

BIOLOGIA TUMORAL

La multiplicación celular está cuidadosamente **regulada** y responde a las necesidades específicas del organismo.

Los exquisitos controles que regulan la multiplicación celular, **en raras ocasiones, se alteran, originando una célula diferente a su progenitora.**

Una célula anormal aislada que no prolifere más que sus vecinas normales, no produce ningún daño significativo, sean cuales sean las otras propiedades desagradables que pueda tener; pero, si su proliferación está fuera de control, producirá un **tumor o neoplasia** que es una masa de células anormales creciendo descontroladamente.

Si las células neoplásicas permanecen agrupadas en una masa única, se dice que el tumor es **benigno**, pero si las células neoplásicas tienen la capacidad de llegar a circulación e invadir otros tejidos (**metástasis**), se considera **canceroso o maligno**. Por lo tanto, los tumores se clasifican en **benignos o malignos** cada uno de ellos presentan características que le son propias y que permiten, por lo tanto, diferenciarlos.

Características de tumores benignos y malignos

CARACTERISTICAS	TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS
Diferenciación	Bien diferenciado	Células atípicas
Tipo de crecimiento	Expansivo y a veces encapsulado	Infiltrantes. Carecen de cápsulas
Velocidad de crecimiento	Lento	Excede a la del tejido normal
Producen metástasis	NO	SI
Las moléculas de adhesión celular se encuentran intactas	SI	NO
Relación núcleo citoplasma	NORMAL	ALTA

Características de las células tumorales

- Las células tumorales experimentan cambios morfológicos y estructurales, generalmente son más redondeadas que las normales, porque se han alterado las moléculas de adhesión celular (cadherina E) que posibilitan las uniones intercelulares. La reducida adhesividad intercelular y las alteraciones en el citoesqueleto contribuyen a sus cambios morfológicos.
- Las células cancerosas tienen un **índice mitótico** elevado, es decir se dividen con mayor rapidez que las normales. Estas se multiplican en ausencia de factores estimulantes del crecimiento, requeridos por las células normales para su proliferación. Sin embargo, las células cancerosas sintetizan sus propios factores de crecimiento que actúan en forma **autócrina y parácrina**, estimulando las células tumorales circundantes. Por lo tanto se ha producido en ellas una alteración del ciclo celular, con modificación de los reguladores naturales de la mitosis. Esto se evidencia en cultivos "in vitro" de células tumorales, las cuáles han perdido la **inhibición por contacto**.
- Las células cancerosas dejan de cumplir con las funciones específicas en el órgano en cuestión ya que sufren un proceso de transformación originando un **fenotipo diferente**.
- Existe una relación núcleo citoplasmática elevada, con nucléolos prominentes y mitosis abundantes.
- Las células tumorales malignas pueden desprenderse del tumor primario, pasar a la circulación y formar tumores secundarios en otros órganos, por medio del mecanismo de **metástasis**.
- Las células cancerosas son **angiogénicas**, es decir que generan factores que inducen la formación de nuevos vasos a fin de suministrarle los recursos materiales y energéticos para su desarrollo y metástasis secundarias.

Clasificación y denominación de los tumores según el tipo celular del cual provienen

Los tumores se clasifican de acuerdo con el tejido y con el tipo de celular a partir del cual se originan. Los cánceres que proceden de **células epiteliales** se denominan **CARCINOMAS**, los que proceden de células del **tejido conectivo** o de células musculares se llaman **SARCOMAS**. Además existen otros tipos de neoplasias que no entran en esta clasificación, que son las derivadas de **células hematopoyéticas** que originan las **LEUCEMIAS** y **LINFOMAS**, y las de células del sistema nervioso.

Paralelamente a la serie de nombres para tumores malignos, existe una serie de nombres relacionados para tumores benignos: un **adenoma**, por ejemplo, es un **tumor epitelial benigno** con una organización glandular, siendo el tipo de tumor maligno correspondiente, un **adenocarcinoma**. Un **condroma** y un **condrosarcoma** son, respectivamente, tumores de cartílago benigno y maligno. Aproximadamente el 90% de los cánceres humanos son carcinomas, quizás porque la mayor parte de la proliferación celular del cuerpo se produce en los epitelios, o quizás porque los tejidos epiteliales están expuestos más frecuentemente a las diversas formas de lesión física y química que favorecen el desarrollo del cáncer.

Genes ligados al cáncer

El cáncer no se genera a partir de células normales que se transforman explosivamente en células malignas. Por el contrario, surge al cabo de sucesivas generaciones de células que pasan por estados precancerosos cada vez más acentuados. Para la generación de células tumorales es necesaria la acumulación de varias mutaciones; **con solo mutar un gen no se generan células tumorales**. A medida que se van sumando mutaciones, más maligno se vuelve el cáncer. Existen **dos clases de genes ligados al cáncer**:

a-. protooncogenes.

b-. genes supresores de tumores.

Ambos desempeñan un papel clave en la inducción del cáncer, codificando proteínas que contribuyen a controlar el crecimiento y la proliferación celular.

a-. Los **protooncogenes** son genes normales que codifican proteínas implicadas en el control de la proliferación celular. Se llaman protooncogenes porque, como resultado de mutaciones, pueden dar lugar a sus versiones anómalas: los **oncogenes**. Estos se diferencian de

los normales porque producen un incremento de la proliferación celular, ya que se transcriben excesivamente y generan grandes cantidades de sus productos, o porque su transcripción origina productos aberrantes. Es suficiente un solo alelo alterado de un protooncogén para transformar a una célula normal en una célula cancerosa o que puede llegar a serlo, es decir que actúan en forma dominante.

b-. Los derivados de los **genes supresores de tumores** inhiben la reproducción excesiva de las células. Así, los defectos de los genes supresores de tumores dejan a la célula sin esos frenos naturales. Los genes supresores de tumores son recesivos, por lo tanto el defecto se manifiesta cuando se alteran los dos alelos del gen. Por ejemplo el gen que codifica a la proteína **p53**.

Desarrollo del Cáncer : relación entre la carcinogénesis con la mutagénesis

Una de las características fundamentales del cáncer es su origen **monoclonal**, esto implica que un tumor se origina de **una sola célula** que ha sufrido una alteración en su genoma.

Las células que conducen al cáncer pueden mostrar en su mayoría alteraciones o **mutaciones** en la secuencia del ADN, que contiene una aberración heredable; también pueden existir cambios **epigenéticos** (virus) que no afectan directamente el ADN, pero sí, al patrón de expresión de un gen. En general la carcinogénesis no es causada por un solo evento, sino, que es el resultado de **varios mutaciones ocurridas en una célula con efectos acumulativos**.

Durante la vida, un solo gen puede experimentar mutaciones en 1000 millones de ocasiones; en medio de éstas se pueden afectar los genes involucrados en la regulación de la división celular y se pierde la normal restricción de la proliferación. Las evidencias indican que es necesario que una célula sufra de 3 a 7 eventos independientes para que suceda una transformación neoplásica.

Cuando se produce una alteración del ADN se advierten 3 posibilidades para la célula:

- pueden actuar los mecanismos de reparación del daño y la célula regresar a la normalidad.

- puede morir por apoptosis.
- puede pasar a ser una célula "**iniciada**" en la transformación. La **iniciación** como cambio molecular heredable no es un evento suficiente, la **proliferación** de las células alteradas requiere de otro paso: la **promoción**.

La progresión del tumor, se produce a medida que se generan mutaciones adicionales en las células de la población del tumor. Algunas de estas mutaciones confieren una ventaja selectiva a las células, por ejemplo un crecimiento más rápido, y los descendientes de las células que portan dicha mutación dominarán la población tumoral. Este proceso se denomina **selección clonal**. Esta selección continúa durante el desarrollo del tumor, por lo que los tumores cada vez crecen más de prisa y aumentan cada vez más su carácter maligno. Un ejemplo de esto podría ser el **cáncer de cérvix uterino**.

Iniciadores y promotores en la carcinogénesis

Un **iniciador** es una **sustancia cancerígena que produce una mutación genética latente**; el cual producirá cáncer solo cuando las células estén expuestas ya sea a tratamientos posteriores con la misma sustancia o a otro tipo de agresiones diferentes.

Un **promotor** es una sustancia cancerígena que contribuye al desarrollo del cáncer, **estimulando la proliferación celular, pero no es mutagénico**.

El cáncer aparece cuando:

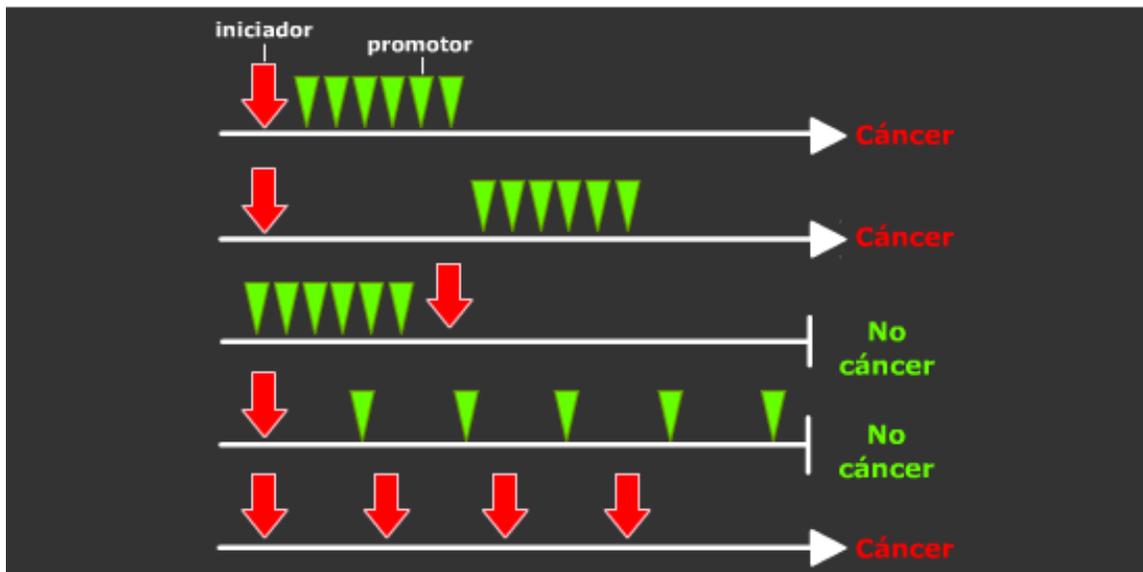
1) la exposición al promotor sigue a la exposición del iniciador y sólo si excede un cierto umbral, la intensidad de la exposición al promotor.

2) hay una exposición repetida solamente al iniciador.

No hay inducción de células tumorales cuando:

1) la exposición al promotor es previa al iniciador.

2) la exposiciones al promotor, aunque repetidas, son espaciadas.



Un **iniciador** causa la mutación en un gen, que normalmente no se expresa cuando la célula está en reposo.

El **promotor** activa al gen mutado provocando la división celular y aumentando el número de células que contienen la mutación. Alternativamente, el gen mutante no tiene efecto hasta que el promotor activa otros genes necesarios para la proliferación celular.

Por ejemplo, puede producirse cáncer de piel, en ratones, aplicando repetidamente sobre la misma, un carcinógeno químico mutagénico como el **benzopireno**. Este agente actuaría como **iniciador**, causando alteraciones genéticas latentes, que luego de la exposición repetida, durante un período de meses, a ciertas sustancias tales como los **ésteres de forbol**, (**promotor tumoral**) se induciría el desarrollo de cáncer.

Generalmente, los trabajadores industriales expuestos a agentes cancerígenos químicos durante un período limitado de tiempo no desarrollan los cánceres característicos de su ocupación hasta 10, 20 o incluso más años después de la exposición.

Hay diversos factores ambientales que pueden participar en la génesis del cáncer. Entre ellos se distinguen factores **físicos**, **químicos** y **biológicos**.

Cabe mencionar un grupo de agentes, que sin ser cancerígenos **per se**, pueden contribuir al desarrollo de una patología tumoral de allí

que se los considera como factores promotores, y entre ellos podemos mencionar los siguientes:

- **dieta.**
- **alcohol.**
- **hormonas.**
- **stress.**

Las dietas hipergrasas constituyen un factor de riesgo. Es importante incorporar alimentos que proveen fibras, por ejemplo, frutas, verduras, cereales, etc.

El consumo de alcohol se asocia al desarrollo de tumores de cabeza y cuello y esófago.

El abuso de productos hormonales, por ejemplo estrógenos (en forma de anticonceptivos orales), pueden favorecer el desarrollo de cáncer de mama y de endometrio.

El stress provoca una disminución de las defensas inmunológicas.

BIBLIOGRAFIA

- **Fundamentos de Biología Celular y Molecular - De Robertis-Hib- 3 edición- Editorial El Ateneo.**
- **Biología Celular y Molecular .De Robertis-Hib-Ponzio - 12 Edición - Editorial El Ateneo.**
- **Biología Molecular de la Celula - Alberts - 3 Edición - Editorial Omega.**
- **La Celula - Coopers - 2 Edición - Editorial Marban.**
- **Biología Celular y Molecular - Lodish - 4 Edición - Editorial Panamericana.**