

CICLO CELULAR: MECANISMOS DE REGULACIÓN

María del Carmen Lagunas Cruz*

Arturo Valle Mendiola*

Isabel Soto Cruz*

RESUMEN

El ciclo celular es un proceso en el cual una célula crece y se divide para crear una copia de sí misma, permitiendo crecer y reemplazar las células a medida que se desgastan. En los animales, el ciclo de una célula normal toma alrededor de 24 horas de principio a fin para los diferentes tipos de células, aunque algunas, como las de la piel o las tumorales, están constantemente pasando por este ciclo, mientras que otras pueden dividirse rara vez, o no hacerlo.

La secuencia de eventos que se producen cuando se estimula una célula para crecer y dividirse constituye el ciclo celular. Inicia con células en reposo (fase G₀), las cuales tienen que ser estimuladas por factores de crecimiento con el fin de entrar en el ciclo celular, lo que comienza con el primer período de crecimiento (fase G₁) en el que se prepara para un período de síntesis de ADN (fase S). Hacia el final de G₁, hay un punto de restricción (R), en que se repara el ADN en caso de estar dañado. De no ser así, sigue adelante el ciclo. Una vez que se han duplicado sus cromosomas, la célula entra a un segundo período de crecimiento (fase G₂), cuando se prepara para dividirse en dos células hijas durante el período de la mitosis (fase M). Esta fase M se divide en una serie de pasos discretos que comienzan con la profase y luego pasan a través de la metafase, anafase, telofase y, finalmente, el proceso de la citocinesis, que divide la célula en dos iguales.

Palabras Clave: Reposo, restricción, síntesis, daño, reparación.

Cell cycle: regulation mechanism

ABSTRACT

The cell cycle is a process in which a cell grows and divides to create a copy of itself, allowing the cells to grow and replace as they wear out. In animals, the cycle of a normal cell takes about 24 hours from the beginning to the end for most cell types, although some, such as skin cells, or tumor cells, are constantly undergoing this cycle, while others can divide rarely or do not divide at all.

The sequence of events that occur when a cell is stimulated to grow and divide is the cell cycle. It starts with resting cells (G₀) that have to be stimulated by growth factors to enter the cell cycle, which begins with the first period of growth (G₁) to be prepared for a period of DNA synthesis (S-phase). Towards the end of G₁, there is a restriction point (R), in which DNA should be repaired if damaged, if not the cycle goes on. Once the cell has doubled its chromosomes, the cell goes into a second period of growth (G₂), as it prepares to divide into two daughter cells during the mitosis (M phase). This phase M is separated into a series of discrete steps beginning with prophase and then pass through the metaphase, anaphase, telophase and, finally, the process of cytokinesis, then the cell divides into two equal.

Key Words: Rest, restriction, synthesis, damage, repair.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 07 DE OCTUBRE DEL 2014 Y ACEPTADO EL 13 DE NOVIEMBRE DEL 2014.

*Laboratorio de Oncología Molecular. Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer. FES Zaragoza, UNAM.
E-mail: sotocruz@unam.mx

INTRODUCCIÓN

La célula se considera la unidad básica de la vida, está rodeada por una membrana que contiene tanto lípidos como proteínas. La relación entre proteínas y lípidos varía con respecto a la identidad de la membrana.

Las proteínas de membrana catalizan reacciones químicas mediante el flujo de nutrientes y desechos; participa en la transmisión de información respecto del ambiente extracelular a varios componentes intracelulares.

La capacidad de los organismos para perpetuar su propia especie es la característica que mejor distingue a los seres vivos. El proceso de división celular desempeña varios papeles importantes en la vida de un organismo, permite a los organismos que se reproducen de forma sexual desarrollarse a partir de una sola célula, el óvulo fertilizado o cigoto. Después que un organismo crece completamente, la división celular se involucra en procesos de renovación y reparación, sustituyendo las células que mueren por uso y desgaste o por accidentes.

La reproducción de una estructura tan compleja como una célula requiere de eventos regulados. La división celular conlleva a la distribución del material genético (ADN) en dos células hijas. Una célula en condiciones normales es notable debido a la fidelidad con la que el ADN pasa de una generación de células a la siguiente. La célula puede encontrarse en dos estados claramente diferenciados: el estado de interfase y el estado de fase M. La interfase es la fase más larga del ciclo celular y comprende tres etapas; la fase G1, la fase S y la fase G2¹.

PUNTOS DE CONTROL DE LAS FASES DEL CICLO CELULAR

La regulación de la proliferación celular, crecimiento y síntesis de ADN, están controlados por la maquinaria de regulación del ciclo celular². Este proceso tiene una duración variada entre los organismos (tabla 1).

TRANSICIÓN G1/S

La fase G1 es la primera fase del ciclo celular, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN.

Células	Tiempo
<i>Escherichia coli</i>	20 minutos
Levadura	1.5-3 horas
Embrionarias de rana	30 minutos
Epitelio intestinal	12 horas
Fibroblastos de mamífero en cultivo	20 horas
Hepatocitos humanos	1 año
Algunos casos de cáncer	G1 12h, S 8h, G2 12h y M 1h

Tabla I. Duración de algunos ciclos celulares.

Comprende el periodo que transcurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN. Esta fase dura de 6 a 12 horas. Durante este tiempo la célula duplica su tamaño y masa debido a la continua síntesis de todos sus componentes, como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables de su fenotipo particular. Este es un punto importante de revisión, ya que si las células presentan DNA dañado deben ser arrestadas en esta fase para que no se sintetice DNA dañado. La carga genética en humanos es diploide^{3,4}.

La fase S (síntesis) es la segunda fase del ciclo celular; en esta se produce la replicación o síntesis del ADN, permitiendo la formación de las cromátidas hermanas. Con la duplicación del ADN, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio. Esta fase transcurre a lo largo de 10 a 12 horas y ocupa alrededor de la mitad del tiempo que dura el ciclo celular en una célula de mamífero⁴.

Los puntos de control evitan la progresión del ciclo celular en presencia del ADN dañado⁵, dando tiempo para que la reparación se produzca al mismo tiempo y se prevengan alteraciones genéticas capaces de propagarse en las generaciones posteriores. Consistentemente, los puntos de control proporcionan una barrera para el desarrollo del cáncer^{6,7,8}.

La progresión del ciclo celular es activada directamente por una serie de heterodímeros formados por las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina (CDKs). La decisión de una célula para entrar en fase S está estrechamente controlada por el complejo ciclina D/CDK4/6 y los complejos ciclina E/CDK2, seguido del complejo ciclina A/CDK2 a lo largo de la fase S⁹. En células de mamíferos, la progresión de la fase G1 a S también está regulada por la proteína de retinoblastoma (Rb), una proteína supresora de tumor que desempeña un papel fundamental en el control negativo de ciclo celular y en la progresión tumoral¹¹. La proteína Rb inhibe la expresión de los genes necesarios para la entrada en la fase S por el secuestro de los factores de transcripción de la familia E2F^{11,12}.

La ciclina D, al formar un complejo con las cinasas dependientes de ciclina CDK4 o 6, activa la acción de la cinasa cuyo sustrato principal es la proteína Rb¹³. La ciclina D1 es una proteína codificada por el gen CCND1 localizado en el cromosoma 11q13. Esta proteína actúa sobre el ciclo celular acelerando la fase G1¹⁴.

En el estado hipofosforilado, la proteína supresora de tumores Rb, está activa y lleva a cabo su función mediante la inhibición de la progresión del ciclo celular¹⁵, bloqueando a los factores de transcripción E2F1, E2F2 y E2F3a, que son esenciales para la expresión de genes que le darán continuidad al ciclo¹⁶.

En células de mamíferos, la familia E2F se compone por ocho miembros y la diversidad que se encuentra en esta familia refleja papeles distintos en la regulación transcripcional y función de las células. Los factores E2F4 al 8 actúan principalmente como

represores transcripcionales. Los miembros de la familia del factor de transcripción E2F son conocidos por su capacidad para regular la progresión del ciclo mediante la coordinación de un gran grupo de genes implicados en la regulación del paso de G1 a S (como el gen de ciclina D). La progresión de la fase G1 en células de mamíferos está mediada por las actividades del complejo ciclina D1/CDK4 o CDK6 y el complejo ciclina E/CDK2^{17,18} (figura 1). A nivel molecular, durante la progresión G1/S, el complejo ciclina E/CDK2 hiperfosforila la proteína Rb, y conduce a la disociación de E2F1 de Rb. Por lo tanto, se piensa que es crítico regular la actividad de la ciclina E para el funcionamiento normal de las células; de hecho, la alteración del complejo E2F/Ciclina E es bien conocido por estar involucrado en el desarrollo del cáncer en diversos tipos de tumor¹⁹. La fosforilación parcial de Rb por el complejo ciclina D/CDK deja en libertad a los E2F activantes, los cuales tienen la capacidad de reemplazar al complejo represor p107/E2F4 de sus promotores blanco en etapa temprana de G1²⁰. Esta acción desemboca en la activación transcripcional de la ciclina E y la fosfatasa cdc25A²¹.

La fosfatasa cdc25A remueve grupos fosfato inhibidores de CDK2 y permite así la formación del complejo ciclina E/CDK2, que culmina la inactivación de la proteína Rb²⁰.

Los E2F activantes también promueven la expresión de la ciclina A, ciclina B y proteínas de la maquinaria de replicación (cdc6 y orc1) en la misma transición G1/S. La formación del complejo ciclina A/CDK2 permite activar parte de la maquinaria para iniciar la replicación y el bloqueo de los E2F activantes, como se explica más adelante. De este modo, se inhibe la producción de proteínas que intervienen en la progresión de la etapa S, asegurando que se sintetizan solo las necesarias²².

La proteína reguladora de la progresión del ciclo celular p21 es un inhibidor de cinasas dependientes de ciclina (CDK). La proteína p21 se une e inhibe la actividad de los complejos ciclina-CDK2 o CDK1 y, por lo tanto, funciona como un regulador de la progresión del ciclo celular en la transición G1 a S. De esta manera se impide la acción fosforilante de estos sobre RB y no se expresan los genes que permiten el paso por el punto de restricción antes del límite G1/S. La expresión del gen p21 está estrechamente controlada por la proteína p53. Esta proteína media la detención del ciclo celular en fase G1, en respuesta a una variedad de estímulos de estrés^{23,24,15}.

TRANSICIÓN G2/M

La fase G2 es la segunda fase de crecimiento del ciclo celular en la que continúa la síntesis de proteínas y ARN. Al final de este periodo se observan al microscopio cambios en la estructura celular, que indican el principio de la división celular. Tiene una duración entre 3 y 4 horas; termina cuando la cromatina empieza a condensarse al inicio de la mitosis. La carga genética de humanos es haploide, ya que se ha duplicado el material genético, teniendo ahora dos cromátidas cada uno²⁵.

La fase M (mitosis). Es la división celular en la que una célula progenitora se divide en dos células idénticas. Esta fase se subdivide en profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis. En un ciclo de 24 horas, la fase M dura alrededor de 30 minutos²⁵. El punto conocido como G2/M ocurre antes de la división celular. En este punto se debe evitar el inicio de la mitosis, cuando el DNA ha sufrido algún daño previo durante G1, S o en G2; el estrés genotóxico activa a los sistemas ATM/ATR, conduciendo a la fosforilación y activación de las cinasas CHK1 y CHK2, seguido de la fosforilación de Cdc25C. La entrada a la

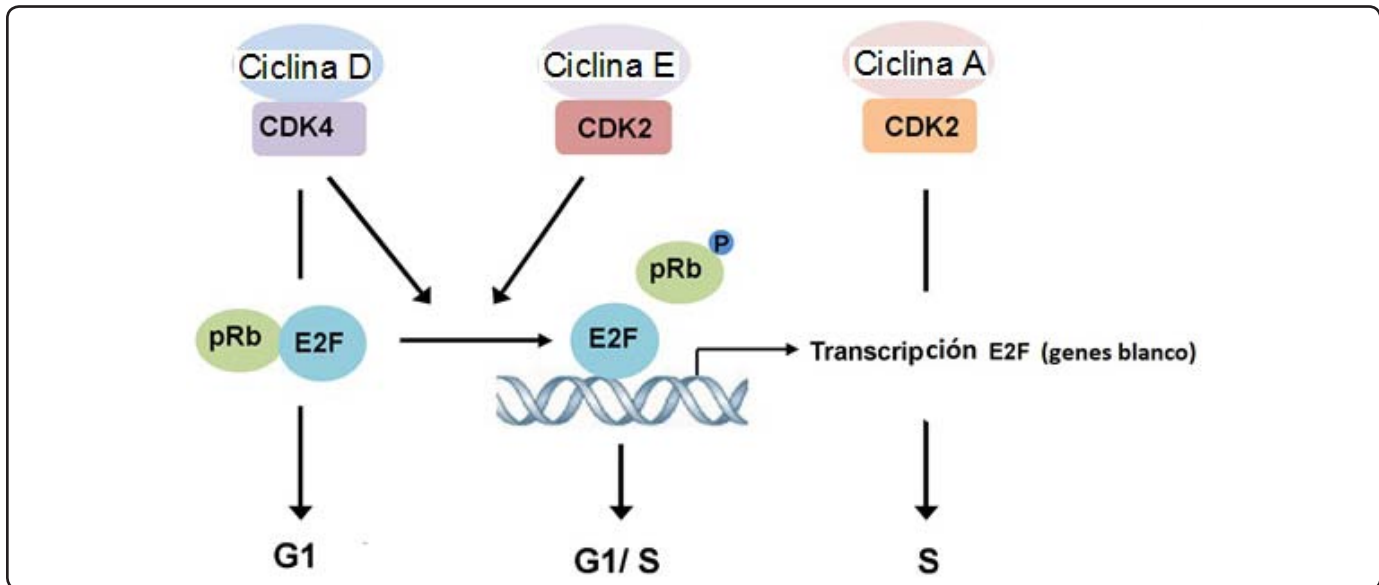


Figura 1. Genes involucrados en la transición G1/S del ciclo celular. Si se suprime el complejo ciclina D/CDK4, ciclina E/CDK2 suprime la fosforilación de Rb y la actividad transcripcional de E2F, conduciendo a la detención del ciclo celular y la inhibición del crecimiento (tomado y modificado¹⁶).

mitosis se detiene cuando la fosfatasa Cdc25c es retenida en el citoplasma por la proteína 14-3-3, que impide su acción sobre el complejo fosforilado Ciclina B/ (CDC2) CDK1.

El sistema ATM/ATR también activa el sistema de señales p53 que contribuye a mantener a las células en G2, al retener en el citoplasma mediante la proteína 14-3-3 a la cinasa CDK1 (CDC2). Por otro lado, se observa el efecto de p21, que reduce la fosforilación de RB y evita que E2F se libere para mediar la expresión de Ciclina B y CDC2. La proteína p21 también se une al complejo Ciclina B/CDC2 (CDK1) para bloquear la entrada a la mitosis. GADD45, otra proteína de la vía de p53, también se puede unir al complejo Ciclina B/CDC2 (CDK1) para inhibirlo (figura 2).

En esta fase actúa el complejo ciclina B/CDK1 o MPF (promotor de la fase M), el cual es activado por la cinasa Polo y translocado al núcleo en prometafase coincidiendo con la desintegración de la membrana nuclear.

La citocinesis es mediada por la ciclina B y es la fase en que se lleva a cabo la separación de las células hijas. Ocurre solo

después del término de la mitosis, pues ambos procesos están vinculados espacial y molecularmente de una manera altamente precisa y no menos compleja. La ciclina B, cuando no es degradada por carecer de la secuencia de reconocimiento por el complejo APC, arresta a las células en anafase y no se procede a la citocinesis, marcando el final del ciclo celular²⁷.

SISTEMAS DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

El ciclo celular es una red compleja controlada por un sistema de señalización. Este sistema de señalización celular determina las opciones que están disponibles cuando la célula sale del ciclo celular. Pueden seguir cuatro vías posibles, dando lugar a destinos diferentes: senescencia, apoptosis, diferenciación y proliferación celular.

Además, hay una serie de inhibidores de CDK (familias Cip, Kip y p16) y otras moléculas que, o bien regulan o llevan a cabo eventos río abajo del complejo ligando receptor de los factores de crecimiento, tales como las proteínas de la familia Rb, p107, p130; la familia de factores de transcripción E2F, fosfatasas reguladoras, componentes del centrosoma y el huso, así como proteínas de separación de los cromosomas. Todos

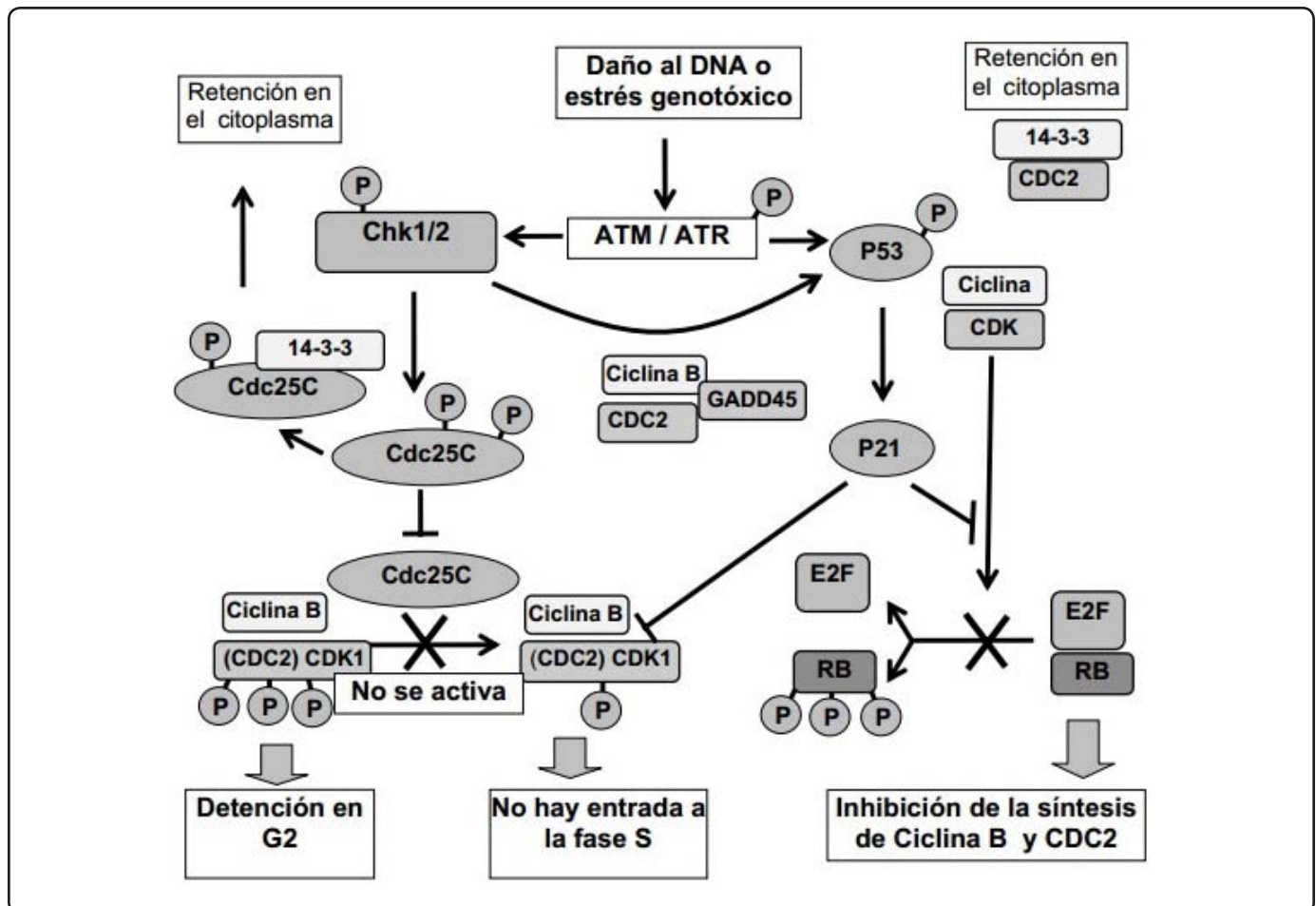


Figura 2. Eliminación de CDC25, efecto inhibitorio de P21 y factor RB unido a E2F impiden la activación del complejo Ciclina B/ CDC2 y la liberación del factor E2F para estimular la síntesis de ciclina B y CDC2 (tomado y modificado¹⁶).

estos componentes se unen para controlar la secuencia ordenada de eventos que constituye el ciclo celular.

Algunos de estos elementos de control del ciclo celular funcionan en la primera etapa de G1 y representan los blancos para las vías de señalización involucradas en la proliferación.

Generalmente, CDKs, ciclinas y los inhibidores de CDK, funcionan dentro de varias vías, incluyendo: ciclina D, el complejo p16^{INK4A}-CDK4/6, el complejo pRb/E2F, el complejo p21/WAF1, el complejo p27^{KIP1}-CDK2, p14^{ARF} y el complejo MDM2/p53².

Se sabe que CDK4, CDK2 y CDK5 se expresan conjuntamente con las ciclinas D1, D2, D3, E, A y B, durante la progresión de la fase G1, G2 y M. El complejo CiclinaD/CDK4 funciona tempranamente en respuesta a factores de crecimiento, los complejos CDK2/E y CDK2/A son esenciales para la replicación del DNA, y los complejos CDK2/A y CDK2/B son importantes para la mitosis²⁸.

El enlace íntimo entre el ciclo celular, la senescencia, la regulación de la apoptosis, el desarrollo del cáncer y las respuestas tumorales para el tratamiento del cáncer se ha convertido en un tópico importante de investigación. Una amplia investigación sobre los genes supresores de tumores, oncogenes, el ciclo celular y los genes reguladores de la apoptosis ha puesto de manifiesto cómo las vías de señalización para detección de daños en el ADN están ligadas a la proliferación, la detención del ciclo celular, senescencia y apoptosis celular²⁹.

CICLO CELULAR Y CÁNCER

Varios agentes contra el cáncer se han contemplado para mediar la fase G2/M y generar detención en las células cancerosas a través de varios mecanismos: regulación a la baja de los complejos de CDK1 y las ciclinas A/B, la inactivación de la actividad Cdc25C, y la interrupción de la polimerización de tubulina y el montaje del huso. Un ejemplo de estos agentes se probó en las células A549 de adenocarcinoma tratadas con dioscoreanona, la cual indujo detención del ciclo celular en la fase G2/M, y un porcentaje de apoptosis mediada por las proteínas Bax y Bcl-2 a por medio de la permeabilización de la membrana mitocondrial, conduciendo a la activación de la caspasa 3³⁰.

El inhibidor de Cdk, p21Cip1, es sobrerregulado en este proceso y desempeña un papel importante en la detención de células en G1 o en G2/M en respuesta al daño del ADN³¹.

Ciclina A, que puede formar un complejo con CDK1, también fosforila a proteínas de la membrana nuclear, además de estabilizar a la ciclina B.

Se ha observado que el tratamiento con radiación impide la proliferación de las células cancerígenas debido a la inducción de daño en el ADN, que puede activar los puntos de control del

ciclo celular. Las células normales poseen puntos de control G1 y G2. Sin embargo, las células cancerosas son a menudo afectadas en el punto de control G1, debido a las mutaciones o alteraciones en los reguladores clave de este punto de control. Se ha reportado que en células ductales pancreáticas normales, hay respuesta a la radiación ionizante (RI), mostrando activación de ambos puntos de control, mientras que las células de cáncer de páncreas responden a RI con arresto G2/M solamente³².

p53 Y pRb

Presidiendo el funcionamiento del ciclo celular, está el sistema de vigilancia de la proteína p53, que está constantemente comprobando el rendimiento de todos los procesos del ciclo celular y, en particular, los relacionados con la síntesis de ADN. El sistema de p53 también es sensible al estrés celular de fuentes externas tales como la radiación, que a menudo resulta en daño al ADN.

Si el daño no es demasiado grave, la detención del ciclo celular inducida por p53 se produce, mientras que se repara el daño. Sin embargo, si el daño es grave, la célula es impulsada hacia la senescencia o la apoptosis inducida por p53, ya que interacciona directamente con la endonucleasa AP y la ADN polimerasa que están implicados en la reparación por escisión. p53 también induce ciertas proteínas, como GADD45 (arresto por daño al ADN) que colaboran en la reparación del ADN. Si el daño se repara correctamente, p53 estimula la síntesis de Mdm2, activando su autodestrucción y la progresión en el ciclo celular. Si el daño no puede ser reparado, la célula puede entrar en apoptosis o en senescencia, ambos inducidos por p53. También pueden activar la proteína ataxia telangiectasia mutada (ATM), que inicia la respuesta de daño genético.

El incremento de p53 inhibe la progresión de G1 a S en células con ADN dañado. Por medio de este mecanismo se previene la acumulación de ADN dañado en las generaciones siguientes³³. Además, la detención del ciclo celular vía incremento de la proteína p53 confiere una ventaja proliferativa a las células vecinas que no tienen dañado su ADN y que presentan bajos niveles de p53. De esto se deduce que cuando la proteína p53 funciona normalmente constituye un sistema muy eficaz en la protección de la integridad del ADN del organismo³⁴.

El supresor tumoral p53 es un factor de transcripción que regula el metabolismo, las señales de estrés, la supervivencia celular, el control del ciclo celular y la estabilidad del genoma. Estudios recientes han propuesto el cáncer como una enfermedad metabólica. Esto es debido a las características aeróbicas o anaeróbicas durante el desarrollo del tumor³⁵.

Por otro lado, la trascendencia de las funciones de la proteína pRb (localizado en el cromosoma 9p21) y de su vía reguladora, radica en que es diana molecular crítica en la progresión maligna³⁶.

El producto del gen retinoblastoma (pRb) en su estado hipofosforilado se une al factor de transcripción E2F. Cuando

se fosforila, el pRb libera a E2F, lo cual lleva a la transcripción de genes críticos para la progresión de células de la fase G1 a la fase S del ciclo celular³⁷.

La alteración en la función de Rb se puede deber a una mutación del gen p16. El gen p16 se encuentra relacionado con el ciclo celular. Su función es la inhibición de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6, lo cual evita la fosforilación de la pRb e impide la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S. Las alteraciones del gen p16 pueden dar lugar a la falta de proteínas, o a proteínas no funcionales, perdiendo la célula este importante mecanismo de control del ciclo celular.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADAS EN LA REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

El proceso de regulación del ciclo celular desempeña un papel crítico en la oncogénesis y en el desarrollo de la resistencia terapéutica.

En las células de los mamíferos el proceso de regulación del ciclo celular desempeña un papel crítico en la oncogénesis y en el desarrollo de la resistencia terapéutica².

Aunque la estimulación constitutiva de la proliferación celular, a través de factores de crecimiento normales es necesaria para el desarrollo tumoral, es insuficiente para causar transformación oncogénica de células normales, ya que se requiere de la interacción de varios factores para desarrollar un tumor³⁷.

Otro paso importante relacionado en la tumorigénesis es la pérdida de señales anticrecimiento que mantienen las células progresando a través del ciclo celular.

Las vías de señalización involucradas en proliferación son sistemas altamente dinámicos, con elementos positivos y negativos. Muchos de los elementos positivos son proto-oncogenes, que a menudo están mutados para convertirse en genes activos constitutivamente originando los oncogenes encontrados en muchas células tumorales. Los elementos negativos están constituidos por los supresores de tumores, que son inactivados en muchas células tumorales. También hay vías de señalización antiproliferativas, que evitan que las células entren en el ciclo celular. Un ejemplo importante es la vía de señalización Smad controlada por el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), que no solo impide que las células entren en el ciclo celular, sino que también impulsa a que las células se diferencien.

La célula presenta receptores de superficie para factores de crecimiento cuyo blanco principal son las ciclinas. Existen diferentes vías de señalización involucradas en proliferación que conducen a las células mediante la activación de los primeros eventos en G1. Entre estas vías de señalización se encuentra la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la vía JAK-STAT, mTOR, Wnt, entre otras^{38,39}.

La vía de señalización de Wnt actúa a través de β -catenina para aumentar el nivel del factor de transcripción Myc. El factor Myc aumenta la transcripción de la ciclina D, que es un componente inicial de la maquinaria de señalización del ciclo celular³⁸.

La vía de señalización de MAPK se activa en respuesta a citocinas proinflamatorias y distintos tipos de estrés, como la radiación y los choques térmico y osmótico. Por lo general, dichos estímulos son recogidos por las cinasas MKK3/6 que fosforilan a p38 en residuos de Thr y Tyr activándola. La activación de esta vía conduce a la inhibición de la proliferación celular. Por ejemplo, la activación de p38 en G1 inhibe la expresión de la ciclina D1, lo cual impide la transición a S. En la transición de G2 a M, la activación de p38 MAPK por daño en el ADN conduce a la degradación de Cdc25C, lo cual impide la transición a M por falta de activación del complejo ciclina B1/Cdk1. Por lo tanto, p38 MAPK actúa como una proteína reguladora que impide la proliferación celular en respuesta al daño celular⁴⁰. El blanco de la cinasa de rapamicina en mamíferos (mTOR) juega un papel en respuesta a señales celulares. Es un regulador clave de la proliferación celular y se sabe que muchos activadores río arriba y efectores río abajo de mTOR están desregulados en varios tipos de cánceres. Dado que la vía de señalización mTOR se activa comúnmente en cánceres humanos, muchos investigadores están desarrollando activamente inhibidores que se dirigen a los componentes clave en la vía³⁹.

Se ha reportado que la fosforilación de transductores de señal y activadores de la transcripción 3 (STAT3) es importante en la inducción de la detención del ciclo celular en G1 a través de la supresión de la expresión de p21 y la degradación de la ciclina D1⁴¹. Estos hallazgos sugieren que la vía de JAK/STAT juega un papel crucial en la regulación del ciclo celular de macrófagos murinos, algunos tipos celulares de cáncer, entre otros⁴¹.

Cuando las células envejecen inician una etapa de senescencia que posteriormente la llevará a muerte. En caso de que la célula sufra daño al ADN, se inicia el proceso de apoptosis.

SENESCENCIA

La senescencia celular es un estado de detención replicativa permanente que permite que las células permanezcan viables y metabólicamente activas, pero resistente a los estímulos apoptóticos y mitogénicos. Marcadores validados específicos pueden identificar las células senescentes, incluyendo la actividad asociada a la senescencia: S- β -galactosidasa asociada a senescencia, alteraciones de la cromatina, cambios en la morfología celular, p16 activada (estabiliza a p53) y p53 (que puede activar a ATM, que inicia la respuesta de daño genético) y la detención del ciclo celular permanente. La senescencia es una consecuencia natural de la replicación del ADN de los telómeros asociada a la erosión, pero también puede ser inducida por los acontecimientos de manera prematura telómero-independientes, tales como falta de reparación de rompimiento del ADN de doble cadena. Diversas publicaciones se han enfocado en las vías moleculares involucradas con la aparición de la senescencia,

centrándose en los cambios de la organización de la cromatina que están asociados con la senescencia celular, en particular la formación de heterocromatina asociada a la senescencia. Es importante entender los procesos normales y prematuros de envejecimiento humano asociados con la pérdida de la función de órganos y tejidos en el ser humano⁴². Además, la senescencia celular es un programa de salvaguarda que limita la competencia proliferativa de las células en los organismos vivos. La homeostasis tisular requiere un equilibrio cuidadosamente orquestado entre la proliferación, la senescencia y la muerte celular⁴².

Tras la generación de un daño en el ADN, las células activan una cascada de eventos conocidos como respuesta al daño del ADN (RDA) para coordinar, por un lado, la reparación del daño y, por otro lado, la detención transitoria de la progresión del ciclo celular hasta que el daño se ha eliminado en su totalidad. Si el daño del ADN permanece sin reparar, las células entran en un estado permanente de senescencia celular, asociada con una RDA persistentemente activa. La activación RDA se ha observado en respuesta a diferentes estímulos que inducen senescencia; estos incluyen agentes genotóxicos, el acortamiento o la disfunción de los telómeros y la activación de oncogenes²⁹.

APOPTOSIS

La apoptosis elimina las células con DNA dañado, tejidos infectados, regula ciertas células del sistema inmunitario (los linfocitos B y linfocitos T) para evitar un autoataque, es parte integral del desarrollo de los tejidos, regula la cantidad de células que componen un órgano o tejido, mantiene la homeostasis mediante la actividad coordinada de los productos de genes que regulan la muerte celular. Existen proteínas complejas que involucran “sensores” que detectan el daño al ADN y transmiten señales a las proteínas “transductoras”, que, a su vez, transmiten las señales a numerosas proteínas “efectoras” implicadas en las vías celulares específicas, incluidos los mecanismos de reparación del ADN, los puntos de control del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis. La familia de proteínas Bcl-2 se encuentra entre los más importantes reguladores de la apoptosis y lleva a cabo las funciones vitales para decidir si una célula vive o muere, incluso después de la quimioterapia y la radiación. Además, varios estudios han revelado ahora que los miembros de la familia Bcl-2 también interfieren con el ciclo celular, reparación o recombinación del ADN y con la senescencia celular, efectos que son distintos a su función en la apoptosis⁴³.

PAPEL DE LOS MIARN EN LA REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

Los micro ARN (miARN) son ARN pequeños no codificantes de aproximadamente 20 nucleótidos de longitud que regulan la expresión de genes codificadores de proteínas a través de mecanismos vinculantes complementarios. La última década ha visto un aumento exponencial de las publicaciones sobre miRNAs, que van desde todos los aspectos de la biología básica del cáncer hasta exploraciones diagnósticas y terapéuticas. Se han publicado resultados de la participación de miRNA en la inestabilidad genómica, un tema interesante pero muy desatendido hasta la fecha. Se discuten los posibles mecanismos

por los que los miRNAs inducen inestabilidad genómica, considerados como uno de los motores más importantes de la iniciación y progresión del cáncer, aunque su mecanismo preciso ha sido difícil de comprender. Se han clasificado mecanismos de inestabilidad genómica en defectos en la regulación del ciclo celular, la respuesta al daño del ADN y la separación mitótica⁴⁴. La biogénesis de los miRNA comprende la transcripción, procesamiento/maduración y degradación. Dependiendo de su localización genómica, los miRNAs se transcriben de manera diferente: los miRNAs intergénicos contienen su propio promotor y unidades reguladoras, mientras que los mRNAs intrónicos son cotranscritos junto con su gene huésped a partir de un promotor común⁴⁵.

Los miRNAs son exportados del núcleo al citoplasma por la exportina 5/Ran-GTP y son cortadas por Dicer/TRBP para producir un dúplex de alrededor de 20-25pb. Solo una de las hebras (la antisentido) se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC/Argonauta 1-4), el cual se une al 3'UTR del gene blanco e inhibe su expresión, mientras que la otra hebra normalmente es degradada⁴⁵. Por ejemplo, una familia de miRNAs, la cual incluye a miR-34a-c, es inducida por daño al ADN y estrés oncogénico de manera dependiente de p53. La expresión ectópica del miR-34a induce apoptosis o arresto del ciclo celular en G1. Muchas de las proteínas blanco de miR-34a están involucradas en la progresión del ciclo celular, apoptosis y reparación del daño al ADN⁴⁶. Entre los blancos de esta familia se encuentra MYC, E2F3 y CDK6⁴⁷.

Otro ejemplo de miRNAs regulados por p53 son el miR-192 y miR-215, ambos son regulados para inducir una alta expresión por el estrés genotóxico. La expresión ectópica de estos miRNAs induce arresto del ciclo celular, ya que sus blancos son proteínas que regulan los puntos de control de G1/S y G2/M⁴⁸.

Los miRNAs son reguladores clave de diferentes procesos celulares, por lo que se han buscado alteraciones en el microRNAoma en diferentes enfermedades, incluido el cáncer. Se han encontrado patrones alterados de miRNAs en células tumorales vs células normales en diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, el linfoma de Burkitt⁴⁹, cáncer de mama⁵⁰, cáncer de pulmón⁵¹, entre muchos otros. Estudios detallados han revelado que más de la mitad de los genes de miRNAs están localizados en sitios del genoma humano asociado con amplificación, deleción o translocación en cáncer, lo cual sugiere una relación directa entre expresión anormal de miRNAs y la patogénesis del cáncer⁵².

Los miRNAs involucrados en cáncer pueden ser pro o antitumorigénicos. Estos últimos, también conocidos como miRNAs supresores de tumores actúan como inhibidores de la proliferación celular y estimuladores de la apoptosis. Por el contrario, el grupo de miRNAs que actúan en sentido opuesto, estimulando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis se conocen como miRNAs oncogénicos (tabla 2).

miRNAs	Blanco	Tipo de cáncer
miRNAs supresores de tumores (eliminados o regulados a la baja en cáncer)		
miR-15A	Bcl-2	Leucemia linfocítica crónica de células B
miR-16-1	Bcl2	Adenomas, leucemias, linfomas
let-7	RAS	Pulmón
mir-143	Erk5	Mama, colon y pulmón
miR-127	Bcl-6	Vejiga, colon y próstata
miRNAs oncogénicos (regulados a la alta en cáncer)		
Grupo de miR17-92	E2F1, PTEN, TGFBR2	Linfomas, mama, colon, pulmón, páncreas y próstata
mir-21	PTEN	Mama, colon, glioblastoma, hígado, pulmón, páncreas, próstata y estómago
miR-372, 373	LATS2	Cáncer de células germinales testiculares
mir-106a	Rb1	Colon, hígado, pulmón, páncreas y próstata

Tabla 2. Algunos miRNAs supresores de tumores y oncogénicos (modificada⁵²).

Abreviaciones: Bcl-2, B-cell lymphoma 2; Ras, Rat sarcoma; Erk, extracelular signal-regulated kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog; TGFBR2, Transforming growth factor beta receptor 2; LATS2, Large tumor supresor kinase 2; Rb1, retinoblastoma 1.

La sobreexpresión de miRNAs oncogénicos regula negativamente genes supresores de tumores, incluyendo a RB1, LATS2 (inhibidor de CDK2), E-caderina (involucrada en la adhesión celular), PTEN (fosfatasa dual que inhibe la vía de PI3K, la cual promueve la sobrevivencia y crecimiento celular)⁵².

CONCLUSIONES

El ciclo celular es un proceso altamente complejo que requiere de una alta precisión en los puntos de control, para evitar duplicaciones innecesarias del ADN, así como impedir que una célula que presente un daño en el ADN continúe duplicándose, ya que esto puede conducir a una transformación maligna.

Es importante conocer los puntos de restricción de cada fase del ciclo celular, ya que de este modo podemos dilucidar su importancia y usarlos como posibles blancos en el uso y desarrollo de fármacos dirigidos contra células tumorales y poder minimizar el efecto sobre células normales.

El campo de investigación de ciclo celular es amplio, y se interrelaciona con otros fenómenos biológicos como la senescencia y la apoptosis, aunque esta relación es difusa en el caso de senescencia, por lo que se requiere ahondar más en esta relación.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el apoyo al Proyecto PAPIIT IN 221512, proporcionado por la Dirección General de Asuntos

del Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

BIBLIOGRAFÍA

- Coudreuse D and Nurse P. Driving the cell cycle with a minimal CDK control network. *Nature*. 2010; 468 (23):1074-1080.
- Young TK and Min Z. Aberrant Cell Cycle Regulation in Cervical Carcinoma *Yonsei Medical Journal*. 2005; 46(5):597-613.
- Sherr CJ.. GI Phase Progression: Cycling on Cue. *Cell*. 1994; 79(4):551-555.
- Suárez N, Gil CG, Marco AM, Ortega A, Trinidad P. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2007; Pp. 247.
- Zhou BB and Elledge SJ. . The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature*. 2000; 408(6811):433-439.
- Kastan MB1, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*. 2004; 432(7015):316-323.
- Sperka T1, Wang J, Rudolph KL. DNA damage checkpoints in stem cells, ageing and cancer. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2012; 13(9):579-90.
- Klermund, Bender K, Luke B. High Nutrient Levels and TORC1 Activity Reduce Cell Viability following Prolonged Telomere Dysfunction and Cell Cycle Arrest. *Cell reports*. 2014; 9(1):324-35. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.053.
- Duronio RJ and Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013; 5(3):a008904. doi: 10.1101/cshperspect.a008904.
- Giacinti C and Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene*. 2006; 25(38):5220-5227.

VERTIENTES

11. Neganova and Lako M. G1 to S phase cell cycle transition in somatic and embryonic stem cells. *Journal of anatomy*. 2008; 213(1):30-44. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00931.x.
12. Frolov MV and Dyson NJ. Molecular mechanisms of E2F-dependent activation and pRB-mediated repression. *Journal of cell science*. 2004; 117(Pt 11):2173-2181.
13. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A and Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nature review in cancer*. 2011;11(8): 558-572.
14. Schulz GM, Machado DC, Jeckel, Schenk MV. Cyclin D1 expression and cervical metastases in squamous cell carcinoma of the mouth. *Revista Bras otorinolaringol*. 2007; 73(1):93-100.
15. Miettinen HE, Paunu N, Rantala I, Kalimo H, Paljärvi L, Helin H, Haapasalo H. Cell cycle regulators (p21, p53, pRb) in oligodendrocytic tumors: a study by novel tumor microarray technique. 2001; 55(1):29-37.
16. Wu J, Lv Q, He J, Zhang H, Mei X, Cui K, Huang N, Xie W, Xu N, Zhang Y. MicroRNA-188 suppresses G1/S transition by targeting multiple cyclin/CDK complexes. *Cell Communication and Signaling*. 2014; 12(1):66.
17. Cho HJ and Park JH. Kaempferol Induces Cell Cycle Arrest in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *Journal of cancer prevention*. 2013; 18(3):257-263.
18. Lu X1, Jung Ji, Cho HJ, Lim DY, Lee HS, Chun HS, Kwon DY, Park JH. Fisetin inhibits the activities of cyclin-dependent kinases leading to cell cycle arrest in HT-29 human colon cancer cells. *The Journal of nutrition*. 2005; 135(12):2884-90.
19. Cao Z, Li X, Li J, Luo W, Huang C, Chen J. X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) lacking RING domain localizes to the nuclear and promotes cancer cell anchorage-independent growth by targeting the E2F1/Cyclin E axis. *Oncotarget*. 2014; 5(16):7126-137.
20. Little and Stewart CJS. Cyclin D1 immunoreactivity in normal endocervix and diagnostic value in reactive and neoplastic endocervical lesions. 2010; 23(4): 611-618.
21. Zentella DA, López MR, Gómez GE, Paredes GRE y Ibarra SMJ. El ciclo celular y su regulación: La interacción entre las proteínas cinasas CDKs y la familia de las ciclinas. *Revista de Educación Bioquímica*. 1996; 15(1): 4-12.
22. Besson A, Dowdy SF, and Roberts JM. CDK Inhibitors: Cell Cycle Regulators and Beyond. 2008;14(2): 159-169.
23. Lee M, Song BJ and Kwon Y. Ethanol Mediates Cell Cycle Arrest and Apoptosis in SK-N-SH Neuroblastoma Cells. *Journal of cancer prevention*. 2014; 19(1):39-46.
24. Casini T and Pelicci PG. A function of p21 during promyelocytic leukemia cell differentiation independent of CDK inhibition and cell cycle arrest. *Oncogene*. 1999;18 (21):3235-3243.
25. Campbell Neil A, Urry L, Jane B Reece. *Biología*. Madrid. Médica Panamericana, 7ma edición. 2010. Pp 221.
26. http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/cs_basica/bioquimica_dr_rocha/O-CAPITULO_14-vinc-segunda-edicion.pdf consultado noviembre 2014.
27. Quezada RMA. El ciclo celular, sus alteraciones en cáncer y como es regulado en células troncales embrionarias. *Contactos*. 2007; 65:5-12.
28. Peralta-Zaragoza O, Bahena-Román M, Díaz-Benítez CE, Madrid-Marina V. Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: perspectivas terapéuticas. *Salud Pública México* 1997; 39(5):451-462.
29. Fumagalli M, Rossiello F, Mondello C, d'Adda di Fagagna F. Stable Cellular Senescence Is Associated with Persistent DDR Activation. *Plus one*. 9(10):| e110969. doi: 10.1371/journal.pone.0110969. eCollection 2014.
30. Hansakul P, Aree K, Tanochit S, Itharat A. Growth arrest and apoptosis via caspase activation of dioscoreanone in human non-small-cell lung cancer A549 cells. *BioMed Central complementary and alternative medicine Complementary and alternative medicine*. 2014; 14(1):413.
31. Tang D1, Wu D, Hirao A, Lahti JM, Liu L, Mazza B, Kidd VJ, Mak TW and Ingram AJ. ERK activation mediates cell cycle arrest and apoptosis after DNA damage independently of p53. *J Biol Chem*. 2002; 277(15):12710-12717.
32. Yan Y1, Hein AL1, Etekp0A2, Burchett KM2, Lin C1, Enke CA1, Batra SK3, Cowan KH2, Ouellette MM4. Inhibition of RAC1 GTPase sensitizes pancreatic cancer cells to g-irradiation. *Oncotarget*. 2014; [Epub ahead of print].
33. Spurgers KB, Gold DL, Coombes KR, Bohnenstiehl NL, Mullins B, Meyn RE, Logothetis CJ, McDonnell TJ. Identification of cell cycle regulatory genes as principal targets of p53-mediated transcriptional repression. *The Journal of biological chemistry*. 2006; 281(35):25134-25142.
34. Otsuka and Ochiya. Genetic Networks Lead and Follow Tumor Development: MicroRNA Regulation of Cell Cycle and Apoptosis in the p53 Pathways. *BioMed research international*. 2014; 2014:749724 doi: 10.1155/2014/749724.
35. Gonfloni S, Iannizzotto V, Maiani E, Bellusci G, Ciccone S and Diederich M.. P53 and Sirt1: Routes of metabolism and genome stability. *Biochemical pharmacology*. 2014; S0006-2952(14)00524-3. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.034. [Epub ahead of print].
36. Bergot AS, Ford N, Leggatt GR, Wells JW, Frazer IH and Grimbaldeston MA. HPV16-E7 Expression in Squamous Epithelium Creates a Local Immune Suppressive Environment via CCL2- and CCL5- Mediated Recruitment of Mast Cells. *Plos one*. 2014; 10(10):e1004466.
37. Hanahan D and Weinberg A R. The Hallmarks of Cancer. *Cell*; 2000;100: 57-70.
38. Koay MHE, Crook M and Stewart CJR. Cyclin D1, E-cadherin and beta-catenin expression in FIGO Stage IA cervical squamous carcinoma: diagnostic value and evidence for epithelial–mesenchymal transition. *Histopathology*. 2012; 61(6): 1125–1133.
39. Tan HK1, Moad AI, Tan ML. The mTOR Signalling Pathway in Cancer and the Potential mTOR Inhibitory Activities of Natural Phytochemicals. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*. 2014; 15(16):6463-6475.

40. Ledoa B, Covadonga M, Sánchez CC, de la Peña G, Blanco S, Linder JF, Gómez CD and Lasunción MA. Papel de p38 MAPK en los efectos de la inhibición de la biosíntesis de colesterol en la progresión del ciclo celular en la línea promielocítica humana HL-60. 2008; 20(5): doi: 10.1016/S0214-9168(08)75906-0.
41. Okinaga T, Ariyoshi W, Akifusa S and Nishihara T. Essential role of JAK/STAT pathway in the induction of cell cycle arrest in macrophages infected with periodontopathic bacterium *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Medical microbiology and immunology*. 2013; 202(2):167-174.
42. Klement K and Goodarzi AA. DNA double strand break responses and chromatin alterations within the aging cell. *Experimental cell research*. 2014; S0014-4827(14)00382-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.09.003. [Epub ahead of print].
43. Schmitt E, Paquet C, Beauchemin M, and Bertrand. DNA-damage response network at the crossroads of cell-cycle checkpoints, cellular senescence and apoptosis. *Journal of Zhejiang University. Science*. 2007; 8(6):377-97.
44. Vincent K, Pichler M, Lee GW, Ling H. MicroRNAs, Genomic Instability and Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(8):14475-14491.
45. Hu H and Gatti RA. MicroRNAs: new players in the DNA damage response. *Journal of molecular cell biology*. 2010; 3(3):151-158.
46. Kato M, Paranjape T, Müller RU, Nallur S, Gillespie E, Keane K, Esquela-Kerscher A, Weidhaas JB, Slack FJ. The mir-34 microRNA is required for the DNA damage response in vivo in *C. Elegans* and in vitro in human breast cancer cells. 2009; 28(25): 2419-2424.
47. Zhang H, Li Y, Lai M. The microRNA network and tumor metastasis. *Oncogene*. 2010; 29(7): 937-948.
48. Georges SA, Biery MC, Kim SY, Schelter JM, Guo J, Chang AN, Jackson AL, Carleton MO, Linsley PS, Cleary MA, Chau BN. Coordinated regulation of cell cycle transcripts by p53-Inducible microRNAs, miR-192 and miR-215. *Cancer Research* 2008; 68(24): 10105-10112.
49. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2004; 39(2): 167-169.
50. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*. 2005; 65; (16): 7065-7070.
51. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka J, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer cell*. 2006; 9(3): 189-198.
52. Bagnyukova TV, Pogribny IP, Chekhun VF. MicroRNAs in normal and cancer cells: a new class of gene expression regulators. *Experimental Oncology*. 2006; 28(4): 263-269.