

Biología del cáncer

Cancer Biology

MSc. Alejandro Jesús Bermúdez Garcell^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

MSc. Nilvia Bienvenida Serrano Gámez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3728-7052>

MSc. Rolando Teruel Ginés¹ <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

MSc. María de los Ángeles Leyva Montero¹ <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Med. Anthony Alfonso Naranjo Coronel² <https://orcid.org/0000-0002-2526-1886>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

²Universidad de las Américas (UDLA). Quito, Ecuador.

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: alejoberm5902@gmail.com

RESUMEN

El cáncer constituye un problema de salud con gran impacto humano y económico. La mortalidad por cáncer ha aumentado sostenidamente en los últimos 25 años a nivel mundial. Su incidencia y mortalidad aumentan con la edad, lo que, asociado al envejecimiento poblacional incrementará la demanda de recursos humanos y materiales, con aumento de los costos asociados a diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de los pacientes. Esta enfermedad tiene origen genético por mutaciones somáticas en genes específicos; se considera que son necesarias entre 5 y 10 mutaciones secuenciales para originar una célula maligna.

El conocimiento de los mecanismos moleculares de esta enfermedad permite el desarrollo de enfoques terapéuticos específicos, como algunos cambios en el estilo de vida para la prevención de la enfermedad, y el desarrollo de nuevos medicamentos.

Palabras clave: mecanismo molecular, oncogenes, proto-oncogenes, genes supresores de cáncer.

ABSTRACT

Cancer is a health problem with a significant economic and human impact. Cancer mortality has been increasing constantly over the last 25 years all over the world. Its incidence and mortality go up with age, therefore our population ageing will boost financial costs related to diagnosis, treatment and rehabilitation. Cancer is caused by specific gene somatic mutations; it is considered that between 5 and 10 sequential mutations are necessary to produce a malignant cell. Knowledge of cancer molecular mechanisms allows the implementation of specific therapeutic procedures, like some lifestyle changes that could prevent the disease, as well as the development of new medications.

Keywords: molecular mechanisms, oncogenes, proto-oncogenes, cancer suppressor genes.

Recibido: 04/09/2019.

Aprobado: 25/09/2019.

Introducción

El cáncer es un grupo de enfermedades en que las células no responden a la restricción normal al crecimiento y presentan capacidad de invadir o diseminarse a otras partes del organismo.⁽¹⁾

La magnitud del cáncer como problema de salud es enorme, tanto por su costo humano y el impacto económico que representa para el sistema de salud; en Cuba, el cáncer fue la primera causa de muerte en el sexo masculino durante el año 2017, y la segunda en el sexo femenino.⁽²⁾ En el caso de las provincias, Pinar del Río, Artemisa, Ciego de Ávila, Camagüey, Las Tunas y el municipio especial de Isla de la Juventud presentaron el cáncer como primera causa de muerte en ambos sexos, relegando a las enfermedades cardiovasculares al segundo lugar.

La provincia de Holguín presentó similar mortalidad total de cáncer y enfermedades cardiovasculares.⁽²⁾

La mortalidad por cáncer ha ido aumentando sostenidamente durante los últimos 25 años. ⁽³⁾ El riesgo real de morir por cáncer en Cuba tuvo un incremento del 78,21% entre los años 1970 y 2006. En el año 2006 la tasa cruda de mortalidad por cáncer casi duplicó la existente al inicio de la década del 70. ⁽³⁾ Las tasas de mortalidad muestran un ligero decrecimiento, mientras que las de incidencia, muestran una tendencia francamente ascendente.

En general en Latinoamérica y en particular en el Ecuador, las tasas de prevalencia y mortalidad siguen un comportamiento similar al de Cuba.

Al cierre de 2014 la tasa mortalidad más elevada por tipos de cáncer en Ecuador, en el sexo masculino correspondió a próstata, estómago, pulmones, hígado y colorrectal, mientras en mujeres predominó el cervicouterino, estómago, mama, hígado y colorrectal. ⁽⁴⁾ En ambos sexos las muertes por otros tipos de cánceres fueron en hombres y mujeres de 39,1% y 46,6%, respectivamente.

Una de las características del cáncer es que su incidencia y mortalidad aumenta marcadamente con la edad. Estas comienzan a incrementarse a partir de los 10 años de edad, lo que puede tener relación con el tiempo requerido para que las células acumulen las mutaciones que provocan las múltiples etapas en el desarrollo del cáncer. ⁽⁵⁾

Con el proceso de envejecimiento poblacional las probabilidades de enfermar y morir por cáncer se elevarán, a lo que contribuirá el cambio climático; esto incrementará la demanda de recursos humanos y materiales, con el aumento de los costos asociados al diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de los pacientes, con el consecuente aumento en la supervivencia y la prevalencia de casos, asociado al uso de nuevas posibilidades terapéuticas con cobertura nacional.

Se ha encontrado que la incidencia de cáncer es determinada en gran parte por el medio y hábitos de vida, por lo que, en principio, la mayoría de los cánceres puede ser prevenible. En Ecuador se realiza monitorización del cáncer con registro oncológico hospitalario y se aplican

políticas de prevención primaria del cáncer que actúan sobre los principales factores de riesgo de la enfermedad como el hábito de fumar, el sedentarismo y el sobrepeso.⁽⁴⁾

Los objetivos de esta revisión fueron describir los mecanismos moleculares que provocan la transformación cancerosa y los enfoques terapéuticos basados en los mecanismos moleculares que causan la enfermedad. El conocimiento de estos aspectos tiene repercusión sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las neoplasias malignas.

Desarrollo

Métodos de búsqueda de información

Se realizó la revisión bibliográfica en PubMed con los descriptores mecanismos moleculares del cáncer, oncogenes, proto-oncogenes y genes supresores de cáncer. La búsqueda abarcó desde el 2000 hasta el 2019, en la que se encontraron 3 933 662 artículos en PubMed. En una segunda etapa se seleccionaron contribuciones que trataran los aspectos señalados en los descriptores, así como diagnóstico, prevención y terapéutica.

Se eliminaron las contribuciones duplicadas en las búsquedas y se seleccionaron las publicaciones más representativas, que se organizaron en una carpeta en una computadora personal. Además, se revisaron algunas revistas médicas cubanas y libros de diversas especialidades de autores reconocidos, con el objetivo de obtener una visión más integradora del tema.

Genética del cáncer

El cáncer es una enfermedad genética. El hecho de que la progresión del cáncer está dirigida por una secuencia de mutaciones somáticas en genes específicos ha ganado aceptación en los últimos 25 años.

Estas alteraciones genéticas son específicas para cada tumor, pero existen características comunes para los genes que causan cáncer. Debemos tener presente que hay diferencias entre las mutaciones somáticas (presentes en el cáncer, pero no en el resto del organismo) y las mutaciones de la línea germinal (heredadas y presentes en todas las células del organismo).⁽⁶⁾

De esta forma, las lesiones genéticas no letales constituyen la base de la carcinogénesis y pueden producirse por la acción de agentes ambientales, que incluye tanto los agentes exógenos (sustancias químicas, radiación o virus), como los productos endógenos del metabolismo celular; pero también pueden ser heredadas en la línea germinal. Hay que señalar que no todas las mutaciones son inducidas por el medio ambiente, algunas son espontáneas y estocásticas.⁽⁷⁾

El estudio de los tipos de mutación, así como las consecuencias de las mismas en las células tumorales se conoce actualmente como genética del cáncer.⁽⁸⁾

La gran mayoría de los cánceres se origina de una sola célula, es decir, tiene origen clonal. Se necesitan varias mutaciones acumulativas para que una célula normal adquiera un fenotipo maligno. El proceso puede considerarse una micro evolución darwiniana en la cual, cada mutación produce una célula con ventaja de crecimiento, lo que provoca mayor representación con respecto a sus células vecinas. Basado en la frecuencia con que el cáncer se incrementa con la edad y estudios de genética molecular, se considera que son necesarias entre 5 y 10 mutaciones acumuladas para originar una célula maligna.^(1,8,9)

Se han determinado cambios fundamentales en la fisiología de estas células que les confieren su fenotipo maligno, todos los cuales representan, a través de diversos mecanismos, consecuencias de los cambios moleculares producidos por las mutaciones. Estos cambios son: ^(1,6,7)

- Autosuficiencia en señales de crecimiento: proliferan sin estímulos externos.
- Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento, como el factor de transformación del crecimiento beta (TGF- β) y los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKIs). Las células normales responden a señales como el contacto con otras células (inhibición por contacto), que detienen la proliferación.^(10,11)
- Evasión de la apoptosis: son resistentes a la muerte celular programada, como consecuencia de la inactivación de p53 o la activación de genes antiapoptóticos.^(10,12)

- Potencial replicativo ilimitado: no tienen restricciones a su capacidad proliferativa, evitando la senescencia celular y la catástrofe mitótica, es decir, evaden el límite de Hayflick.
- Angiogénesis mantenida: las células cancerosas estimulan la angiogénesis mediante la secreción de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos) e IL-8 (interleucina 8), ya que para poder proliferar necesitan el suministro de nutrientes y oxígeno, así como la remoción de los productos de desecho de su metabolismo. Además, no necesitan soporte estructural, como la matriz extracelular (pérdida de la dependencia de anclaje).⁽¹¹⁾
- Habilidad de invadir y metastizar: las metástasis constituyen la causa de la mayoría de las muertes ocasionadas por cáncer (proteína CD36).^(13,14,15)
- Defectos en la reparación del DNA: existen defectos en la reparación del DNA debido al daño causado por los carcinógenos o producidos durante la proliferación celular incontrolada, lo que ocasiona inestabilidad genómica^(16,17) y mutaciones en los proto-oncogenes y los genes supresores tumorales.
- Capacidad para evadir el ataque del sistema immune.^(18,19)
- Predominio del metabolismo anaeróbico.^(20,21,22)

Oncogenes

Existen dos tipos de genes de cáncer: oncogenes y genes supresores de cáncer. Ambos tipos ejercen sus efectos a través del control de la división o la muerte celular mediante mecanismos complejos.

Los proto-oncogenes controlan el crecimiento y la división celular normales. Estos genes codifican factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, proteínas de transducción de señales, factores de transcripción, reguladores del ciclo celular y reguladores de la apoptosis.

Los proto-oncogenes se convierten en oncogenes por mutaciones en el DNA que causan ganancia de función, lo que produce, bien una proteína que funciona en ausencia de los eventos

activadores normales o una cantidad aumentada de la proteína normal. Estas mutaciones generalmente, ocurren en un solo alelo del oncogén y presentan un comportamiento dominante. Los oncogenes ejercen un efecto positivo sobre la formación tumoral (tabla I).

Tabla I. Tipos de oncogenes, mecanismos de activación y tumores asociados ⁽¹⁾

Tipo	Proto-oncogén	Mecanismo de activación	Localización	Enfermedad
Factores de crecimiento				
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	sis	Sobre-expresión	secretado	Glioma Fibrosarcoma
Factor de crecimiento de fibroblastos	int-2	Amplificación	secretado	Cáncer de mama Cáncer de vejiga Melanoma
	hst	Sobre-expresión	secretado	Carcinoma de estómago
Receptores de factores de crecimiento				
Receptores de factores de crecimiento epidérmico	erb-b1	Sobre-expresión	Membrana plasmática	Carcinoma de pulmón de células escamosas
	erb-b2	Amplificación	Membrana plasmática	Cáncer de mama, ovario, estómago y pulmón
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFR	Translocación	Membrana plasmática	Leucemia mielomonocítica crónica
Receptor erizo	SMO	Mutación puntual	Membrana plasmática	Carcinoma de células basales
Proteínas de transducción de señales				
Proteína G	ras	Mutación puntual	Citoplasma	Cáncer de pulmón, colon, tiroides, páncreas, leucemias
Serín-treonín quinasa	akt2	Amplificación	Citoplasma	Carcinoma de ovario
	raf	Sobre-expresión	Citoplasma	Leucemia mieloide
Tirosín quinasa	abl	Translocación	Citoplasma	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda
	src	Sobre-expresión	Citoplasma	Carcinoma de colon
Receptores hormonales				
Receptor retinoide	RAR α	Translocación	Núcleo	Leucemia promielocítica aguda
Factores de transcripción				
	<i>Hox11</i>	Translocación	Núcleo	Leucemia aguda de células T

	<i>myc</i>	Translocación	Núcleo	Linfoma de Burkitt
		Amplificación	Núcleo	Neuroblastoma Carcinoma de pulmón de células pequeñas
	<i>Fos, jun</i>	Fosforilación	Núcleo	Osteosarcoma Sarcoma
Reguladores de apoptosis				
	Bcl-2	Translocación	Mitocondria	Linfoma folicular de células B
Reguladores del ciclo celular				
Ciclinas	Ciclina D	Translocación	Núcleo	Linfoma
		Amplificación	Núcleo	Cáncer de mama, hígado, esófago
Quinasas dependientes de ciclinas	CDK4	Amplificación	Núcleo	Glioblastoma, sarcoma
		Mutación puntual	Núcleo	Melanoma

Se conocen varios mecanismos por los cuales los proto-oncogenes se convierten en oncogenes y se activan.

Mutación puntual

Entre las causas de estas mutaciones se encuentran carcinógenos químicos del medio ambiente (benceno) o que pueden ser ingeridos y activados por el metabolismo del organismo (dimetilnitrosamina), agentes quimioterapéuticos, que, aunque están diseñados para eliminar las células proliferativas, también pueden provocar nuevas mutaciones y tumores mientras se eliminan los anteriores, la luz ultravioleta y las radiaciones ionizantes, entre otros. ⁽¹⁾

Las proteínas ras, son proteínas G que participan en la transducción de señales; las mutaciones en uno de los genes RAS, (HRAS, KRAS O NRAS) están presentes en un 85% del cáncer de páncreas, 45% del cáncer de colon y entre 30 y 50% del cáncer de pulmón, pero son menos comunes en otros tipos de cáncer, aunque pueden tener frecuencia significativa en la leucemia, y cáncer de tiroides. ^(1,21,23)

Es de señalar, en contraste con la diversidad de mutaciones encontradas en los genes supresores, que la mayoría de los genes RAS activados, contienen mutaciones puntuales en los codones 12,

13 o 61, lo que disminuye la actividad GTPasa, provocando la activación constitutiva de la proteína RAS mutante, que a su vez activa la proteína quinasa A, lo que ilustra el importante papel que desempeñan las proteínas quinasa en la señalización de los procesos relacionados con la división celular (fig. 1).⁽²⁴⁾

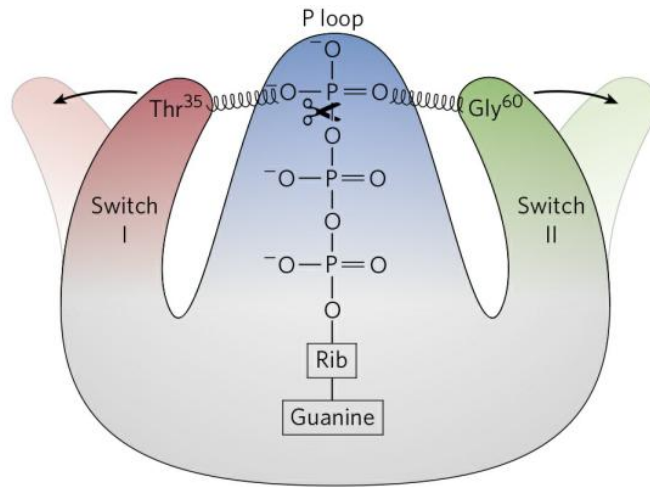


Fig.1. Se muestran los cambios conformacionales en la proteína ras. Al perder la acción GTPasa, (marcada por la tijera), continúan las interacciones entre la treonina 35, la glicina 60 y el grupo fosfato del GTP, lo que impide el cambio de conformación de los interruptores I y II para inactivarla. (tomado de Lehninger Principles of Biochemistry, 7th edition)

De esta forma, se han desarrollado varios inhibidores de quinasa específicas, como el mesilato de imatinib, que logra remisión en estadios precoces de la leucemia mieloide crónica mediante la inhibición de la tirosin quinasa de Abl.⁽²⁴⁾

El patrón de mutaciones restringido observado en los oncogenes, comparado con el de los genes supresores, refleja que las mutaciones con ganancia de función son menos probables que aquellas que produce la pérdida de actividad.⁽²⁵⁾

Esto se debe, a que la inactivación de un gen puede ocurrir mediante la introducción de un codón de terminación, mientras que la activación necesita sustituciones precisas en residuos que provocan el aumento de la actividad de la proteína codificada.

Es importante señalar que la especificidad de las mutaciones de oncogenes proporciona oportunidades diagnósticas, ya que las pruebas que identifican mutaciones en posiciones definidas son más fáciles de diseñar que las pruebas que detectan cambios aleatorios en un gen.

Amplificación del DNA

El segundo mecanismo para la activación de los oncogenes es la amplificación de una secuencia de DNA, que provoca sobreexpresión del producto génico. Este aumento en las copias del DNA, puede causar alteraciones cromosómicas citológicamente identificables, como son las regiones de teñido homogéneo (HSRs), si están integradas en los cromosomas o dobles mínimas, si son extra cromosómicas. Actualmente existen técnicas que permiten explorar el genoma completo en búsqueda de ganancias o pérdidas de secuencias de DNA.

Se han encontrado numerosos genes amplificados en el cáncer. Algunos de ellos, incluidos CMYC y LMYC, fueron identificados por su presencia dentro de secuencias amplificadas de DNA de tumores por su homología con oncogenes conocidos. Se asocia a cáncer de pulmón de células pequeñas y se estudia la terapéutica epigenética combinando inhibidores de la metiltransferasa del ADN con inhibidores de la desacetilación de las histonas. ⁽¹⁹⁾

Debido a que la amplificación en algunos cánceres, particularmente en los sarcomas, incluye cientos de miles de bases, pueden encontrarse muchos oncogenes. En algunos tipos de sarcomas se han encontrado simultáneamente amplificados MDM2, GLI, CDK4 y SAS en la posición 12q13-15. La amplificación de genes celulares es frecuentemente un predictor de mal pronóstico, por ejemplo, ERBB2/HER2 y NMYC se encuentran frecuentemente amplificados en el cáncer de mama y el neuroblastoma, respectivamente.

El gen c-Myc codifica un factor de transcripción, que es una proteína multifuncional que participa en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la transformación celulares. También se han

encontrado alteraciones de Myc en los carcinomas de cérvix, colon, mama, pulmones y estómago. El incremento de la activación por translocación, aunque no es universal, juega un importante papel en la progresión maligna.

Los cambios epigenéticos, mediante la utilización de agentes demetilantes del ADN combinado con inhibidores de la desacetilación se han utilizado para mejorar la respuesta inmune al cáncer mediante la depleción mantenida de MYC. ⁽¹⁹⁾

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico hace que en ocasiones este receptor se dimerice sin la unión de dicho factor, lo que induce al crecimiento y división celulares. Se han diseñado anticuerpos monoclonales contra los dominios extracelulares de estos receptores. El cetuximab se une al receptor en el cáncer colorrectal, lo que impide la unión del factor de crecimiento epidérmico y bloquea, además, la dimerización del receptor. Todo esto elimina el estímulo al crecimiento y división celulares.

En el 30% del cáncer de mama se sobreexpresa un receptor para el factor de crecimiento epidérmico de la familia HER2, para el que se ha diseñado otro anticuerpo monoclonal, trastuzumab o herceptina. Actualmente se realiza pesquiasaje de la sobreexpresión de HER2 para efectuar el tratamiento con herceptina. ⁽²⁶⁾

Reorganización de los cromosomas

Las alteraciones cromosómicas en los tumores sólidos humanos como carcinomas son heterogéneas y complejas y ocurren como resultado de la frecuente inestabilidad de los cromosomas observada en estos tumores. ^(27,28,29) En contraste, las alteraciones cromosómicas en los tumores mieloides y linfoides son frecuentemente simples translocaciones, por ejemplo, transferencias recíprocas entre los brazos de un cromosoma y otro. Consecuentemente, muchos análisis detallados han sido realizados en los cánceres hematopoyéticos.

La (tabla II) muestra algunos ejemplos de reordenamientos de los cromosomas y los genes asociados o desregulados por el mismo.

Tabla II. Oncogenes desregulados por translocaciones cromosómicas ⁽⁸⁾

Gen (cromosoma)	Translocación	Tumor maligno
ABL (9q34.1) – BCR (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mielóide crónica
ATF1 (12q13) – EWS (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno de partes blandas
BCL1 (11q13.3) – IgH (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
FLI1 (11q24) – EWS (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
LCK (1p34) – TVRB (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocítica aguda de células T
MYC (8q24) – IgH (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda de células B
PAX3 (2q35) – FKHR/ALV (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
REL (2p13) – NRG (2p11.2-14)	Inv (2(p13;p11.2-14)	Linfoma no Hodgkin
TRK (1p32) – TCTA (3p21)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinoma de colon

Las translocaciones son comunes en los tumores linfoides debido a que este tipo celular tiene la capacidad de reorganizar su DNA para generar receptores de antígenos (recombinación somática). De esta forma los genes receptores de antígenos se encuentran frecuentemente involucrados en las translocaciones, lo que implica que un defecto en la regulación del receptor reorganizado puede estar involucrado en la patogénesis. Un ejemplo interesante es el linfoma de Burkitt, un tumor de células B, caracterizado por una translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14. El análisis molecular de los linfomas de Burkitt demuestra que los puntos de ruptura se encuentran dentro o cercanos al locus MYC en el cromosoma 8 y dentro del locus de la cadena pesada en el cromosoma 14, lo que provoca la activación transcripcional de MYC, que ahora se encuentra amplificado. ⁽²⁶⁾

Se ha descubierto que la proteína YAP (del inglés, *yes-associated protein*), constituyente de un sistema regulatorio tanto nuclear como citoplasmático, genera una respuesta de acuerdo a la rigidez de la matriz extracelular, tensiones y áreas de adhesión mediante mecanismos de fosforilación, lo cual activa factores de transcripción.⁽³⁰⁾ También se han identificado otros mecanismos regulatorios de tipo mecánico.^(31,32)

Además de los factores de transcripción y las moléculas de transducción de señales, la translocación puede resultar en la sobreexpresión de proteínas reguladoras del ciclo celular como las ciclinas y las proteínas que regulan la muerte celular.

La primera anormalidad cromosómica detectada en un cáncer humano fue el cromosoma Filadelfia, generado por la translocación recíproca que involucra el oncogén ABL del cromosoma 9, que codifica una tirosín quinasa y se coloca en la proximidad del gen BCR, que es la región de ruptura en el cromosoma 22. La consecuencia de la expresión del producto BCR-ABL es la activación de la vía de transducción que provoca crecimiento celular independientemente de las señales externas. El imatinib, droga que bloquea la actividad de tirosín quinasa de Abl ha mostrado eficacia en el tratamiento de la leucosis mieloide crónica con muy poca toxicidad.

Inestabilidad cromosómica en los tumores sólidos

Los tumores sólidos son generalmente aneuploides y contienen un número anormal de cromosomas que muestran alteraciones estructurales: translocaciones, deleciones y amplificaciones. Estas anormalidades son conocidas como inestabilidad cromosómica.^(27,28,29) Las células normales tienen varios puntos de control que verifican los requerimientos de calidad de los procesos concluidos antes de que sea permitida la realización de los eventos posteriores al mismo.

El punto de control mitótico, que garantiza la unión apropiada del cromosoma al uso mitótico antes de permitir que las cromátides se separen, está alterado en algunos cánceres y se han encontrado tanto inhibición como sobreactivación del mismo.

Actualmente es posible la medición del número de alteraciones cromosómicas presentes en los tumores mediante técnicas citogenéticas y moleculares, lo que resulta útil para el pronóstico. Debido a que el punto de control mitótico es esencial para la viabilidad celular, puede constituir un blanco para nuevos enfoques terapéuticos.⁽⁸⁾

Genes supresores tumorales

Los genes supresores tienen efecto negativo sobre la formación tumoral, generalmente reprimen el crecimiento celular y su función se pierde en el cáncer. Debido a la estructura diploide de las células de los mamíferos, ambos alelos deben estar inactivados para que se pierda completamente la función de un gen supresor tumoral.

El estudio del retinoblastoma ^(10,33) ha apoyado la hipótesis de dos lesiones, en que ambas copias de un gen supresor tumoral deben estar inactivadas para que ocurra el cáncer.

Hay un tipo de genes supresores tumorales, los vigilantes del genoma, que, en lugar de controlar el crecimiento celular directamente, controlan la capacidad de la célula para mantener la integridad de su genoma, como el que codifica la proteína p53. ⁽³⁴⁾ Las células deficientes en los mismos, presentan una frecuencia de mutaciones mayor, que incluye oncogenes y genes supresores tumorales.

Este fenotipo mutador fue propuesto por Loeb para explicar cómo las múltiples mutaciones requeridas para el desarrollo del tumor pueden ocurrir en la vida de un individuo. Este fenotipo se ha observado en algunas formas de cáncer, algunas asociadas con deficiencias en la reparación de las bases desapareadas, como en el *xeroderma pigmentosum*. ⁽³⁵⁾ Sin embargo, la gran mayoría de los cánceres no presentan deficiencias en la reparación y sus frecuencias de mutación son similares a las de células normales. Parecen presentar una forma diferente de inestabilidad genética ^(16,17) afectando la pérdida o ganancia de partes de cromosomas.

Inactivación de los genes supresores en el cáncer

La primera indicación de la existencia de genes supresores se obtuvo de experimentos en que la fusión de células cancerosas de ratón con fibroblastos normales de ratón producía un fenotipo

no maligno en las células fusionadas. El papel normal de los genes supresores tumorales es restringir el crecimiento celular y la función de estos genes se encuentra inactivada en el cáncer. Las dos lesiones somáticas observadas en los genes supresores tumorales durante el desarrollo del tumor son las mutaciones puntuales y las grandes deleciones.

El silenciamiento de genes, cambio epigenético que lleva a la pérdida de la expresión genética, ocurre conjuntamente con la hipermetilación del promotor y la desacetilación de las histonas, lo que constituye otro mecanismo de inactivación de los genes supresores tumorales.⁽³⁶⁾

La modificación epigenética, es un cambio en el genoma, heredable por esa progenie celular, que no involucra una modificación en la secuencia del DNA. La inactivación del segundo cromosoma X en las células femeninas es un ejemplo de silenciamiento epigenético que previene la expresión genética del cromosoma inactivado.⁽³⁶⁾

Durante el desarrollo embrionario regiones de los cromosomas de cada progenitor son silenciadas y la expresión genética se realiza utilizando el cromosoma del otro progenitor. Para muchos genes, la expresión ocurre en los dos alelos o aleatoriamente en uno de los alelos.

El papel de los mecanismos de control epigenéticos en el cáncer humano no está claro, sin embargo, la disminución general en el nivel de metilación del DNA ha sido un cambio común en el cáncer. En adición, numerosos genes, incluyendo algunos genes supresores tumorales, se encuentra hipermetilados durante la formación del tumor.

VHL y p16INK4 son ejemplos bien estudiados de genes supresores tumorales. Los mecanismos epigenéticos pueden ser responsables de reprogramar la expresión de un gran número de genes en el cáncer y de conjunto con la mutación de genes específicos, parecen ser cruciales en el desarrollo de los tumores malignos en el ser humano.

El uso de fármacos que puedan revertir los cambios epigenéticos en las células cancerosas pudiera representar una opción terapéutica en ciertos cánceres o condiciones premalignas, por ejemplo, los agentes desmetilantes (azacitidina o decitabina) han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de síndrome mielodisplástico.⁽⁸⁾

Síndromes familiares de cáncer

Una pequeña cantidad de cánceres ocurre en pacientes con predisposición genética. En estas familias, los individuos afectados presentan una mutación de pérdida de función en uno de los alelos de un gen supresor tumoral.

Los tumores en estos pacientes se deben a la pérdida del alelo normal como resultado de eventos somáticos (mutaciones puntuales o deleciones), de acuerdo con la hipótesis de las dos lesiones. De esta forma, la mayoría de las células de un individuo con una mutación de pérdida de función en un gen supresor tumoral son funcionalmente normales, y solo las pocas células que desarrollan una mutación en el alelo normal restante tendrán regulación incontrolada.⁽⁸⁾

Está establecido que los genes mutados en los síndromes familiares pueden también ser blanco de mutaciones somáticas en tumores esporádicos (no heredados). El estudio de los síndromes relacionados con el cáncer ha proporcionado información de los mecanismos de progresión de muchos tipos de tumores.

En particular, el estudio del cáncer de colon hereditario ilustra claramente la diferencia entre dos tipos de genes supresores tumorales: porteros (*gatekeepers*), que controlan la proliferación celular, lo que afecta el crecimiento de los tumores y los conserjes (*caretakers*), que son responsables de la integridad del genoma y cuando están mutados producen inestabilidad genética^(16,17) e intervienen indirectamente en el crecimiento tumoral.^(17,37,38)

La inestabilidad genética puede generarse por mutaciones individuales en un gen concreto, por pérdida o ganancia de cromosomas o, lo que parece ser más frecuente, por reorganizaciones a gran escala de los cromosomas.⁽¹⁷⁾

La poliposis adenomatosa familiar es un síndrome canceroso con carácter dominante ocasionado por mutaciones en la línea germinal. Se encuentra afectado el gen supresor tumoral de la poliposis adenomatosa familiar (APC) en el cromosoma 5. Los pacientes desarrollan cientos o miles de adenomas en el colon, algunos adquirirán anormalidades y una fracción de los mismos desarrollará cáncer.

Cada uno de ellos ha perdido el alelo normal remanente del APC, pero todavía no ha acumulado las mutaciones adicionales para generar células malignas.⁽⁸⁾

El gen APC es considerado un guardián para la carcinogénesis del colon: en ausencia de mutación de este gen o de otro que actúe dentro de la misma vía, el cáncer colorrectal no se puede formar. Los defectos en este proceso pueden provocar acumulación de células que normalmente deben sufrir apoptosis.⁽⁸⁾ La fig. 2 ilustra las mutaciones somáticas progresivas en el carcinoma de colon. Algunos síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama y otros tipos de cánceres se reflejan en el trabajo de Miguel-Soca *et al.*^(39,40) Con frecuencia los factores relacionados con los estilos de vida como el hábito de fumar, las radiaciones y los hábitos dietéticos, son más importantes en la predisposición al cáncer, aunque en los tumores hereditarios los genes tienen un papel fundamental.⁽³⁹⁾

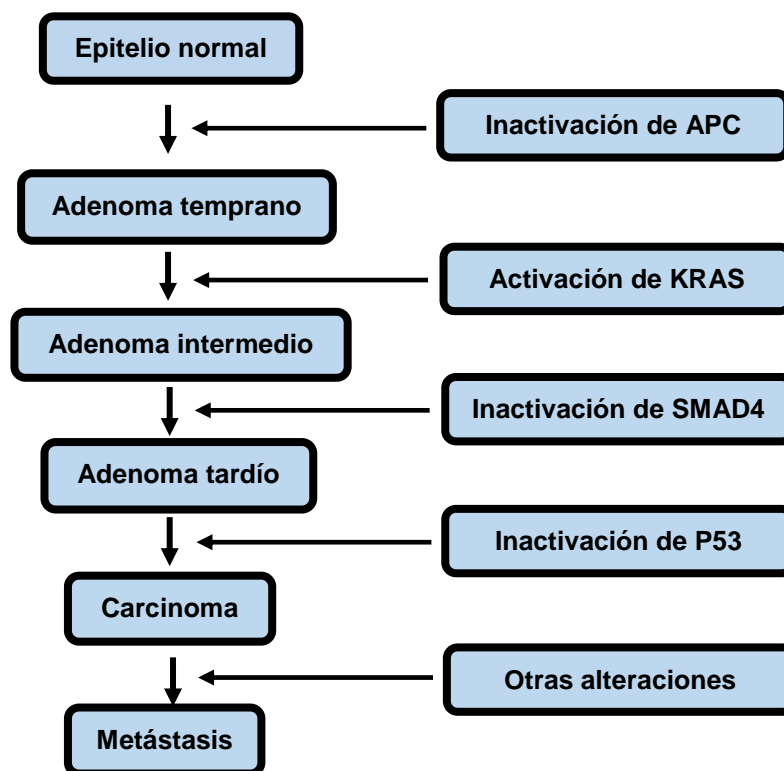


Fig. 2. Mutaciones somáticas progresivas en el desarrollo del carcinoma de colon.

La acumulación de alteraciones en diferentes genes conduce a la progresión de un epitelio normal al carcinoma. La inestabilidad genética acelera la progresión al incrementar la probabilidad de mutación en cada etapa. Modificado de Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter 101a, 2015.

Conclusiones

- El cáncer es el resultado de lesiones genéticas no letales producidas por la acción de agentes exógenos (sustancias químicas, radiación o virus), así como de algunos productos endógenos del metabolismo celular. Este tipo de lesión genética también puede ser heredada.
- La gran mayoría de los cánceres se origina de una sola célula, es decir, tiene origen clonal. Actualmente se conoce que son necesarias varias mutaciones acumulativas para que una célula normal adquiera un fenotipo maligno.
- A medida que se esclarecen los mecanismos moleculares involucrados en esta transformación, se crean las bases para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.
- La investigación sobre los mecanismos de control epigenético en el cáncer constituye un área que puede aportar procedimientos terapéuticos en algunos tipos de cáncer.

Referencias Bibliográficas

1. Marks AD, Lieberman M, Peet A. The molecular biology of cancer. En: Marks Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. 759-812.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros y estadísticas de salud. Anuario estadístico. La Habana; MINSAP; 2018.
3. Sansó Soberats F, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2010 [citado 10 feb 2019]; 36(1):78-94. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009

4. OMS. Perfiles oncológicos de los países, Ecuador. Ginebra: OMS;2014. Disponible en: https://www.who.int/cancer/country-profiles/ecu_es.pdf?ua=1

6. Thun MJ, Wingo PA. Cancer Epidemiology. En: Holland JF, Frei E. Cancer Medicine.. 5^{ta} ed. Ontario: BC Decker;2000. p. 283-297.

7. Linch HT, Boland CR. Cancer Genetics. En: Goldman's Cecil Medicine. Schafer AI, Goldman L, 24th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2012. p. 1182-1183.

8. Kumar V, Abbas AK, Fausto M, Aster JC. Molecular bases of cancer. En: Robbins and Cotran. Pathology Basis of Disease. Philadelphia. 8th ed. Saunders Elsevier;2010.

9. Morin PJ. Cancer Genetics. En: Loscalzo J, Longo DL, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: Mc-Graw Hill Education Inc;2015.p.101.

10. Golemis EA, Scheet P, Beck TN, Scolnick EM, Hunter DJ, Hopkins N, *et al.* Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. Genes Dev. 2018 [citado 3 jun 2019]; 32(13-14):868-902. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29945886>

11. Priem D, Devos M, Druwé S, Martens A, Slowicka K, Ting AT, *et al.* A20 protects cells from TNF-induced apoptosis through linear ubiquitin-dependent and -independent mechanisms. Cell Death Dis. 2019 [citado 3 Jun 2019]; 10(692). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1937-y>

12. Beckmann A, Hainz N, Tschernig T, Meier C. Facets of Communication: gap junction ultrastructure and function in cancer stem cells and tumor cells. Cancers (Basel). 2019 [citado 30 jul 2019];11(3):288. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468480/>

13. Vieler M, Sanyal S. p53 Isoforms and Their Implications in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018 [citado 30 jul 2019];10(9):288. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/9/288>
14. Enciu A, Radu E, Popescu D, Hinescu M, Ceafalan L. Targeting CD36 as Biomarker for Metastasis Prognostic: How Far from Translation into Clinical Practice?. *Biomed Res Int*. 2018 [citado 3 jun 2019];2018: 7801202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069479>
15. The Human Protein Atlas. CD36. Estocolmo; 2019 [citado 16 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000135218-CD36/pathology>
16. Liang Y, Han H, Liu L, Duan Y, Yang X, Ma C. *et al.* CD36 plays a critical role in proliferation, migration and tamoxifen-inhibited growth of ER-positive breast cancer cells. *Oncogenesis*. 2018 [citado 17 jun 2019]; 7(12):98. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0107-x>
17. Yao Y, Dai W. Genomic Instability and Cancer. *J Carcinog Mutagen*. 2014 [citado 21 jun 2019]; 5: 1000165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274643/>
18. Abbas T, Keaton MA, Dutta A. Genomic Instability in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 [citado 21 jun 2019];5(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3578360/>
19. Marty R, Kaabinejadian S, Rossell D, Slifker MJ, van de Haar J, Billur Engin H, *et al.* MHC-I Genotype Restricts the Oncogenic Mutational Landscape. *Cell*. 2017 [citado 9 jun 2019];171(6): 1272-1283. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.050>
20. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, DeStefano Shields CE, Niknafs N, Yen RW, *et al.* Epigenetic Therapy Ties MYC Depletion to Reversing Immune Evasion and Treating Lung Cancer. *Cell*. 2017 [citado 17 jun 2019];171(6): 1284-1300. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022>

21. Alonso Remedios A, Pérez Cutiño M, Vidal Pérez Z, Vidal Pérez A. Papel de la reprogramación metabólica en la carcinogénesis. CCM. 2016 [citado 20 jun 2019];20(2). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2120>
22. Strickaert A, Saiselet M, Dom G, De Deken X, Dumont JE, Feron O, *et al.* Cancer heterogeneity is not compatible with one unique cancer cell metabolic map. *Oncogene*. 2017 [citado 20 jun 2019];36(19):2637–2642. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2016411>
23. Escoté X, Fajas Ll. Metabolic adaptation to cancer growth: from the cell to the organism. *Cancer Letters*. 2015. [citado 20 jun 2019];356(2):171-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.03.034>
24. Nelson DL, Cox MM. Biosignaling. En: Freeman WH, Macmillan L. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7th ed. New York: Freeman & Company; 2017. p. 1185-1324.
25. Sabapathy K, Lane D. Understanding p53 functions through p53 antibodies. *J Mol Cell Biol*. 2019 [citado 20 jun 2019];11(4):317–329. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487784>
26. Imran A, Qamar H, Naeem H, Riaz M, Amin S, Kanwal N. *et. al.* Role of Molecular Biology in Cancer Treatment: A Review Article. *Iran J Public Health*. 2017 [citado 20 jun 2019];46(11):1475–1485. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696686/>
27. Stryer L, Gatto GJ, Tymoczko JL, Berg JL. RNA Synthesis and regulation. En: *Biochemistry*. 8th ed. New York: Freeman and Company; 2015.p.859-892.
28. Vargas Rondón N, Villegas VE, Rondón Lagos M. The Role of Chromosomal Instability in Cancer and Therapeutic Responses. *Cancers (Basel)*. 2017 [citado 22 jun 2019];10(1):4. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/1/4>

29. Nowak MA, Komarova NL, Sengupta A, Jallepalli PV, Shih IM, Vogelstein B, Lengauer C. The role of chromosomal instability in tumor initiation. PNAS. 2002 [citado 22 jun 2019];99(25):16226-16231. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.202617399>
30. Thompson SL, Bakhoun SF, Compton DA. Mechanisms of Chromosomal Instability. Curr Biol. 2010 [citado 22 jun 2019];20(6):285–295. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096098221000076X>
31. Elosegui Artola A, Andreu I, Beedle AE, Lezamiz A, Uroz M, Kosmalka AJ, *et al.* Force Triggers YAP Nuclear Entry by Regulating Transport across Nuclear Pores. Cell. 2017 [citado 17 jun 2019];171(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.008>
32. Mierke C. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells. Rep Prog Phys. 2019;82(6):064602.
33. Choudhury AR, Gupta S, Chaturvedi PK, Kumar N, Deepak Pandey D. Mechanobiology of Cancer Stem Cells and Their Niche. Cancer Microenviron. 2019 [citado 2 jul 2019];12(1):17–27. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6529500>
34. De Falco G, Giordano A. pRb2/p130: a new candidate for retinoblastoma tumor formation. Oncogene. 2006 [citado 20 jun 2019]; 25(38):5333–5340. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1209614>
35. Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. Oncogene. 2017 [citado 20 jun 2019];36(28):3943–3956. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2016502>

36. Sugasawa K. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis*. 2008 [citado 20 jun 2019];29(3): 455–465. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm282>

37. Wong CC, Qian Y, Yu J. Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. *Oncogene*. 2017 [citado 20 jun 2019];36(24):3359–3374. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2016485>

38. Pérez Cala AE, Guerra Cepena E, Rodríguez Arias OD. El cáncer como respuesta adaptativa. *Medisan*. 2012 [20 jun 2019]; 16(2): 236-247. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200012&lng=es

39. Miguel Soca P, Argüelles González I, Peña González M. Genetic factors for breast carcinogenesis. *Rev Finlay*. 2016 [citado 24 jun 2019]; 6(4): 299-316. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007&lng=es

40. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cubana Estomatol*. 2016 [citado 20 jun 2019];53(3): 128-145. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006&lng=es

Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](#).