicar en tumores que se encuentren en o debajo de la piel, y pocas veces para tumores que están en órganos del interior del cuerpo. Sólo es posible cuando el tumor se puede alcanzar con una aguja y se usa con más frecuencia cuando la cirugía no es opción [60].

✓ Quimioterapia tópica

Se aplica a la piel en forma de crema o loción. Con más frecuencia se usa para tratar cánceres de piel de células basales o células escamosas. Se utiliza también para tratar los crecimientos precancerosos en la piel [60].

❖ Radioterapia

También se le llama terapia de rayos X o irradiación, es el uso de un tipo de energía para destruir las células cancerosas y así reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia daña o destruye las células en el área que recibe el tratamiento, daña el material genético y hace imposible que crezcan y se dividan.

Si bien la radiación daña las células cancerosas también daña células normales; muchas células normales se recuperan de los efectos de la radiación y funcionan adecuadamente. La radioterapia tiene como objetivo destruir el mayor número posible de células cancerosas y limitar el daño que sufre el tejido sano que rodea al tumor [60].

Hay distintos tipos de radiación y modos de administrarla; ciertos tipos de radiación pueden penetrar más profundamente en el cuerpo, además algunos tipos de radiación se pueden controlar para tratar sólo un área pequeña sin dañar el tejido u órganos que lo rodean. Otro tipo de radiaciones son mejores para tratar áreas más grandes, algunas de las ocasiones el objetivo de la radiación es la destrucción completa del tumor mientras que en otros casos solo es reducir el tamaño del tumor y aliviar los síntomas. El objetivo final siempre es minimizar el daño del tejido sano. La radioterapia se puede utilizar sola o en combinación con otros tratamientos como la quimioterapia o la cirugía. La radioterapia se puede usar para tratar la mayoría de los tumores sólidos, como lo son los cánceres de cerebro, mama, cérvix, laringe, pulmón, páncreas, próstata, piel, espina dorsal, estómago, útero o sarcoma de tejidos blandos. También se puede utilizar para tratar la leucemia y el linfoma. La dosis de radiación que se administra en cada sitio depende de diversos factores incluso el tipo de cáncer y si hay tejido u órganos cercanos que puedan verse afectados.

Existe la radioterapia profiláctica que consiste en aplicar radioterapia en zonas sin evidencia de cáncer para así evitar que crezcan células cancerosas. La radioterapia no sólo es para reducir el tamaño del tumor, sino que también se utiliza para reducir los síntomas como el dolor causado por un cáncer que se ha diseminado (radioterapia paliativa) [60].

Existen varias formas de aplicar la radioterapia, esto depende del tipo de cáncer, la ubicación, la profundidad en el cuerpo a donde se necesita que llegue la radiación, la salud del paciente y si recibirá otros tipos de tratamiento.

- Radioterapia Externa. Por lo general se administra a pacientes ambulatorios y se utiliza para tratar muchos tipos de cáncer como el de cerebro, mama,

pulmón, próstata. Se puede utilizar para aliviar el dolor cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Otro tipo es la radioterapia intraoperatoria “IORT”, se administra durante la cirugía, se utiliza para tratar cánceres localizados que no se pueden extirpar completamente o que tienen una alta probabilidad de que regresen a tejidos cercanos. Durante la cirugía después de que se ha extirpado lo más posible del tumor una dosis grande de radiación de alta energía se aplica directamente al sitio del tumor. Este tipo de tratamiento se puede utilizar para los cánceres colorrectal, glándula tiroides, de intestino delgado y páncreas [60].

- Radioterapia Interna “puede colocarse dentro del cuerpo”

También se le llama braquiterapia; utiliza radiación que se coloca muy cerca del tumor o dentro del mismo. Se coloca como implante tipo alambres, catéteres, cintas o cápsulas. El implante se coloca directamente en el cuerpo. Radioterapia intersticial se inserta directamente en el tumor o cerca del mismo se utiliza para tratar cánceres de cabeza y cuello, próstata, cérvix, mama y ovarios. Radioterapia intracavitaria se inserta en el cuerpo con un aplicador, se usa comúnmente para tratar el cáncer de útero, se está estudiando este tipo de terapia para otros tipos de cáncer como el de mama, bronquial, oral, vesícula biliar y tráquea [60].

- Radioterapia sistémica. Este tipo de radiación usa materiales radioactivos como lo son el yodo 131 y el estroncio 89 que pueden ser inyectados o tomados de forma oral. En algunas ocasiones se utiliza este tipo de radioterapia para tratar el cáncer de Tiroides y el linfoma de Hodgkin en adultos Actualmente se investiga sobre otros tipos de sustancias radioactivas para el tratamiento de otros tipos de cáncer [60].

La energía utilizada para la radioterapia externa puede provenir de:

- Rayos X o rayos gamma

Los rayos X se pueden usar para destruir células cancerosas en la superficie del cuerpo, tejidos u órganos más profundos, dependiendo de la cantidad de energía

de los rayos X. Comparados con otros tipos de energía, los rayos X pueden irradiar un área relativamente grande. Los rayos gamma se generan durante la desintegración nuclear de ciertos isótopos. Cada elemento se descompone a un ritmo distinto y emite una cierta cantidad de energía lo que afecta la profundidad de penetración en el cuerpo [60].

Los haces de partículas usan partículas subatómicas rápidas. La terapia con haces de partículas usa electrones producidos por un tubo de rayos X; neutrones, protones, iones pesados y pequeñas partículas con carga negativa. A diferencia de los rayos X y los rayos gamma, algunos haces de partículas sólo pueden penetrar un poco en el tejido. Se suelen usar para tratar cánceres en la superficie de la piel o debajo de ésta. La terapia con haces de protones deposita energía sobre una zona llamada pico de Bragg. El pico de Bragg puede usarse para dirigir dosis altas de terapia con haces de protones a tumores y causar menos daño a los tejidos normales que se encuentran enfrente y detrás del tumor. El uso de esta terapia es generalmente para los cánceres que son difíciles o peligrosos de tratar con cirugía como el condrosarcoma el cual se ubica en la base del cráneo [60].

Otro tipo de radioterapia es la radiocirugía estereotáctica y la radioterapia estereotáctica.

- La radiocirugía estereotáctica

Utiliza una dosis grande de radiación para destruir tejido de tumores en el cerebro. No es una cirugía más bien la cabeza del paciente se coloca en un armazón especial que se ajusta al cráneo del paciente, este armazón se usa para apuntar directamente los haces de radiación elevada al tumor que se encuentra en la cabeza del paciente. Este procedimiento no afecta la mayor parte de los tejidos cercanos. La radiocirugía se utiliza para tratar pequeños tumores malignos y benignos en el cerebro como meningiomas, neuromas acústicos y cáncer de hipófisis. También puede usarse para tratar otras enfermedades como el Parkinson y la epilepsia, así como el tratamiento de tumores metastásicos de cerebro [60].

- La radioterapia estereotáctica

Esta radioterapia tiene el mismo principio que la radiocirugía, pero esta utiliza menos frecuencias pequeñas de radiación en vez de una dosis alta, lo cual puede mejorar los resultados y minimizar los efectos secundarios. Este tipo de radioterapia se utiliza para tratar tumores en el cerebro como en otras partes del cuerpo [60].

Existen fármacos radiosensibilizadores que hacen a las células cancerosas más susceptibles a la radiación mientras que los radioprotectores protegen a las células no cancerosas de la radiación. Un ejemplo de radiosensibilizador es el cisplatino; el cisplatino hace que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos de la radioterapia. Un ejemplo de radioprotector es la amifostina; éste es el único fármaco aprobado por la FDA. Este fármaco ayuda a minimizar el efecto de sequedad en la boca que puede sufrir el paciente si las glándulas parótidas reciben una dosis alta de radiación [60,61].

Los radiofármacos también llamados radionúclidos son fármacos radioactivos que se usan para tratar explosivamente el cáncer de tiroides, cáncer recurrente en la pared torácica y el dolor causado por la metástasis ósea. El radiofármaco que se usa mas es el samario 153 "Quadramet" y estroncio 89 "Metastron". Estos fármacos han sido aprobados por la FDA para aliviar el dolor causado por la metástasis ósea se administran por vía intravenosa, algunas veces también se administran además de radiación de haz externo otros tipos de radiofármacos como el fosforo 32, radio 186 y nitrato de galio, no son utilizados frecuentemente.

Los nuevos enfoques de la radioterapia están dirigidos al uso de calor. Se ha descubierto que la radioterapia combinado con calor pueden incrementar la rapidez con la reacciona algunos tumores [60,61]. El uso de anticuerpos radiomarcadores para la administración directa de dosis de radiación al sitio del cáncer "radioinmunoterapia". Se pueden producir grandes cantidades de estos anticuerpos y adherirlos a sustancias radiactivas. Cuando se encuentran en el cuerpo los anticuerpos buscan células cancerosas las cuales son destruidas por la radiación. Se han aprobado dos tratamientos de radioterapia ibritumomab

tiuxetano y tositumomab y yodo 131 tositumomab para tratar el linfoma no Hodgkin en adultos. Se están realizando algunos estudios clínicos de radioinmunoterapia contra varios tipos de cáncer incluyendo leucemia, pulmón, cerebro, próstata, tiroides, mama, ovarios y páncreas [60]

Crioablación (Crioterapia)

Es la destrucción de las células cancerosas mediante la congelación a temperaturas por debajo de -40° centígrados permitiendo la muerte por deshidratación y recristalización de las mismas. Se puede aplicar en el tratamiento del cáncer renal, hepático y pulmonar, la crioterapia se aplica a diferentes tipos de tumores [60,61].

7. Perspectivas

El QFB es un profesional del área de la salud que participa en el diagnóstico por el laboratorio y en el tratamiento por la producción y comercialización de fármacos del paciente con cáncer. El QFB participa activamente en la investigación en el área del cáncer, en todas las etapas, desde la biología molecular de la célula hasta los ensayos clínicos de nuevos fármacos. Asimismo, la prevención a través del descubrimiento y aplicación de nuevos factores de riesgo genético y epigenético están en el ámbito de trabajo del QFB.

Por lo anterior, es muy importante que tenga conocimientos de los nuevos tratamientos, así como los métodos de detección de esta enfermedad que en la actualidad es una de las primeras causas de muerte. en nuestro país.

El cáncer es de las enfermedades más agresivas y desconcertantes pues no sólo es a causa de un error en la codificación del ADN, sino que una enfermedad multifactorial. Cuando confluyen tanto los factores genéticos como los medioambientales, es posible que el cáncer se desarrolle; no obstante, a pesar de que todos los factores confluyan en un individuo, en algunos casos no se presenta el proceso carcinogénico, y viceversa, sin ningún factor de riesgo aparente, se llegan a desarrollar tumores malignos. Asimismo, algunos pacientes responden muy bien al tratamiento mientras que otros no. Estas observaciones cotidianas indican claramente que hay mucho por comprender respecto a esta enfermedad.

Por ejemplo, se sabe de la existencia de oncogenes y que esto pueden provocar la aparición de cáncer según el oncogén detectado, pero esto no siempre es un hecho ya que el tenerlo no implica que se padecerá la enfermedad. Así, en la actualidad sólo es posible evaluar el riesgo de desarrollar un proceso carcinogénico. El descubrimiento de los procesos celulares específicos de cada tumor permitirá evaluar con más exactitud el riesgo de un individuo, realizar pronósticos más acertados y dar un tratamiento de precisión para cada persona.

Por todo lo anterior, es fundamental que desde las etapas universitarias el estudiante de QFB reciba una mejor formación en el área del cáncer. Los planes de estudio podrían incluir sesiones obligatorias con expertos en el área, y

estancias en centros de investigación y desarrollo de fármacos antitumorales. Las políticas públicas de financiamiento de la investigación y desarrollo son un eje central para el avance del conocimiento y donde el QFB debe participar fomentando y buscando estos apoyos económicos. La grandeza de una nación se fundamenta en la generación de conocimiento y su aplicación práctica.

8. Anexo 1. Genes que se relacionan con el desarrollo de neoplasias

- BRCA1

Este gen codifica una fosfoproteína nuclear que participa en mantener la estabilidad del genoma y también actúa como un supresor de tumores. La proteína codificada se combina con otros supresores de tumores, sensores de daño en el DNA, y transductores de señales para formar un gran complejo de proteínas de múltiples subunidades el cual se conoce como el complejo de vigilancia del genoma BRCA1-asociado (BASC). Este producto de genes asociados con la RNA polimerasa II, y a través del dominio C-terminal, interactúa con los complejos de histona desacetiladas.

“BRCA1 BRCA1, DNA Repair Associated [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/672>.

- BRCA2

Las mutaciones en este gen aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario. Al igual que el BRCA1 está involucrado en el mantenimiento de la estabilidad del genoma, en particular en la recombinación homóloga para la reparación del DNA de doble cadena

“BRCA2 BRCA2, DNA Repair Associated [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/675>.

- ATM

La proteína codificada por este gen es un importante punto de control del ciclo celular, el cual funciona como regulador de una amplia variedad de proteínas incluyendo proteínas supresoras de tumores p53 y BRCA1, control de proteínas Rad 17 y Rad 19 y proteínas de reparación del DNA. Las mutaciones en este gen están asociadas con ataxia talangiectasia un trastorno autosómico recesivo.

“ATM ATM Serine/threonine Kinase [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/472>.

- TP53

Este gen codifica una proteína supresora de tumor que contiene la activación de la transcripción, unión a DNA y dominios de oligomerización. La proteína codificada responde a diversos esfuerzos celulares para regular la expresión de los genes diana, lo que produce la detención del ciclo celular, la apoptosis, la reparación del DNA o cambios en el metabolismo. Las mutaciones en este gen se asocian con una variedad de cánceres incluyendo cánceres hereditarios tales como el síndrome de Li-Fraumeni.

“Tp53 Tumor Protein p53 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016.
Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/24842>.

- CHEK2

La proteína codificada por este gen es una reguladora del punto de control del ciclo celular y supresor de tumores. Las mutaciones en este gen se han relacionado con el síndrome de Li-Fraumeni, un fenotipo de cáncer familiar generalmente asociado con mutaciones heredadas en TP53, se cree que las mutaciones en este gen confieren una predisposición a sarcomas. Cáncer de mama y los tumores cerebrales.

“CHEK2 Checkpoint Kinase 2 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016.
Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11200>.

- PTEN

Este gen fue identificado como un supresor tumoral que está mutado en un gran número de tipos de cáncer.

“PTEN phosphatase and tensin homolog [Homo sapiens (Human)]-Gene-NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5728>

- CDH1

Este gen codifica una cadherina clásica de la superfamilia de cadherina. Las mutaciones en este gen se correlacionan con cáncer gástrico, de mama, colorrectal, de tiroides y de ovario. La pérdida de función en este gen se cree que

contribuye a la progresión del cáncer mediante el aumento de la proliferación invasión y/o metástasis.

“CHD1 cadherin 1 [Homo sapiens (human)] - Gene-NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/999>

- STK11

Este gen codifica a un miembro de la familia de quinasas de serina/treonina, regula la polaridad y las funciones celulares como un supresor de tumor. Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers, trastorno autosómico dominante el cual se caracteriza por el crecimiento de pólipos en el tracto gastrointestinal, máculas pigmentadas en la piel y boca y otras neoplasias.

“STK11 Serine/threonine Kinase 11 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794>.

- PALB2

Este gen codifica una proteína que puede funcionar en la supresión tumoral, esta proteína se une y localiza con la proteína de inicio temprano de cáncer de mama 2 (BRCA2) en focos nucleares y probablemente permite la localización intranuclear estable y acumulación de BRCA2.

“PALB2 Partner and Localizer of BRCA2 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed March 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79728>.

- IgVH

Gen localizado en el cromosoma 12, es la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.

“ZAP-70: Un Nuevo Factor Pronóstico En La Leucemia Linfocítica Crónica.” 2016. Accessed April 28. http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/hih07304.htm.

- KRAS

Este gen es un ras Kristen oncogén homólogo de la familia de genes ras de mamíferos, codifica una proteína que es miembro de la superfamilia de pequeña

GTPasa. La sustitución de un solo aminoácido es responsable de una mutación activadora. La proteína que se obtiene está implicada en diversas enfermedades.

“KRAS KRAS Proto-Oncogene, GTPase [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed May 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3845>.

- BRAF

Este gen codifica una proteína que pertenece a la familia de las proteínas cinasas. Las mutaciones en este gen están asociadas con el síndrome cardio-facio-cutáneo enfermedad caracterizada por defectos cardíacos, retraso mental y una apariencia facial característica. Las mutaciones en este gen se han asociado con diversos tipos de cáncer incluyendo el linfoma no Hodgkin, cáncer de tiroides entre otros.

“BRAF B-Raf Proto-Oncogene, Serine/threonine Kinase [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed May 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/673>.

- CIITA

Este gen codifica una proteína con un dominio de activación transcripcional ácido, 4LRRs (repeticiones ricas en leucina) y un dominio de unión a GTP. La proteína actúa como un regulador positivo de clase II de histocompatibilidad principal transcripción de genes complejos, y se conoce como el factor de control maestro para la expresión de estos genes. Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome de linfocitos desnudos tipo II, aumento de la susceptibilidad a la artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

“CIITA Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI.” 2016. Accessed May 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4261>.

9. Anexo 2. Otros términos

- 5-azacitidina

La azacitidina es un nucleósido de pirimidina, análogo de la citidina. Ejerce sus acciones antineoplásicas mediante diversos mecanismos, la citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea y la hipometilación del DNA. Afecta la síntesis de proteínas, la incorporación en el RNA y en el DNA, y la activación de las vías que causan daño al DNA.

Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la azacitidina. La hipometilación del DNA de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación del ciclo celular normales puede ocasionar la re-expresión de algunos genes y el restablecimiento de funciones supresoras de los macrófagos en las células cancerosas.

“AZACITIDINA EN VADEMECUM IQB.” 2016. Accessed March 28.
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a119.htm>.

- Angiogénesis:

Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes. Fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de heridas. También es un proceso fundamental en la transformación maligna de crecimiento tumoral [68].

- PD-1

Conocida como proteína de la muerte celular programada 1, también conocida como CD279. Es una proteína que está codificada por el gen PCD1. Es un receptor en la superficie celular que pertenece a la familia de la inmunoglobulina y se expresa en las células T y las células pro-B.

Jin, Hyun-Tak, Rafi Ahmed, and Taku Okazaki. 2011. “Role of PD-1 in Regulating T-Cell Immunity.” *Current Topics in Microbiology and Immunology* 350: 17–37. doi:10.1007/82_2010_116.

- ZAP-70

Proteína de 70Kda que se asocia con la cadena Z de receptor de las células T. Esta proteína no se expresa en los linfocitos B normales, pero si en los de un subgrupo de DLBCL que no tiene mutaciones en los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH).

“ZAP-70: Un Nuevo Factor Pronóstico En La Leucemia Linfocítica Crónica.” 2016. Accessed April 28. http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/hih07304.htm.

- Let-7

Primer miRNA conocido en humanos, esta altamente conservado entre especies en la secuencia y función. La deficiencia en la regulación de Let-7 conduce a un estado celular menos diferenciado y el desarrollo de enfermedades como el cáncer.

Roush, Sarah, Frank J Slack, T.W. Nilsen, G. Stefani, F.J. Slack, B.J. Reinhart, et al., et al. 2008. “The Let-7 Family of microRNAs.” *Trends in Cell Biology* 18 (10). Elsevier: 505–16. doi:10.1016/j.tcb.2008.07.007

- ABC y GCB

Activador de Células B y Centro Germinal de Células B.

ABC Se social con peores resultados sustancialmente cuando son tratados con quimioterapia estándar.

Nowakowski, Grzegorz S., and Myron S. Czuczman. 2015. “ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection?” *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 35: e449–57. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e449.

10.REFERENCIAS

1. Karp, G. 2009, El cáncer, *Biología Celular y Molecular*. 5 Ed. Mac Graw Hill. México, pág. 662-691.
2. Karp, G. 2009, El núcleo celular y el control de la expresión génica, *Biología Celular y Molecular*. 5 Ed. Mac Graw Hill. México, pág. 485-591.
3. Pecorino, L., 2012. *Molecular biology of cancer Mechanisms, Targets, and Therapeutics* Third Edit. O. U. Press, ed., United States. Pág (2-6; 22-25; 36-42; 65; 78; 96,97; 16-108; 148,149; 152,153,185, 213)
4. Infocáncer Incidencia y Mortalidad Ambos sexos. Available at: <http://www.infocancer.org.mx/ambos-sexos-con777i0.html> [Accessed November 8, 2015].
5. Infocáncer. Cáncer en Cifras. Available at: <http://www.infocancer.org.mx/cancer-en-cifras-con487i0.html> [Accessed November 8, 2015].
6. Piscine, L. et al., 2007. Estructura de los cromosomas. , pp.16–19. Available at: <http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Genetica/cromosomas.htm> [Accessed February 12, 2016].
7. Horquilla de replicación del ADN. Available at: <https://geneticamolecularadn.files.wordpress.com/2014/05/replicacion.png> [Accessed February 12, 2016].
8. The Nobel Prize in Chemistry 2015 - Popular Information. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/popular.html?utm_source=twitter&utm_medium=social&utm_campaign=twitter_tweet G [Accessed March 21, 2016].

9. Alberts, B, Bray. D, Lewis. J, Raff. M, Roberts. K, Watson. J.D. Mecanismos genéticos Básicos. Biología Molecular de la Célula, 3 edición, Omega, España, pág. 265.
10. Karp, G. 2009, Expresión del material genético: de la transcripción a la traducción, Biología Celular y Molecular. 5 Ed. Mac Graw Hill. México, pág. 429-484.
11. Strachan T, Read A.P, 1999, Estructura y Función de los cromosomas. Genética molecular Humana, 26, Omega, Barcelona España, pág. 1-33.
12. splicing.gif 367x284 píxeles. Available at: <https://genetica2012.wikispaces.com/file/view/splicing.gif/314268854/splicing.gif> [Accessed April 18, 2016a].
13. Strachan T, Read A.P, 1999, Organización y Expresión del genoma Humano. Genética molecular Humana, 26, Omega, Barcelona España, pág. 159-196.
14. Ribosoma. Available at: <http://sira02826.blogspot.mx/2012/05/unidad-vii-traduccion-del-rna-mensajero.html> [Accessed March 21, 2016a].
15. Alberts, B, Bray. D, Lewis. J, Raff. M, Roberts. K, Watson. J.D, Cáncer. Biología Molecular de la Célula, 3 edición, Omega, España, pág. 1345-1384.
16. Pesole, G., What is a gene? An updated operational definition, Gene (2008), do:10.1016/j.gene.2008.03.010
17. Strachan T, Read A.P, 1999, Familia multigénicas y DNA repetitivo en humanos. Genética molecular Humana, 26, Omega, Barcelona España, pág. 204.
18. Roush, S. et al., 2008. The let-7 family of microRNAs. *Trends in cell biology*, 18(10), pp.505–16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774294> [Accessed May 4, 2016].
19. Nowakowski, G.S. & Czuczman, M.S., 2015. ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35, pp.e449–e457. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/11500449-156> [Accessed April 28, 2016].
20. Stanley, S.E. & Armanios, M., 2015. The short and long telomere syndromes: Paired paradigms for molecular medicine. *Current Opinion in Genetics and Development*, 33, pp.1–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2015.06.004>.
21. Smogorzewska A, de Lange T: Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu Rev Biochem* 2004, 73:177-208.
22. Alder JK, Parry EM,

- Yegnasubramanian S, Wagner CL, Liebllich LM, Auerbach R, Auerbach AD, Wheelan SJ, Armanios M: Telomere phenotypes in females with heterozygous mutations in the dyskeratosis congenita 1 (DKC1) gene. *Hum Mutat* 2013, 34:1481-1485.
23. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fagnoli MC, Ghiorzo P, Bressac-de Paillerets B, Nagore E, Avril MF et al.: Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 2014, 46:482-486.
24. Kocak H, Ballew BJ, Bisht K, Eggebeen R, Hicks BD, Suman S, O'Neil A, Giri N, Maillard I, Alter BP et al.: Hoyeraal-Hreidarsson syndrome caused by a germline mutation in the TEL patch of the telomere protein TPP1. *Genes Dev* 2014, 28:2090-2102.
25. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, Wadt K, Harland M, Choi J, Gartside M, Quesada V, Johansson P, Palmer JM et al.: Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2015:107.
26. Infocáncer Incidencia y Mortalidad Ambos sexos. Available at: <http://www.infocancer.org.mx/ambos-sexos-con777i0.html> [Accessed January 8, 2016].
27. Infocáncer. Cáncer de Próstata. Available at: <http://www.infocancer.org.mx/cancer-de-prstata-con139i0.html> [Accessed November 8, 2015].
28. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de seno? Available at: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-causas-factores-de-riesgo> [Accessed November 24, 2015].
29. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/infeccionesycancer/fragmentado/virus-del-papiloma-humano-vph-cancer-y-la-vacuna-contra-el-vph-preguntas-frecuentes> 24 de noviembre 2015
30. Clark D.P, Dunlap P.V, Madigan M.T, Martinko J.M. 2009. Brock Biología de los microorganismos. 12edicion. Person. Madrid España. pág. 630, 631, 974, 1106, 1115.
31. The American Cancer Society, 2014. Cáncer de pulmón microcítico - ¿Qué es el cáncer? *American Cancer Society*, (Cáncer de pulmón microcítico), p.82. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002311-pdf.pdf> [Accessed December 17, 2015].
32. Infocáncer. Cáncer de Estómago. Available at: <http://www.infocancer.org.mx/cancer-de-estmago-con626i0.html> [Accessed December 17, 2015].
33. ¿Qué es el cáncer de estómago? Available at: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeestomago/guiadeta llada/cancer-de-estomago-what->

is-what-is-stomach-cancer
[Accessed December 17, 2015].

34. Cowland JB, Hother C, Gronbeak K. MicroRNAs and cancer. *APMIS* 2007;115:1090-1106
35. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004;23:4051-60.
36. Xi Y, Formentini A, Chien M, Weir DB, Russo JJ, Ju J, et al. Prognostic values of microRNAs in colorectal cancer. *Biomarker Insights* 2;113-121. 2006.
37. Sugito N, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitsui A, Kurehara H, et al. RNASEN regulates cell proliferation and affects survival in esophageal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:7322-8.
38. Diederichs S, Haber DA. Sequence variations of microRNAs in human cancer: alterations in predicted secondary structure do not affect processing. *Cancer Res* 2006;66:6097-104.
39. Chiaretti S, Fulci V, Goldoni M, Azzalin G, Tavarolo S, Messina M, et al. The microRNA (miR) profile in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) reveals a differential expression of miR-21, miR-155 and miR-150 between leukemic and normal B lymphocytes, and of miR-150, miR-29bc and miR-223 between IgVH mutated and unmutated patients. *Blood* 2006;108: Abstract 298.
40. Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006; 24:4677-84.
41. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006;9:189-98.
42. Yu MK, Mendell JT, Glenn MG, Chen Z, Phillips JD. DNA methylation inhibitors upregulate miRNA expression in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;108: Abstract 2257.
43. Pardoll D. *Cancer and The Immune System: Basic Concepts and targets for Intervention*. Elsevier Inc 2015; 42(4): 523-538
44. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011;471: 377-81.
45. Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7 (17): 2080-2090
46. Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Gretten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)

CD25(+)Foxp3(+) T cells.
Gastroenterology 2008; 135: 234-243
[PMID: 18485901 DOI:
10.1053/j.gastro.2008.03.020]

47. Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, Peng C, Wang J, Xu Z, Yin XY, Zheng L. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 54: 948-955 [PMID: 21145847 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.041]

48. Subleski JJ, Wiltout RH, Weiss JM. Application of tissue-specific NK and NKT cell activity for tumor immunotherapy. *J Autoimmun* 2009; 33: 275-281 [PMID: 19682859 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.07.010]

49. Thompson ED, Enriquez HL, Fu YX, Engelhard VH. Tumor masses support naive T cell infiltration, activation, and differentiation into effectors. *J Exp Med* 2010; 207: 1791-1804 [PMID: 20660615 DOI: 10.1084/jem.20092454]

50. Bergmann C, Wild CA, Narwan M, Lotfi R, Lang S, Brandau S. Human tumor-induced and naturally occurring Treg cells differentially affect NK cells activated by either IL-2 or target cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 3564-3573 [PMID: 21905023 DOI: 10.1002/eji.201141532]

51. Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. *J Immunol* 2009; 183: 4169-4175 [PMID: 19767566 DOI: 10.4049/jimmunol.0901017]

52. Berzofsky JA, Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity. *Curr Mol Med* 2009; 9: 667-672 [PMID: 19689293]

53. Budhu A, Forgues M, Ye QH, Jia HL, He P, Zanetti KA, Kammula US, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell* 2006; 10: 99-111 [PMID: 16904609 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.06.016]

54. Andriole G, Crawford E, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(13):1310–1319. [PubMed Abstract]

55. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(13):1320–1328. [PubMed Abstract]

56. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(22):2295–2303. [PubMed Abstract]

57. Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer

- screening trial specimens. *Cancer Prevention Research* 2011; 4(3):365–374. [PubMed Abstract]
58. “PET/CT Scan - Cancer Center Services - Treatments and Services - Advanced Medical Specialties.” 2016. Accessed November 3.
<http://miamicancer.com/es/treatments-services/cancer-center-services-1/diagnostic-imaging/>.
59. Infocáncer. Biomarcadores tumorales usados actualmente. Available at:
<http://www.infocancer.org.mx/biomarcadores-tumorales-usados-actualmente-con987i0.html> [Accessed February 15, 2016].
60. Tipos comunes de tratamiento para el cáncer. Available at:
<http://www.cancer.org/espanol/servicios/comocomprendersudiagnostico/fragmentado/despues-del-diagnostico-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-common-cancer-treatments> [Accessed February 15, 2016].
61. Infocáncer. Tratamientos. Available at:
<http://www.infocancer.org.mx/tratamientos-con454i0.html> [Accessed February 16, 2016].
62. Chemocare. Available at:
<http://chemocare.com/es/chemotherapy/druginfo/capecitabine.aspx> [Accessed November 7, 2016a].
63. DICCIONARIO VADEMECUM 2006 --- BADAN --- BANCO DE DROGAS ANTINEOPLASICAS. Available at:
http://www.bancodedrogasbadan.com/phpnuke/modules/vademecum2007/drogas_antineoplasticas/hidroxiurea.html [Accessed November 7, 2016b].
64. Metotrexato, antineoplásico. Available at:
<http://www.vademecum.es/principios-activos-metotrexato-l01ba01> [Accessed November 7, 2016c].