

ÍNDICE

<i>Prólogo</i>	19
Capítulo 1. CÁNCER	21
1. Introducción	21
2. El cáncer, una perspectiva evolutiva	22
3. Causas del cáncer	24
4. Bases moleculares del cáncer	25
5. El paradigma genético del cáncer	26
6. Otros genes implicados en procesos tumorales	30
7. Virus y cáncer	32
8. Células normales y tumorales en cultivo	36
9. Mecanismos de progresión hacia el cáncer	37
10. Cáncer de colon	39
11. Cáncer y envejecimiento	42
12. Abreviaturas	44
13. Bibliografía	44
Capítulo 2. CICLO CELULAR	47
1. Introducción	47
2. Fases del ciclo celular	48
3. Breve historia de su descubrimiento	50
4. Control del ciclo celular	53
4.1. Puntos de verificación que aseguran el control de calidad del ciclo	57
4.2. Genes que regulan el ciclo celular	58
4.2.1. Protooncogenes: Ciclinas y Cdk	58
4.2.2. Genes supresores	59
5. Fase G0 de reposo proliferativo	61
6. Fase G1 y cáncer	61
7. Fase G2. Mecanismo que regula la entrada en mitosis	65
8. Métodos experimentales de evaluación del ciclo celular	67
9. Conclusiones	69
10. Abreviaturas	69

11. Bibliografía	70
Capítulo 3. SEÑALIZACIÓN CELULAR Y CÁNCER	73
1. Introducción: elementos de la señalización	73
2. Moléculas señalizadoras	75
3. Receptores celulares y transmisión de señales	76
3.1. Receptores acoplados a proteínas G (GPCR)	78
3.2. Receptores Frizzled y señalización Wnt	80
3.3. Receptores de citoquinas	82
3.3.1. Receptores tirosina quinasas	82
3.3.2. Vías JAK-STAT	83
3.3.3. Receptor del factor transformante del crecimiento (TGFR)	83
3.3.4. Receptores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFR)	86
3.3.5. Receptor de células T para antígenos (TCR)	89
4. Vía señalizadora sonic hedgehog/patch	89
5. Vía señalizadora del receptor Nocht	93
6. Conexión de las vías señalizadoras hedgehog y Wnt con las proteínas G	96
7. Abreviaturas	97
8. Bibliografía	93
Capítulo 4. ONCOGENES, VIRUS Y CÁNCER	99
1. Introducción	99
2. Breve historia	100
3. Descubrimiento de los primeros oncogenes en los retrovirus	102
4. Concepto de oncogén	104
5. Clasificación de los oncogenes	107
6. Activación de los oncogenes	109
6.1. Mecanismos cuantitativos	109
6.2. Mecanismos cualitativos	111
6.3. Activación de oncogenes por radiaciones ionizantes	112
7. Proteínas codificadas por oncogenes	117
8. Tipos de oncogenes	118
9. Abreviaturas	120
10. Bibliografía	120
Capítulo 5. GENES SUPRESORES DE TUMORES	127
1. Introducción	127
2. Proteína p53	128

2.1. Proteína p53 y cáncer	131
2.2. Regulación de la actividad	132
2.3. p53, Regulación de la transcripción	134
3. Micro RNA, supresor tumoral	137
3.1. Procesamiento multiescalonado de los miRNA	137
3.2. MicroRNA y cáncer	137
3.3. Dicer, supresor tumoral	138
4. Tumores asociados con la pérdida de un supresor tumoral	140
4.1. RB, el gen del retinoblastoma	140
4.2. Tumor de Wilms (WT1)	143
4.3. Neurofibromatosis tipo 1(NF1)	144
4.4. Poliposis adenomatosa familiar (FAP)	145
4.5. Carcinoma colorectal	146
4.6. Síndrome von Hippel-Lindau (VHL)	148
5. Pérdida de heterocigosidad	149
6. Genes supresores de tumores o antioncogenes	150
7. Conclusiones	150
8. Abreviaturas	151
9. Bibliografía	152
10. Anexo (tablas)	154
 Capítulo 6. REPARACIÓN DEL DNA	 157
1. Introducción	157
2. Lesión del DNA	158
3. Lesión del DNA y desarrollo tumoral	163
4. Agentes que lesionan el DNA	164
5. Tipos de lesión del DNA	164
6. Reparación de las bases lesionadas	165
6.1. Reversión directa	166
6.2. Reparación por escisión de bases (BER)	167
6.3. Reparación por escisión de nucleótidos (NER)	168
6.4. Reparación de errores de apareamiento (MMR)	170
7. Reparación de las roturas de cadenas	171
8. Enfermedades relacionadas con la reparación del DNA	176
9. Reparación del DNA y cáncer	178
10. Reparación del DNA y envejecimiento	180
11. Reparación y evolución del DNA	181
12. Abreviaturas	182

13. Bibliografía	182
Capítulo 7. CÉLULAS MADRE TUMORALES	185
1. Introducción	185
2. Células madre en órgano normal	186
3. Células madre tumorales y origen del cáncer	190
4. Células madre tumorales y progresión tumoral	193
5. Nichos vasculares y células madre tumorales	197
6. Transportadores de fármacos en células madre	200
6.1. Células SP en tumores y líneas celulares	203
6.2. Resistencia a fármacos en células cancerosas	204
6.3. Superando la resistencia a fármacos	207
7. Direcciones futuras	209
8. Nuevas oportunidades terapéuticas	211
9. Abreviaturas	212
10. Bibliografía	212
Capítulo 8. APOPTOSIS Y CÁNCER	215
1. Premio Nobel de Fisiología 2000	215
2. ¿Por qué el <i>Caenorhabditis elegans</i> ?	218
3. Apoptosis. Introducción	220
4. Apoptosis <i>versus</i> Necrosis	220
5. Inducción de la apoptosis	224
6. Apoptosis desencadenada por señales internas: vía intrínseca o mitocondrial ..	228
7. Apoptosis desencadenada por señales externas: vía extrínseca mediada por re- ceptor	231
8. Factor inductor de la apoptosis (AIF)	234
9. Efectos nucleares	235
10. Activadores e inhibidores de la apoptosis	236
11. Apoptosis y proteínas del estrés (HSP)	238
12. Apoptosis y óxido nítrico (NO)	240
13. Apoptosis y cáncer: El suicidio celular defiende el organismo	241
14. Nuevas interpretaciones al tema apoptosis y cáncer	242
15. Importancia de la apoptosis en el tratamiento del cáncer	244
16. Abreviaturas	248
17. Bibliografía	249

Capítulo 9. ANGIOGÉNESIS Y CÁNCER	253
1. Introducción	253
2. Vasculogénesis y angiogénesis	255
3. Modulación de la angiogénesis	257
4. Angiogénesis y crecimiento tumoral	260
5. Mecanismos y modulación de la angiogénesis	263
6. Activadores de la angiogénesis	270
7. Inhibidores de la angiogénesis	271
8. Angiogénesis y diseminación	278
9. Angiogénesis y cobre	279
10. Determinación de la capacidad angiogénica	282
11. Agentes antiangiogénicos. Aplicaciones clínicas y mecanismos de acción	283
12. Proyección futura	289
13. Abreviaturas	291
14. Bibliografía	292
 Capítulo 10. INVASIÓN Y METÁSTASIS. MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES	295
1. Introducción	295
2. Metástasis y evolución	296
3. Heterogeneidad celular y selección del fenotipo agresivo	297
4. Proliferación clonal, invasividad y metástasis	300
5. Invasión local y sistémica	301
6. Adhesión celular y procesos invasivos	303
7. Alteración de la membrana basal y degradación de la matriz extracelular	306
8. Movilidad de las células invasivas	311
9. Diseminación y colonización	313
10. Plaquetas y metástasis	314
11. Transición epitelio mesenquimal y metástasis	317
12. Conclusiones	319
13. Abreviaturas	320
14. Bibliografía	320
 Capítulo 11. INMUNIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER	323
1. Introducción	323
2. Inmunidad innata e inmunidad adaptativa	324
3. Inflamación crónica y cáncer	330
4. Mediadores inflamatorios que inducen el desarrollo tumoral	330

4.1. Receptores Toll-like	335
4.2. NFκB: inflamación, carcinogénesis y quimioresistencia	338
4.3. Ligandos que activan NFκB	340
4.4. Inhibidores del NFκB: agentes potenciales para la terapia del cáncer	342
4.5. Otros mediadores proinflamatorios	343
5. Vigilancia inmune y cáncer	345
6. Implicaciones clínicas	347
7. Conclusiones	348
8. Abreviaturas	350
9. Bibliografía	351
 Capítulo 12. ESTRÉS OXIDATIVO Y CÁNCER	 353
1. Introducción	353
2. La naturaleza radical de oxígeno	355
3. Toxicidad del oxígeno y estrés oxidativo	357
4. Efectos lesivos del estrés oxidativo sobre las células	359
5. Radicales de oxígeno como segundos mensajeros	365
6. Radicales de oxígeno y cáncer	368
7. Estrés oxidativo e iniciación tumoral	374
7.1. Modificación oxidativa en las bases del DNA	375
7.2. Alteraciones en la hélice del DNA	376
8. Papel de las ROS en la promoción tumoral	377
8.1. Promoción tumoral mediada por calcio	377
8.2. Otros mecanismos de promoción tumoral	378
9. Progresión tumoral. Influencia de las ROS	378
10. Mutaciones en el gen <i>p53</i> e inestabilidad genómica inducida por ROS	379
11. ROS y apoptosis	380
12. Reparación del DNA	381
12.1. Mecanismos reparadores generales	381
12.2. Reparación de lesiones específicas del DNA	383
12.3. Reparación de errores de apareamiento	384
13. Conclusiones	385
14. Abreviaturas	386
15. Bibliografía	387
 Capítulo 13. FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF-1) Y CÁNCER	 391
1. Introducción	391
2. HIF, principal regulador de la homeostasis del oxígeno	393

3. Estructura del HIF-1	394
4. Regulación de la síntesis del HIF-1 α	395
5. Cambios post traduccionales del HIF-1 α	398
5.1. Prolina hidroxilasas y desestabilización del HIF-1 α	399
5.2. La asparragina hidroxilasa inactiva HIF-1 α	400
5.3. Las quinasas y activación del HIF-1 α	403
6. Selectividad de la inducción genética dependiente de HIF	403
7. Metabolismo tumoral	406
7.1. Glucolisis en vez de fosforilación oxidativa	406
7.2. Acidosis en tumores	408
7.3. Síntesis proteica	409
7.4. Muerte y supervivencia celulares	409
7.5. Metástasis	410
8. HIF, en la terapia del cáncer	410
9. Conclusiones	411
10. Abreviaturas	411
11. Bibliografía	413
 Capítulo 14. METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR Y CÁNCER	415
1. Introducción	415
2. Familia de las metaloproteinasas de la matriz extracelular	417
3. Estructura y función de las metaloproteinasas y de otras proteasas relacionadas	424
4. Regulación de la actividad de las MMP	424
4.1. Transcripción	425
4.2. Activación de las metaloproteinasas	426
4.3. Inhibición de las metaloproteinasas	428
5. Metaloproteinasas y cáncer	430
6. Dianas terapéuticas en procesos tumorales	433
7. Conclusiones y perspectivas	436
8. Abreviaturas	437
9. Bibliografía	438
 Capítulo 15. DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS. VÍA DE LA UBIQUITINA-PROTEO- SOMA	441
1. Introducción	441
2. Ubiquitina	442
3. Proteolisis: la señal de la destrucción	450
3.1. Proteosoma: proteasas multicatalíticas	451

3.2. Señales de degradación	455
3.3. Reguladores de la transcripción	461
4. Patologías relacionadas con alteraciones de este sistema	464
5. Inhibición del proteosoma 26S y terapéutica anticáncer.	465
5.1. Dianas moleculares de los inhibidores del proteosoma	467
5.2. Inhibidores del proteosoma Bortezomib (Velcade®)	468
6. Perspectivas y conclusiones	471
7. Abreviaturas	472
8. Bibliografía	473
Capítulo 16. MECANISMOS MOLECULARES DE LA MULTIRESISTENCIA	477
1. Introducción	477
2. Tipos de resistencia	479
3. Multiresistencia inducida por la P-glicoproteína (PGP) producto del gen MDR1	482
3.1. Ciclo catalítico de la PGP acoplado al transporte de drogas	487
3.2. Nueva teoría sobre la función de la PGP-MDR	488
4. Proteína asociada a la multiresistencia (MRP)	495
5. Multiresistencia mediada por destoxificación	498
6. NFκB, apoptosis y quimioresistencia	500
7. Bloqueo de la resistencia a la quimioterapia	503
8. Abreviaturas	506
9. Bibliografía	507
Capítulo 17. TELÓMEROS, TELOMERASA, ENVEJECIMIENTO Y CANCER	511
1. Introducción	511
2. El problema de la replicación terminal	513
3. Senescencia replicativa y acortamiento de telómeros	518
4. Telomerasa y cáncer	523
5. Envejecimiento y cáncer	525
6. Telomerasa humana	529
7. Telómeros y virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)	530
8. Terminaciones teloméricas en mamíferos	532
9. Supervivencia sin telomerasa	534
10. Regulación epigenética de telómeros de mamíferos	535
11. Inhibición de la telomerasa en las terapias anticáncer	538
12. Diseño de moléculas que inhiben la telomerasa	539
12.1. Inhibidores de nucleótidos	541

12.2. Agentes G-cuadrupelex interactivos	541
12.3. Oligonucleótidos	543
13. Conclusiones	544
14. Abreviaturas	545
15. Bibliografía	546
 <i>Capítulo 18. PROTEÍNAS DEL ESTRÉS (HSP): CARABINAS DE LA TUMORIGÉNE-</i> <i>SIS</i>	549
1. Introducción	549
2. Proteínas del estrés (HSP)	550
3. Inducción de la respuesta al estrés	552
4. Etapas esenciales de la progresión tumoral	559
5. HSP y formación del fenotipo maligno	560
6. HSP90 facilita la evolución de las células tumorales	563
7. HSP inhibidoras de la apoptosis	564
8. HSP inhibidoras de la senescencia replicativa	565
9. HSP y angiogénesis	566
10. HSP en la invasión y metástasis	567
11. Mecanismos de la expresión de las HSP en cáncer	568
12. Inhibición de las HSP en la terapia anti-cáncer	569
13. Conclusiones	572
14. Abreviaturas	573
15. Bibliografía	573
 <i>Capítulo 19. NUTRICIÓN Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER</i>	577
1. Introducción	577
2. Respuesta celular a los nutrientes	578
3. Hábitos dietéticos y cáncer	580
4. Prevención de la enfermedad y dieta	582
5. Componentes nutricionales bioactivos y cáncer	584
6. Polimorfismos genéticos	586
7. Efecto de los nutrientes sobre la transcripción genética	590
8. Combinaciones que previenen el cáncer	592
9. Conclusiones	595
10. Abreviaturas	595
11. Bibliografía	596

Capítulo 20. FACTORES PRONÓSTICO Y MARCADORES TUMORALES	599
1. Introducción	599
2. Amplificación génica en carcinoma no microcítico de pulmón	601
3. Oncogenes activadores marcadores tumorales: el gen k-ras	602
4. Oncogenes supresores: el gen p53	603
5. Gen <i>p16</i> factor de mal pronóstico	606
6. Genes reguladores de la apoptosis y su papel pronóstico	607
7. Metaloproteinasas y moléculas de adhesión, factores de mal pronóstico	609
8. Cáncer colorectal y micro RNA	611
9. El gen de la telomerasa como marcador tumoral	612
10. Otros marcadores	614
11. Abreviaturas	617
12. Bibliografía	617

Todo un conjunto de avances ha permitido llegar a afirmar que el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética, que procede de distintas alteraciones: mutaciones recesivas, dominantes, reacoplamiento del DNA, mutaciones puntuales, etc., que pueden alterar la expresión o la función bioquímica de los genes afectados.

Hay que destacar, sin embargo, que el cáncer no es una enfermedad hereditaria en la gran mayoría de los casos. Las alteraciones genéticas asociadas a tumores son casi siempre de tipo somático, es decir, se adquieren durante la vida del individuo y no por herencia, esto es que el cáncer es una enfermedad genética pero generalmente no hereditaria es decir que el tumor se debe a la expansión clonal de una sola célula progenitora que ha sufrido una lesión genética

2. BREVE HISTORIA

Como se comentó anteriormente el virus del sarcoma de Rous (*src*), fue el principio del descubrimiento de los oncogenes por Peyton Rous en 1911. Este virus es el prototipo de los retrovirus, y demuestra que la información genética no se transfiere solamente de forma unidireccional de DNA a RNA y de éste a proteínas, sino que los retrovirus mediante la enzima transcriptasa inversa, son capaces de sintetizar DNA a partir de RNA. Además de descubrir que el *src* era carcinogénico, se observó que estaba formado por cuatro genes, tres de los cuales son imprescindibles para la multiplicación del virus y el cuarto gen, el *v-src*, que no realiza ninguna función en el virus, pero produce la transformación maligna en las células cuando se infectan por el virus. En 1976 John Michael Bishop, que también recibió el premio Nobel de Medicina en 1989, descubrió mediante técnicas de ingeniería genética que las secuencias homólogas del *v-src* se encuentran también en el DNA de las células normales, tanto de aves como de muchos vertebrados e incluso en el ser humano, demostrando así que el oncogén *src* procede de un gen normal animal, un protooncogén, por lo que la transformación cancerosa se produce en genes normales, los protooncogenes que realizan funciones importantes en la proliferación y diferenciación celular. El estudio de la secuencia de nucleótidos del *v-src*, mostró que poseía intrones y exones, que son secuencias exclusivas de DNA animal no vírico, por lo que se dedujo que este gen no pertenece al virus, sino que debió ser arrastrado por el virus después de unirse y desprenderse del DNA de alguna célula animal infectada durante la evolución. El protooncogén *c-src*, de las células normales codifica una proteína llama-

da por Bishop $p60^{c-src}$ que está muy unida a la superficie interior de la membrana celular, capaz de fosforilar las tirosinas. Se sabe que las células cancerosas que contienen el oncogén *v-src* activo, presentan una proteína $p60^{c-src}$ anormal, a la que le falta un residuo de tirosina en un lugar concreto de su conformación y que en la versión normal de la proteína está fosforilada para bloquear la fosforilación de otras proteínas en la transmisión de señales. Por eso la $p60^{c-src}$ mutada se encuentra continuamente funcionando, añadiendo grupos fosfato a proteínas de transmisión de señales en las células cancerosas.

Los descubrimientos que llevaron a emitir la base genética del cáncer y el descubrimiento de los oncogenes, son en resumen los siguientes:

- En 1911 Rous: descubre el virus del sarcoma de pollo, premio Nobel en 1966.
- En 1970 Temin y Baltimore: descubren la transcriptasa inversa, premio Nobel en 1975.
- En 1976 Bishop y Varmus: descubren los oncogenes retrovirales como agentes causales de la transformación celular, premio Nobel de 1989.
- En 1979 Weinberg: descubre por transfección los oncogenes celulares (Figura 1).

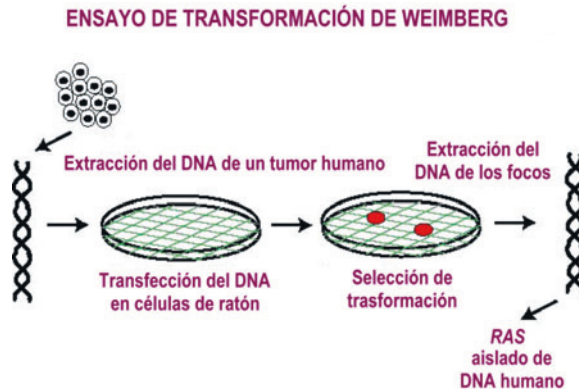


Figura 1. Ensayo de transformación de Weinberg . El DNA de células tumorales humanas se aísla, purifica y se introduce en células normales de ratón. Este DNA se integra en el DNA de células aisladas de ratón. En el caso que exista un oncogén, este inducirá la transformación neoplásica de la célula receptora, lo cual se percibe por la formación de conglomerados (focos) celulares característicos. A partir del DNA de estas células transformadas se logra identificar el oncogén (*RAS*) que se encontraba en el DNA del tumor humano.

La demostración final de que el cáncer es una enfermedad genética se remonta a principio de los años ochenta, gracias a los investigadores citados anteriormente y a Geoffrey M. Cooper, Michael Wigler y Mariano Barbacid pertenecientes a equipos de investigación diferentes. Estos científicos aislaron muestras de DNA de diferentes tumores humanos y lo añadieron a cultivos celulares de fibroblastos no tumorales de ratón. Las células fibroblásticas normales dejan de multiplicarse cuando entran en contacto unas con otras, fenómeno denominado ***inhibición por contacto***, mientras que grupos celulares de los cultivos de fibroblastos que contenían DNA tumoral se multiplicaban sin control, perdiendo la inhibición por contacto y además formaban nódulos tumorales al inocularlos en ratones inmunodeprimidos, fenómeno que no ocurría al inyectar fibroblastos normales. Se volvieron a aislar las células fibroblásticas transformadas en tumorales, fragmentando su DNA mediante enzimas de restricción, y los fragmentos obtenidos de DNA se inyectaron de nuevo en fibroblastos normales, volviéndose unos cancerosos y otros no. El proceso de aislar a las células tumorales, fragmentar su DNA e inocularlo a células normales se repitió varias veces, hasta aislar cada vez más fragmentos de DNA humano que provocaban cáncer, es decir los oncogenes.

3. DESCUBRIMIENTO DE LOS PRIMEROS ONCOGENES EN LOS RETROVIRUS

Desde comienzos del pasado siglo se sospechaba que la transformación de una célula normal en neoplásica involucraba alteraciones genéticas. Ya en 1912 Boveri consideró que la causa del cáncer se encontraba en el «material nuclear» pero en las últimas décadas se produjo un avance importante en el conocimiento del mecanismo molecular del proceso neoplásico.

Los primeros resultados se obtuvieron en 1908 con el descubrimiento del primer virus oncogénico por los veterinarios daneses Ellermann y Bang. Ellos demostraron que la inoculación en pollos normales, de extractos acelulares provenientes de pollos leucémicos, reproducía la enfermedad. Posteriormente, en 1911, Rous comprobó que la inoculación de partículas menores a 450 nm de diámetro, aisladas de un sarcoma de pollo, producía sarcomas similares en pollos normales. Varios años después con técnicas bioquímicas y de microscopía electrónica se confirmó la naturaleza vírica de dichas partículas. En 1936 Bittner descubrió que la transmisión del cáncer de mama de una cepa de ratón a otra se re-