

ONCOGENESIS

Dr. Arturo M. Terrés Speziale
www.qualitat.cc/qualitat

ORIGEN CLONAL DE LOS TUMORES

- **Clon** es una población de células que se originan de una misma “célula madre” con la cual comparten rasgos comunes.
- Un tumor se origina a partir de *una sola célula* que ha adquirido trastornos en sus controles de proliferación, diferenciación o ambos.

¿QUE ES EL CANCER?

- Es un **trastorno en la regulación** de los mecanismos que controlan la proliferación y diferenciación de las células.
- **Proliferación** Procesos de división celular y multiplicación.
- **Diferenciación** Proceso que permite la expresión de un número determinado de genes y programas seleccionados.

Tasa de Proliferación y Tasa de Crecimiento

- **Tasa de proliferación** *Velocidad* con la que las células de un tejido dado proliferan.
- **Tasa de Crecimiento** *Relación o cociente* entre las células nuevas que surgen por proliferación y las células que mueren.

Tejidos normales: Tasa de crecimiento = 1/1.

Tejidos tumorales: Tasa de crecimiento > 1.0

DESDIFERENCIACION

- Las células con menor grado de diferenciación todavía tienen cierto grado de proliferación.
- Se piensa que, más que una desdiferenciación, lo que ocurre en el cáncer es la puesta en marcha de un programa erróneo de diferenciación.
- El cáncer se caracteriza por proliferación celular descontrolada unida a pérdida de rasgos de diferenciación.

CAUSAS EXOGENAS Y ENDOGENAS DEL CANCER

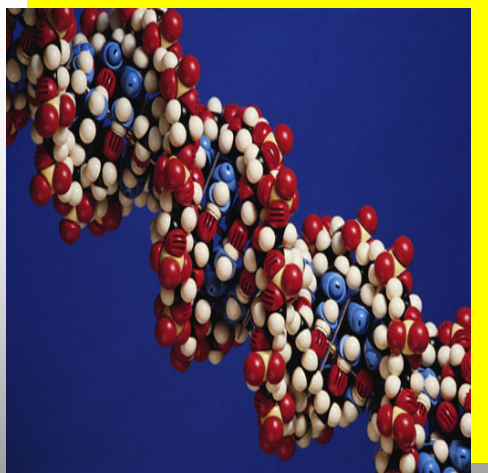
- El factor común que agrupa todas las etiologías de las neoplasias malignas es el “blanco” sobre el que actúan

DNA

FACTORES

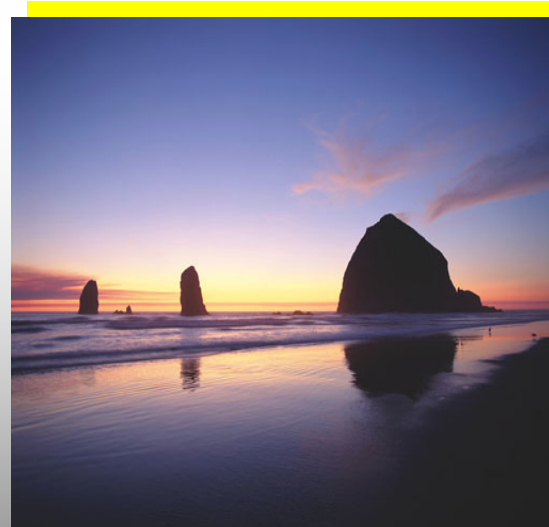
HEREDADOS

Genética



ADQUIRIDOS

Exógenas y Ambientales



CAUSAS

- Endógenas
- Espontáneas
- Heredables
- Exógenas
- Ambientales
- No heredables

10-20%

80-90%

COMPUESTOS QUIMICOS Y CANCER

COMPUESTOS GENOTOXICOS

- **Directos** Daño directo al ADN con la misma estructura química que vienen del exterior.
- **Indirectos** Resultado de activación o transformación metabólica y esta modificación permite la interacción con el ADN.

CARCINOGENESIS

Proceso mediante el cual se origina un tumor maligno a partir de una célula que alteró sus controles de proliferación, diferenciación o ambos.

Es un proceso complejo que transcurre a los largo del tiempo y a través de diferentes etapas.

CARCINOGENESIS COMO PROCESO MULTIETAPAS

- **INICIACION** Daño permanente y transmisible en el DNA, que puede fijarse como mutación.
- **PROMOCION** Expansión clonal (estimulación de la división celular).
- **PROGRESION** Adquisición de malignidad con diferenciación aberrante.

CONCEPTO DE CELULA PRENEOPLASICA

Estado celular cualitativamente distinto al de la célula iniciada, que precede al desarrollo de tumores. Se observan **cambios fenotípicos de carácter citoplásmico** (no nucleares como los neoplásicos):

- Alteración de la organización de organelos.
- Aberración del metabolismo de carbohidratos y lípidos.
- Activación de vías metabólicas alternativas.

CONCEPTO DE PROGRESION TUMORAL

Fenómeno que puede ocurrir en una neoplasia benigna, por el cual se acumulan inestabilidades genéticas, mutaciones, amplificaciones, reordenamientos cromosómicos, deleciones, aneuploidías y expresión de antígenos extraños, que resulta en *variantes celulares cada vez más autónomas y agresivas.*

NEOPLASIA PREMALIGNA

(Lesiones precursoras de carcinomas)

Displasia se caracteriza por:

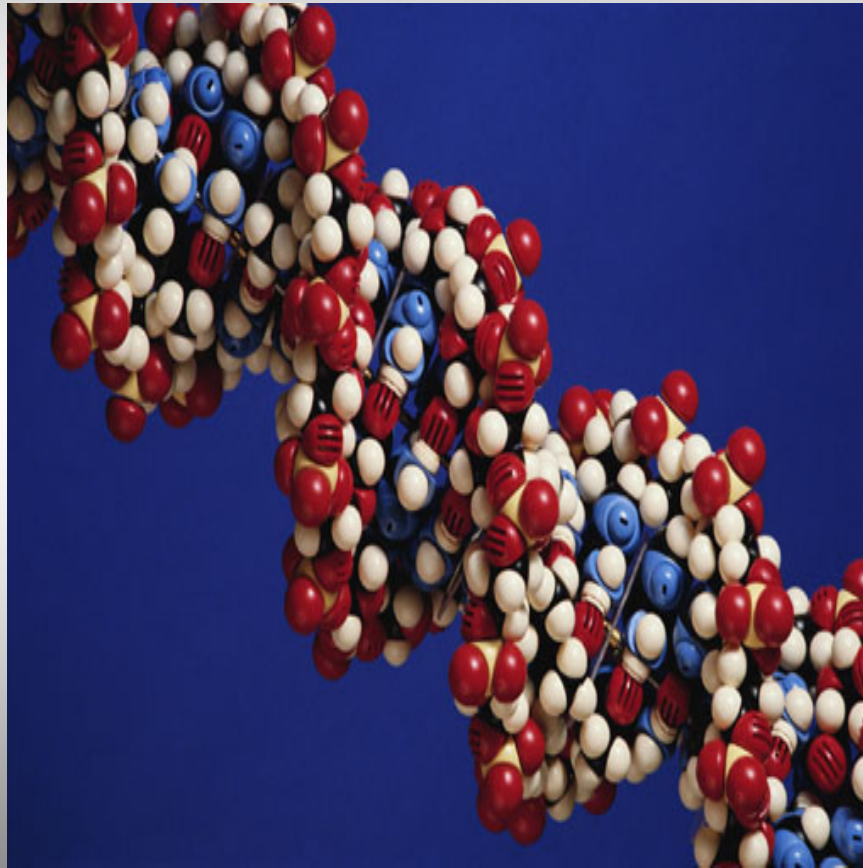
- Aumento del tamaño nuclear.
- Cambio de forma nuclear.
- Hiperchromasia nuclear.
- Pleomorfismo nuclear (aumento simultáneo de los tres anteriores).
- Aumento del número de mitosis.
- Aparición de mitosis anormales.
- Maduración ausente o desordenada.

AGENTES FISICOS



- Radiaciones con poder genotóxico directo:
- **Ionizantes** Generan radicales libres con daño al DNA.
 - **No ionizantes** Inducen formación de dímeros en bases de timina.

¿COMO SE GENERA UN CANCER?



- El blanco de los diferentes factores etiológicos es el ADN.
- Daño en los genes de diferenciación y proliferación celular.
- Si no se repara la mutación, se convierte en iniciadora.

GENES RELACIONADOS AL CANCER



· ONCOGENES DOS TIPOS

v- onc (oncogenes virales)
c-onc (oncogenes celulares)

Los oncogenes celulares son elementos de una red de señales celulares que ejercen control de proliferación y diferenciación.

POTENCIAL NEOPLASICO DE LOS ONCOGENES

- Los oncogenes o variantes alteradas de los protooncogenes tienen potencial neoplásico por que impiden o modifican las vías normales de control de la proliferación, independizándolas de sus elementos de control.

COOPERACION ENTRE ONCOGENES

Capacidad que tienen dos oncogenes actuando juntos para convertir a una célula normal en una línea celular cancerígena

Oncogenes nucleares

Inmortalización de las células primarias

Oncogenes citoplasmáticos

Transformación de las células ya inmortalizadas por los oncogenes nucleares.

ONCOGENES EN TUMORES HUMANOS

- **ras** Es el más frecuentemente activado por mutaciones puntuales en sus codones 12, 13 o 61, que impiden hidrólisis de GTP, frecuente en carcinoma de colon, vejiga y leucemias.
- **abl-bcr** Se activa por traslocación 9/22, genera producto de fusión característico de la leucemia mieloide crónica.

ONCOGENES EN TUMORES HUMANOS

- **c-myc**: Se activa por traslocación 8/2, 8/4 o 8/22. Que hace que *myc* caiga en la zona de promotor de genes de inmunoglobulinas. Característico del linfoma de Burkitt.
- **c-erbB1**: Se activa por reordenamiento genético, amplificación o ambos. Característico de carcinomas epidermoides.

GENES SUPRESORES DE TUMOR

- Son genes que controlan negativamente la proliferación celular.
- Su expresión normal inhibe la proliferación; la pérdida de esa supresión es tumorigénica.
- Al parecer, la inactivación de genes supresores es un fenómeno más general y primario que la activación de oncogenes.

PRIMEROS GENES SUPRESORES DESCUBIERTOS

- Gen del retinoblastoma, Rb.
- Gen p53.
- Gen del tumor de Wilms, WT1.
- Gen DCC (Deleted in Colon Cancer).
- Gen MCC (Mutated in Colon Cancer).
- Gen de neurofibromatosis tipo 1 o NF1.
- Gen de neurofibromatosis tipo 2 o NF2.

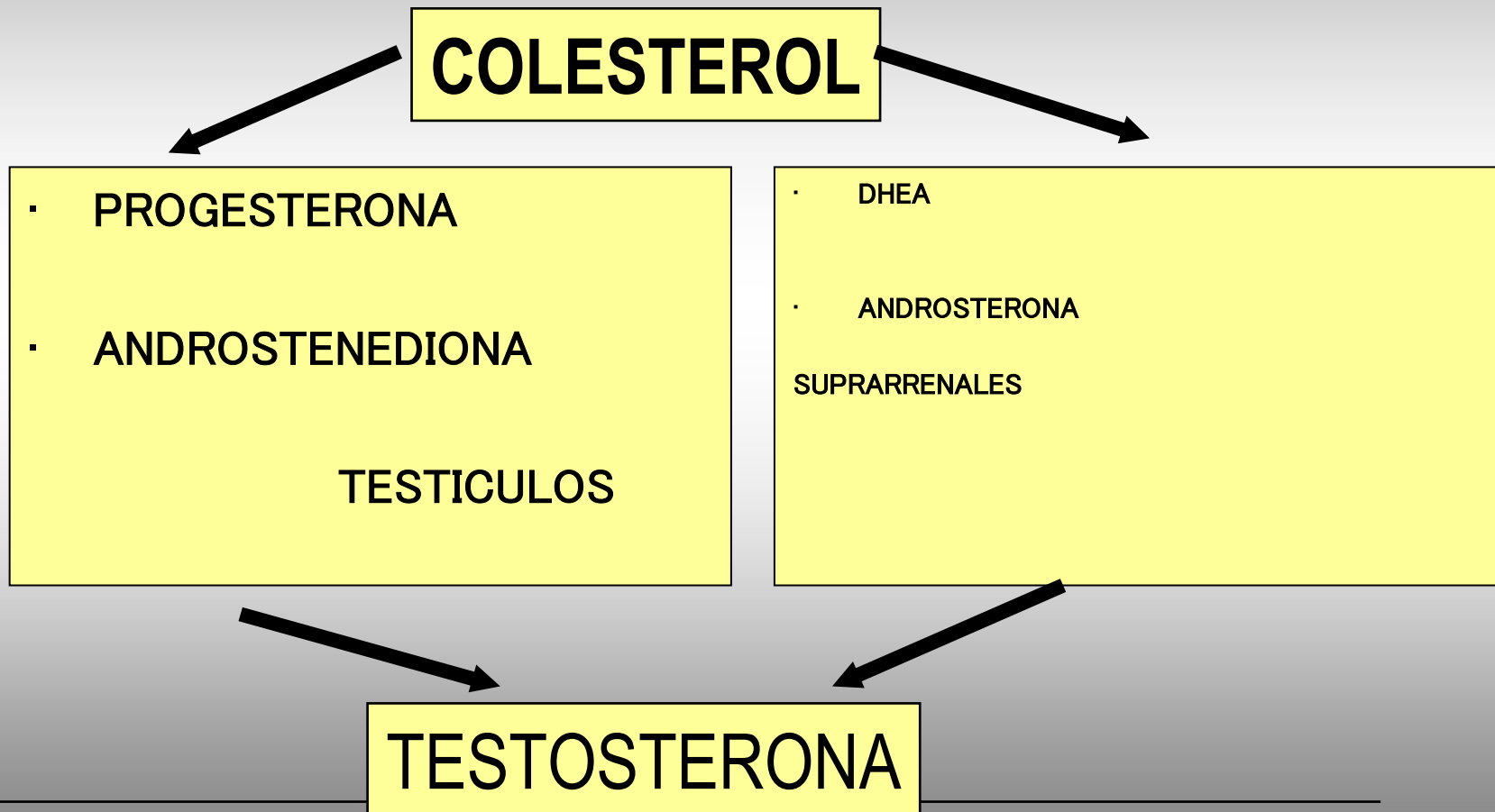
FUNCION DE p53

- Papel importante en control del crecimiento en células bajo estrés.
- Daño celular aumenta la expresión de *p53* y detiene el ciclo celular (G1) hasta que el daño se repare.
- Las células con *p53* mutado continúan dividiéndose, permitiendo expansión tumoral.

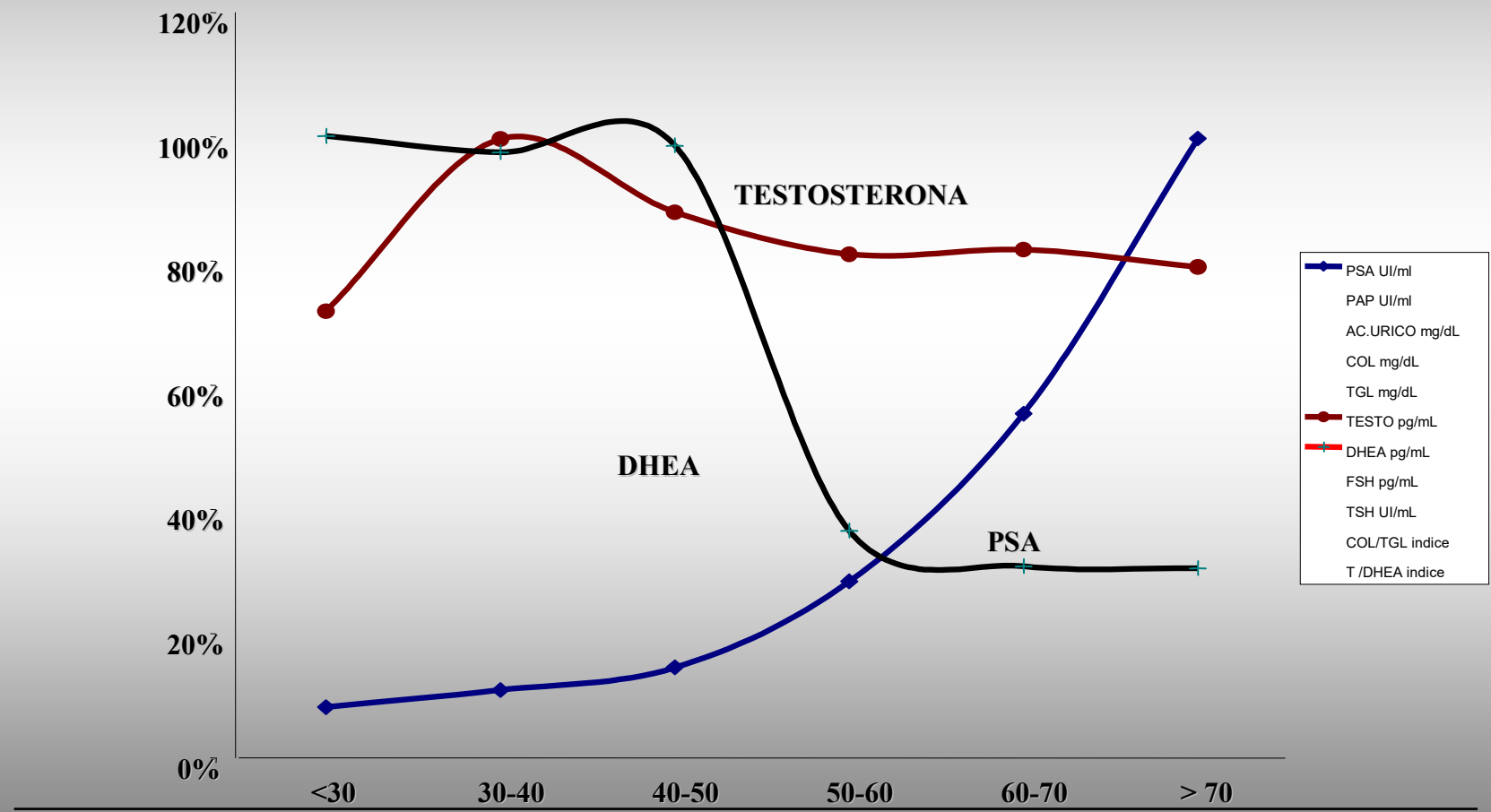
PARADOJA HORMONAL

¿ Porqué siendo las células de la próstata un tejido hormono dependiente, se presenta el aumento de PSA , la hiperplasia y la neoplasia prostática cuando descenden los niveles hormonales del hombre?

SINTESIS DE TESTOSTERONA



PSA / TESTOSTERONA / DHEA



- PSA UI/ml
- PAP UI/ml
- AC.URICO mg/dL
- COL mg/dL
- TGL mg/dL
- TESTO pg/mL
- DHEA pg/mL
- FSH pg/mL
- TSH UI/mL
- COL/TGL indice
- T /DHEA indice

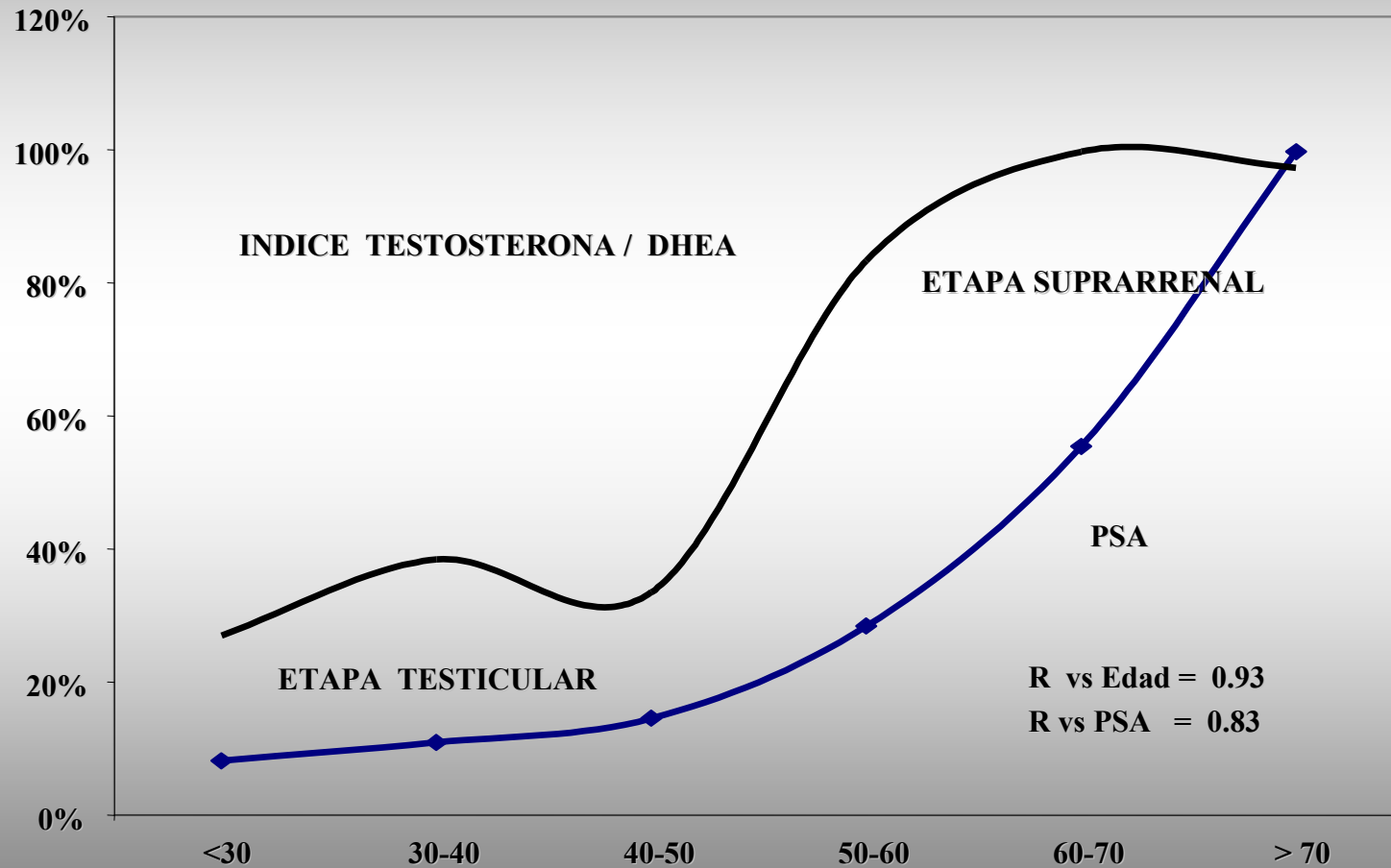
INDICE

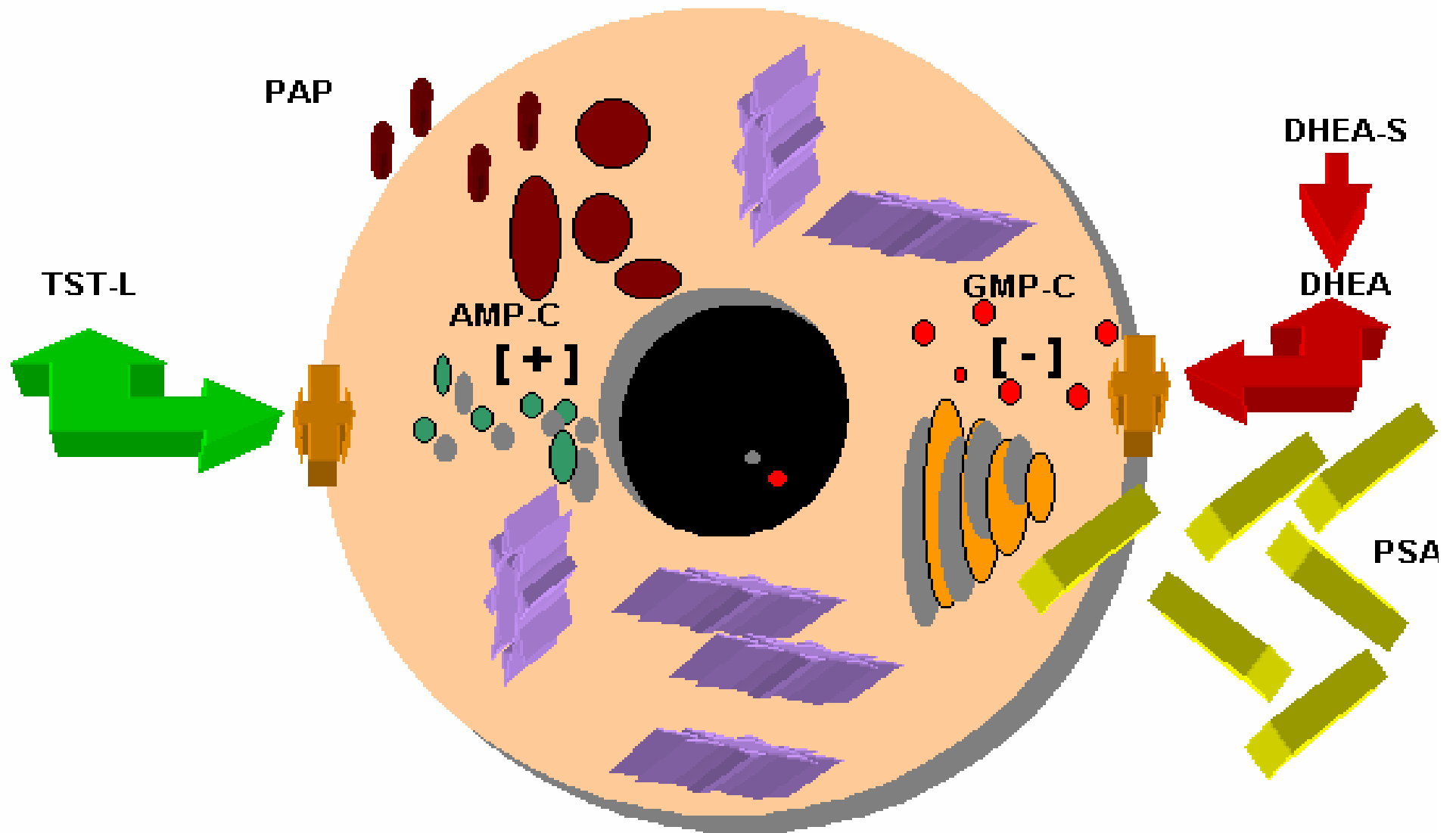
DHEA > TST = INFANCIA: (T/D < 1)

DHEA = TST = MADUREZ: (T/D = 1)

DHEA < TST = SENECTUD: (T/D > 1)

PSA VS INDICE TST / DHEA





PSA	PAP	0.99
PSA	FSH	0.57
PSA	TESTO	-0.25
PSA	DHEA	-0.80

PSA	TST / DHEA	0.83
------------	-------------------	-------------

INTEGRACION DEL FENOMENO DEL CANCER

- El cáncer es el resultado de la compleja interacción entre determinados genes de un individuo y el ambiente, exógeno o endógeno, en el que transcurre su vida.
- Los genes que intervienen codifican en el control de los procesos de proliferación y diferenciación celulares, los mas esenciales para la vida de las células que componen a un individuo

PERSPECTIVAS FUTURAS: TRATAMIENTO

- Anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento autócrinos tumorales.
- Introducción de copia silvestre (+) del gen supresor de células tumorales.
- Anticuerpos monoclonales antiidiotipos de células tumorales.
- Inmunotoxinas contra antígenos tumorales.

PERSPECTIVAS FUTURAS: PREVENCIÓN.

- **Conocimiento preciso de agentes genotóxicos y proliferativos del ambiente.**
- **Vacunas profilácticas contra virus oncogénicos.**
- **Vigilancia de grupos de riesgo (portadores de genes supresores recesivos).**

PERSPECTIVAS FUTURAS: DIAGNOSTICO.

- **Diagnóstico diferencial molecular de neoplasias.**
- **Diagnóstico temprano de estadios celulares iniciados.**
- **Diagnóstico prenatal de neoplasias hereditarias.**

PERSPECTIVAS FUTURAS: PRONOSTICO

- **Medición de sobreexpresión de proteínas oncogénicas.**
- **Valor de la expresión de factores de crecimiento en suero o en tejidos tumorales.**
- **Valor de la amplificación de oncogenes en el ADN de tumores.**