



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas
Escuela de Verano para Estudiantes de Enseñanza Media

Curso
Aspectos moleculares del cáncer
2005

Prof. Héctor R. Contreras

INDICE

1. ASPECTOS GENERALES SOBRE EL CANCER

- 1.1 ¿Qué es el cáncer?
- 1.2 El proceso de carcinogénesis.
- 1.3 Los cánceres derivan de una sola célula.
- 1.4 Tipos o variedades de cáncer
- 1.5 Etapas del desarrollo de un cáncer.
- 1.6 ¿Cómo se establece el cáncer en el organismo?

2. EL CÁNCER SE ORIGINA POR MUTACIONES EN LOS GENES

- 2.1 El cáncer es una enfermedad genética, pero generalmente no hereditaria.
- 2.2 El cáncer se origina por mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del DNA.
- 2.3 Existen genes de susceptibilidad al cáncer.

3. LOS AGENTES CANCERÍGENOS CAUSAN MUTACIONES

- 3.1 Los agentes cancerígenos causan mutaciones.
- 3.2 Causas internas: la edad es el principal factor de riesgo.
- 3.3 El cáncer no es causado por sólo una mutación.
- 3.4 Las causas ambientales.
 - a. El tabaco.
 - b. La dieta.
 - c. El alcohol.
 - d. Las infecciones.
 - e. Las radiaciones.

4. CÁNCERES HEREDITARIOS

- 4.1 Cánceres Hereditarios.
- 4.2 Las células cancerosas tienen muchas mutaciones: El fenotipo mutador. Sistemas y genes de reparación del DNA.
- 4.3 Cánceres en los que se heredan mutaciones en genes supresores de tumores.
- 4.4 Cambios genéticos durante el proceso carcinogénico.

5. ¿QUÉ SON LOS GENES?

- 5.1 ¿Qué son los genes?
- 5.2 Los cromosomas.
- 5.3 Cómo se sintetizan las proteínas a partir de los genes: El código genético.
- 5.4 Las mutaciones provocan cambios en las proteínas.
- 5.5 Cada célula expresa un determinado número de genes.

6. REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

- 6.1 La proliferación celular es un proceso muy controlado.
- 6.2 El ciclo celular.
- 6.3 El control del ciclo celular.
- 6.4 Regulación del punto de restricción R.
- 6.5 Regulación del punto G2-M.
- 6.6 Regulación del punto M.
- 6.7 Los factores de crecimiento: Mecanismos de Acción.
- 6.8 Los receptores de los factores de crecimiento son generalmente proteínas quinasas localizadas en la membrana celular.
- 6.9 Factores inhibidores del crecimiento celular.
- 6.10 La transmisión de la señal mitogénica al núcleo celular.

7. ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

- 7.1 Envejecimiento y muerte celular.
- 7.2 La Telomerasa.
- 7.3 Necrosis y Apoptosis.

8. CONSIDERACIONES FINALES

- 8.1 La detección precoz es muy importante
- 8.2 ¿Qué hacer para prevenir el cáncer?

1. ASPECTOS GENERALES SOBRE EL CANCER

1.1 ¿Qué es el cáncer?

El cáncer consiste en el crecimiento descontrolado de células y su posterior dispersión en el organismo a la adquisición de capacidad invasiva y con la potencialidad de dañar tejidos y órganos.

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, en los que una de cada cuatro personas fallece debido a esta enfermedad. En Chile, cerca de 20.000 personas mueren cada año como consecuencia del cáncer.

La aparición de un cáncer se debe a la combinación de varios factores que se engloban en dos grupos: la herencia genética y el ambiente. La herencia de versiones anormales de algunos genes es responsable de la predisposición a padecer algunos tipos de cáncer. Por otra parte, en la aparición de la mayoría de los cánceres influye sobre todo la exposición a agentes químicos y radiaciones que afectan a las células alterando sus genes, así como los hábitos de vida (tabaco, alcohol, dieta,...), y algunas infecciones (ciertos virus causantes de papilomas genitales, de la hepatitis B,...). En definitiva, el cáncer es un grupo de enfermedades de origen multigénico y multifactorial.

Todos los cánceres se originan como consecuencia de cambios llamados mutaciones en los genes de nuestras células. El cáncer es, por tanto, una enfermedad genética. Sin embargo, generalmente no es hereditaria. Es decir, que salvo un pequeño porcentaje, el cáncer no se transmite necesariamente de padres a hijos.

1.2 El proceso de carcinogénesis.

La carcinogénesis o aparición de un cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento descontrolado de la proliferación de un grupo de células que da lugar a un tumor o neoplasia (tumor primario), y la posterior adquisición por estas células de capacidad invasiva, que les permitirá diseminarse desde su sitio natural en el organismo y colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos (proceso conocido como metástasis).

Si sólo tiene lugar un aumento del crecimiento de un grupo de células en el lugar donde normalmente se ubican, se habla de un tumor benigno, que generalmente puede ser eliminado completamente por cirugía. Por el contrario, cuando las células de un tumor son capaces salir de su ubicación original y luego invadir los tejidos circundantes o distantes, tras penetrar en el torrente circulatorio sanguíneo o linfático, y luego hacer metástasis se habla de un tumor maligno o cáncer.

Las complicaciones sistémicas de los cánceres a través de sus focos de metástasis son las responsables de la mayoría de fallos en los tratamientos y, por lo tanto, de las muertes por cáncer. Cada tipo de cáncer habitualmente tiene órganos o tejidos preferentes donde hacer metástasis, así por ejemplo el cáncer de próstata hace focos metastáticos primeramente en ganglios linfáticos y posteriormente en hueso.

1.3 Los cánceres derivan de una sola célula.

Nuestro organismo está formado por distintos tipos de células. Las células se dividen para formar nuevas células cuando el organismo lo necesita de una manera controlada y ordenada, por ejemplo durante la cicatrización de heridas.

Las células proliferan aumentando su masa o tamaño y duplicando y segregando sus cromosomas, para posteriormente dividirse en dos células hijas que son genéticamente iguales. La proliferación celular tiene lugar de un modo controlado de acuerdo a las necesidades generales del organismo: mientras que las neuronas no se dividen y las células endoteliales que recubren las paredes de los vasos sanguíneos se renuevan cada tres años, las células del hígado se dividen una vez al mes, y las del epitelio intestinal generan de modo continuo nuevas células para asegurar el mantenimiento del epitelio que recubren.

Cuando un tumor es detectable ya presenta un tamaño considerable (alrededor de 0,5 cm de diámetro para su detección por rayos X, y de 1 cm por palpación) y está constituido por un elevado número de células (entre 100 a 1.000 millones). Todas las células de un tumor, benigno o maligno, derivan de una célula: es decir, los tumores son monoclonales. El proceso de formación de un tumor a partir de una célula implica la acumulación sucesiva de alteraciones en esas células durante largos períodos de tiempo. Hoy se piensa que desde el inicio del proceso hasta que un cáncer puede ser diagnosticado transcurren una o más décadas. Este es el proceso de progresión tumoral, que se compone de cambios genéticos (mutaciones) y selección progresiva de células cada vez más anormales en su crecimiento y comportamiento, adquiriendo la capacidad de invadir el tejido circundante y, posteriormente, de originar metástasis.

1.4 Tipos o variedades de cáncer.

Existen unos 200 tipos celulares distintos en nuestro organismo, y si bien en principio cualquiera de ellas puede potencialmente originar un tumor, en realidad cerca del 90% de los tumores son generados por células epiteliales (carcinomas). Los otros tipos mayoritarios de cánceres son derivados de células del tejido conectivo o muscular (sarcomas), de la sangre (leucemias, linfomas, mielomas), o de células del sistema nervioso (neuroblastomas, gliomas). Las células epiteliales no son intrínsecamente más susceptibles de perder el control de su proliferación respecto de otras células del organismo. Hoy se piensa que la causa de este hecho es doble: en primer lugar, las células epiteliales son las que mantienen durante más tiempo de la vida del individuo la capacidad de dividirse, y, por tanto, funcional la maquinaria de proliferación. En segundo lugar, debido a su localización recubriendo las superficies externas e internas del organismo las células epiteliales están más expuestas a la acción de agentes tóxicos de todo tipo que alteren su comportamiento.

Los cánceres se clasifican en categorías según el órgano o tejido en el que se originan, con subdivisiones de acuerdo con el tipo específico de célula, su localización en el organismo y la estructura del tumor. Así se consideran un centenar de cánceres, cuya clasificación no tendría sentido si no fuera por el hecho de que cada tipo es una entidad distinta. Existen también distintos nombres para distinguir dentro de cada tipo de tumor aquellos que son benignos de los que son malignos y ocasionarán un cáncer. Un adenoma es un tumor benigno epitelial, mientras que un adenocarcinoma es su

correspondiente tumor maligno. El prefijo "adeno" se refiere a un epitelio secretor, mientras que "escamoso" se reserva para los de recubrimiento.

1.5 Etapas del desarrollo de un cáncer.

La primera fase de un tumor es la alteración de la capacidad de proliferación de una célula como resultado de una mutación en uno de los genes que la controlan. Es la iniciación, y al agente que la causa se le llama iniciador. Esta célula iniciada crece con una velocidad ligeramente superior a las normales, y puede pasar inadvertida durante un período de tiempo muy largo. El aumento de la incidencia del cáncer provocado por la repetida exposición a un carcinógeno de cualquier tipo indica la necesidad de que ocurran mutaciones sucesivas. Sin embargo, también es posible aumentar la incidencia de cánceres por tratamiento con sustancias que no producen mutaciones: los agentes promotores tumorales. Estos actúan modificando los productos de genes implicados en el control de la proliferación celular, de modo que su papel es colaborar con la mutación iniciadora, y sólo causan cáncer cuando actúan de modo repetido tras el carcinógeno iniciador.

Durante la segunda fase, de promoción, el agente promotor estimula el crecimiento de las escasas células iniciadas que con una mutación tenían ligeramente alterado su crecimiento. Este aumento de células con una mutación favorece la posibilidad de que alguna de ellas acumule una nueva mutación que la haga crecer aún más rápido, ya que la división celular aumenta el riesgo de adquirir mutaciones. Un ejemplo de agente promotor es el de los estrógenos, que aumentan la proliferación de las células epiteliales de la mama. La relación entre la estimulación del crecimiento celular y la promoción del cáncer es evidente en los efectos del alcohol, que al causar la muerte de células del epitelio del esófago induce su rápido reemplazo y aumenta así el riesgo de cáncer esofágico. El humo del tabaco contiene numerosas sustancias que son iniciadores o promotores tumorales: benzopirenos, nicotina, naftilaminas, fenoles,...etc.

La reducida probabilidad de mutaciones espontáneas hace que la duración de la fase en que el tumor no es aún visible sea muy larga, puesto que se necesitan millones de células con una mutación para que alguna desarrolle un segundo cambio genético. Ello se deduce claramente del retraso en 5 a 20 años que existe entre la exposición al tabaco y el desarrollo de cáncer de pulmón, o del de la aparición de leucemias por efecto de radiaciones en supervivientes a las explosiones nucleares de Hiroshima y Nagasaki.

La tercera fase es la progresión tumoral o adquisición de nuevas alteraciones genéticas (tercera, cuarta...) que provocan un aumento de la malignidad, con adquisición de capacidad invasiva y metastásica.

1.6 ¿Cómo se establece el cáncer en el organismo?

La causa del fallo de los tratamientos y de la muerte de los pacientes con cáncer es casi siempre la metástasis. La capacidad de formar metástasis se basa en la adquisición de invasividad por las células del tumor primario. La invasividad es, por lo tanto, la característica esencial del cáncer. Sabemos que el cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones y conocemos muchas mutaciones que explican el

aumento en la proliferación celular, pero aún muy poco sobre las mutaciones responsables de que las células se hagan invasivas. La progresiva acumulación de mutaciones, probablemente en una secuencia específica para cada tipo celular, origina primero una hiperplasia o crecimiento desordenado, y luego invasividad celular, vascularización o angiogénesis y, finalmente, metástasis.

La invasividad incluye a su vez varios procesos: pérdida de la adhesión celular, degradación de la matriz extracelular (en el caso de los epitelios de la lámina basal) y movilidad. Todo ello permite a las células infiltrarse en el tejido que las rodea al mismo tiempo que conservan su elevada capacidad proliferativa. Este proceso de invasión ocasiona, por lo tanto, la diseminación local de las células tumorales. Hoy se cree que el proceso de aparición de células invasivas comienza en una fase relativamente temprana del crecimiento del tumor primario. Es decir, que la metástasis requiere tumorigenicidad e invasividad, procesos que se inician en este orden pero que se solapan parcialmente, de modo que mutaciones que proporcionan a las células tumorales la capacidad de invadir y formar posteriormente metástasis se comienzan a acumular ya durante la fase de crecimiento del tumor primario. Desgraciadamente, es muy probable que cuando se detecta inicialmente un tumor existan ya en él células que son potencialmente invasivas y/o angiogénicas. Debido precisamente a la posibilidad de que alguna haya escapado ya de la masa tumoral bien a la sangre, a la linfa o al tejido circundante, aparecen las metástasis después de un tiempo de la eliminación del tumor primario (Fig 1)

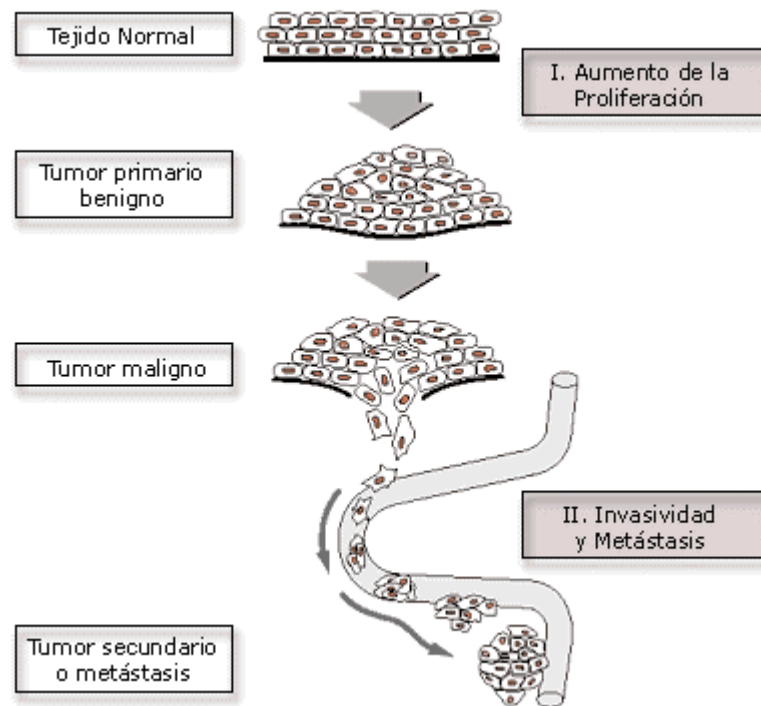


Figura 1. Etapas de desarrollo en la transformación maligna de una célula normal en tumoral y el establecimiento de un cáncer y su posterior metástasis.

El crecimiento de un tumor, tanto primario como secundario, mayor de 5-10 mm de diámetro requiere su vascularización. Sin la cercanía de vasos sanguíneos, las células tumorales no sólo no pueden diseminarse, sino que mueren por deficiencia de nutrientes y oxígeno, y falta de eliminación de anhídrido carbónico, ácido láctico y otras sustancias de desecho debido a que los intercambios por simple difusión no alcanzan a las células internas del tumor. La angiogénesis, o formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes, es fundamental tanto al comienzo como al final del proceso de carcinogénesis. Al comienzo, ayuda al aumento del tamaño del tumor primario y permite el acceso al torrente circulatorio de las células tumorales, lo que permitirá su diseminación. Y al final, estos nuevos vasos son fundamentales cuando alguna célula ha sobrevivido a la extravasación (salida desde los vasos sanguíneos) y coloniza tejidos distantes, para poder reiniciar el crecimiento de nuevos tumores secundarios.

Una vez en la cercanía de los vasos, las células tumorales deben atravesar sus paredes para acceder a la circulación sanguínea o linfática, las cuales se encuentran conectadas. Durante este proceso, las células deben soportar deformaciones que dependerán de la rigidez de las paredes y la disparidad entre su propio diámetro y el del vaso. Ya en el torrente sanguíneo (generalmente los sarcomas) o linfático (los carcinomas), las células tumorales deben sobrevivir al probable ataque del sistema inmune, adherirse a la pared de los vasos en una región distante y extravasarse. El establecimiento de metástasis por las células tumorales que han conseguido alcanzar la circulación sanguínea o linfática es un proceso afortunadamente muy poco eficiente. Se ha estimado que menos de un 0,05% de ellas lo consiguen. El riesgo de metástasis depende, naturalmente, del número de células del tumor primario que alcanzan el torrente circulatorio. Se ha calculado que un tumor primario de 1 cm de diámetro puede dar lugar al paso de millones de células a la sangre cada día. Para extravasarse, en primer lugar, las células deben quedar paradas en los microcapilares. En esta fase, las fuerzas mecánicas pueden ser más importantes que la formación de auténticas uniones adhesivas. Cabe esperar que grupos de células tumorales sean atrapadas con mayor facilidad en los microcapilares que las células individuales. Tras evadir la respuesta inmunológica y extravasarse, las células tumorales inician una segunda etapa de proliferación descontrolada y angiogénesis para dar lugar a un tumor secundario o metástasis.

2. EL CÁNCER SE ORIGINA POR MUTACIONES EN LOS GENES

2.1 El cáncer es una enfermedad genética, pero generalmente no hereditaria.

El hecho de que todas las células de un tumor provengan de una sola célula que se hace anormal implica que esta anomalía inicial se transmite de una célula a sus descendientes. Existen dos posibilidades de herencia de dichas aberraciones: por un cambio genético en la secuencia del ácido desoxiribonucleico (ADN o DNA) de los genes o por un cambio epigenético, es decir, por una alteración en el modo de expresarse los genes.

Aunque en principio es posible la aparición de tumores por cambios epigenéticos, la evidencia de que una célula cancerosa siempre da lugar a nuevas células cancerosas y nunca a células normales indica que la mayoría de los cánceres son consecuencia de cambios en el DNA de las células (mutaciones). En definitiva, el cáncer es una

enfermedad de los genes, que sufren alteraciones en una célula inicial, y que son heredables por sus células hijas, provocando que ese grupo de células escape al control normal de crecimiento, dañe a otras células sanas y acabe por impedir el funcionamiento del organismo.

La transmisión de las alteraciones de unas células cancerosas a sus células hijas no implica que el desarrollo de un cáncer en un individuo sea heredable a su descendencia. De hecho, esto ocurre sólo en un muy pequeño porcentaje de casos, que depende del tipo de cáncer. Es decir, que el cáncer no puede considerarse como una enfermedad hereditaria.

Sólo cuando las mutaciones o cambios en los genes aparecen en las células de la línea germinal (espermatozoides, óvulos), éstas se transmiten a la descendencia. Ello ocurre, por ejemplo, en un 5-10% de los cánceres de mama, en los que como consecuencia de la transmisión de versiones alteradas de genes concretos (BRCA1, BRCA2), múltiples mujeres de una familia padecen esta enfermedad durante generaciones. Existen otros defectos genéticos hereditarios en los que se transmite una predisposición a desarrollar ya sea un tipo específico o bien múltiples tipos de cánceres. Un ejemplo de la primera situación es el Xeroderma pigmentosum, en el que los individuos que padecen este síndrome tienen un riesgo muy elevado de cánceres de piel como consecuencia de la mutación de genes encargados de reparar los daños causados por la luz ultravioleta en el DNA celular. Por el contrario, individuos con la enfermedad de Li-Fraumeni sufren con muy alta frecuencia cánceres de distintos tipos (sarcomas, mama, cerebrales, leucemias y otros) debido a la mutación de un gen (p53) que controla la proliferación celular actuando como un freno al crecimiento incontrolado. Hoy se conocen cerca de 20 genes ligados a cánceres familiares.

2.2 El cáncer se origina por mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del DNA.

El cáncer es la consecuencia de mutaciones que producen la expresión anormal de un número reducido de nuestros genes: los oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del DNA.

Los genes son partes de la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA) de los cromosomas que codifican la secuencia de aminoácidos de un polipéptido o proteína. Las aproximadamente 10¹³-10¹⁴ células (diez a cien billones) del cuerpo humano contienen el mismo número de cromosomas (46) y, por lo tanto, de genes (cerca de 30.000).

La nomenclatura utilizada en la literatura científica es a veces confusa. Como es lógico, nuestras células no tienen normalmente genes inductores de cáncer. Los oncogenes son, en realidad, formas mutadas de genes normales (los proto-oncogenes). Estos genes normales al mutar y originar proteínas con función alterada que estimulan el crecimiento o la invasividad celular, se convierten en oncogenes.

Algunas veces, únicamente la expresión excesivamente elevada de la proteína normal codificada por un proto-oncogén es suficiente para inducir transformación celular. En conclusión, los oncogenes son las formas "activadas" de los proto-oncogenes, consecuencia de mutaciones que causan una "ganancia de función", es decir, un efecto biológico distinto del que tienen los proto-oncogenes. Así, el término proto-

oncogenes debiera reservarse a los genes normales, y el de oncogenes a las formas mutadas de los mismos (Fig 2).

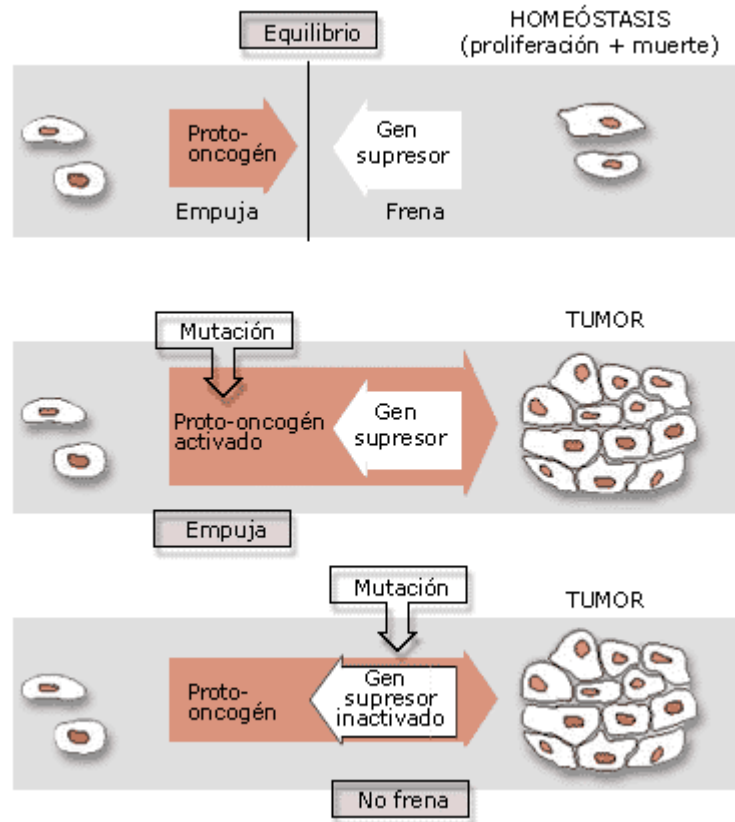


Figura 2. Esquema del funcionamiento de proto-oncogén y genes supresores.

Un segundo grupo lo constituyen los llamados genes supresores de tumores, cuya función normal es controlar el ciclo de división celular, evitando el crecimiento excesivo, o el mantenimiento de las características que especifican la localización de las células en un lugar determinado. Estos genes inducen la aparición de cánceres cuando al mutar dejan de expresarse (por delección) o producen una proteína no funcional.

Los proto-oncogenes son aquellos genes que dan lugar a los diferentes componentes del ciclo de división y que favorecen su funcionamiento y, por lo tanto, la multiplicación o proliferación celular; mientras que los genes supresores originan proteínas que tienden a mantener bloqueado el ciclo. La velocidad de crecimiento de una célula en cada momento es el resultado de la acción simultánea de los productos de ambos tipos de genes. Es claro que tanto una producción excesiva o anormal de las proteínas codificadas por los oncogenes como una limitada, anormal o nula expresión de los productos de los genes supresores pueden originar un crecimiento celular descontrolado.

Teniendo en cuenta que las alteraciones en el DNA son la causa del cáncer, es fácil de entender que los genes que codifican proteínas responsables de reparar dichas alteraciones, los llamados genes de reparación del DNA, tienen un papel fundamental en el cáncer. Su mal funcionamiento o mutación conduce a que las mutaciones que se producen en todos los genes, incluidos naturalmente los oncogenes y genes supresores, no sean adecuadamente corregidas y se acumulen rápidamente.

La existencia de genes implicados en la aparición de cáncer puede deducirse a partir de varios hechos: a) la existencia de virus que producen tumores, que fue precisamente el origen del descubrimiento del primer oncogén; b) la existencia de cánceres hereditarios; c) la presencia de alteraciones cromosómicas en las células cancerosas; y d) la relación entre el potencial mutagénico y la carcinogenicidad de diversos agentes.

2.3 Existen genes de susceptibilidad al cáncer

Existen genes cuya mutación no es responsable de la aparición de cánceres, pero sí de la susceptibilidad a desarrollarlos. Estos se llaman genes de susceptibilidad. Han sido hasta ahora poco estudiados, pero su importancia parece cada vez mayor para explicar diferencias en la incidencia de cánceres en la población. Así, hechos como el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores o la resistencia a padecerlo por algunos grandes fumadores pueden explicarse por la expresión de distintas formas de moléculas como los citocromos P450 implicadas en la conversión de los productos pro-carcinogénicos presentes en el tabaco en carcinógenos activos, o en la velocidad y eficacia de eliminación de carcinógenos en el hígado. Los genes de susceptibilidad dan lugar a proteínas que modifican la capacidad de los carcinógenos para producir mutaciones en los genes de nuestras células o que modulan la sensibilidad o reparación de dicho daño genético (antioxidantes,...).

3. LOS AGENTES CANCERÍGENOS CAUSAN MUTACIONES

3.1 Los agentes cancerígenos causan mutaciones.

Durante los dos últimos siglos las causas del cáncer se buscaron en agentes externos. En las dos últimas décadas los avances en biología molecular han demostrado que el enemigo está dentro: son nuestros propios genes los que al mutar originan cáncer. En realidad, el cáncer se debe a la acción de agentes externos que alteran nuestros genes. En otras palabras, los carcinógenos son sencillamente agentes que causan mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumores, y, posiblemente, genes de reparación del DNA.

Los agentes externos que causan la aparición de cáncer son agrupables en tres categorías: compuestos químicos, agentes físicos y algunos microorganismos que causan infecciones.

3.2 Causas internas: la edad es el principal factor de riesgo.

Existe una fuente intrínseca de mutaciones en el DNA celular: los errores de las propias células, es decir, las alteraciones que la propia maquinaria química de la célula comete, especialmente durante el proceso de replicación del DNA y la división celular.

El cáncer afecta principalmente a personas de edad avanzada. Como la vida media de la población aumenta, cabe esperar que el número de casos de cáncer aumente. La incidencia de un tipo de cáncer determinado varía según la edad, el sexo, la etnia, la geografía o, incluso, en ocasiones el estrato social. Salvo alguna excepción como el cáncer de testículo o los neuroblastomas, la edad es el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer. Ello se debe a que con la edad aumenta la probabilidad de que aparezcan mutaciones en los genes de las células como consecuencia de defectos intrínsecos del proceso de proliferación celular o por la exposición a agentes químicos, radiaciones y algunas infecciones (hepatitis B, ciertos virus causantes de papilomas genitales). Junto a éstos, factores como la dieta o los hábitos de vida contribuyen también a la aparición de ciertos tipos de cánceres, y hacen que en un número creciente de cánceres puedan definirse las causas iniciales. En definitiva, en el cáncer influyen los genes y el ambiente.

3.3 El cáncer no es causado por sólo una mutación.

El hecho de que la edad es el principal factor de riesgo señala claramente que para desarrollar un cáncer deben ser necesarias varias mutaciones. Si la aparición de un tipo de cáncer fuese debida a sólo una mutación que ocurriera con una probabilidad constante, una persona de 70 años tendría una probabilidad siete veces mayor de desarrollar un cáncer que un niño de 10 años. La realidad es muy distinta: el riesgo de cáncer de colon en una persona de 70 años es 1000 veces superior al de un niño de 10 años. De hecho, estudios estadísticos realizados sobre los datos de incidencia de muchos cánceres sugieren que son necesarias de 4 a 6 mutaciones para su aparición. La escala logarítmica de aumento de incidencia y muerte por cáncer y el retraso existente entre la exposición a agentes cancerígenos (radiaciones, inicio del hábito de fumar) y la aparición de tumores indican la necesidad de la acumulación durante un considerable período de tiempo de un cierto número de mutaciones.

3.4 Las causas ambientales

El análisis comparativo entre poblaciones de distintos países ha permitido definir que causas ambientales deben ser responsables de notables variaciones en la incidencia de diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama es veinte veces superior en Estados Unidos y Canadá respecto a los países de América Central. La importancia de los factores ambientales en su sentido amplio (que incluyen la dieta, pero también estilo de vida, el aire, agua, geografía...) o el nivel socioeconómico es también fácilmente deducible del estudio de las poblaciones migratorias. Así, se ha observado que la población japonesa que se traslada a vivir a Estados Unidos adquiere después de dos generaciones porcentajes de incidencia de cánceres similares a la de la población americana, distintos de los que existen en Japón.

El aspecto positivo de estas variaciones en la incidencia de cada tipo de cáncer es que indican que las causas externas, no genéticas, y por tanto en principio evitable, son responsables de un elevado porcentaje de cánceres.

a. El tabaco

El consumo de tabaco está ligado a un 90% de cánceres de pulmón, siendo el principal factor de riesgo externo. En grandes fumadores, de dos o más paquetes al día, el riesgo de cáncer de pulmón aumenta en un factor de 20. Ello se explica por el elevado número de sustancias tóxicas que contiene y que son suministradas a un órgano de gran capacidad de absorción y muy vascularizado como es el pulmón. En países industrializados el cáncer de pulmón es el mayoritario en hombres (históricamente los fumadores más habituales) mientras que el de mama lo es en mujeres. Sin embargo, el aumento del tabaquismo en mujeres está haciendo subir rápidamente la incidencia del cáncer de pulmón. El tabaco no sólo causa cáncer de pulmón, si no que también incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de laringe, faringe, cavidad oral, esófago, vejiga, riñón y páncreas, y algunos estudios sugieren una asociación con el de cervix, estómago y leucemias. El riesgo está relacionado con la exposición total al tabaco, entendida como el número diario de cigarrillos fumados, la edad a la que se comienza a fumar y el número de años durante los que una persona ha fumado. Además, el riesgo de cáncer de pulmón se extiende a los fumadores pasivos, habiéndose calculado que la mitad de todos los cánceres de pulmón entre los no fumadores se deben al consumo pasivo. Al elevado número de sustancias cancerígenas presentes en el tabaco hay que añadir las derivadas de su combustión, incluido el papel empleado en su envoltura.

El riesgo aumenta aún más cuando el tabaco se asocia con el consumo de alcohol: grandes fumadores que son bebedores tienen muchas más probabilidades de desarrollar varios tipos de cáncer.

El riesgo de padecer cáncer se reduce al dejar de fumar: comienza a disminuir inmediatamente tras abandonar el tabaco y se reduce paulatinamente: el tiempo que un fumador que ha dejado de fumar tarda en igualar la esperanza de vida de un no fumador es de 10-15 años.

b. La dieta

La dieta es otro posible factor ligado a ciertos tipos de cánceres. Algunas observaciones y estudios epidemiológicos han encontrado variaciones significativas en la incidencia de cánceres entre grupos de población de acuerdo a su consumo de carne y grasas, que serían factores de riesgo, o de frutas y verduras, que han sido propuestos como factores protectores o preventivos por sus contenidos en vitaminas y antioxidantes. Sin embargo, estudios controlados dirigidos a analizar estas hipótesis o, en general, a la quimioprevención del cáncer, definida como el uso de agentes farmacológicos para inhibir o revertir la aparición de cánceres en etapas pre-invasivas no han confirmado estos datos. En la actualidad existe numerosa información sobre el efecto beneficioso de la fibra vegetal, vitamina A (retinoides), licopeno del tomate y otros carotenoides, vitamina C, vitamina E y análogos, calcio, hierro, o el ejercicio físico y el bajo peso corporal. Ahora bien, estos estudios no permiten concluir categóricamente efectos protectores de estos factores sobre la aparición de alguno de

los cánceres en el hombre. En el caso concreto del cáncer de colon los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina han recibido últimamente mucha atención como posibles agentes preventivos; así algunos estudios han mostrado un efecto beneficioso, mientras que esto no ha sido demostrado en otros tipos de cánceres. En esta fase de investigación se encuentran también otras sustancias como el ácido ursodeoxicólico, un derivado de los ácidos biliares, o el oltipraz, un compuesto sintético similar a otros encontrados en la coliflor o el brócoli. Quizá el único agente cuya efectividad en la prevención del cáncer de mama se ha demostrado convincentemente es el tamoxifén, un agente de acción antiestrogénica. Aún así, la posibilidad de efectos secundarios negativos limita su uso preventivo sólo a una población de mujeres de alto riesgo.

c. El alcohol

El consumo elevado de alcohol parece tener una clara relación con el cáncer de boca, laringe, faringe y esófago, quizá como causa directa, o el de hígado, probablemente por una vía más indirecta a través de la progresiva destrucción del tejido hepático. Sin embargo, como resulta evidente en su asociación con el tabaco, el carácter negativo del alcohol se hace más claro cuando se acumula al de otros factores.

d. Las infecciones

Algunas infecciones son un factor de riesgo para desarrollar ciertos cánceres. El virus de Epstein-Barr predispone al linfoma de Burkitt y a carcinomas nasofaríngeos. Otros miembros de la familia de los herpes como el herpes simple tipo 2 (HSV-2) ha sido también implicado en la aparición de cáncer de cuello uterino. Hoy es aceptada también una relación entre la infección por el virus de la hepatitis B y el cáncer de hígado, aunque la implicación más clara es posiblemente la de ciertos virus del papiloma y el carcinoma de cuello uterino. Recientemente, se ha propuesto que la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, causante de úlceras gástricas, puede estar en el origen de un porcentaje de casos de cánceres de estómago. Por último, los primeros retrovirus humanos descubiertos, los HTLV-I y II o virus de la leucemia de las células T, están asociados a ciertos linfomas poco comunes de adultos, y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) está relacionado con la aparición de algunos tumores como el sarcoma de Kaposi. Esto es quizá debido a la debilitación del sistema inmune que produce, que puede favorecer infecciones por otros virus que serían los agentes directos, como el herpesvirus tipo 8.

e. Las radiaciones

Aunque aún es poco lo que se conoce sobre el efecto de los distintos tipos de radiaciones, parece claro el efecto nocivo de los rayos X y γ (gamma), y por tanto, la conveniencia de protegerse de exposiciones innecesarias. A pesar de numerosos estudios, no se ha podido demostrar que la exposición a radiaciones electromagnéticas débiles producidas por electrodomésticos, o la cercanía a líneas de alta tensión o a centrales nucleares determine un aumento de la aparición de cánceres.

Otra posible fuente de radiación la constituye el radon, un mineral existente en ciertos suelos que puede pasar a formar parte de los materiales de construcción de los edificios, y que parece aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, y quizá otros. Además, es bien conocido que la radiación ultravioleta de la luz solar es el principal factor de riesgo de los cánceres de la piel, especial cuidado se debe tener en la actualidad en Chile debido al progresivo debilitamiento de la capa de ozono y al consiguiente exposición radiaciones ionizantes. El uso de bloqueadores solares es altamente recomendable a pesar que tradicionalmente la incidencia de melanomas en la población es baja.

4. CÁNCERES HEREDITARIOS

4.1 Cánceres hereditarios.

Aunque muy minoritarios respecto a los cánceres esporádicos, existen casos de predisposición congénita al desarrollo de ciertos cánceres. Existen dos causas: a) alteraciones en los genes de reparación del DNA, o b) mutaciones en oncogenes y/o en genes supresores que aparecen en las células germinales, espermatozoides u óvulos, y son transmitidas de una generación a otra.

El resultado de heredar una copia mutada de alguno de estos genes es la reducción del tiempo necesario para la aparición de un cáncer determinado. Y, por ello, un aumento de la probabilidad o riesgo de padecerlo. No se trata, por tanto, de que una persona que padece cáncer lo transmita a sus descendientes, si no de que la herencia de algunas mutaciones en ciertos genes puede predisponer a padecer tipos concretos de cánceres en individuos de una familia durante generaciones.

4.2 Las células cancerosas tienen muchas mutaciones: El fenotipo mutador. Sistemas y genes de reparación del DNA.

El estudio de tumores humanos ha revelado que en realidad las células cancerosas tienen un elevado número de mutaciones. El genoma de las células cancerosas parece ser muy inestable, lo que causa una alta frecuencia de mutaciones, que en muchas ocasiones no puede explicarse en base a la velocidad de aparición de mutaciones espontáneas durante la replicación del DNA. Como resultado de este descubrimiento, se ha propuesto que las células cancerosas presentan un fenotipo mutador (también llamado RER o "Replication ERror"), es decir, que han adquirido una capacidad anormalmente alta de mutar sus genes. A favor de esta hipótesis, se ha demostrado una gran inestabilidad de microsatélites (secuencias cortas repetidas que se localizan en sitios relativamente constantes del genoma) en células tumorales humanas. Aunque los microsatélites no son genes y no afectan el fenotipo celular, sus alteraciones sí son por definición mutaciones, e implican que los genes en los que se encuentran están sufriendo alteraciones. El fenotipo mutador se asocia en cánceres colo-rectales y a otros que afectan al aparato digestivo preferentemente.

Se ha observado que la inestabilidad de microsatélites en células de cánceres humanos se asocia a alteraciones en ciertos genes que son homólogos a los que en microorganismos codifican por las proteínas que reparan los errores que tienen lugar durante la replicación del DNA por formación de pares de bases erróneos. Son los genes de reparación de los errores de replicación del DNA o "MisMatch Repair genes"

o genes MMR. Se ha calculado que la mutación de estos genes causa un aumento de cien a mil veces en la acumulación de mutaciones en las células. Esto se ha comprobado especialmente en el cáncer colo-rectal hereditario de tipo no-poliposo (HNPCC, del inglés "Hereditary NonPolyposis Colon cancer"), habiéndose descubierto hasta ahora seis genes implicados en la reparación del DNA en el hombre cuya alteración se asocia a la aparición de cáncer: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, GTBP, MSH3.

Un sistema distinto se encarga de la reparación de las lesiones en el DNA causadas por la luz ultravioleta o carcinógenos químicos: por ejemplo, de los dímeros de timina inducidos por la luz ultravioleta, de los complejos formados por la unión covalente de agentes químicos (como los benzopirenos del tabaco a residuos de guanina, G, del DNA) o de la eliminación de las bases que son metiladas por agentes alquilantes como los empleados en quimioterapia anticancerosa. Para la reparación de estas alteraciones de mayor consideración existe un complejo mecanismo denominado reparación por excisión de nucleótidos ("Nucleotide Excision Repair", NER, o "excinucleasa") compuesto en el hombre por al menos 17 proteínas. Algunos genes NER están alterados en tres síndromes hereditarios que conllevan una elevada frecuencia de cánceres: Xeroderma pigmentosum, síndrome de Cockayne y tricotiodistrofia.

4.3 Cánceres en los que se heredan mutaciones en genes supresores de tumores.

A diferencia de los casos de predisposición a múltiples cánceres debido a la herencia de mutaciones en algún gen de reparación del DNA, las mutaciones en uno de los alelos de genes supresores suelen normalmente ocasionar la predisposición a uno o algunos pocos tipos de cáncer, que aparecerán tras la mutación del segundo de los alelos de dicho gen supresor.

Un tipo de cáncer hereditario muy conocido es el retinoblastoma, un cáncer infantil del ojo. En 1969 Robert DeMars, y en 1971 Alfred G. Knudson, propusieron a partir del análisis de las familias de pacientes que eran necesarias dos mutaciones ("two hits") para la aparición de este cáncer: una heredada como mutación recesiva de los progenitores y otra adquirida independientemente durante los primeros años de vida. La mutación de ambos alelos del gen causante en una misma célula de la retina originaría el tumor. La herencia de la primera supone obviamente una predisposición. Tras la identificación de una delección en el brazo corto del cromosoma 13, en 1986 se aisló el gen responsable que se denominó Rb, que es un gen supresor de tumores cuyo producto es una proteína con acción inhibidora de la división celular.

4.4 Cambios genéticos durante el proceso carcinogénico.

Hoy se cree que el proceso de aparición de un cáncer se origina con la mutación de algún oncogén que conlleva un aumento de la capacidad proliferativa de una célula. A este evento inicial siguen otras mutaciones en oncogenes que progresivamente aumentan la proliferación celular, y también la mutación de algunos genes supresores. Esto induce una respuesta defensiva, reguladora, de la célula que es la inducción de genes inhibidores del crecimiento (los genes supresores de tumores p53, p21, y MTS1/p16) que tiende a bloquear el efecto de la estimulación oncogénica. Si se producen mutaciones que anulan la función de estos genes supresores el proceso

carcinogénico progresa, aumentando descontroladamente la proliferación celular y adquiriéndose también mutaciones que llevan a la adquisición de invasividad y angiogénesis y, finalmente, a la capacidad de formar metástasis. Hoy se considera que es la acumulación sucesiva de mutaciones en oncogenes y genes supresores la que conduce a la aparición de cánceres.

5. ¿QUÉ SON LOS GENES?

5.1 ¿Qué son los genes?

Los genes son partes de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA) presente en los cromosomas que codifican la secuencia de aminoácidos de un polipéptido o proteína. El DNA no sólo lleva esta información esencial, sino que es además capaz de autoreplicarse, es decir, de dar lugar a nuevas copias de sí mismo, de manera que cuando una célula se divide para originar dos células hijas ambas adquieren copias iguales de DNA. Esta capacidad de asegurar la transmisión de la especificidad de las proteínas celulares es esencial para la vida y constituye la base de la genética. Por tanto, los genes residen en los cromosomas que se localizan en el núcleo de las células y son los transportadores de la herencia. Las aproximadamente 10^{13} - 10^{14} células (diez a cien billones) del cuerpo humano contienen el mismo número de cromosomas (46) y, por tanto, de genes (unos 70.000-100.000). El contenido total de DNA de una célula o especie se denomina genoma, y al conjunto de caracteres genéticos de una especie que éste determina, genotipo.

5.2 Los Cromosomas.

El número de moléculas de DNA o cromosomas es característico de cada especie. Las células humanas tienen 46, de los que 44 son parejas de cromosomas homólogos llamados autosomas, y los dos restantes son cromosomas sexuales, que en el caso de las mujeres son también homólogos (dos copias del cromosoma X) Por el contrario, en varones los cromosomas sexuales son sólo parcialmente homólogos (una copia del cromosoma X y una del Y). Por tanto, el genoma de las mujeres es 22 parejas de autosomas + XX, y el de los varones 22 parejas + XY. Por mecanismos aún no conocidos, las células femeninas tienen uno de los cromosomas X totalmente inactivo, es decir, que expresan sólo los genes presentes en uno de los dos y ninguno del otro.

Mientras que todas las células del organismo tienen en su núcleo estas 23 parejas de cromosomas y, por ello, se denominan diploides, las células de la línea germinal o gametos (espermatozoides y óvulos) sólo contienen un ejemplar de cada pareja como resultado de un proceso llamado meiosis, y se dicen haploides. Así, su fusión generará en la concepción un cigoto que otra vez será diploide y originará un nuevo individuo cuyas células tendrán 46 cromosomas.

Puesto que, como hemos dicho, cada célula diploide del organismo contiene un par de cromosomas homólogos, excepto para las zonas no homólogas de los cromosomas X e Y en los varones, tendrá dos copias (alelos) de cada gen o secuencia de DNA. Estos estarán localizados en las mismas regiones (locus, o loci en plural) de los dos cromosomas homólogos. Al derivar de una única célula cigoto diploide por unión de un espermatozoide y un óvulo haploides, todas las células del organismo llevan la misma información genética en forma de dos alelos de cada gen. Como un alelo se hereda del

padre y otro de la madre, un individuo puede tener las secuencias de los dos alelos de cada gen iguales (ser homocigoto) o diferentes (ser heterocigoto). La excepción son los genes de los cromosomas Y y X en células masculinas, de los que sólo hay un alelo.

Conforme el conocimiento de los mecanismos básicos de la célula ha ido ampliándose, el concepto de gen se ha hecho más complejo y funcional, y hoy podríamos definirlo como una secuencia o fragmento de molécula de DNA que especifica al menos una actividad celular.

5.3 Cómo se sintetizan las proteínas a partir de los genes: El código genético.

La correlación entre la localizaciones relativas de las mutaciones en la secuencia de nucleótidos de un gen y la de los cambios en las cadenas de aminoácidos que origina indica la existencia de unas reglas en el traspaso de la información contenida en la secuencia ordenada de las cuatro bases (adenina o A, timina o T, citosina o C, y guanina o G) en el DNA a la de los veinte aminoácidos que constituyen las proteínas. Es el denominado código genético.

5.4 Las mutaciones provocan cambios en las proteínas.

Las mutaciones o alteraciones en la secuencia de bases de un gen tienen efectos diversos. Se denominan transiciones si se cambia una pirimidina (C, T) por otra, o una purina (A, G) por otra, o transversiones si se cambia una pirimidina por una purina o viceversa. Además, puede haber inserciones o deleciones si se añaden o pierden bases. Las consecuencias son variables. Las mutaciones pueden provocar la interrupción prematura de las cadenas si a partir de un codon que especifica un aminoácido se forma un codon de parada (mutaciones sin sentido o "non-sense"), lo que conlleva la síntesis de proteínas truncadas anormales. Si se produce un cambio de una base por otra el efecto sobre la funcionalidad es muy variable: puede no alterarla si debido al carácter degenerado del código genético no provoca un cambio de aminoácido (mutaciones del mismo sentido o "sense"), o si el cambio es por un aminoácido semejante o tiene lugar en una posición que no afecta a la estructura o función de la proteína (mutaciones silenciosas, conservativas, o neutras; en inglés, "silent" o "conservative"). Por el contrario, un cambio en una sólo base puede alterar drásticamente la estructura y/o función de la proteína si causa la sustitución de un aminoácido por otro muy distinto o si afecta a una posición crítica (mutaciones de diferente sentido o "mis-sense"). Generalmente, las inserciones y deleciones incluso de una sólo base tienen efectos mucho más drásticos pues alteran la secuencia de los codones y como consecuencia la alteración de toda la secuencia a partir del punto donde se producen (mutaciones de fase de lectura o "frame-shift"). Mutaciones en las secuencias que delimitan los exones-intrones ("splice site") donde tienen lugar los cortes durante la maduración del RNA ("splicing") pueden alterar este proceso y causar la formación de RNA aberrantes. También son posibles mutaciones en la región reguladora que alteren los niveles de expresión génica. A un nivel superior, pueden darse otros tipos de mutaciones que abarcan secuencias más largas de DNA: deleciones génicas, pérdida de genes enteros o de una parte importante de ellos; amplificaciones, repeticiones de secuencias más o menos largas que pueden abarcar uno o más genes; translocaciones, transposición unidireccional de un trozo de un

cromosoma a otro diferente, o recíproca, cuando dos cromosomas intercambian trozos; e inversiones, reordenamiento de un segmento de un cromosoma que se escinde y vuelve a unirse pero en orientación inversa. Las mutaciones son importantes no sólo porque generan la diversidad sobre la que actúa la selección natural dirigiendo la evolución, si no porque además son las responsables de las enfermedades hereditarias y del cáncer.

5.5 Cada célula expresa un determinado número de genes.

Puesto que los genes especifican las proteínas que, a su vez, son responsables de la fisiología y últimamente también de la morfología celular, ¿cómo se explica la aparente paradoja de que el cuerpo esté formado por tantos tipos de células que son tan distintas en forma y función? Todas las células del organismo tienen los mismos genes que codifican por los mismos RNAs y proteínas, y sin embargo, las células difieren mucho en las proteínas que expresan. Se calcula que una célula humana posee entre 30.000 a 40.000 genes siendo secuencias codificantes (genes) cerca del 5 %, de estos genes son muy distintos los que expresa una neurona de los que expresa una célula muscular o un hepatocito. Además, un tipo celular determinado no expresa siempre los mismos genes, sino que expresa genes distintos durante las diferentes etapas del desarrollo del organismo, y según las necesidades de la célula de acuerdo a las condiciones concretas del momento o en respuesta a agentes externos como hormonas o cambios en la temperatura, o, por ejemplo, por el contacto con otras células.

Deben existir, por tanto, mecanismos que regulen la expresión de los genes sin alterar la secuencia de los mismos. Esta expresión diferencial de genes es la base de las diferencias en forma y función de las células del organismo (diferenciación celular). Generalmente, los genes que codifican las proteínas fundamentales para los procesos básicos de la célula (componentes de los ribosomas, de la mitocondria...etc) se expresan en todas las células. Estas suelen ser las más abundantes: son unas 2.000 proteínas, de cada una de las cuales se encuentran alrededor de 50.000 moléculas en una célula. Son precisamente las proteínas menos abundantes las que determinan las características diferenciales, y los genes que las codifican los que están sometidos a un control. Los mecanismos de regulación son complejos, como revela el hecho de que un mismo agente, como por ejemplo la hormona tiroidea, sea capaz de inducir la expresión de un gen determinado (la Na⁺/K⁺-ATPasa) en células de unos tejidos (riñón, hígado) pero no en las de otros (cerebro).

6. REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

6.1 La proliferación celular es un proceso muy controlado.

Las células proliferan aumentando su contenido de moléculas y orgánulos (crecimiento en masa o tamaño) y duplicando y segregando sus cromosomas, para posteriormente dividirse en dos células hijas que son genéticamente iguales. La proliferación celular tiene lugar de un modo controlado de acuerdo a las necesidades generales del organismo. Cada tipo de células se divide con una periodicidad óptima para el correcto mantenimiento y funcionamiento del organismo. Existen células que se dividen con gran frecuencia, como las que recubren la pared del intestino, y otras que lo hacen muy esporádicamente o incluso nunca, como la mayoría de las células nerviosas. La

proliferación celular es la base del desarrollo del organismo humano a partir del cigoto según un modelo de divisiones celulares en el que cada tipo celular se divide cuánto y cuando debe. Y es también la raíz del primero de los procesos que origina un cáncer: el crecimiento descontrolado de un grupo de células.

6.2 El ciclo celular.

La serie de procesos por los que una célula da lugar a dos células hijas se denomina ciclo celular. Consta de cuatro fases: G1, S, G2 y M. En su conjunto, y aunque hay variaciones, el ciclo completo dura unas 24 horas.

La fase G1 (del inglés "Gap" o intervalo) es el período de 6-12 h que sigue a una división celular y es previo a la síntesis o replicación del DNA. Durante este tiempo, la célula dobla su tamaño y masa debido a la continua síntesis de todos sus componentes como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables de su fenotipo particular. Hay células que pueden parar su progresión hacia la división en este estadio y permanecer durante días, meses o años en estado de reposo sin aumento de masa, en lo que se ha denominado fase G0. En la fase G1 existe un punto de control llamado el punto de restricción R en el que la célula comprueba que ha generado la masa necesaria para seguir adelante y comenzar la síntesis de DNA y, también, que las condiciones ambientales son favorables: presencia de nutrientes, sales y temperatura adecuadas; y de factores que induzcan crecimiento. Es el punto de control más importante (Fig 3).

La fase S (de "Síntesis" del DNA) corresponde al tiempo (6-8 h) durante el cual se replica el DNA. Cada cromosoma pasa a tener dos cromátidas, es decir, dos moléculas de DNA de cadena doble, que son copia una de la otra. El período comprendido entre la finalización de la replicación del DNA y el inicio de la división es la fase G2 (3-4 h). Durante ella, las células se preparan para la escisión en dos células hijas.

En esta fase existe un segundo punto de control G2-M, en el que la célula debe comprobar dos condiciones antes de dividirse: que ha duplicado la masa de modo que puede dar lugar a dos células hijas, y que ha completado la replicación del DNA, y sólo lo ha hecho una vez. Finalmente, las células entran en la fase de mitosis M (1 h) propiamente dicha. Los cromosomas se condensan haciéndose visibles al microscopio óptico como entidades individuales, y los microtúbulos se organizan a partir de dos centriolos (material pericentriolar) que se sitúan en ambos extremos de la célula y forman el huso acromático que va a servir como guía a los cromosomas. En primer lugar, desaparece la envoltura nuclear (profase). A continuación, los cromosomas se unen por los cinetocoros, unas estructuras asociadas a sus centromeros, a los microtúbulos en la zona media celular formando la placa ecuatorial (metafase).

En este momento existe otro punto de control M, que sólo permite seguir adelante si todos los cromosomas están alineados sobre el huso. Si esto es así, las cromátidas hermanas se separan yendo cada una hacia un polo de la célula (anafase). Cuando llegan a los extremos (telofase), la célula comienza a escindirse (citocinesis) por la zona media a través de la participación de proteínas del citoesqueleto celular (actina y miosina), estrangulándola y dando lugar a dos células hijas. La envoltura nuclear vuelve a formarse y los cromosomas a descondensarse, originándose dos células hijas idénticas genéticamente en principio a la progenitora.

La existencia de puntos de control del ciclo celular es clave. Permiten que todo el proceso tenga lugar cuando la célula está correctamente preparada mediante una triple comprobación de que las condiciones necesarias para iniciar una nueva fase se han dado. Sirven de freno durante el ciclo, asegurando que una fase no se inicia antes de que la anterior haya finalizado, y permiten el control del ciclo por señales externas. Existen muchas células diferenciadas en el organismo que sólo sintetizan las proteínas que necesitan para mantener su actividad, sin crecer ni dividirse a pesar de que las condiciones externas sean favorables. Por otra parte, si las células crecieran en tamaño o masa más rápido o más despacio de lo que se dividen se harían cada vez más grandes o más pequeñas respectivamente, cuando en realidad las células mantienen su tamaño durante generaciones. Todo ello indica que existe un control fino del metabolismo celular para adecuar crecimiento a división.

6.3 El control del ciclo celular.

La maquinaria básica del ciclo celular está constituida por proteínas capaces de fosforilar otras proteínas (proteínas quinasas o, simplemente, quinasas) mediante la transferencia de grupos fosfato a aminoácidos específicos. El resultado de la fosforilación de una proteína es generalmente un cambio en su actividad o en su capacidad para formar parte de una estructura. Las quinasas que coordinan los complejos procesos de control del ciclo celular se denominan quinasas dependientes de ciclina (CDKs, del inglés "Cyclin-Dependent Kinases") porque su actividad de fosforilar proteínas en residuos de serina y treonina es regulada por la asociación reversible de otras proteínas: las ciclinas. Las oscilaciones en la concentración de ciclinas son críticas, existiendo un ciclo de síntesis y degradación durante cada división celular. Durante las distintas fases se forman y destruyen diferentes complejos activos de ciclinas y CDKs cuya actividad fosforilando determinadas proteínas dirige el avance del ciclo celular. El control se ejerce sobre la transcripción de los genes de las ciclinas, su degradación, y la modulación de la actividad de las CDKs por fosforilación, desfosforilación o inhibición de su actividad.

Existen controles negativos de la proliferación, potencialmente muy importantes para la prevención del cáncer, que se activan para detener el ciclo cuando se ha dañado la integridad del genoma y evitar así la aparición de células que puedan convertirse fácilmente en cancerosas. Muchos carcinógenos químicos y radiaciones actúan dañando el DNA o el sistema de microtúbulos necesario para la mitosis. Sin embargo, también causas internas pueden ocasionar alteraciones en el DNA, como los procesos de reordenamientos genéticos que tienen lugar durante el desarrollo, o los procesos de apoptosis o muerte celular programada, cuando las células tienen un DNA parcialmente degradado por acción de nucleasas que producen cortes en la molécula, o cuando las células están envejeciendo y se acortan los extremos de sus cromosomas (telómeros) provocando su inestabilidad. Estos controles, que coinciden con los puntos de control R y G2-M del ciclo, son críticos para evitar la inestabilidad genética que pueda llevar a la aparición de cáncer (Fig 3). De acuerdo con ello, en las células cancerosas están disminuidos o incluso faltan totalmente.

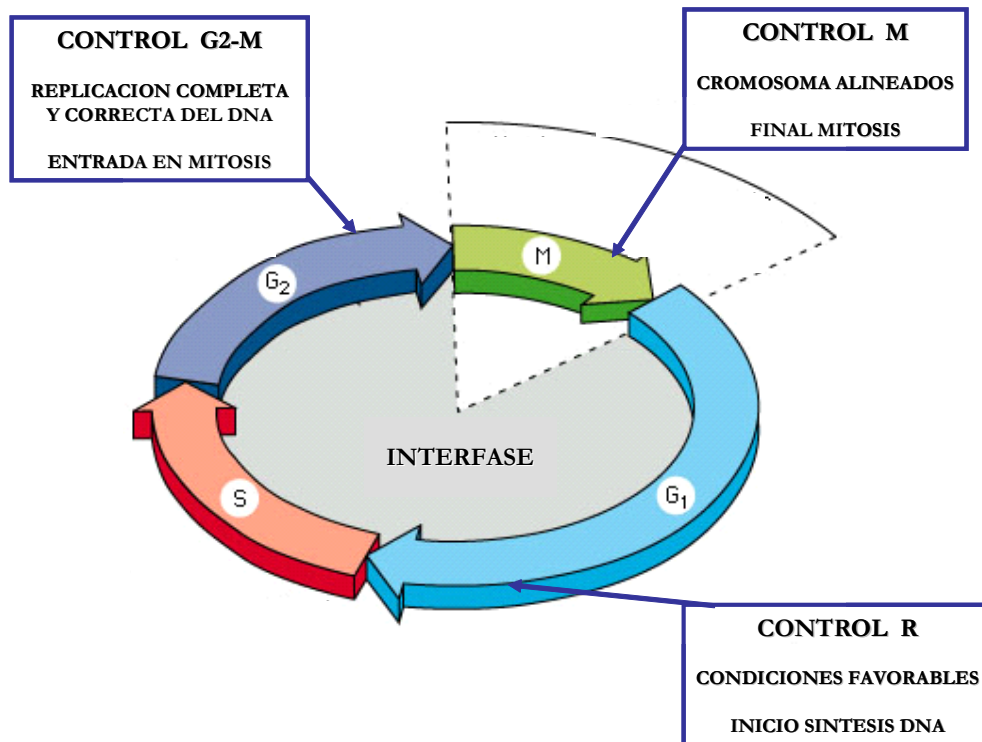


Figura 3. Esquema del ciclo celular y la ubicación de los puntos de control.

Hay dos clases principales de ciclinas: las ciclinas G₁ (D y E), que se unen a CDKs durante G₁ y son necesarias para el inicio de la fase S, y las ciclinas mitóticas (A y B) que se unen a CDKs durante la fase G₂ siendo necesarias para la entrada en mitosis.

6.4 Regulación del punto de restricción R

El principal punto de control del ciclo es el punto de restricción R en la fase G₁, que se regula cooperativamente por diversas clases de CDKs cuyas actividades están a su vez moduladas por fosforilación (por las quinasas CAK o "CDK-Activating Kinase" o Wee) y desfosforilación (por acción de las fosfatasa Cdc25) en residuos específicos y por la unión de los denominados inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CKIs).

Existen dos clases de CKIs que difieren en estructura, mecanismo de inhibición y especificidad. La primera está compuesta por p21CIP/WAF1, p27KIP1 y p57KIP2, que son reguladores de los complejos ciclina D-CDK4/6 (p21CIP/WAF1 se considera hoy un regulador positivo) y eficientes inhibidores de la CDK2 que actúa en las fases G₁ y S activada por las ciclinas E y A. La segunda clase de CKIs está compuesta por

p16INK4a, p15INK4b, p18INK4c y p19INK4d, que tienen una acción inhibitoria más selectiva sobre las CDK4 y CDK6 unidas a ciclina D.

El evento fundamental que regula el punto R es el nivel de fosforilación de la proteína codificada por el gen supresor de tumores Rb (retinoblastoma). Cuando está hipofosforilada, Rb bloquea la progresión del ciclo celular. Ello se debe a que se une e inhibe a varias proteínas, entre ellas la familia de factores activadores de la expresión génica E2F que controlan la expresión de genes esenciales para la síntesis de DNA. Tras su fosforilación, sin embargo, Rb ya no es capaz de unir y bloquear a E2F y estos genes se expresan teniendo lugar la síntesis de DNA y duplicación de los cromosomas.

La ciclina D (en realidad existen tres subtipos: D1, D2 y D3) está implicada en la regulación del punto de restricción. Es un sensor de la presencia de factores de crecimiento, siendo su síntesis inducida en las células por éstos, mientras que por el contrario es disminuida por factores inhibidores de la proliferación celular. Su unión a CDK4/6 causa un aumento de la fosforilación de la proteína Rb. Los complejos ciclina E-CDK2 completan posteriormente la fosforilación de la proteína Rb. Un segundo efecto de los complejos ciclina D-CDK4/6 es el secuestro de p21CIP/WAF1 y p27KIP1, lo que reduce el efecto inhibitorio de estos CKIs sobre ciclina E-CDK2.

Alteraciones que aumenten el nivel de fosforilación de Rb, como la sobreproducción de ciclinas D o E, mutaciones potenciadoras de la actividad de CDK4/6 ó 2, aquellas que supongan la pérdida de CKIs como p16INK4a o, naturalmente, la delección del propio gen Rb favorecen la pérdida de este punto de control y la progresión del ciclo celular.

Ya en la fase S, el complejo ciclina A-CDK2 parece tener un papel en el control de la elongación de la síntesis de DNA colaborando en la apertura de la estructura del DNA.

6.5 Regulación del punto G2-M.

Intervienen complejos formados por los dos tipos de ciclinas B (B1 y B2) y la quinasa Cdc2, (también llamada CDK1, p34, o MPF). Los complejos ciclina B1-Cdc2/CDK1 se acumulan en el citoplasma durante la interfase y son rápidamente activados y translocados al núcleo al comienzo de la mitosis. Se asocian al huso acromático en la metafase. La ciclina B se degrada en la transición metafase-anafase, causando la inactivación de Cdc2/CDK1. Esto parece ser necesario para la finalización de la mitosis. De un modo no bien conocido, estas moléculas controlan el estado del DNA celular que ha sido previamente duplicado en la fase S.

El control de la integridad del DNA antes de entrar en mitosis es fundamental para evitar la transmisión de mutaciones de todo tipo, incluidas aberraciones cromosómicas importantes. Si existen anomalías como una incompleta duplicación o una excesiva síntesis la célula para el ciclo. Este control se relaja o pierde totalmente en las células cancerosas.

Además del crecimiento, estos factores regulan la diferenciación o adquisición de un fenotipo diferenciado, y toda una serie de respuestas celulares (movilidad, adhesividad,...).

Los factores de crecimiento actúan mediante su unión reversible de alta afinidad a moléculas específicas denominadas receptores que se encuentran en la membrana celular. Como consecuencia de la formación de estos complejos se inducen una serie de procesos bioquímicos conocidos genéricamente como transmisión o transducción de la señal mitogénica por la que ésta llega al núcleo, donde se produce la estimulación del ciclo de división celular mediante la regulación de la actividad de factores moduladores de la expresión de genes.

Los factores de crecimiento pueden ejercer su acción de varias formas. En algunos casos son producidos por unas células del organismo y actúan sobre otras que están distantes (mecanismo endocrino) o adyacentes (mecanismo paracrino). Otras veces, la propia célula que los produce es estimulada por ellos tras ser secretados y contactar con sus receptores específicos en la membrana plasmática (mecanismo autocrino), o incluso antes de ser secretados por su unión a los receptores que se encuentran en el interior de las células (mecanismo intracrino). Finalmente, algunos factores permanecen anclados en la membrana de la células que los sintetizan, desde donde pueden activar los receptores presentes en otras células con las que contacten (mecanismo yuxtacrino).

6.8 Los receptores de los factores de crecimiento son generalmente proteínas quinasas localizadas en la membrana celular.

Las células que responden a factores de crecimiento tienen en su superficie unas proteínas a las cuales se unen aquellos de modo específico: son los receptores. Estos son generalmente largas moléculas que atraviesan de un lado al otro la membrana celular, teniendo una región o dominio extracelular, un dominio transmembrana inmerso en ésta, y otro dominio citoplasmático intracelular. En su mayoría, los receptores de factores de crecimiento son proteínas capaces de fosforilar otras proteínas, es decir, quinasas. La estructura es, con algunas diferencias, común: el dominio extracelular es responsable de la unión específica de su factor determinado (su ligando); el transmembrana es hidrofóbico y sirve de anclaje y conexión con el citoplasmático; y éste es responsable de la actividad quinásica. Fosforilan aminoácidos que en la gran mayoría de los casos son tirosinas (sólo algunas veces son serinas o treoninas; por eso se denominan "tirosín-quinasas") de otras proteínas y de su misma molécula. Es decir, que se autofosforilan.

La función de los receptores de los factores de crecimiento es la de sensibilizar a las células de la llegada de aquellos y, por tanto, de enviar una señal al interior celular que finalmente debe alcanzar el núcleo, donde se encuentra la maquinaria responsable del control del ciclo celular y el propio DNA que debe replicarse. En ausencia de factores de crecimiento, los receptores están distribuidos por la superficie celular en estado de reposo, sin enviar ninguna señal. Tras la unión del factor específico, que depende de su concentración en el medio extracelular y de la afinidad del receptor, los receptores: a) se asocian en la membrana celular formando dímeros, b) activan su capacidad quinásica, y c) se autofosforilan (o quizá mejor dicho, se trans-fosforilan) de modo que cada molécula de receptor introduce un grupo fosfato en residuos concretos de tirosina del dominio intracelular de la otra molécula de

receptor a la que está asociada. Esta auto-fosforilación los activa, capacitándolos ahora para fosforilar otras proteínas celulares y transmitir así la información que inducirá el crecimiento celular.

6.9 Factores inhibidores del crecimiento celular.

Aunque mucho menos conocidos, existen también factores inhibidores del crecimiento celular. Uno de ellos es el TGF- β , que es en realidad una familia de factores con múltiples actividades reguladoras en el organismo. De hecho, el TGF- β es un factor estimulador del crecimiento para unas células e inhibidor para otras (como las epiteliales), a parte de inducir la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y tener la capacidad de atraer células (quimiotaxis).

Las células cancerosas escapan en ocasiones a las acciones de estos factores inhibidores. Así, algunas células que son inhibidas por el TGF- β cuando son normales, dejan de serlo al convertirse en cancerosas. Ello puede ocurrir porque ya no son capaces de producir el TGF- β , o de responder a él al dejar de expresar sus receptores, o incluso por incapacidad para activar formas latentes inactivas de TGF- β presentes en el entorno celular.

6.10 La transmisión de la señal mitogénica al núcleo celular.

El paso siguiente a la unión de los factores de crecimiento a sus receptores de membrana y la consiguiente estimulación de la actividad quinasa de éstos, es la unión de diversas proteínas a los residuos de tirosina del receptor que han sido fosforilados. Esta unión se lleva a cabo por regiones presentes en dichas proteínas que se denominan dominios SH2. Estas proteínas con dominios SH2, una vez unidas a distintas tirosinas localizadas en posiciones específicas de la molécula del receptor, son sustratos de éste, siendo fosforiladas. Muchas de las proteínas sustrato tienen además otros dominios llamados SH3 por los que son capaces de interaccionar con otras proteínas que también los poseen. Existen sustratos con dominios SH2 que tienen actividad enzimática, que se activa tras la unión al receptor. Otros no son enzimas, pero pueden asociarse por sus dominios SH3 a otras proteínas que sí lo son, regulando su actividad: son los adaptadores o proteínas adaptadoras. De estos dos modos se consigue la amplificación y diversificación de la señal desde el receptor, que por distintas vías que incluyen la activación sucesiva de cascadas de quinasas, algunas de cuales son capaces de translocarse al interior del núcleo celular, donde fosforilan y activan factores que regulan la expresión de genes con el resultado final de la estimulación de la división celular.

7. ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

7.1 Envejecimiento y muerte celular.

Las células tienen una determinada capacidad intrínseca de proliferar. En el organismo, una célula individual generalmente se divide hasta que llega a un grado de diferenciación en que ha adquirido las características óptimas para desarrollar una función. Cuando se cultivan en el laboratorio este proceso se repite: las células humanas tienen una capacidad finita de proliferación que abarca unas 50 divisiones.

Durante la fase final, las células entran en un proceso de degeneración que conduce a la senescencia o envejecimiento y posteriormente a la muerte.

7.2 La Telomerasa

Durante cada ciclo de división celular se produce un acortamiento (se pierden unos 50-200 nucleótidos) de los extremos de los cromosomas, llamados telómeros. Ello se debe a la incapacidad de la DNA polimerasa de replicar los extremos de las moléculas de DNA. Hoy se cree que este mecanismo es parte del "reloj" celular que cuenta el número de divisiones y es responsable de la limitación de la vida de las células. Al llegar a un punto crítico de acortamiento de los telómeros las células entran en un proceso de senescencia y pierden la capacidad de dividirse.

La telomerasa es un complejo constituido por un RNA y varias proteínas que evita el acortamiento de los telómeros. No es el único mecanismo, pero posiblemente sí el más importante. La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de los tejidos en adultos. La observación de que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa ha llevado a especular que su reactivación puede ser necesaria para el crecimiento tumoral, y que su inhibición podría suponer un nuevo tipo de terapia contra el cáncer. El mantenimiento de los telómeros juega un papel importante en la inmortalización de las células, como se deduce de la observación de que ratones que carecen de telomerasa muestran un acortamiento de su vida, algunos síntomas de envejecimiento prematuro, una menor capacidad de cicatrización de heridas, y una mayor incidencia de cánceres. Aunque por sí sola no causa transformación de células normales en cancerosas, la reactivación de la telomerasa participa durante tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores como p53 y Rb.

La eliminación de la telomerasa, y por tanto el acortamiento de los telómeros, causa inestabilidad cromosómica, errores en la segregación y aparición de anomalías y diversos tipos de mutaciones. En esta situación, la inducción del gen supresor p53 parece ser importante para provocar la muerte celular y evitar así la acumulación de mutaciones y malignización de las células. Si la expresión de p53 se anula por mutación se produce lo que se ha denominado la catástrofe genética, con masiva acumulación de mutaciones.

Por lo anteriormente expuesto queda de manifiesto el interés por el estudio de la telomerasa y de otros posibles mecanismos de mantenimiento de los telómeros por la posible utilidad de inhibidores o activadores de estos procesos en el tratamiento del cáncer.

7.3 Necrosis y Apoptosis

Las células no viven indefinidamente, sino que cada tipo celular tiene una duración más o menos determinada. Existen células diferenciadas que viven períodos importantes de la vida del individuo como las células musculares o las neuronas mientras que otras, como muchas células sanguíneas, sólo viven unas horas.

La muerte de las células puede producirse por múltiples causas, como daño mecánico, infección por virus u otros microorganismos, acción de agentes químicos tóxicos o por acumulación de sustancias de desecho.

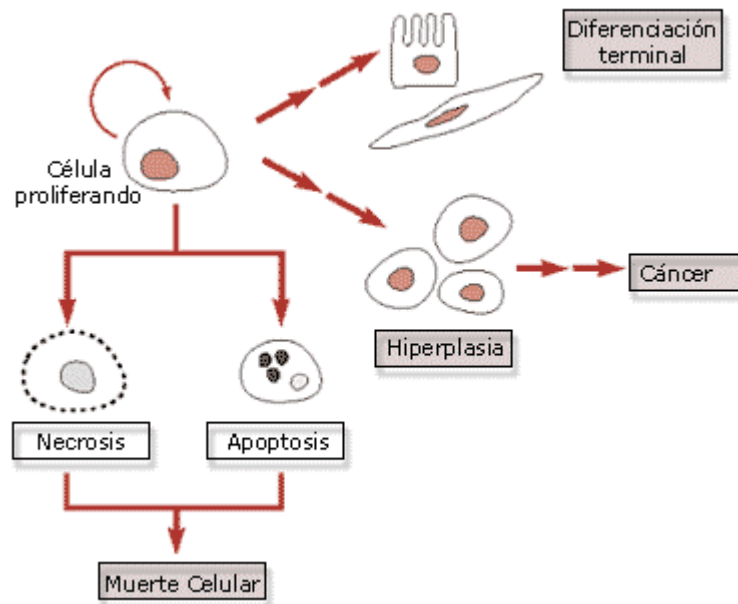


Figura 5. Esquema que indica los diferentes destinos dentro del ciclo celular de una célula en un tejido, incluyendo su diferenciación, transformación y muerte.

En estas ocasiones, las células se hinchan y sufren un deterioro de su estructura y organización, así como el progresivo cese de sus funciones (síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, respiración...) que acaba por impedir su viabilidad y conduce a la rotura de la membrana externa y la lisis. Ello ocasiona la liberación de material celular al medio, que suele provocar a su vez reacciones inflamatorias. Este fenómeno se conoce como necrosis.

Existe un segundo tipo de muerte celular que implica la activación de mecanismos específicos que conducen a la muerte de las células. Este fenómeno de apoptosis o muerte celular programada es mucho más común de lo que puede pensarse. Se produce de modo natural durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano en múltiples tejidos. Su función puede ser la eliminación de células con ciertas características ó ausencia de ellas en un lugar determinado. Durante el ciclo celular, se produce apoptosis mediada por el gen supresor p53 u otros mecanismos cuando el DNA que va a ser o está siendo replicado presenta alteraciones, evitándose así la generación de células anormales (Fig 6).

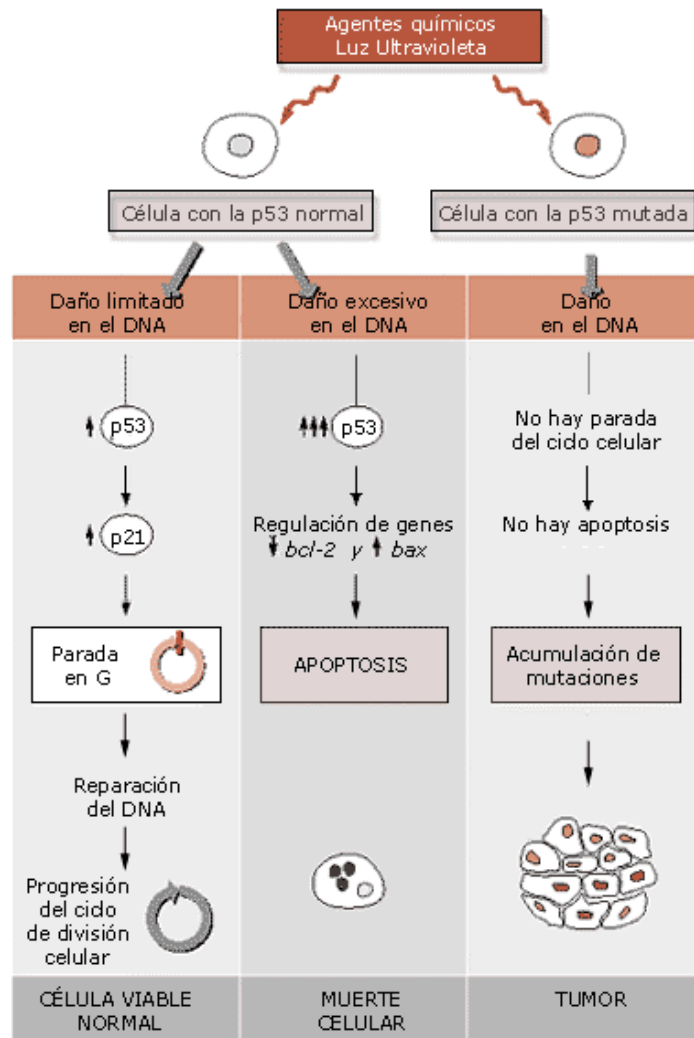


Figura 6. Esquema que ilustra la participación del gen P53 normal y mutado en el ciclo celular.

La mayor parte de los agentes empleados en quimioterapia anticancerosa basan su acción en la producción de roturas y/o alteraciones en el DNA de estas las células. De este modo, inducen el fenómeno de apoptosis y la muerte de las células tumorales. Desgraciadamente, una de las causas de fallo de los tratamientos quimioterápicos es la aparición de resistencias a la muerte apoptótica de las células tumorales como consecuencia de la mutación de genes como p53.

Por ello, el estudio de los agentes, genes, y mecanismos implicados en la apoptosis y su regulación es otra de las líneas de investigación de evidente interés. Cabe pensar que la activación específica de las rutas de inducción de apoptosis sin necesidad de utilizar compuestos que dañen el DNA, o que actúen en etapas del proceso posteriores a la intervención de p53 tendría la ventaja de ser eficiente en células con el gen p53 mutado, como son la mayoría de las células cancerosas.

8. CONSIDERACIONES FINALES

8.1 La detección precoz es muy importante

La detección precoz es muy importante en el tratamiento del cáncer. Existen cánceres, como por ejemplo el de páncreas, que no dan síntomas hasta que están en fase avanzada, a veces cuando ya han producido metástasis, lo que los hace fatales. Para estos, sólo cabe confiar en la detección por exámenes médicos periódicos. Sin embargo, ciertos cánceres producen síntomas o señales en fases relativamente tempranas. Estos síntomas no son exclusivos ni específicos, y, por tanto, no se asocian necesariamente con la existencia de un cáncer, sino que pueden ser causados por otras condiciones. Aún así, constituyen indicios muy importantes para someterse rápidamente a una revisión médica que confirme mediante biopsia u otros métodos su relación o no con un proceso canceroso. Entre ellos:

- El cambio en hábitos intestinales o urinarios
- La pérdida anormal de sangre o de cualquier otro líquido
- La aparición de abultamientos en un seno u otra localización
- La presencia de llagas que no cicatrizan
- Ronquera o tos inhabitualmente persistente
- Un cambio evidente en una verruga o lunar
- Dificultades para tragar o indigestiones

8.2 ¿Qué hacer para prevenir el cáncer?

Diferentes instituciones han elaborado una serie de sugerencias o consejos a seguir para mejorar la estadística de incidencia del cáncer. Sencillos, lógicos, y en principio fáciles de seguir, su cumplimiento reduciría en un porcentaje muy importante el número de casos de cánceres y mejoraría grandemente las posibilidades de un tratamiento precoz y útil.

1. No fume. Si ya es fumador: deje de fumar lo antes posible, y no fume delante de otros.
2. Sea moderado en el consumo de bebidas alcohólicas.
3. Evite la excesiva exposición al sol.
4. Respete las instrucciones profesionales de seguridad durante la producción, manipulación o utilización de toda sustancia cancerígena.
5. Coma frecuentemente frutas y verduras frescas y cereales de alto contenido en fibra.
6. Evite el exceso de peso.
7. Consulte al médico en caso de evolución anormal: cambio de aspecto de un lunar, un bulto o una cicatriz anormal.
8. Consulte a su médico en caso de trastornos persistentes como tos, ronquera, cambio en sus hábitos intestinales o pérdida injustificada de peso.
9. Las mujeres deben hacerse regularmente el examen de Papanicolaou.
10. Las mujeres deben examinar sus senos regularmente, y, si es posible, hacerse una mamografía anualmente a partir de los 50 años.

Lugares de interés para visitar:

<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp00.htm>

<http://www.conac.cl>

<http://www.minsal.cl>