



Salud Pública de México

ISSN: 0036-3634

spm@insp.mx

Instituto Nacional de Salud Pública
México

Martín de Civetta, María Teresa; Civett, Julio Domingo

Carcinogénesis

Salud Pública de México, vol. 53, núm. 5, septiembre-octubre, 2011, pp. 405-414

Instituto Nacional de Salud Pública

Cuernavaca, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10621373006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Carcinogénesis

María Teresa Martín de Civetta, MC,⁽¹⁾ Julio Domingo Civetta, MC.⁽¹⁾

Martín de Civetta MT, Civetta JD.
Carcinogénesis.
Salud Pública Mex 2011;53:405-414.

Martín de Civetta MT, Civetta JD.
Carcinogenesis.
Salud Pública Mex 2011;53:405-414.

Resumen

La división celular es controlada por una serie de sistemas que tienen efectos estimulantes o inhibitorios. El cáncer es de origen monoclonal, y para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica deben ocurrir mutaciones genéticas en la misma. Dichas mutaciones genéticas ocasionan la modificación de los productos que en condiciones normales codificaría el gen y, finalmente, a un cáncer. El cáncer resultante puede ser hereditario (por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales) o esporádico (por la acción de agentes mutágenos ambientales). A su vez, los mecanismos que pueden conducir a alteraciones en los genes pueden ser genéticos o epigenéticos; los primeros se presentan ante alteraciones estructurales del genoma y los restantes, epigenéticos, por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de las mismas. La carcinogénesis consta de tres etapas: iniciación, promoción y progresión. La última de estas etapas, progresión, es exclusiva de la transformación maligna e implica la capacidad de invadir tejidos vecinos o a distancia. Para que se lleve a cabo el proceso metastásico, se requiere de una serie de mecanismos: angiogénesis, degradación de matrices, migración celular, evasión de la respuesta inmune del hospedero y colonización metastásica. Este artículo representa una revisión parcial de la bibliografía actualizada de los conceptos relacionados a la carcinogénesis y la información mínima necesaria para lograr un entendimiento de este complejo proceso.

Palabras clave: neoplasia; carcinogénesis; mutación; metástasis

Abstract

Cell division is controlled by stimulatory and inhibitory systems. The origin of cancer is monoclonal, and in order that a normal cell switches its phenotype and becomes a neoplastic cell, genetic mutations must occur on it. These genetic mutations modify the products that in normal conditions the gene would codify and, finally, cause cancer. Cancer may be hereditary (due to mutations in one or both of germinal cells alleles) or sporadic (due to action of environmental mutagenic agents). The mechanisms that may cause alterations on genes may be genetic or epigenetic. Genetic mechanisms occur when structural alterations of genome are present and the epigenetic processes occur due to enzymatic alterations or alterations on its substrates. Carcinogenesis has three stages: initiation, promotion and progression. The last of these stages, progression, is exclusive of malignant transformation and implies the capacity to invade surrounding or distant tissues. For metastasis to take place, many mechanisms are required: angiogenesis, matrix degradation, cell migration, evasion of host immune response and metastatic colonization. This article presents a partial review of current bibliography about concepts related to carcinogenesis and conveys the minimum necessary information to achieve an understanding of this complex process.

Key words: neoplasm; carcinogenesis; mutation; metastasis

(1) Departamento de Oncología, Hospital Dr JR Vidal. Corrientes, Argentina.

Fecha de aceptación: 27 de septiembre de 2011

Autor de correspondencia: Dra. María Teresa Martín de Civetta. Rivadavia 1150 (3400) Corrientes, Argentina.
Correo electrónico: mtmcivetta@yahoo.com

Cien billones de células componen nuestro organismo, diferenciadas para cumplir funciones específicas y a excepción de las células nerviosas, deben reproducirse para reemplazar a las células, que llegadas a su madurez o diferenciación, deben morir.¹⁻³

Dichas células completan aproximadamente cincuenta divisiones y más adelante veremos cuáles son los mecanismos que imponen esta limitación.

La división celular está controlada por dos sistemas: uno estimulatorio y otro inhibitorio de los cuales dependen la normalidad de los tejidos y los órganos; dichos sistemas consisten en sustancias elaboradas por la misma célula (autorregulación o autócrinas) o productos de las células vecinas, de la matriz extracelular o que provienen de otros tejidos distantes.^{2,3} Antes de analizar dichos sistemas regulatorios es necesario saber que la morfología y función celular (incluyendo su reproducción) están comandadas desde el núcleo donde 23 cromosomas heredados de la madre y 23 del padre encierran dentro de sus genes los códigos que serán emitidos para el cumplimiento de las acciones vitales.

Conceptos básicos del genoma. Transcripción del código genético

Todo el material genético depende del ordenamiento de cuatro bases, adenina, timina, guanina y citosina, que como peldaños de una escalera, están soportadas sobre una pentosa fosforilada, la desoxirribosa, formando un ácido nucleico denominado ADN.¹

La doble hebra de ADN se encuentra enrollada sobre sí misma y las bases que conforman los peldaños, se acoplan de la siguiente manera: la adenina con la timina y la guanina con la citosina, formando de esta manera verdaderos pares de bases.¹

Al ADN se encuentran asociadas unas proteínas básicas denominadas histonas que en general se conservan a lo largo del desarrollo de las especies. Las histonas participan en la transcripción del código genético.

Cada célula, dentro de sus 46 cromosomas, alberga unos 30 a 40 mil genes, con un total de 2 a 3 mil millones de pares de bases. Los genes tienen un número variable de pares de bases, desde miles hasta millones. De ahí, que algunos genes son de mayor longitud que otros, al igual que los cromosomas.¹

El material genético heredado se concentra en dos copias de cada gen (uno proveniente de la madre y otro del padre) denominados alelos, destinados a codificar para una misma proteína. Si ambos alelos codifican en forma idéntica para esa proteína, se denomina homocigota para ese gen.¹

Cada gen posee sectores (exones) reguladores de la transcripción del código a partir del gen hacia el

citoplasma para la síntesis de proteínas estructurales o enzimáticas y dicha transcripción se cumple a través del ARN (ácido ribonucleico donde el azúcar desoxirribosa es reemplazado por la ribosa y la base timina por el uracilo). El ARN mensajero realiza la transducción del mensaje al ribosoma ubicado como organela dentro del citoplasma celular y allí se "fabrica" la proteína que cumplirá funciones específicas dentro y fuera de la célula.⁴

Los genes se "activan" por un grupo de secuencias de ADN, (generalmente adyacentes al gen) conocido como promotor o regulador. También existen zonas de ADN no codificadoras que se denominan intrones.

Los microsatélites son fragmentos cortos de ADN repetitivo que existen en todos los cromosomas. No contienen información, es decir no codifican para proteínas, pero son útiles para algunos diagnósticos especialmente de tipo parental. Los forenses lo utilizan en la huella dactilar del ADN porque la distribución y el número de minisatélites varían de una persona a otra. También el número de microsatélites ha sido vinculado a cierto tipo de patologías especialmente en el área de la carcinogénesis, dado que estos fragmentos de ADN producen cierta inestabilidad del genoma.

Todas las células contienen los mismos genes, pero sólo funcionan aquellos que deben codificar para el tejido específico según su diferenciación. Este es un concepto fundamental porque se estima que sólo 5 a 10% del total de los genes (recordemos que son alrededor de 100 000) se encuentran activos.⁴

Para comprender este hecho es necesario considerar que el cigoto, que representa una célula totipotencial producto de la unión del gameto femenino con el masculino, posee todos sus genes activos correspondientes a la especie, pero en la medida que ese embrión se va desarrollando, se irán expresando los genes que codificarán para cierto fenotipo y función de la célula y del tejido, y los otros genes se inactivarán temporalmente. Por ejemplo, para la constitución del tejido hepático que tiene a su cargo funciones específicas, se expresarán algunos genes que estarán silenciados en las células del tejido nervioso, en tanto en éste se expresarán otros genes que no son funcionales en el tejido hepático, y esto vale para cada uno de los diferentes tipos de células y tejidos que conforman la totalidad del organismo.¹

En lo que se refiere a la escala de las especies vivas, los seres humanos comparten genes activos con otras especies, por ejemplo: de virus, de batracios, de otros mamíferos y de algunos vegetales.

Volviendo a los genes "reprimidos" en la especie humana, (debido que se "van silenciando" a lo largo de la embriogénesis y organogénesis), por efectos genéticos o epigenéticos, esos "genes reprimidos", pueden ser

activados nuevamente y la célula volver a su estado totipotencial.

La desrepresión es uno de los mecanismos biológicos que puede cumplirse en una célula cancerosa y esa célula hacerse indiferenciada, independiente a todos los mecanismos regulatorios e inmortal. Estos hechos explican que algunos antígenos que sólo son expresados en células primitivas, cuando se produce el cáncer pueden volver a expresarse y sirven como marcadores tumorales, tales como el CEA la alfa-fetoproteína y otros.

Ciclo celular

El ciclo celular, consta de cuatro tiempos o fases:

G1(GAP = intervalo) donde la célula acopla los elementos necesarios para la duplicación;

De síntesis, donde se cumple dicha duplicación del material genético mediante la acción de varias enzimas: la helicasa separa las dos hebras de ADN; las topoisomerasas I y II cortan sectores de la cadena para facilitar el desenrollamiento; las polimerasas actúan como "copiadoras", encargándose de la síntesis y adición de nucleótidos.

Vuelve a producirse el enrollamiento de la doble cadena, pero desde ese momento, el material genómico es duplicado, denominándose cromátide, cada una de las copias, siendo idénticas (por eso se llaman "hermanas") en el material genético que contienen.

G2 la célula se prepara para la mitosis (ya existen dos cromátides).

Mitosis, donde se produce el reordenamiento genético y la separación de las dos células hijas (cada una de ellas con una cromátide producto de la duplicación en la fase S).^{1,5,6}

Las cromátides se separan y son visibles en la "metafase", luego se orientan a cada uno de los polos y al completarse la división (incluyendo el citoplasma) transportará en ella todo el material y código genético heredado. En conclusión, la célula cuando no está en división tiene una sola cromátide.

El destino de las células hijas puede ser: a) reingresar hacia una nueva división celular; b) progresar hacia la diferenciación y luego muerte; c) quedar en estado "quiescente" o G0 por tiempo indeterminado o reinsertarse en alguna de las dos rutas anteriormente señaladas.

En la fase G1, existe un punto "restrictivo" o "momento de decisión", donde el ciclo celular puede interrumpirse o continuar hacia la fase S; este punto clave depende del

nivel de las ciclinas que configuran moléculas activadoras de todo el proceso de replicación celular.

Como se mencionara más arriba, la detención del ciclo en G1 es fundamental para que se cumplan dos eventos destinados a preservar la normalidad del clon celular: a) la acción de los mecanismos reparadores que son productos de genes ubicados en distintos genes, que "sensen" los errores genéticos y los reparan para que no sean heredados por las células hijas al dividirse la célula⁷; b) permitir que se produzca la apoptosis o "muerte celular programada",⁸ que excluirá a las células que acumularon muchas mutaciones, este mecanismo está regulado también por la p53⁹(guardián del genoma) a la que se opone la proteína del gen bcl2 (anti-apoptótico).

La falla de estos mecanismos, induce a la célula a que "entre" a la fase S, más rápidamente y "cargada" de defectos genéticos.⁶

Oncogenes y genes supresores

Se conocen algo más de 100 proto-oncogenes y 30 genes supresores.

Los primeros, como ya se mencionó más arriba, estimulan normalmente la división celular como hecho fundamental para mantener la vida. De ellos depende el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y la reposición de las células, que normalmente envejecen y mueren, luego de cumplida su diferenciación. Pero esos mismos proto-oncogenes, pueden sufrir alteraciones en su estructura, por cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos (mutaciones) o por pérdida de algunos segmentos del cromosoma (deleciones) o por traslado de un sector cromosómico a otro cromosoma (translocaciones).¹

Existen oncogenes que se constataron activados en varios tipos de cánceres y su determinación y cuantificación (por distintas técnicas moleculares) tienen valor pronóstico o como orientadores de la terapéutica a seguir con el paciente portador de ese cáncer.^{1,10}

En general a estos genes se los clasifica como:

- Genes que estimulan las transcripciones en el ámbito nuclear.
- Genes de factores de crecimiento o sus receptores.
- Genes de proteínas de señales intracitoplasmáticas.

Algunos oncogenes se sobreexpresan en varios tipos de neoplasias como el K-ras y N-ras; el erb-B-2, el c-myc el c-fos y otros. El oncogen -erbB2, se encuentra activado en el 30% de los cánceres mamarios y relacionado con mayor agresividad tumoral, mayor compromiso axilar y menor sobrevida.¹¹

Otros genes pueden participar en la carcinogénesis codificando proteínas que en forma indirecta estimulan la proliferación celular, al interferir con los mecanismos de “freno” regulatorio, tal es el caso del gen *bcl2* (ya mencionado más arriba) cuya proteína bloquea el “suicidio” celular, que constituye un mecanismo de defensa cuando la célula acumula numerosas mutaciones.

Los genes supresores son los encargados de contrarrestar a los anteriormente descritos, cumplen su función de dos “maneras claves”: a) Frenando las ciclinas y dejando más tiempo a las células en fase G1, para dar oportunidad a los mecanismos de reparación del genoma y b) Induciendo a la apoptosis o “muerte celular programada”,¹² considerando que la célula debe morir antes que reproducirse con las fallas genómicas. El primer antioncogén descrito fue el del retinoblastoma, que se encuentra en el cromosoma 13, la proteína mutada de este gen se ha vinculado a cánceres de hueso, pulmón, mama y vejiga.

A fines de la década de los ochenta, otra proteína, la p53,^{9, 14} producto de un gen que se encuentra en el brazo corto del Cr 17, fue designado como “guardián del genoma” que actúa frenando las ciclinas y facilitando la apoptosis. La proteína mutada, por lesiones en el gen que la codifica, fue detectada en más de 50% de todas las neoplasias malignas. Pero existe un hecho paradójico, cuando se detecta dicha proteína p53 en células o en plasma sanguíneo, la misma corresponde a la variante mutada que se comporta con acciones totalmente opuestas a la variante normal (o salvaje) y por ende su detección corresponde a un signo de mal pronóstico.

La mayoría de los genes supresores son recesivos, es decir que comprometen un alelo (materno o paterno) proveniente de la línea germinal. Se nace con ese defecto y a lo largo de la vida se puede producir la mutación somática del otro alelo y desencadenarse la neoplasia.^{2,15}

Carcinogénesis

Conceptos generales. Mecanismos genéticos y epigenéticos

Lo expuesto anteriormente, anticipa de alguna manera algunos de los mecanismos intrínsecos celulares que podrían estar afectados en el proceso de la carcinogénesis.^{2,12}

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico.

El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal. Esa célula alterada escapa a los controles que anteriormente habíamos mencionado y

se vuelve “anárquica”, iniciando una generación de más “células anárquicas” que a su vez pueden inducir a cambios similares en las células vecinas.^{2,3,10}

Pero no sólo afectan a la célula las mutaciones inducidas por los carcinógenos, sino que a lo largo de cada división celular (recordemos que pueden llegar a 50 divisiones) se producen errores espontáneos⁷ en cada duplicación y los mismos se van acumulando constituyendo un factor intrínseco de riesgo; aquí vale la pena señalar que los radicales libres son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de los mismos puede acarrear efectos genotóxicos¹⁶ por lo que toma vigencia el valor de los suplementos dietarios con antioxidantes.

La mutación genética conduce a la modificación de los productos que codificaría el gen normal y en la vía de la carcinogénesis darán origen a:

- Los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales. El análisis citogenético ha permitido individualizar algunos genes cuyas mutaciones han demostrado ser de predisposición familiar.^{15, 17}
- Los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas dependen de los mutágenos ambientales (virus, radiaciones o sustancias químicas).¹⁸⁻²⁰

En la predisposición no heredable, la mutación de algunos genes conduce a consecuencias metabólicas que podría significar una ruta hacia la carcinogénesis.²¹

El 80% de los cánceres esporádicos se deben a exposición ambiental,²² esto sustentado por la gran cantidad de carcinógenos químicos y físicos existentes y los distintos tipos de cánceres que promueven. Por ejemplo: el cigarrillo predispone al cáncer de pulmón y de vejiga; las aminas aromáticas al cáncer de vejiga; la aflatoxina al cáncer de hígado; el benceno a las leucemias.

Los carcinógenos químicos pueden actuar como inhibidores o activadores de enzimas que a su vez podrían facilitar la acción de esos carcinógenos en el daño genómico y activar algunos oncogenes.²²

En la dieta diaria se ingieren diferentes tóxicos y mutágenos y los organismos han desarrollado un sistema de adaptación relacionado a su capacidad individual de detoxificación.

Cabe señalar que existen dos mecanismos por los cuales los genes pueden alterarse:

- Genético, donde se producen alteraciones estructurales del genoma por cambios en la disposición de los propios genes o de sus bases, como ser las mutaciones, translocaciones o deleciones.

- b) Epigenético en acciones moleculares por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de las mismas, tal el caso de la metilación de las bases.¹² Este mecanismo generalmente compromete simultáneamente los dos alelos y la hipometilación conduce a la mayor expresión de los genes, por lo tanto, una mayor cantidad de la enzima metiltransferasa que inhibe la metilación puede conducir a la mayor expresión de oncogenes. Esta enzima se encuentra elevada en los tejidos tumorales.

Para una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos deben tenerse en cuenta tres enzimas que juegan un rol importante en la susceptibilidad al cáncer: citocromo p 450 mono-oxigenasa; glutatión-transferasa y acetil-transferasa. No nos referiremos a sus acciones moleculares, considerando que ese aspecto escapa a la intención genérica de este trabajo.²³⁻²⁶

Mecanismos moleculares de defensa

La célula expuesta a tantos factores que pueden dañar el genoma cuenta sin embargo con mecanismos de defensa, de los cuales depende la normal replicación celular. Ya hemos mencionado algunos de ellos, pero consideramos de interés insistir sobre los mismos:

- La apoptosis, o muerte celular programada
- Las proteínas anticiclina que “enlentecen” el ciclo celular y dan tiempo a actuar a los mecanismos reparadores del genoma.
- Las proteínas del complejo NER (del inglés *nucleotide excision repair*) también denominadas MMR (del inglés *mismatch repair genes*) que localizan los sectores dañados, devanan la hélice, excluyen el segmento de ADN afectado e incorporan las secuencias correctas.
- El acortamiento fisiológico de los telómeros.

Los telómeros son secuencias del genoma que se encuentran en los extremos de los cromosomas y no se ha constatado hasta ahora que codifiquen señales de proliferación. Impiden la pérdida y alteración espontánea de las secuencias de ADN y al mismo tiempo son marcadores del envejecimiento celular, puesto que se van acortando con cada división y llega un punto en que ellos mismos inducen el “suicidio” de la célula.²⁷⁻³¹

Cuando los telómeros son “repuestos” por acción de la enzima telomerasa, no llega ese final conveniente para el porvenir del “clon”, de ahí, que la sobreexpresión de telomerasas, constituya un signo desfavorable, lo cual

se ha demostrado en los tejidos neoplásicos. Esta enzima repara los telómeros mediante la adición de secuencias de las bases TTAGGG.³²

Sin embargo, esta enzima puede estar aumentada también en células normales que requieren reproducción activa útil, como son las germinales y algunas hematopoyéticas.³³ La telomerasa posee una subunidad proteica designada como TERT, que promueve al ARN con la reposición del ADN telomérico, llevando a la inmortalidad celular.

La unidad proteica TERT de la telomerasa, se sobreexpresa en el cáncer.^{27, 34} La depleción del ARN de la telomerasa inhibe rápidamente el desarrollo de la célula neoplásica.^{32, 34}

Se supone que el telómero “secuestra” proteínas de reparación del genoma, (BRCA 1- BRCA 2, complejo RAD 50 y otros) para estabilizar su propia estructura.²⁷ No obstante se realizan estudios sobre la acción de las proteínas Hsp 90 y p53, que podrían inhibir la telomerasa.

Las investigaciones sobre esta enzima y la posibilidad de hallar blancos terapéuticos para su inhibición, ha permitido a tres científicos obtener el Premio Nobel de Medicina 2009, ellos fueron: Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak.

Conceptos sobre genoma, transcriptoma y proteoma^{23, 24, 26}

El avance en las investigaciones sobre el tema de la carcinogénesis ha permitido a los científicos concretar conceptos sobre las distintas etapas de la transformación neoplásica y comprender la dinámica en los cambios moleculares, lo que implica la posibilidad de obtener recursos para el diagnóstico y eventuales dianas terapéuticas para la interrupción de todo el proceso neoplásico. Señalaremos brevemente los alcances que definen estos tres aspectos de la investigación molecular (cuadro I).

Genoma

El Proyecto ENCODE pretende identificar los elementos funcionales del genoma humano, incluyendo los reguladores de la expresión de los genes, la estructura de la cromatina y los lugares de interacción de los aminoácidos del ADN.¹³

El cambio de un solo nucleótido significa que puede inducir la iniciación o progresión de la enfermedad neoplásica en el tema que nos ocupa. Otra variabilidad genética que puede cambiar el fenotipo normal a maligno son las delecciones, duplicaciones y amplificaciones génicas ya identificadas por los investigadores científicos.^{23, 26, 35, 36}

Cuadro I
CONCEPTOS SOBRE GENOMA, TRANSCRIPTOMA Y PROTEOMA

Nivel de análisis	Definición	Método de análisis
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	Hibridación. SAGE (del inglés <i>serial analysis of gene expression</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

Transcriptoma

Está representado por los ARN mensajeros, moléculas que transportan el código del gen, para la síntesis de proteínas.²³

Los ARNm son miles de moléculas sintetizadas por las ARN polimerasas, y en caso de generarse ARNm anómalos, el resultado será la formación de una proteína anormal. Se ha constatado la existencia de ARNm con acoplamientos anómalos en distintos tipos de cáncer.²⁴

El uso de microchips, permite el análisis de lo transcrito, obteniendo datos cualitativos y cuantitativos en diferentes fases de la vida celular.²³

Proteoma

Comprende el reconocimiento de las proteínas que comparten la responsabilidad de la estructura y función celular. Es decir, que la diferencia entre una célula normal y una neoplásica radica en el tipo y cantidad de proteínas que cada una elabora.^{25,26,37}

Las posibles aplicaciones clínicas en el estudio del proteoma serían su contribución al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer, obteniéndose muestras en suero o plasma sanguíneo. Se utilizan métodos extremadamente específicos como las técnicas de espectrometría de masas.²⁴

El análisis del proteoma es más complejo que el del genoma, puesto que éste último se basa en las combinaciones de cuatro aminoácidos, en tanto el proteoma evalúa las proteínas compuestas por 20 aminoácidos diferentes, por lo que las variaciones son mayores.

Etapas de la carcinogénesis y acción de los carcinógenos

Estos pueden actuar en una o en las tres etapas de la carcinogénesis que son: iniciación, promoción y progresión.

La iniciación ocurre a nivel del genoma y las alteraciones pueden darse en los tumores benignos y malignos, al igual que la segunda etapa, pero la tercera, o sea la de progresión, es exclusiva de la transformación maligna. Los agentes que actúan en la primera etapa pueden ser físicos, químicos o virales.²

Los carcinógenos físicos están constituidos por las radiaciones que dañan, ionizando las bases, deprimen el gen de la proteína p53, pueden estimular citoquinas como la IL 1 y 6, que actúan como verdaderos factores de crecimiento, facilitan la formación de radicales libres y pueden lesionar el gen que codifica para el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) el cual se encuentra en el Cr 6.¹⁰

Las fuentes radiantes pueden surgir de la metodología diagnóstica o terapéutica como así también por exposición a los rayos solares en forma persistente o por emanaciones de radón de los suelos.²²

Los carcinógenos químicos tienen como blanco preferencial al nitrógeno de la guanina (alquilantes, aminas aromáticas, nitrosaminas y grasas poliinsaturadas) produciendo mutaciones irreversibles.

La aflatoxina (aislada de alimentos contaminados con un tipo de hongo) se considera oncogénica para la célula hepática. Se atribuyen efectos genotóxicos a los compuestos policlorados contenidos en insecticidas y plaguicidas, así como también productos de la manufactura de materiales eléctricos y plásticos formando parte de los contaminantes ambientales que llegan a los seres vivos a través del aire, del agua y de los alimentos.²²

Los carcinógenos virales actúan introduciendo sus propias oncoproteínas al genoma de la célula afectada con lo que la misma cambiará su código normal por el que le imponen los oncogenes virales. Tal es el caso del virus papiloma humano,²⁰ del Epstein Bar³⁸ y de las hepatitis B y C.

Los oncogenes virales se ubican generalmente en las proximidades de proto-oncogenes o de oncogenes supresores, activando a los primeros y desactivando a los segundos.^{18-20, 38}

La promoción representa la etapa de crecimiento tisular con la formación del tumor. Participan los factores de crecimiento y los receptores a los factores de crecimiento, como así también la angiogénesis y degradación de las matrices extracelulares.³⁹⁻⁴¹

Los factores de crecimiento (FC), son péptidos producidos por las mismas células o por las vecinas y

actúan como facilitadores de la mitosis incorporando en fase S a algunas células que se encuentran en fase G0 o G1 prolongada.

Los FC se sintetizan en una célula y luego migran al espacio intercelular, ejerciendo sus acciones sobre las células vecinas.⁴⁰⁻⁴² Los primeros FC descubiertos fueron el de crecimiento neuronal (NGF) y el epidérmico (EGF), a los que se sumaron muchos más, entre ellos el derivado de plaquetas (PDGF), el de hepatocitos (HGF), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) el estimulante de crecimiento de colonias, el símil insulina IGF-1.

Algunas hormonas ejercen acciones similares a estos factores peptídicos una vez que fueron captadas por los receptores de membrana o intra-citoplasmáticos. Es reconocido el efecto proliferativo de los estrógenos sobre los epitelios mamarios y del tracto genital; las gonadotrofinas hipofisarias estimulan especialmente al epitelio ovárico; la prolactina ejerce su acción en el ámbito de la mama y también del ovario; la insulina de origen pancreático y el factor símil insulina, de origen hepático, son verdaderos factores de crecimiento.^{43, 44}

Los receptores de membrana son compuestos glucoproteicos que se unen a los factores de crecimiento y transmiten los mensajes proliferativos por intermedio de sus conexiones transmembrana. Algunas veces, la sobreexpresión de estos receptores los hace autoinducibles, es decir, que se encuentran en acción permanente aún en ausencia del factor de crecimiento.

Algunas citocinas que son productos de distintos tipos de células pueden ejercer efectos modulatorios o inhibitorios de la proliferación; tal es el caso del factor TGF beta, del interferón y del TNF o factor de necrosis tumoral que antagonizan a los factores de crecimiento.

La progresión implica la capacidad de invadir tejidos vecinos o a distancia, por parte de la célula tumoral maligna. Esa capacidad está codificada también en los genes de la misma con modificaciones estructurales y funcionales.²

Las células normales se encuentran "ancladas" en un hábitat que les es propio. El contacto con las células vecinas controla su propia división celular y existen moléculas de adhesión que las mantienen próximas y permiten la transmisión de señales de una a otra; las células normales son incapaces de atravesar la membrana basal que las separa del tejido conjuntivo sub-basal de donde obtienen los materiales que las nutren; tampoco tienen capacidad de introducirse a los capilares sanguíneos o linfáticos, aunque los linfocitos hacen excepción a esta particularidad.

El proceso metastásico

Angiogénesis

Las células neoplásicas, como hemos señalado, tienen incrementado su metabolismo y por ende requieren de mayor aporte de oxígeno; en las mismas existen genes que codifican factores que estimulan la angiogénesis tumoral, que es el primer requisito necesario para iniciar la cascada metastásica.³⁹

Existen más de 15 factores angiogénicos y otros 15 que frenan dicho proceso. Entre los primeros, una fuente importante involucra a las células endoteliales, que lógicamente abundan en los vasos neoformados. Se estima que entre 5 y 10% de la población celular tumoral está constituida por células endoteliales.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF participa además en los mecanismos de quimiotaxis, es decir facilitan la migración hacia y desde el torrente vascular de las células, sean estas neutrófilos, macrófagos o bien células neoplásicas; por otra parte las células endoteliales "nuevas" liberan unas seis proteínas que estimulan la proliferación celular y la motilidad de las células tumorales.^{40,41}

Los vasos neoformados tienen paredes porosas que les permiten la entrada y salida de las células neoplásicas, todo lo cual se acompaña de la mayor liberación de proteinasas que degradan la matriz extracelular, permitiendo la migración de las mismas.

Recientes estudios demostraron que el óxido nítrico estimula la angiogénesis. Pero así como existen sustancias angiogénicas también existen sustancias angiostáticas elaboradas por el mismo tumor. Lo fundamental de esta etapa de progresión, es comprender las dificultades que debe superar la célula maligna para colonizar en un lugar distante de su sitio de origen. Baste saber que sólo una célula de entre diez mil que logren introducirse al torrente sanguíneo o linfático podrá asentarse para desarrollar un foco metastático, para lo cual:

- a) La célula maligna debe desprenderse de sus vecinas y "navegar" por el espacio intercelular y atravesar la membrana basal (degradación de matrices)
- b) Debe introducirse al vaso sanguíneo o linfático (migración celular)
- c) Debe sobrevivir al ataque de la respuesta inmune (respuesta inmune)
- d) Debe atravesar nuevamente la pared vascular y "anidar" en otro tejido que muchas veces no comparte su estirpe (colonización metastásica)

Haremos una rápida síntesis de cuáles son los mecanismos (conocidos hasta el momento) de los que se vale la célula atípica para vencer tales dificultades.

Degradación de matrices

Las células neoplásicas producen unas colagenasas llamadas metaloproteinasas, que degradan la matriz intercelular, la membrana basal y son capaces de “horadar” las paredes de los capilares sanguíneos y linfáticos.^{45,46} Por otra parte existen otras sustancias codificadas por las células normales que se denominan TIMP (1 y 2) que significan inhibidoras de las metaloproteinasas.

Además de las metaloproteinasas debe mencionarse el plaminógeno, cuyo efecto es activar la plasmina que disuelve la fibrina y se encuentra en las matrices extracelulares. Todas estas proteasas degradan también la fibronectina y laminina de la membrana celular y se encuentran elevadas en distintos tumores malignos.⁴⁶

Migración celular

En el citoplasma celular existen dos moléculas: la actina y la miosina que producen movimientos intra-citoplasmáticos constantes y por esa misma actividad permiten a la célula “desplazamientos” en los espacios extracelulares de *propulsión y retropulsión*, tipo “oruga”.⁴²

Participan también las moléculas de adhesión de transmembrana: integrinas y cadherinas que fijan las células al sustrato que le servirá de “transporte” como puede ser la fibronectina.

Respuesta inmune

Las células malignas pueden “burlar” la vigilancia inmunológica por la gran cantidad de antígenos que estas poseen, lo cual no daría tiempo al reconocimiento por parte de los responsables de la RI, además puede existir una “falla” a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I) por falta de una proteína B 7, que es necesaria para que la presentación sea correcta por parte de dicho complejo a los linfocitos citotóxicos (CD8). Las células neoplásicas indiferenciadas carecen generalmente del CMH.

Son numerosos los mecanismos implicados en esta “tolerancia inmunológica”, por lo que más adelante haremos una breve referencia a los mismos.

Colonización metastásica

En cuanto a la capacidad de “insertarse” en un tejido que muchas veces no comparte su estirpe, se mencio-

nan actualmente, ciertos factores denominados “prefijo postal”, basándose en la teoría de dos investigadores, Dreyer y Leroy Hood, quienes postulan la hipótesis que las células presentan en su superficie ciertas moléculas que son “leídas” por otras células vecinas o situadas a distancia que actúan como moléculas de adhesión.^{42,45} Esto permitiría explicar cierta selectividad de algunos cánceres para depositar sus metástasis (próstata y mama, en huesos) aunque algunos órganos serían también fácil asiento de metástasis por su particular disposición microcapilar, que facilita el estasis circulatorio y el “anclaje” de la célula neoplásica (pulmón e hígado).

Recientemente se ha dado a las moléculas de adhesión un papel fundamental en todas las etapas de “migración” celular que caracteriza a las células neoplásicas y a otras células normales, tal es el caso de los leucocitos, macrófagos y otras células de la RI.

Inmunidad y cáncer

Se mencionó más arriba que las células tumorales, para su migración, también deben contrarrestar los efectos de la respuesta inmune, pero escapa a los fines de esta monografía efectuar una descripción detallada de esos mecanismos involucrados en la enfermedad neoplásica.

El sistema inmune de los seres vivos es sumamente complejo y especialmente en la escala animal, que es la que nos interesa en relación a este tema, debemos mencionar que tanto los componentes de la inmunidad celular (linfocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos), como la humoral (inmunoglobulinas y citoquinas) mantienen una relación estrecha para el correcto cumplimiento de sus funciones (reconocer lo propio de lo no propio).⁴⁷⁻⁵⁰

Merece un párrafo especial tener en cuenta a los antígenos de histocompatibilidad o HLA, que inducen y regulan la RI. Su función principal consiste en unirse a los fragmentos peptídicos de las proteínas extrañas formando un complejo antigénico intracelular para exponerlas a través de la membrana a las células T de la inmunidad celular.

Existen varios genes que codifican estos antígenos de histocompatibilidad agrupados en el Cr 6, este complejo es muy polimórfico y sus productos constituyen tres sistemas: clase I, clase II y clase III.

El HLA tipo I se encuentra en todas las células (menos en los eritrocitos, espermatozoides y células amnióticas) y se encarga de regular el procesamiento y presentación de los antígenos endógenos para ser presentados en la superficie celular al receptor del linfocito CD8 citotóxico; para que el HLA cumpla dichas funciones se requiere la presencia de un péptido B7; dicha

molécula puede estar ausente en células neoplásicas, lo que explicaría una de las causas de la "tolerancia" inmunológica en estas enfermedades.

El HLA tipo II se encuentra en las células T activadas (T4) células B y macrófagos. El tipo de Ag a los que se asocian para su presentación, son de naturaleza distinta puesto que se trata de Ag exógenos (microbios extracelulares, proteínas solubles) que previamente son procesados en la misma célula por los lisosomas. La molécula de clase II se une al receptor CD4 del linfocito *helper* y presenta antígenos solubles de superficie.

En algunos cánceres humanos se han demostrado antígenos específicos del tumor y otros que se expresan en varios tumores y que representan el "resurgimiento" de antígenos silenciados durante el desarrollo y diferenciación de los tejidos.

Merece una consideración especial una molécula no clásica del HLA I, denominada HLA-G, inicialmente descubierta en la década del noventa, en el citotrofoblasto en la mujer embarazada y que participa evitando el rechazo embrio-fetal, inhibiendo el sistema inmune.⁵¹

Posteriores estudios, demostraron que dicha molécula también fue detectada en diversos tejidos neoplásicos y en sueros de pacientes con algunas infecciones virales, incluso en el sida.⁵²

El escape tumoral a la respuesta inmune y la identificación del HLA-G ha sido informado por diversos autores demostrando que dicha molécula inhibe a los interferones beta y gamma, como así también a los linfocitos CD4 y CD8.⁴⁷

Consideración final

Condensar en esta monografía una revisión parcial bibliográfica actualizada, y luego evaluarla, nos produjo la sensación de cuán poco transmitimos en ella y cuán mucho queda por trabajar en este nuestro entusiasmo por conocer, de "segunda mano", aquello que es privilegio de quienes en la investigación creativa dan luz a los misterios de la vida y de los mecanismos que pueden comprometerla.

Nos parece oportuno transcribir:

"Algún día tal vez saldrá a la luz una de las ironías de la naturaleza: ... que el cáncer, responsable de muchas muertes, está conectado muy indisolublemente con la vida"

C.Oberling- 1946-

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Blanco J, Bullón M. Cuadernos de genética. España: Marban, 1987.
2. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Sci Am* 1995;272(3):72-79.
3. Estevez R. Oncología Clínica. El Salvador: Edic. Univ., 1978.
4. Celada A. Factores de transcripción y control de la expresión génica. *Investig Cienc* 1991;179:42-52.
5. Bergers E, van Diest PJ, Baak JP. Cell cycle analysis of 932 flow cytometric DNA histograms of fresh frozen breast carcinoma material. Correlations between flow cytometric, clinical, and pathologic variables. MMMCP Collaborative Group. Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project Collaborative Group. *Cancer* 1996 1;77(11):2258-2266.
6. Moreno S. Comienzo de mitosis. *Investig Cienc*, 1992;187:62-70
7. Radman, Wagner R. Fidelidad de la duplicación del ADN. *Investig Cienc* 1988;145:20-30.
8. Arango MC, Llanes L, Díaz T, Faxas ME. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cubana Oncol* 1997;13(2):126-134.
9. Weinberg RA. The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. *Ann NY Acad Sci* 1995;758:331-338.
10. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51(24):6493-6505.
11. Michelin S. El oncogén c-erbB2 (neu/Her-2) y su expresión en el cáncer de mama humano. *Revista Latinoamericana de Mastología* 1997;1(3):181-190
12. Laird PV. Oncogenic mechanisms mediated by DNA methylation. *Mol Med Today* 1997;3(5):223-229.
13. Margulies EH, Cooper GM, Asimenos G, Thomas DJ, Dewey CN, Siepel A, et al. Analyses of deep mammalian sequence alignments and constraint predictions for 1% of the human genome. *Genome Res* 2007;17(6):760-774.
14. Perry ME, Levine AJ. Tumor-suppressor p53 and the cell cycle. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3(1):50-54.
15. Cramer DW, Muto MG, Reichardt JK, Xu H, Welch WR, Valles B, et al. Characteristics of women with a family history of ovarian cancer. I. Galactose consumption and metabolism. *Cancer* 1994;74(4):1309-1317.
16. Romero MP. Cáncer y Metástasis, relación con radicales libres. *Oncología* 1993;3(3):79-94.
17. Narod SA. Hereditary Breast Carcinoma Syndromes. Workshop on Heritable Cancer Syndromes and Genetic Testing. Supplement to *Cancer* 1997;537-541.
18. Gallo R. Virus oncogénicos ARN. Seminarios de Oncología 126-148. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1977.
19. Green M. Virus ADN: replicación, expresión del gene tumoral y papel en el cáncer humano. Seminarios de Oncología 103-125. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1977.
20. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer* 1996;77(11):2275-2279.
21. Wolf CR. Metabolic factors in cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1990;9(3):437-474.
22. León J, Guerrero I, Pellicer A. Activación de los oncogenes por radiación y agentes químicos. *Investig Cienc* 1988;143:20-34.
23. Liu ET. Genomic technologies and the interrogation of the transcriptome. *Mech Ageing Dev* 2005;126(1):153-159.

24. Rhodes DR, Yu J, Shanker K, Deshpande N, Varambally R, Ghosh D, et al. Large-scale meta-analysis of cancer microarray data identifies common transcriptional profiles of neoplastic transformation and progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(25):9309-9314.
25. Jensen ON. Modification-specific proteomics: characterization of post-translational modifications by mass spectrometry. *Curr Opin Chem Biol* 2004;8(1):33-41.
26. Pastwa E, Somiari SB, Czyz M, Somiari RI. Proteomics in human cancer research. *Proteomics Clin Appl*. 2007;1(1):4-17.
27. Greider CW. Telómeros, telomerasa y cáncer. *Investig Cienc* 1996;20-26.
28. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991;350(6119):569-573.
29. Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, et al. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995;269(5228):1236-1241.
30. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266(5193):2011-2015.
31. Perez M, Dubner D, Michelin S, Gisione P, Carosella E. Telómeros y reparación de daño genómico: Su implicancia en patología humana. *Medicina (B. Aires)* 2002;62(6):593-603.
32. Li S, Crothers J, Haqq CM, Blackburn EH. Cellular and gene expression responses involved in the rapid growth inhibition of human cancer cells by RNA interference-mediated depletion of telomerase RNA. *J Biol Chem* 2005;280(25):23709-23717.
33. Maschiovecchio V. Telomerasa: nuevo marcador tumoral. Departamento Inmunología y Genética. Buenos Aires: Inmunología IACA, 2007.
34. Li S, Blackburn EH. Expression and suppression of human telomerase RNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2006;71:211-215.
35. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444(7118):444-454.
36. Wong KK, deLeeuw RJ, Dosanjh NS, Kimm LR, Cheng Z, Horsman DE, et al. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):91-104.
37. Maino R. Proteómica. El desafío de la post-genómica. *Med. Interna*, 2007.
38. Teramoto N, Sarker AB, Tonoyama Y, Yoshino T, Hayashi K, Takahashi K, et al. Epstein-Barr virus infection in the neoplastic and nonneoplastic cells of lymphoid malignancies. *Cancer* 1996;77(11):2339-2347.
39. Colville-Nash PR, Willoughby DA. Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential. *Mol Med Today* 1997;3(1):14-23.
40. Toi M, Kondo S, Suzuki H, Yamamoto Y, Inada K, Imazawa T, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor in primary breast cancer. *Cancer* 1996;77(6):1101-1106.
41. Maciag T. Mecanismos moleculares y celulares de la angiogénesis. En: De Vita V, ed. *Avances en Oncología. España: Espaxs Publicaciones Médicas*, 1990:109-127.
42. Liotta L. Factores de motilidad autocrina tumoral. En: De Vita V, ed. *Avances en Oncología. España: Espaxs Publicaciones Médicas*, 1988:33-49.
43. Halachmi S, Marden E, Martin G, MacKay H, Abbondanza C, Brown M. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription. *Science* 1994;264(5164):1455-1458.
44. Khan SA, Rogers MA, Obando JA, Tamsen A. Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res* 1994;54(4):993-997.
45. Liotta L. Invasión de las células cancerosas y metástasis. *Investig Cienc* 1992;187:24-48.
46. Urterger A. Los componentes de la matriz extracelular como blanco de terapias antimetastásicas. *Nuevas Tendencias en Oncología* 1997;6(4):273-279.
47. Sheu J, Shih le M. HLA-G and immune evasion in cancer cells. *J Formos Med Assoc* 2010;109(4):248-257.
48. Old J. El factor de necrosis tumoral. *Investig Cienc* 1988;20-28.
49. Rosemberg S, et al. Linfocitos infiltrantes del tumor. En: De Vita V, ed. *Avances en Oncología. España: Espaxs Publicaciones Médicas*, 1990:37-63.
50. Rosemberg S. Inmunoterapia del cáncer. *Investig Cienc* 1990;166:26-42.
51. Carosella ED, Moreau P, Le Maoult J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol* 2003;81:199-252.
52. Habergger A. Alelos de HLA clase I y II implicados en la susceptibilidad y resistencia a la infección por HIV y en la progresión del SIDA (tesis). Universidad de Buenos Aires Argentina 2005:33-47.