

FG UD 5 LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Breast, Ovarian, Cervical, Pancreatic, Brain, Prostate, Lung, Melanoma, Colon, Leukemia, Lymphoma, Uterine, Kidney, Sarcoma, Childhood, All Cancers

Tumor Benigno Tumor Maligno

FIRST GENETIC-BASED TOOL TO DETECT CIRCULATING CANCER CELLS IN BLOOD. NanoFlares light up individual cells if breast cancer biomarker is present

II. NEOPLASIAS

1. CONCEPTO DE NEOPLASIA

- El término **TUMOR Ó TUMORACIÓN** de forma general es un **aumento de tamaño localizado**. Las **causas** básicas que producen su aparición son variadas: **hematoma, inflamación, nódulo reumatoide, callo de fractura, malformación o una neoplasia**. Por tanto una neoplasia es una de las causas de aparición de un tumor, pero **en el contexto de las neoplasias, en oncología, se emplean como sinónimos**.
- NEOPLASIA Ó TUMOR** es una **masa anormal de tejido** constituido por **células que proliferan con un crecimiento excesivo, sin control ó autónomo y desordenado respecto al tejido normal y que persiste después de cesar los estímulos que causaron el cambio**.
- Neoplasia etimológicamente procede de "Neo", nuevo y "plasia" derivado del verbo πλάσσω "plásso", formar, es Neoformación, nueva formación ó desarrollo de células.

- I. LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**
- II. NEOPLASIAS**
 - 1. CONCEPTO DE NEOPLASIA Ó TUMOR**
 - 2. TÉRMINOS RELACIONADOS CON LAS NEOPLASIAS: DISPLASIA Y NEOPLASIA IN SITU**
 - 3. NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS. CARACTERÍSTICAS**
 - 4. NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS**
- III. NEOPLASIAS MALIGNAS**
 - 1. BASE MOLECULAR**
 - 1.1 TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA
 - 1.2 PROGRESIÓN
 - 1.3 MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS. ALTERACIONES ESENCIALES DE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA
 - 2. AGENTES CARCINOGENOS**
 - 3. MANIFESTACIONES**
 - 4. DIAGNÓSTICO**
 - 5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**
 - 6. EPIDEMIOLOGÍA**

2. TÉRMINOS RELACIONADOS CON LAS NEOPLASIAS

DISPLASIA

- El término **DISPLASIA** (del griego antiguo - "dys", dificultad, y el sufijo -plasia derivado del verbo "plásso", formar) sería una **dificultad ó alteración en la formación celular**.
- Hace referencia a una **anormalidad en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración de las mismas**.
- Es una proliferación desordenada no neoplásica que afecta a epitelios**
- (Desaparece la uniformidad de las células individuales y pierden la orientación arquitectural. Hay atipia celular y un índice aumentado de división. Además, su maduración es incompleta).
- Esto puede ser indicativo de que se encuentran en una fase de evolución temprana hacia la transformación en una neoplasia. Por tanto la displasia **puede ser un cambio preneoplásico ó precanceroso**.

I. LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

- Son un grupo de enfermedades que pueden afectar a **cualquier órgano ó tejido** y que tienen una gran importancia que radica en que las **Neoplasias malignas ó Cáncer, son la segunda causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares**.
- La Oncología** es la especialidad médica que estudia y trata las Neoplasias ó Tumores. Se especializa en el análisis y el tratamiento de tumores, tanto benignos como malignos.
- El concepto tiene su origen en la lengua griega y está compuesto por los vocablos:
 - onkos (traducido como "masa", "tumor")**
 - logos ("estudio")**

DISPLASIA

- Hay diversos **GRADOS DE DISPLASIA** leve, moderada e intensa.
- Ej. displasia cervical, en el **cuello uterino (ó cervix)**, varios grados con diferentes denominaciones, su identificación ayuda a la prevención de cáncer.

Normal, Low-grade CIN, High-grade CIN, Cancer

También LSIL low-grade squamous intraepithelial, También HSIL High grade squamous intraepithelial lesions

Utero, Vagina, Cuello uterino

Cambios en el cuello uterino: Normal → LSIL → HSIL → Cáncer de cuello uterino

DISPLASIA

- Displasia I, leve equivale a Neoplasia intraepitelial cervical I (NIE, NIC ó CIN I)
- Displasia II, moderada equivale a Neoplasia intraepitelial cervical II (NIE, NIC ó CIN II)
- La displasia III intensa ó severa y el carcinoma in situ son equivalentes a la neoplasia intraepitelial III (NIE, NIC ó CIN III)

Normal CIN I CIN II CIN III

Displasia leve Displasia moderada Displasia severa Carcinoma in-situ

DISPLASIA/CA IN SITU

ejemplo de secuencia lesión preneoplásica-cáncer

- Según estos conceptos,
 - la displasia es una lesión precursora y
 - el carcinoma in situ es ya una neoplasia, pero circunscrita al epitelio; no ha iniciado la fase invasora.
- No todas estas lesiones llevan indefectiblemente al cáncer invasor, sin embargo, un porcentaje de ellas puede ir aumentando paulatinamente el grado de atipia celular, hasta que llega un momento en que aparecen los caracteres de carcinoma invasivo ó infiltrante.

2. TÉRMINOS RELACIONADOS CON LAS NEOPLASIAS

NEOPLASIA IN SITU Ó CARCINOMA IN SITU

- NEOPLASIA IN SITU Ó CARCINOMA IN SITU (también carcinoma intraepitelial) es una neoplasia epitelial con signos citológicos de malignidad (pleomorfismo y actividad mitótica) pero sin carácter invasivo, no hay rotura de la membrana basal.
- Así, es un carcinoma que no ha roto la membrana basal y por ello no se ha extendido.
- Las más frecuentes son las neoplasias de epitelio escamoso del cuello uterino y glándula mamaria (Carcinoma lobulillar in situ, derivado de los lóbulos de la glándula mamaria y Carcinoma ductal in situ, derivado de los conductos mamarios).

Según Organización Mundial de la Salud (OMS)

- Cáncer ductal: In situ, Invasivo
- Cáncer lobulillar: In situ, Invasivo

Normal Lining Barrett's Esophagus with low-grade dysplasia with high-grade dysplasia Invasive carcinoma

Ejemplo de lesión preneoplásica: la metaplasia del esófago de BARRET

NEOPLASIA IN SITU Ó CARCINOMA IN SITU

Ductal Carcinoma In Situ (Stage 0 Breast Cancer)

Robert Miller MD
www.aboutcancer.com

El CDIS usualmente se presenta como una lesión no palpable que se reconoce por anomalías mamográficas, o que se descubre incidentalmente en una biopsia mamaria para precisar una lesión palpable o por cambios radiológicos o ecográficos indefinidos.


El carcinoma ductal *in situ* de la glándula mamaria ha adquirido un especial interés en años recientes debido a la posibilidad de su diagnóstico radiológico mediante la identificación de ciertos cambios estructurales, principalmente microcalcificaciones.

3. NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS. CARACTERÍSTICAS

- La estructura de las neoplasias se compone de dos zonas:
 - **Parénquima:** formado por las células neoplásicas. Determina el comportamiento biológico y el nombre de la neoplasia
 - **Estroma:** es un tejido no tumoral cuya formación ha sido inducida por el propio tumor. Sus funciones son la irrigación y el mantenimiento del crecimiento de la células parenquimatosas.
- Hay una clasificación esencial por su trascendencia clínica que divide a las Neoplasias en dos categorías: benignas y malignas. Se acostumbra a dividir las neoplasias ó los tumores en **BENIGNOS** y **MALIGNOS (CÁNCER)**, atendiendo a determinadas características:
 - **GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR**
 - **VELOCIDAD DE CRECIMIENTO**
 - **CAPACIDAD DE INVASIÓN REGIONAL Y METÁSTASIS**

GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

- Mientras que los tumores **benignos** suelen estar bien diferenciados, es decir, sus células conservan una estructura y función similar a las células normales del tejido originario,
- Las **neoplasias malignas** presentan un **amplio espectro de dediferenciación celular**.
- Las células tumorales presentan varios rasgos que **traducen una alteración en la diferenciación tanto morfológica como funcional**.
- De este modo, aunque las células neoplásicas poseen características morfológicas similares a las células de las que se originan (p. ej., secreción de moco por los adenocarcinomas o de queratina por las células epiteliales), **tienen rasgos que las diferencian de las células normales**.

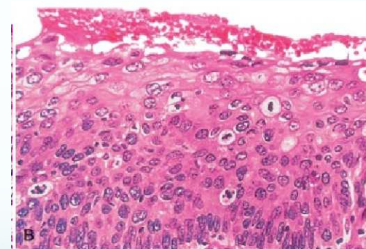


Ej.

- pleomorfismo ó variación en forma y tamaño celular,
- núcleos grandes,
- núcleos prominentes,
- cromatina laxa,
- mitosis anormales,
- multinucleación,
- llegando incluso a la **ANAPLASIA O AUSENCIA DE DIFERENCIACIÓN**.

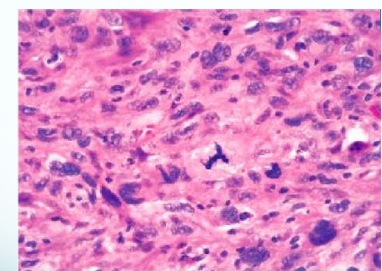
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

- Normalmente los tumores **malignos** **crecen más rápidamente que los benignos**, y más rápido a mayor grado de dediferenciación
- En los malignos el **número de mitosis es muy elevado** (índice mitótico)




A high-power view of another region shows failure of normal differentiation, marked nuclear pleomorphism, and numerous mitotic figures extending toward the surface. The basement membrane (below) is not seen in this section.

ANAPLASIA





Anaplastic tumor showing cellular and nuclear variation in size and shape. The prominent cell in the center field has an abnormal tripolar spindle.

NORMAL HISTOLOGY



CYTOLOGICAL ANAPLASIA





CAPACIDAD DE INVASIÓN REGIONAL Y METÁSTASIS

- La adquisición por parte de las células tumorales de las capacidades de **invasión regional** y de **implantes a distancia ó metástasis**, es el **determinante más claro de su malignidad y del riesgo vital**.



TUMOR BENIGNO
Está envuelto por una cápsula fibrosa y no tiene tendencia invasora. **No es cáncer.**



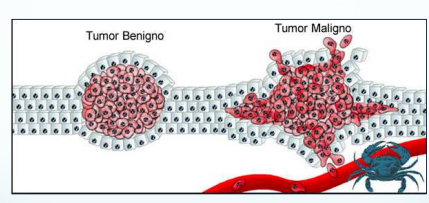
TUMOR MALIGNO
Invasor y destruye tejidos vecinos. Toma el aspecto de las patas de un cangrejo (cáncer significa cangrejo en latín), de allí su nombre. **Es cáncer.**

Los tumores benignos **carecen de capacidad invasiva, no son infiltrantes** en el tejido circundante y a medida que crecen se envuelven en una **cápsula fibrosa**; así, están **delimitados**, característica que además **facilita su extirpación quirúrgica**.

Las neoplasias malignas **infiltran y destruyen los tejidos circundantes, a la vez que se diseminan por diversas vías, linfática y/o hematogéna, para metastatizar**. Cáncer invasor es aquel en que la lesión intraepitelial adquiere la capacidad de destruir la membrana basal e invadir el estroma y los vasos.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

- Por otro lado, las células tumorales difieren de su contrapartida normal en dos **características funcionales**:
- Un **metabolismo peculiar** (Efecto Warburg: obtienen la energía preferentemente a base de glucólisis anaerobia, aunque disponen de oxígeno para su utilización a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa)
- La **síntesis anormal (cuantitativa o cualitativamente) de unas moléculas denominadas marcadores tumorales**.



Metástasis: invasión a otros tejidos

Normal epithelium → **cells grow as benign tumor in epithelium** → **cells become invasive and enter capillary** → **travel through bloodstream (fewer than 1 in 1000 cells will survive to form metastases)** → **adhere to blood vessel wall in liver** → **escape from blood vessel to form micrometastasis** → **colonize liver forming full-blown metastasis**

Células metastásicas

- **METÁSTASIS** es un **implante tumoral a distancia**, la propagación de un foco canceroso a un órgano o tejido distinto de aquel en que se inició. El nuevo foco tumoral se forma a partir de células cancerígenas procedentes del tumor inicial que se han diseminado a través de los **vasos sanguíneos y/o linfáticos**, ó a través de una **cavidad como la peritoneal**. Todos los tumores malignos pueden metastatizar.

4. NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS

NEOPLASIAS BENIGNAS:

- sufijo -oma al tejido de origen:
 - **CELULA/ TEJIDO DE ORIGEN + "OMA"** Ej:
- **Del tejido conjuntivo:**
 - **LIPOMA:** Tumor benigno en el tejido adiposo
 - **CONDROMA:** Tumor benigno en tejido cartilaginoso
 - **OSTEOMA:** Tumor benigno en el tejido óseo
 - **FIBROMA:** Tumor benigno en tejido fibroso
- **Del tejido epitelial:**
 - **ADENOMA:** neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares o que derivan de **glándulas**.
 - **PAPILOMA:** aquellas que se ven sobre cualquier superficie (piel y mucosas) y produce papilas (imagen micro y macroscópicamente digitiforme) Por ejemplo, una verruga
 - (**Pólipo:** tumor que se proyecta sobre una superficie mucosa y son generalmente benignos. Localización frecuente en intestino, útero, vejiga)
 - **CISTOADENOMA:** masa quística hueca. Los cistoadenomas son muy frecuentes en el ovario. En el interior de los quistes es frecuente la presencia de líquido, bien seroso o bien mucoso.

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

- Anaplasia
- Mitosis
- Invasión
- Metástasis

Malignant versus Benign Tumors

Benign (not cancer) tumor cells grow only locally and cannot spread by invasion or metastasis

Malignant (cancer) cells invade neighboring tissues, enter blood vessels, and metastasize to different sites

Polipectomía

5 años → 6 años

Normal mucosa → Adenoma → Carcinoma

Adenoma avanzado (alto riesgo):

- Tamaño ≥ 1 cm
- Componente vellosos
- Displasia de alto grado

Los pólipos son generalmente benignos. Pero a veces, como en el colon, los **pólipos adenomatosos (adenoma)** y los **síndromes de poliposis** son precancerosos.

DIFERENCIAS ENTRE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

	Tumores benignos	Tumores malignos
Características estructurales	Similares a las de las células de las que proceden	Diferentes a las de las células de las que proceden
Diferenciación	Bien diferenciados	Mal diferenciados
Modo de crecimiento		
Expansivo	SI	SI
Infiltrante	NO	SI
Desplazamiento/Encapsulación	SI	NO
Ritmo de crecimiento	Lento	Rápido
Mitosis	Escasas	Múltiples
Consecuencias clínicas		
Secreción de sustancias	SI	SI
Complicaciones locales	SI	SI
Complicaciones sistémicas		
Caquexia	NO	SI
Síndromes paraneoplásicos	Posibles	Posibles
Metástasis	NO	SI

Nomenclatura de algunos tumores benignos

Tumor benigno	Tejido
Fibroma	Tejido conjuntivo fibroso
Mixoma	Tejido conjuntivo laxo
Lipoma	Tejido adiposo
Condroma	Tejido cartilaginoso
Osteoma	Tejido óseo
Hemangioma	Vasos sanguíneos
Linfangioma	Vasos linfáticos
Meningioma	Meninges
Tumor glómico	Tejido nervioso de sostén
Leiomioma	Tejido muscular liso
Rabdomioma	Tejido muscular estriado
Papiloma	Tejido epitelial, formando papilas
Adenoma	Tejido glandular
Teratoma	Células totipotentes
Nevus	Melanocitos

Neoplasia BENIGNA

- **CELULA/ TEJIDO DE ORIGEN + "OMA"**
- Adipocitos-LIPOMA,
- Condrocitos-CONDROMA
- Glándulas- Adenoma

4. NOMENCLATURA NEOPLASIAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Neoplasia MALIGNA (cáncer)

- Neoplasia Epitelial = **CARCINOMA**
- Carcinoma epidermoide, Adenocarcinoma gástrico, hepatocarcinoma,
- Neoplasia mesenquimal = **SARCOMA**
- Fibrosarcoma, Osteosarcoma, Condrosarcoma

- los dos grandes tipos de neoplasias malignas son los **CARCINOMAS**: si derivan de **tejido epitelial**
- **SARCOMAS**: si derivan de **tejido conjuntivo**.
- Los **CARCINOMAS** suelen subclasificarse según su tipo de diferenciación en escamosos (si forman queratina) y adenocarcinomas (si forman estructuras glandulares o fabrican mucina)
- Los **SARCOMAS** se subclasifican a partir del tipo de diferenciación en
 - **fibrosarcomas** (tejido fibroso),
 - **liposarcomas** (tejido adiposo),
 - **condrosarcomas** (tejido cartilaginoso),
 - **osteosarcomas** (tejido óseo),
 - **rabdomiosarcomas** (músculo estriado) y
 - **leiomiomas** (músculo liso).

III. NEOPLASIAS MALIGNAS

- Las principales características anatómo-patológicas de los tumores malignos son:
- Contienen **vasos sanguíneos anormales**, ya que los tumores malignos tienen capacidad de **angiogénesis**, es decir, de crear nuevos vasos sanguíneos o neovascularización para la irrigación del tumor. La importancia de la angiogénesis en un tumor va más allá del simple **aporte de las sustancias** necesarias para su crecimiento, ya que también es necesaria para que el tumor **metastatice** por vía hematogéna.
- Existe **poca adherencia celular**. Hay una **pérdida de moléculas de adhesión celular** lo cual facilita la diseminación. Para que las células tumorales puedan invadir los tejidos deben, en primer lugar, separarse unas de otras y de su entorno.
- Hay **poca matriz extracelular**. Las células tumorales además, producen **enzimas proteolíticas (proteasas)** que degradan la MEC, esto favorece la expansión y diseminación del tumor

Tumores uterinos (del miometrio ó capa muscular) benigno y maligno. El benigno, Leiomioma ó mioma, es el tumor uterino más frecuente.

BENIGNO (Leiomyoma)	MALIGNO (Leiomyosarcoma)
Pequeño Bien delimitado Crecimiento lento	Grande, crecimiento rápido Con hemorragia y necrosis Mal delimitado
No invasivo No metastático bien diferenciado	Metástasis Localmente invasivo Pobremente diferenciado

1. BASE MOLECULAR DEL CÁNCER
1.1. TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

- El primer paso en el desarrollo del cáncer o carcinogénesis, es la transformación neoplásica de una célula debido a **una alteración en su material genético** que origina la proliferación excesiva y descontrolada (autónoma) tanto de la célula afectada como de las células que derivan de ella (clon neoplásico)
- Aunque el **defecto genético más relevante** en la carcinogénesis es una **mutación**
- también intervienen **cambios epigenéticos**, que son aquellas alteraciones **heredables en la expresión genética que no se deben a modificaciones en la secuencia de nucleótidos**; los más representativos en el cáncer son los cambios en el **grado de metilación del ADN** (global o en determinadas regiones del genoma), lo cual puede provocar **represión o activación en la expresión de determinados genes**.

DNA methyltransferases (DNMTs) are the writers of the epigenome

- Algunos tipos de **neoplasias frecuentes reciben denominaciones particulares**; por ejemplo, los linfomas y las leucemias derivan de células linfoides o mieloides con expresión tisular o sanguínea, respectivamente, o los gliomas (astrocitoma, ependimoma, oligodendroglioma) derivados de células de soporte en el SNC.
- La denominación de **algunos tumores malignos a veces no cumple las reglas** anteriores y se les aplica la terminación -oma: Melanomas, Mesotelomas, Seminomas, Mieloma (Tumor maligno de células plasmáticas) etc.
- Existen algunas lesiones que se denominan con el **sufijo -OMA y no son neoplásicas**: Granuloma (tipo de lesión inflamatoria crónica), Glaucoma (Patología oftalmológica con aumento de la Presión intraocular), Ateroma.

Cambios epigenéticos

Las modificaciones en las histonas (acetilaciones, metilaciones y fosforilaciones) o en el propio ADN (metilaciones) facilitan o impiden la transcripción de los genes: es decir, su lectura y posterior conversión a proteínas |

B

Transcription possible

Gene "switched on"

- Active (open) chromatin
- Unmethylated cytosines (white circles)
- Acetylated histones

Transcription impeded

- Silent (condensed) chromatin
- Methylated cytosines (red circles)
- Deacetylated histones

La modulación selectiva de los fenómenos epigenéticos, particularmente la metilación del ADN, podría tener implicaciones de importancia clínica, en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del cáncer. El conocimiento de los patrones de metilación en las diferentes regiones del genoma nos permitirán establecer en forma precisa la aparición de cambios asociados con el estado de malignidad de diversos tumores. Asimismo, debido a que los cambios epigenéticos son reversibles, el diseño de estrategias terapéuticas encaminadas a corregir las alteraciones en la metilación del ADN y en el código de las histonas, principalmente mediante el uso de inhibidores de las DNMT y las HDAC, parece ser una ruta promisoría para mejorar el manejo y pronóstico de los pacientes con padecimientos que involucran alteraciones en los patrones de metilación del ADN y primordialmente en aquellos con cáncer.

DNA methyltransferases (DNMTs) are the writers of the epigenome The normal pattern of distribution of DNA methylation is altered in cancer.

HDAC histona desacetilasas, son un grupo de enzimas que desempeñan una función esencial en la regulación de la expresión génica por medio de la desacetilación de histonas. Cuando las HDACs son reguladas erróneamente impiden la expresión de ciertos genes, como los supresores de tumores.

En estas circunstancias, las células son especialmente propensas a su conversión en célula cancerosa. Por ello se están desarrollando múltiples medicamentos orientados a la inhibición de las DNMT y HDAC mal reguladas para así frenar el avance de esta enfermedad.

- Las células normales requieren para su proliferación señales externas, que se conocen de forma colectiva como **«factores de crecimiento»**. Por ejemplo,
 - el factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se encuentran en los gránulos plaquetarios,
 - los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) se encuentran unidos físicamente a las proteínas de la matriz extracelular, etc

Mecanismo de Transformación neoplásica

- En la base de la carcinogénesis subyace un **daño genético o mutación no letal**. Es decir, que para que una alteración genética tenga efecto en la carcinogénesis, no debe inducir la muerte celular, tampoco ser contrarrestada por los mecanismos de reparación del ADN ni por los que intervienen en el control del ciclo celular, pues en ambos casos no se produciría la transformación neoplásica.
- La **mutación ó alteración puede darse en cuatro tipos de genes reguladores**:
 - A. Genes promotores del crecimiento ó protooncogenes
 - B. Genes supresores de tumores, inhibidores del crecimiento ó proliferación celular
 - C. Genes reguladores de apoptosis
 - D. Genes reparadores del ADN
- También puede haber Genes implicados en otros aspectos de la carcinogénesis

- Los genes que codifican estos factores de crecimiento, sus receptores celulares o proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo se denominan habitualmente **protooncogenes**. La mutación de un determinado protooncogén da origen a un **oncogén**, lo que supone, en relación con la actividad del protooncogén del cual procede, **un cambio cuantitativo o funcional en las proteínas codificadas**, ahora llamadas **oncoproteínas**, de forma que **el crecimiento celular se vuelve excesivo y sin control**.

A. GENES PROMOTORES DEL CRECIMIENTO Ó PROTOONCOGENES

- Los **PROTOONCOGENES** son genes que, a través de las **proteínas que codifican** (p. ej., factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, segundos mensajeros ó proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo), **favorecen el crecimiento y la diferenciación celular normal**.

LA CÉLULA Y LA TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO Y DUPLICACIÓN CELULAR

B. GENES SUPRESORES DE TUMORES, INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO Ó PROLIFERACIÓN CELULAR

- Los denominados genes supresores de tumores **codifican** en condiciones normales **proteínas que inhiben la proliferación celular, aplican frenos a la proliferación celular**.
- Destacan los genes que codifican las **proteínas p53 y pRB** (p53 y Rb respectivamente RB: Primer y prototípico gen supresor tumoral descubierto, se descubrió estudiando un tumor llamado **retinoblastoma**), encargadas de velar por el normal desarrollo del ciclo celular
 - (El retinoblastoma es un cáncer de la retina causado por una mutación en la proteína Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado RB1. Este tumor se presenta en mayor parte en niños pequeños y representa el 3% de los cánceres padecidos por menores de quince años)
- Hay que resaltar la posibilidad de que los genes supresores no presenten mutaciones, sino que resulten inactivados por una **hipermetilación del ADN**

Las alteraciones en la metilación del ADN se asocian con diferentes patologías y principalmente con el proceso de transformación celular. En este sentido, diversas evidencias han demostrado la importancia de los mecanismos epigenéticos en la regulación transcripcional de genes supresores de tumores y oncogenes. Cambios en el estado de metilación de genes que participan en la reparación del ADN, regulación del ciclo celular, crecimiento celular y adhesión célula-célula promueven junto con la inestabilidad intrínseca de la 5-mC, para incrementar la tasa de mutación, el proceso neoplásico.

P53: GUARDIÁN DEL GENOMA
El gen guardián del genoma por excelencia es el TP53

- El gen de la proteína p53 ó gen TP53 (Tumor Protein P53) localizado en el cromosoma 17 es la diana más frecuente para la alteración genética en los tumores humanos (gen TP53 y la proteína p53*)
- TP53 puede ser alterado por múltiples señales de estrés. Más del 70% de los cánceres humanos presentan alteraciones en este gen bien por mutaciones en el mismo, o por secuestro del mismo por parte de un virus.
- La pérdida homocigótica de p53 se encuentra en todos los tipos de cáncer incluyendo las 3 causas principales de muerte de cáncer (pulmón, colon, mama). La herencia de un alelo mutante predispone a los individuos a desarrollar tumores malignos ya que solo necesitan un solo golpe adicional para inactivar el segundo alelo normal

*Su nombre hace referencia a su masa molecular aparente: corre como una proteína de 53 KDa en un SDS-PAGE (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis)

ACCIÓN DEL GEN P53 GUARDIÁN DEL GENOMA

- Se requiere que los dos alelos del gen supresor presentes en las células tumorales se hallen afectados, ya que si sólo muta uno de ellos el otro seguirá codificando la proteína normal.
- se dice, por ello, que los genes supresores tienen un comportamiento recesivo en la carcinogénesis.

- La proteína p53 funciona como un guardián crítico contra la formación del cáncer, p53 actúa como un "policia molecular" que impide la propagación de células genéticamente dañadas;
- p53 se activa en aquellas circunstancias en las que se produce una lesión del ADN celular y evita la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados

PROTOCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMOR

- **ACTIVACIÓN DE LA DETECCIÓN TRANSITORIA DEL CICLO CELULAR O QUIESCENCIA, para el ciclo celular de forma temporal.** Respuesta primordial a un daño del ADN, detiene el ciclo y estimula las vías de reparación del ADN. Si la lesión no puede repararse, la células pueden entrar en senescencia inducida por p53 ó sufrir apoptosis dirigida por p53.
- **INDUCCIÓN DE UNA DETENCIÓN PERMANENTE DEL CICLO CELULAR O SENESCENCIA**
- **DESENCADENAMIENTO DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA Ó APOPTOSIS.** La apoptosis inducida por p53 de las células con daño irreversible del ADN es el mecanismo protector final contra la transformación neoplásica. Primero se estimula la vía de reparación de ADN y finalmente si el daño del ADN no se repara se acumula suficiente p53 para estimular la transcripción de los genes proapoptóticos y la célula muere.

P53 GUARDIÁN DEL GENOMA

- **C. GENES REGULADORES DE APOPTOSIS**
 - Tanto las **mutaciones de los genes que favorecen la apoptosis** (p. ej., el gen bax) como de los **genes antiapoptóticos** (p. ej., bcl-2) permiten alargar la vida de las células tumorales
- **D. GENES REPARADORES DEL ADN. INESTABILIDAD GENÉTICA**
 - Sus alteraciones, si bien no determinan por sí mismas trastornos de la proliferación celular, provocan un estado de **inestabilidad genética** que **facilita sobremanera la producción de mutaciones en otros genes.** (Ejemplo el gen hMSH2, cuya alteración se asocia con cáncer de colon)
- **Genes implicados en otros aspectos de la carcinogénesis**
 - Actualmente se conocen **genes relacionados con la angiogénesis, la invasión regional** o el **desarrollo de metástasis.**

1.2. PROGRESIÓN DEL CÁNCER

En el concepto de progresión del cáncer no sólo se incluye el propio **crecimiento tumoral**, sino también la **aparición de nuevas mutaciones en el genoma de algunas células del clon neoplásico inicial**, lo que da lugar a la aparición de diversos **subclones neoplásicos**, cada uno de ellos con **características fenotípicas específicas**, como la capacidad de **angiogénesis** (formación de nuevos vasos para procurarse suficiente aporte de nutrientes), de **invasión regional y a distancia ó metástasis**, de resistencia a la apoptosis, etc.

EL TUMOR ES EL RESULTADO POR TANTO, DE LA ACUMULACIÓN DE MUCHAS MUTACIONES

CARCINOGENESIS

a) AUTOSUFICIENCIA EN LAS SEÑALES DE CRECIMIENTO

- Las células normales requieren para su **proliferación** señales externas de «**factores de crecimiento**».
- Estos factores ejercen su acción por interacción con **receptores localizados en la membrana plasmática**, la mayor parte de los cuales poseen actividad **tirosina cinasa**; **tirosina cinasa ó tirosina Kinasa ó quinasa**, significa que en su acción fosforilan proteínas a nivel de un aminoácido **tirosina** y esas proteínas fosforiladas transmiten un mensaje al interior de la célula, traducen la señal al núcleo para la **proliferación celular**.

LA CÉLULA Y LA TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO Y DUPLICACIÓN CELULAR

Los genes que codifican estos factores de crecimiento, sus receptores celulares o proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo son los que se denominan PROTOONCOGENES que si se alteran actúan como ONCOGENES que codifican ONCOPROTEÍNAS ACTÚAN INDEPENDIENTEMENTE PRODUCIENDO LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN, AUTÓNOMAMENTE

1.3 MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS. ALTERACIONES ESENCIALES DE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA

- Para que una neoplasia aparezca y se exprese es preciso que, por acción de determinados factores, endógenos y/o exógenos,
- A. **UNA CÉLULA ADQUIERA DIVERSAS CAPACIDADES** y
- B. **ESCAPE DE LAS NEOPLASIAS AL SISTEMA INMUNE**, es decir que los mecanismos de defensa no la destruyan

Leucemia Mieloide Crónica LMC

- los pacientes (más del 90%) presentan una **alteración genética en sus células mieloides** llamada **Cromosoma Philadelphia**, es un **cromosoma 22 con una alteración genética** (por una **translocación 9,22**) con formación de unos genes de fusión (se llaman **bcr/abl**) que actúan como **oncogenes**, codifican una **proteína de transducción de señal, una enzima Proteína cinasa ó Tirosina cinasa**, que ocasiona la leucemia mieloide crónica ya que la proteína **se auto-activa** y causa la **proliferación descontrolada de las células sanguíneas**, cambia las instrucciones genéticas normales de las células

NORMAL **LMC**

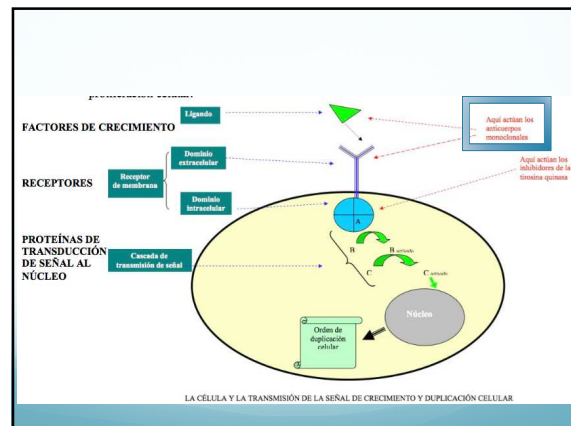
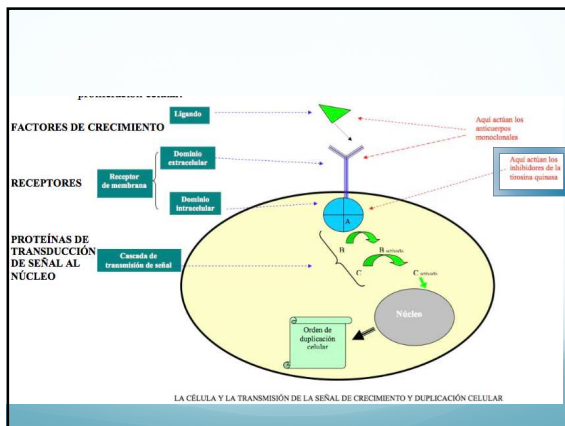
A. CAPACIDADES ADQUIRIDAS POR LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

- El análisis bioquímico, estructural y genético de un número muy elevado de neoplasias ha permitido delimitar seis características compartidas por sus células. Estas características son:
 - a) **autosuficiencia en las señales de crecimiento**;
 - b) **insensibilidad a las señales antiproliferativas**;
 - c) **evasión de los mecanismos de apoptosis**;
 - d) **potencial replicativo ilimitado**;
 - e) **capacidad angiogénica**,
 - f) **invasión tisular y metastatización**.
- La adquisición de estas seis características, no necesariamente en este orden, transforma una célula normal en neoplásica

TRATAMIENTO LMC con IMATINIB, UN INHIBIDOR DE TIROSINA-KINASA (CML Enzyme)

Gleevec: HOW IT WORKS

- El conocimiento de este **mecanismo de transformación neoplásica** ha llevado a la utilización de un **nuevo Tratamiento de LMC** basado en la **proteína cinasa como diana terapéutica: el imatinib (Gleevec)**, **inhibe la proteína, la tirosina cinasa**, creada por la anomalía cromosómica: del cromosoma Philadelphia, que ocasiona la leucemia mieloide crónica ya que causa la proliferación descontrolada de las células sanguíneas.
- Este tratamiento **ha cambiado el pronóstico de forma importante**. Las leucemias con células con cromosoma Philadelphia (CrPh) se consideran en la actualidad un paradigma de la ciencia básica aplicada al **diagnóstico y la terapia molecular**: ej. **diagnóstico por detección del gen bcr/abl con PCR en cél. mieloides**, **tratamiento con Inhibidor de Tirosina cinasa**



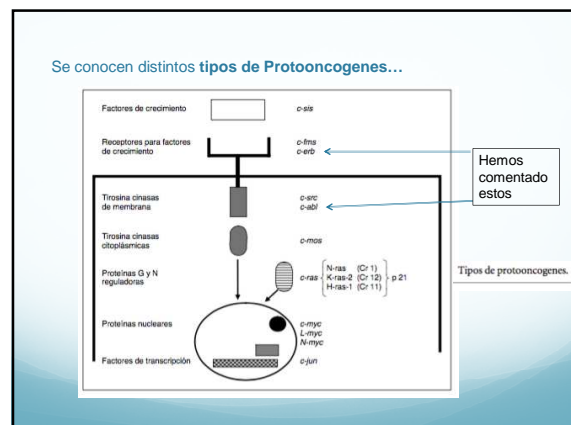
El oncogén erb ó c-erb ó HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama

- El **gen HER2** produce las proteínas HER2. Las **proteínas HER2** son **receptores** en las células mamarias (**receptor del factor de crecimiento epidérmico EGF**).
- Normalmente, los receptores HER2 ayudan a controlar la manera en que una célula mamaria sana crece, se divide y se repara a sí misma.
- Pero **EN EL 25% DE LOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA, EL GEN HER2 NO FUNCIONA CORRECTAMENTE y hace muchas copias de sí mismo** (esto se conoce como **amplificación del gen HER2**). Todos estos genes HER2 extra les indican a las células mamarias que produzcan **demasiados receptores HER2 (sobrexpresión de la proteína HER2)**. Esto hace que **las células mamarias crezcan y se dividan de manera incontrolable**

Factor de crecimiento
Receptor
Tirosina quinasa
Proliferación

NORMAL

CA MAMA aumento ó sobreexpresión de receptores



El c-erb2 ó HER2 se usa como factor pronóstico y como diana terapéutica

- Los casos de cáncer de mama de receptores HER2 positivos tienden a crecer más rápido y es más probable que se extiendan y se vuelvan a formar.
- Pero existen medicamentos específicos para los casos de cáncer de mama de receptores HER2 positivos. **Herceptin (nombre genérico: trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores HER2 de las células cancerígenas e impide que estos reciban señales de crecimiento.**
- Al bloquear estas señales, Herceptin **puede ayudar a desacelerar o incluso interrumpir el crecimiento del cáncer de mama.**

b) INSENSIBILIDAD A LAS SEÑALES ANTIPROLIFERATIVAS Ó DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO

- En los tejidos normales existen múltiples **señales** que mantienen la homeostasia celular, evitando la proliferación celular.
- Estas **señales actúan en el ciclo celular deteniéndolo** a través de dos sistemas principales:
 - la proteína del retinoblastoma (Rb) y
 - la proteína p53
- Una **alteración de las proteínas** de este sistema genera la **proliferación incontrolada de las células**. Las células cancerígenas no responden a estas proteínas

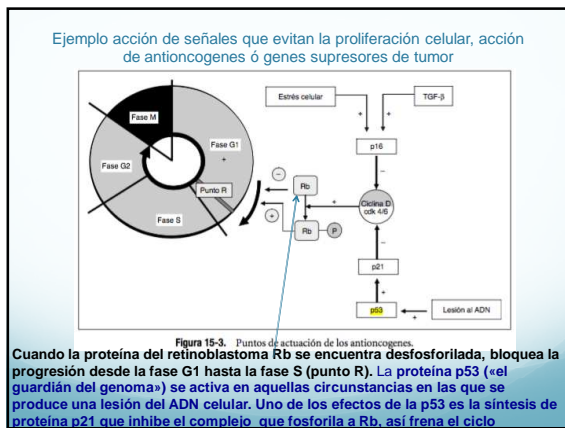
Reparación antes de división

La elevación de la concentración de p53 depende de la concentración de p53 dependiente a G1

(a)

(b)

o apoptosis



- LA MAYOR PARTE DE NEOPLASIAS (SI NO TODAS) VUELVEN A EXPRESAR LA ACTIVIDAD TELOMERASA, LO QUE CONVIERTE SU POTENCIAL REPLICATIVO EN ILIMITADO.
- Esto significa que en múltiples cánceres humanos se observa la activación de la telomerasa en las células somáticas afectadas, los telómeros no se acortan y se inhibe así la mortalidad de las mismas.

c) EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE APOPTOSIS

- Otra cualidad adquirida por las células neoplásicas es la **inhibición del proceso apoptótico**, de tal forma que las células se acumulan sin producirse la muerte celular.
- Cada tipo celular tiene su propio ciclo vital. Las células cancerosas pueden alargar este ciclo y evitar la muerte celular en el momento que le correspondiera (apoptosis) por la **activación de proteínas inhibidoras de la apoptosis**.
- Ejemplo: el de los LINFOMAS centrofoliculares en los que es habitual encontrar la translocación del gen **bcl-2** que se **sobreexpresa** y la **proteína bcl-2** ejerce efectos antiapoptóticos
- Por otro lado, la alteración de la proteína p53 (presente como hemos mencionado en muchas neoplasias humanas) conduce a una **sobreexpresión de bcl-2**, y por lo tanto, a una **inhibición de la apoptosis**

El aumento de p53 entre otras acciones, incrementa en MITOCONDRIAS la expresión de Bax y disminuye la expresión de Bcl-2, por lo que Bax se transloca a la membrana mitocondrial y promueve la liberación de citocromo c. > CASPASAS -> APOPTOSIS. SI P53 SE ALTERA OCURRE LO CONTRARIO, INHIBICIÓN DE APOPTOSIS.

El Nobel de Medicina premia a los padres de la telomerasa, la enzima de la juventud celular

- El galardón recae sobre una australiana, una estadounidense y un británico
- Sus trabajos han permitido relacionar el envejecimiento con patologías como el cáncer

Actualizado lunes 05/10/2009 12:45 (CET)

El guardián de los cromosomas

MARÍA SAINZ | MARÍA VALERIO

MADRID.- El Premio Nobel de Medicina 2009, que concede el Instituto Karolinska de Estocolmo, ha recaído este año en los descubridores de los telómeros y la enzima telomerasa. El jurado ha valorado los trabajos de Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak, en este campo cuyas implicaciones afectan tanto al proceso del envejecimiento como del cáncer.

"La enzima telomerasa es un mecanismo básico para la vida", explica María Blasco, directora de Oncología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y especialista en este mismo campo. "No hay vida sin telomerasa, porque se encarga de mantener a la célula joven. Pero al mismo tiempo, esto que no es malo por sí mismo, también le permite mantener joven a una célula mutada, como lo son las tumorales".

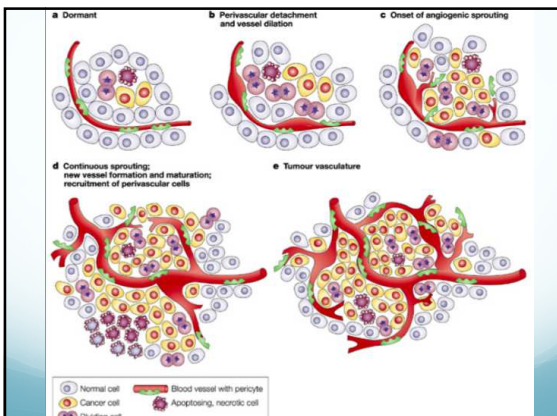
d) POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO

- Una célula normal se divide unas 60 veces, después pierde esa capacidad y entra en senescencia.
- Dentro de los factores más importantes responsables de este fenómeno esta el **acortamiento de los telómeros** en la misma, la pérdida progresiva de una parte de los telómeros en cada división celular. La **pérdida de los telómeros, por lo tanto, lleva a la limitación de la replicación celular**.
- Las **células germinales** normales y las **células embrionarias** no sufren este proceso gracias a un **complejo enzimático** denominado **telomerasa** que **repara los extremos de los cromosomas. LA TELOMERASA ESTÁ AUSENTE EN LAS CÉLULAS SOMÁTICAS** y activa en las células germinales de forma fisiológica

- Se han propuesto una serie de estrategias con el objetivo de inhibir subunidades de la telomerasa cuya eficacia deberá analizarse

e) CAPACIDAD ANGIOGÉNICA

- Para la supervivencia y el funcionamiento celular es preciso el aporte de oxígeno y de nutrientes, así como la eliminación de los productos de desecho.
- Por ello una capacidad esencial de las células neoplásicas es la capacidad de **INDUCIR FACTORES ANGIOGÉNICOS Y/O BLOQUEAR LAS SEÑALES ANTIANGIOGÉNICAS FISIOLÓGICAS**
- Los hechos fundamentales que caracterizan a la **ANGIOGÉNESIS** son:
 - a) **degradación de la membrana basal de un vaso sanguíneo preexistente, que permite la migración de células endoteliales;**
 - b) **proliferación de estas células, formando nuevos brotes vasculares, y**
 - c) **remodelación definitiva de los neovasos**
- En este proceso actúan **FACTORES PROMOTORES DE LA ANGIOGÉNESIS, sintetizados por células tumorales y otras células** (p. ej., macrófagos, células de la matriz intercelular como fibroblastos). Entre esos factores destaca el llamado **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**
- Por el contrario, **en algunas neoplasias DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE FACTORES INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS** (ej. trombospondina)

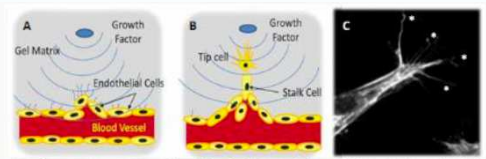
a) Dormant **b) Perivascular detachment and vessel dilation** **c) Onset of angiogenic sprouting**

d) Continuous sprouting: new vessel formation and maturation; recruitment of perivascular cells **e) Tumour vasculature**

Legend: Normal cell, Cancer cell, Dividing cell, Blood vessel with pericyte, Apoptosing, necrotic cell

e) CAPACIDAD ANGIOGÉNICA

- La angiogénesis es un fenómeno imprescindible en la proliferación tumoral que se activa y no se apaga, por lo que **permite la expansión** de las células tumorales. Esta vascularización tumoral es anómala, con vasos dilatados, porosos y conexiones caóticas



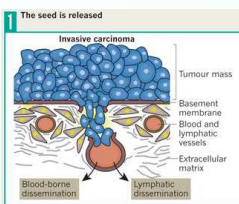
A) Las células endoteliales responden ante un factor de crecimiento (growth factor)

B) Las células endoteliales que adquieren un "fenotipo tip" se localizan en el frente del nuevo capilar, son muy polarizadas y presentan un elevado número de filopodios (Adaptado de Bircy et al.)

C) Imagen de microscopía confocal de células endoteliales "tip". MLCs (telitias con el marcador endotelial PECAM-1). Los asteriscos señalan los numerosos filopodios.

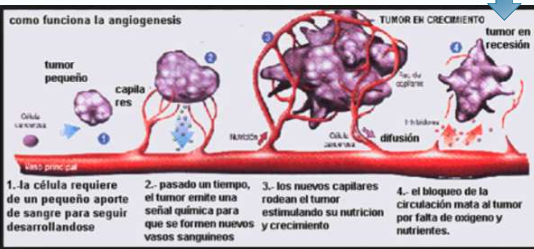
f) INVASIÓN TISULAR Y METASTATIZACIÓN

- La cirugía y la quimioterapia ó tratamiento adyuvante curan un porcentaje importante de tumores primarios, sin embargo **las metástasis, debido a su naturaleza sistémica y a la resistencia de las células diseminadas a las terapias actuales, son más difíciles de curar.**
- Más del 90% de la mortalidad del cáncer se asocia a metástasis, más que al tumor primario**
- Durante el crecimiento tumoral, antes o después, las células neoplásicas **invaden los tejidos adyacentes, rompen la membrana basal** si es un epitelio y **penetran en los vasos (linfáticos y/o sanguíneos).**



DIANA TERAPEUTICA: FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

como funciona la angiogenesis



1. la célula requiere de un pequeño aporte de sangre para seguir desarrollándose
2. pasado un tiempo, el tumor emite una señal química para que se formen nuevos vasos sanguíneos
3. los nuevos capilares rodean el tumor estimulando su nutrición y crecimiento
4. el bloqueo de la circulación mata al tumor por falta de oxígeno y nutrientes.

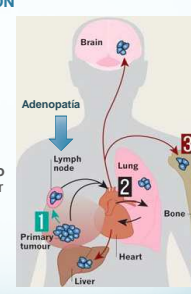
la vía de VEGF ofrece una diana antiangiogénica especialmente atractiva: el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión de las diferentes isoformas de VEGF con sus respectivos receptores,

el sorafenib (Nexavar®), un inhibidor de la tirosinasa de VEGFR

el sunitinib (Sutent®), un inhibidor de VEGFR, PDGFR que ha demostrado hasta un 40% de respuestas en el CRCC metastásico

f) INVASIÓN TISULAR Y METASTATIZACIÓN

- Desde los vasos, las células acceden a tejidos distantes donde dan lugar a metástasis.
- puede definirse **METÁSTASIS** como el **conjunto de células neoplásicas activas, procedentes de un tumor originado en un lugar diferente y sin relación espacial con aquél (implante tumoral a distancia)**
- Las metástasis tienen lugar por **vía sanguínea o linfática**; la diseminación también es posible por otras rutas, por ej. a través de las **cavidades serosas**; es menos frecuente
- Las metástasis por **vías linfáticas** asientan en **GANGLIOS PRÓXIMOS O LEJANOS**, un ganglio aumentado de tamaño se denomina **ADENOPATÍA**
- LAS HEMÁTICAS en cualquier órgano –EN BAZO O RÍÑÓN SON EXCEPCIONALES–, también próximo o alejado del tumor 1º**



- Las capacidades que deben adquirir las células para poder invadir los tejidos circundantes y ocasionar metástasis afectan a varias propiedades:

1. LA ADHESIÓN CELULAR,
2. LA PROTEÓLISIS
3. LA MIGRACIÓN CELULAR

Figura 15-4. Elementos básicos de la metastatización. 1, pérdida de la adhesión celular; 2, paso a través de la matriz.

Espas a seguir desde la invasión regional de un tumor hasta la metástasis.

3. LA MIGRACIÓN CELULAR: DISEMINACIÓN CELULAR

- Finalmente, las células tumorales acceden a los vasos y tiene lugar la **INTRAVASACIÓN**: las células tumorales entran en los vasos sanguíneos o linfáticos por los cuales se distribuyen. Deben sobrevivir en el torrente circulatorio donde se comportan como **células tumorales circulantes (CTCs Circulating Tumour Cells)**.
- Sólo una pequeña parte de las células liberadas a la circulación consigue llegar a otros tejidos para desarrollar metástasis, dado que son especialmente sensibles al ataque por el sistema inmune

Nature Reviews Cancer

1. LA ADHESIÓN CELULAR: PÉRDIDA DE ADHESIÓN Ó ADHERENCIA

- Las células para invadir tejidos y extenderse han de desprenderse unas de otras. Esto se ve favorecido por la pérdida de expresión de **cadherina**, una proteína que mantiene la unión intercelular.
- En un gran número de tumores se altera la expresión de:
 - moléculas relacionadas con la adhesión intercelular cadherinas y cateninas**; las **cadherinas son proteínas responsables de la unión entre las células de un mismo tejido** (el extremo citoplasmático de las cadherinas está unido a β -catenina y ésta, a través de la α -catenina, al citoesqueleto)
 - moléculas relacionadas con la unión de las células a la matriz extracelular como integrinas.**

- Para poder invadir los tejidos a distancia, las células han de abandonar el torrente circulatorio, para lo cual cuentan con dos procesos distintos:
 - Las células pueden formar microcolonias dentro del vaso, hasta producir la rotura del mismo y así, una vez roto invadir el tejido adyacente.
 - ó salir directamente del vaso, por extravasación e implantarse en el tejido diana.

2. LA PROTEÓLISIS: PASO A TRAVÉS DE LA MEC

- La progresión de las células a través del tejido conjuntivo depende de la **expresión de enzimas proteolíticas por las células tumorales** (Los principales sistemas proteolíticos relacionados con la invasión tumoral y la metastatización son el **activador plasmático del plasminógeno** y varios tipos de **metaloproteasas de la matriz ó MMP**).
- Las **células tumorales** y las **células del tejido conjuntivo**, una vez han sido estimuladas por aquéllas, secretan **metaloproteasas ó metaloproteinasas degradantes de la matriz intercelular** (son enzimas proteolíticas dependientes de cinc)

la sobreexpresión de metaloproteinasas en estroma tumoral se asocia a un peor pronóstico en una variedad de tumores, entre ellos el cáncer esofágico, el CCR y los sarcomas. Estos hallazgos han llevado al desarrollo de **INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS**. El más estudiado, el **marimastat**, péptido que produce un 50% de inhibición enzimática de la mayoría de las MMP, pueden tener una mayor utilidad en el cáncer precoz, donde la carga tumoral es mínima.

La localización de las metástasis de un determinado tumor depende de varios factores:

- a) **anatómicos** (p. ej., metástasis hepáticas en los tumores de colon);
- b) **fisiológicos** (p. ej., flujo de sangre que recibe un determinado órgano);
- c) **número de células liberadas por el tumor, y**
- d) **tropismo de las células tumorales por el órgano metastatizado,**
- El tropismo de las células tumorales por el órgano en el que metastatizan es el factor más importante de todos** (intervención de factores quimiotácticos, moléculas de adhesión ó factores de crecimiento específicos para un tipo tumoral concreto);

localización de las metástasis

- se han encontrado algunos elementos que explican la selectividad concreta.
- Así, por ej.
 - la expresión de determinadas integrinas y el predominio de laminina o fibronectina en los tejidos pulmonar o hepático, respectivamente, explican la mayor frecuencia de metástasis pulmonares en los carcinomas y hepáticas en los linfomas.
 - Por otro lado, la expresión de quimiocinas concretas (CXCL12) y receptores específicos (CXCR4) explica la frecuencia de metástasis de neoplasias de mama en el hueso y su ausencia en el riñón.

RESUMEN CAPACIDADES ADQUIRIDAS POR LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

- Por tanto la adquisición del FENOTIPO MALIGNO se manifiesta como consecuencia de **6 alteraciones de la fisiología celular reguladas todas ellas por una serie de moléculas clave y susceptibles de ser dianas terapéuticas:**
 - a) proliferación celular autónoma;
 - b) insensibilidad a señales antiproliferativas;
 - c) evasión de la apoptosis (muerte celular programada);
 - d) capacidad de división celular indefinida (inmortalidad replicativa);
 - e) potenciación de la angiogénesis, y
 - f) capacidad de invasión y metástasis.
- Para que se produzca un cáncer, deben estar activadas varias de estas alteraciones, aunque su orden de aparición y su número total varíen en los distintos tipos de tumores. A partir del conocimiento de estas alteraciones necesarias y de sus mecanismos de regulación, se ha ido desarrollando una serie de tratamientos o estrategias anticancerosas

localización de las metástasis

- Las zonas de más frecuente localización son pulmón, hueso, hígado y cerebro

1 Primary tumour

2 The seed enters the bloodstream and becomes a circulating tumour cell

3 The seed is planted: the most common sites are the bones, lungs, liver and brain

4 Cell death or Dormant solitary cell or Dormant micrometastasis or Growing micrometastasis

6 alteraciones de la fisiología celular reguladas todas ellas por una serie de moléculas clave y susceptibles de ser dianas terapéuticas

- Insensibilidad a señales antiproliferativas: Erlotinib, Trastuzumab, Tipifarnib
- Proliferación celular autónoma: Gefitinib
- Evasión de la apoptosis: Agonistas TRAIL
- Capacidad de inmortalidad replicativa: Inhibidores de la telomerasa
- Potenciación de la angiogénesis: Bevacizumab, Sunitinib
- Invasión tisular y metástasis: Marimastat

Med Clin (Barc). 2007;129:114

Metástasis

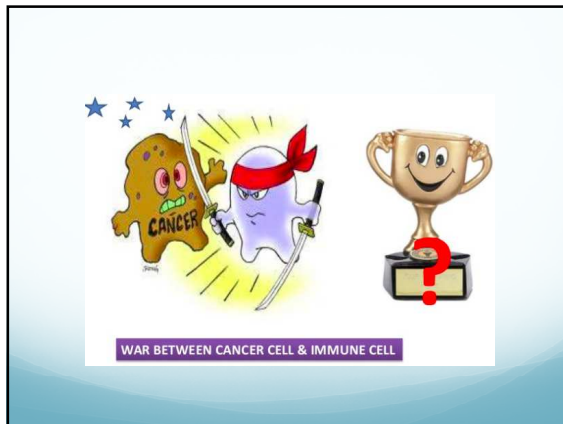
invasive carcinoma, detachment, in situ carcinoma, normal epithelium, basement membrane, basement membrane degradation, invasion, collagen fibres, migration, intravasation, dormant metastases, no proliferation, extravasation, circulation, proliferation, angiogenesis, microenvironment activation, growing metastases

MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS B. ESCAPE DE LAS NEOPLASIAS AL SISTEMA INMUNE

- Los datos clínicos indican que las células tumorales escapan a la defensa inmune, ya que finalmente se desarrolla la neoplasia..

EVASION OF IMMUNE RESPONSE BY TUMOR (TUMOR ESCAPE)

ALERT!



ESCAPE DE LAS NEOPLASIAS AL SISTEMA INMUNE

Los mecanismos por los que las células neoplásicas evitan la destrucción por las células inmunológicas son de varios tipos:

- **ESCALA CAPACIDAD ANTIGÉNICA CON LA SELECCIÓN DE SUBCLONES CELULARES NEOPLÁSICOS MENOS INMUNÓGENOS**
- Tener en cuenta que las células tumorales expresan **Antígenos de Tumor (Tumor Antigens TA)**:
 - Ag específicos de Tumor (TSTA Tumor-specific antigens) solo presentes en células tumorales y
 - Ag asociados a Tumor (TATA Tumor-associated antigens) no específicos, también en células normales, pero sobrepresados

Altered self-peptide

Mutation generates new peptide in class I MHC molecule (TSTA)

Overexpression of normal protein (TATA)

MODULATION OF TUMOR ANTIGEN

ESCAPE DE LAS NEOPLASIAS AL SISTEMA INMUNE

- El principal mecanismo de defensa frente a los tumores es la respuesta inmune
 - **INESPECÍFICA**, sobre todo **células natural killer NK** y
 - **ESPECÍFICA**, fundamentalmente **linfocitos T citotóxicos, Tc ó CTL**

Natural killer atacando célula tumoral. MEV aumentada 20.000 x

(b) Micrografía a través de un MES de una Célula T_c matando a una célula cancerosa (2100x).

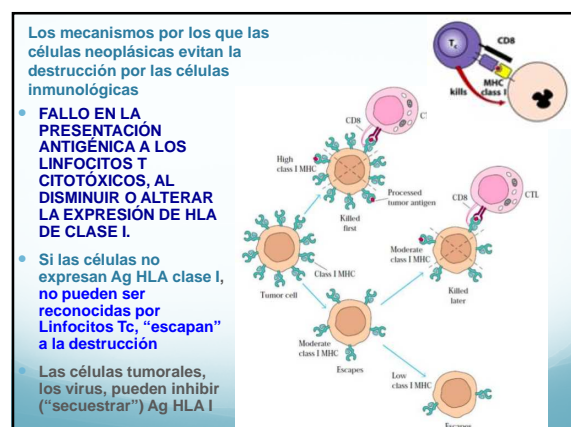
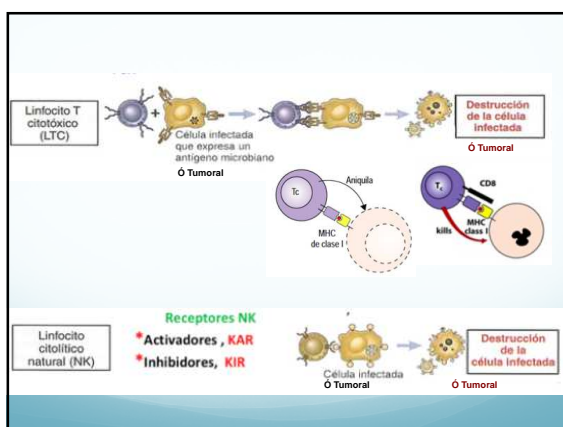
ESCAPE DE LAS NEOPLASIAS AL SISTEMA INMUNE

- **ENMASCARAMIENTO ANTIGÉNICO AL QUEDAR OCULTO POR MUCINAS CELULARES**

Antigen masking
Coating antigen with glycocalyx or fibrin

↓
Sialic acid

Tumor cells produce more glycocalyx (surfce carbohydrate)



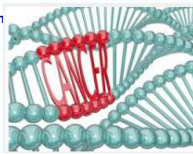
- **SECRECIÓN DE SUSTANCIAS INMUNOSUPRESORAS Ó BLOQUEO QUÍMICO DE LA RESPUESTA INMUNE** por sustancias liberadas por el tumor (p. ej., α -fetoproteína).
- Expresión de ligando de un Receptor vía externa de apoptosis (la molécula Fas), que **PROMUEVE LA APOPTOSIS DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS**.

CARCINÓGENOS FÍSICOS

- Los más destacados son las **radiaciones ionizantes**, cuya acción está bien documentada en la producción de Hemopatías malignas y otros Tumores
- La **radiación ultravioleta**, relacionada con el desarrollo con elevada frecuencia de neoplasias cutáneas (tanto epiteliales como melanomas)
- La **irritación mecánica continuada**, ejemplo de neoplasias producidas por irritación continuada son los colangiocarcinomas (carcinomas de vías biliares) secundarios a litiasis biliar (cálculos en las vías biliares).

2. FACTORES ETIOLÓGICOS. AGENTES CARCINÓGENOS

- La causa de un cáncer parece ser **multifactorial** con participación de **más de un agente cancerígeno y en ciertos casos, de una predisposición hereditaria**
- En el desarrollo de una neoplasia pueden intervenir:
 - **FACTORES EXÓGENOS Ó AGENTES CARCINÓGENOS**
 - **FACTORES ENDÓGENOS Ó FACTORES HEREDITARIOS**
- Los agentes desencadenantes de cáncer pueden ser múltiples y diferentes, pero todos ellos van a actuar sobre **la misma diana: el ADN**. Así, **todos los cánceres tienen como mecanismo de producción un daño molecular en el ADN**.
- En cada tipo de neoplasia no es correcto hablar de una causa concreta sino de **varios factores**, factores exógenos que, en combinación variable con factores endógenos, desencadenan de forma secuencial la transformación neoplásica.



CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Varios tipos de sustancias químicas intervienen en la transformación neoplásica.

- Los carcinógenos pueden actuar **como iniciadores de la transformación** ya que actúan de forma **directa o a través de sus metabolitos**.
- generando en ambos casos **radicales libres de oxígeno**, que **lesionan diversas moléculas celulares, entre ellas el ADN**.
- Por ejemplo,
 - **los hidrocarburos aromáticos policíclicos** (presentes en el humo producido por la combustión del tabaco),
 - **las nitrosaminas (utilizadas como conservantes)**,
 - **el asbesto (amianto)** y
 - **ciertos fármacos antineoplásicos** que pueden ser responsables de la aparición de una segunda neoplasia.
- También el benceno, usado en algunas industrias etc.

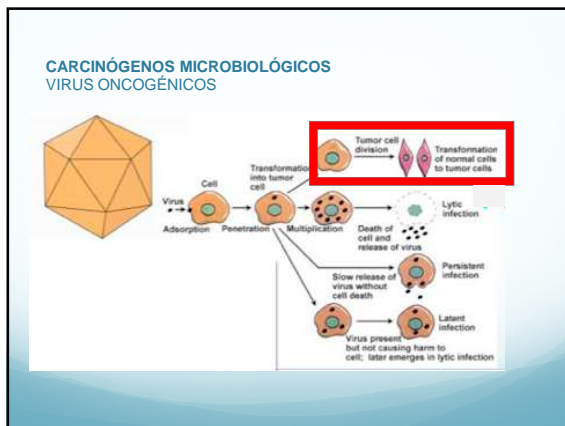
FACTORES EXÓGENOS Ó AGENTES CARCINÓGENOS.

- **Agente carcinógeno es aquel capaz de inducir una neoplasia maligna.**
- Los carcinógenos propician una **mayor susceptibilidad para el desarrollo de mutaciones** causantes de la transformación neoplásica, e incluso **pueden provocar por sí mismos la lesión del ADN**.
- **Todos los tipos de causas exógenas son capaces de inducir una transformación neoplásica**: agentes físicos, sustancias químicas o agentes biológicos como microorganismos.

CARCINÓGENOS MICROBIOLÓGICOS

- **Los más frecuentes agentes biológicos con acción oncogénica son los virus**; determinados virus, tanto de tipo **ADN** como **ARN**, están implicados en la carcinogénesis humana; por ejemplo,
 - **VPH ó virus del papiloma humano** se relaciona con el cáncer de cuello uterino,
 - **Virus de las hepatitis B y C** con el carcinoma hepatocelular. (Virus Hepatitis C inactiva un gen supresor de Tumor)
 - **Virus de Epstein Barr** con Linfoma y Carcinoma nasofaríngeo.
- **Los mecanismos de carcinogénesis** varían dependiendo del virus; éste puede integrarse en el genoma de la célula infectada, modificándolo, pueden:
 - **actuar como oncogen** (se denominan oncogenes virales ó v-onco) **capaz de producir por sí mismo proteínas favorecedoras de la transformación neoplásica**.
 - **activando protooncogenes** (oncogenes celulares ó c-onco)
 - **También los virus pueden inactivar genes ó proteínas supresoras de tumor como p53**.





- ### CÁNCERES INFECCIOSOS ACEPTADOS
- Cáncer cervical
 - Cáncer de cabeza y cuello
 - Cáncer de estómago
 - Cáncer de hígado
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma de Burkitt
 - Linfomas no-Hodgkin
 - Cáncer de nasofaringe
 - Leucemia de células T en adultos
- ### CÁNCERES INFECCIOSOS SOSPECHADOS
- Leucemia linfoblástica aguda
 - Cáncer de pecho
 - Cáncer de próstata
 - Cáncer de piel
 - Cáncer de colon
 - Linfoma
 - Cáncer de cerebro
 - Cáncer de pulmón

VIRUS ONCOGÉNICOS

Linfocitos T humanos con infección por el HTLV-1 (virus de ARN, Familia Retroviridae). El virus es ese cúmulo grande en la esquina. © Deutscher Kunstverlag

Viriones de hepatitis B: 2 núcleos (cores) expuestos (indicados mediante flechas)

- Virus ADN**
 - PAPILOMAVIRUS: VPH ó Virus Papiloma Humano (Neoplasias genitales)
 - POLIOHAVIRUS: Virus BK (infecciones en Trasplantados Inmunodeprimidos) y JC (leucoencefalopatia multifocal progresiva en pacientes SIDA)
 - (ADENOVIRUS EN ANIMALES)
 - HERPESVIRUS: VEB ó Virus Epstein Barr (Linfoma de Burkitt; Carcinoma nasofaríngeo; Linfoma de Hodgkin; Linfoma de células T en Inmunodeprimidos), CTV ó Citomegalovirus, VHH ó Virus Herpético Humano tipo 8 (Sarcoma de Kaposi)
 - HEPADNAVIRIDAE: VHB ó Virus de Hepatitis B
- Virus ARN**
 - VHC ó Virus Hepatitis C (inactiva un gen supresor de Tumor)
 - RETROVIRUS: HTLV-1 Y HTLV-2 causan Leucemias y Linfomas;

- ### FACTORES ENDÓGENOS
- El hecho de que el cáncer se considere una **enfermedad genética no implica que sea hereditaria**, y de hecho **sólo en un pequeño porcentaje de los tumores existe esta relación**.
 - Las **mutaciones que ocasionan la carcinogénesis** pueden encontrarse en:
 - Células somáticas:** mutación adquirida, por lo que termina y desaparece con la muerte del individuo
 - Células germinales:** la mutación no acaba con el individuo, puede ser transmitida a su descendencia. Los **cánceres hereditarios son muy escasos (5- 10%)**

CARCINÓGENOS MICROBIOLÓGICOS

Respecto a otros agentes infecciosos:

- Entre las bacterias, la infección crónica por **Helicobacter pylori se asocia con linfoma gástrico**, porque sus antígenos producen una estimulación persistente de las células linfoides.,
- Hongos** ej. Aspergillus mediante la producción de **aflatoxinas** y
- Helmintos**, por irritación continuada de epitelios.

Bacterias (<i>Helicobacter pylori</i>)	Linfomas gástricos (MALT)
Virus	
Virus de Epstein-Barr	Linfomas, Carcinoma nasofaríngeo
Herpes tipo 8	Sarcoma de Kaposi
Papiloma humano	Carcinoma genital
Hepatotropos (B y C)	Hepatocarcinoma
HTLV-I	Leucemia-Linfoma T del adulto
Hongos (<i>Aspergillus</i> spp.)	Hepatocarcinoma
Parásitos	
<i>Clonorchis sinensis</i>	Colangiocarcinoma
<i>Schistosoma haematobium</i>	Carcinoma de vejiga

Agentes carcinógenos biológicos

- ### FACTORES ENDÓGENOS
- La **herencia interviene en la carcinogénesis cuando las células germinales de los progenitores presentan mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer**,
 - pero para que surja el tumor es **necesario que se produzcan además lesiones en las células somáticas del individuo**.
 - Es decir, **lo que se hereda realmente es una predisposición**.
 - Si la **célula germinal portara una mutación en un protooncogén, el feto no sería viable**, debido a la alteración dominante del crecimiento celular.
 - Por eso, **las mutaciones que tienen trascendencia son las que se producen en los otros genes como los supresores de tumores y reparadores de ADN**
 - En la actualidad, los factores hereditarios que intervienen en la aparición de una neoplasia pueden clasificarse en dos grupos:
 - NEOPLASIAS CON ELEVADO COMPONENTE HEREDITARIO Y
 - ESTADOS PRENEOPLÁSICOS

NEOPLASIAS CON ELEVADO COMPONENTE HEREDITARIO

- **El retinoblastoma**, tumor que puede aparecer de forma esporádica o familiar.

Es un tumor de los conos de la retina, poco diferenciado, que se presenta en niños entre los primeros años de vida.



La forma familiar es un 40%, uni ó bilateral, a edad más temprana y se relaciona con otros tumores

Se debe a defectos en un solo gen = gen del retinoblastoma RB codifica una fosfoproteína reguladora del ciclo celular = RB1 gen supresor tumoral

SIGNOS DE ALARMA DE UN POSIBLE RETINOBLASTOMA	
	PUPILA BLANCA
	DESVIACIÓN DEL OJO
	INFLAMACIÓN DE PÁRPADOS
	OJO MÁS GRANDE

DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER

Nacen en España las primeras niñas libres del gen del cáncer de mama



- 04/02/2016 Claudia y Andrea fotografiadas por su padre
- Su tatarabuela, su bisabuela y su abuela antes que ellas murieron de cáncer de mama. Su madre también es portadora de una mutación en el gen BRCA, pero se negaba a seguir transmitiendo esa herencia genética.

"Cuando mi madre fue diagnosticada por segunda vez (en el primer tumor tenía sólo 30 años), el oncólogo nos sugirió hacer un estudio genético

El estudio indicó que ella también era portadora de una mutación en el gen BRCA2, una anomalía implicada en un 5-10% de los tumores de mama, pero que también eleva el riesgo de cáncer de ovario.


Decidió someterse a un diagnóstico genético preimplantacional. Que permite seleccionar los embriones que no son portadores de la mutación del cáncer.

NEOPLASIAS CON ELEVADO COMPONENTE HEREDITARIO

- **El Cáncer de mama y ovario hereditario ó Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario** (HBOC en inglés)
- **Por mutación en los genes BRCA-1 y BRCA-2** ó Breast cancer 1 y 2 que **son genes supresores de tumores**, habitualmente tienen la función de controlar el crecimiento y la muerte de las células. También son importantes para reparar el ADN.
- **Se hereda una copia del gen mutado lo que aumenta el riesgo de cáncer y debe producirse otra mutación en la otra copia del gen por causas posiblemente ambientales físicas, químicas, biológicas ó posibles errores en la replicación celular.**

Carcinomas Colorectales Hereditarios

- Los tipos de neoplasias en general que tienen un factor hereditario mayor son:
 - **CÁNCER DE MAMA,**
 - **EL DE OVARIO Y**
 - **EL DE COLON.**
- No obstante, **los casos de tipo hereditario ó familiar son un 5 a 10% de todos los casos que se diagnostican.**
- **Por ej.** Cinco de cada 100 personas con cáncer de colon tienen una forma hereditaria, lo que significa que la enfermedad se transmite de generación en generación. El **cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC ó Síndrome de Lynch)** es responsable del 3 al 5% de todos los cánceres de colon y recto. Es causado por la mutación (alteración) de genes que participan en la reparación del ADN.
- En caso de **antecedentes familiares**, se **recomienda la realización de pruebas de diagnóstico con mayor frecuencia.**



- **Poliposis Adenomatosa Familiar**
 - Gen APC
- **Cáncer Colorectal Hereditario sin Poliposis**
 - MMR genes: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1, hPMS2

Síndrome hereditario de cáncer mama y ovario: BRCA1 Y BRCA2

distingue por las siguientes características familiares:

- Inicio temprano de cáncer de mama (con frecuencia antes de los 50 años).
- Antecedentes familiares de cáncer de ovario y de mama
- Mayor probabilidad de cánceres bilaterales (cáncer que se desarrolla en ambas mamas ó en ambos ovarios, en forma separada) o una persona con cáncer de mama y de ovario.



"My doctors estimated that I had an 87% risk of breast cancer and a 50% risk of ovarian cancer."

"I made a decision to have a preventive double mastectomy."

"...tell other women that the decision to have a mastectomy was not easy. But it is one I am very happy that I made."

ESTADOS PRENEOPLÁSICOS

- **La poliposis adenomatosa familiar del colon** (mutación en el gen APC) ó
- **Síndromes de inmunodeficiencia** que se asocian con una alta incidencia de neoplasias linforreticulares que se atribuye a la disminución de la vigilancia inmunológica.



POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Es una enfermedad genética que se caracteriza por la aparición de **cáncer colorrectal**. Las personas que padecen la forma "clásica" de esta patología desarrollan **múltiples pólipos benignos en el colon y recto en la adolescencia: pueden llegar a tener más de 100 o 1.000 pólipos**. Salvo que se haga el diagnóstico y se tome una conducta quirúrgica con este órgano (extirpar el colon), **estos pólipos se malignizan con los años, produciendo cáncer colorrectal.**

Algunos síndromes hereditarios de cáncer más comunes para los que se dispone de pruebas genéticas; incluye también el gen o genes mutados en cada síndrome, así como los tipos de cáncer asociados con más frecuencia con estos síndromes.

- Síndrome hereditario de cáncer de seno y de cáncer de ovario Genes: *BRCA1*, *BRCA2*. Tipos relacionados de cáncer: cáncer de seno en mujeres, cáncer de ovarios y otros cánceres, incluso de próstata, de páncreas y de seno en hombres
- Síndrome de Li-Fraumeni Gen: *TP53* Tipos relacionados de cáncer: cáncer de seno, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma (cáncer de hueso) leucemia, tumores cerebrales, carcinoma corticoadrenal (cáncer de glándulas suprarrenales) y otros cánceres
- Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) Genes: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* Tipos relacionados de cáncer: cáncer de colon y recto, de endometrio, ovarios, pelvis renal, páncreas, intestino delgado, hígado y vías biliares, de estómago, de cerebro y de seno
- Poliposis adenomatosa familiar Gen: *APC* Tipos relacionados de cáncer: cáncer colorrectal, pólipos múltiples no cancerosos de colon, y tumores tanto benignos (no cancerosos) como cancerosos de intestino delgado, de cerebro, estómago, hueso, de piel y de otros tejidos
- Retinoblastoma Gen: *RB1* Tipos relacionados de cáncer: cáncer de ojo (cáncer de retina), pinealoma (cáncer de glándula pineal), osteosarcoma, melanoma y sarcoma de tejido blando

Dieta y estilo de vida: una DIETA con presencia de **sustancias protectoras, como los retinoides antioxidantes (y otros antioxidantes)** disminuiría la incidencia de cáncer. (Vit A retinol y provit A carotenos en vegetales)

Y menor exposición a carcinógenos

Los antioxidantes son sustancias que en su estructura molecular poseen muchos electrones. La labor de los antioxidantes es donar a los radicales libres los electrones convertidos de nuevo en moléculas que le hacen falta para de oxígeno estables, beneficiosas para la vida de la célula

RL es una especie química caracterizada por poseer uno o más electrones desapareados.

TEST DE CÁNCER HEREDITARIO MyRisk, nuevo paradigma en el diagnóstico genético del cáncer hereditario

- Panel multigénico que permite analizar simultáneamente los genes implicados en los tumores de mama, colorrectal, ovario, endometrio, páncreas, próstata, gástrico y melanoma.
- La **técnica de secuenciación** aplicada es "NGS"(Next Generation Sequencing) y permite
 - por un lado aumentar la sensibilidad de los tests convencionales, puesto que **se analizan 25 genes distintos a la vez**, y
 - por el otro **disminuir el tiempo de espera a unas pocas semanas**, en contraste a los años que requiere el estudio individualizado de cada gen.

La Rueda Antioxidante de los Alimentos

Los antioxidantes son un conjunto heterogéneo de sustancias formado por vitaminas, minerales, pigmentos naturales y otros compuestos vegetales y enzimas, que bloquean el efecto dañino de los radicales libres. El término antioxidante significa que impide la oxidación perjudicial de otras sustancias químicas, ocasionada en las reacciones metabólicas o producido por los factores exógenos como las radiaciones ionizantes.

OTROS FACTORES

- En tejidos con un alto grado de recambio celular**, como el epitelio intestinal, o en determinadas lesiones anatomopatológicas con aumento de la proliferación celular (por ej. cirrosis hepática) es **más probable la aparición de mutaciones**, ya sean espontáneas o por acción de carcinógenos.
- La **edad avanzada** también es un factor de riesgo para **acumular lesiones genéticas**.
 - Por ej. En la población general que no posea patología genética, aproximadamente el 50% de las personas de 70 años van a desarrollar un tumor colorrectal (pólipo), y el 10% de ellas van a desarrollar un cáncer colorrectal.

Esquema general de la oncogénesis.

CIRUGÍA PREVENTIVA

ESTAS SON LAS ANGELINA JOLIE ESPAÑOLAS

Como ella, han renunciado al pecho y los ovarios para vencer al cáncer

Pilar Gil Villar - 24/03/2015



Hermanas Toledano

35 años. Estas gemelas de Móstoles vieron morir de cáncer a su madre y a su tía materna. Ambas son portadoras de una mutación en el gen BRCA2 y ya han sufrido un carcinoma en un pecho. Rosa (de perfil) está casada y tiene dos hijos. Gema (de frente) es soltera, sin hijos.

Rosa: *"El día que sali de la operación y me lo habían quitado todo, dije: he vuelto a vivir. Con esto ves lo bonita que es la vida"*

Gema: *"A mí no me importa el pecho. Yo lo que quiero es vivir. Estoy deseando volver al trabajo y seguir como antes"*