

# Carcinogénesis

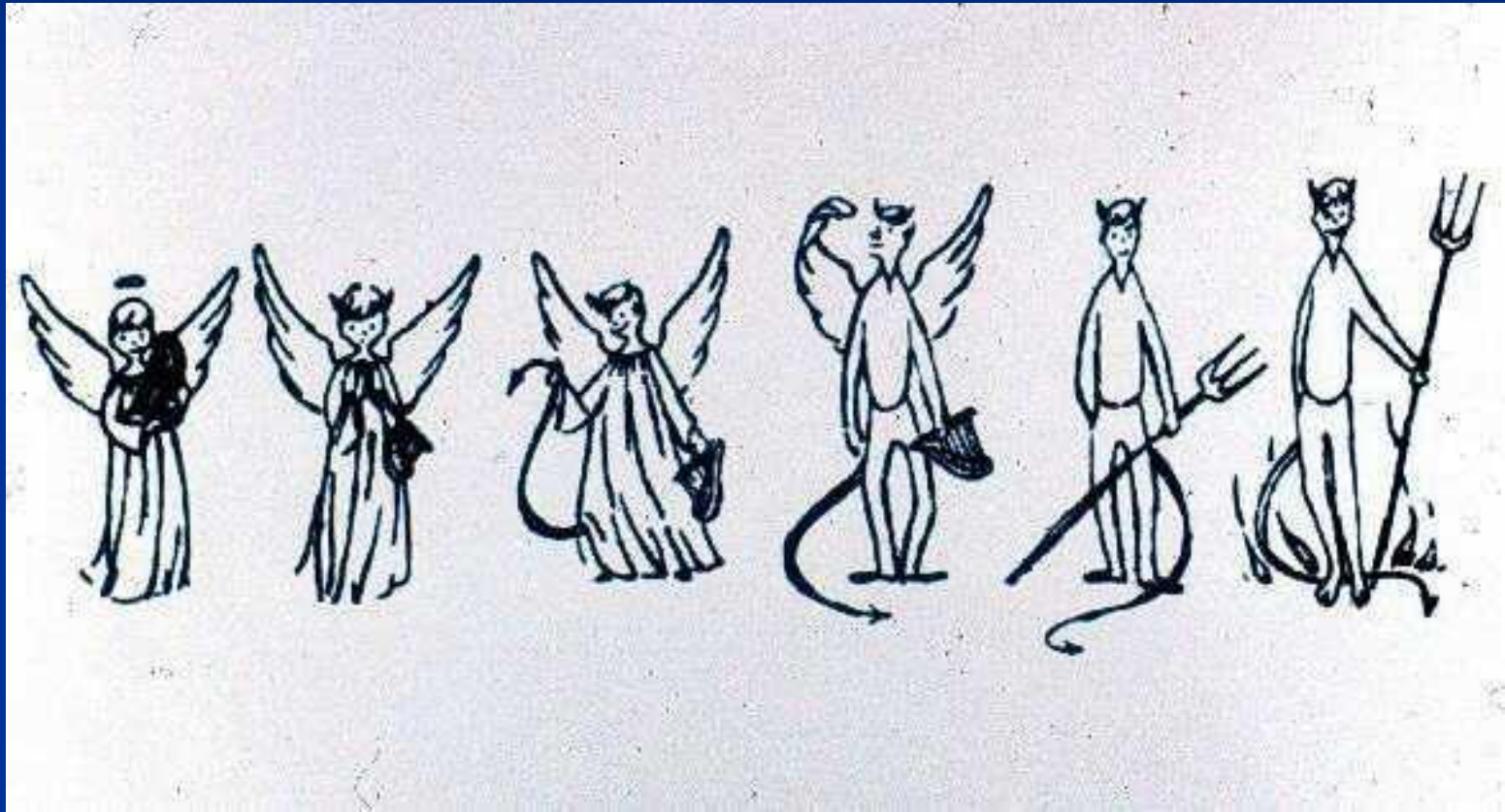
Dr Pedro Emilio Garcia

Oncólogo Clínico

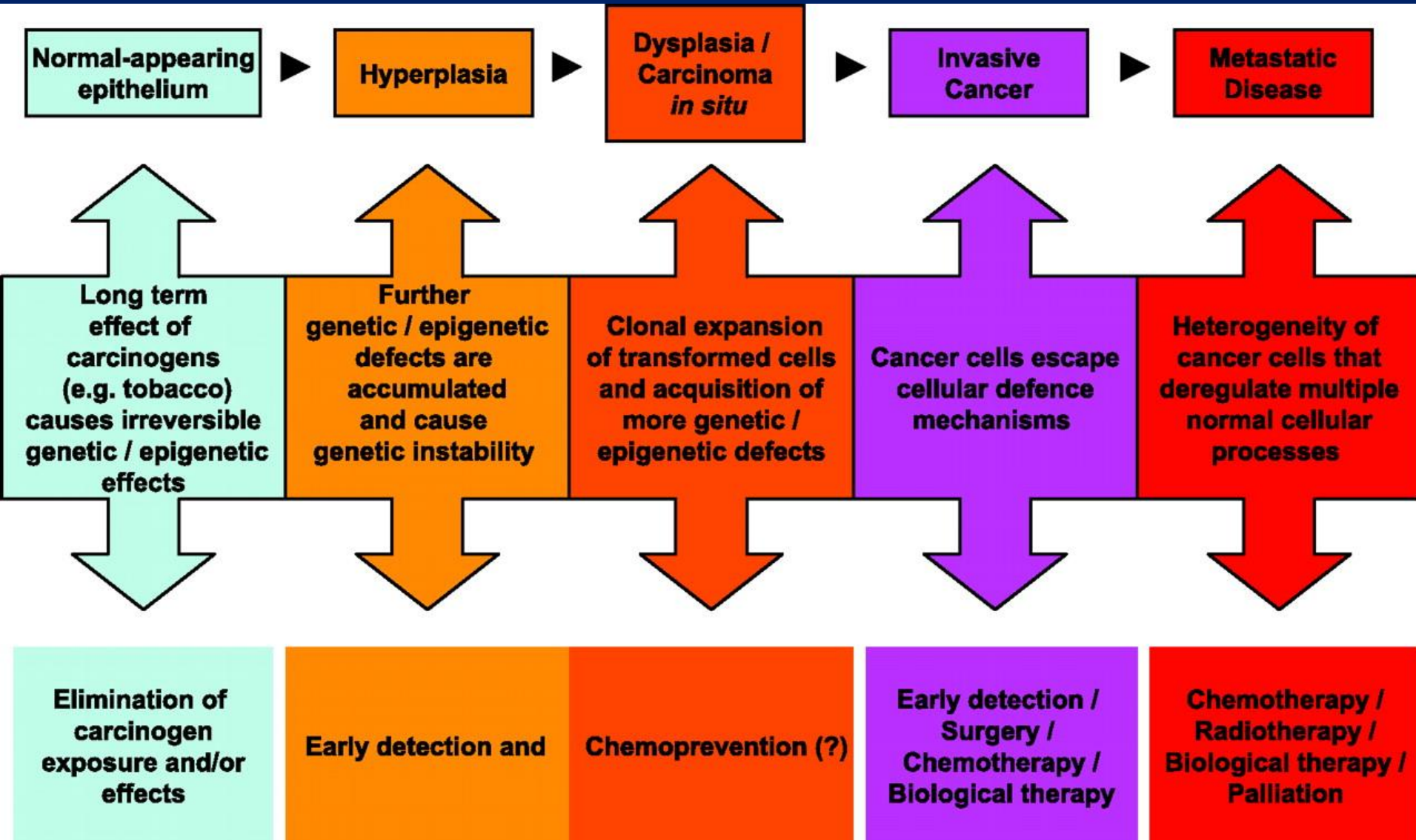
Instituto de Radioterapia – Fundación Marie Curie

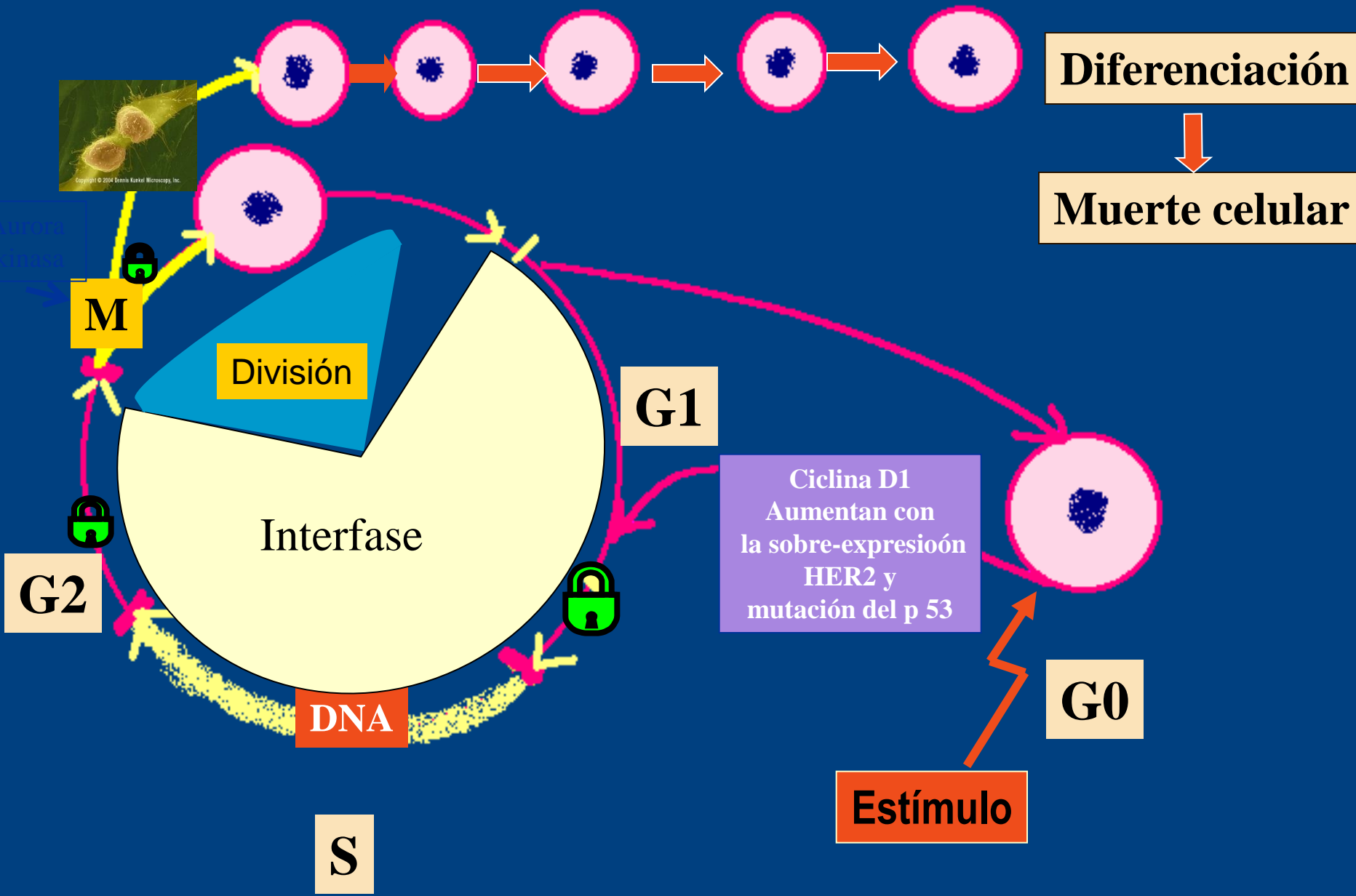
Cátedra de Biología Celular, Histología y  
Embriología UNC

# Carcinogénesis



# Carcinogenesis



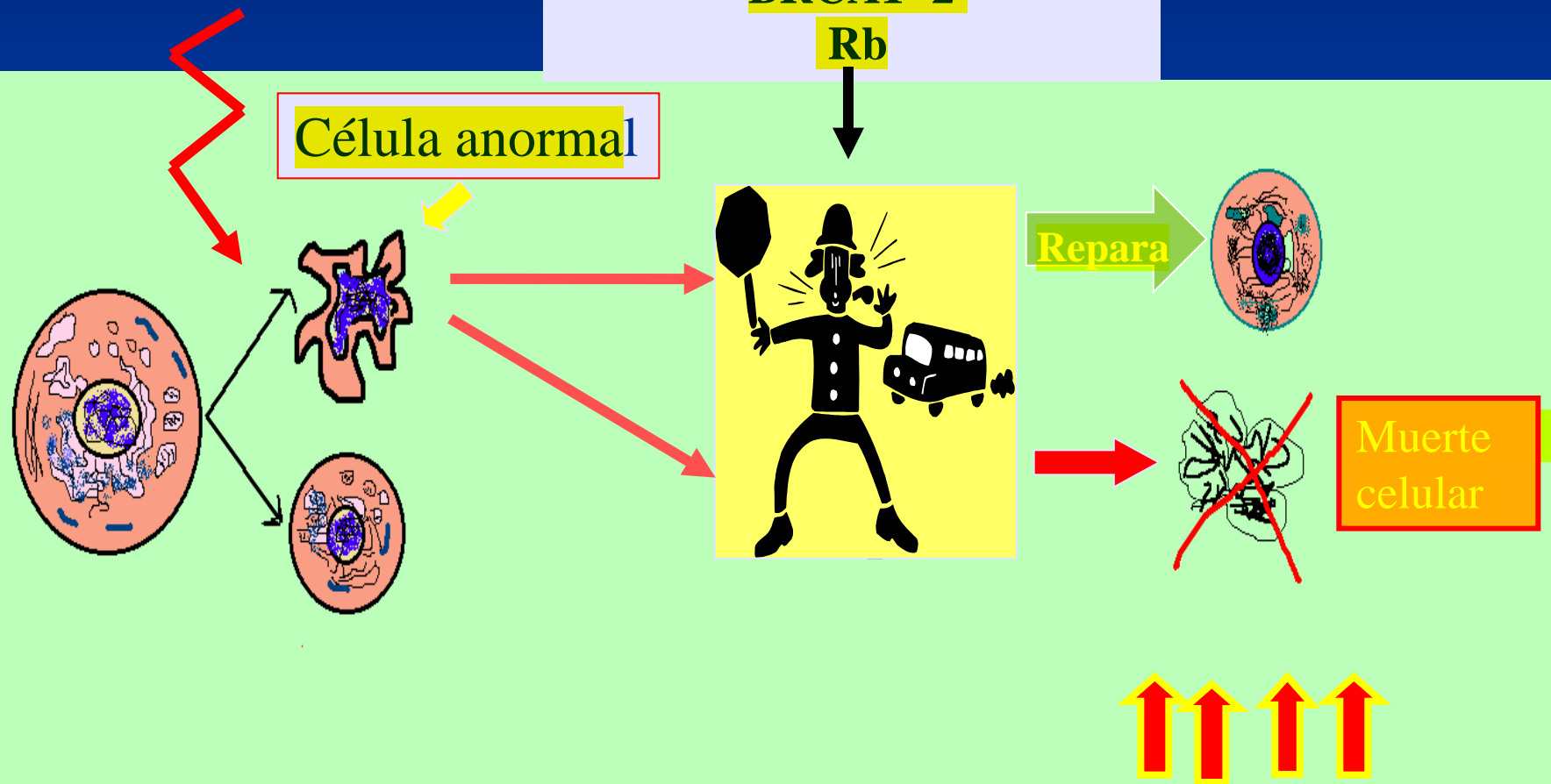


Cell Cycle

Radiación  
Tabaco  
Tóxicos alimentarios  
Virus

anti-oncogen/gen supresor  
P 53,  
BRCA1- 2  
Rb

Célula anormal



Inmunidad del Huésped

# Apoptosis

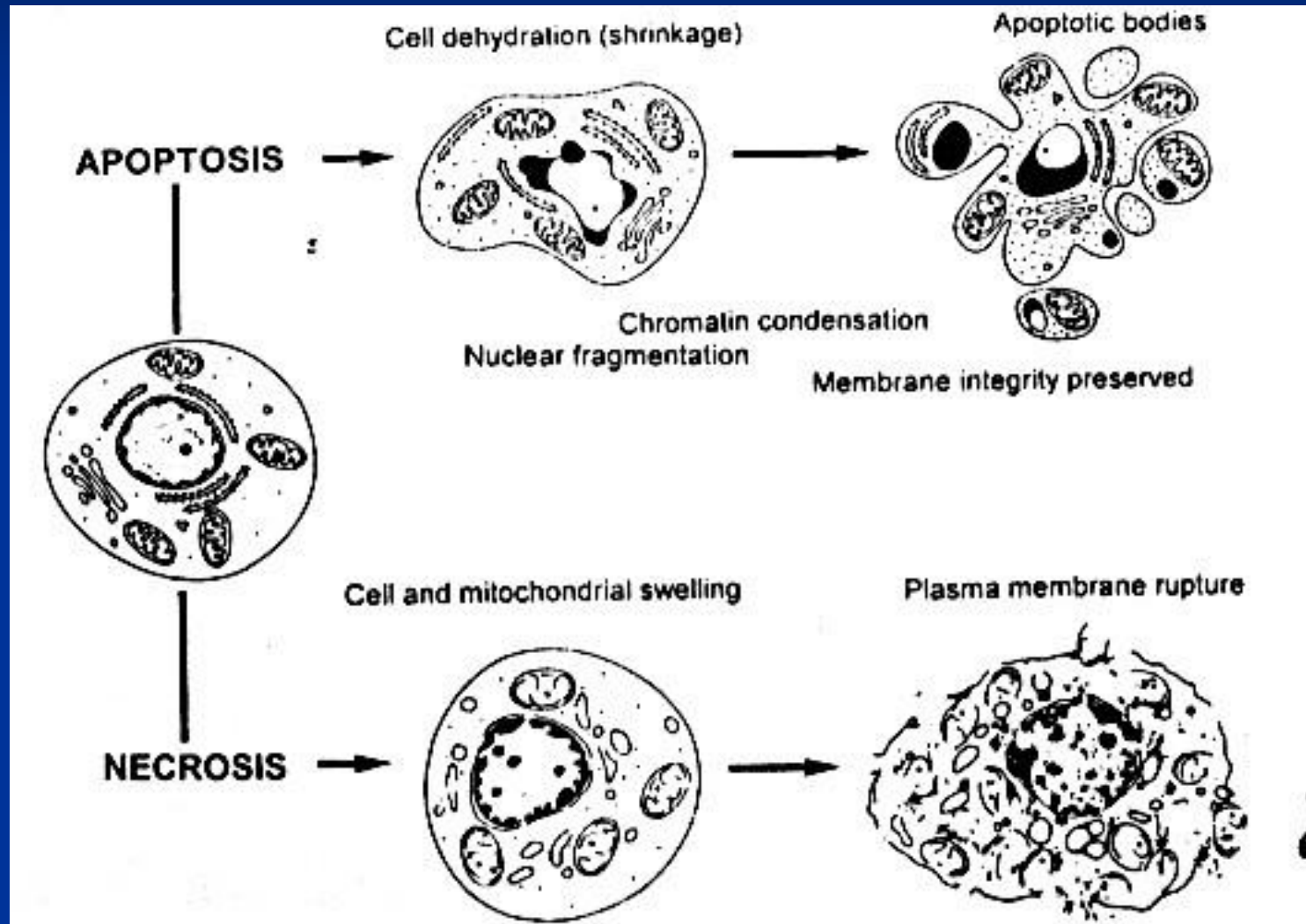
Cuando la célula nota un daño del DNA ó una proliferación aberrante, pone en marcha una serie de eventos que llevan a la muerte celular programada: **Apoptosis**

# Apoptosis

## Muerte celular programada

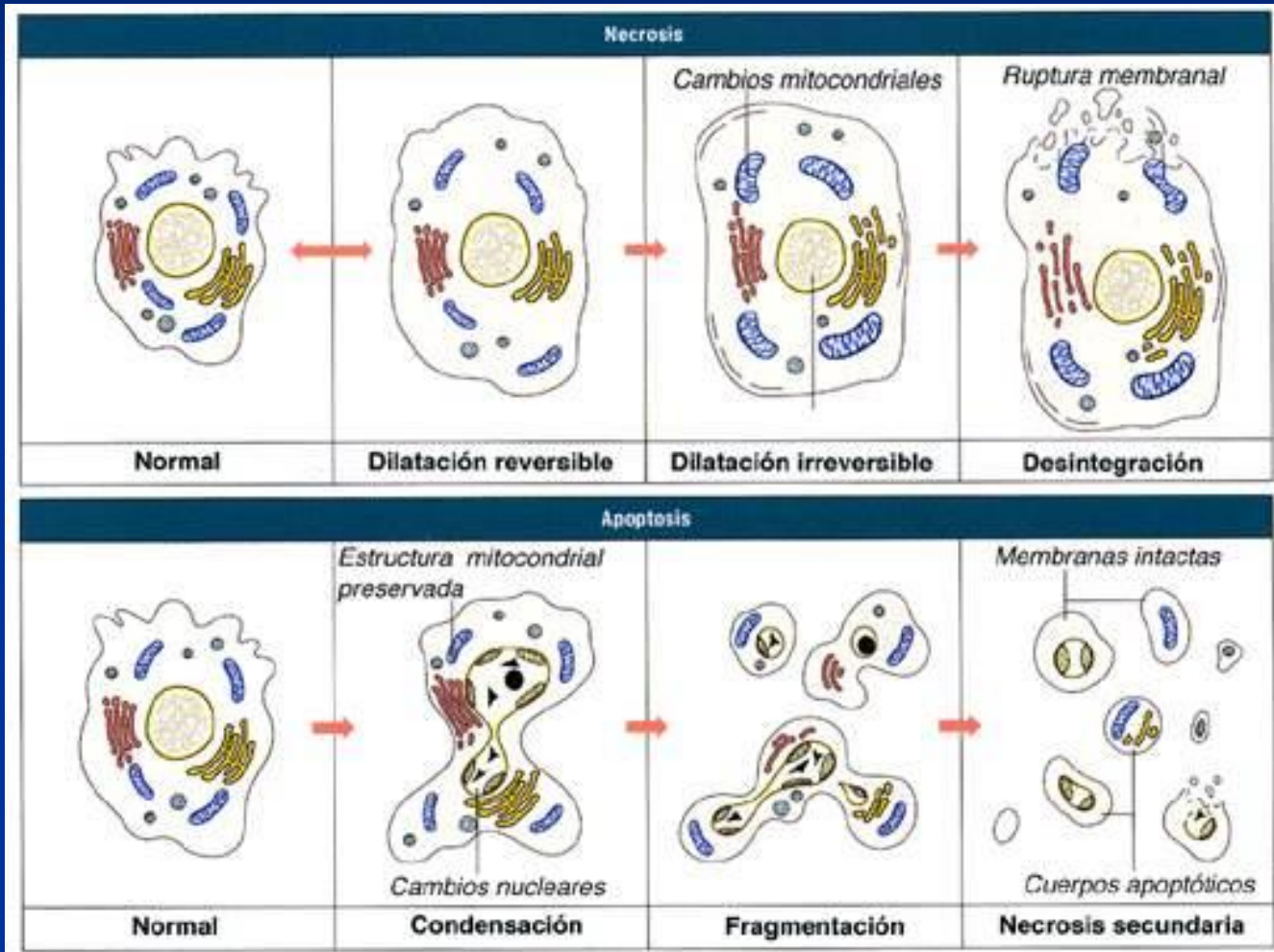
- **Fisiológica o Patológica**
- Enfermedades con incremento de la apoptosis (Ej: SIDA, Enf. Degenerativas, Sind. Mielodisplásicos, Lesiones isquémicas)
- **Enfermedades con disminución de la apoptosis** (Ej: **Cáncer**, desórdenes autoinmunes, infecciones virales)

# Apoptosis





# Apoptosis



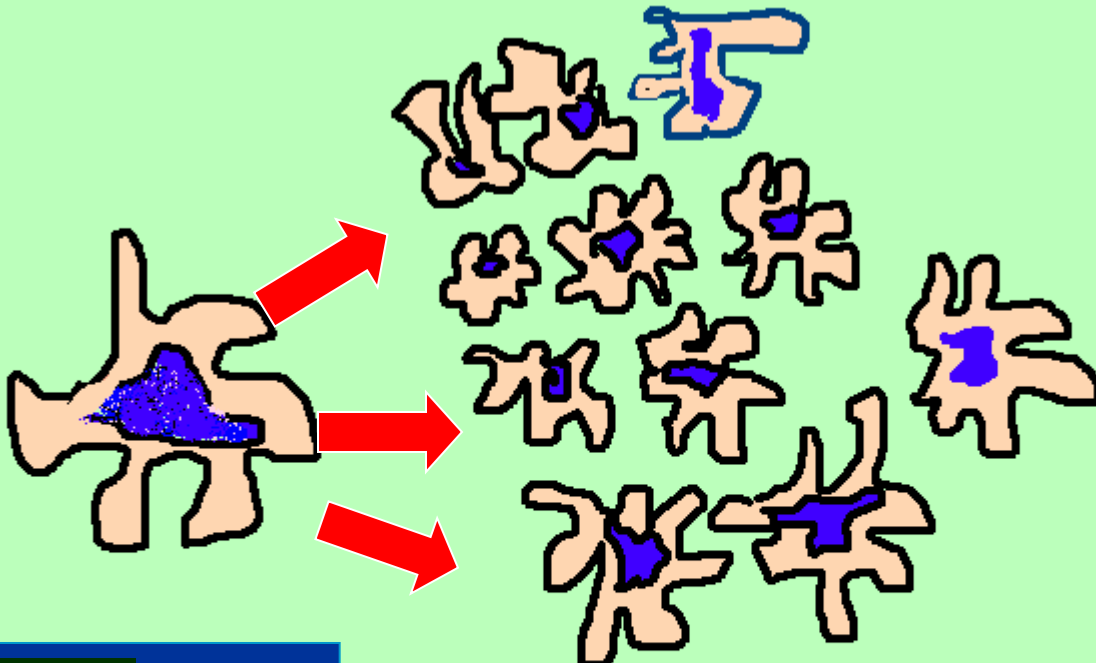
# Apoptosis: **regulación**

- **Inducción** (**supresor tumoral**): P 53
- **Inhibición**: **Bcl-2**
- **Efectores**: **Caspasas**
  - I) Activación de las caspasas efectoras
  - II) Activación de las caspasas iniciadoras
  - III) Los inhibidores como reguladores

**Radiación**  
**Tabaco**  
**Tóxicos alimentarios**  
**Factores Hormonales**  
**Factores Genéticos**



**p53 BRCA1 y 2,**  
**Retinoblastoma**



**CANCER**

- **SIDA**
- **medicación**
- **Estres**



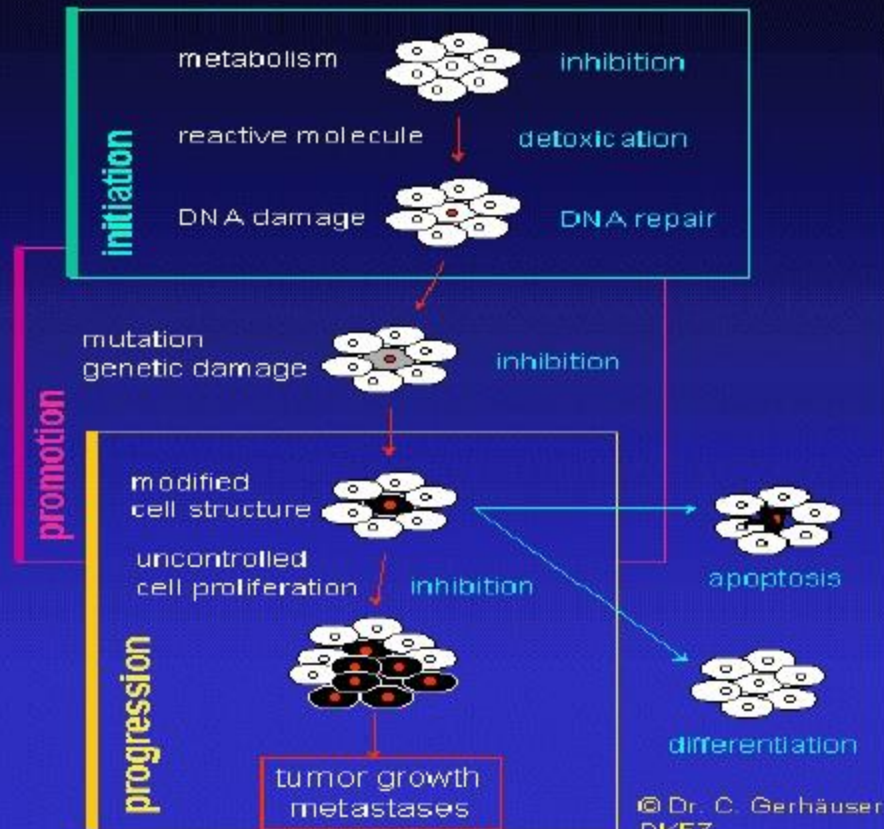
**Inmunidad**



# Carcinogénesis

- Iniciación
- Promoción
- Progresión

# Cellular Carcinogenesis

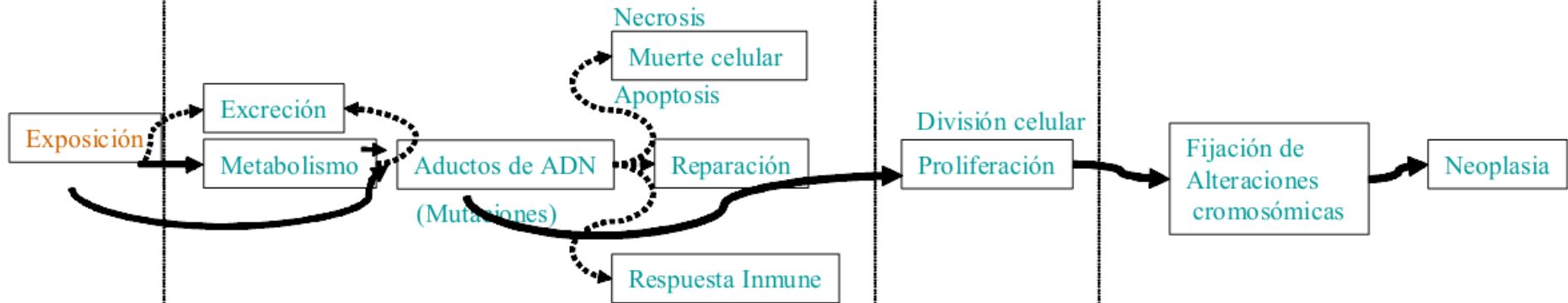


# Etapas de la Carcinogénesis

## INICIACIÓN

## PROMOCIÓN

## PROGRESIÓN



### Causas

S. Antropogénicas  
 Dieta  
 Alimentos  
 Agentes creados en el procesado  
 Contaminantes naturales  
 Nitrosaminas (endógenas y exógenas)  
 Tabaco  
 Naturales (Terpenos)  
 UV-B/C

### Características

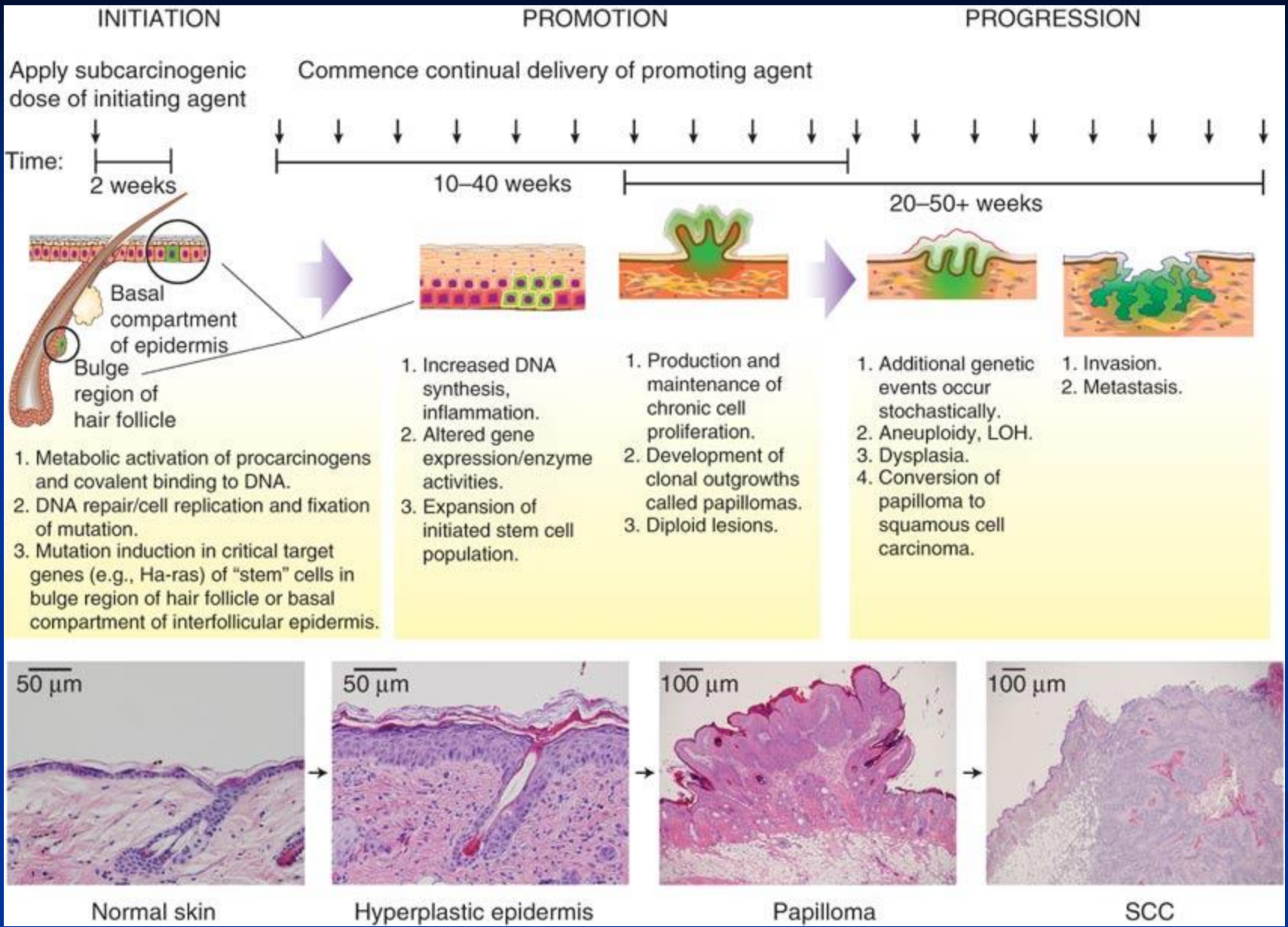
Irreversibilidad  
 No Umbral  
 No permanencia del "iniciador"  
 Mutaciones simples: oncogenes, proto-oncogenes,  
 Tumor suppressor genes

**P. químicos**  
**Calorías**  
**Dietas grasas**  
**Etanol**  
**Hormonas**  
**Sintéticas**  
**Naturales**  
**UV-A**

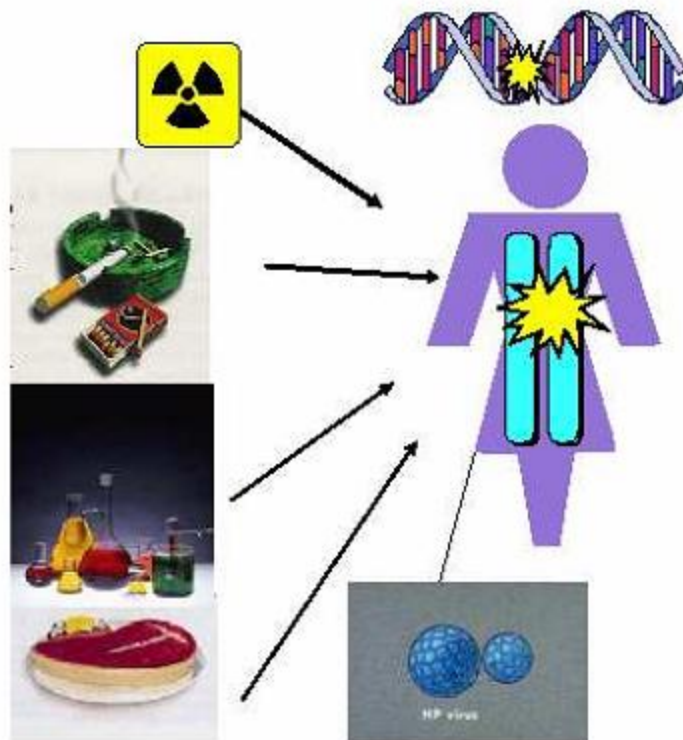
**Expansión reversible**  
**de las células iniciadas**  
**Umbral**  
**Administración continua**  
**Cambios en genes anti-apoptosis**

**Asbestos**  
**Benzeno**  
**DES**  
**Arsénico**  
**UV-B/C**

**Irreversible**  
**Umbral??**  
**Cambios en cariotipo**



# CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS



## Agentes:

**Físicos:** radiaciones

**Químicos:** tabaco, dieta

**Biológicos:** Virus

## Factores genéticos

Variabilidad individual

Niveles antioxidantes







# factores ambientales



Grupo	Descripción	Referencia a la carcinogenicidad en los animales
1	La sustancia es cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones cancerígenas para el hombre)	Aunque no existan pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos, excepcionalmente se puede incluir en esta categoría a una sustancia si las pruebas son suficientes en animales y los mecanismos implicados son significativos para el hombre
2A	La sustancia es posiblemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente cancerígenas para el hombre)	<p>Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en experimentación animal</p> <p>En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales (siempre que haya evidencias claras de que en la patogenia están implicados mecanismos significativos para el hombre)</p>
2B	La sustancia es posiblemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente cancerígenas para el hombre)	<p>Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes en experimentación animal</p> <p>En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales.</p> <p>Ocasionalmente, si existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos, pruebas limitadas en animales y otros datos significativos que lo apoyen.</p>
3	Los datos no permiten que la sustancia pueda ser clasificada respecto a su carcinogenicidad para el hombre	<p>Cuando existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas inadecuadas o limitadas en experimentación animal</p> <p>Excepcionalmente, si hay pruebas inadecuadas en humanos y suficientes en animales pero existen evidencias claras de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales no funciona en humanos.</p>

## **AGENTES QUÍMICOS**

**GENOTÓXICOS: DIRECTOS (gas mostaza)**  
**INDIRECTOS (benzopireno)**

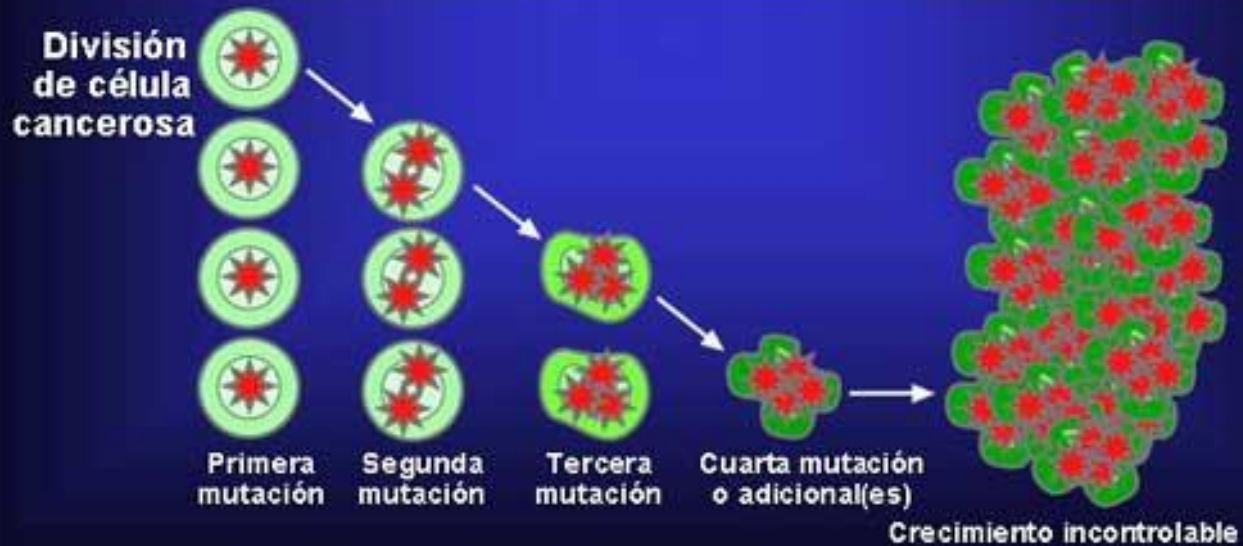
**EPIGENÉTICOS: hormonas, inmunosupresores**

# Carcinogénesis

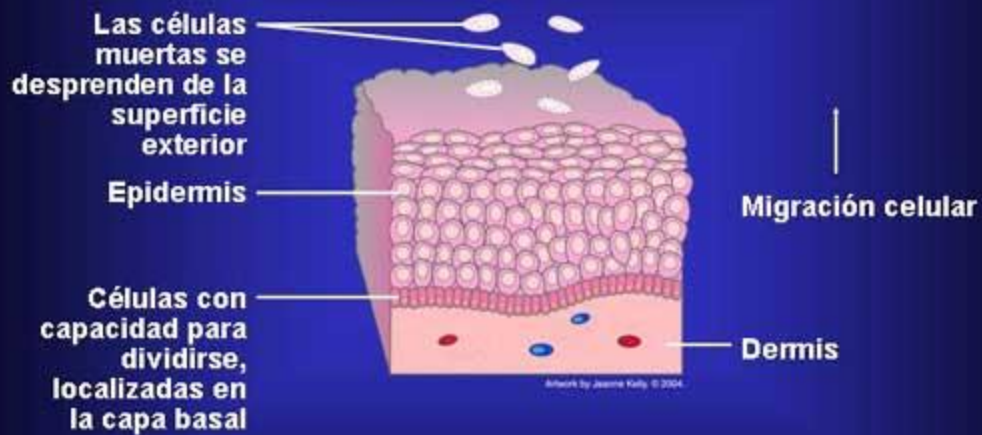
CATEGORÍA Y CLASES	COMPUESTOS
<b>A) CARCINÓGENOS GENOTÓXICOS</b>	
NO DEPENDIENTES DE ACTIVACIÓN (Carcinógenos directos)	Agentes alquilantes. Mostazas. Benceno. Compuestos con halógenos activos
DEPENDIENTES DE ACTIVACIÓN (Procarcinógenos)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos. Nitrosaminas. Aminas heterocíclicas y aromáticas. Formaldehído. Dialquilhidrazinas. Hidrocarburos halogenados. Biotoxinas. Carbamatos.
INORGÁNICOS	→ Metales
<b>B) CARCINÓGENOS EPIGENÉTICOS</b>	
PROMOTORES	Fenobarbital, Antioxidantes, Sacarina. Plaguicidas
CITOTÓXICOS	→ organoclorados, Ácido nitrotriacético
MODIFICADORES HORMONALES	→ Estrógenos, Aminotriazol
INMUNOSUPRESORES	→ Ciclosporinas, Mercaptopurinas
MATERIALES SÓLIDOS	→ Plásticos, Asbestos
INORGÁNICAS	→ Metales
<b>C) NO CLASIFICADOS</b>	
PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS MISCELÁNEOS	→ Clofibrato Dioxano. Hidrocarburos halogenados. Ftalatos. Ticureas

Tabla I

# La Pérdida de Control del Crecimiento

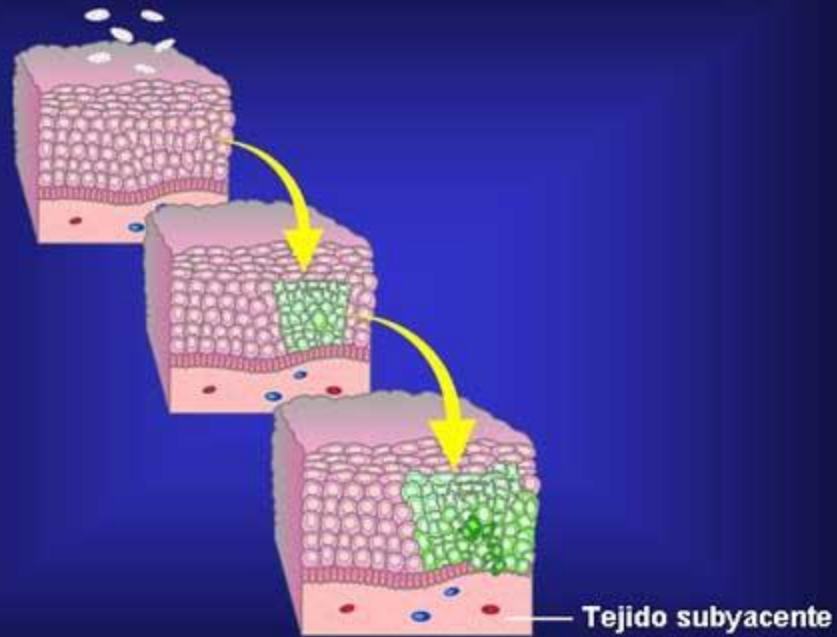


## Ejemplo de Crecimiento Normal



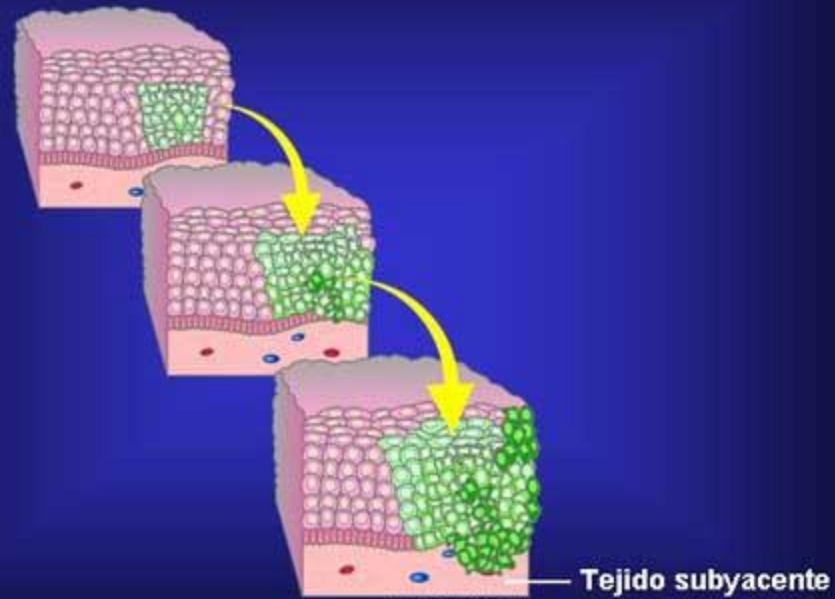


## El Inicio del Crecimiento Canceroso



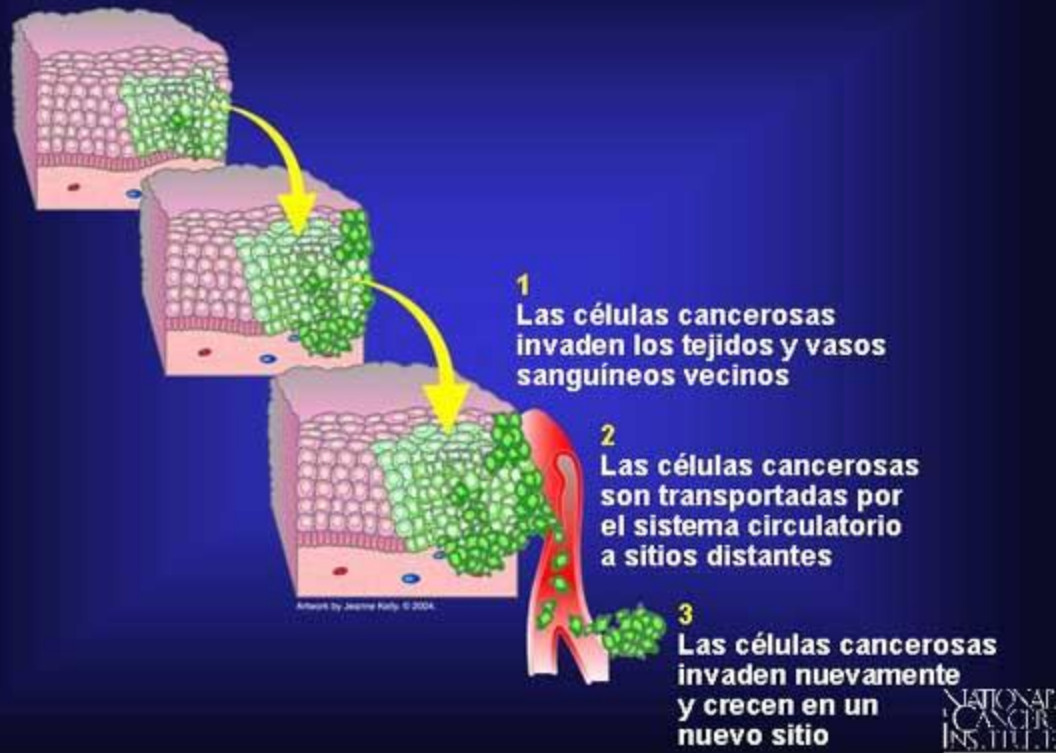
Artwork by Joanne Kelly © 2004

## Los Tumores (Neoplasmas)



Artwork by Jeanne Kelly © 2004

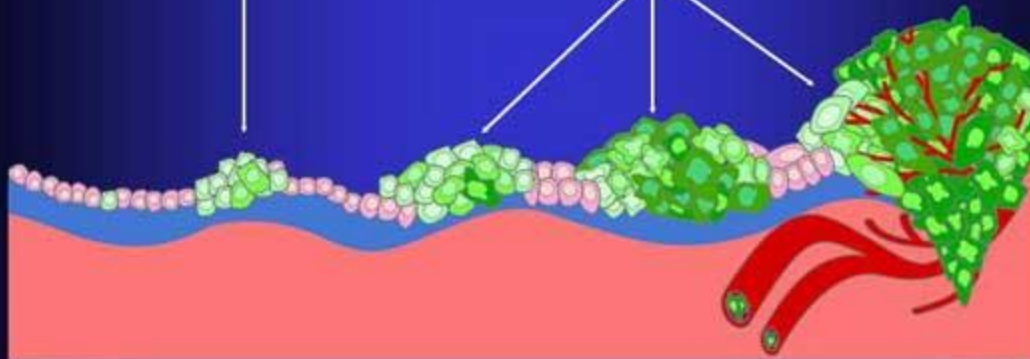
# La Invasión y Metástasis



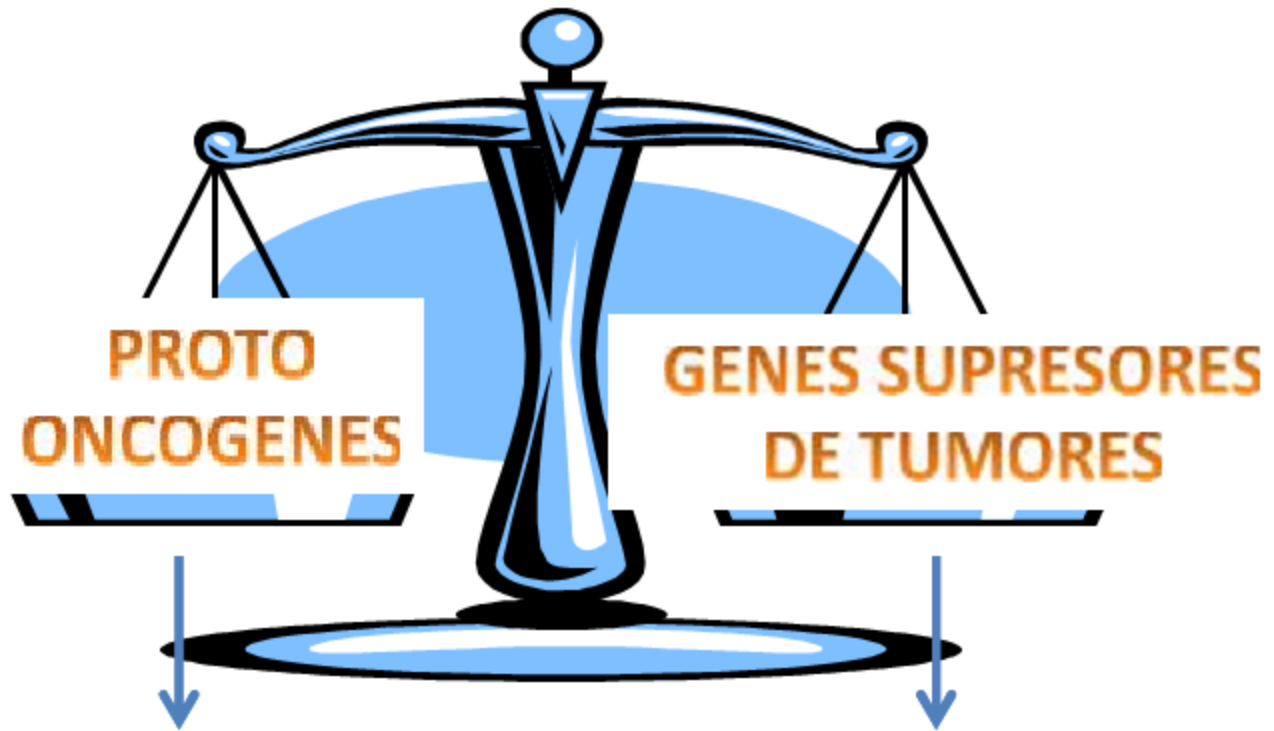
## Los Tumores Malignos comparados con los Benignos

Las células de tumor benignas (no cancerosas) crecen sólo localmente y no se pueden diseminar por invasión o por metástasis

Las células malignas (cancerosas) invaden a los tejidos vecinos, entran a los vasos sanguíneos y se metastatizan a sitios diferentes



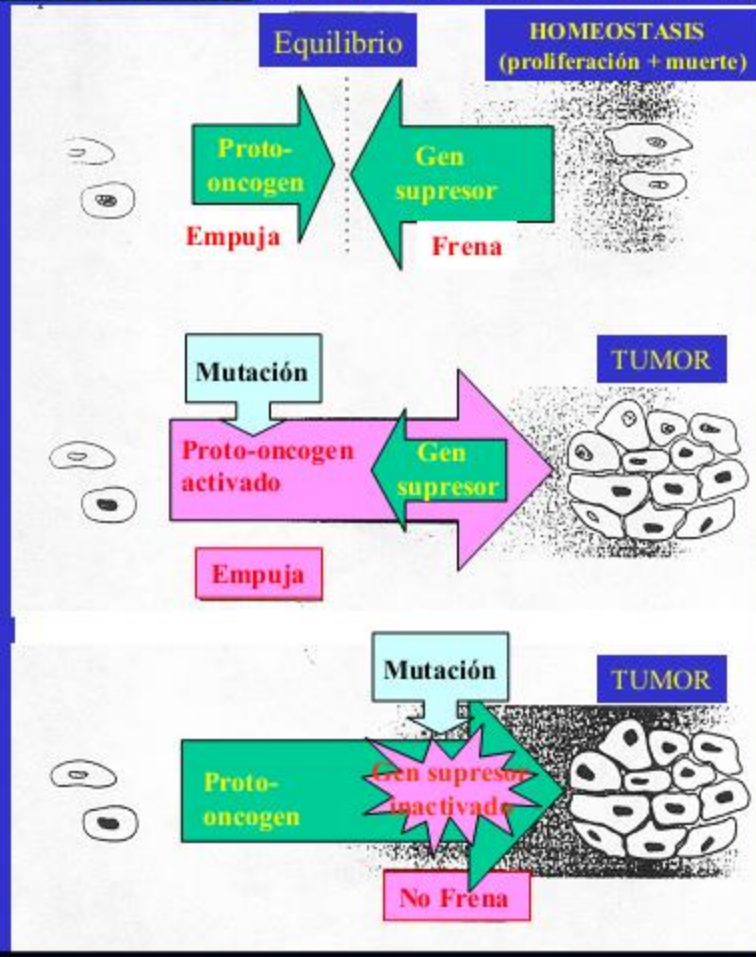
Adapted by Jennifer Kelly © 2004



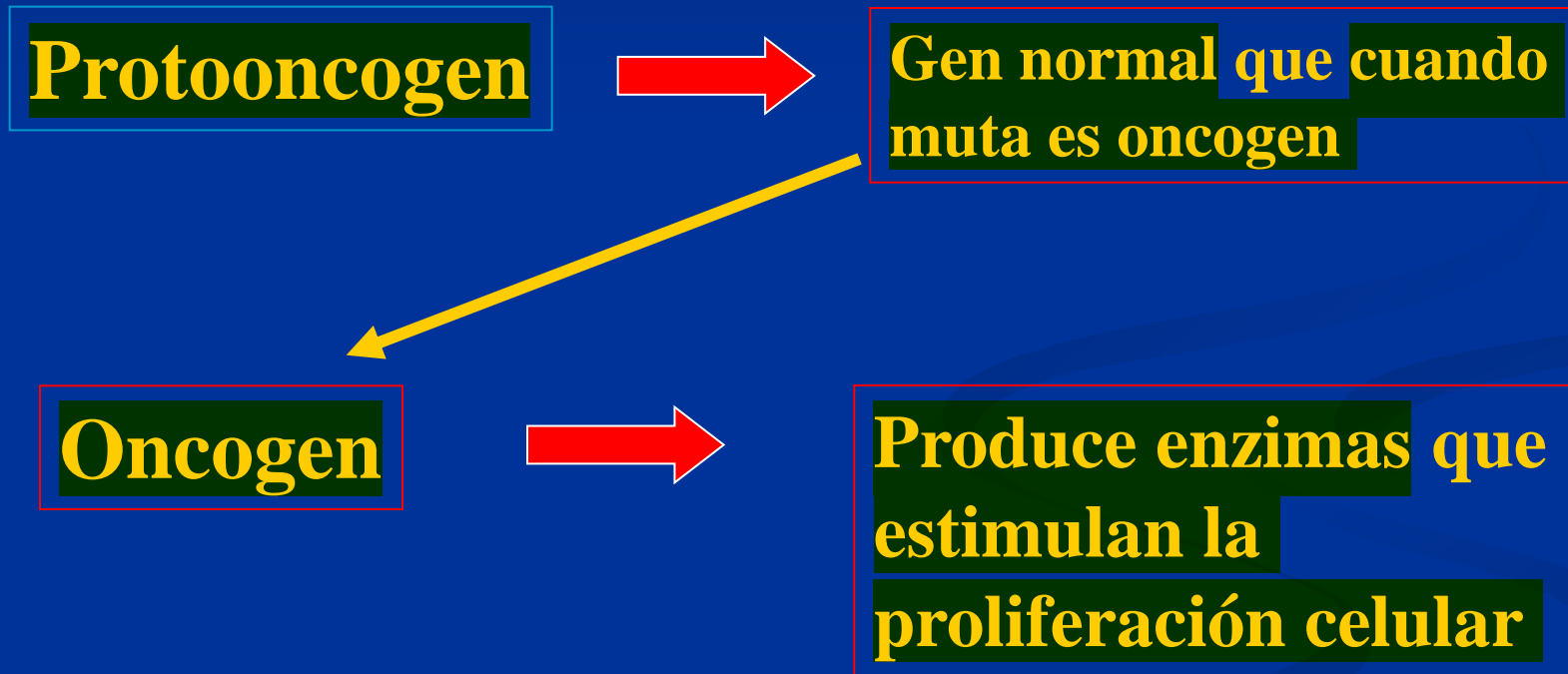
Promueven ciclo celular

Detienen ciclo celular

# MODELO DE LOS EFECTOS DE **PROTO-ONCOGENES** Y **GENES SUPRESORES** SOBRE LA PROLIFERACIÓN CELULAR



# Control genético de la Proliferación celular



# ONCOGENES

- Son genes que regulan normalmente el desarrollo y proliferación celular, estimulándolos
- Se encuentran en el genoma de las células de los vertebrados en el estadio de Proto-oncogenes
- Al mutar, activándose a Onco-genes, inducen la malignización celular
- Pueden ser de dos tipos
  - oncogenes virales (v-oncs)
  - oncogenes celulares (c-oncs)



# PROTO - ONCOGENES

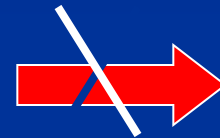
## Funciones

- Codificar para factores de crecimiento
- Codificar para receptores de factores de crecimiento
- Controlar la actividad de mensajeros intracelulares
- Codificar para proteínas que actúan a nivel del núcleo regulando la expresión génica
- Funciones aún desconocidas

# ONCOGENES

## Mecanismos de activación

- Mutación puntual



- Amplificación génica



- Sobreexpresión génica



- Translocaciones cromosómicas



# Oncogenes



Normal genes  
(regulate cell growth)



1st mutation  
(leads to accelerated  
cell division)

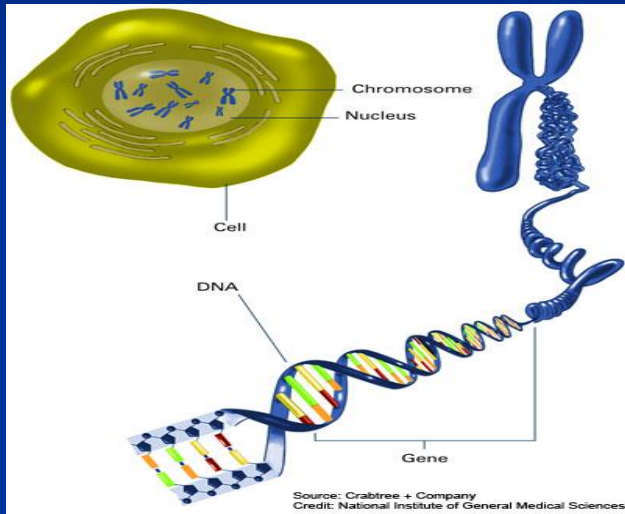


1 mutation sufficient for role in cancer development

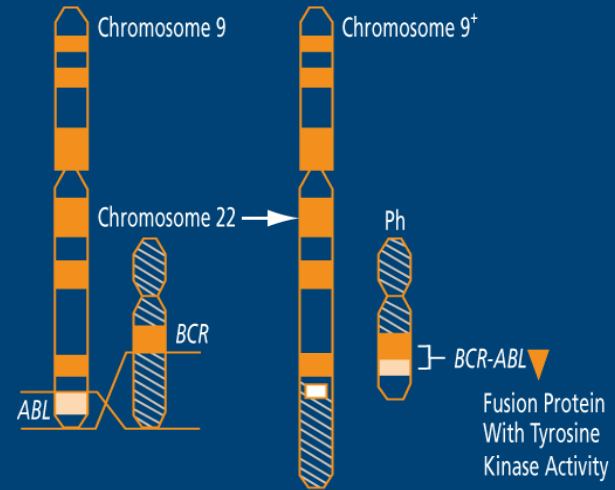
# Origen genético del cáncer

## Activación de oncogenes:

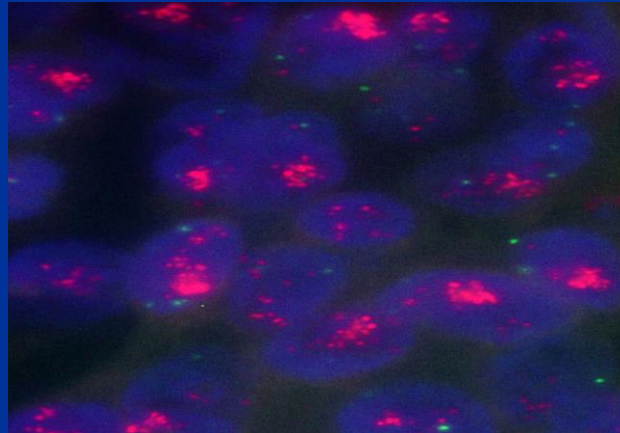
### Mutaciones puntuales



### Taslocación cromosómica

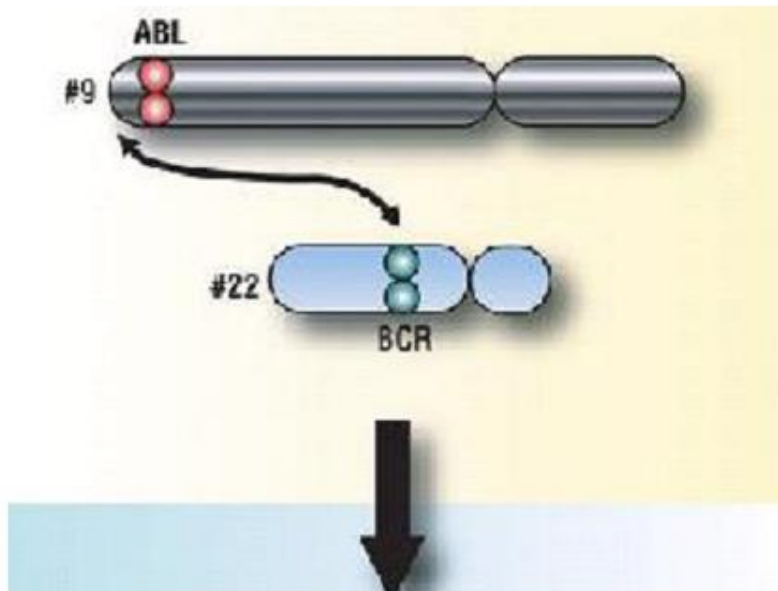


### Amplificación genética

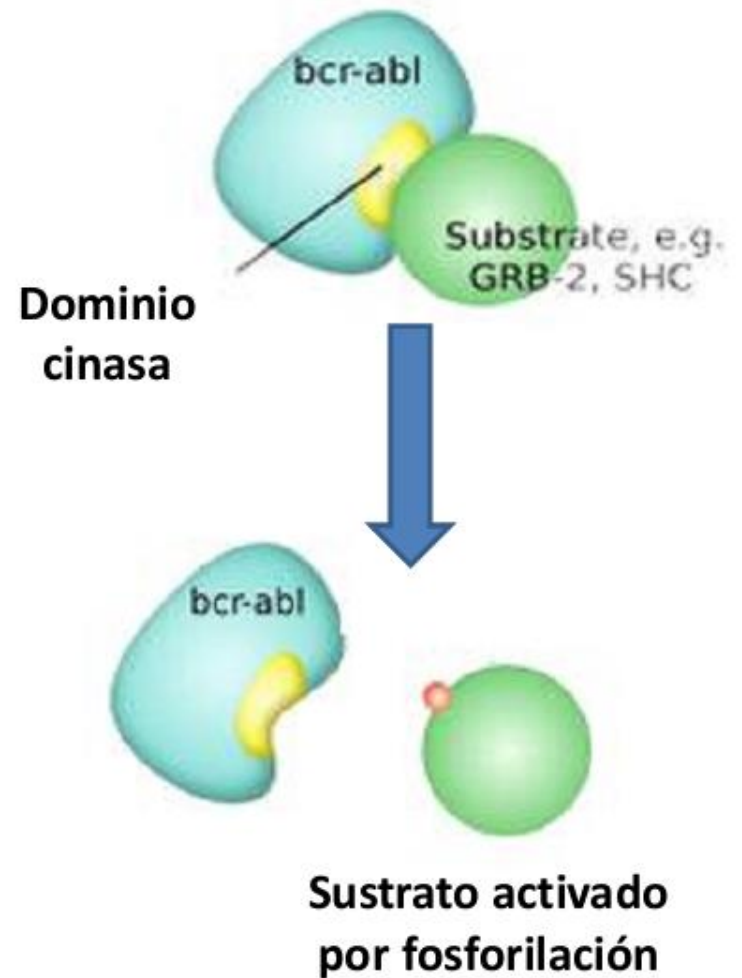
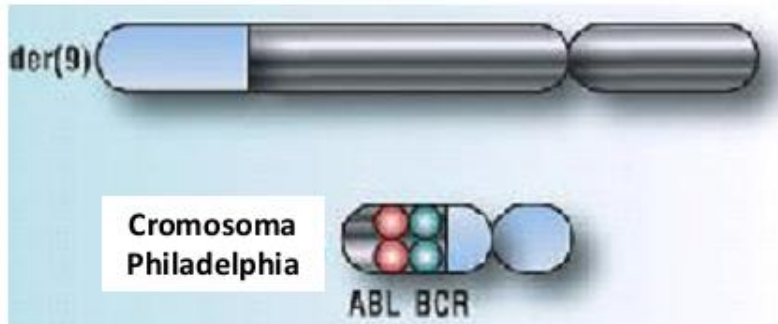


# El oncogen Bcr-Abl es producido por fusión de dos genes

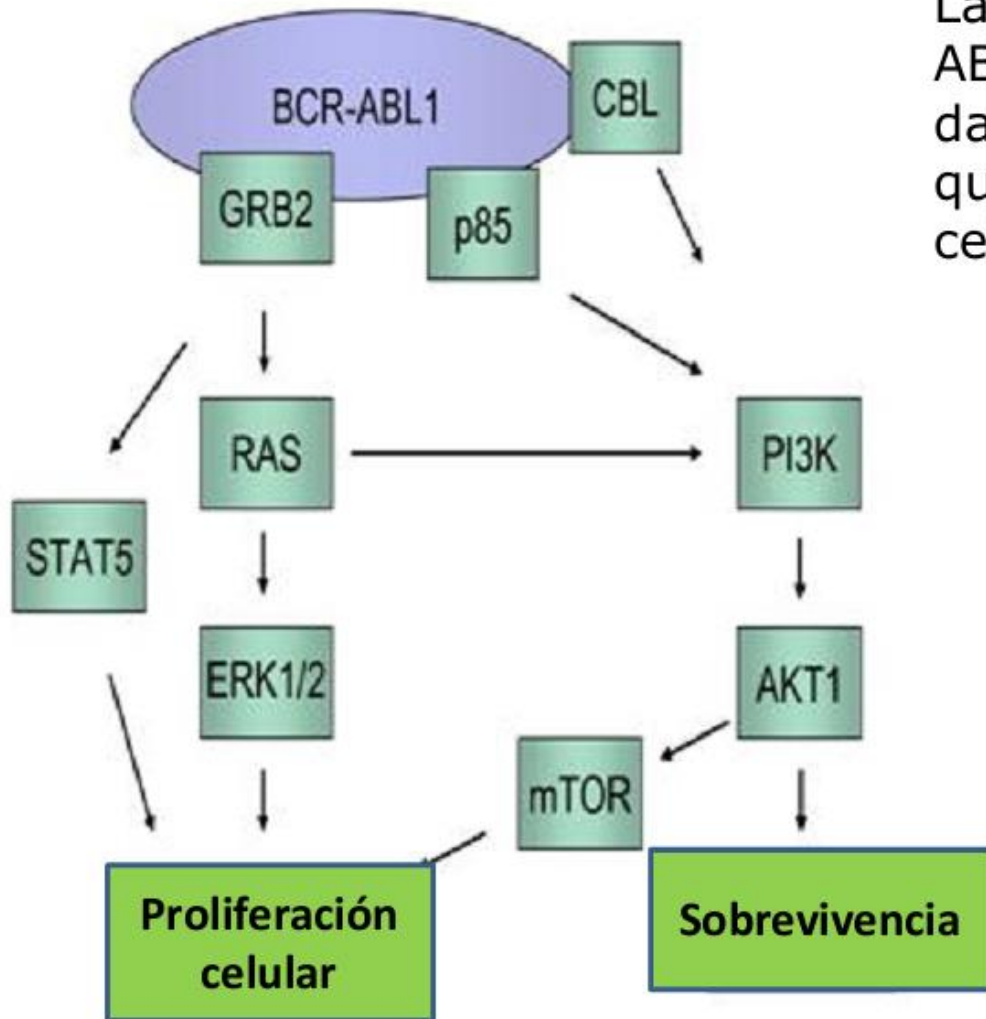
ANTES DE LA TRANSLOCACIÓN



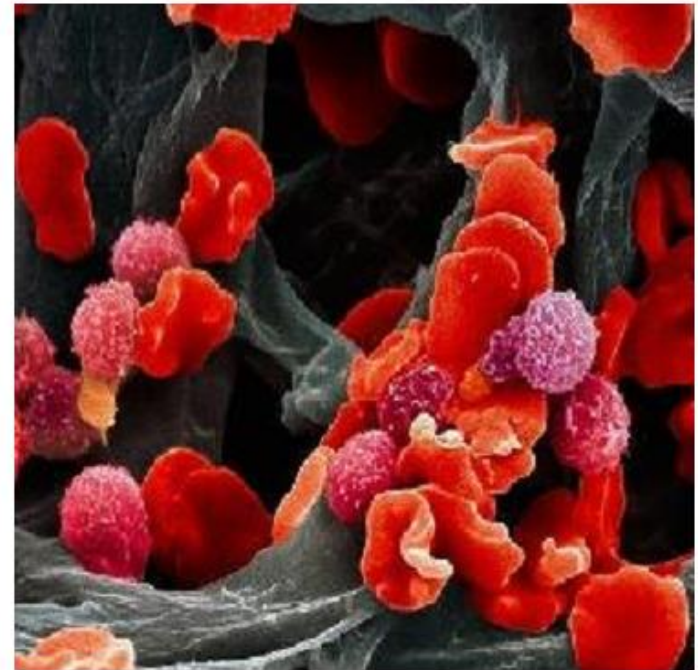
DESPUÉS DE LA TRANSLOCACIÓN



## Vía de señalización de BCR-ABL1

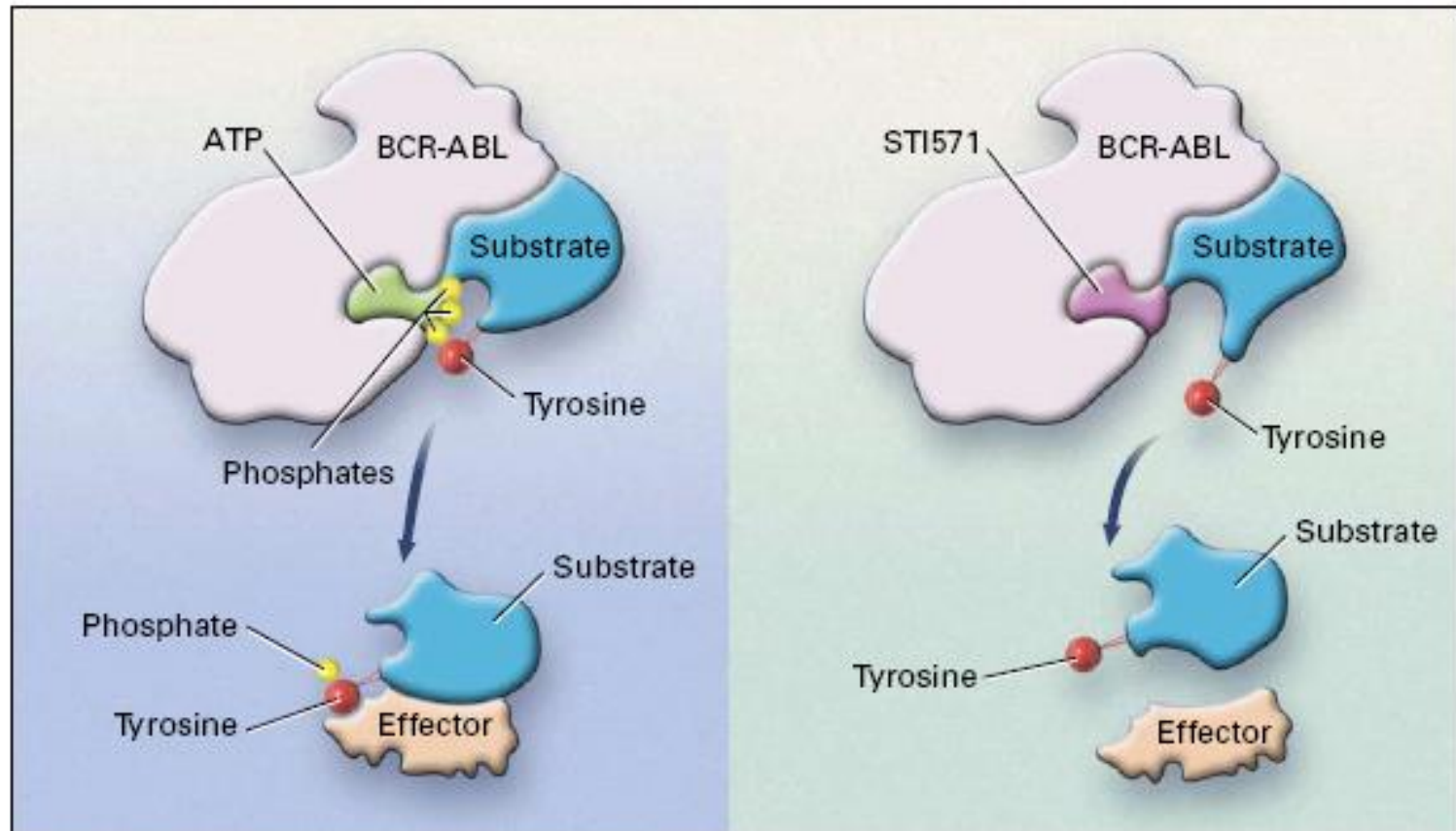


La oncoproteína de fusión BCR-ABL1 presenta hiperactividad, dando una señal continua para que se active la proliferación celular.



**LEUCEMIA**

# Mecanismo de acción del Imatinib



# GENES SUPRESORES TUMORALES

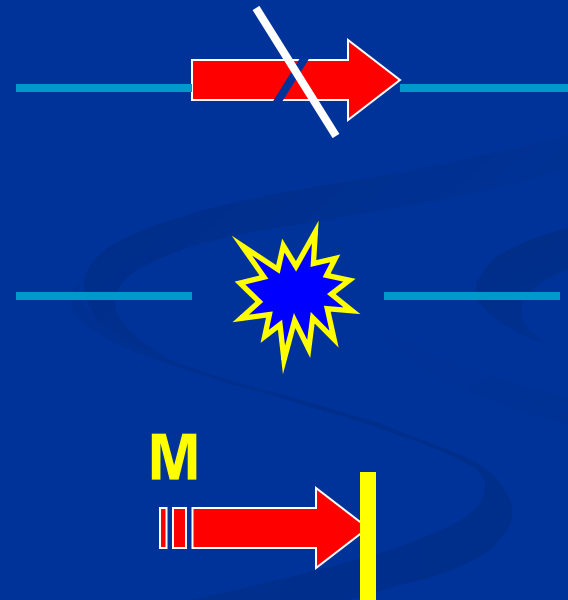
- Genes recesivos del cáncer o anti-oncogenes
- Normalmente **actúan inhibiendo la proliferación celular**
- **Se requiere la mutación** en homocigosis de los alelos, **para la producción de la neoplasia**
- **Involucrados** en la producción de **tumores sólidos**



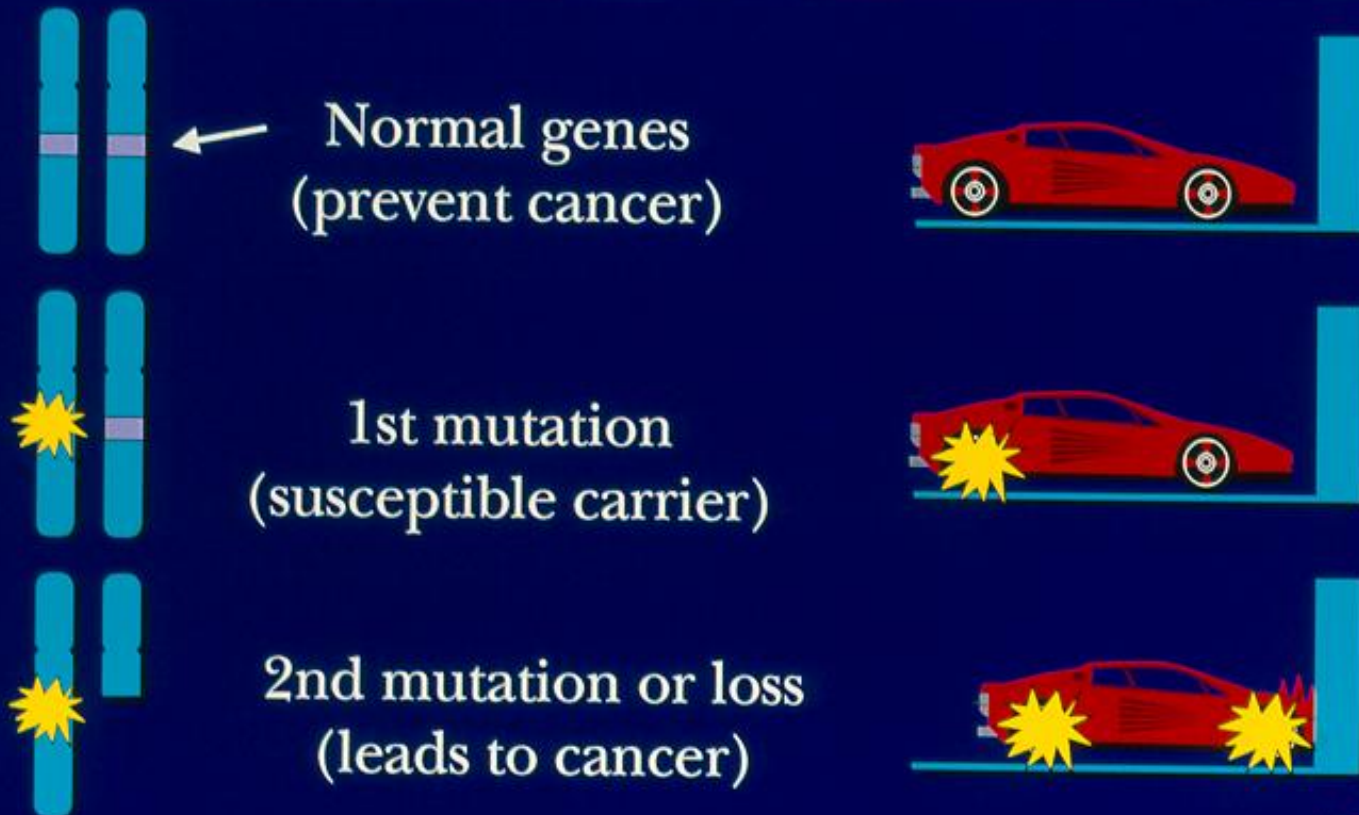
# GENES SUPRESORES TUMORALES

## Mecanismos de inactivación

- Mutación puntual
- Deleción
- Metilación

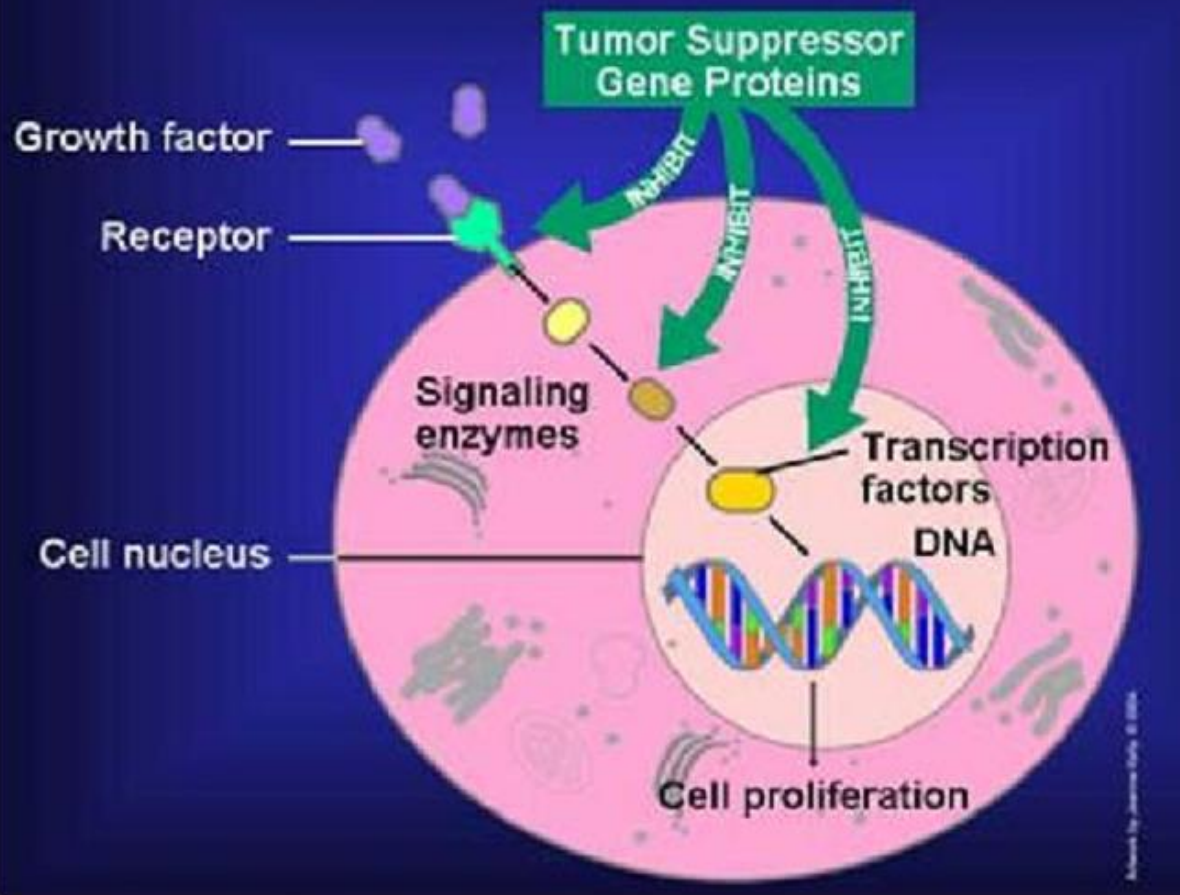


# Tumor Suppressor Genes



# Genes supresores de tumores

## Tumor Suppressor Genes Act Like a Brake Pedal



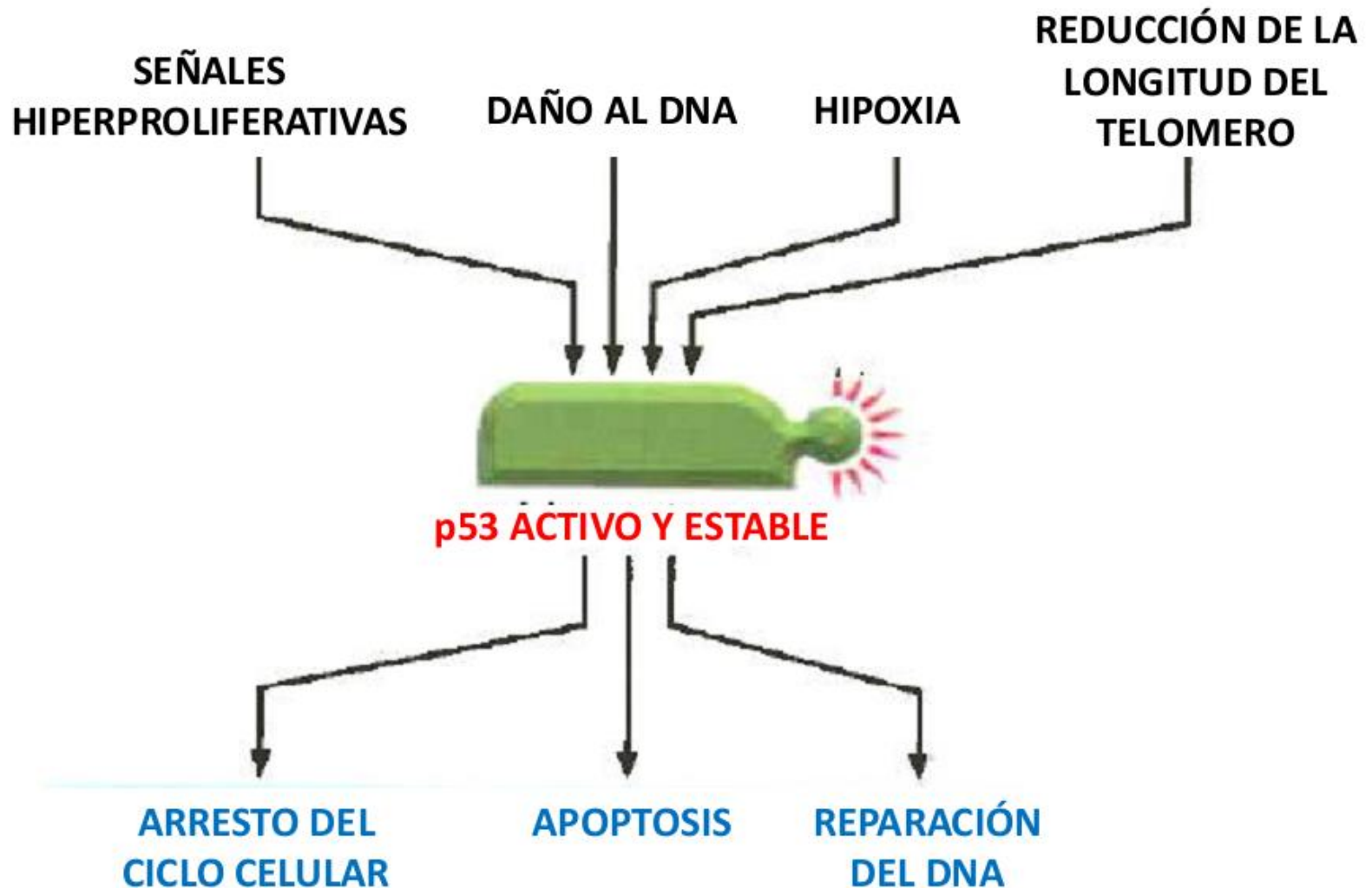
Su inactivación completa o AUSENCIA puede llevar al cáncer.

Codifican para proteínas que normalmente operan limitando el crecimiento o división celular e incluso promoviendo la apoptosis

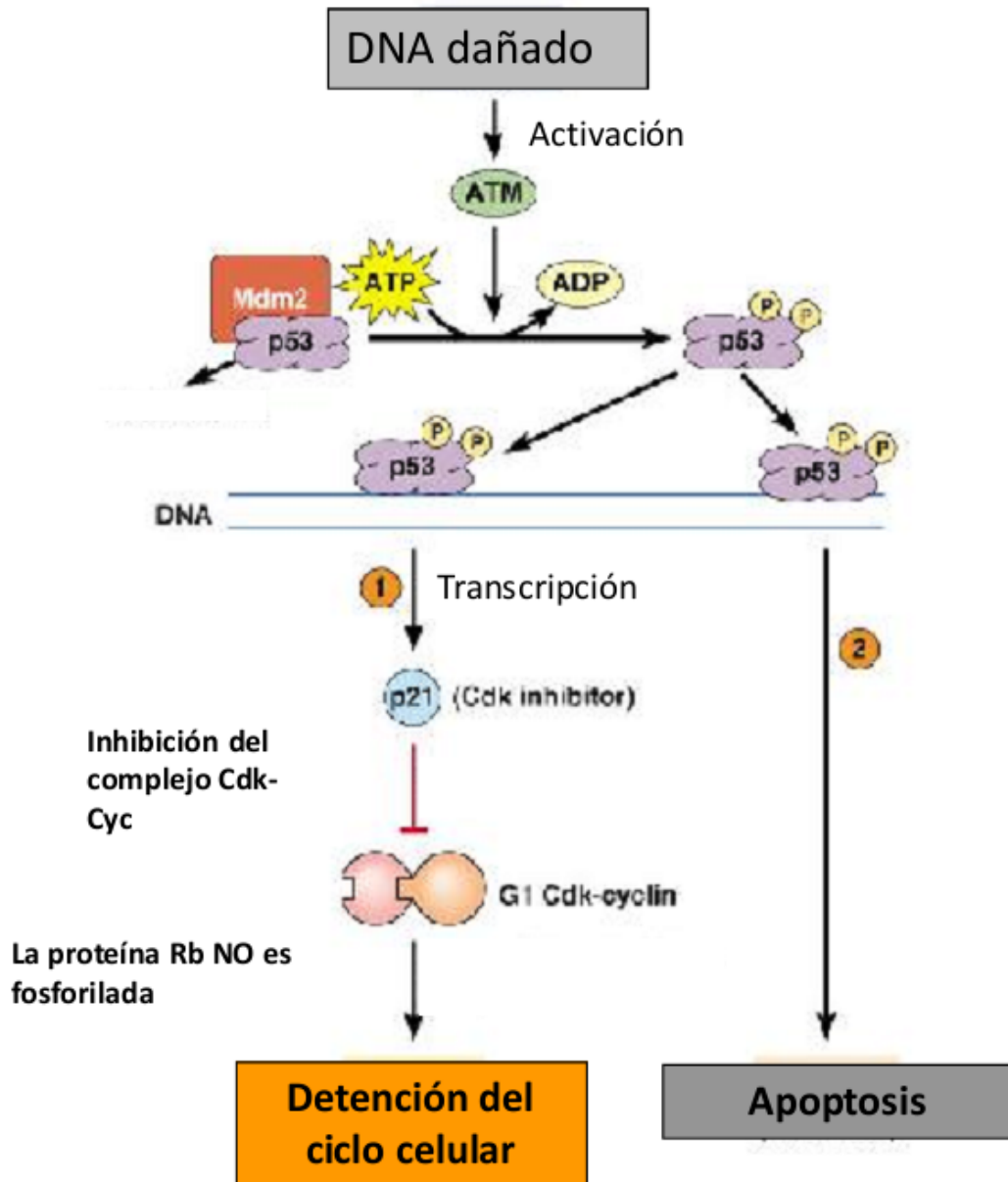
Ejemplos:

**Rb** (retinoblastoma), **BRCA** (cáncer de mama), **P53** (mama, vejiga, pulmón y colon).

# FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA p53 COMO SUPRESORA DE TUMORES



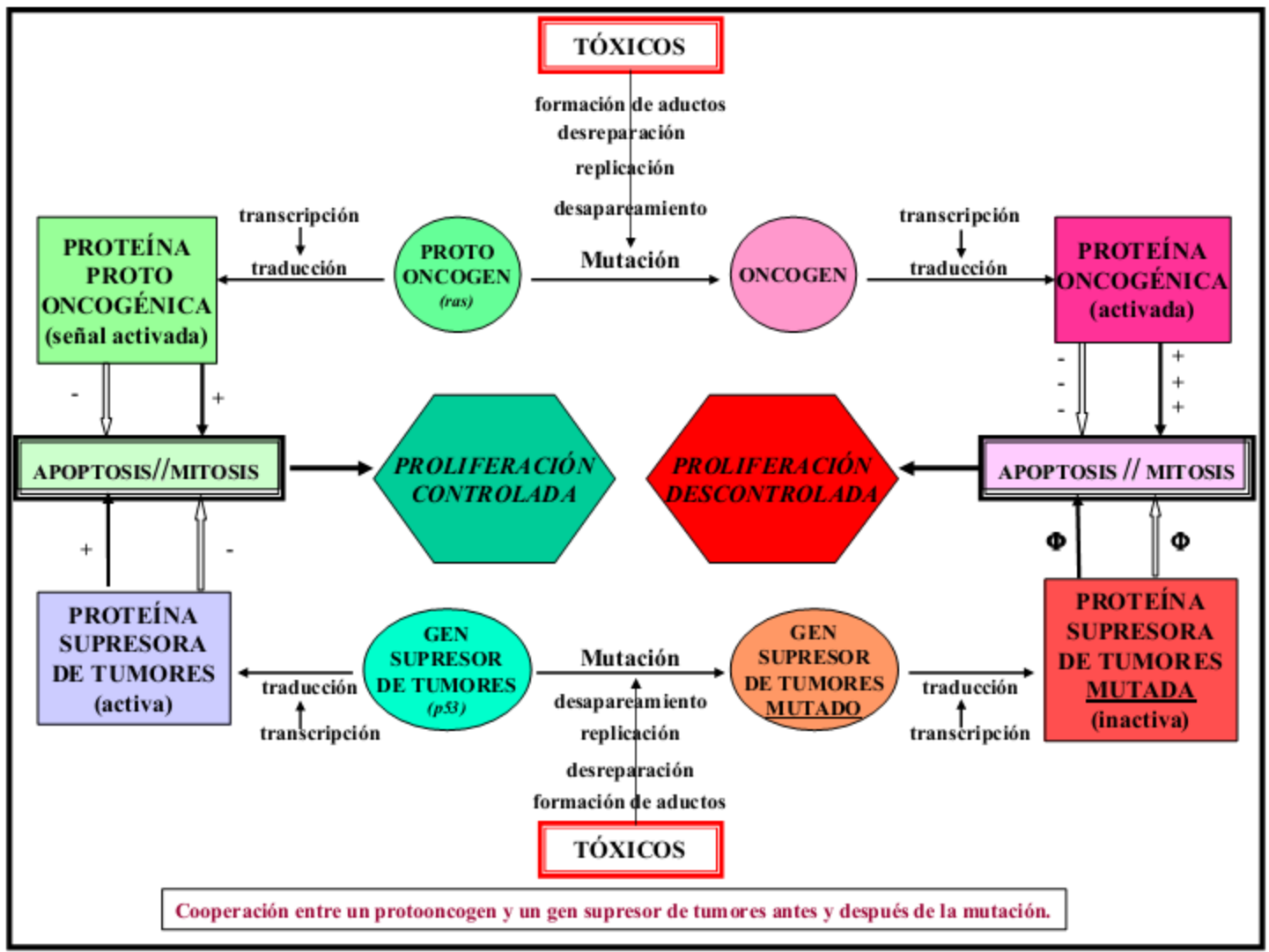
# FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA p53 COMO SUPRESORA DE TUMORES



Si hay DNA dañado, se activa la proteína ATM que entonces activa a la proteína p53.

1) Si el daño no es muy extenso, p53 activa la transcripción de p21 que inhibe al complejo Cdk-Cyc.

2) Si el daño es muy extenso, p53 activa la vía que conduce a apoptosis (muerte celular programada)



Mutaciones en los genes de las proteínas controlan los procesos de proliferación, regulación del ciclo celular o apoptosis pueden provocar tumores.

<b>Tipo de función de la proteína silvestre</b>	<b>Resultado de la mutación</b>	<b>Ejemplo</b>
Activa la progresión del ciclo celular	Oncogen. Ganancia de función.	Proteína Ras
Inhibe la progresión del ciclo celular.	Gen supresor de tumores. Pérdida de función.	Proteína de retinoblastoma.
Induce la apoptosis.	Gen supresor de tumores. Pérdida de función.	Proteína p53
Inhibe la apoptosis.	Oncogen. Ganancia de función.	Proteína bcl-2
Participa/regula la reparación de DNA	Gen supresor de tumores. Pérdida de función	Proteína ATM

# COMPARACIÓN ENTRE ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES:

## Oncogenes



- El gen se activa
- Mutación somática
- Dominante a nivel celular
- Actúa en varios tejidos

## Antioncogenes



- Gen se inactiva
- Mutación hereditaria
- Recesivos a nivel celular
- Especificidad celular ?



## ONCOGENES

**PDGF** Codes for platelet-derived growth factor. Involved in glioma (a brain cancer)

**EGFR** Codes for the receptor for epidermal growth factor. Involved in glioblastoma (a brain cancer) and breast cancer

**HER-2 or ERBB2.** Codes for a growth factor receptor. Involved in breast, salivary gland and ovarian cancers

**RET** Codes for a growth factor receptor. Involved in thyroid cancer

**KRAS** Involved in lung, ovarian, colon and pancreatic cancers

**NRAS** Involved in leukaemias

**MYC1** Involved in leukaemias and breast, stomach and lung cancers

**NMYC** Involved in neuroblastoma (a nerve cell cancer) and glioblastoma

**LMYC** Involved in lung cancer

**BCL2** Codes for a protein that normally blocks cell suicide. Involved in follicular B cell lymphoma

**CCND1** or **PRAD1** Codes for cyclin D1, a stimulatory component of the cell cycle clock. Involved in breast, head and neck cancers

**CTNB1** Codes for beta-catenin, involved in liver cancers

**MDM2** Codes for an antagonist of the p53 tumor suppressor protein. Involved in sarcomas (connective tissue cancers) and other cancers

## TUMOUR SUPPRESSOR GENES

**APC** Involved in colon and stomach cancers

**DPC4** Codes for a relay molecule in a signalling pathway that inhibits cell division. Involved in pancreatic cancer

**NF-1** Codes for a protein that inhibits a stimulatory (Ras) protein. Involved in neurofibroma and pheochromocytoma (cancers of the peripheral nervous system) and myeloid leukemia

**NF-2** Involved in meningioma and ependymoma (brain cancers) and schwannoma (affecting the wrapping around peripheral nerves)

**CDKN2A** or **MTS1** Codes for the p16 protein, a braking component of the cell cycle clock.

Involved in a wide range of cancers

**RB1** Codes for the pRB protein, a master brake of the cell cycle. Involved in retinoblastoma and bone, bladder, small cell lung and breast cancer

**TP53** Codes for the p53 protein, which can halt cell division and induce abnormal cells to kill themselves. Involved in a wide range of cancers

**WT1** Involved in Wilms' tumour of the kidney

**BRCA1** Involved in breast and ovarian cancers

**BRCA2** Involved in breast cancer

**VHL** Involved in renal cell cancer

# GENES REPARADORES

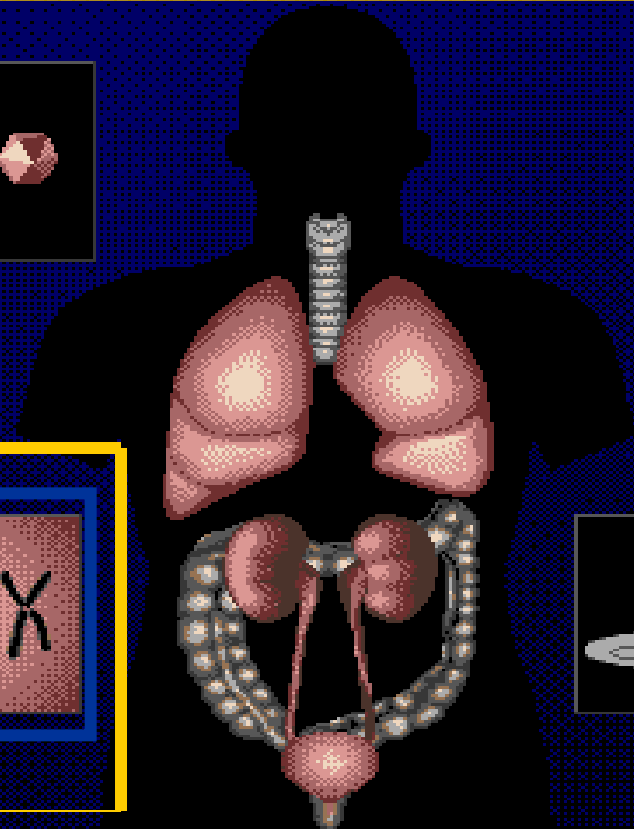
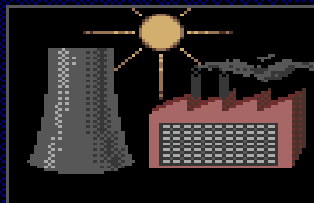
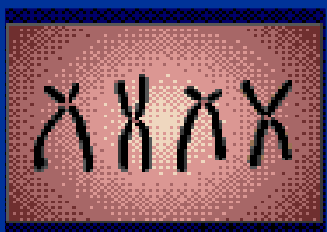
- Las mutaciones pueden ser heredadas o adquiridas
- Al mutar estos genes se incrementa la frecuencia de mutaciones en todo el genoma
- La mayoría de las mutaciones se producen en zonas repetitivas (inestabilidad de microsatélites)
- Cáncer de colon no polipósico

# Génesis del cáncer

85 – 90% esporádico



5- 10 % genético / hereditario



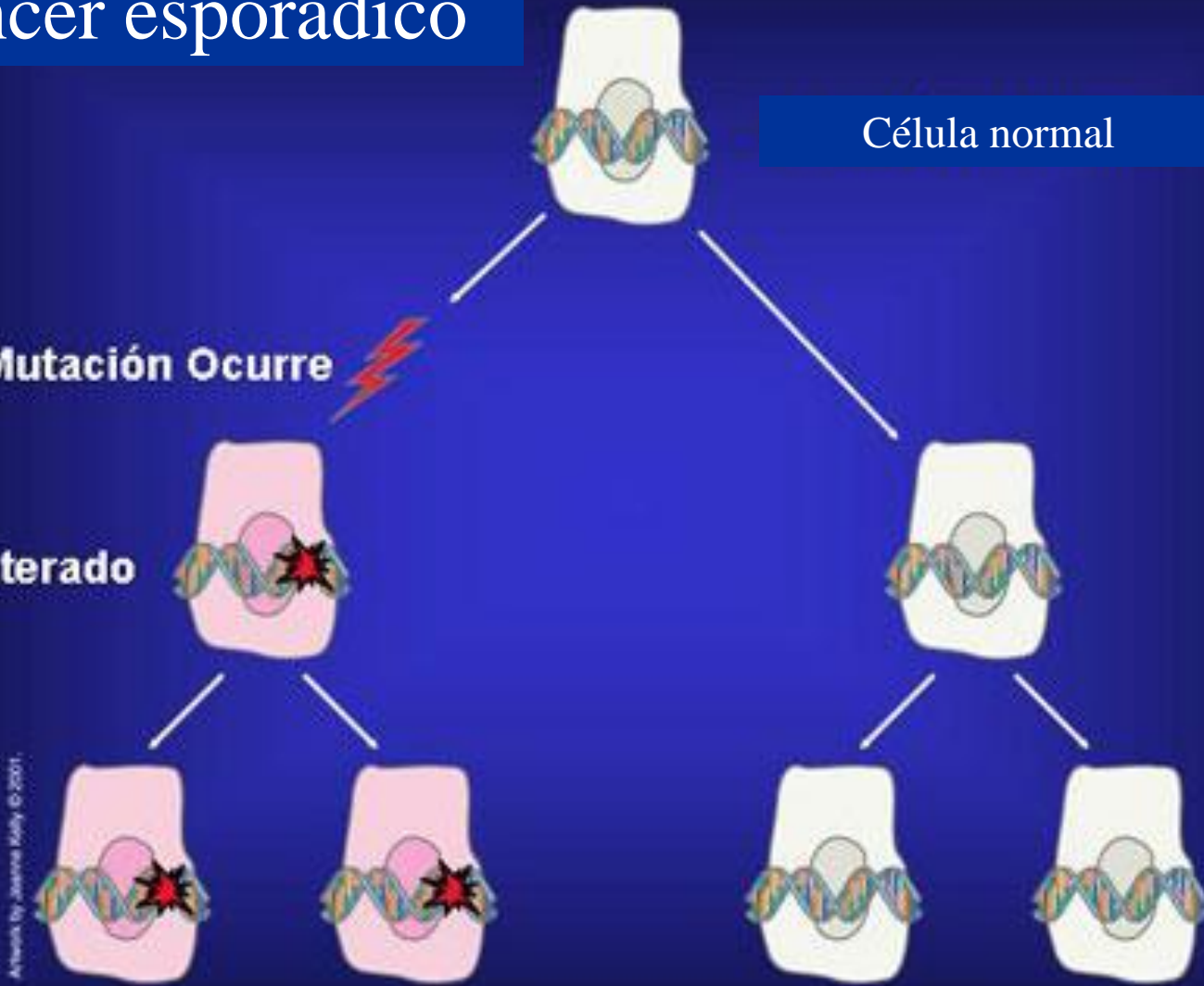
# Mutaciones Adquiridas

Cáncer esporádico

Célula normal

La Mutación Ocorre

Gen Alterado



Células alteradas

Células normales

Artwork by Joanna Kelly © 2007.

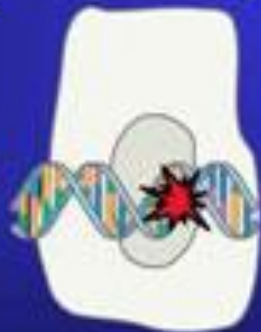
# Mutaciones Hereditarias

Óvulo + Espermatozoide



La Mutación Ocorre

Óvulo Fertilizado Mutación



Reproductora

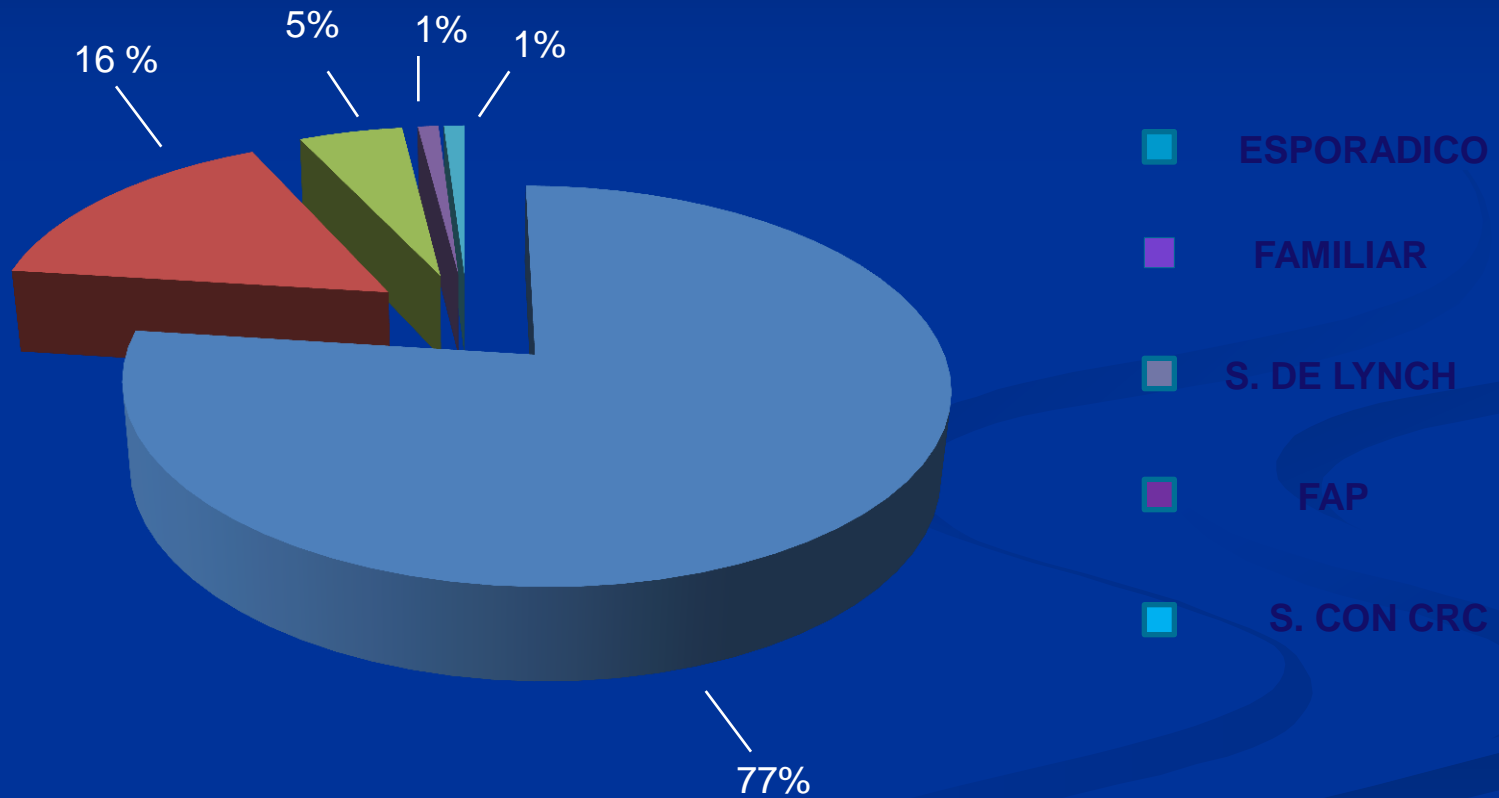
Células mamarias

Del Páncreas

Del Cerebro

*Células del Cuerpo de la Progenie*

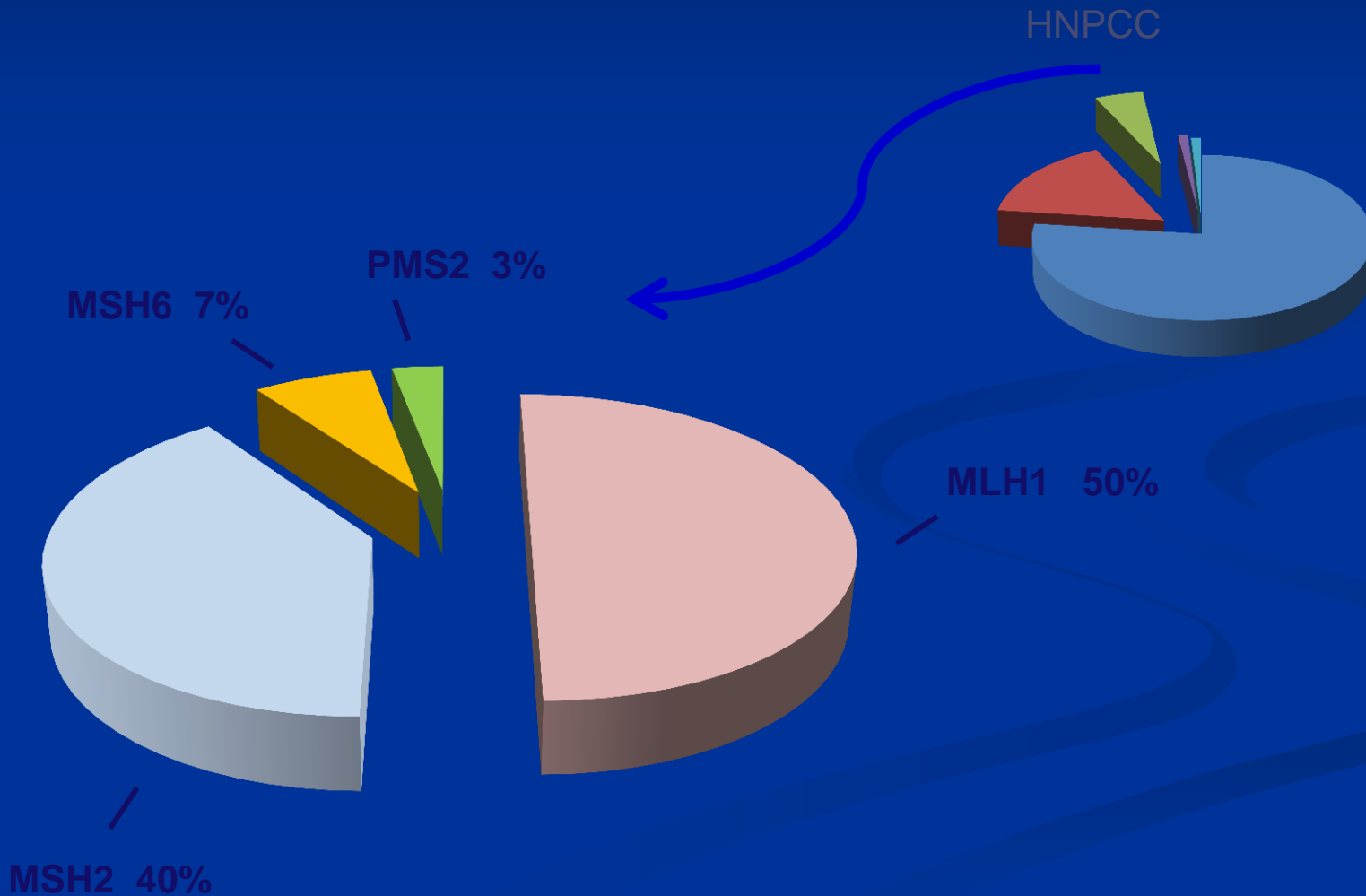
# CANCER DE COLON



Lynch HT, NEJM 2003

# SINDROME DE LYNCH

## Genes involucrados



# Inestabilidad de Microsatélites

• Los **MICROSATÉLITES** son pequeñas secuencias de ADN constituidas por unidades de 1 a 7 pb que se repiten en tándem un número variable de veces dando lugar a alelos de diferentes tamaño

• **BAT26**  $(T)_5 \dots (A)_{26}$  Mononucleótido alelo 110-120 pb.

• **D17S750**  $(TATATATATA) \dots (CACACACACACA \dots)_{24}$   
Dinucleotido alelo 140-170 bp.

• Loci muy polimórficos con una elevada tasa de mutación.

Origen de la variabilidad:

Mecanismo genético de Slippage  
deslizamiento de una cadena de ADN  
sobre la otra durante la replicación



## Inestabilidad de Microsatélites

- Aunque la longitud de los MS es muy variable de persona a persona. Cada individuo tiene en todas sus células MS de una longitud determinada.
- En células con genes reparadores mutados (MMR) los MS pueden acumular errores y resultar en secuencias más cortas o más largas.
- La aparición de MS anormalmente más largos o cortos en el ADN de un individuo es lo que se denomina **INESTABILIDAD de MS** y es lo que sugiere la existencia de mutaciones en los genes MMR →  
**Screening de mutaciones**
- Aprox **90% de HNPCC** presentan **IMS**

# PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

La mayoría de los cánceres son esporádicos

*Sólo una pequeña proporción de ellos son producto  
de una predisposición heredable*

5 – 10%

# PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

La historia familiar en cáncer es la clave para detectar predisposición hereditaria permitiendo:

- Establecer el riesgo de recurrencia en la familia
- Realizar un Asesoramiento Genético efectivo
- Establecer medidas de control y seguimiento evolutivo adecuadas

## Cuadro I

### CONCEPTOS SOBRE GENOMA, TRANSCRIPTOMA Y PROTEOMA

<i>Nivel de análisis</i>	<i>Definición</i>	<i>Método de análisis</i>
Genoma	Conjunto completo de genes de un organismo o sus organelas.	Secuenciación sistemática del ADN
Transcriptoma	Conjunto completo de moléculas de ARN mensajero presentes en una célula, tejido u órgano	Hibridización. SAGE (del inglés <i>serial analysis of gene expresion</i> )
Proteoma	Total de moléculas proteicas presentes en una célula, tejido u órgano.	Electroforesis bidimensional.
Metaboloma	Conjunto completo de metabolitos (intermediarios de bajo peso molecular) en una célula, tejido u órgano	Espectroscopía con luz infrarroja. Espectrometría de masa. Espectrometría con resonancia nuclear magnética

Adaptado de: *Nature*. Febrero de 2000. Vol. 403 pág. 601

# Implicancias del modelo progresivo de la génesis del cáncer

- **Prevención primaria:**  
evitar exposición a tóxicos, quimioprevención
- **Prevención secundaria:** diagnóstico precoz
- **Tratamiento:** nuevos blancos moleculares  
a nivel Genoma ó proteoma

MUCHAS  
GRACIAS!

