

Bases Moleculares del Cáncer

Dr. Abelardo Arias Velásquez

El área oncológica es una de las áreas médicas que más se ha beneficiado de la biología molecular. Son muchos los elementos que participan y se relacionan entre sí para poder generar estos cambios, de ahí que el cáncer se conozca como una enfermedad de origen multifactorial. En general, los tumores son el resultado de la alteración de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, localización y mortalidad de las células. Esta pérdida de los mecanismos normales de control se sucede a nivel genético cuando hay cambios o mutaciones en tres amplias categorías de genes: 1) proto-oncogenes; 2) genes supresores de tumores y 3) genes reparadores del ADN. Toda célula posee en sí los elementos que determinan su propia destrucción. La muerte celular programada o apoptosis es el mecanismo mediante el cual las células cometen suicidio. Si este mecanismo normal de muerte celular cambia o se hace defectuoso, la célula se hace resistente a los procesos que controlan la muerte natural y olvidan como morir. Conocer las bases moleculares de este grupo de enfermedades tan complejas, optimiza el diagnóstico a tiempo y su tratamiento. El futuro ofrece mucha esperanza al desarrollarse terapias orientadas a intervenir y corregir los defectos genéticos que están involucrados en el desarrollo del cáncer, desde la prevención e intervención farmacológica hasta la terapia genética.

El término “cáncer” es referido a por lo menos una centena de enfermedades que pueden originarse de cada tejido en el organismo humano. En tal sentido cada tipo de cáncer tiene características muy particulares que los distinguen entre sí. Sin embargo, muchas de las bases moleculares

responsables de estos distintos tipos de cáncer son compartidas entre ellos y pueden ser usadas en favor del paciente en la obtención de una mejor respuesta a las terapias convencionales e incluso en la prevención de los mismos. Tres amplias categorías de genes pueden ser alteradas:

- Proto-oncogenes, cuyos productos en general son componentes de la cascada de señales que regulan la proliferación celular y sus mutaciones determinan potenciales Oncogenes.
- Genes supresores de tumores (Anti-oncogenes), los cuales en general exhiben un carácter recesivo y la pérdida de su función resulta en la incapacidad de regular la progresión del ciclo, adhesión y muerte celular.
- Enzimas reparadoras del ADN cuya mutación determina un alto grado de inestabilidad genética.

Otra de las consecuencias de la activación de oncogenes o de la pérdida de la función de los genes supresores de tumores es el interferir con el proceso normal de envejecimiento celular o senescencia. Normalmente, la senescencia celular se correlaciona con la disminución progresiva en el tamaño de los telómeros al final de cada cromosoma, la cual confiere estabilidad estructural al mismo. Los telómeros son sintetizados por un enzima llamada Telomerasa que suele ser mucho más activa en células tumorales pero no muy activa en células normales.

Aunque el cáncer es una enfermedad en la que predominan anomalías genéticas, los estudios moleculares han demostrado que alteraciones

epigenéticas comparten un papel protagónico en su desarrollo. La epigenética abarca una serie de alteraciones heredables en la expresión génica que no están causadas directamente por la alteración en la secuencia nucleotídica del ADN, como son las alteraciones de la estructura de la cromatina mediada por metilación de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG, la modificación de histonas mediante acetilación o metilación y los cambios en la estructuración jerárquica de la cromatina de orden mayor. Se ha observado que una metilación anormal en sitios de transcripción génica puede dar como resultado un silenciamiento epigenético

de los genes cuya función sería, en circunstancias normales, protegernos contra la formación de tumores o reparar el ADN.

Desde hace más de 30 años y con el desarrollo de la biología molecular se han logrado conocer muchos de los elementos fundamentales que constituyen la naturaleza de las transformaciones malignas que conducen al cáncer. La naturaleza genética del cáncer ha sido ampliamente documentada y cambios mínimos en las estructuras de los genes que gobiernan las funciones que favorecen su desarrollo.