

**BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER**

Las células proliferan se diferencian y mueren → desarrollo y mantenimiento de tejidos y órganos  
 Proceso controlado por complejo mecanismo → señales intracelulares y extracelulares  
 Estricta regulación del proceso  
 Célula que pierde la capacidad de control → prolifera en forma indiscriminada → tumor o neoplasia  
 Competencia con las células normales por nutrientes y espacio → daño en el órgano

Células tumorales : sobrepasar los límites del tejido  
 invadir y dañar otros tejidos y órganos  
 penetrar en el torrente sanguíneo y colonizar regiones distantes  
**TUMORES MALIGNOS**

Anomalías proteicas → cambios en la secuencia nucleotídica → enfermedad genética

Se pueden reconocer 200 tipos de cánceres :  
**carcinomas** (endodermo o ectodermo) y **sarcomas** (mesodermo)

**Conductas de células cancerosas:**

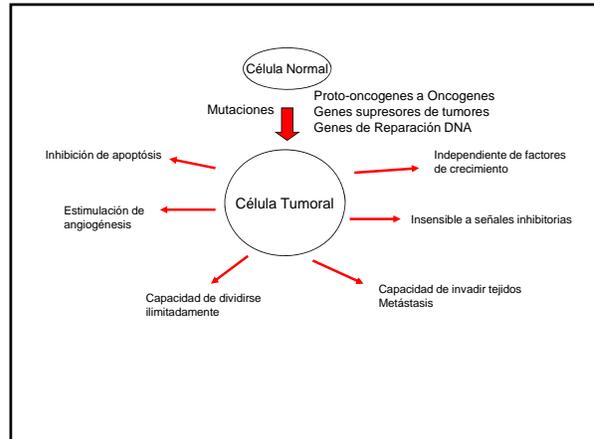
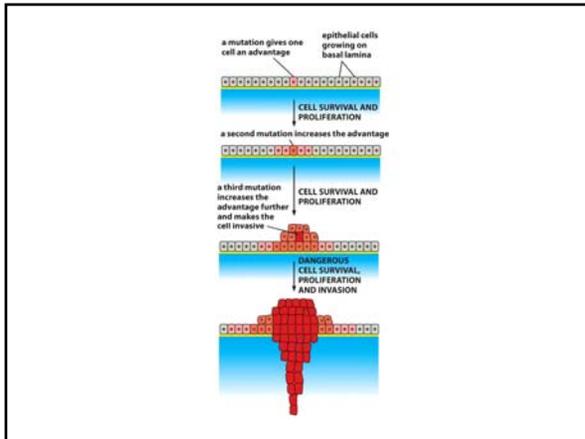
- >Dependen menos de las señales extracelulares para crecer, sobrevivir y dividirse
- >Tienen menos probabilidades de autodestruirse por apoptosis (células hijas anormales)
- >Pueden proliferar de manera ilimitada (pueden reactivar la producción de telomerasa)
- >Son genéticamente inestables (tasa de mutaciones mayor que células normales)
- >Son anormalmente invasoras (puede deberse a que carecen de moléculas de adhesión celular específicas)
- >Pueden sobrevivir y proliferar en tejidos extraños (metástasis)

The diagrams show: 1) A primary tumor site with cells invading surrounding tissue and entering the bloodstream to form secondary tumors. 2) A cross-section of a tumor showing its internal structure. 3) Microscopic images of cancer cells, including normal cells, cancer cells, and metastatic cells.

The graph shows that the annual incidence of cancer increases significantly with age for all listed sites, with Prostate and Skin showing the highest incidence rates in older populations.

El desarrollo del cáncer requiere de varias mutaciones, mayor incremento a edad avanzada. Mutaciones somáticas  
 La mayoría de los cánceres se originan en células proliferativas  
 Promoción  
 Progresión  
 Se necesitan 4 a 5 cambios en genes que participan en el control de la proliferación y diferenciación celular

Primeras mutaciones → las células crecen más rápidamente o viven más tiempo  
 Clon tumoral va acumulando mutaciones: exposición continua a agentes mutagénicos  
 defecto en los mecanismos de reparación del DNA  
 Mutaciones en células somáticas → Clon tumoral (90-95%, esporádicos)  
 Mutaciones en células germinales → Predisposición hereditaria a padecer cáncer (5-10%)



DNA damage

DNA damage

Genetic stability

Defective response DNA repair

Genetic instability

Cancer secondary disease

Genetic instability

(A)

(B)

Xeroderma pigmentosum  
Mutación que hace deficiente la reparación NER de dímeros de timina

Mutaciones

Puntuales (DNA)

- Cambios de bases
- Adición o deleción de bases

Cromosómicas:

- Estructurales
- Numéricas

(a) Deletions

Interstitial Terminal

(b) Duplications

Tandem Inverted

Translocaciones

(c) Inversions

Paracentric Pericentric

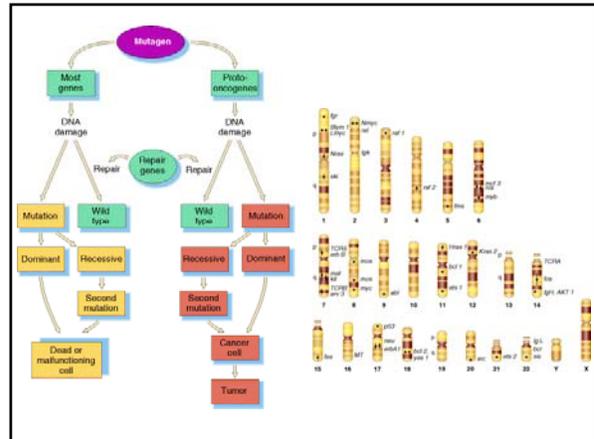
### Oncogenes

Genes virales que producen tumores en animales  
 Primero: virus de sarcoma de Rous(1911), sarcomas en pollos

Algunos virus pueden llevar oncogenes (v) v-sis a partir de mutaciones de protooncogenes celulares (c) c-sis

La mayor parte de estos genes participan en la regulación de la proliferación y diferenciación celular

<b>VIRUS DNA</b>	
Papovavirus	Tumores cutáneos benignos
Papiloma virus	Carcinoma de cuello uterino
Hepadnavirus	
Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
Herpesvirus	
Virus de Epstein Bar	Carcinoma nasofaríngeo
Herpes simple	Carcinoma de Burkitt
	Carcinoma de cuello uterino
<b>VIRUS RNA</b>	
Retrovirus	
HTLV1	Leucemia, linfoma T
VIH	Sarcoma de Kaposi



### Protooncogenes

FACTORES DE CRECIMIENTO → RECEPTORES DE MEMBRANA → ACTIVACIÓN DE QUINASAS → ACTIVACIÓN DE GENES REGULADORES → RESPUESTA TEMPRANA

Respuesta temprana: *myc, fos, jun*  
 Respuesta tardía: *cdk, ciclinas*

RESPUESTA TARDÍA

FACTORES DE CRECIMIENTO: EGF, NGF  
 RECEPTORES FACTORES DE CRECIMIENTO: *c-erbB, c-mos*  
 GTP-BINDING PROTEIN: *c-ras*  
 TIROSINA-QUINASA ASOCIADA A MEMBRANA: *c-src*  
 TIROSINA-QUINASA CITOPLASMÁTICA: *c-fos*  
 RECEPTORES PARA HORMONAS ESTEROIDALES: *c-erbA*  
 SERINA/TREONINA QUINASA: *c-mos*  
 PROTEÍNAS NUCLEARES: *c-myc, c-mos, c-jun*

