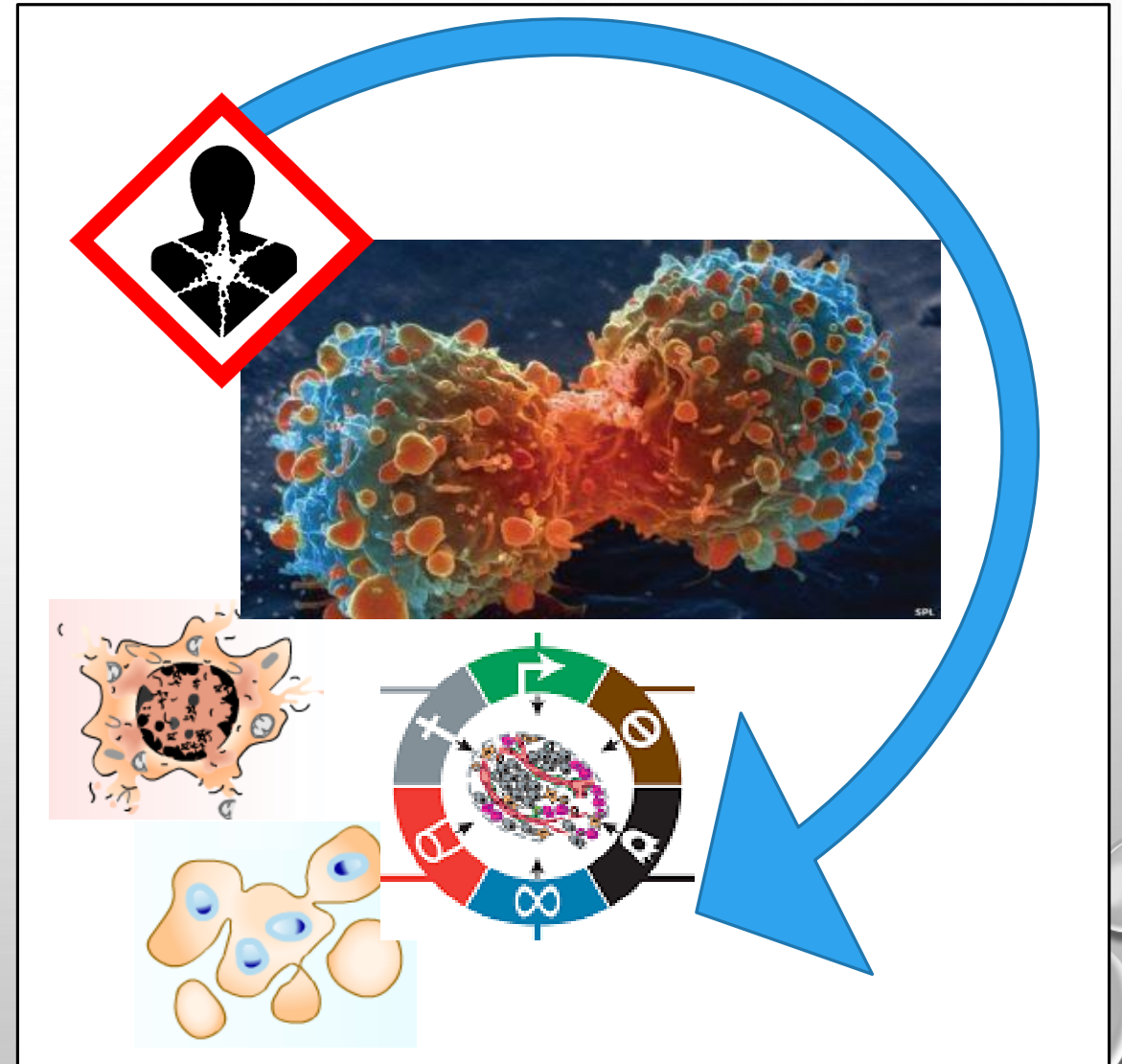




BIOLOGÍA DEL CÁNCER Y CARCINOGENÉISIS:

Prof. Carlos Gamarra Luques
Fecha: 04/05/21





Clase correspondiente a la **UNIDAD 7**



CONTENIDOS:

CARCINOGENÉISIS. Introducción a la biología del cáncer. Carcinogénesis. El proceso de la carcinogénesis química.

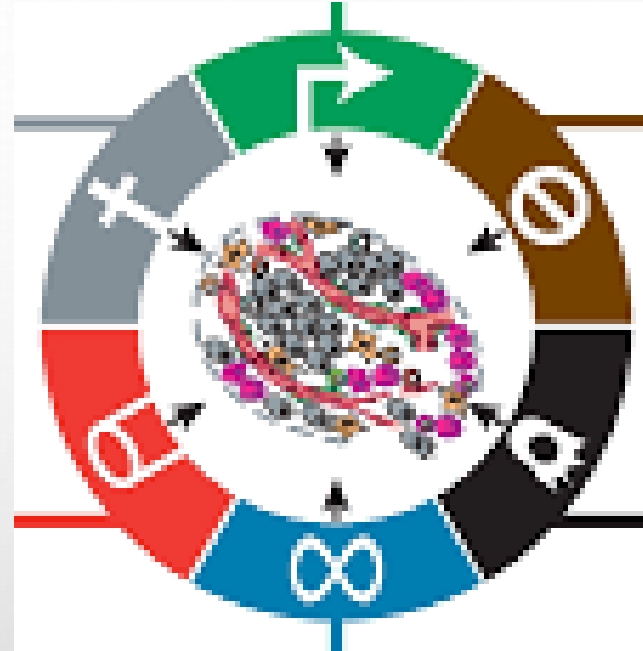
BIBLIOGRAFÍA:

PARTE 1: - Sánchez C, 2013. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer.* Rev. Med. Clin. Condes 24(4):553-62.

PARTE 2: - Carcinogénesis química. Fundamentos de Ciencia Toxicológica. José Bello Gutierrez. Capítulo 7.

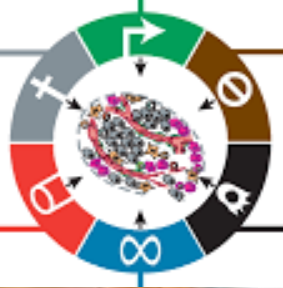
Esta clase se encuentra dividida en 3 partes que esperamos, les resulten atractivas:

PARTE 1: Biología general del cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



PARTE 2: Carcinogénesis química.

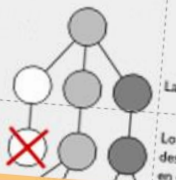
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



DEFINICIÓN: ES UN GRUPO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CARACTERIZADAS POR UN DESCONTROL EN LA DIVISIÓN CELULAR. Es un fenómeno tan complejo que cada disciplina que lo estudia necesita establecer su propia definición:

EN EL CONTEXTO DE LA BIOLOGÍA GENERAL...

... EL CÁNCER PUEDE SER CONSIDERADO COMO UN PROCESO MICROEVOLUTIVO



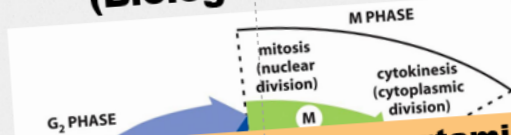
Las mutaciones crean variación,

Los individuos con mutaciones desfavorables se seleccionan en contra,

Es un proceso estocástico que determina una variabilidad genética que otorga ventajas adaptativas a las células que lo sufren.

...y se reproducen

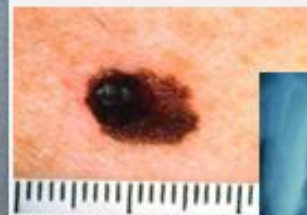
DEFINICIÓN... (Biología Celular)



Es un cambio en el comportamiento de la célula normal determinado por una alteración de sus mecanismos reguladores que determina su proliferación continua e incontrolada.

DEFINICIÓN... (Clínica Médica)

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. En general, tiende a llevar a la muerte a la persona afectada, si no se trata adecuadamente. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer, los más comunes son los de piel, pulmón, mama y colorrectal.



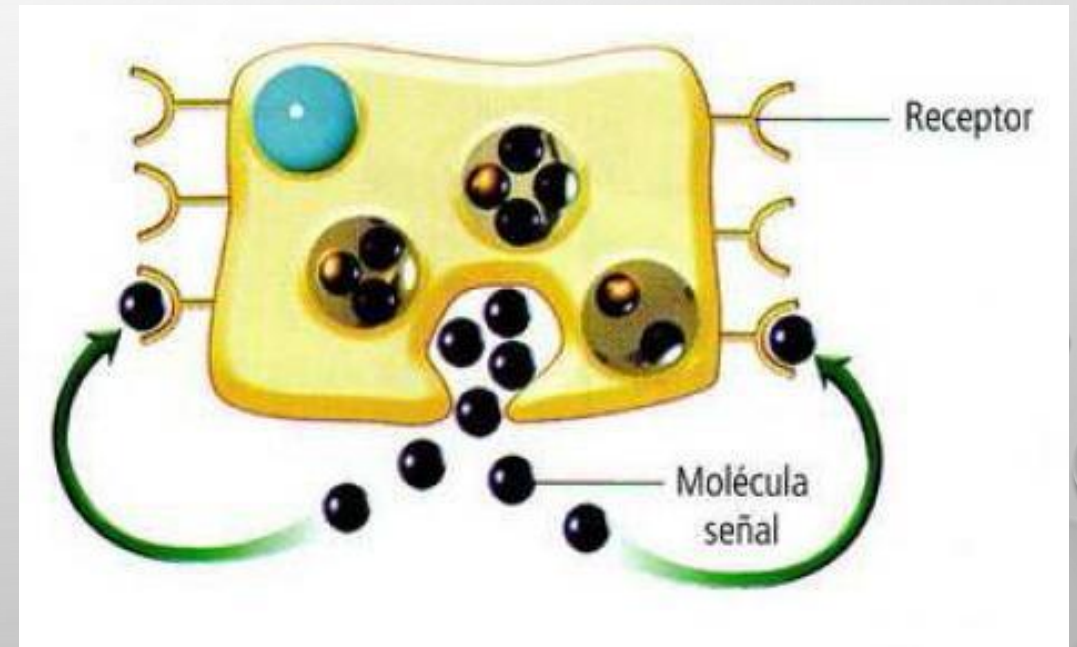
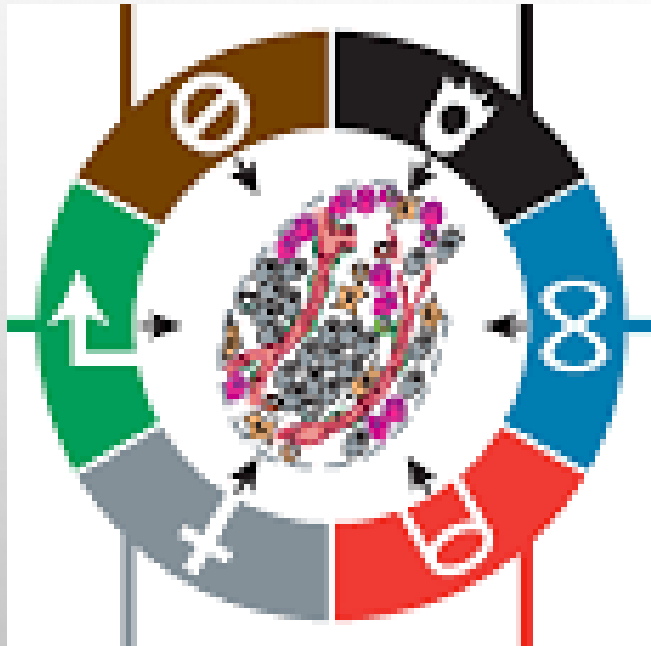
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



CARACTERÍSTICAS:

AUTOSUFICIENCIA PROLIFERATIVA:

...las células tumorales se independizan de estímulos externos para la proliferación y producen sus propios factores de crecimiento.



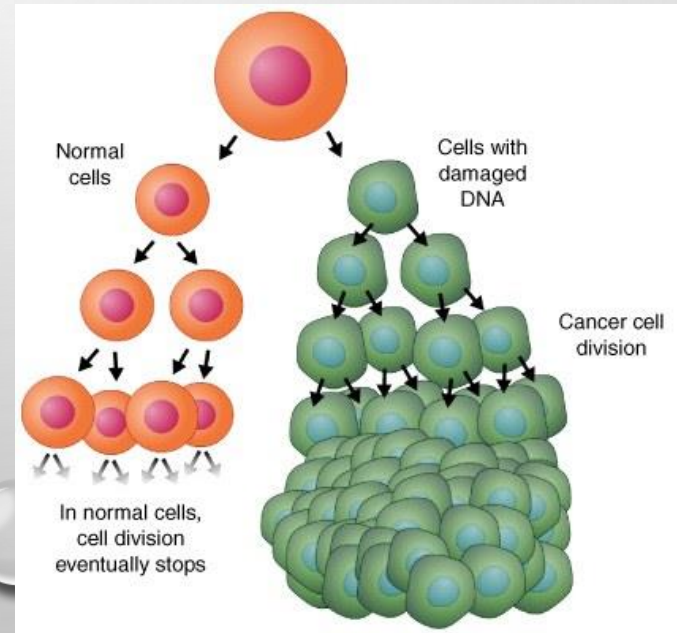
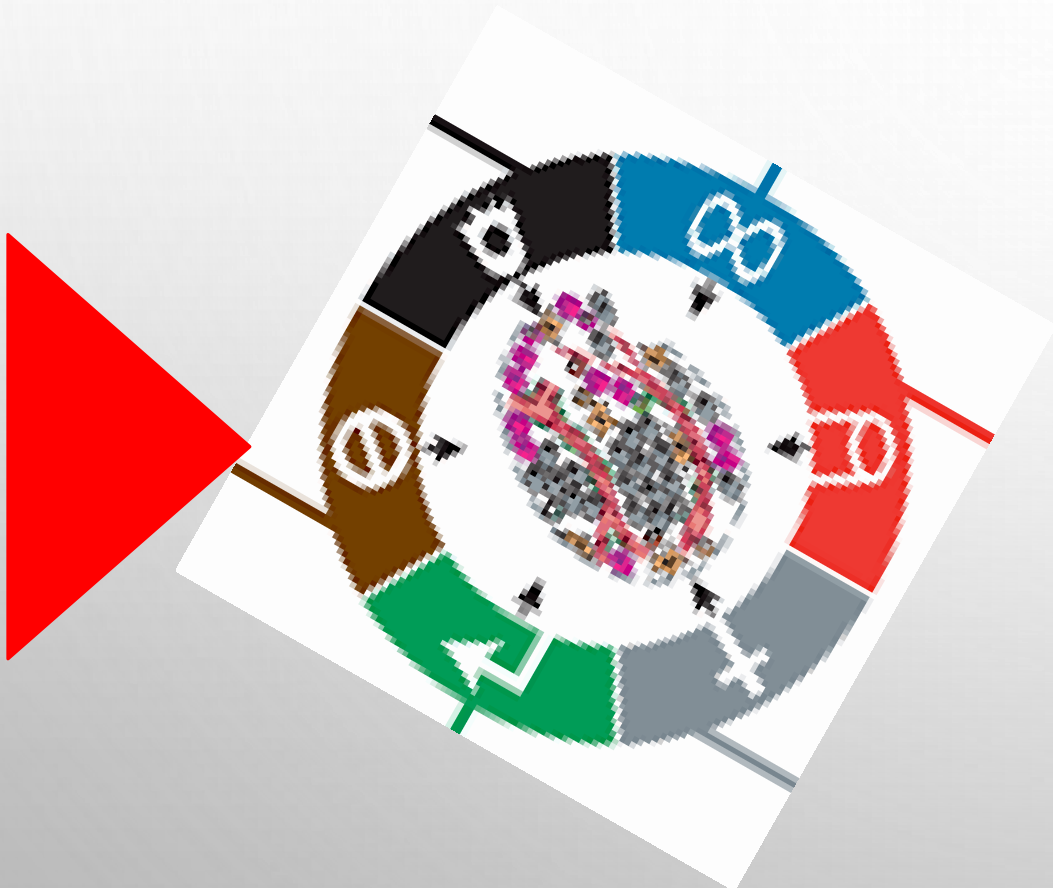
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



CARACTERÍSTICAS:

**INSENSIBILIDAD A SEÑALES
ANTI-MITÓTICAS:**

...aparece un cambio en el comportamiento de la célula normal determinado por una alteración de sus mecanismos reguladores que determina su proliferación continua e incontrolada.



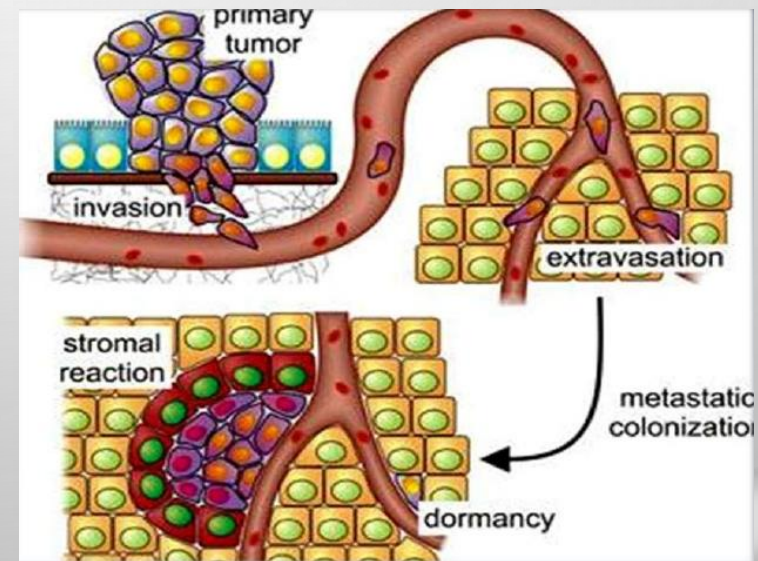
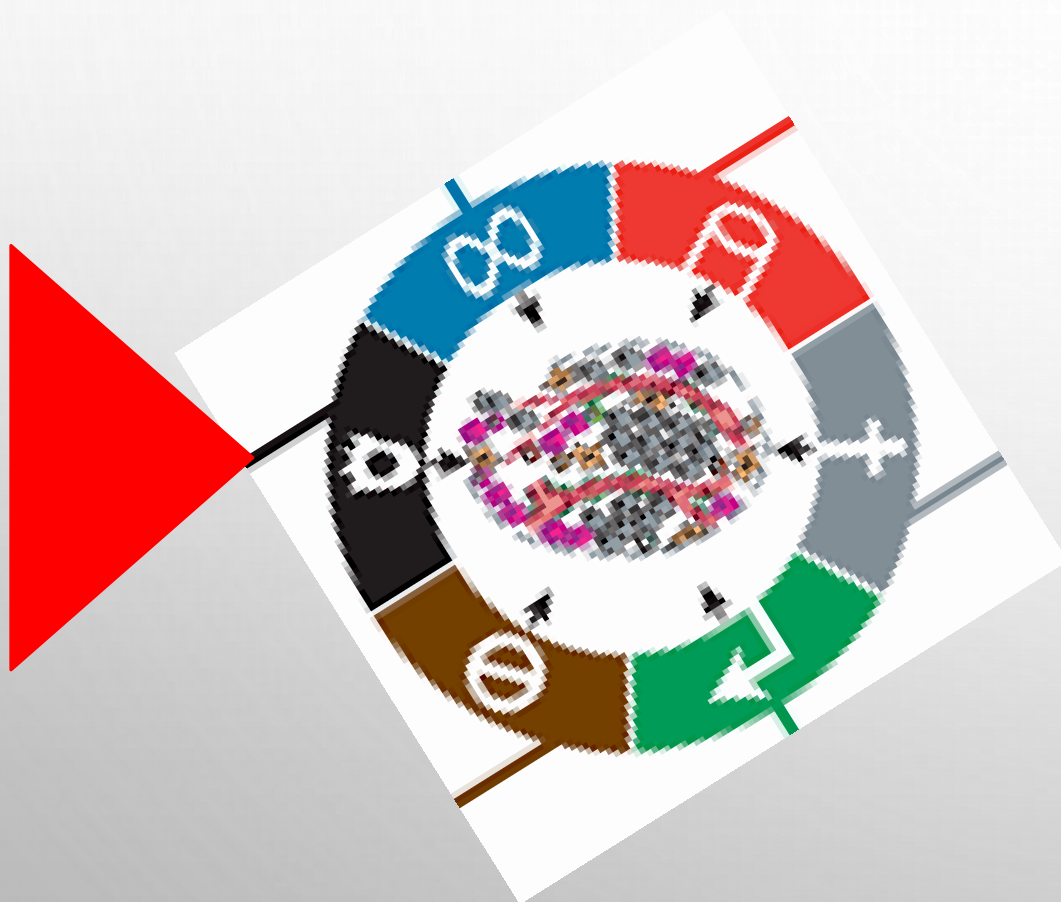
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



CARACTERÍSTICAS:

CAPACIDAD PARA INVADIR Y METASTATIZAR:

Es la capacidad que adquiere la célula tumoral de abandonar su tejido de origen, ingresar al torrente circulatorio y alcanzar un tejido distante para retomar el ciclo celular y proliferar.

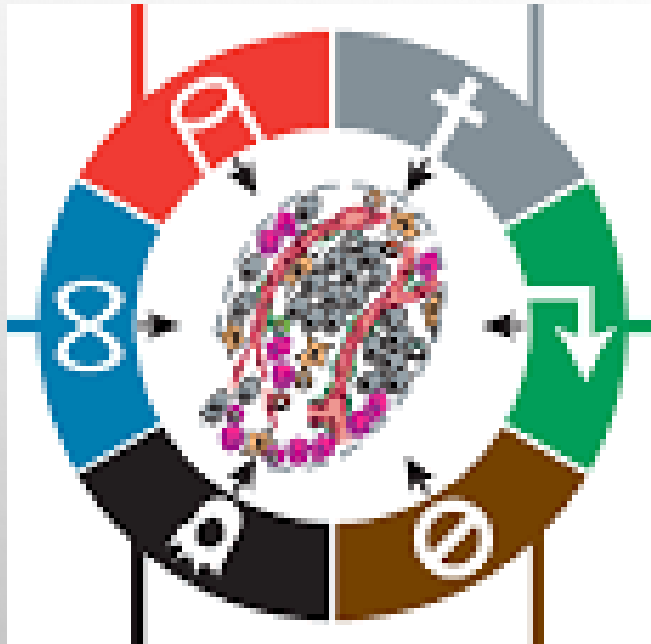


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO:

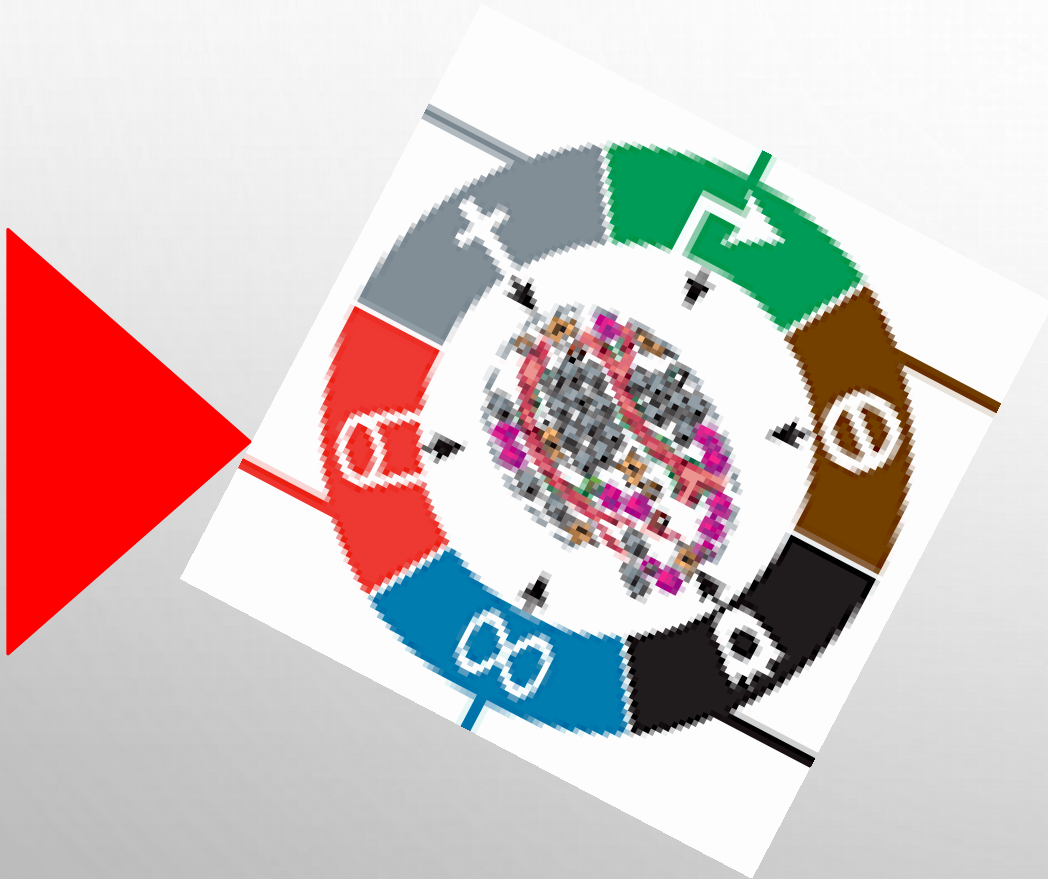
Las células tumorales adquieren la propiedad de ser inmortales. Entre otros mecanismos, el más sencillo de comprender se relaciona a la inhibición del acortamiento de los telómeros.



BUSCAR INFO SOBRE:
La vida inmortal de Henrietta Lacks

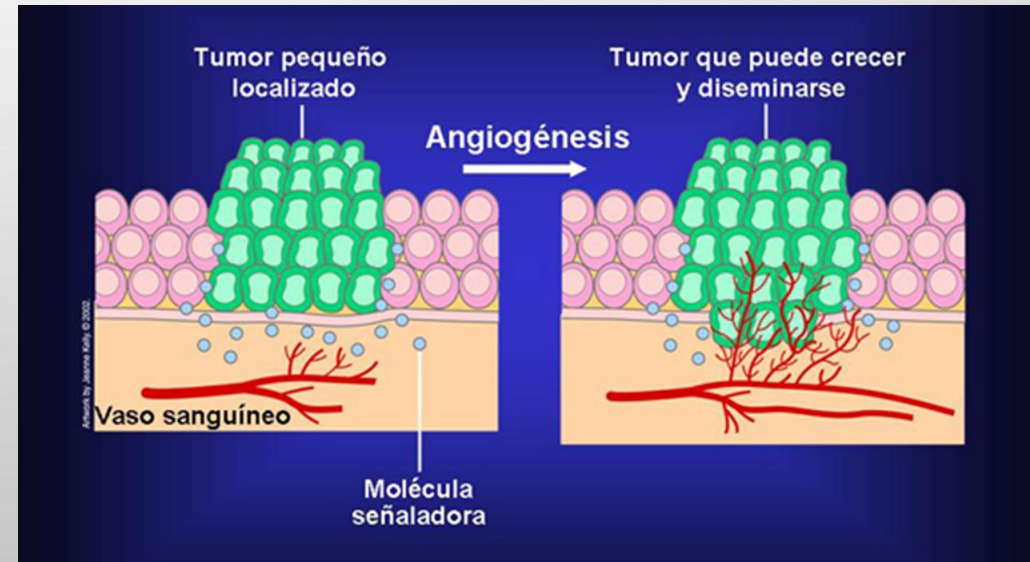
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:



ANGIOGÉNESIS:

Las células tumorales adquieren la capacidad de sintetizar y secretar moléculas promotoras del crecimiento vascular y la formación de nuevos vasos sanguíneos para la obtención de nutrientes y oxígeno.



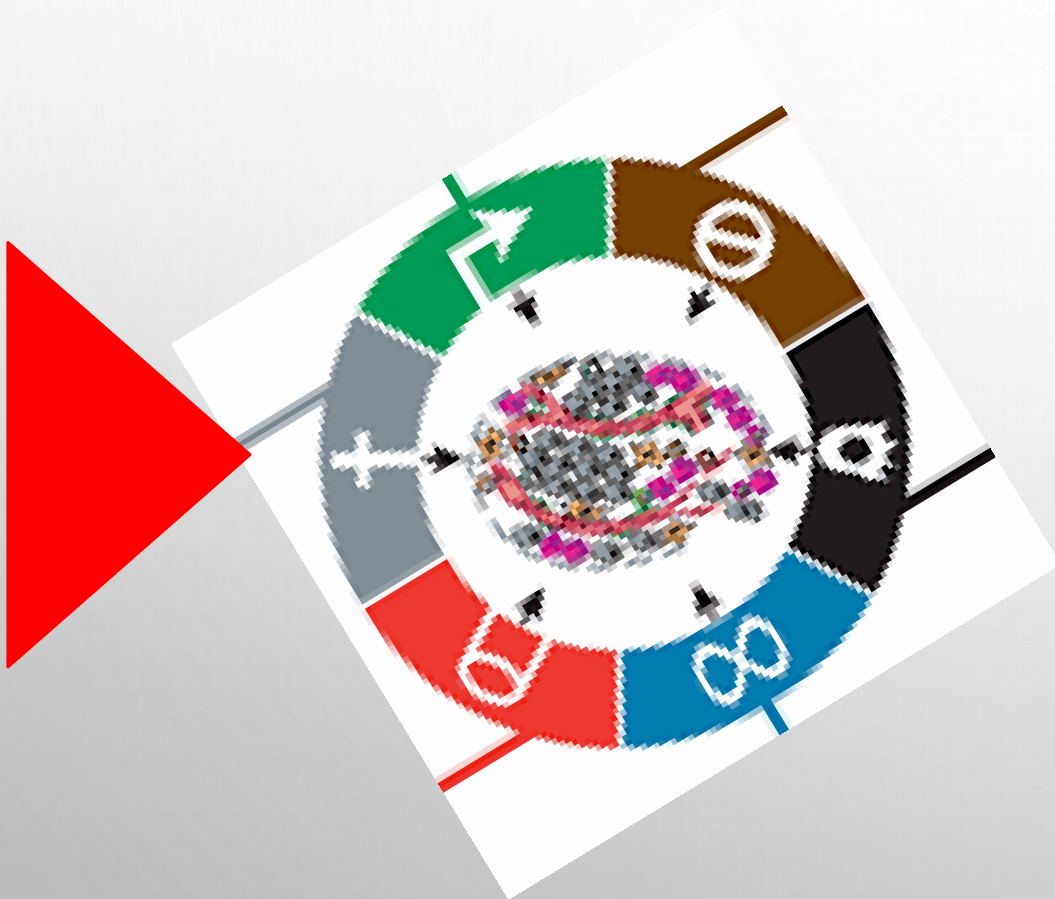
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



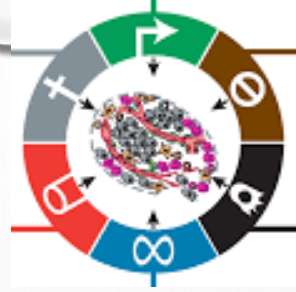
CARACTERÍSTICAS:

RESISTENCIA A LA MUERTE CELULAR:

La célula tumoral adquiere mecanismos por los cuales resultan más resistentes a los estímulos que desencadenan la muerte celular.



CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES: Existen muchas formas de clasificación en función de las distintas disciplinas, especialidades médicas y órganos de origen. A nuestros fines utilizaremos la clasificación determinada por el **comportamiento biológico**:



Características	Tumores Benignos	Tumores Malignos
Características celulares	Parecidas al tejido Normal	Poco parecidas a las normales. Anaplasia y pleomorfismo.
Proliferación	Crece por expansión. Está encapsulado. No infiltra tejidos.	Infiltra y destruye tejidos
Crecimiento	Generalmente lento	Comúnmente rápido. Depende del nivel de anaplasia
Metástasis	No presenta	Metástasis por vía linfática y sanguínea
Recurrencia	Una vez extirpados no reaparecen.	Tienden a reaparecer



¿Y...



...QUÉ RELACIÓN TIENE
ESTO CON TOXICOLOGÍA?



PARTE 2: Carcinogénesis química.



DEFINICIÓN DE CÁNCER DESDE EL PUNTO DE VISTA TOXICOLÓGICO:

- Es un enfermedad de tipo crónica muy relacionada con la exposición del organismo humano a compuestos medioambientales.

PARTE 2: Carcinogénesis química.

DEFINICIÓN: ES LA TRANSFORMACIÓN DE UNA CÉLULA NORMAL EN UNA CÉLULA TUMORAL COMO CONSECUENCIA DE LA EXPOSICIÓN A UN COMPUESTO QUÍMICO.



PARA TENER EN CUENTA:

- Se considera la causa más común de la enfermedad.
- Es muy importante la relación con el cáncer que tienen el alcohol y el tabaco.
- El 90 % de los tumores se dan en los órganos de contactos con tóxicos.
- Aumentan su incidencia con la edad (aumento de la exposición).
- La enfermedad tiene características que dependen de la región geográfica.

PERSPECTIVA HISTÓRICA: primeros pasos



EXPERIMENTAL STUDY OF THE PATHOGENESIS OF CARCINOMA¹

KATSUSABURO YAMAGIWA AND KOICHI ICHIKAWA

*From the Pathological Institute of the Medical College of the Imperial University,
Tokyo, Japan*

Received for publication, May 24, 1917



1775

Descripción de la relación entre el cáncer de escroto y el hollín

1846

La difusión de facilidades técnicas permite la acumulación de evidencia científica.

1917

Se publica el primer trabajo científico con una demostración experimental de carcinogénesis.

1940

Caracterización experimental de los procesos carcinogénicos de iniciación y promoción.

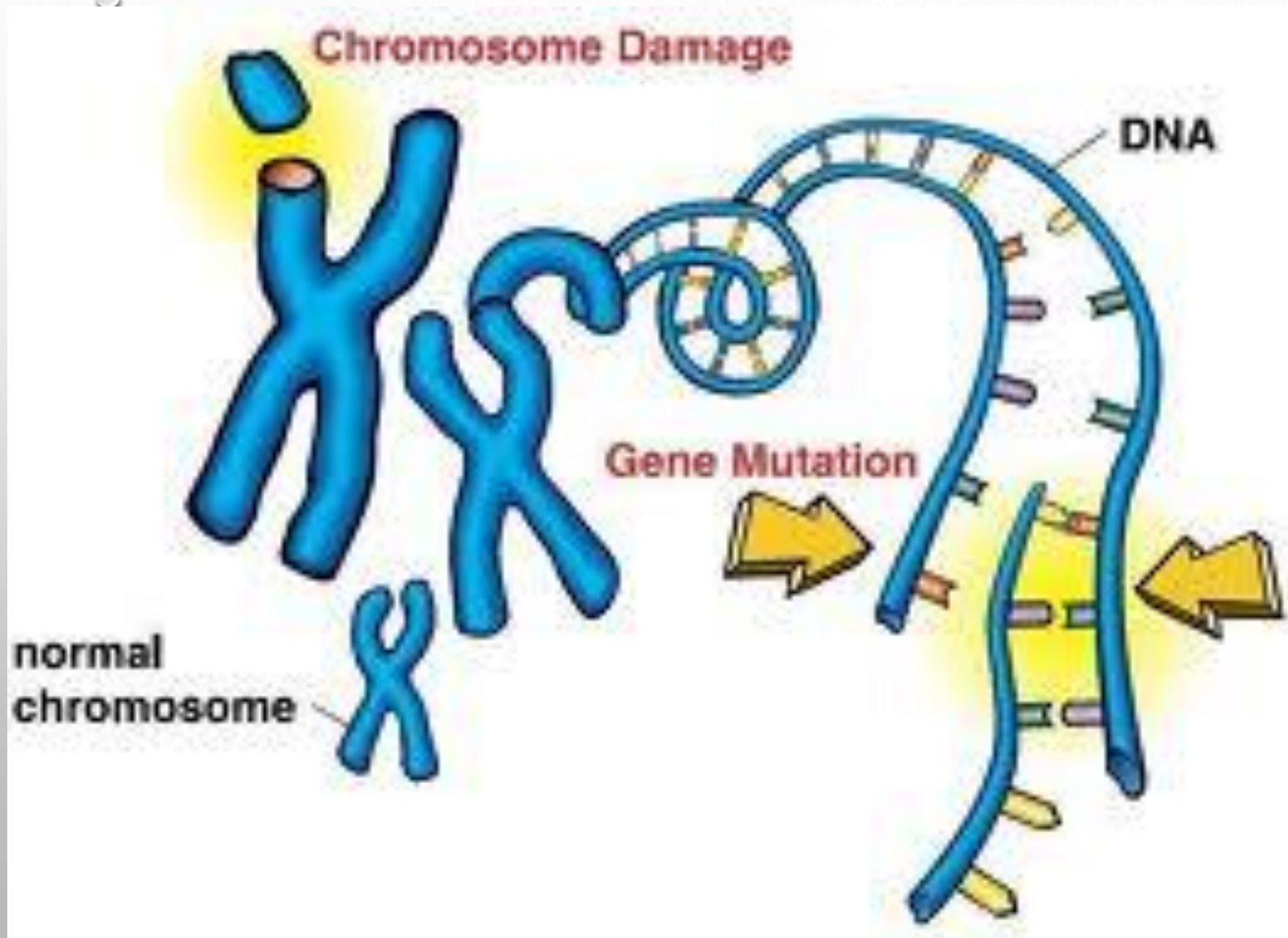
DEFINICIÓN: CARCINÓGENO es una estructura química que tiene la capacidad de causar cáncer.



PARA TENER EN CUENTA:

- Para desarrollar un tumor deben **CONCURRED SIMULTÁNEAMENTE** varios factores.
- **INFLUYEN:** hábitos de vida, ambiente laboral, región geográfica, etc.
- **EXPERIMENTALMENTE**, se considera carcinogénico a un compuesto que aumenta significativamente el desarrollo de tumores respecto a un grupo control (no tratado).
- **CLASIFICACIÓN** de los carcinógenos de acuerdo a la evidencia disponible en: suficiente, limitada o inadecuada.

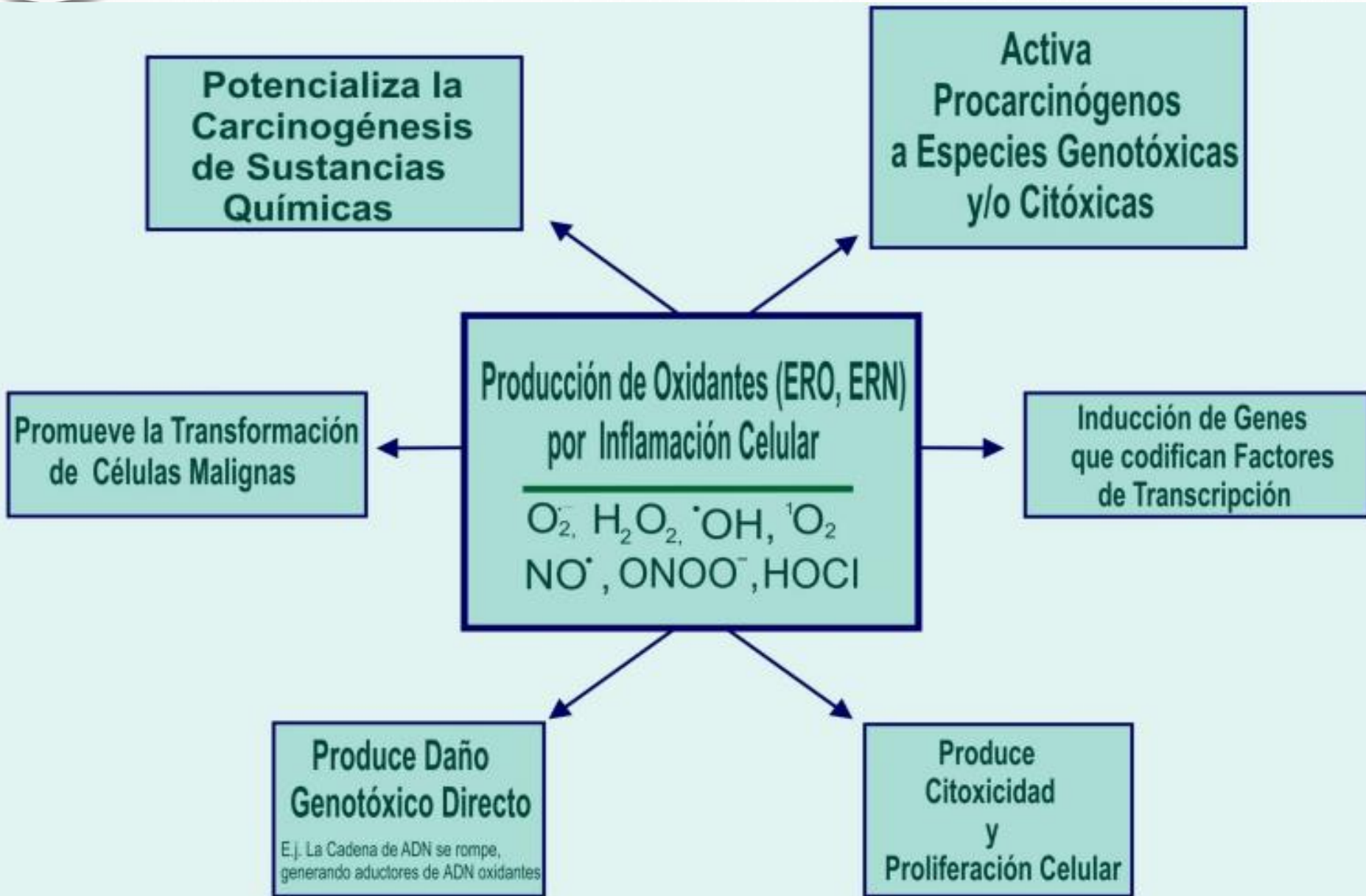
CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:



DIRECTO:

El compuesto A es el responsable de la acción carcinógena. Generalmente es por efectos genotóxicos y mutagénicos.

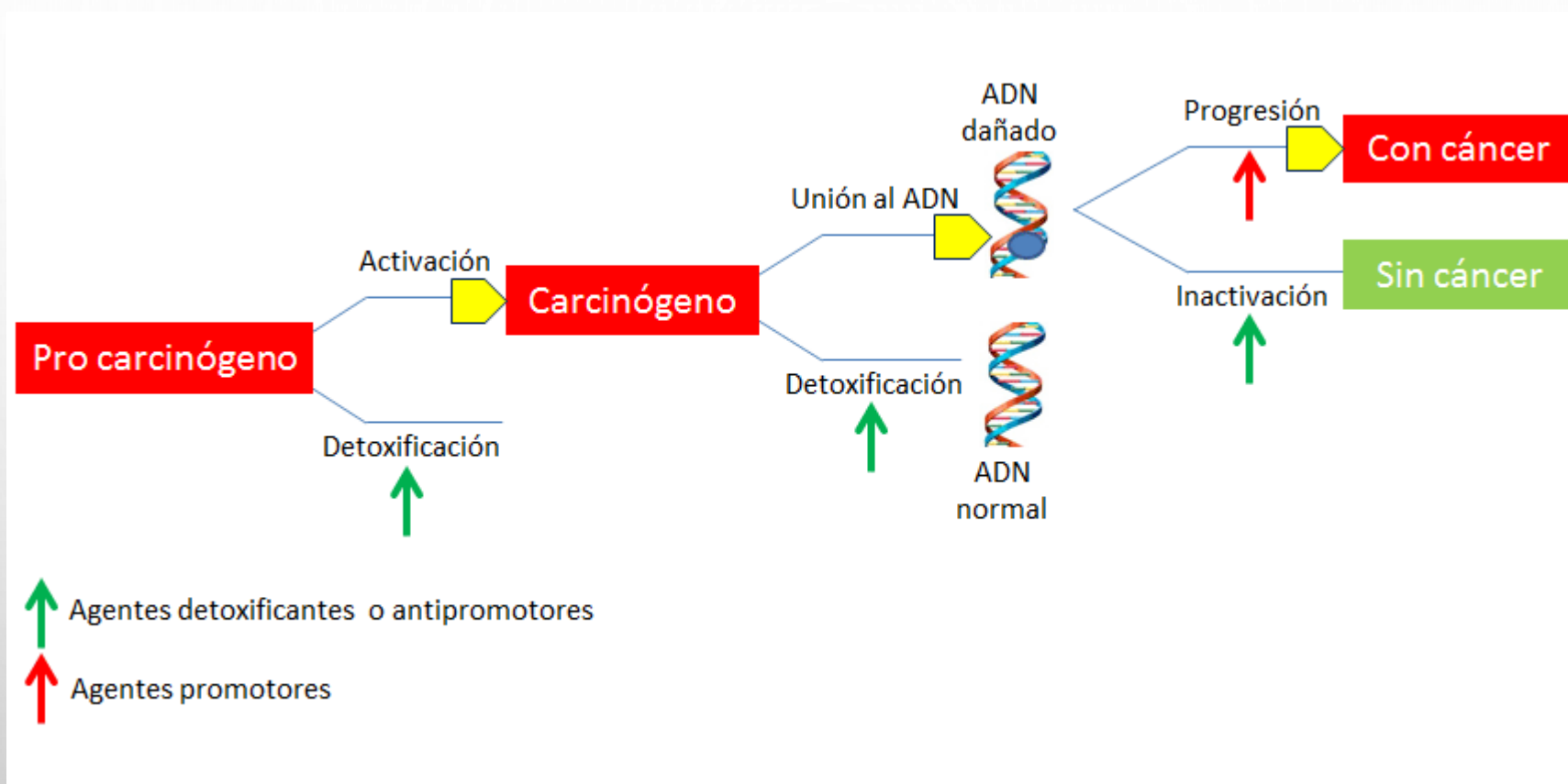
CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:



INDIRECTO:

El compuesto A determina el aumento de radicales libres, la oxigenación de ácidos grasos, afectaciones enzimáticas, entre otros efectos, que son los que determinan el efecto carcinogénico.

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:



PROCARCINÓGENO:

El compuesto A es transformado a un compuesto B, que es el responsable de la acción carcinógena. Generalmente es por efectos genotóxicos y mutagénicos.

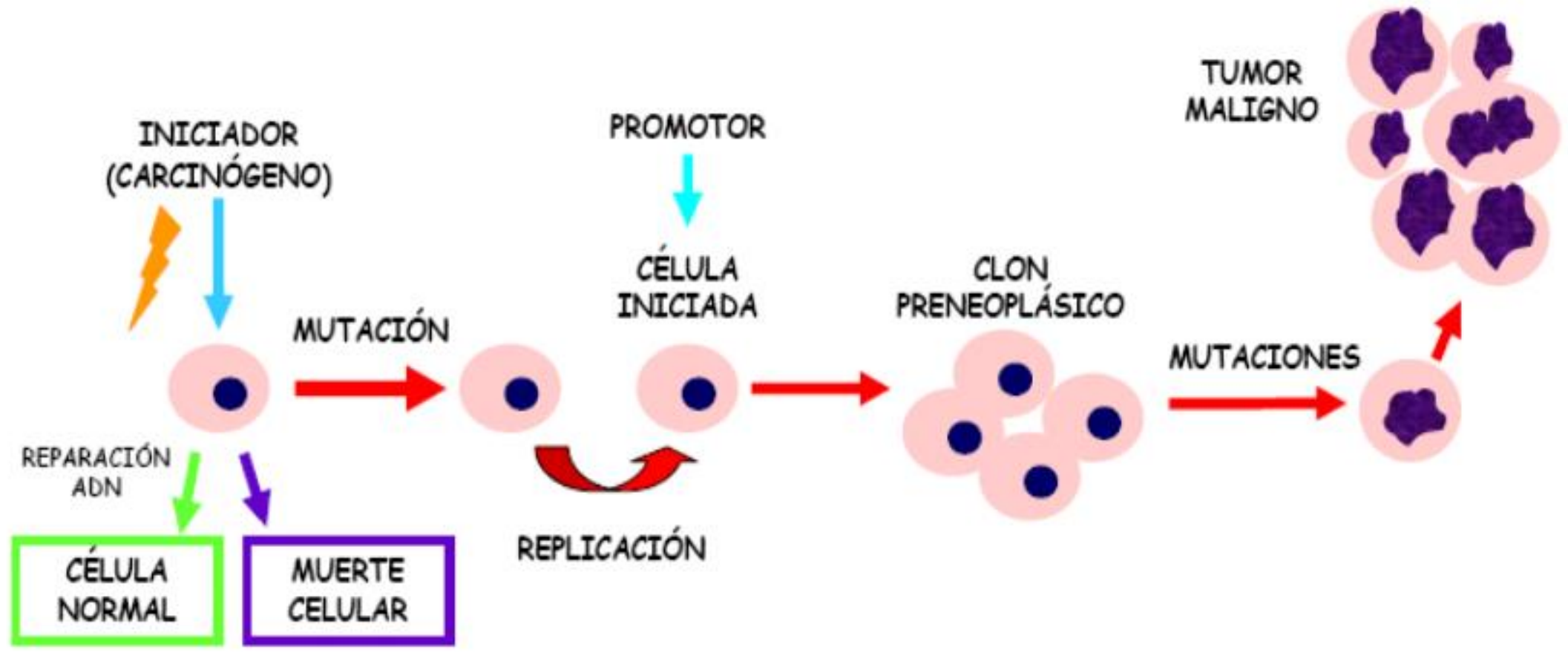
ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS



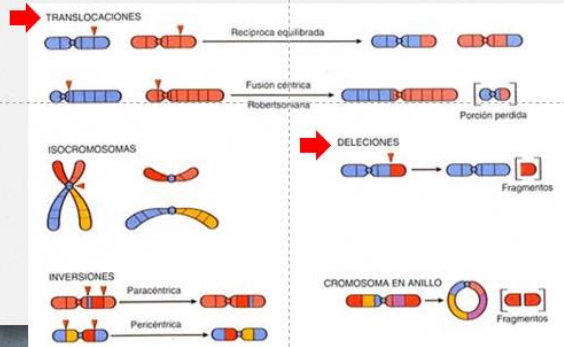
INICIACIÓN

PROMOCIÓN

PROGRESIÓN

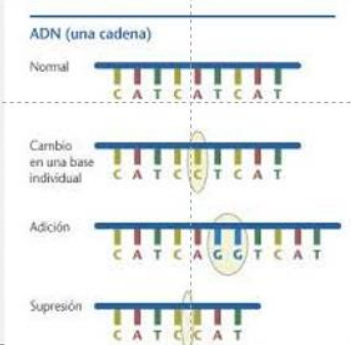


ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Daño cromosómico

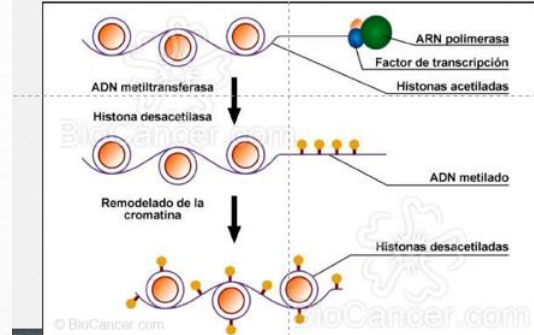


ETAPA DE INICIACIÓN:

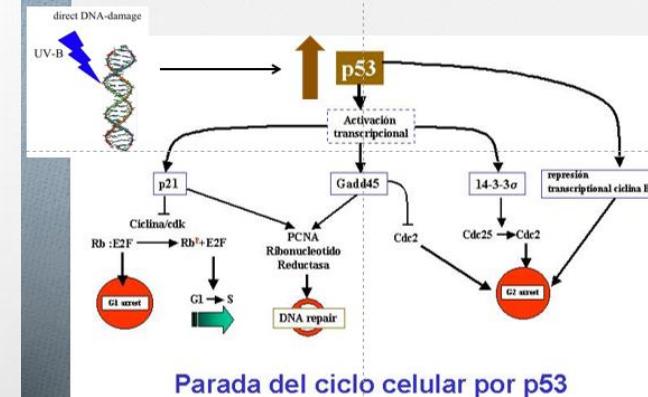
ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Mutaciones puntuales



ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Alteraciones epigenéticas

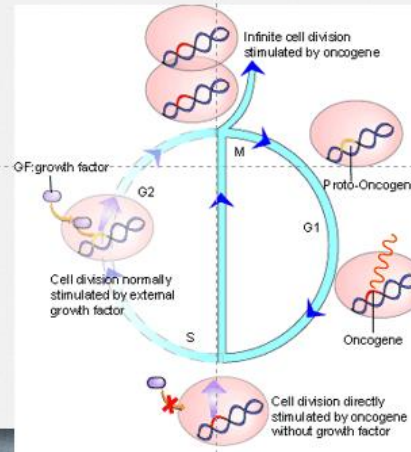


GENES SUPRESORES TUMORALES

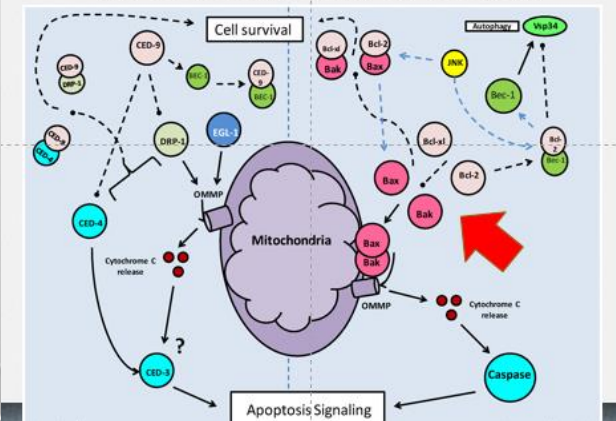


...es el resultado directo de la exposición al químico. En general es un proceso rápido, irreversible y poco frecuente que requiere de la proliferación celular para amplificar su efecto. Los mecanismos moleculares involucrados representan el objeto de innumerables investigaciones.

PROTOONCOGENES Y ONCOGENES



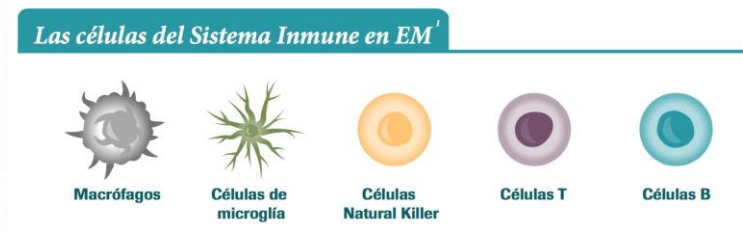
ALTERACIÓN EN LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE APOPTOSIS...



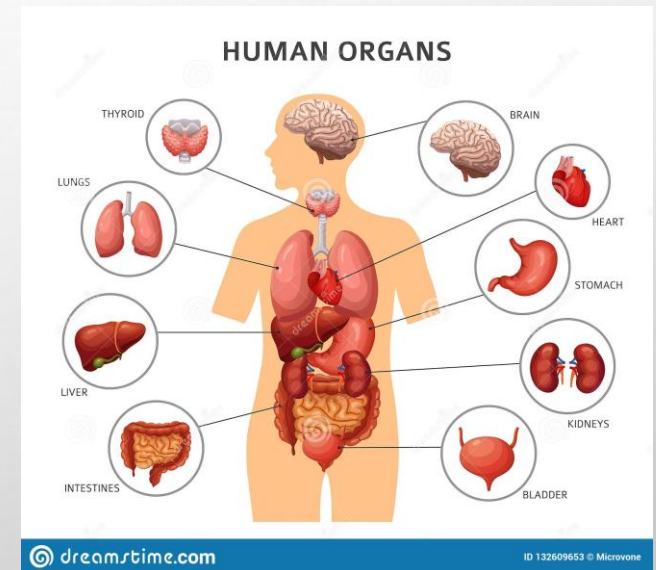
ETAPA DE PROMOCIÓN:



HUESPED



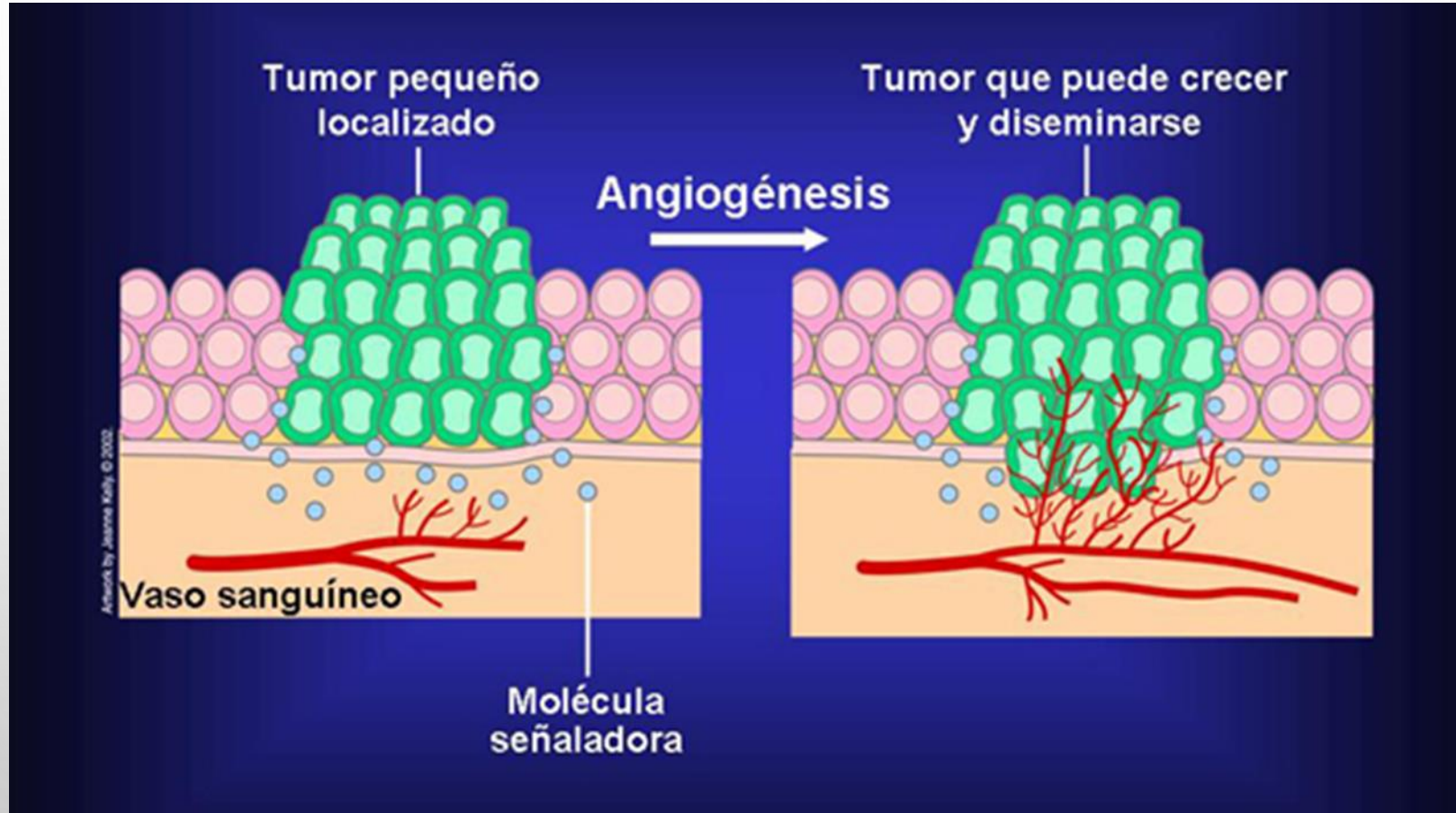
RESPUESTA INMUNITARIA



ÓRGANOS

...es el proceso por el cual la “célula iniciada” se convierte en una población de células precancerosas. Es un fenómeno lento, que puede ser reversible y que tiene alta dependencia del huésped (órgano de asentamiento, estado inmunitario, edad, enfermedades asociadas, etc, etc, etc...

ETAPA DE PROGRESIÓN:



...es el período de transformación completo, donde las células tumorales adquieren todas sus características de malignidad.

TIPOS DE CARCINÓGENOS



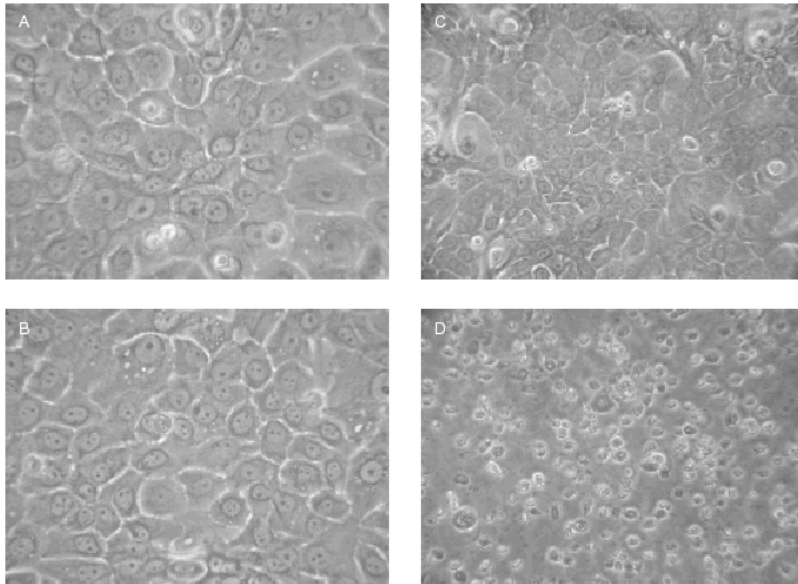
Agentes INICIADORES	... únicamente dan origen al proceso de iniciación.	Ejemplos: Metil/etil-nitrosourea, uretano.
Agentes PROMOTORES	...causan expansión clonal a partir de la célula mutada inicial.	Ejemplos: Fenobarbital, sacarina.
Agentes COMPLETOS	...tienen propiedades de agentes iniciadores y promotores. Pueden generar por ellos mismos la transformación de una célula normal en un tumor.	Ejemplos: Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), aminas aromáticas, nitrosaminas..

Carcinógenos genotóxicos:	Carcinógenos no genotóxicos
<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente son agentes iniciadores que actúa induciendo daño en el ADN o los cromosomas. • Presentan correlación entre estructura y actividad. • Son mutagénicos y activos a todas las dosis. • No tienen limitaciones de órgano ni especie. 	<ul style="list-style-type: none"> • No reaccionan con el ADN: citotóxicos, inflamatorios, hormonales. • No presentan correlación entre estructura y actividad. • Tienen un efecto unbral respecto a la dosis. • Tienen limitaciones de órgano y especie.
<p>Orgánicos: Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), aminas aromáticas, agentes alquilantes, nitrosaminas, micotoxinas.</p> <p>Inorgánicos: Cadmio, cromo, arsénico.</p>	<p>Ejemplos: TCDD, fenobarbital DDT, plaguicidas organoclorados, sacarina, BHT, BHA.</p>

EVALUACIÓN DE LA CARCINOGENICIDAD



In vitro
trasformación celular



ANTES

DESPUÉS

In vivo
inducción animal



Estudios
epidemiológicos





Links de interés:



1. Generalidades del cáncer

<https://www.youtube.com/watch?v=hle9wTnC8NM>

2. Carcinogénesis: el origen del cáncer.

<https://www.youtube.com/watch?v=C97rDC8rVUA>

3. Neoplasias: Carcinogénesis química

<https://www.youtube.com/watch?v=Shl1diKrbW4>

