

Bases moleculares del cáncer

Judith Meza-Junco,* Aldo Montaña-Loza,** Álvaro Aguayo-González***

* Residente de tercer año de Oncología.

** Residente de tercer año de Gastroenterología. *** Departamento de Oncología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Molecular basis of cancer

ABSTRACT

Cancer is a group of diseases characterized by an autonomous proliferation of neoplastic cells which have a number of alterations, including mutations and genetic instability. Cellular functions are controlled by proteins, and because these proteins are encoded by DNA organized into genes, molecular studies have shown that cancer is a paradigm of acquired genetic disease. The process of protein production involves a cascade of several different steps, each with its attendant enzymes, which are also encoded by DNA and regulated by other proteins. Most steps in the process can be affected, eventually leading to an alteration in the amount or structure of proteins, which in turn affects cellular function. However, whereas cellular function may be altered by disturbance of one gene, malignant transformation is thought to require two or more abnormalities occurring in the same cell. Although there are mechanisms responsible for DNA maintenance and repair, the basic structure of DNA and the order of the nucleotide bases can be mutated. These mutations can be inherited or can occur sporadically, and can be present in all cells or only in the tumor cells. At the nucleotide level, these mutations can be substitutions, additions or deletions. Several of the oncogenes discussed below, including the p53, c-fms, and Ras genes, can be activated by point mutations that lead to aminoacid substitution in critical portions of the protein. This article examines the current concepts relating to cellular mechanism that underlie the molecular alterations that characterize the development of cancer.

Key words. Cancer. Neoplastic cells. Oncogenes. Genes suppressor tumors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, re-

RESUMEN

El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por proliferación autónoma de células neoplásicas que tienen varias alteraciones, incluyendo mutaciones e inestabilidad genética. Las funciones celulares son controladas por proteínas codificadas por DNA que está organizado en genes y los estudios moleculares han mostrado que el cáncer es el paradigma de una enfermedad genética adquirida. El proceso de producción de las proteínas involucra una serie de eventos, cada uno de éstos con sus respectivas enzimas, las cuales también son codificadas por DNA y reguladas por otras proteínas. La mayoría de estos eventos puede verse afectada y eventualmente desencadenar una alteración en la cantidad o estructura proteica, que a su vez afecte la función celular. Sin embargo, mientras que la función celular puede ser alterada por disturbios de un gen, la transformación maligna requiere que ocurran dos o más anomalías en la misma célula. Si bien, existen mecanismos responsables del mantenimiento y la reparación de DNA, su estructura básica y el orden de sus bases de nucleótidos puede mutar. Estas mutaciones pueden heredarse u ocurrir de manera esporádica y pueden presentarse en todas las células o sólo en las células tumorales. A nivel de los nucleótidos, estas mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o deleciones. Más adelante se discutirán varios oncogenes, incluyendo el p53, c-fms y Ras, que pueden activarse por mutaciones puntuales que originen la sustitución de aminoácidos en puntos críticos de la proteína. Este artículo examina los conceptos actuales relacionados con los mecanismos celulares causales de las alteraciones moleculares que caracterizan el desarrollo del cáncer.

Palabras clave. Cáncer. Células neoplásicas. Oncogenes. Genes supresores de tumores.

plicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular.¹

Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones.² Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádi-

cas y pueden presentarse en todas las células de la economía o sólo en las células tumorales. A nivel de nucleótido, estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o delección y estas mutaciones alteran la fisiología celular induciendo a la transformación de la misma.³ Varios oncogenes, incluyendo ras, myc, fos y c-fms, a los cuales nos referimos más adelante, pueden ser activados por mutaciones puntuales que llevan a la sustitución de aminoácidos en porciones críticas de las proteínas.

El descubrimiento de que los virus RNA producían tumores (retrovirus), surgió de la observación que la producción del tumor era el resultado de la introducción de oncogenes virales dentro del genoma celular del huésped. Al mismo tiempo se observó que el DNA de varios tumores humanos difería del tejido no tumoral, y que el elemento responsable de la transformación maligna podría inducirse en otras "células blanco". La homología del oncogén viral, al oncogén celular fue establecida en 1976 por Stehelin⁴ con su trabajo en el virus del sarcoma de Rous y el gen src, responsable de tumor en pollos; desde entonces varios oncogenes han sido descubiertos. Además, se demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes y que su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Estos protooncogenes pueden ser divididos de acuerdo con la función celular.

El grupo más pequeño de oncogenes está formado por un subgrupo de factores de crecimiento e incluye c-sis, que produce el factor de crecimiento derivado de plaquetas (sus siglas en inglés PDGF); hst/K-fgf, productor de factor de crecimiento de angiogénesis; y el int-2 que produce otros factores de crecimiento. Los receptores de factores de crecimiento forman otra clase de proto-oncogenes e incluyen erb-B1, erb-B2, met, c-fms, kit, trk, ret y sea. En la estructura de estos genes se incluyen los dominios proteicos para la unión de ligandos, transmembrana y dominios catalíticos transmembrana, los cuales en la mayoría de los genes son una cinasa de tirosina que cataliza la transferencia de un grupo fosfato hacia la proteína blanco. La activación oncogénica lleva a la activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando.

En el progreso de señalización de la membrana celular hacia el núcleo, participan el grupo de oncogenes transductores de señales que está constituido por protein-cinasas citoplasmáticas (abl, fes, fgr, Ick, src, yes, raf-1, mos y pim-1) y proteínas unidas a GTP (H-, K-, N-ras, gsp y gip-2). Aunque algunas de las cinasas son treonina-cinasas y serina, la mayoría son tirosin-cinasas y comparten homología en su dominio catalítico. La activación oncogénica parece al-

terar la función de los dominios de regulación negativa, los cuales permiten a estas enzimas fosforilar constitutivamente sus sustratos.

Los oncogenes unidos a GTP forman un pequeño subgrupo de proteínas unidas a guanina (proteínas G), que son responsables de la transmisión de señales de ligandos de superficie celular (incluyendo los factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores) hacia eventuales efectores como adenilato ciclasa o fosfolipasa C. Esta transducción mediada por conversión de GTP hacia GDP involucra a las proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Las proteínas G tales como los oncogenes de la familia, se activan a través de amplificación o por mutaciones puntuales que alteran la unión GTP o la actividad de GTPasa, llevando a la estimulación prolongada de las enzimas efectoras.

El grupo más grande de proto-oncogenes consiste de reguladores transcripcionales (erbA-1, erbA-2, ets-1, ets-2, fos, jun, myb, c-myc, L-myc, N-myc, rel, ski, HOX11, Lyt-10, lyt-1, Tal-1, E2A, PBX1, RARa, rhombotin/Ttg-1, rhom-2/Ttg-2). Estos genes contienen diferentes dominios funcionales que regulan la unión del DNA y las interacciones proteína-proteína. La expresión de estos genes está regulada para responder a las señales de proliferación/diferenciación.

Las bases teóricas y la evidencia de los genes supresores de tumores se originaron del trabajo de Knudson⁵ en su investigación sobre el retinoblastoma familiar y esporádico. El análisis citogenético de familias con retinoblastoma demostró delección del cromosoma 13q14 en cada célula del paciente. Las investigaciones futuras demostraron pérdida de la función, por delección o mutación del segundo alelo o alelo remanente del gen Rb. En los casos de retinoblastoma esporádico, la pérdida del primero y segundo alelo Rb están confinadas a las células del tumor y por lo tanto requiere de dos pasos en los que se alteren o pierdan ambos alelos. La pérdida de función del gen Rb se asocia a otros tipos de cáncer, como el de mama, próstata, células pequeñas de pulmón y algunas neoplasias hematopoyéticas. La proteína codificada por este gen es un regulador transcripcional y el blanco de inactivación durante la oncogénesis por los productos proteínicos de los virus tumorales DNA: papiloma virus,⁶ virus simiano 40⁷ y adenovirus E1A.⁸

El gen p53 es el segundo gen supresor de tumores, la pérdida de su función se implica en el desarrollo de cáncer de colon, mama, pulmón y cerebro; además del síndrome de cáncer familiar Li-Fraumeni,⁹ que ocurre de manera similar al retinoblastoma familiar, con pérdida de la función de un alelo en todas las células, seguido por la pérdida del segundo alelo

en la célula tumoral.¹⁰ La inactivación puede ocurrir a través de la pérdida cromosómica o mutación.

El gen Bcl-2¹¹ es un gen regulador de la muerte celular programada (apoptosis). La proteína Bcl-2 funciona en la membrana celular de la mitocondria, prolongando la vida de la célula individual, previniendo su apoptosis. El incremento en la vida de las células afectadas puede no conferir una transformación maligna, pero permite la activación de proto-oncogenes o la pérdida de la función de los genes supresores de tumores.¹²

CICLO CELULAR

El intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G1 (brecha o gap 1), S (síntesis de DNA), G2 (brecha o gap 2) y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G1 y 2, son de crecimiento. Las células mamíferas quiescentes que no están activamente en crecimiento residen en la fase G0, un estado de descanso. Los factores que modulan la salida de G0 y la progresión a G1 son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.¹³

El ciclo celular regula la duplicación de la información genética. Los puntos de restricción son pausas en el ciclo celular durante los cuales se asegura la duplicación del DNA y permiten editar y reparar la información genética que cada célula hija recibe. Antes que las células no transformadas pasen al punto de restricción requieren de factores de crecimiento y nutrientes específicos. Posterior al paso del punto de restricción, la progresión es factor y nutriente independiente. Debido a que la célula es dependiente de varios estímulos extracelulares durante la fase G1, esta fase es considerada un punto primario en la regulación del crecimiento.¹⁴

Controladores del ciclo celular

Los estudios genéticos identificaron al gen crítico, *cdc2*, que controla la progresión del ciclo celular. El producto genético de *cdc2* regula la transición de la fase S y M. Este gen codifica una protein-cinasa serina/treonina de 34kDa (*p34^{cdc2}*). Actualmente se conocen varios homólogos de *cdc2* y son llamados cinasas dependientes de ciclinas (cdks).¹⁵

Los estudios bioquímicos muestran que la proteína *cdc2* está presente en niveles constantes a través del ciclo celular con actividad oscilante, lo cual im-

plica que factores exógenos regulan su actividad. Se han estudiado dos principales mecanismos postraslacionales: subunidades y modificaciones covalentes por fosforilación. Las ciclinas son sintetizadas durante la interfase y son destruidas abruptamente al final de la mitosis. Al inicio se identificaron dos ciclinas (A y B), actualmente se conocen seis familias de genes de ciclinas en mamíferos, éstas son clasificadas por su secuencia homóloga y por el punto dentro del ciclo celular en el cual tienen su función. Son divididas en dos clases funcionales: las que actúan en G2/M (ciclinas B1 y B2)¹⁶ y las que actúan en G1/S (ciclinas C, D y E).^{17,18} La ciclina A es la excepción, ya que está presente de la fase S a la M.¹⁹

La nueva familia de genes supresores de tumores, implicados en la regulación del ciclo celular aberrante, tienen la función de evitar la progresión del ciclo celular al interferir con la activación de ciclinas/cinasas de cdk. Las tres principales proteínas inhibidoras de cinasa de cdk son p21, p27 y p16.²⁰⁻²² Estos productos genéticos detienen el crecimiento en ausencia de factores de crecimiento, por reguladores negativos del crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta o por agentes que dañan el DNA induciendo la expresión de p53; en tales casos las células responden produciendo estas proteínas inhibidoras ciclinas/cdk.²³

Ciclinas de fase G2/M

Las ciclinas B son necesarias para llegar a la mitosis y su degradación es necesaria para salir de la misma. Son degradadas abruptamente en la transición de metafase-anafase. Cuando las ciclinas están mutadas hay arresto en la metafase debido a que no se pueden degradar.

La ciclina A se sintetiza durante la fase S y es degradada durante la metafase, poco antes de la destrucción de la ciclina B. La mutación en la ciclina A previene la progresión de la fase S y M. La ciclina A, pero no la B, se asocia con proteínas reguladoras del crecimiento celular, como el producto del gen del retinoblastoma (Rb), el factor de transcripción E2F y la oncoproteína E1A del adenovirus. Hasta el momento no se ha aislado un homólogo de ciclina A en levaduras, sugiriendo un papel crítico en el control del ciclo celular en eucariontes.

Ciclinas de fase G1/S

Las ciclinas G1/S se clasifican como C, D y E, se expresan específicamente durante la fase G1 y S. Las ciclinas E son asociadas con *cdk2*. El complejo E-*cdk2* también se combina con otras proteínas regu-

ladoras celulares como Rb y E2F. Las ciclinas D se asocian con cdk2, 4 y 5; el complejo ciclina D-cdk4 fosforila específicamente el producto del gen Rb; los complejos ciclina D1 y D3-cdk2 se asocian con el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA).²⁴ En la figura 1 se ejemplifican los eventos más importantes del ciclo celular.

Factores de crecimiento

La comunicación intercelular es crítica para el desarrollo embrionario y diferenciación de los tejidos, así como para la respuesta sistémica a heridas e infecciones. Estas complejas vías de señalización son en gran parte reguladas por factores de crecimiento, éstos pueden influir en la proliferación celular por vías positivas o negativas e inducir una serie de respuestas en células blanco-específicas. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor por una unión específica, activa la cascada de eventos bioquímicos intracelulares. Las moléculas que regulan estas respuestas son llamadas segundos mensajeros.

Receptores de los factores de crecimiento

Estos receptores tienen varios dominios, como los ligandos de unión extracelular, transmembrana, pro-

tein-cinasa de tirosina y de carboxilo terminal. La activación del receptor puede suceder por dos mecanismos: por cambios conformacionales en el dominio externo del receptor y por dimerización u oligomerización del receptor inducida por el ligando de unión.²⁵

1. **Familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF).** Esta familia incluye el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), factor de crecimiento similar al EGF de unión a heparina, factor de crecimiento derivado de schwannoma, amfirregulina y betacelulina. Estas proteínas comparten similitudes de secuencia, así como alta afinidad por el receptor del EGF y efectos mitogénicos en células con respuesta al EGF. Hay cuatro receptores del EGF, designados como ERBB 1, 2, 3 y 4.^{26,27}
2. **Familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).** Hay nueve miembros conocidos de esta familia, también llamados factores de crecimiento de unión a la heparina. Debido a que ésta puede unirse a estas proteínas y potenciar su actividad biológica; éstos incluyen al FGF ácido (FGF1), FGF básico (FGF2), int-2 (FGF3), hst/KS3 (FGF4), FGF5, FGF6, factor de crecimiento de queratinocitos (FGF7), factor de crecimiento inducido por andrógenos (FGF8) y factor activador

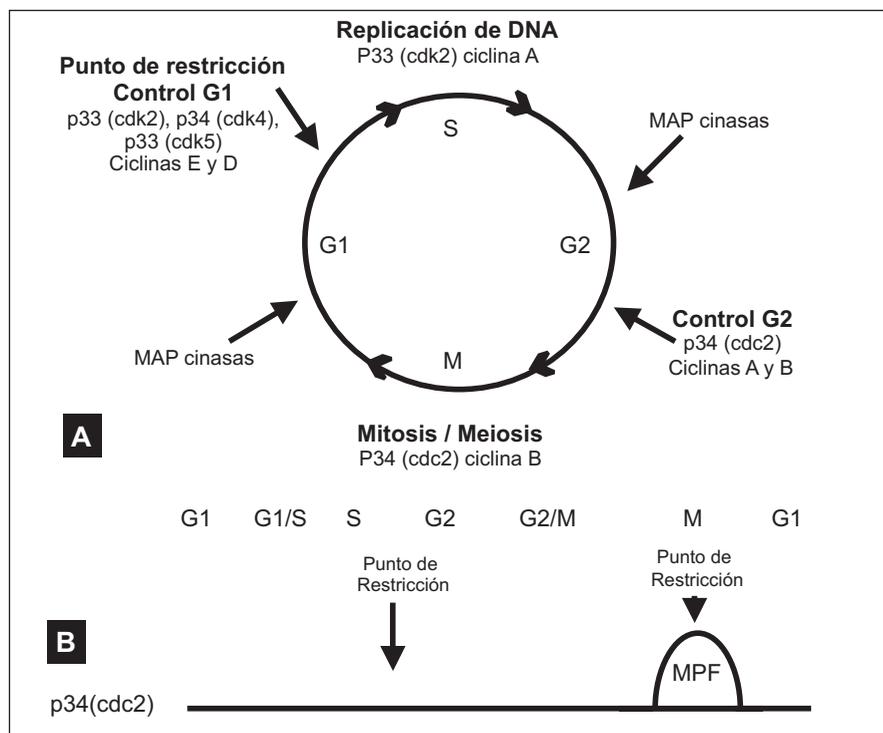


Figura 1. Representación esquemática del ciclo celular y sus puntos de restricción. **A.** Los principales cinasas reguladoras del ciclo celular. **B.** Los dos principales puntos de restricción del ciclo celular: arresto después de daño en el DNA en el límite de G2/M y arresto en la metafase de la mitosis/meiosis.

glial (FGF9). Los FGFs son mitogénicos para las células mesenquimatosas, neuroectodérmicas y de origen epidérmico, y su sobreexpresión puede ocasionar transformación maligna. Algunos FGF mantienen la supervivencia neuronal, inducen la diferenciación de adipocitos y de células neuroepiteliales y puede inhibir la diferenciación de las células musculares.²⁸

3. Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

También llamado hepatotropina o hepatopoyetina. Tiene actividad de regeneración de las células hepáticas, es mitógeno para los melanocitos, células renales tubulares, endoteliales y algunas epiteliales. Parece ser idéntico a los factores que interactúan en la dispersión de las células endoteliales y vasculares.²⁹

4. Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).

La insulina se involucra en la regulación de las respuestas anabólicas, como la captura de glucosa, lipogénesis, transporte de iones y aminoácidos; también estimula la síntesis del DNA y el crecimiento celular. Las funciones de los IGF I y II, se reconocieron como factores séricos que interactúan con la hormona de crecimiento para estimular al tejido esquelético, por lo que anteriormente se llamaban somatomedinas. La somatomedina C es idéntica al IGF tipo I y el factor estimulante de la multiplicación es idéntico al IGF tipo II. Los principales efectos biológicos de los IGF son la estimulación de la replicación celular. Los receptores para IGF tipo I poseen actividad de tirosin-cinasa, en contraste con los receptores del IGF tipo II, el cual carece de esta actividad.³⁰

5. Neurotrofinas. El prototipo es el factor de crecimiento neural (NGF), el cual ayuda a la supervivencia y diferenciación de las neuronas simpáticas y sensoriales del sistema nervioso periférico e influye en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas colinérgicas cerebrales. La segunda neurotrofina es el factor neurotrófico derivado del cerebro. Ambas neurotrofinas se unen con alta afinidad a miembros de la familia de tirosin-cinasa (trk), un producto de proto-oncogén con actividad de protein-cinasa de tirosina y con menor afinidad a p75.³¹

6. Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Es uno de los principales mitógenos de las células del tejido conectivo; consiste en dos cadenas (A y B). Las células del tejido conectivo y glial tienen gran sensibilidad a sus efectos mitógenos. Los receptores α y β del PDGF se activan por dimerización. El PDGF se

expresa por varios tumores humanos como osteosarcoma, melanoma, oligodendroglioma, etc.³² El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF)^{33,34} es un mitógeno potente de las células endoteliales de los pequeños y grandes vasos, además de que promueve la angiogénesis; carece de efecto sobre fibroblastos, las células epiteliales de la córnea, los queratinocitos o las células de la corteza suprarrenal. El factor de crecimiento placentario (PGF) es otro miembro de esta familia y su secuencia es similar a la de VEGF y PDGF. No hay reportes de fosforilación por tirosina, por lo que es probable que Flt regule los efectos biológicos de VEGF/VPF en el endotelio capilar.

7. Factores de crecimiento para células hematopoyéticas.

El crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células hematopoyéticas son regulados por diversos polipéptidos (aproximadamente 18), entre los cuales están las interleucinas, factores estimulantes de colonias y la eritropoyetina. La señalización de la mayoría de estas moléculas se regula por miembros de la superfamilia de receptores para hematopoyetina, aunque el factor de crecimiento de macrófagos y el factor de células madre usan receptores protein-cinasa de tirosina. El factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), también es llamado factor estimulante de macrófagos (M-CSF), se sintetiza por macrófagos y monocitos activados, así como fibroblastos y otras células mesenquimatosas, regula la proliferación y diferenciación de los precursores de fagocitos mononucleares y se requiere para la supervivencia de monocitos y macrófagos maduros. El receptor del CSF-1 es codificado por el proto-oncogén *c-fms* y se considera miembro de la familia de los receptores del PDGF, ya que son similares en su secuencia primaria. La expresión de este receptor está limitada a los monocitos, macrófagos y sus progenitores. Este oncogén puede llegar a ser activado por mutaciones dentro del dominio extracelular que inducen constitutivamente la actividad de protein-cinasa de tirosina.³⁵ El factor de células madre (SCF), participa en la melanogénesis, hematopoyesis y gametopoyesis. El producto del proto-oncogén *c-kit* es el receptor de SCF, miembro de la familia del receptor de PDGF, inicialmente reconocido como el gen transformante del virus del sarcoma felino.

SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN
(DE LOS RECEPTORES TIROSIN-CINASA)

El conocimiento de la cascada de eventos bioquímicos activada por la estimulación de receptores ti-

rosin-cinasa aumentó en los últimos años y hoy proporciona evidencia de la importancia de estas vías de señalización en el cáncer. El PDGF sirve como prototipo para la identificación de los componentes de estos sistemas. Ciertas moléculas se asocian físicamente y/o se fosforilan por el receptor cinasa PDGF. Las conocidas hasta el momento son fosfolipasa C (PLC- γ), cinasa de fosfatidil inositol 3 (PI-3K), p21 ras, proteína activadora de GTPasa (GAP) y tirosin-cinasas *src*. Todas éstas comparten homología con *src* en las regiones 2 y 3, por lo que se llaman SH. El producto del proto-oncogén *far* se relaciona físicamente con el receptor y con la tirosina fosforilada, aunque esta última carece de los dominios SH 2 y 3. PLC- γ , está involucrado en la generación de dos segundos mensajeros importantes, trifosfato de inositol y diacilglicerol. El primero causa liberación de calcio intracelular y el segundo activa proteín-cinasas C (PKC). Los segundos mensajeros aparecen rápidamente en las células después de la estimulación por factores de crecimiento tales como el PDGF. El incremento relativo en su síntesis se correlaciona con la habilidad del receptor cinasa específico para inducir la fosforilación de tirosina del PLC- γ .

PI-3K fosforila el anillo inositol en la tercera posición de PI y llega a asociarse físicamente con varias tirosin-cinasas activadas. La subunidad de proteína (85kDa) contiene dos dominios SH2 y SH3 y su tirosina fosforilada, que por sí misma carece de actividad PI-3K. El dominio catalítico se asocia con una proteína de 110 kDa, que es parte de un complejo heterodímero con la proteína de 85kDa.

GAP tiene íntima relación con la función de las proteínas Ras y *ras* codifica a p21, que es un componente crítico en las vías de señalización mitogénicas intracelulares debido a que *ras* p21 oncogénicamente activado induce síntesis de DNA. Las mutaciones que causan la activación oncogénica de *ras* llevan a la acumulación de *ras* p21 GTP; GAP estimula la actividad GTPasa inherente en *ras* p21 y comúnmente las mutaciones oncogénicas en *ras* bloquean esta habilidad. GAP es un regulador negativo de la función de *ras*, también participa en complejos *ras* p21 como un efector en las funciones de señalización; por lo tanto, las mutaciones que dañan las interacciones *ras* p21 con GAP también bloquean las funciones biológicas de *ras*.

La habilidad de varios receptores cinasas para interactuar con sustratos conocidos, difiere marcadamente; el receptor cinasa de PDGF interactúa con PLC- γ , PI-3K y GAP, mientras que el receptor de CSF-1 tiene mínima afinidad por PLC- γ o GAP; el

receptor de EGF y erbB-2 son ineficientes para la fosforilación de tirosina GAP; los receptores de FGF inducen fosforilación de tirosina del sustrato conocido como p90, lo cual no se logra con ningún otro receptor. Las señales del receptor de insulina se llevan a cabo únicamente a través de la proteína IRS-1.

Las proteínas de señalización (localizadas por debajo del receptor en la vía de transducción de señales mitogénicas) se pueden clasificar en dos grupos: el tipo I con función enzimática, incluyen *src*, PLC- γ , GAP, fosfatasa de tirosina de PRP1C y al oncogén *vav*. El tipo II, son proteínas que sirven como adaptadores o subunidades reguladoras de las proteínas de señalización, ya que carecen de actividad catalítica. Incluyen la subunidad p85 de PI-3K, *c-crk*, *nck*, *shc* y *sem5/GRB2/ASH*; *nck* y *shc* son genes de transformación potente.

Las cinasas de proteínas activadoras de mitosis (MAP) son gatillos para las vías de transducción de señales. Las MAP se designaron al inicio como proteínas de 41-45 kDa que eran rápidamente fosforiladas en residuos de tirosina siguiendo un tratamiento de factor de crecimiento celular o como resultado de la transformación por oncogenes que codifican para cinasa de tirosina. Las MAP han sido designadas de acuerdo con su sustrato: cinasas de ERT (cinasa treonina del receptor del EGF), cinasas de MAP-2 (cinasa de la proteína de mielina básica) y cinasas de RSK (cinasa-cinasa de la proteína S6 ribosomal). A todas éstas se les conoce como ERKs (cinasas reguladoras de señales extracelulares).

Las características más importantes en la vía de la señalización de factores de crecimiento a través de MAP cinasas empiezan a ser claras, quizás el evento más temprano en desencadenar la cascada de señales es la activación de *ras* p21, el cual en forma directa o indirecta activa la cinasa treonina/serina de Raf (producto del proto-oncogén *raf*). Las formas activadas oncogénicamente de Raf resultan de deleciones o mutaciones en su dominio terminal y se han identificado en varios tumores. El producto del oncogén *raf* incrementa la actividad de cinasa de treonina/serina. La cinasa de Raf es el activador directo de la cinasa de MAP; siguiendo la fosforilación de la cinasa de MAP, ocurre la transcripción genética del producto del proto-oncogén *jun*, el factor de transcripción p62 y *Myc*; también fosforila a RSK y aunque su sustrato principal es la proteína S6 ribosomal, el producto del proto-oncogén *Fos* y una proteína nuclear designada SRF también pueden ser sus blancos.

Se han hecho diversas investigaciones para conocer las conexiones entre las señales bioquímicas que

salen primariamente del receptor y viajan hasta el núcleo celular, resultando en la activación transcripcional de genes específicos y la inactivación de otros. Estos factores transcripcionales incluyen: *jun*, *fos*, *mycc*, *myb*, *rel* y *ets*, identificados inicialmente como oncogenes virales y posteriormente ligados a las vías de señalización mitogénica. *Jun* y *fos* son genes inducidos tempranamente por una amplia variedad de factores de crecimiento en varios tipos celulares; la expresión de *myc* también es inducida por la estimulación de factores de crecimiento y su función es crítica para la proliferación celular normal.

En la figura 2 se esquematizan los eventos más importantes que ocurren con los factores de crecimiento, sus receptores y la cascada de señales.

Considerando la cascada de eventos que lleva a la proliferación celular inducida por el factor de crecimiento, el punto de ataque más obvio parecería ser la interacción inicial entre el factor de crecimiento y su receptor en la superficie de la célula tumoral, por medio de antagonistas específicos (contra los sitios de unión, el receptor o el factor de crecimiento), producción de anticuerpos monoclonales que neutralicen la función del factor de crecimiento o al receptor. Es un hecho que la terapia molecular se va incorporando a la terapia actual contra el cáncer.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

El concepto de los genes supresores de tumores (GST), proviene de experimentos genéticos en células somáticas, donde la hibridación entre células can-

cerosas y células normales, fue no tumorigénica, lo que sugiere que la presencia de uno o varios genes de las células normales eran dominantes y capaces de suprimir el potencial tumorigénico de las células cancerosas. Con el avance en la tecnología genética, se hizo posible analizar fusiones microcelulares que contenían cromosomas humanos normales del padre y células cancerosas, resultando un híbrido no productor de tumor. Con estos experimentos se han detectado varios cromosomas portadores de GST (Cuadro 1).

Estas ideas recibieron apoyo de los estudios epidemiológicos realizados por Knudson⁵ en retinoblastomas, quien postuló que había un locus genético que más tarde fue llamado gen *Rb*. Los pacientes con presentación temprana y con tumores bilaterales heredaban una copia genética defectuosa de este gen y un alelo normal. Con mayor frecuencia (95%), las mutaciones surgen del alelo normal y los tumores aparecen en edades tempranas de la vida. Los pacientes con tumor unilateral único heredan dos alelos normales o silvestres de *Rb*. De manera infrecuente (una en 30,000 personas) dos mutaciones independientes ocurren en el mismo gen, destruyendo el gen *Rb* y resultando en cáncer. Por este postulado es el concepto de que un gen normalmente previene el desarrollo de cáncer o el crecimiento de tumores y que ambas copias de genes deben estar perdidas para dar origen al cáncer. En la forma hereditaria del retinoblastoma, hay una mutación heredada y una somática, mientras que en la forma esporádica ocurren dos mutaciones somáticas (Figura 3).

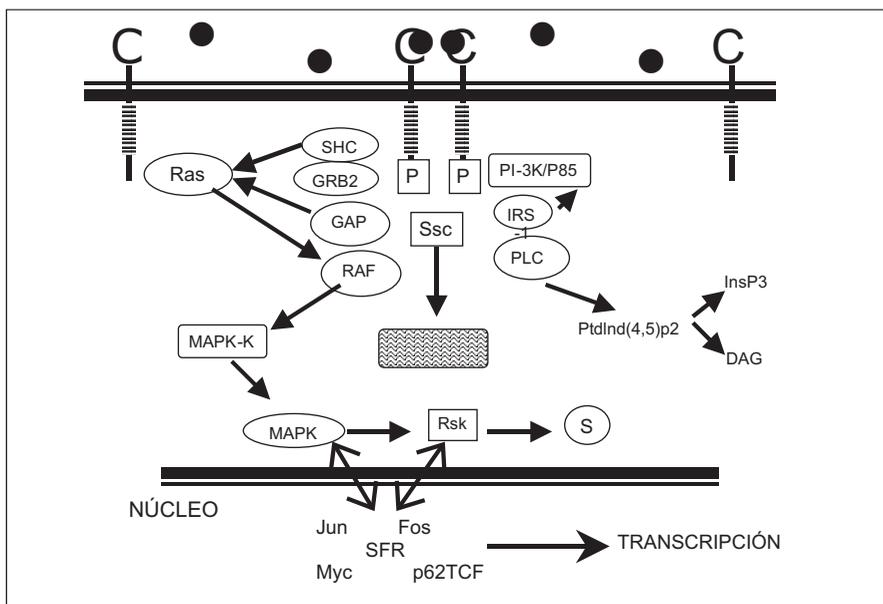


Figura 2. Moléculas involucradas en la señalización mitogénica a través de RPTKs. Muestra el prototipo de RPTK dimerizada y activada (tirosina fosforilada). Las flechas bidireccionales indican localizaciones citoplasmáticas y nucleares de MAP cinasa y S6 cinasa.

Cuadro 1. Localización y tumor asociado a GST.

Tumor	Cromosoma involucrado	GST
Retinoblastoma	13q14	Rb
Tumor de Wilms	11p13 y 11p15	WT-1
Glioblastoma multiforme	17p13 y 9p10	p53
Cáncer de mama	13p14, 17p13,	Rb, p53
Cáncer pulmonar de células pequeñas	13p14 y 17p13, 3p	Rb, p53
Cáncer colorrectal	5q21, 17p13, 18q21	APC, MCC, p53, DCC
Neurofibroma	1p, 14q, 17	No conocido
Neuroblastoma	1p, 14q, 17	No conocido
Meningioma	1p, 14q, 17, 22	No conocido
Melanoma	1, 6q, 7, 10, 19	No conocido
Leucemia mieloide	5q	No conocido
Carcinoma de células renales	3p, 3q	No conocido

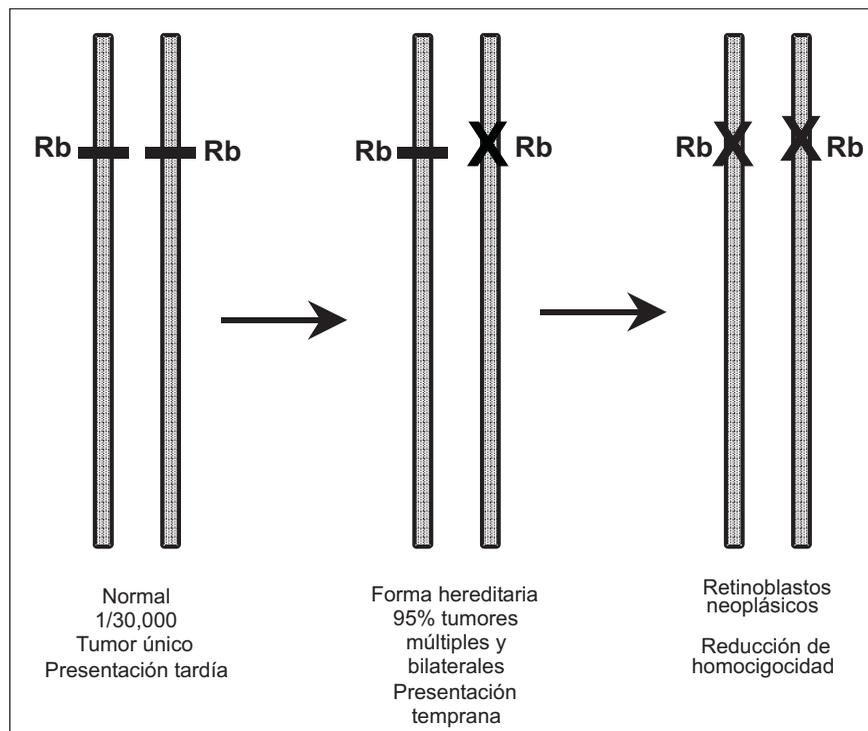


Figura 3. Cromosoma 13. El retinoblastoma en células normales, con predisposición heredada y células cancerosas

La existencia de los GST ha permitido un mejor entendimiento de la predisposición genética al cáncer, el tipo celular o tejido específicamente asociado con algunos genes anormales y sus productos, así como la reproducibilidad en las anomalías cariotípicas de ciertos cánceres. La existencia de los GST y de los oncogenes fue postulada hace más de 20 años y actualmente se reconocen varias diferencias entre ambos (Cuadro 2).

Las mutaciones que activan a los proto-oncogenes hacia oncogenes pueden residir en el gen estructural y alterar directamente al producto proteico o en algu-

nos casos son encontradas en la porción reguladora de un gen y condicionan la sobreproducción del producto proteico normal. En ambos casos el producto genético alterado gana una función, resultando en una continua señalización o una señal anormal para la proliferación o crecimiento celular. Este tipo de mutaciones son dominantes para el alelo silvestre y no hay selección futura en este gen para la acumulación de mutaciones en este locus. En contraste, los productos de los GST actúan de alguna forma para detener la proliferación celular, aun en presencia de señalizaciones anormales, en este contexto los GST

Cuadro 2. Propiedades de los oncogenes y GST.

Propiedades	Proto-oncogenes	GST
Número de mutaciones y eventos requeridos para contribuir al cáncer	Uno	Dos
Función del alelo mutado	Ganancia de función, actúa de modo dominante	Pérdida de función, actúa en forma recesiva
El alelo mutado puede heredarse a través de línea germinal	No	Frecuentemente tiene una forma heredada
La mutación somática contribuye a cáncer	Sí	Sí
Especificidad a un tejido por el evento de mutación	Algunas veces, pero puede actuar en varios tejidos	La forma heredada frecuentemente tiene preferencia por un tejido

son reguladores negativos de la proliferación celular y la pérdida o mutación de un alelo no impacta en la función del otro, por lo que ambos alelos deben estar mutados para inactivar la función del gen.

Debido a que la mutación de un oncogén actúa de modo dominante para contribuir a la proliferación anormal, es poco probable que un feto que hereda tal mutación pueda sobrevivir normalmente a término, generalmente hay muerte intrauterina y pocas veces son encontradas en la línea germinal. Sin embargo, en algunos casos las mutaciones de los GST pueden no desarrollar un fenotipo en estado de heterocigoto y los individuos con mutaciones germinales en *Rb* y *p53* nacen normalmente. En ambos casos, hay una predisposición alta para cáncer, que con frecuencia muestran preferencia por algún tipo celular o tejido. Así, los pacientes que heredan una mutación de *Rb* frecuentemente (95%) desarrollan retinoblastomas y si este tumor es curado, el individuo tiene un alto riesgo de desarrollar un sarcoma osteogénico. La predisposición genética para el desarrollo de cáncer por el locus *Rb* y *p53* resulta en una preferencia por un tipo celular o tejido por esta enfermedad y esto no se debe a una expresión restringida a un tejido de estas dos proteínas, ya que ambas pueden ser detectadas en todos los tejidos del cuerpo; sin embargo, la pérdida de función de ambos genes tiene un efecto diferente en cada tejido. Algunos tejidos dependen solamente de estos GST para regular la proliferación celular, como los retinoblastos; mientras que otros tejidos pueden utilizar a los GST como amortiguadores en contra de la proliferación celular anormal (esto se observa con algunos oncogenes como el *bre-abl* en el cromosoma Filadelfia de la leucemia mieloide crónica).

GEN DEL RETINOBLASTOMA Y SU PROTEÍNA

El gen *Rb* reside en 200 kb de ADN en el cromosoma 13 banda 14 y está formado de 27 exones, su proteína está localizada en el núcleo celular y pesa de 10 a 110 kDa. Esta proteína se encuentra en las células en reposo, en fase G0 o G1, formando un complejo con el factor de transcripción llamado E2F, éste regula la activación transcripcional de varios genes virales y celulares, el cual a su vez regula enzimas que sintetizan nucleótidos y polimerizan el DNA. Cuando el complejo *Rb-E2F* se expone a la proteína E1A del adenovirus, el E2F es liberado y aumenta su habilidad para transcribir DNA y activar genes para que la célula entre a la fase S del ciclo. *Rb* también regula otras proteínas o factores de transcripción de la misma manera. Las mutaciones en el sitio de unión de *Rb*, liberan al factor de transcripción e impiden regular sus actividades en el ciclo celular. Los productos que liberan oncogenes virales actúan uniéndose al *Rb* (con mayor afinidad que E2F) y liberando los factores de transcripción.³⁶

GEN *P53* Y SU PROTEÍNA

El gen *p53* en humanos reside en 20 kb de DNA del 7p13.1, está compuesto de 11 exones que producen ARNm de 2.2-2,5 kb y se expresan en casi todos los tipos celulares de los tejidos del cuerpo. La proteína del gen *p53* está formada por 393 residuos de aminoácidos y es una fosfoproteína nuclear. De acuerdo con su secuencia de aminoácidos se le conocen tres dominios o unidades funcionales: el residuo de aminoácido 1, que

contiene residuos de serina que son fosforilados por cinasas; el segundo dominio es el responsable de unir secuencias específicas de DNA de *p53* y el dominio carboxilo terminal, que contiene residuos que son fosforilados por actividad de cdk, encadenando a *p53* para su actividad cinasa en el ciclo celular.

Las mutaciones de *p53* se han detectado en varios carcinomas (ano, cerebro, colon, esófago, estómago, hígado, pulmón, linfomas, ovario y próstata). La mayoría de las veces (87%) la mutación consiste en pérdida de producción de su proteína (mutación sin sentido). Las mutaciones somáticas de *p53* se encuentran en 50-60% de los cánceres humanos y también se pueden encontrar en mutaciones germinales de algunas familias, como en el síndrome de Li-Fraumeni. Estos pacientes, además, tienen un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias a lo largo de su vida.

El fenotipo de los genes *p53* mutados y sus productos genéticos resultan de uno de tres eventos: el primero resulta en pérdida de la función para la supresión del crecimiento celular; el segundo consiste en ganancia de una nueva función para promover el crecimiento tumoral y el tercero en aumento en la inmortalización celular. La vida media de la proteína silvestre de *p53* es sólo de 20 minutos, mientras que la de las proteínas mutadas es de horas, lo cual resulta en concentraciones mucho mayores de proteínas *p53* en células transformadas y en tejido tumoral. El *p53* actúa como un factor de transcripción o un activador transcripcional, las formas mutadas de la proteína *p53* tiene habilidad reducida o inhabilidad para unirse al DNA. Hay varios mecanismos para inactivar el gen supresor de tumores *p53* en cáncer, la primera y más común en cánceres humanos es por mutación; la segunda es por la vía de productos oncogénicos virales, tales como la proteína E6 del VPH 16 o 18 en cáncer cervical y la tercera vía es por amplificación del gen *mdm2*, que se observa en varios sarcomas humanos. Recientemente se ha descrito un cuarto mecanismo, que resulta en la inactivación de la función de *p53* por localización intracitoplásmica de la proteína *p53*.

El antígeno SV40 T se une al *p53* tipo silvestre y bloquea su habilidad para unirse a secuencias específicas de DNA; la proteína E1B del adenovirus y las proteínas 18 y 16 del virus de papiloma humano (VPH), bloquean la habilidad de *p53* para estimular la expresión de genes regulados por éste.³⁷

ONCOGENES

El cáncer es un desorden que resulta de cambios genéticos en la célula por mutaciones adquiridas a

través del tiempo en múltiples genes o por mutaciones en genes clave que predisponen a cánceres específicos. Por otro lado, se encuentra la etiología infecciosa del cáncer, en la que algunos virus tumorales inducen transformación al afectar directamente a la célula. Los estudios de oncogénesis viral sugieren que el fenotipo maligno puede ser inducido por uno o varios eventos en genes particulares y que tales genes pueden ser transmitidos por virus. La transformación resulta de la activación o mutación de genes reguladores clave que codifican productos con efecto pleiotípico profundo en el crecimiento y diferenciación celular. Estos genes celulares o virales responsables de inducir o mantener el fenotipo maligno se conocen como oncogenes, mientras que sus formas normales o no alteradas son conocidas como proto-oncogenes. Los tumores humanos se desarrollan como resultado de la transmisión viral de tales genes o de la activación de genes funcionalmente similares que se encuentran en el genoma vertebrado humano. Las mutaciones no son el único mecanismo para activar a los oncogenes, en algunos casos como el proto-oncogén viral *gag*, la proteína de fusión es activada. En la mayoría de los casos, la transformación es dependiente de la yuxtaposición del proto-oncogén hacia la porción terminal viral (LTR). El resultado de esta yuxtaposición es la sobreexpresión o la pérdida de la regulación transcripcional de la proteína, lo cual incrementa el producto proteínico del gen, ocasionando cambios en su estructura o expresión, con niveles altos o en tiempos inapropiados, lo que implica la oncogenicidad. Los retrovirus pueden inducir algunos tumores con una larga latencia (meses) y con pocos tumores; lo contrario sucede con los virus transformantes que tienen latencias cortas (semanas) y pueden inducir múltiples tumores.

Los virus conocidos hasta el momento que contribuyen a la formación de tumores son pocos (Cuadro 3), por lo que la etiología viral del cáncer no ha sido demostrada en la mayoría de los tumores humanos.

Cuando los oncogenes virales fueron caracterizados se hicieron varias observaciones, como que algunos oncogenes pueden transformar fácilmente células NIH 3T3, mientras que otros no. Las propiedades más importantes y claves del fenotipo modificado son la transformación morfológica y la inmortalización de las células. Los oncogenes como el v-src, v-raf y la proteína media del poliomavirus T, miembros de la familia *ras*, se consideran oncogenes que inducen transformación morfológica. Los oncogenes v-muy, v-myb y el antígeno del polioma T, son genes inmortalizantes sin capacidad transformante.

Cuadro 3. Virus tumorales humanos.

Familia viral	Tipo	Tumor
Hepadnavirus Herpesvirus	Virus de hepatitis B Epstein-Barr	Hepatocarcinoma Linfoma Burkitt, inmunoblástico, Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo.
Flavivirus Papilomavirus	Virus de hepatitis C 16, 18, 33, 39 5, 8, 17	Hepatocarcinoma Cáncer anogenital, y vías aéreas superiores Cáncer de piel
Poliomavirus Retrovirus	BK, JC HTLV-1 HTLV-2	Tumores neurales, insulinomas Linfoma/leucemia de células T del adulto Leucemia de células peludas

Muchos de los oncogenes se encuentran en la membrana o en el citosol celular y codifican elementos para las vías de transducción de señales. Otro gran grupo de éstos codifica proteínas nucleares, como *myc*, *myb*, *fos*, y *erbA*. Pueden actuar afectando la regulación del ciclo celular, inhibiendo las vías normales involucradas en diferenciación, apoptosis o estimulación del ciclo celular.

La activación de los oncogenes en tumores humanos tiene especificidad por algunos tejidos; la amplificación del gen N-myc ocurre comúnmente en el neuroblastoma y en el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero es extremadamente raro en otros tumores sólidos de adultos. La traslocación *bcr-abl* casi siempre está presente en la leucemia mieloide crónica y es particular para esta enfermedad y sus variantes. El gen *ras* se encuentra mutado en un alto porcentaje de los cánceres de páncreas, colorrectales y pulmonares y casi nunca en el esofágico, prostático y mamario. La base de estas diferencias es desconocida. La transformación maligna requiere de una proliferación incontrolada, invasión a tejidos adyacentes y el desarrollo de metástasis; en ausencia de lo último, lo primero se convierte en un tumor benigno. Ciertos oncogenes como *ras* pueden contribuir a ambos fenotipos.

La determinación de todas estas vías moleculares requeridas para el mantenimiento de la transformación maligna es crucial para el desarrollo de terapias específicas efectivas.³⁸

ANGIOGÉNESIS

La capacidad de un tumor para inducir la proliferación de vasos sanguíneos en el huésped tiene un efecto importante en el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. La actividad angiogénica promueve la expansión rápida de las células tumorales e

incrementa el riesgo de metástasis. La observación de que el crecimiento tumoral depende de la inducción de neovascularización, se originó a principios de 1960, cuando las células tumorales eran inoculadas dentro de órganos profundamente aislados y la ausencia completa de angiogénesis fue asociada con la restricción del crecimiento, con tumores pequeños menores de un mm³. Cuando el tumor era transferido al ratón de origen, éste comenzaba a neovascularizarse y crecía más de 1,000 veces que en el órgano aislado. En 1971, Judah Folkman propuso la hipótesis de que una vez que el tumor existe, cada incremento en la población celular es precedido por el aumento de capilares nuevos; existe evidencia indirecta que apoya esta hipótesis:

- El crecimiento tumoral en la córnea avascular del conejo se desarrolla lentamente y en forma lineal; después de la vascularización presenta un crecimiento exponencial y rápido.
- Los tumores suspendidos en el fluido acuoso de la cámara anterior del ojo del conejo permanecen viables, avasculares y con un tamaño limitado (menor de 1 mm³). Después de inducir neovascularización del iris, el tumor puede crecer 16,000 veces su tamaño original en dos semanas.
- El crecimiento tumoral en el humor vítreo del conejo tiende a ser no mayor de 0.5 mm a lo largo de 100 días; una vez que el tumor llega a la retina, comienza la neovascularización y en dos semanas puede incrementar su tamaño 19,000 veces.
- Los tumores implantados en la membrana corioalantoidea tienen restricción en su crecimiento mientras son avasculares, pero crecen rápidamente una vez vascularizados.
- Las metástasis del cáncer de ovario (en humanos) al peritoneo, tan pequeños como una semi-

lla, raramente crecen más allá de unos pocos milímetros, hasta después de vascularizarse.

La evidencia directa que apoya la misma hipótesis está basada en los siguientes puntos:

1. Un inhibidor de la angiogénesis, análogo sintético de fumagilin (AGM-1470), inhibe potencialmente el crecimiento tumoral y el de las células endoteliales *in vivo* e *in vitro*.
2. El factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) es mitógeno para las células endoteliales vasculares y tiene propiedades angiogénicas; es producido por las células endoteliales y éstas también tienen receptores para este factor. Los estudios experimentales que inocularon el DNA de bFGF humano a fibroblastos normales de ratón, mostraron que estos fibroblastos fueron tumorigénicos, formando tumores grandes y letales. La angiogénesis fue mediada por la liberación de bFGF del mismo y esta liberación se puede neutralizar por anticuerpos específicos con reducción dramática en la neovascularización y volumen tumoral.
3. En otro experimento, el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), un péptido angiogénico, fue neutralizado por anticuerpos; este anticuerpo fue administrado a ratones con tumores productores del VEGF y el crecimiento tumoral fue inhibido en más de 90%.

La hipótesis de que el crecimiento tumoral es dependiente de angiogénesis, es consistente con la observación de que la angiogénesis es necesaria, pero no suficiente para continuar el crecimiento tumoral. Aunque la ausencia de angiogénesis puede limitar el crecimiento tumoral, la instalación de angiogénesis en un tumor permite, pero no garantiza, la expansión tumoral.³⁹

ANGIOGÉNESIS Y METÁSTASIS

En el inicio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis facilita la expansión del tumor primario y proporciona un incremento del área de superficie vascular que permite que el tumor escape dentro de la circulación y la expansión de implantes metastásicos (Figura 4).

El melanoma cutáneo menor de 0.76 mm de profundidad, rara vez produce metástasis, mientras que los mayores de 1 mm tienen un potencial metastásico y letal. Esto se asocia a angiogénesis en la dermis, así como a neovascularización tumoral. La neovascularización en tumores humanos actualmen-

te se puede medir con anticuerpos que identifican específicamente células endoteliales, tales como el antígeno relacionado con el factor VIII. Este método revela correlación directa entre la alta densidad microvascular en el corte histológico de un cáncer de mama invasor y la ocurrencia de metástasis.

Las metástasis a ganglios linfáticos también dependen de la angiogénesis del tumor primario, la neovascularización *per se*, puede incrementar la presión y el flujo de linfa del tumor hacia los ganglios linfáticos regionales.

La mayoría de los tumores nacen sin actividad angiogénica, existen en el estadio *in situ* sin neovascularización por periodos largos. La neovascularización empieza cuando un subgrupo de células dentro del tumor cambia hacia el fenotipo angiogénico. En algunos casos este cambio puede ocurrir antes de que el tumor esté completamente desarrollado (etapas preneoplásicas o preinvasoras).

Fase prevascular

- **En el tumor primario.** Durante esta fase, la actividad angiogénica es mínima o ausente, el tumor permanece pequeño, el crecimiento celular es lento y el tiempo de doblaje lleva años; sin embargo, la proliferación celular (medida con el índice de timidina) es tan alta como en la de un gran tumor vascularizado; si bien, la generación de células tumorales nuevas está balanceada por la muerte de células tumorales. La mayoría de las neoplasias prevasculares son difíciles de detectar a menos que se encuentren en la superficie, como en la piel, mucosa oral, cervix o vejiga.
- **En la metástasis.** Uno de los mecanismos por los cuales las micrometástasis pueden permanecer latentes por varios años (por ejemplo, en cáncer de mama o pulmón), es que permanezcan en la fase prevascular. La neovascularización puede permitir la expansión rápida y replicación de las metástasis.

Fase vascular

Los tumores humanos que se someten a neovascularización entran en una fase de crecimiento rápido, intensificación de la invasión e incremento en el potencial metastásico.

- **La neovascularización proporciona el inter cambio de nutrientes, oxígeno y desechos.** Las células endoteliales liberan factores de crecimiento (PDGF, IGF, citocinas, GM-CSF) que estimulan a las células tumorales (efecto paracrino).

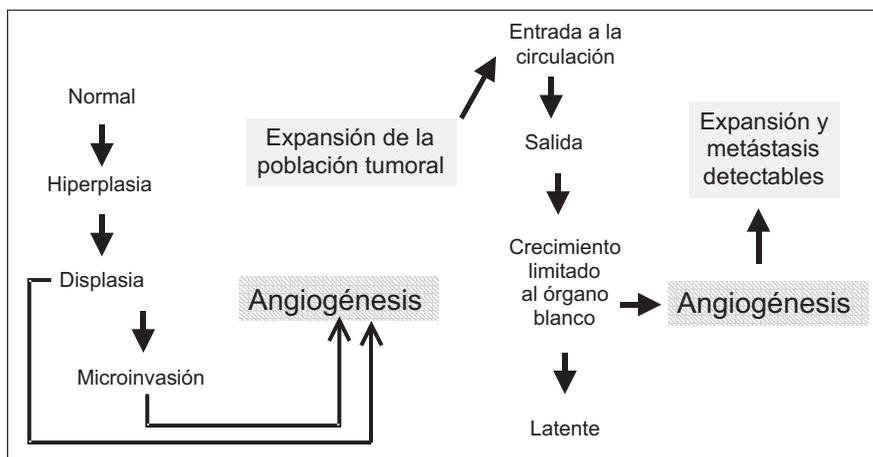


Figura 4. Modelo del papel de la angiogénesis en el desarrollo de metástasis.

- **La neovascularización es responsable de algunos síntomas que aparecen después de que el tumor ha cambiado a un fenotipo angiogénico.** La sangre en la orina, esputo o entre los periodos menstruales, puede significar la presencia de un tumor vascularizado en la vejiga, pulmón o cervix. También puede presentarse edema en los tumores cerebrales y ruptura o hemorragia de algunos tumores como el de Wilms.
- **La neovascularización se origina en un subgrupo de células.** Así, un tumor puede contener áreas con densidad microvascular alta y baja.

Mediadores moleculares de angiogénesis

- **Reguladores positivos.** El cambio hacia el fenotipo angiogénico es mediado por el balance entre reguladores positivos y negativos. Los reguladores positivos se mencionan en el cuadro 4. El bFGF y el VPF/VEGF son los péptidos angiogénicos estudiados más extensamente en los tumores humanos. El bFGF es un fuerte mitógeno (fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales) y quimiotáctico para las células endoteliales vasculares. En pacientes con cáncer el bFGF se puede movilizar hacia la matriz extracelular por colagenasas o heparinasas derivadas del tumor, permanece elevado en el suero de estos pacientes, cuando normalmente es depurado en minutos. Los niveles circulantes elevados de bFGF traen en consecuencia la proliferación acelerada de células endoteliales y el desarrollo de metástasis. La expresión de VPF/VEGF y de sus receptores, es regulada por la presencia de hipoxia. Las áreas de isquemia aparecen usualmente en la fase vascular del crecimiento tumoral (como resultado de la compresión vascular) y esto puede explicar los

periodos cíclicos de la angiogénesis. El RNAm del VPF/VEGF es inducido en las células epiteliales y fibroblastos por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), lo que explica que la acción angiogénica del TGF- β es mediada en gran parte por el VEGF.

- **Reguladores negativos.** La actividad angiogénica de un tumor no se puede explicar tan sólo por el incremento en la expresión, exportación o movilización de factores angiogénicos; los mediadores positivos del crecimiento de los vasos capilares deben sobrepasar una gran variedad de regulares negativos que en condiciones normales defienden al endotelio vascular de la estimulación. Algunos de los mecanismos para la inhibición de angiogénesis son: un oligosacárido específico de bajo peso molecular derivado de heparan-sulfato (-[ALCA- β 1,4-GlcNAc- α 1,4]n); el contacto cercano con otra célula y la liberación de interferón β (IFN- β) por fibroblastos en algunos tejidos. Entre

Cuadro 4. Factores angiogénicos purificados.

Factor de crecimiento	Peso molecular
bFGF	18000
aFGF	16400
Angiogenina	14100
TGF α	5500
TGF β	25000
TNF α^*	17000
VEGF	45000
PDGF	45000
CSF	17000
PGF	25000
IL 8**	40000
HGF	92000

* TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. ** IL-8: interleucina 8.

otros se encuentran el IFN- α , factor derivado de plaquetas 4, trombospondina, inhibidores tituladores de metaloproteinasas, un fragmento de prolactina de 16 kDa, tetrahidrocortisol y algunos otros metabolitos del cortisol.

Aplicaciones clínicas en la angiogénesis

La determinación de la intensidad de la angiogénesis de un tumor puede ayudar a predecir el riesgo de metástasis o recurrencia. Las técnicas utilizadas son la medición de anticuerpos anti-factor VIII y anti-CD31.

La medición de péptidos angiogénicos en pacientes con cáncer puede ser útil para determinar la eficacia del tratamiento. El primer uso clínico de la medición del bFGF en sangre, se realizó en pacientes con cáncer renal, encontrándose bFGF anormalmente alto. Posteriormente se utilizó la medición de este factor en orina y líquido cefalorraquídeo en pacientes con otros tipos de tumores (mama, hemangiomas, cerebrales, etc.). Recientemente se han encontrado niveles séricos y urinarios anormalmente elevados de VPF/VEGF e IL-8 en pacientes con cáncer.

La terapia antiangiogénica empezó a usarse en humanos desde 1988, actualmente se conocen varios inhibidores de angiogénesis: PF4, análogo de fumagillin AGM-1470 (TNP-470), CAI, el inhibidor de metaloproteinasas BB94, el peptidoglicano sulfatado DS4152, el complejo de hidrocortisona y bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra VEGF).⁴⁰⁻⁴²

CONCLUSIONES

Las mutaciones del DNA pueden ser hereditarias o esporádicas y presentarse en todas las células o sólo en las células neoplásicas. A nivel de nucleótido, las mutaciones pueden ser por sustitución, adición o deleción y éstas alteran el funcionamiento celular induciendo la transformación. En la actualidad se reconocen múltiples oncogenes, incluyendo ras, myc, fos y c-fms, los cuales pueden ser activados por mutaciones puntuales que llevan a la sustitución de aminoácidos en porciones críticas de las proteínas.

Los últimos años han sido testigos de un aumento en el conocimiento de algunos (quizá sólo los que representan la punta del iceberg) mecanismos celulares que llevan al desarrollo del cáncer en todas sus formas. Este conocimiento abrió nuevos caminos para el descubrimiento de agentes antineoplásicos efectivos como: antiangiogénicos, anticuerpos bloqueadores de receptores, inhibidores de vías específicas (farnesyl transferasa, mTor, BCR/ABL, etc.) con

los que a partir de finales de los años 90's ya existe una nueva etapa en la era del tratamiento del cáncer. Mundialmente esta época se conoce como la del tratamiento dirigido a las alteraciones moleculares (target-directed therapy of cancer). El futuro es prometedor en la medida que se profundice en el conocimiento de estos agentes y se aprovechen las ventajas de éstos, ya sea solos o en combinaciones.

REFERENCIAS

1. Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, et al. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Oncogene* 2004; 23: 8392-400.
2. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37-56.
3. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1245-9.
4. Stehelin D. The transforming gene of avian tumor viruses. *Pathol Biol* 1976; 24: 513-15.
5. Hethcote HW, Knudson AG Jr. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 2453-7.
6. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004; 31: 744-54.
7. Shah KV. Simian virus 40 and human disease. *J Infect Dis* 2004; 190: 2061-4.
8. Williams JF, Zhang Y, Williams MA, et al. E1A-based determinants of oncogenicity in human adenovirus groups A and C. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 273: 245-88.
9. Akashi M, Koeffler HP. Li-Fraumeni syndrome and the role of the p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 172-99.
10. Vousden KH, Prives C. P53 and prognosis: new insights and further complexity. *Cell* 2005; 120: 7-10.
11. Wei MC. Bcl-2-related genes in lymphoid neoplasia. *Int J Hematol* 2004; 80: 205-9.
12. Akgul C, Moulding DA, Edwards SW. Alternative splicing of Bcl-2-related genes: functional consequences and potential therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2189-99.
13. Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266: 1821-8.
14. Wasch R, Engelbert D. Anaphase-promoting complex-dependent proteolysis of cell cycle regulators and genomic instability of cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 1-10.
15. Marston AL, Amon A. Meiosis: cell-cycle controls shuffle and deal. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 983-97.
16. Porter LA, Donoghue DJ. Cyclin B1 and CDK1: nuclear localization and upstream regulators. *Prog Cell Cycle Res* 2003; 5: 335-47.
17. Sage J. Cyclin C makes an entry into the cell cycle. *Dev Cell* 2004; 6: 607-8.
18. Gladden AB, Diehl JA. Cell cycle progression without cyclin E/CDK2: breaking down the walls of dogma. *Cancer Cell* 2003; 4: 160-2.
19. Yasmeen A, Berdel WE, Serve H, et al. E- and A-type cyclins as markers for cancer diagnosis and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 617-33.
20. Vadlamudi RK, Kumar R. p21-activated kinase 1: an emerging therapeutic target. *Cancer Treat Res* 2004; 119: 77-88.
21. Pagano M. Control of DNA synthesis and mitosis by the Skp2-p27-Cdk1/2 axis. *Mol Cell* 2004; 14: 414-6.

22. Satyanarayana A, Rudolph KL. p16 and ARF: activation of teenage proteins in old age. *J Clin Invest* 2004; 114: 1237-40.
23. Swanton C. Cell-cycle targeted therapies. *Lancet* 2004; 5: 27-36.
24. Murray AW. Recycling the cell cycle: cyclins revisited. *Cell* 2004; 116: 221-34.
25. Jones AV, Cross NC. Oncogenic derivatives of platelet-derived growth factor receptors. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2912-23.
26. Pomerantz RG, Grandis JR. The epidermal growth factor receptor signaling network in head and neck carcinogenesis and implications for targeted therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 734-43.
27. Gibson SB. Epidermal growth factor and trail interactions in epithelial-derived cells. *Vitam Horm* 2004; 67: 207-27.
28. Chen CH, Poucher SM, Lu J, Henry PD. Fibroblast growth factor 2: from laboratory evidence to clinical application. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2: 33-43.
29. Funakoshi H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: from diagnosis to clinical applications. *Clin Chim Acta* 2003; 327: 1-23.
30. Jenkins PJ, Bustin SA. Evidence for a link between IGF-I and cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 1): 17-22.
31. Mocchetti I, Bachis A. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB protects neurons from HIV-1/gp120-induced cell death. *Crit Rev Neurobiol* 2004; 16: 51-7.
32. Heldin CH. Platelet-derived growth factor. An introduction. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 195-6.
33. McColl BK, Stacker SA, Achen MG. Molecular regulation of the VEGF family-inducers of angiogenesis and lymphangiogenesis. *APMIS* 2004; 112: 463-80.
34. Chiarugi V, Ruggiero M, Magnelli L. Molecular polarity in endothelial cells and tumor-induced angiogenesis. *Oncol Res* 2000; 12: 1-4.
35. Sauvageau G, Iscove NN, Humphries RK. In vitro and in vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 7223-32.
36. Lukas J, Parry D, Aagaard L, et al. Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumor suppressor p16. *Nature* 1995; 375: 503-6.
37. Lane D. Curing Cancer with p53. *N Engl J Med* 2004; 350: 25-6.
38. Crighton D, Ryan KM. Splicing DNA-damage responses to tumour cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1705: 3-15.
39. Dass CR. Tumour angiogenesis, vascular biology and enhanced drug delivery. *J Drug Target* 2004; 12: 245-55.
40. Sheen IS, Jeng KS, Jeng WJ, et al. Fumagillin treatment of hepatocellular carcinoma in rats: An in vivo study of antiangiogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 771-7.
41. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-87.
42. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.

Reimpresos:

Dra. Judith Meza-Junco

Departamento de Oncología.
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas
 y Nutrición Salvador Zubirán.
 Vasco de Quiroga No. 15.
 Col. Sección XVI,
 14080. México, D.F.
 Correo electrónico: judith_mj@hotmail.com

*Recibido el 8 de marzo de 2005.
 Aceptado el 3 de agosto de 2005.*