



Módulo 2

GENÉTICA Y CÁNCER

Enfoque biomédico del cáncer

Maestría en Psico Oncología

Dr. Israel Destruge Molina
Oncólogo Clínico PUCE

CARCINOGENÉISIS

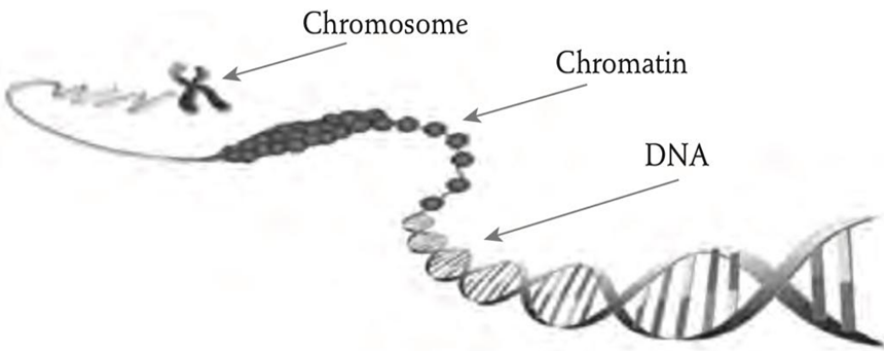


Figura 1. ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN en el núcleo de la célula está compactado de forma muy ordenada con una clase de proteínas estructurales llamadas histonas. (Adaptado de Widom J et al¹)

- Es el proceso mediante el cual CÉLULAS NORMALES SE TRANSFORMAN EN CÉLULAS MALIGNAS.
- Nuestro organismo tiene > 100 billones de células diferenciadas que cumplen funciones específicas.
- Sufren divisiones celulares controladas por un sistema estimulador y otro inhibitorio, comandados por 23 cromosomas heredados de la madre y 23 del padre.
- Cada célula dentro de sus 46 cromosomas alberga entre 30 a 40 mil genes.

Vincent T. DeVita, Steven A. Rosenberg, & Theodore S. Lawrence. (2020). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Wolters Kluwer Health.

Rivera S. et al. (2017). Oncología General Para profesionales de Salud de Primer Contacto. SMEO.

SMEO disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgicfindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.smeo.org.mx%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F11%2FLibro_Oncologia_Basica_SMEO_.pdf&clen=5896001&chunk=true

CICLO CELULAR:

La duplicación celular es llevada a cabo mediante el ciclo celular, que consta de las siguientes fase:

Fase G0: la célula se encuentra en estado quiescente.

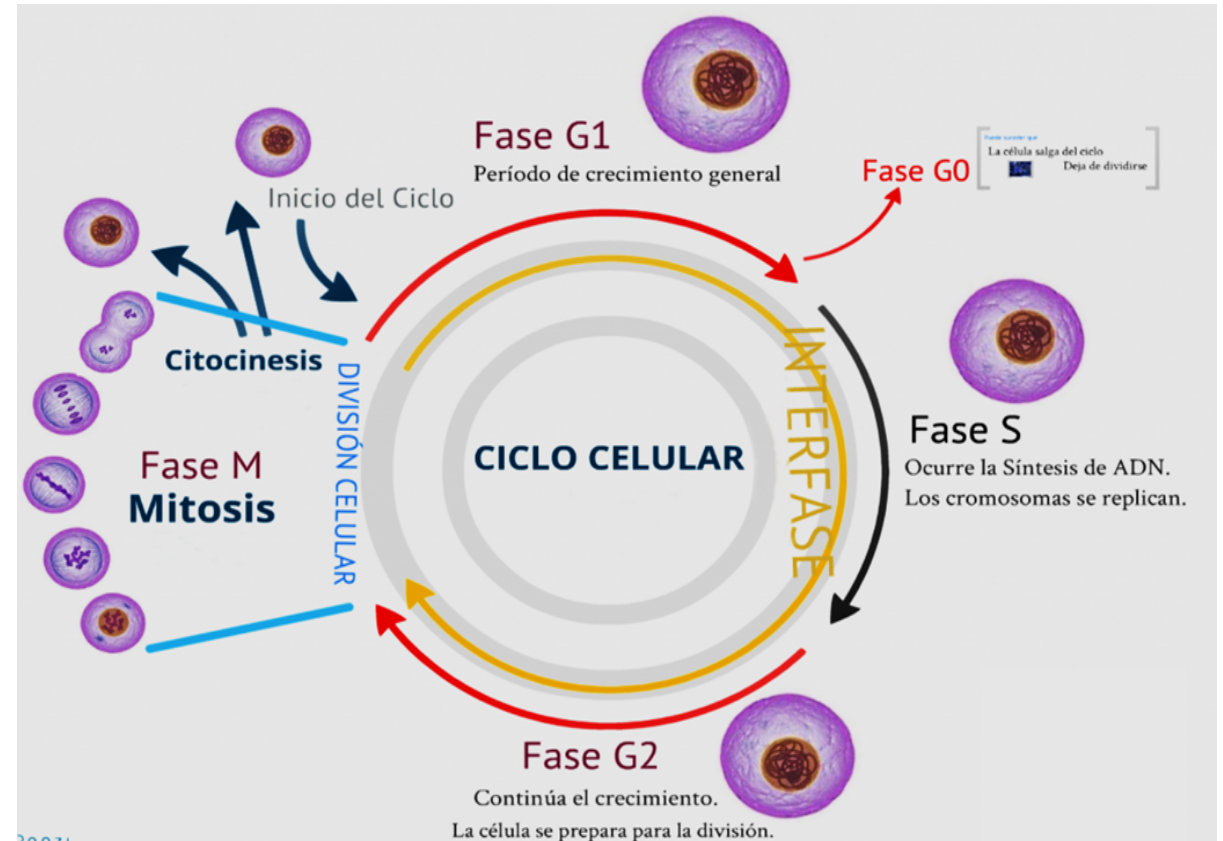
Fase G1: síntesis de proteínas y de ARN.

Fase S: se produce la replicación o síntesis del ADN, como resultado cada cromosoma se duplica

Fase G2: Transcripción y traducción proteínas para mitosis.

Fase M: Mitosis (la célula madre da origen a dos células hijas)

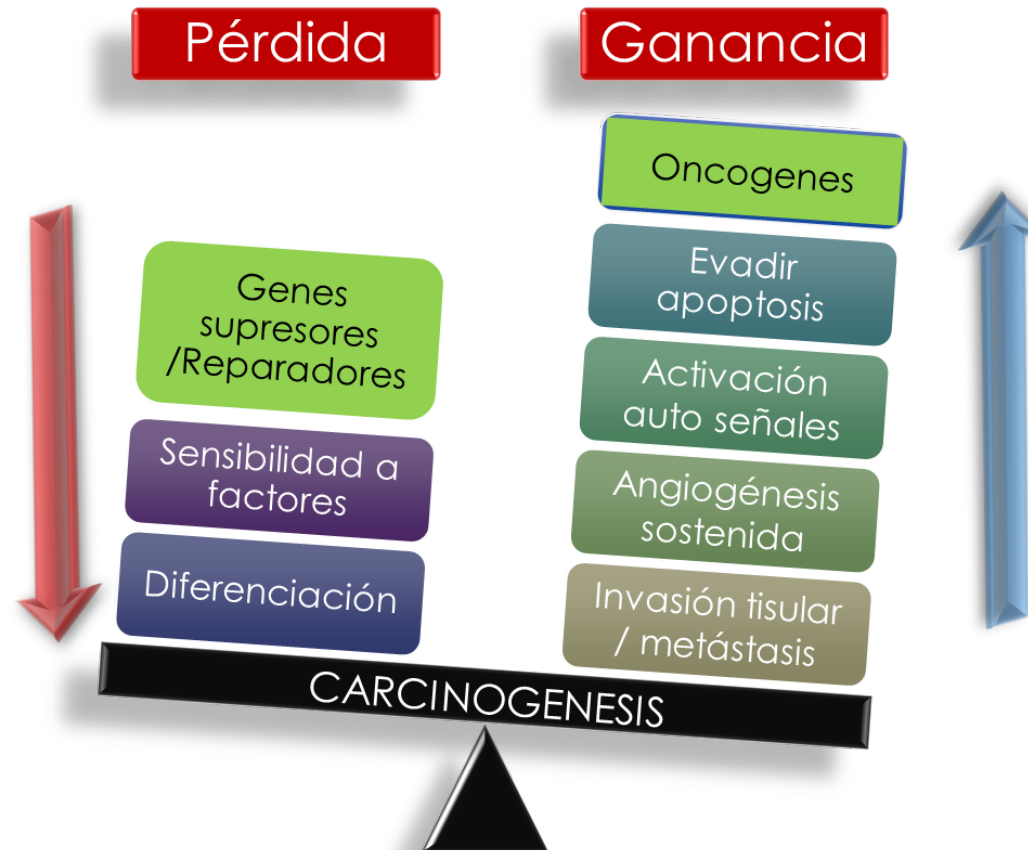
La pérdida de los puntos de control del ciclo celular conlleva al desarrollo de cáncer.



GENES SUPRESORES DE TUMORES Y ONCOGENES

- Se conocen algo más de 60 proto-oncogenes y 20 genes supresores.
- PROTO-ONCOGENES: estimulan normalmente la división celular, De ellos depende el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y la reposición de las células, que normalmente envejecen y mueren.
 - Induce proliferación celular continua.
 - Rescata células de la senescencia y apoptosis.
- GENES SUPRESORES DE TUMORES: son los encargados de contrarrestar a los anteriormente descritos, Induciendo a la apoptosis o “muerte celular programada.
- Vigilantes: Inhibe la proliferación celular o promueve la apoptosis

Perdida de equilibrio da origen a tumores



Perdida de equilibrio da origen a tumores

Genes supresores	
APC	Colo recto
BRCA 1, 2	Mama, Ovario
DCC	Colo recto
DPC4	Páncreas
INK4A	Diversos
INK4B	Pulmón, células no pequeñas
MCC	Colon
MLH1	Colon hereditario
NF1	Neurofibromatosis 1
P53	Diversos
RB	Retinoblastoma, sarcoma
WT1	Wilms

Oncogenes	
Abl	Cinasa de tirosina
erbA	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
erbB	Receptor con actividad tirocina cinasa
Ets	Factor de transcripción
Fos	Factor de transcripción
Jun	Factor de transcripción
Myc	Factor de transcripción
Raf	Cinasa treonina cinasa
Ha-ras	Proteína G pequeña
Ki-ras	Proteína G pequeña
Sis	Factor crecimiento

Primer Anti oncogén descrito es el **RB (Retinoblastoma)**, la proteína mutada de este gen se relaciona a Ca. Mama, hueso, pulmón y vejiga.

p53

Se llama GUARDIAN DEL GENOMA, la proteína mutada de este gen se ha encontrado en > 50% de las neoplasias.

- Hace que el ciclo celular se detenga en la fase G1 o induciendo la muerte celular apoptótica por daños en el DNA
- La pérdida de la función p53 puede originar una progresión indebida del ciclo celular aunque la célula haya sufrido daños en el DNA



En la Carcinogénesis influyen Factores Endógenos y Exógenos

Factores Endógenos

- **Mutaciones:** cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos.
- **Translocaciones:** por traslado de un sector cromosómico a otro cromosoma.
- **Delecciones:** pérdida de algunos segmentos de un cromosoma.

Factores Exógenos

- **Agentes Químicos:** Hidrocarburos aromáticos poli cíclicos-Ca. Gastrointestinal
- **Radiación Ultravioleta:** Cáncer de piel de tipo Melanoma y no melanoma; Radiación Ionizante: accidente de Chernóbil: Neoplasias hematológicas, Gliomas, Tiroides.
- Virus, Hongos (aflatoxinas- Hepatocarcinoma), bacterias y parásitos.

Mutación

Definición

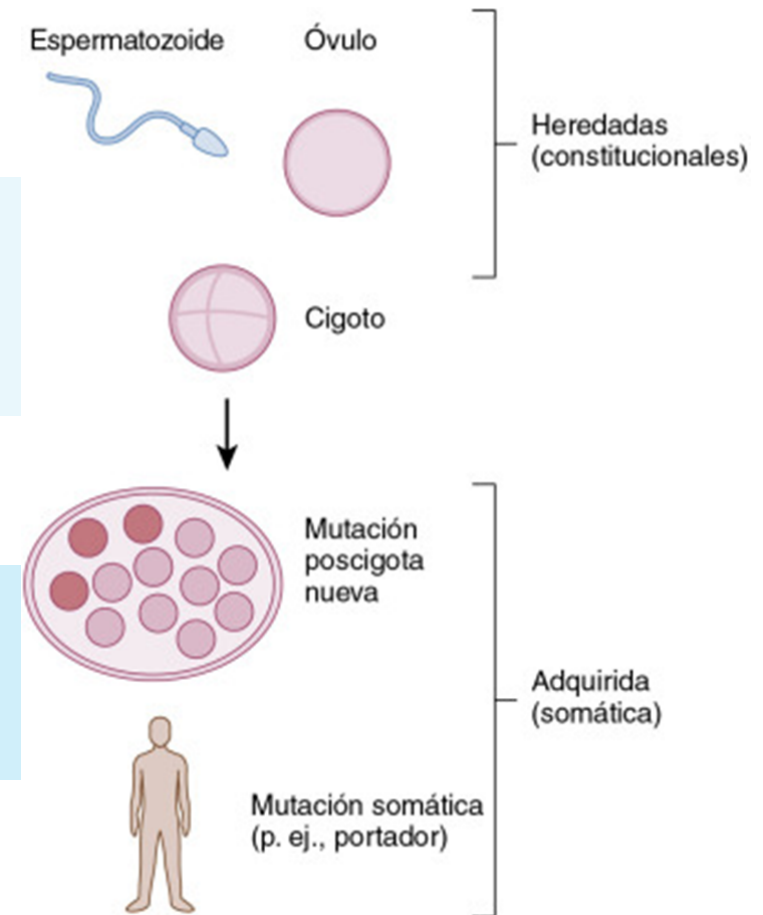
- Cambio de la secuencia de nucleótidos
- Errores en la replicación, recombinación, reparación del ADN
- Se presenta de manera espontánea o inducida o por la acción de mutágenos. Radiación, químicos y virus

Mutaciones de línea germinal

- Se producen en células reproductoras
- Heredadas de un progenitor
- Están presentes en todas las células

Mutaciones somáticas

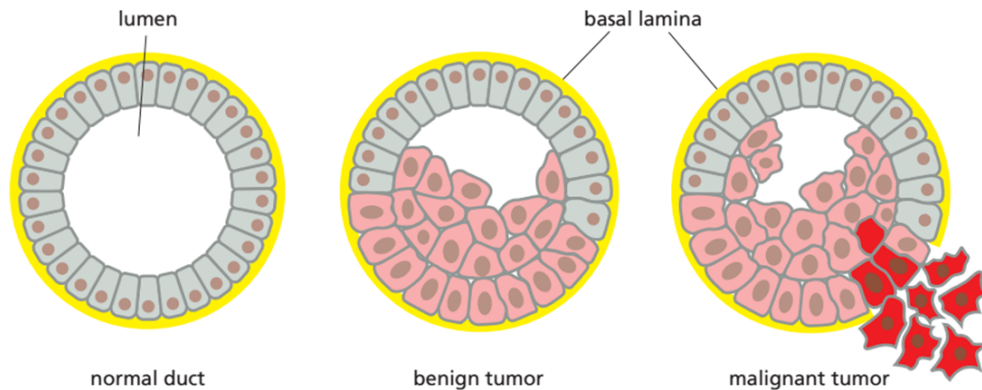
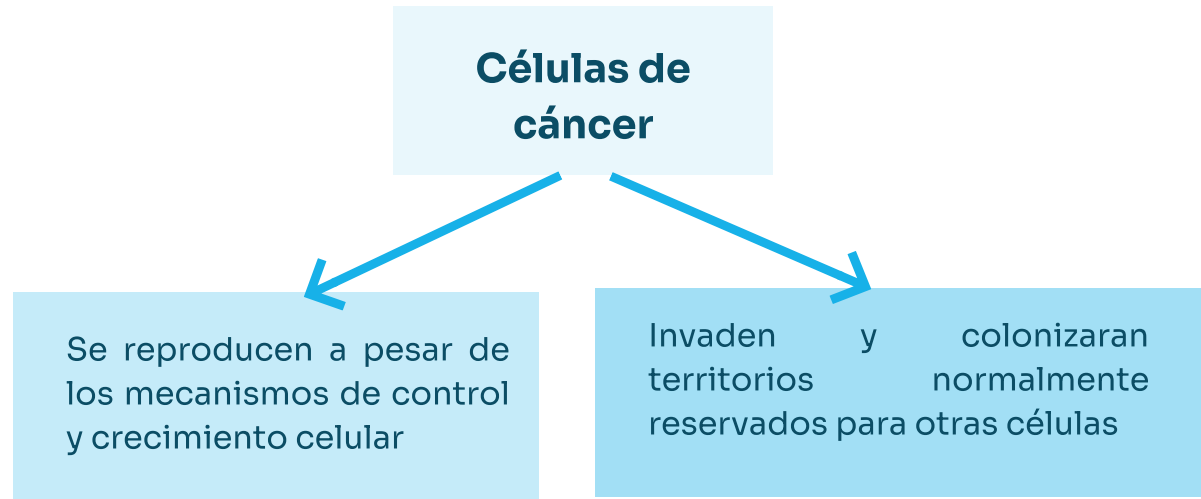
- Se producen en células somáticas
- Adquiridas en algunos tejidos durante el desarrollo del feto o durante la vida



CARCINOGENÉISIS

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica, se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico.

CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN CELULAR



PROCESO DE CARCINOGENÉISIS

ETAPAS

1.- INICIACIÓN:

Daño irreversible del DNA.

2.- PROMOCIÓN:

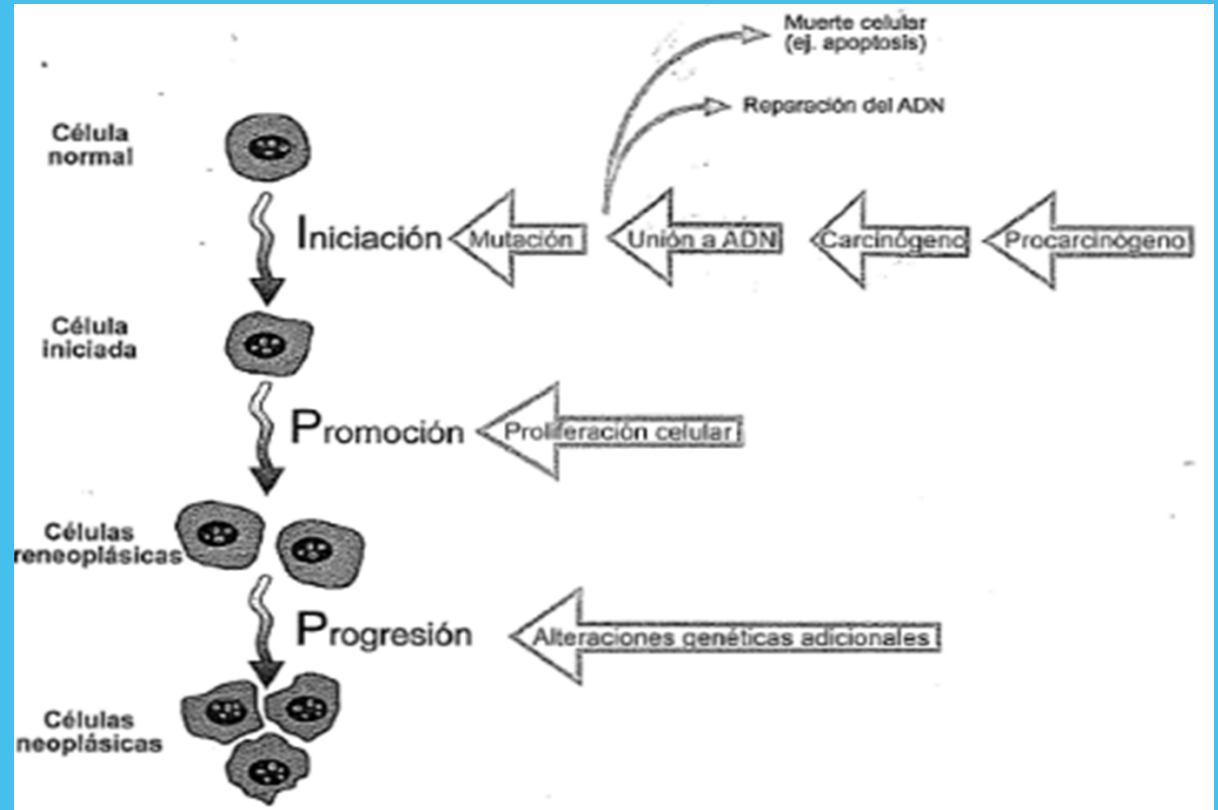
Periodo Reversible con periodo de latencia (incluso años) desarrollo de lesiones precancerosas.

3.- TRANSFORMACION MALIGNA:

Mutaciones, conversión de células preneoplásicas a neoplásicas.

4.- PROGRESIÓN:

Una vez establecida la neoplasia, empieza el crecimiento tumoral, la invasión y Metástasis.



Hallmarks Oncológicos: Sellos del Cáncer

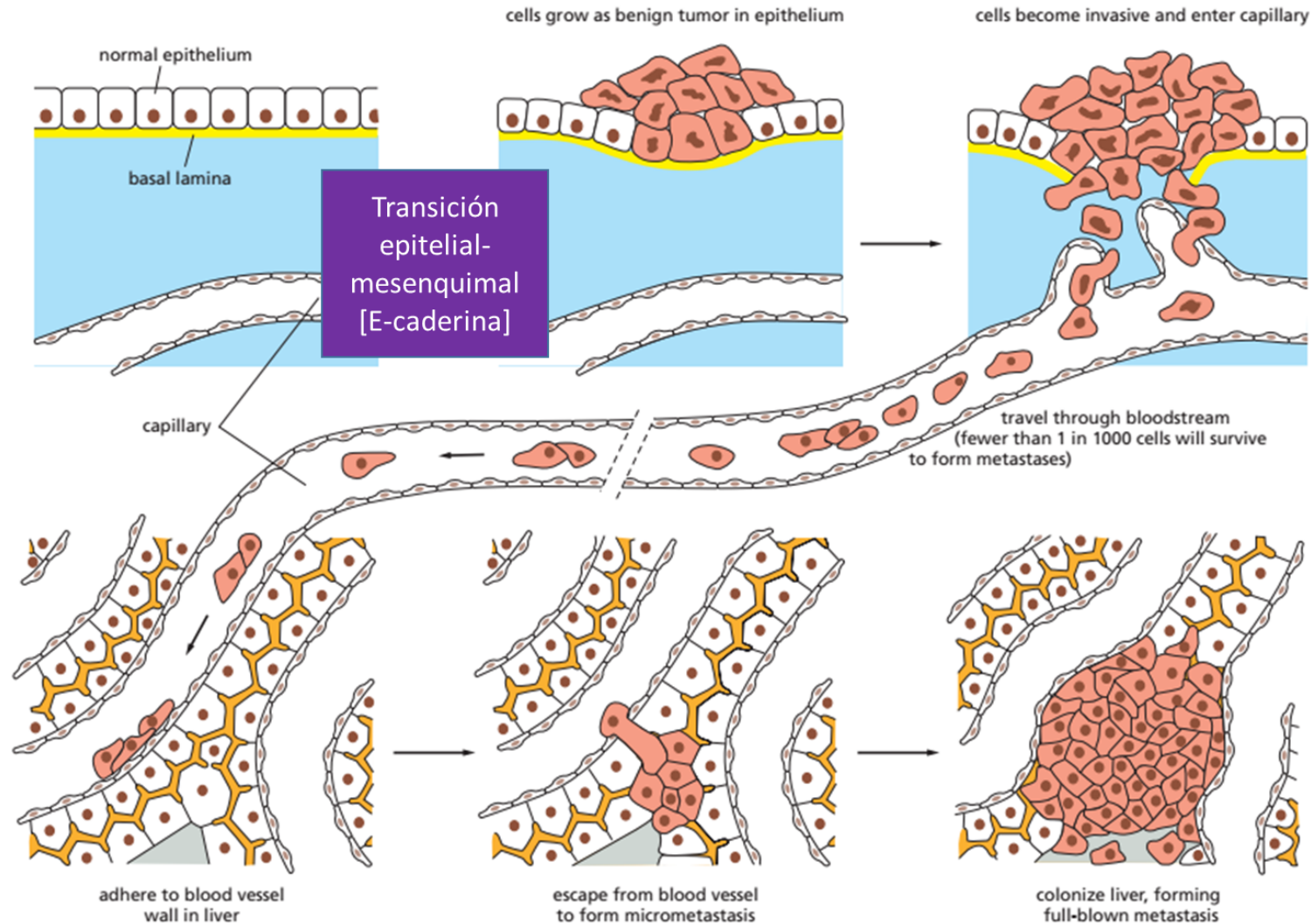
- Descritos por Hanahan y Weiberg, son procesos celulares comunes en todos los tipos de cáncer y que contribuyen de manera directa al desarrollo y progresión tumoral.
- Características biológicas de las células malignas q las diferencian de las células benignas.
- Capacidades distintivas que hacen posible que un tumor crezca y se disemine.



Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell, 144: 646-674.

Disponible en: <https://edsp.puce.elogim.com/eds/detail/detail?vid=2&sid=96c3f1e9-a11f-4522-96c3-f56f1aa1939%40redis&bdata=Jmxhbm92ZXMmc210ZT11ZHMtbG12ZQ%3d%3d#AN=21376230&db=mdc>

Invasión y metástasis



Disrupción de los mecanismos de adherencia que normalmente mantienen a la célula sujeto a sus vecinos o a la matriz extracelular

¿Oncología de precisión?

Objetivo:

Desarrollar tratamientos que se dirijan a las características moleculares del tumor de un individuo.

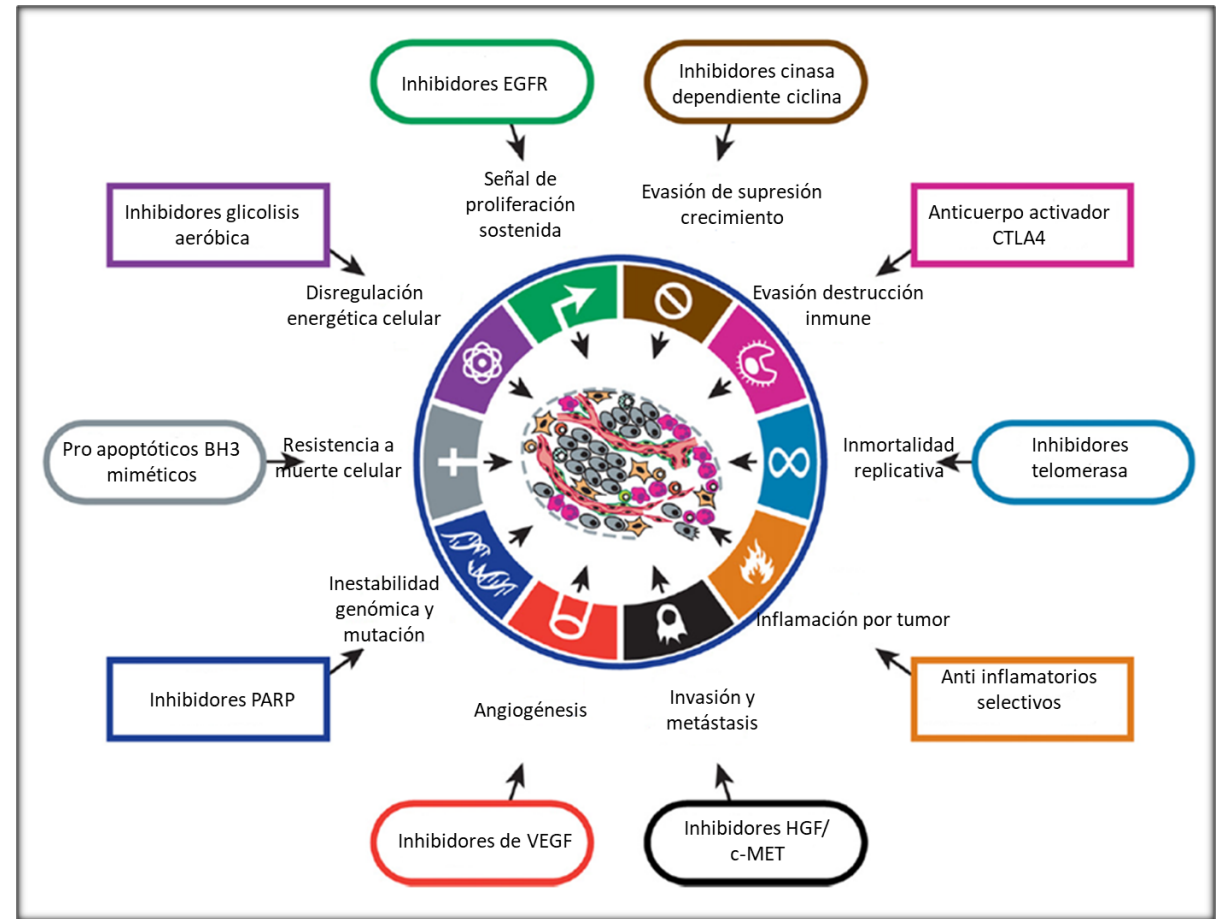
Actualmente sólo unas pocas personas se están beneficiando: **Dificultad en el acceso a nuevos medicamentos**

Sólo pueden tener acceso si las pruebas genéticas también forman parte de la atención estándar



Estrategias

Si una capacidad es realmente importante para **la biología de los tumores**, entonces su inhibición debería afectar el **crecimiento y la progresión del tumor**.



Estrategias



Quimioterapia



Radioterapia



Inmunoterapia Terapias blanco





Conclusiones

- Comprender los **Hallmarks oncológicos** para entender la prescripción de los tratamientos contra el Cáncer.
- Capacidades distintivas de las células del cáncer: señales de proliferación persistentes, evasión de los supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, angiogénesis mantenida, invasión y metástasis
- Existe una amplia gama de anomalías genéticas, así como combinaciones de las mismas que otorgan a las células de cáncer de sus características distintivas.



Quito
Av.12 de Octubre 1073 y Roca
Edificio de la Facultad de Comunicación,
Lingüística y Literatura. Primer Piso. Oficina 106.



Teléfono:
(593-2) 299 1592 / (593)09 8 851 2839



Correo:
soportevirtual@puce.edu.ec