

# Carcinogénesis

---

## Indice

- **Introducción**
- **Oncogenes**
  - Activación y mecanismos de acción de oncogenes
- **Proto-oncogenes y factores de crecimiento**
  - Receptores de superficie
  - Receptores del citosol y nucleares
- **Genes supresores tumorales**
  - Gen del Retinoblastoma
  - Gen p53
- **Vías de Apoptosis**
  - Telómeros
  - Bcl-2
- **Carcinogénesis química**
  - Iniciación y Promoción tumoral
  - Agentes Químicos
- **Carcinogénesis física**
  - Radiación ultravioleta
  - Radiaciones ionizantes
- **Carcinogénesis viral**



## INTRODUCCIÓN

---

El concepto de cáncer engloba a más de un centenar de enfermedades distintas, cada una con características especiales, que tienen en común el desorden en su crecimiento y diferenciación, y el daño progresivo del organismo donde ocurren.

Las células de un organismo sano viven en un complejo condominio de interdependencia estructural y funcional, autorregulando su ritmo de proliferación. Así, las células normales se reproducen sólo cuando reciben la instrucción de hacerlo, para reemplazar células que han cumplido su ciclo vital, o para reparar lesiones sufridas. Con esto mantienen la integridad del organismo.

Las células cancerosas violan este ordenamiento, desvinculándose de su comunicación con las demás células del organismo. Sufren una alteración genética que las impulsa a seguir su propio ritmo de proliferación, se altera su ciclo vital, adquieren la capacidad de migrar invadiendo tejidos vecinos y de asentarse en sitios distantes. Finalmente, adquieren un volumen tumoral crítico que interfiere con las funciones vitales del organismo.

El cáncer debe entenderse como una enfermedad genética, desencadenada por una diversidad de factores asociados, tanto propios del individuo, como del medio externo.

## ONCOGENES

---

Los genes son secuencias de ADN (ácido desoxirribonucleico ) ubicados en los cromosomas del núcleo celular, que codifican la información necesaria para la síntesis de proteínas con una función específica. Cuando el gen sufre una mutación, el resultado será la expresión de una proteína anormal, en cantidad inadecuada o con defectos de su función. Para que se desarrolle una célula cancerosa deben ocurrir numerosas mutaciones en los diversos genes que controlan la proliferación celular.

Dos grupos de genes controlan el equilibrio de la proliferación celular normal, y por lo tanto, están comprometidos directamente en el desarrollo de un cáncer. Estos son los llamados oncogenes:

**Proto-oncogenes:** Codifican la síntesis de proteínas estimuladoras del crecimiento celular. Cuando sufren una mutación inducen a una proliferación celular excesiva

**Genes Supresores del Cáncer:** Son los genes que codifican la síntesis de proteínas que inhiben el crecimiento celular. Cuando sufren una mutación, esa inhibición se pierde.

Estos están relacionados a un tercer grupo de genes, los que regulan la Apoptosis. Estos codifican las proteínas involucradas en el control del ciclo vital de las células y que conducen a la muerte programada por envejecimiento o por daño celular. La mutación de estos genes permite que las células neoplásicas se hagan virtualmente inmortales.



Se ha establecido que la mayoría de los cánceres parten de una célula única transformada, es decir, son monoclonales. Sin embargo, a pesar de este origen monoclonal, a medida que progresan tienen una tremenda inestabilidad genética. Las células neoplásicas son más susceptibles que la población celular normal de hacer roturas cromosómicas, no disyunciones, intercambio de cromátides hermanas etc. Esta inestabilidad genética se asocia a la progresión del cáncer a fenotipos más agresivos con propiedades invasoras.

En la célula normal la expresión de oncogenes está altamente controlada. La pérdida de este control resultaría en la transformación neoplásica, y los genes involucrados se denominan oncogenes activados. En los virus de transformación aguda se producen tumores en corto tiempo debido a transducción de genes virales y que son llamados oncogenes virales (v-onc) y los genes celulares de donde se han derivado se llaman oncogenes celulares (c-onc) o proto-oncogenes. Se ha establecido que los virus en su paso por el ser humano en infecciones ancestrales se llevaron consigo la copia de estos oncogenes celulares. Los virus de transformación lenta no poseen oncogenes y al integrar el provirus (copia DNA del genoma viral RNA) en sitios críticos del genoma desregulan oncogenes celulares.

### **Activación y mecanismos de acción de oncogenes**

Los oncogenes celulares se activan por:

1. alteración estructural del proto-oncogen, lo que da origen a un producto genético anormal. Aquí se han descritos puntos de mutación en la secuencia, deleciones, translocaciones cromosómicas.
2. Sobreexpresión del proto-oncogen con sobreproducción del producto genético. Aquí se ha descrito transcripción aumentada por mutagénesis insercional, translocación cromosómica, amplificación, deleción de secuencias, promoción alterada de RNA polimerasa.

## **PROTO-ONCOGENES Y FACTORES DE CRECIMIENTO**

---

La célula tumoral requiere de factores ambientales para sobrevivir. Muchos de estos factores actúan vía receptores celulares (Rc). Estos se localizan en la membrana celular, núcleo y citosol. Grandes ligandos como péptidos, lípidos y glicoproteínas, virus y agentes farmacológicos son reconocidos por Rc de superficie. Ligandos pequeños como hormonas esteroidales, tiroideas, aminoácidos son reconocidos por Rc del citosol y del núcleo.

### **Receptores de superficie**

Tienen dominios extra e intracelular e intramembranoso. Están comprometidos en la detección de la señal de unión, transmisión a través de la membrana y en los eventos intracelulares. Intervienen proteínas de membrana: adenilciclase, proteínquinasa, fosfodiesterasa, calcio y proteínas de unión. Se produce así un proceso llamado endocitosis mediada por Rc y que consume mucha energía celular. La mayor parte de los ligandos son destruidos en los lisosomas. La proteína Rc es reciclada nuevamente ahorrando energía. La hormona de crecimiento, la prolactina, la ACTH tienen influencia en el crecimiento y desarrollo de los tejidos. El requisito es que la célula exprese su receptor Rc. El factor de crecimiento epitelial (EGF) y factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF) son también reconocidos por Rc.

El número de señales mediadas por Rc vía humoral o local es muy alto. Tal como la célula normal, la célula neoplásica responde a estas señales. Hormonas de la hipófisis, hipotálamo, insulina, hormonas gastrointestinales, calcitonina, PTH pueden estimular o inhibir el crecimiento celular, sin embargo, hay regiones del DNA que no son transmitidas en las células normales y que pueden activarse en la célula tumoral y que inducen síntesis de hormonas Rc que no estaban presentes en la célula madre. Esto se llama "expresión Rc paraneoplásica". Un ejemplo es la producción de PTH por el cáncer de páncreas.

Transformación inducida autocrina :

La familia de los factores de crecimiento (GF) juega un rol importante en la promoción del crecimiento tumoral actuando vía Rc específicos. El gen humano normal c-sis codifica al PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Algunos tumores producen PDGF-like que la célula normal no produce. Así se ha propuesto la hipótesis que indica que "la célula neoplásica secreta sus propios factores de crecimiento, los que estimulan el propio crecimiento celular actuando sobre Rc específicos". Los factores de crecimiento pueden generar señales mitóticas potentes. Ellos tienen un potencial oncogénico porque cuando se activan pueden sobrepasar los mecanismos de control normal de las señales de división celular.

**Oncogen ras:**

El oncogen ras figura como un pivote importante en mantener el proceso de división celular permanente al transmitir al núcleo las señales de los factores de crecimiento, también puede permanecer activado en la cascada de las kinasas, aún sin activación por factores de crecimiento.

**Inhibidores del crecimiento (GIS):**

Existen sustancias que inhiben el crecimiento celular. Las prostaglandinas, factor inhibidor neutrofílico, inhibidor leucémico, inmunosupresores, lactoferrina, sustancia inhibidora epidérmica y otras. Este grupo de GIS se han llamado también “chalonas”. Estos factores actúan por Rc y por acción de la proteína G.

**Otros****factores:**

La vinculina es una proteína asociada a membrana y que se activa anormalmente en la neoplasia por la expresión del oncogen p60-src. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son necesarias para el óptimo crecimiento celular. El hierro es muy necesario como cofactor de la nucleótido reductasa. El complejo difierro-transferrina es tomado por vía Rc. La fibronectina, que es un componente de la matriz extracelular, tiene su expresión vía Rc y procesos que son vitales para el proceso de progresión neoplásica.

**2. Receptores del citosol y nucleares**

Este tipo de Rc une ligandos pequeños. Rc-ligando se une al citosol y activa la proteína G, luego se mueve hacia el núcleo y se une a la proteína Rc-cromosómica. Esto induce activación de las regiones transcriptoras activas del DNA.

Estrógeno y progesterona tienen actividad estimulante en carcinomas endometriales, mamarios, tumores hepáticos y cáncer gástrico difuso. Sucede lo mismo con los andrógenos para el cáncer de próstata; glucocorticoides en la leucemia; vitamina D3 en el melanoma; carcinoma bronquial, osteosarcoma y tumores paratiroides.

Antiestrógenos como el tamoxifeno se ha usado como terapia antineoplásica en cáncer de mama, bloqueando los Rc a nivel nucleares. Para el éxito de la terapia se debe demostrar un alto número de Rc-Estrógenicos. También el Calciferol en su forma activada muestra un efecto inhibitorio celular en varios tumores malignos.



## **GENES SUPRESORES TUMORALES**

---

Existen cerca de 50 genes supresores tumorales. Su importancia es principalmente en tumores hereditarios pero también comienzan a ser importantes en tumores esporádicos. En algunos tumores hereditarios como el retinoblastoma, tumor de Wilms y la adenomatosis familiar del colon se han encontrado genes supresores específicos. Se entiende actualmente que la delección o la mutación somática del alelo remanente normal predispone al desarrollo del tumor.

### **Gen del Retinoblastoma (gen Rb)**

Es un tumor raro que se ve en niños. Su aparición se relaciona con la inactivación de un gen supresor tumoral específico. Menos de la mitad se asocian con mutación en la línea germinal. Todas la células somáticas llevan un alelo defectuoso o simplemente la ausencia del alelo del gen Rb localizado en el brazo largo del cromosoma 13. El resto de los retinoblastomas es no hereditario.

### **Gen p53**

Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y su producto proteico está presente en prácticamente todos los tejidos normales. Su vida media es muy corta por eso no se evidencia en los cortes de tejidos normales. Su acción es de un regulador negativo de la división celular. Frente a una falla en el DNA, el p53 actúa y no permite que la célula entre en la fase S del ciclo celular y da tiempo para que el DNA se repare. Así es un 'guardián' del genoma restringiendo la proliferación celular descontrolada en la que una anomalía del DNA pudiera propagarse. La mutación de p53 lleva a una sobreproducción de la proteína mutada y forma complejos con la proteína normal inactivando su función supresora. Este gen está mutado en un alto porcentaje de los cánceres colorectales, mamarios, carcinomas del pulmón, astrocitomas, cáncer gástrico y muchos otros tumores.

**“La mutación del p53 es el cambio genético más común en los cánceres humanos”**

Existen numerosos trabajos que demuestran que la presencia de p53 mutado y la sobreexpresión de este producto proteico es un factor pronóstico adverso en neoplasias como carcinoma esofágico, cáncer colónico, gástrico, mamario entre otros.

### **Vías de Apoptosis**

La inactivación de la vía apoptótica permite sobrevivir indefinidamente a las células neoplásicas, contribuyendo a aumentar el número de células presentes en un tumor. Por lo tanto, un tumor crece no solo por aumento de la proliferación celular, sino también porque sus células no mueren.



## **Telómeros**

Múltiples mecanismos parecen gatillar el envejecimiento celular. Una de estas vías es el acortamiento de los telómeros. Los telómeros son elementos genéticos localizados en los extremos de los cromosomas. Son replicados por una enzima llamada telomerasa, la que es expresada en las células germinales y está reprimida en la mayoría de los tejidos somáticos. Cuando la célula somática se divide, una parte pequeña del telómero no es copiada, por lo tanto los telómeros se acortan progresivamente con las divisiones celulares. De alguna forma este acortamiento irreversible induce inhibición de la síntesis de DNA y envejecimiento celular. Se ha postulado por un lado que la erosión de los telómeros, y por otro lesiones genómicas espontáneas son detectadas como señales de daño del DNA, lo que activa al p53 nativo, el que frena el crecimiento celular hasta que el daño se repare. Si se produce mutación del p53 se altera este mecanismo de control de la proliferación celular. Será importante conocer los mecanismos de envejecimiento celular normales (la célula neoplásica muestra menor porcentaje de acortamiento de los telómeros) para lograr comprender el mecanismo de la neoplasia y planear futuras terapias eficientes.

## **Bcl-2**

El índice de crecimiento de un tumor es generalmente menor que el esperado al considerar la cinética celular. La apoptosis o muerte celular programada viene en parte a explicar este hecho. Las células apoptóticas pueden ser reconocidas bajo el microscopio y también evidenciadas con marcadores monoclonales. El fenómeno de apoptosis es regulado por eventos moleculares. El oncogen Bcl-2 fue primariamente clonado desde el breakpoint de la translocación t (14:18) y bloquea la muerte celular apoptótica. Aunque el modo preciso de acción se desconoce hay sugerencias de acción protectora contra la actividad antioxidante. Estudiando este oncogen se ha determinado que se trata de una familia de proteínas que incluyen Bax, Bcl-x, Bag, Bak, Bad, Bcl-xl, en que unos promueven la apoptosis y otros frenan este mecanismo. La más relevante parece ser el Bax que acelera el índice de muerte celular programada. Altos niveles de Bcl-2 favorecen la sobrevivencia celular. La interacción con el p53 es importante. Altos niveles de p53 nativo producen aumento del Bax y disminución del Bcl-2 empujando el reostato celular hacia la muerte apoptótica. La caracterización de la interacción del Bcl-2 y p53 en tumores humanos permitirá conocer aspectos vitales de la sobrevivencia y muerte celular. Se debe recordar que tratamientos antineoplásicos con radioterapia y quimioterapia requieren activación de las vías endógenas apoptóticas. La cuantificación de muerte celular por apoptosis se presume contribuirá fuertemente a adecuar las terapias mencionadas. Estudios del Bcl-2 en tumores humanos son divergentes y su valor pronóstico no está claramente establecido. Parece ser, en algunos tumores, la expresión de Bcl-2 se asocia a marcadores de buen pronóstico.

## CARCINOGENESIS QUÍMICA

---

Muchos agentes químicos se han demostrado como potentes cancerígenos, pero estos son relativamente inertes en cuanto a su reactividad química. Esta paradoja se explicó en la década de los sesenta cuando se demostró que la mayoría, pero no todos los agentes carcinogénicos químicos requieren activación metabólica antes que puedan reaccionar con los constituyentes celulares. Surgió entonces debido a modelos experimentales el concepto que, la carcinogénesis química es el resultado de un proceso de varias etapas.

Iniciación y Promoción tumoral  
Para entender estos conceptos, se usa un ejemplo clásico de carcinogénesis en el ratón. Al aplicar en la piel un agente carcinógeno, no se produce carcinoma. Pero si se aplica luego un segundo agente irritante químico no carcinógeno, se producirá el tumor. El primer paso es un proceso irreversible pero no detectable donde la población celular ha sido sometida al proceso de INICIACION. La acción del segundo agente no carcinógeno se llama PROMOCION. Este proceso de al menos dos pasos, se ha extendido a múltiples pasos dependiendo del tumor y de los agentes químicos involucrados.

### Agentes Químicos

- Hidrocarburos policíclicos aromáticos: Benzopireno, 3-metilcolantreno, dibenzantraceno. Producen cáncer en el sitio de aplicación. El tipo específico de cáncer varía según vías de administración. Incluyen tumores de piel, mama y partes blandas. También probablemente en cáncer de pulmón. El cloruro de vinilo usado en la síntesis de plásticos como polivinilo, se metaboliza a epóxido. Trabajadores expuestos al monómero cloruro de vinilo tardíamente pueden hacer angiosarcoma hepático.
- Aflatoxina: componente natural del hongo aspergillus flavus. La aflatoxina B es metabolizada a epóxido, que es dotoxicada o se une al DNA. Es un potente carcinógeno hepático. El hongo con frecuencia se encuentra en granos húmedos y en ellos puede producirse gran cantidad de aflatoxina B. Se lo relacionan con el carcinoma hepatocelular.

Aminas aromáticas y colorantes azoicos: No son muy cancerígenos en el punto de aplicación. Producen tumores hepáticos y vesicales (exposición laboral a aminas aromáticas en la forma de anilinas produce cáncer vesical). Ambas aminas son metabolizadas en el hígado. Anilinas aminoazoicas son agentes cancerígenos que se encuentran en el amarillo de mantequilla, usada para colorear la margarina. Las cerezas marrasquino son coloreadas con rojo escarlata que contiene 0-aminoazotolueno.

Nitrosaminas: conocidos carcinógenos gastrointestinales en animales de experimentación. Los nitritos usados como fertilizantes y preservantes se





descomponen por acción bacteriana a nitrosaminas. Dietas altas en nitrosaminas como las usadas en algunas partes de China explican la gran cantidad de cáncer esofágico en algunas provincias de ese país. Pero en cáncer gástrico también se ha involucrado a este mecanismo.

Metales: Níquel, cadmio, plomo, cobalto son metales electrofílicos y pueden reaccionar con macromoléculas. El arsénico se ha asociada con cáncer de la piel.

Los factores siguientes influyen en la aparición de tumores relacionados por agentes químicos: activación metabólica del agente; vías de detoxificación; edad; sexo; estado hormonal; dieta.

Cada día hay nuevos agentes químicos sobre los que se hace necesario saber su potencial cancerígeno. Los modelos experimentales y epidemiológicos son costosos y demandan tiempo para realizarlos. Debido a ésto se estudia el poder mutágeno de los agentes químicos y así se estima su capacidad cancerígena. Un mutágeno es aquel agente que puede alterar permanentemente la constitución genética celular.



## **CARCINOGENESIS FÍSICA**

---

### **Radiación ultravioleta**

Produce deterioro físico de la piel e induce cáncer. El carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso y el melanoma, atribuidos a la exposición solar, son cánceres principalmente de la gente de piel blanca. Las ondas entre 290-320 nm se asocian con daño tisular. El efecto incluye desactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer. El mecanismo bioquímico más importante es la formación de dímeros de pirimidina en el DNA relacionados con la reparación del DNA.

### **Radiaciones ionizantes**

Se mencionan por separado las radiaciones de alta energía como rayos X y rayos gamma. El daño celular genético es causado por la absorción directa de la energía por el DNA o por mecanismo indirecto por la reacción del DNA con los radicales libres generados por la radiación. Se expresa como mutación o falla reproductiva. Altas dosis de radiación producen cáncer: Ej.: cáncer de piel, cáncer hematológico, cáncer de mama, pulmón, tiroides, gastrointestinales etc.

## **CARCINOGENESIS VIRAL**

---

Su rol en aparición de cáncer en humanos y en modelos de experimentación está muy bien establecida.

En humanos son cuatro virus los asociados francamente con neoplasias. Aunque no está totalmente aclarado el rol, existe una fuerte evidencia en este sentido. Estos virus son: el virus papiloma humano, el virus de la hepatitis B, el virus Epstein-Barr y el virus HTL1.

Virus papiloma humano (HPV): Se han descrito más de 50 cepas diferentes. Es un virus DNA de doble hélice circular con 8000 pares de bases. Las cepas 6 y 8 se han asociado con lesiones preneoplásicas de bajo riesgo (condiloma y NIE I) del cérvix uterino. Las cepas 16,18 se asocian con carcinomas in situ e invasor del cérvix.

Virus Epstein-Barr (EBV): Es uno de los cinco grupos definidos de virus herpes. Es virus DNA de doble cadena lineal con 170 mil pares de bases. Presente en un 90% de la población. Infecta a linfocitos B y a epitelios. El virus inmortaliza a los linfocitos y probablemente las células epiteliales. Se lo asocia a linfoma de Burkitt y diversas neoplasias linfáticas, a carcinoma linfoepitelial nasofaríngeo y de otras localizaciones, y al cáncer gástrico convencional.



Virus Hepatitis B: Se ha establecido su asociación con carcinoma hepatocelular. El mecanismo de este virus DNA podría ser por su capacidad de inducir daño hepático crónico o por su expresión genética que puede alterar la orquesta genética de los hepatocitos. El carcinoma hepatocelular se entiende actualmente como el fin de la historia natural de la hepatitis por virus B.

HTLV-1: Este virus RNA ha sido asociado con la leucemia-linfoma T en Japón y región del Caribe. Esto se explica por la demostración de transcriptasa reversa, que es una enzima viral que sintetiza DNA del genoma RNA viral.

Actualmente se piensa que el cáncer tiene bases genéticas basados en: 1- la predisposición hereditaria, 2- la presencia de anomalías cromosómicas en las células tumorales, 3- la correlación entre la alteración de la reparación del DNA y la aparición de cáncer, y 4- la correlación entre carcinogénesis y mutagénesis.