



Segundo Congreso Virtual de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.



## **CANCER: UNA MIRADA DESDE LA PATOLOGIA MOLECULAR**

**Autora:** Dra. Aliena Núñez González.

Especialidad: Bioquímica Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley"

Universidad de Ciencias Médicas de Granma

Provincia Granma

e-mail autor principal: [alienangzalez937@gmail.com](mailto:alienangzalez937@gmail.com)

### **RESUMEN**

El cáncer es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo. Estas células presentan dos características fundamentales que las hacen potencialmente peligrosas para el organismo. En primer lugar, se reproducen sin responder a los mecanismos de regulación y control y, por otra parte, invaden regiones o zonas que corresponden a otras células. Con la intención de sintetizar cuáles son los procesos que desde el punto de vista bioquímico se hayan implicados en el progreso de esta enfermedad se encaminó esta investigación. Desde el tratamiento de la información recopilada se concluyó que el cáncer más que una enfermedad multifactorial puede redefinirse actualmente como una de las patologías moleculares con mayores repercusiones sobre la economía del organismo humano.

Palabras claves: cáncer, células, invasión, mecanismos de regulación.

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo<sup>1</sup>. Este se origina por cambios genéticos adquiridos somáticamente, asociándose el proceso, en ocasiones, a la existencia de predisposiciones hereditarias. Es una enfermedad genética que ocurre en el



ámbito celular, como resultado de la acumulación de mutaciones en genes que controlan la división y muerte de las células. Estas alteraciones genéticas constituyen el principal factor iniciador, siendo también responsables de la progresión tumoral.

Los cánceres se clasifican según el tejido y tipo celular a partir del cual se originan. Los que proceden de células epiteliales se denominan carcinomas. La gran mayoría de los cánceres pertenecen a este grupo (alrededor del 90%), en el que se incluyen los que afectan a la piel, a diversas glándulas, a las mamas y a muchos de los órganos internos. Los cánceres que proceden del tejido conjuntivo o de células musculares se denominan sarcomas. Los que derivan de la médula ósea se denominan leucemias. En ellos se encuentran implicadas las células hematopoyéticas y existe una cantidad excesiva de leucocitos. En los cánceres denominados linfomas existe una proliferación incontrolada de linfocitos.<sup>2</sup>

El desarrollo de un cáncer implica la presencia de varias alteraciones genéticas en la célula; sólo una alteración no es suficiente para originarlo. Estas mutaciones se van acumulando en las células somáticas a lo largo de la vida, por lo que la probabilidad de desarrollar un cáncer, en la mayoría de los casos, aumenta considerablemente con la edad. El cáncer es una enfermedad celular y no una enfermedad de tejidos u órganos. La mayoría de las células cancerosas son genéticamente inestables y presentan defectos en los procesos de muerte y diferenciación celular.

Los genes que, al sufrir mutaciones, originan la transformación cancerígena se pueden clasificar en protooncogenes y en genes supresores de tumor u oncosupresores (del griego ónkos, tumor, hinchazón). Los protooncogenes son genes normales que codifican factores de crecimiento, receptores, enzimas o factores de transcripción relacionados con el crecimiento y la división celular. Diversas mutaciones en los protooncogenes los convierten en oncogenes, que constituyen la versión modificada anormal de aquéllos y son los responsables de la proliferación incontrolada de las células.<sup>1, 2</sup>



Los genes supresores de tumor codifican proteínas que restringen la proliferación de la transformación. Por ello, las mutaciones que conlleven la inactivación funcional de estos genes producen una disminución de la protección frente a la división celular incontrolada.<sup>2</sup>

## **OBJETIVO**

Sintetizar cuáles son los procesos que desde el punto de vista bioquímico se hayan implicados en el progreso del cáncer.

## **DESARROLLO**

La carcinogénesis es un proceso que se desarrolla en diversas etapas, y aunque su número exacto se desconoce (pueden variar de un tipo de cáncer a otro), podrían diferenciarse del modo siguiente:

1. **Iniciación.** En ella se produce la lesión molecular, con las posibles mutaciones en protooncogenes o genes supresores. Puede deberse a la exposición de células normales a carcinógenos químicos (de acción directa, como las nitrosaminas o los compuestos alquilantes; o indirectos, como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, tales como el benzo[a]pireno —en el alquitrán y humo del tabaco— o la aflatoxina B 1 —toxina del hongo *Aspergillus flavus*—, que originan compuestos carcinogénicos tras ser metabolizados por el sistema citocromo P-450 oxidasa); carcinógenos físicos (radiación UV, radiación ionizante, como rayos X, rayos gamma, desintegraciones radiactivas); virus (virus ADN, como el virus de Epstein-Barr, los papilomavirus o el virus de la hepatitis B y retrovirus, como el virus linfotrófico de células T humanas [HTLV-1] o el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], con la producción de errores genéticos múltiples). Del número y la naturaleza de las mutaciones y de la rapidez de actuación de los sistemas correctores de los errores depende que el proceso se detenga o siga adelante.
2. **Promoción.** Fijación de la lesión molecular por proliferación y supervivencia de las células afectadas, con aumento de la posibilidad de daño genético por acumulación de mutaciones. En ocasiones, esto depende de la presencia de agentes denominados promotores, que no suelen ser mutágenos, sino que



presentan una acción más bien epigenética (modificaciones en la expresión y diferenciación). Por lo general, los promotores tumorales afectan al estado fisiológico del tejido en el que se produce el tumor. Un ejemplo de ellos lo constituyen los ésteres de forbol.

3. Progresión. Consiste en la proliferación celular y el crecimiento autónomo del tumor. En esta etapa se produce un aumento de la inestabilidad genética, con una serie de hechos entre los que destacan: aneuploidía, con ganancia o pérdida de cromosomas; pérdida de ciertos dominios de los mismos; susceptibilidad a mutaciones superior a la normal; aumento en la probabilidad de amplificación de los genes, etc. En esta etapa se suele producir la malignización y el aumento de agresividad invasiva de las células tumorales.

4. Invasión y metástasis.<sup>3</sup>

Una de las características más típicas de este tipo de células es la pérdida de la regulación de la proliferación. En las células normales, el crecimiento y la división celular están perfectamente regulados; existen numerosos genes cuyos productos mantienen regulado el ciclo celular. En las células cancerosas este proceso regulador está alterado. Otra de las características es la desaparición de la inhibición por contacto, que en las células normales hace que la proliferación se detenga cuando la población celular alcanza una determinada densidad. Además, existe un menor requerimiento de factores de crecimiento o mitógenos para que se produzca el crecimiento y la división celular.

Otto Warburg observó que las células cancerosas sintetizan más lactato que las células normales. A este hecho se le conoce como *efecto Warburg*. A partir de esta observación, propuso la existencia de una respiración disminuida en las células cancerosas e, incluso, llegó a aventurar que las células tumorales se producían a consecuencia de una lesión irreversible de la respiración. Ello conllevaría un incremento de la glicólisis para compensar la respiración deficitaria y un estado de anaerobiosis.<sup>5</sup>



En las células normales, la producción de energía mediante la respiración inhibe la glicólisis, hecho conocido como *efecto Pasteur*. Por el contrario, en las células tumorales, en las que existe un aumento considerable de la glicólisis, el *efecto Pasteur* se reduce considerablemente, y adquiere importancia el *efecto Cabtree*, que consiste en la supresión del consumo de oxígeno en la célula debido al desarrollo de la glicólisis (hasta un 50% en el carcinoma ascítico de Ehrlich). Como consecuencia, se incrementa la fase anaerobia de la glicólisis.<sup>4, 5</sup>

Las células tumorales degradan hasta lactato de 5 a 10 veces más glucosa que las normales y el lactato se transforma en glucosa en el hígado mediante la gluconeogénesis, proceso energéticamente costoso.<sup>5</sup> El incremento del funcionamiento del ciclo de Cori viene a suponer un aumento del 20% del consumo energético diario. Estos hechos contribuyen a la atrofia metabólica del organismo, proceso conocido con el nombre de caquexia, y que es característico de los estados cancerosos. En cualquier caso, la glicólisis anaerobia existente es proporcional a la velocidad de crecimiento del tumor. Es, asimismo, característico un estado hipoglucémico en pacientes con tumores malignos, y parece claro que las células tumorales conservan la dotación completa de las enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y de la cadena respiratoria.

Las razones para un nivel tan intenso de glicólisis en tejidos con alto porcentaje de proliferación celular pueden ser múltiples:

- No llega suficiente riego sanguíneo a las células (no se ha producido aún una correcta angiogénesis) y ello hace necesario que se produzca glicólisis anaerobia para el crecimiento y la división celular.

- Para mantener la elevada síntesis de macromoléculas esenciales, como ADN, ARN, proteínas, polisacáridos y lípidos, demandada por el alto ritmo de proliferación celular.

- Existe un cambio en la distribución de isoenzimas de la glicólisis, que se hacen similares a las existentes en los tejidos fetales, con una mayor



capacidad glucolítica y con menor capacidad de responder a las señales de regulación metabólica. Así, se ha descrito la presencia en las células tumorales de una forma fetal de la fosfofructoquinasa, que no es sensible a la inhibición por ATP o citrato.<sup>6</sup>

Las características típicas de los procesos cancerígenos se reflejan en la síntesis y actividad de las enzimas. Aunque en cada tipo de cáncer, según su origen y desarrollo, existen enzimas directamente afectadas, se producen modificaciones enzimáticas comunes a las células tumorales con independencia de su origen. Una de ellas, es la reaparición de isoenzimas fetales, que habían sido sustituidas en el desarrollo por las formas adultas, y que vuelven a ser sintetizadas en células poco diferenciadas.

Otras modificaciones afectan al aumento de la actividad de enzimas implicadas en los procesos de síntesis de ADN y sus componentes (bases nitrogenadas, ribosa-fosfato), para responder a las necesidades de la elevada velocidad de división celular. Otro grupo de enzimas, cuya síntesis y secreción suele aumentar, lo constituyen las proteasas, que son necesarias para la invasión de otros tejidos y la diseminación celular.<sup>7</sup>

Otra característica típica de los tumores es que actúan como atrapadores de nitrógeno. Ello determina un desequilibrio en el balance nitrogenado y hace que se produzca un balance proteico negativo, con la subsiguiente hipoalbuminemia y el desarrollo de la caquexia. La glutamina parece ser el principal vehículo transportador de nitrógeno entre los tejidos del enfermo y el tumor.

Los protooncogenes son genes celulares normales que cuando se modifican o activan hasta oncogenes, originan la pérdida de regulación de las vías de crecimiento y diferenciación, y aumentan la posibilidad de transformación neoplásica.<sup>8</sup> Las proteínas codificadas por los oncogenes, denominadas oncoproteínas o proteínas oncogénicas, intervienen usualmente en mecanismos de señalización que regulan la proliferación y diferenciación celulares.



En las células cancerosas se han descrito varios tipos de mutaciones y modificaciones, y todas ellas pueden llevar, en principio, a la activación de protooncogenes y su conversión en oncogenes. Las principales son las mutaciones puntuales. Estas se producen por sustituciones de aminoácidos o el fin prematuro de la traducción. Abunda, por ejemplo, en la familia de los oncogenes ras, implicados en la leucemia mieloide aguda (K-ras), el melanoma (H-ras, N-ras), el carcinoma vesical (N-ras), etc.

Un protooncogén puede quedar bajo el control de un promotor génico diferente, originando la sobreexpresión de una proteína. Es el caso del linfoma de Burkitt. En este tipo de cáncer, el extremo distal del brazo largo del cromosoma 8 se transloca al cromosoma 2, 14 o 22. Ello determina que c-myc sea controlado por genes de inmunoglobulinas y que se sobreexpresen; y puesto que Myc controla otros genes en el crecimiento celular, da lugar a que se produzca un crecimiento incontrolado de linfocitos.<sup>9</sup>

En otros casos, como en la leucemia mieloide crónica, en la que está implicado el llamado cromosoma Filadelfia (cromosoma 22 acortado por translocación con parte del 9), se produce la fusión de dos genes que da lugar a una proteína híbrida oncogénica. En el cromosoma Filadelfia, el resultado es una proteína originada por la fusión del gen c-abl y el c-bcr.<sup>9, 10</sup>

Se producen amplificaciones en segmentos de cromosomas. Así, la amplificación del myc está relacionada con la aparición de cáncer de mama, de pulmón o de cerebro; la amplificación del erbB-2 se asocia con el cáncer de mama y de ovarios. El exceso en el número normal de cromosomas (poliploidía) se relaciona con un aumento de la malignidad del cáncer.<sup>10</sup>

Se originan eliminaciones (deleciones) de ADN en tumores sólidos, como los cánceres de pulmón, de mama, de próstata, de colon, de cérvix, de ovario, etc. La pérdida alélica, relacionada con la anterior, generalmente se produce por la salida de más de un alelo en el tejido tumoral. Se correlaciona con la malignidad del tumor. A mayor pérdida de alelos, peor es el pronóstico.



Existen virus con capacidad oncogénica. Tanto los virus oncogénicos de ADN, como los de ARN (los retrovirus), al insertar su material genético en el huésped pueden alterar la expresión de un protooncogén del hospedador, al quedar este, por azar, bajo control del gen viral (mutagénesis de inserción). En otras ocasiones, el virus aporta al genoma del hospedador un nuevo oncogén presente en el genoma viral.<sup>11</sup>

Así, el virus de la hepatitis B puede originar carcinoma de hígado o el de Epstein-Barr puede dar lugar a cáncer nasofaríngeo o linfomas. Entre el 15-20% de los cánceres humanos tiene un origen asociado a virus, aunque se necesitan otros factores para que se desencadene el proceso de malignización.

La incapacidad de reparación de mutaciones en el ADN se origina por alteraciones genéticas hereditarias que suelen afectar a varios miembros de una familia, incluso a edades muy tempranas.<sup>12</sup> La inexistencia de estos mecanismos de reparación lleva consigo el incremento de mutaciones en todo el genoma y, por tanto, en protooncogenes. Es el caso del xeroderma pigmentosum, en el que no se eliminan los dímeros de pirimidinas ocasionados por la radiación UV.<sup>12, 13</sup>

En el caso de los factores de crecimiento, la acción oncogénica se debe a su expresión anormal, lo que lleva consigo que la célula pueda sufrir una estimulación autocrina al responder a un factor de crecimiento que ella misma produce y, como consecuencia, se origina una proliferación anormal de la célula. Es el caso del oncogén *sis*, cuyo producto es el factor de crecimiento derivado de plaquetas. En los receptores y las proteínas afines, la acción oncogénica se encuentra asociada a una incontrolada actividad quinasa, con la subsiguiente ausencia de regulación de la función de las proteínas.<sup>13</sup>

La mayoría de estos receptores poseen actividad tirosina quinasa. En condiciones normales, la unión de los factores de crecimiento produce un cambio conformacional que determina la formación de dímeros de receptor, lo que implica un aumento de la actividad tirosina quinasa en los dominios intracelulares. En cambio, en la proteína oncogénica, la actividad quinasa deja de estar regulada y produce la pérdida del control proliferativo. Un





ejemplo lo constituye el oncogén *erbB*, cuyo producto es el receptor del factor de crecimiento epidérmico, con actividad tirosina quinasa.

En lo que concierne a las proteínas citoplasmáticas transmisoras de señales, se trata, en su gran mayoría, de quinasas de tirosina, en las que una estimulación permanente de dicha actividad quinasa es oncogénica. Es el caso del producto del oncogén *src* o del *abl*. En otros casos, las proteínas producto son proteínas G con propiedades oncogénicas.<sup>14</sup>

Es el caso de las proteínas Ras, productos de los oncogenes *ras*, que permanecen unidas a GTP y activadas de forma continua, lo que provoca la proliferación celular incontrolada. Este hecho se debe, en gran medida, a que las proteínas Ras no responden a GAP (proteína activadora de la GTPasa). Otro tipo de proteínas transmisoras de señales son las quinasas de serina y treonina.

Un ejemplo típico lo constituyen las proteínas Raf, producto del gen *raf*. Estas proteínas, cuando se activan por las proteínas Ras oncogénicas, conducen a la activación permanente de las MAPquinasas o MAPK y la consiguiente fosforilación de factores de transcripción, y a la alteración de la expresión génica. Las proteínas Ras y Raf están implicadas en la señalización y el control de la mitosis.<sup>14, 15</sup>

Existen oncoproteínas que se unen al ADN y actúan como factores de transcripción. Su acción oncogénica está basada en la activación o represión de la expresión de un gen. Es el caso de los productos de los oncogenes *jun* y *fos*, que forman parte del factor de transcripción AP1, implicado en la transcripción de genes en las células estimuladas por factores de crecimiento. La aparición de las oncoproteínas Fos o Jun determina la acción incontrolada de AP-1, lo que lleva consigo la expresión anormal de esos genes y, por ello, una proliferación celular anormal. Otro ejemplo lo constituye el producto del oncogén *myc*.<sup>16</sup>

Es interesante señalar que, en algunos casos, las proteínas oncogénicas actúan como factores de transcripción que regulan la diferenciación celular.



Esto sucede con el oncogén *erbA*, cuyo producto oncogénico, el receptor de la hormona T3 modificado, reprime permanentemente la diferenciación celular; o, en el caso de la proteína oncogénica PML/RAR $\alpha$ , receptor modificado del ácido retinoico, que mantiene la proliferación indiferenciada de las células leucémicas, en la leucemia promielocítica aguda humana.

Los genes oncosupresores, también denominados genes supresores de tumor o antioncogenes, se pueden definir como genes celulares normales, que codifican proteínas que bloquean la progresión a través del ciclo celular o contrarrestan el efecto activador de los factores de crecimiento.<sup>17</sup>

Cuando son inactivados, se pierde la regulación de las vías de crecimiento y diferenciación, y aumenta la probabilidad de transformación neoplásica. Entre los efectos de los genes supresores de tumor podemos destacar: a) inducir la diferenciación terminal; b) mantener la estabilidad genómica; c) disparar los mecanismos de senescencia; d) inducir la apoptosis; e) regular el crecimiento celular.<sup>17</sup>

Entre los genes supresores de tumor, los más conocidos son el *rb* y el *p53*, que expresan la proteína Rb (pRb, proteína del retinoblastoma) y la proteína *p53*. Estas proteínas controlan el ciclo celular, y están implicadas en la inhibición de la proliferación celular. Mutaciones en estas proteínas originan una proliferación celular incontrolada.

La proteína *p53* impide la replicación del ADN si este se encuentra dañado. Por un lado, actúa como factor de transcripción. Para ello, activa la transcripción de inhibidores del ciclo celular, como la proteína *p21*, e impide que la célula sobrepase la fase G 1 del ciclo celular, parándolo antes de que se produzca la replicación, permitiendo la reparación del ADN. Además, en caso de células con genomas fuertemente dañados o en el caso de que la reparación sea imposible, la proteína *p53* promueve la apoptosis de las mismas para evitar la transmisión de información potencialmente carcinogénica.<sup>18</sup>



Las células que no poseen p53 son incapaces de sufrir apoptosis en respuesta a los agentes que dañan el ADN (lo que constituye una de las causas de resistencia de los tumores a la quimioterapia). Por todo ello, la p53 ha sido apodada «guardián del genoma». Se ha comprobado que más del 50% de los tumores malignos humanos presentan mutaciones en el p53. Las mutaciones hereditarias de p53 son responsables del síndrome de Li-Fraumeni, en el que los pacientes afectados pueden sufrir diversos tipos de cánceres.<sup>18, 19</sup>

Otro gen supresor de tumor es el INK4-ARF, cuyo producto es la proteína p16, que actúa como inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK4 y CDK6), lo que conlleva la inhibición de la proliferación por bloqueo del ciclo celular.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer más que una enfermedad multifactorial puede redefinirse actualmente como una de las patologías moleculares con mayores repercusiones sobre la economía del organismo humano.

Los diferentes sistemas reguladores a nivel celular y su interacción con el ambiente condicionan la probabilidad de quearezca esta enfermedad y su progresión hacia formas más agresivas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española (2014). «cáncer». Diccionario de la lengua española (23.<sup>a</sup> edición). Madrid: Espasa. ISBN 978-84-670-4189-7. Consultado el 5 de marzo de 2015. Ciccarelli FD, Doerks T, Bork P:AMOP, a protein module alternatively spliced in cancer cells. *TiBS* 2002; 27: 113-115.
2. Mayo LD, Donner DB: The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor-oncoprotein network. *TiBS* 2002; 27: 462-467.
3. Park, S; Bae, J; Nam, BH; Yoo, KY (2008 Jul-Sep). «Aetiology of cancer in Asia». *Asian Pac J Cancer Prev.* 9 (3): 371-80. PMID 18990005.



4. Roukos, DH (2009 Apr). «Genome-wide association studies: how predictable is a person's cancer risk?». *Expert Rev Anticancer Ther* 9 (4): 389-92. doi:10.1586/era.09.12. PMID 19374592.
5. Natasha Y. Frank, Tobias Schatton, Markus H. Frank: The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *The Journal of Clinical Investigation*, 2010; 120(1): 41–50. doi: 10.1172/JCI41004.
6. Manual de Patología General. Daño celular irreversible. Apoptosis. Universidad Católica de Chile.
7. Alexandrov, Ludmil B.; Ju, Young Seok; Haase, Kerstin; Loo, Peter Van; Martincorena, Iñigo; Nik-Zainal, Serena; Totoki, Yasushi; Fujimoto, Akihiro et al. (4 de noviembre de 2016). «Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer» [Firmas mutaciones asociadas con el tabaquismo en el cáncer humano]. *Science* (en inglés) 354 (6312): 618-622. doi:10.1126/science.aag0299. ISSN 0036-8075. PMID 27811275. Consultado el 20 de febrero de 2017.
8. Trepat, Xavier: Mecánica de la migración celular. *Investigación y Ciencia*, noviembre de 2009.
9. VV.AA: Oncogenes y genes supresores de tumores. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica, 2002.
10. El receptor de EGF (EGFR): Una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores. *Biocáncer* 3, 2006.
11. Carlos Roa S, Iván Roa E, Xabier de Aretxabala U, Angélica Melo A, Gaspar Faría O, Oscar Tapia E: Mutación del gen K-ras en el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 955-960, ISSN 0034-9887
12. Mateo Lozano, Silvia: Sarcoma de Ewing: nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogén EWS/FLI-1, 2007, (tesis doctoral).
13. Angélica Rangel-López, Patricia Piña-Sánchez, Mauricio Salcedo: Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y



Segundo Congreso Virtual de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.



- estrategias de análisis. Rev. Invest. Clín. v.58 n.3 México may./un. 2006
14. ATM. Genetics Home Reference. Consultado el 27 de enero de 2013.
  15. VV.AA: Genética médica. Universidad de Barcelona, ISBN 84-475-2809-X. Consultado el 2 de enero de 2019.
  16. Genética y predisposición a cáncer. Sociedad Española de Oncología Médica. Consultado el 8 de enero de 2019.
  17. Estadificación del cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. Hoja Silvia de Sanjosé Llongueras, Ana M. García García: Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención, 4.<sup>a</sup> monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Consultado el 31 de enero de 2013.
  18. American Cancer Society: Guidelines for the Early Detection of Cancer. Consultado el 24 de febrero de 2013
  19. Asociación Española Contra el Cáncer: Diagnóstico precoz de cáncer de colon. Consultado el 28 de febrero de 2013