

Mecanismos fisiológicos que controlan la proliferación celular en carcinogénesis

Son mecanismos de respuesta defensivos, su objetivo es mantener la integridad del genoma. Esta respuesta es realizada por la propia célula pero si es sobrepasada esta barrera, es el Sistema Inmune quién impide la proliferación que puede evolucionar a transformación neoplásica.

3.d.1. Bloqueo del ciclo celular

Si se ha producido una lesión del DNA la célula bloquea el ciclo celular en los puntos de control:

- *Bloqueo en G1 para impedir la replicación del DNA alterado o para que sea reparado. Este bloqueo puede ser secundario a:*
 - Disminución de sts de ciclinas
 - Inhibición síntesis quinasas
 - Aumento sts inhibidores (p21, p27 y p57)
 - Activación genes de supresión tumoral (p53).
- *Inhibición replicación en la fase S*
- *Detención en G2.*

3.d.2. Apoptosis

Para mantener el número normal de células ha de haber un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular, y en la carcinogénesis se altera debido a mutaciones de oncogenes y genes de supresión tumoral y genes que regulan la apoptosis.

Este suicidio celular posee dos características:

- La célula participa activamente en su destrucción
- La eliminación de restos celulares **no** sigue de reacción inflamatoria.

Las señales que inician la apoptosis son recibidas por Receptores de Superficie: *Proteína de superficie Fas* y el *receptor 1 de TNF-alfa*, otros mensajes externos son vehiculados por una *proteína liberada por las Células T* y por *Corticoides*.

Se activan entonces enzimas proteolíticos: Proteasas ICE-LIKE (enzima convertidor de IL-1), que se llama *CASPASAS*, que degradan las proteínas intracelulares y así se digiere la célula.

Cambios morfológicos en célula con apoptosis:

- Formación vesículas en membrana
- Condensación cromatina
- Reducción tamaño celular
- Formación poros en membrana nuclear que llevan a rotura
- Fragmentación de la célula en Cuerpos apoptóticos.

Los genes que inician la apoptosis son: *p53*, *myc* y *bcl-2*

- **c-myc**: la sobreexpresión de este gen aumenta el índice de mutaciones de las células, si además se

añaden mutaciones o factores supresores de Apoptosis (TGFalfa); dichas células sufren una expansión clonal.

- **Bcl-2**: es inhibidor de apoptosis, la sobreexpresión estimula el aumento de la supervivencia de las células por bloquear la apoptosis.
- **P53**: Es esencial para prevenir la proliferación de células portadoras de mutaciones, en respuesta a estrés genotóxico, se activa y puede:
 - Detener el ciclo celular
 - Reparar directamente el DNA
 - Activar enzimas reparadoras del DNA
 - Induce la apoptosis

La activación de apoptosis por p53 requiere la transcripción de *bax*, (miembro de la familia de *bcl-2*) que cuando supera los niveles de *bcl-2*, induce la apoptosis.

Es el balance entre genes inhibidores e inductores de apoptosis lo que determina si la célula vive o muere.

Orden secuencial de la apoptosis:

- Fases precoces: aumenta la condensación de cromatina por *aumento de la [Ca]²⁺ intracelular*, debido a que la *proteína Bcl-2* se encuentra en la mb mitocondrial y en la mb nuclear (regulando la *[Ca]²⁺ intracelular*). La consecuencia es que *se activan las endonucleasas que fragmentan el DNA*, aumenta entonces la toxicidad celular oxidativa, con peroxidación lipídica y lesiones del DNA.
- Las CASPASAS, (iniciadoras: 8 y 10, ejecutoras: 3,6 y 7) producen la degradación de las proteínas nucleares. Además de intervenir también las Nucleasas y las Proteinquinasas
- Disminuye el volumen celular, disminuye el pH celular, se activan las endonucleasas (DNA-asaI y DNA-asaII) que inducen fragmentación del DNA. Al activarse la DNA-asaI degrada al azar DNA que une nucleosomas adyacentes en la fibra de cromatina, así se originan fragmentos de DNA.

Las células están codificadas genéticamente para suicidarse con el objetivo de preservar al tejido donde se ubican, Pero la célula tumoral tiene como objetivo su propia supervivencia y por ello Inhibe la apoptosis (ppal. Característica: resistencia a sufrir apoptosis).

3.d.3. Respuesta inmune

El sistema inmune al reconocer como extraños los antígenos tumorales: previene, controla y elimina las células neoplásicas. Antígenos compartidos por distintos tipos de tumores son:

- Antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína
- Proteínas de shock térmico o de estrés
- Antígenos de diferenciación tisular y
- Antígenos inducidos por virus oncogénicos.

Mecanismos Inmunológicos antitumorales

- *Inmunidad dependiente de Células T*

Para que el antígeno sea reconocido debe ser procesado a péptidos y presentarlos unidos a moléculas de clase I o de clase II de MHC.

Los Linfocitos CD4: reconocen a las moléculas MHC II y responden a la estimulación liberando citoquinas que activan a otras células para que desarrollen su función antitumoral

Los Linfocitos CD8: reconocen MHC I y liberan proteínas que perforan la membrana de las células tumorales e inducen su lisis.

- *Células agresoras naturales o NK*

Lisan espontáneamente células tumorales. Se localizan en bazo y en sangre, disminuyen así el riesgo de metástasis. La IL-2 aumenta la actividad antitumoral de las células NK.

- *Monocitos y macrófagos*

Al ser activados por IFN-gamma, liberan: Enzimas lisosómicos, Oxido Nítrico y Citoquinas como TNF e IL-1, pero esta liberación sólo se produce si está unido a la célula tumoral, este contacto produce la lisis de la célula tumoral al crearse un microambiente rico en RLO, cationes (Mg y Ca) e IL-1Beta que así ejercen su acción citotóxica.

Mecanismos de evasión inmunológica de las células tumorales

El desarrollo de tumores se debe a una incapacidad para reaccionar con efectividad contra los antígenos de la célula tumoral.

- *Disminución en la expresión de moléculas MHC*

En tumores altamente inmunogénicos, se inhibe la expresión del alelo de MHC I, y así aumenta la carcinogénesis.

La no expresión de antígenos MHC II: así no se activan los CD4

- *Disminución del transportador asociado con la presentación de antígeno (TAP)*

Este TAP media el transporte de los péptidos antigénicos hasta el Retículo endoplásmico donde se ensamblan a MHC I. Así al disminuir su expresión, se inhibe el ensamblaje, transporte y estabilidad del MHC I.

- *Receptor de células T (TCR)*

Son los que reconocen al antígeno unido a las moléculas MHC. Este receptor está formado por tres proteínas transmembrana, la alteración en una de estas cadenas (CD3-epsilon), inducen la pérdida de la expresión de TCR en la superficie celular, por tanto implica una deficiente activación de las células T.

- *Ausencia de coestimuladores*

Son señales que necesitan las células T para activarse (además de la MHC).

– Interacción entre CD80 (en la MHC) y el receptor CD28 (en la célula T), esta interacción coestimuladora es imprescindible para la proliferación celular, para la función citotóxica efectora y para la liberación de citoquinas, sobre todo IL-2. En carcinogénesis hay Inmunoselección de las células tumorales que activan pobremente al sistema inmune.

- *Tolerancia inmunológica*

Por exposición previa durante vida neonatal o por presentación antigénica inadecuada.

- *Productos secretados por el tumor*

Producen depresión o supresión de la respuesta inmune del huésped, liberando Citoquinas, como el *TGF-beta2* que se correlaciona con la progresión, diseminación tumoral y además estimula la angiogénesis, esta liberación comporta efectos inmunosupresores: TGF-Beta:

- Inhibe proliferación de linfocitos T de ptes de IL-2
- Disminuye actividad citolítica de células NK
- Inhibe activación de células T y B
- Inhibe la explosión respiratoria inducida por macrófagos, al liberar H₂O₂
- Disminuye la expresión de antígeno HLA-DR
- Disminuye síntesis de TNF-alfa e interferón
- Los macrófagos aumentan la síntesis de factores inhibidores: Prostaglandinas (supresoras de la respuesta inmune del huésped).

- *Antígenos*

Liberados por los tumores en crecimiento, forman complejos antígeno-anticuerpo que interfieren la respuesta inmune, bloquean la función del rc de Ig de las células NK e inhiben la función antígeno-específica de las células T.

- *Receptor soluble de IL-2*

Cuando sus niveles están aumentados pueden ser un indicador pronóstico de supervivencia y de intervalo de enfermedad tras un tratamiento. Es liberado por las células tumorales: bloquea funciones de IL-2, inhibiendo respuesta inmune del huésped.

- *Complemento*

Este sistema proteico tiene como misión impedir el depósito de las células cancerosas durante la invasión y metástasis. Pero las células tumorales producen proteínas de unión a la membrana que las protegen de la citólisis del Complemento, éstas son: *DAF*, *MCP*, *HRF* y *CD59*. El aumento de síntesis de estas proteínas por las células neoplásicas permite evitar el depósito de C3 y así no son lesionadas.

- *Proteínas de Shock Térmico (HSPs)*

Producidas por el tumor, tienen la capacidad de formar uniones con péptidos en el citosol y en el Reticulo Endoplásmico, lo que les confiere inmunogenicidad, estas proteínas convierten a la célula tumoral en resistente a la citólisis del TNF.

- *Moléculas de Adhesión*

Median la comunicación intercelular, que se necesita para elaborar respuestas frente a los antígenos tumorales.

- *ICAM-1/CD54*: interviene en la formación de uniones entre células T citotóxicas y sus dianas y en la citólisis mediada por las Células NK. Las concentraciones séricas de ICAM-1, reflejan el nivel de expresión de las células tumorales.
- *ICAM-1/LFA-1*: se unen en la superficie de las células citotóxicas, el aumento de LFA-1 produce alteración de la adhesión celular e inactiva las respuestas inmunes de las células T.
- *VCAM-1*: Modula la infiltración linfocitaria, la inhibición de esta molécula hace que se evite el ataque de los linfocitos al interferir el acceso al tumor.
- *Generación de células T supresoras antígeno-específicas*

Se generan en respuesta al tumor. Son dos subpoblaciones que pueden inhibirse mutuamente:

- Th1: producen IL-2 e IFN-gamma, inducen la activación de macrófagos y hipersensibilidad retardada.
- Th2: producen IL-4 e IL-10, inducen respuestas de células B.

1. CONCEPTO

Los tumores malignos son una proliferación excesiva e inútil de células, incontrolada y que limita la función del organismo mediante:

- Invasión local de órganos y tejidos.
- Diseminación de metástasis

El cáncer es el resultado de alteraciones en genes que regulan:

- Proliferación
- Muerte celular.

La célula sufre alteraciones en su DNA y:

- Se inhiben genes reguladores de muerte celular por apoptosis
- Se activan genes que controlan el recambio celular

Así se acumulan mutaciones sucesivas que conducen finalmente a la transformación neoplásica de la célula.

2. INCIDENCIA

Según el Sexo:

- En hombres: es más frecuente cáncer de pulmón, después: próstata, colon y recto.
- En mujeres: más frecuente es el de pulmón y después: mama, colon y recto.

Aumenta con la edad por:

- Mayor número de mutaciones en el DNA
- Disminuye la capacidad de reparación del DNA lesionado.

3. ETIOPATOGENIA

3.a. Ciclo Celular

Los procesos de replicación del DNA y de división celular componen un Ciclo de división celular, este proceso consta de:

- Dos fases funcionales: Fase S o de replicación del DNA y Fase M o mitosis
- Dos fases preparatorias (preceden a los anteriores): Fase G1 (previa a Fase S), Fase G2 (previa a la mitosis).

Después de dividirse las células, permanecen temporalmente en reposo (G0) y en condiciones favorables entran en fase G1.

La progresión de la célula a lo largo del ciclo celular depende de que se activen unos enzimas intracelulares, son: Quinasas dependientes de Ciclinas, éstas forman complejos activos cuando se unen a las Ciclinas, entonces inducen la activación de los genes que participan en las transiciones del ciclo celular (G1 a S y G2 a M).

En cada fase del ciclo celular se sintetizan un tipo específico de **ciclinas**:

- *Fase G1*: se activan las quinasas MAP que migran al núcleo, entonces se expresan las Ciclinas Tipo D, que se asocian con cdk 4 y cdk 6, entonces se liberan Factores de Transcripción E2F que activan los genes para que se entre en la Fase S del ciclo celular.
- *Final Fase G1*: Se sintetiza Ciclina E que se asocia con cdk 2.
- *Final de G1, durante S y principio de G2*: se activa Ciclina A y se une a cdk 2 y a cdk 1
- *Fase G2*: se sintetiza Ciclina B que se asocia con cdk 2

Factores de Crecimiento, que actúan como factores de progresión, estimulan para que la célula abandone G0 y entre en G1 mediante la expresión de Ciclinas D. Estos Factores son imprescindibles para que la célula continúe hasta la mitosis y son:

- Insulina
- Factor de crecimiento similar a la Insulina (IGF-1).

3.b. Alteraciones del control del ciclo celular en el cáncer

Incluye:

- Activación de reguladores positivos:
- Ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas
- Mutación de los genes implicados en los puntos de control del ciclo celular
- Activación de oncogenes
- Inhibición de reguladores negativos:
- Proteínas Inhibidoras de quinasas dependientes de ciclinas (cdk)
- Proteínas Supresoras de tumor.

3.b.1. Activación de reguladores positivos

- *Aumento de la síntesis de ciclinas*

La sobreexpresión de Ciclina E durante la fase G1 del ciclo celular es un mecanismo general de iniciación o promoción tumoral.

El aumento en la síntesis de cdk-4 (que forma complejos con la Ciclina D), hace que se produzca un crecimiento celular acelerado.

- *Mutación de los genes implicados en los puntos de control del ciclo celular*

El resultado final es la progresión continuada del ciclo celular, la célula adquiere un crecimiento inapropiado.

- *Activación de oncogenes*

Los Proto-oncogenes actúan como aceleradores de la división celular y su lesión provoca una división sin reposo.

Los Genes supresores son capaces de frenar o detener la división, así su desaparición provoca también una proliferación incontrolada.

3.b.2. Inhibición de reguladores negativos del ciclo celular

- *Disminución de Proteínas inhibidoras de quinasas dependientes de ciclinas (cdk)*

Un grupo son: p21, p27 y p57

- Inhiben los complejos:
- Ciclina E/cdk 2
- Ciclina D/cdk 4
- Ciclina D/cdk 6
- Ciclina A/ cdk 2
- Impiden la progresión celular de G1 a S

Otro grupo son: p16, p15, p18 y p19

- Inhiben específicamente:
- Ciclina D/cdk4 y cdk 6
- Son importantes en embriogénesis
- *Inactivación de genes supresores tumorales*

Su función fisiológica es la supresión o la inhibición de la transformación neoplásica.

- Gen del Retinoblastoma (gen Rb)

Su expresión inhibe la progresión del ciclo celular al unirse al factor de transcripción E2F y a c-abl, así bloquea la transición de G1 a fase S.

- Gen supresor p53

Es un sensor de la lesión del DNA, e interviene en:

- Reparación del DNA,
- Regulación del ciclo celular
- Inducción de apoptosis.

Controla puntos del ciclo celular:

- Transición G1 a S
- Estabilidad del huso mitótico
- Homeostasis cromosómica
- Transición G2 a S

Es capaz también de activar el programa apoptótico.

La pérdida de función de p53 podría ocasionar la replicación inadecuada de un DNA lesionado o bien la supervivencia de células que, no serían viables y seguirían la vía de la muerte celular programada.

3.c. Mutaciones y Carcinogénesis

3.c.1. Mutaciones endógenas

Las células presentan un estado de transformación neoplásica inevitable a los procesos biológicos.

3.c.2. Mutaciones exógenas: Factores carcinógenos.

- *Carcinógenos químicos*

Su diana son las células epiteliales y causan lesión genética.

Forman complejos con el DNA y aumentan las posibilidades de error durante la replicación del DNA y es causa de mutaciones.

Hay enzimas capaces de:

- Activar carcinógenos químicos, son:
 - Citocromo P450
 - Peroxidasas
 - Aminotransferasas
- Detoxican carcinógenos químicos, son:
 - Monooxigenasas microsomales
 - Glutathione
 - UDP
- *Carcinógenos físicos*
- Radiaciones ionizantes.

Inducen la expresión de unos genes re respuesta precoz que regulan a su vez la expresión de los genes de:

- Citoquinas: IL-1, IL-6 y TNF,
- Genes de Factores de Crecimiento y
- Genes capaces de reparar el DNA

Si la dosis de radiación sobrepasa los mecanismos de defensa del organismo se producen lesiones:

- Rompe las cadenas DNA (es la lesión más importante).
- Las radiaciones ionizantes al incidir sobre los tejidos, provocan una Reacción Inflamatoria mediada por el sistema Monocito-Macrófago. Los macrófagos liberan mediadores inflamatorios (citoquinas y catabolitos del Ac. Araquidónico)
- Al actuar sobre las moléculas de agua:
- Inducen la formación de radicales libres de oxígeno (potencian la acción de los macrófagos) y causan ruptura del DNA y mutaciones.
- Se produce la Peroxidación lipídica de las membranas celulares, se altera la estabilidad de la membrana del hematíe y cursa con Hemólisis.
- Aumenta la Permeabilidad del retículo sarcoplásmico, se libera Calcio al citoplasma, que es tóxico para la célula.
- Se lisan enzimas de puentes de metales y se acumulan intracelularmente radicales libres de oxígeno.
- Radiación Ultravioleta.

Tiene efecto Inmunosupresor, que es factor predisponente para la transformación neoplásica de las células

epiteliales y además es sinérgica con el efecto de la Radiación Ionizante.

- Asbesto.

Es fagocitado por las células y se acumula en la zona perinuclear del citoplasma, se origina así una respuesta inflamatoria crónica, que cursa con liberación local de Citoquinas y Factores de Crecimiento que son inductores de Fibrogénesis.

Genera Radicales libres de Oxígeno, sobre todo Radicales Hidroxilo.

- *Carcinógenos biológicos*

Son los virus y destacan entre los virus oncogénicos, los Retrovirus que infecta una célula huésped y mediante la transcripción, un oncogen viral de ARN pasa a ser oncogen celular de ADN.

3.d. Mecanismos fisiológicos que controlan la proliferación celular en carcinogénesis

No está desarrollado, porque no lo tenemos en los apuntes (creo), CONFIRMAMELO.

3.e. Carcinogénesis

La proliferación celular excesiva se asocia a una alteración genética del programa de apoptosis y así se pierde el equilibrio. Se necesita la *activación* de varios oncogenes y la *inactivación* de un gen supresor tumoral, siendo al menos CINCO el número de alteraciones genéticas iniciadoras de la transformación cancerosa. Si no se activan: los mecanismos de defensa (que bloquean el ciclo celular) y los que reparan el DNA, esta célula defectuosa prolifera de manera inadecuada.

Las células tumorales no responde a las necesidades del órgano en el que asientan porque su único objetivo es su propia supervivencia. Así en HIPERPLASIA:

- Se altera la comunicación intercelular (se aíslan de las células vecinas)
- No activan su propia destrucción, produciéndose la expansión clonal (se produce porque las células tumorales expresan TELOMERASA, un enzima que reemplaza los telómeros que se pierden durante cada ciclo celular, así se mantienen íntegros y la célula se transforma in inmortal).

3.f. Crecimiento tumoral

El crecimiento inicial de un tumor necesita la síntesis de una vascularización independiente (este proceso de síntesis de estroma vascularizado es similar al proceso de cicatrización).

El crecimiento se produce porque:

- Las células tumorales liberan Factores de Permeabilidad que permiten que pase el Fibrinógeno al espacio extravascular, este Fibrinógeno es convertido en Fibrina por factores Procoagulantes:
 - Factor tisular: activa al Factor VII de la coagulación
 - Procoagulante específico: inactiva al Factor X
 - El Factor XIIa induce la formación de una red de Fibrina, y esta red se deposita alrededor del tumor, formando un andamio para que crezcan nuevos vasos y para la invasión del endotelio.
- La matriz extracelular se expande porque aumenta la síntesis de HIALURONAN que da viscosidad y elasticidad a la matriz extracelular, la síntesis de este compuesto es imprescindible para la expansión de la

matriz extracelular, que forma un estroma donde asientan los vasos neoformados.

- La célula tumoral tiene dos mecanismos:
 - Autocrino: expresa factores de crecimiento y sus receptores para estimular su propio crecimiento.
 - Paracrino: Sintetiza factores de crecimiento para las células endoteliales induciendo la angiogénesis.

Factores de Crecimiento

- *Factores de crecimiento similares a Insulina (IGF)*

Tienen la capacidad de estimular la formación y el crecimiento de células tumorales e, incluso las metástasis

- *Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)*

Regulan la proliferación y diferenciación de las células

El **bFGF**:

- Es uno de los inductores de angiogénesis más potentes, activa la proliferación y migración endotelial, la formación de capilares y la producción de proteasas implicadas en la degradación de la matriz intersticial durante la migración endotelial.

El principal desencadenante de la angiogénesis tumoral es un incremento en la síntesis de bFGF.

- Es potente inductor de reparación de lesiones celulares por radiaciones ionizantes, porque inhibe la muerte celular por apoptosis.

- *Factor de crecimiento epidérmico (EGF)*

Estimula la proliferación celular. Cuando aparece una forma mutada del receptor de EGF, se pierde el sitio de unión con su Factor de crecimiento, entonces hay una activación mantenida del receptor y sucede la transformación neoplásica.

- *Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)*

Estimula la proliferación celular, por tanto una alteración de la regulación introduce una transformación celular tumoral.

- *Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)*

Potente Angiogénico.

- *Factor de crecimiento transformador Beta (TGF–Beta)*

Un déficit en TGF–Beta1 conduce a una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada.

Fenotipo neoplásico

La expresión de la célula tumoral de Factores de Crecimiento muy distintos y en grandes concentraciones induce cambios morfológicos en las células:

- Anaplasia: porque al crecer rpdmente las células no se diferencian y son más primitivas. Se pierde la

Polaridad porque no se disponen en el orden adecuado.

- Alteraciones nucleares: porque el núcleo aumenta de tamaño y es hipercromático.
- Mitosis: atípicas y aumentan en número.

Los tumores **MALIGNOS** no tienen una cápsula que los aisle y al crecer infiltran los tejidos circundantes. La Invasión Local de los tumores malignos se realiza destruyendo los tejidos próximos.

3.g. Invasión local

Mecanismos:

- La presión mecánica por el rápido crecimiento y proliferación de las células neoplásicas.
- Pérdida de cohesión entre las células que forman el tumor primario:
- Por inhibición de la síntesis de **E-cadherina**:
 - proteína que está entre las células epiteliales y organiza y mantiene los tejidos epiteliales.
- Por cambios en la expresión de **Catenina**:
 - El complejo Cadherina-Catenina regula la progresión tumoral, cuando cambia la expresión de Catenina, se pierde la función de E-Cadherina.
- Las **Integrinas** anclan a las células a la matriz extracelular:
 - Cuando una célula cancerosa pierde su anclaje el **complejo Ciclina E-cdk-2** sigue manteniendo su actividad y es el causante de que la célula no detenga su propio crecimiento ni inicie la apoptosis.
- Aumenta la motilidad celular:
 - Cuando la célula cancerosa ha perdido su cohesión a otras células y a la matriz extracelular
- Destrucción de los tejidos del huésped por la síntesis de enzimas por la célula tumoral
 - Se inicia con la **destrucción de la membrana basal**, puede ser atravesada por las células tumorales. Las membranas basales están formadas por: Colágeno tipo IV, Laminina y Heparán sulfato, la ruptura se debe a la acción de 3 familias de enzimas:
 - Serin Proteasas: Activador de Plasminógeno uroquinasa (uPA) y su receptor (uPAR)
 - El sistema uPA/uPAR es modulador del comportamiento agresivo de los tumores malignos.
 - Metaloproteasas de la Matriz (MMPs):
 - Se encargan de degradar la matriz extracelular. Si la sobreexpresión de MMPs es mayor que la de TIMPS (inhibidores tisulares de metaloproteasas), se pierde el equilibrio y resulta la degradación de la matriz extracelular.
- Cistein Proteasas (Catepsinas B y L).

3.h Metástasis

Cuando un tumor está en T4 (invasión de estructuras vecinas), ocurre la siguiente secuencia de acontecimientos:

- Algunas células expresan Fenotipo Angiogénico, e inducen el desarrollo y proliferación de nuevos

vasos sanguíneos, esto se relaciona con mayor posibilidad de invasión local y a distancia.

- Algunas células adquieren autonomía y migran a través de la matriz extracelular.
- Producen la ruptura de la membrana basal de la pared vascular (con la síntesis de Metaloproteasas) y por diapedesis las células tumorales penetran en la circulación sanguínea.
- Forman émbolos tumorales y sobreviven en la circulación eludiendo los mecanismos de respuesta inmune.
- Se detienen en los lechos capilares de órganos a distancia y se adhieren a células endoteliales.
- Se extravasan las células tumorales hacia el parénquima de los órganos.
- Las células tumorales en su nueva localización, responden a Factores de Crecimiento y proliferan dando lugar a metástasis:
- Son producidos por: Células tumorales, Células Endoteliales, Componentes de la matriz extracelular y macrófagos atraídos por el tumor:

• Factores Activadores de Angiogénesis:

• *Factor de crecimiento Fibroblástico (FGF) alfa y beta:*

- Induce localmente la hiperplasia de la íntima y la formación de nuevos capilares
- Se antagonizan con otras citoquinas: IFNs alfa y beta.

• *IL-8 Y VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular).*

- VEGF puede inducir angiogénesis por si mismo o con la expresión de Metaloproteasas.

- Angiogenina y Prostaglandina E1 y E2
- Estimulan la angiogénesis tumoral.

- Macrófagos

– Al ser atraídos por el tumor, migran y se depositan en la red de fibrina que rodea la masa tumoral, y sintetizan TNF que induce la producción de uPA por el endotelio y después se desarrollan yemas vasculares. (neovascularización).

• Factores Inhibidores de Angiogénesis:

• *Trombospondina:*

- Su síntesis está controlada por el gen p53, La Trombospondina impide la unión del FGF a células y como consecuencia inhibe la proliferación celular.

• *Angiostatina:*

- Inhibe específicamente la proliferación endotelial.

Por tanto, las metástasis dependen de la angiogénesis en dos estadios:

- Las células no se desprenden del tumor primario hasta que éste no ha desarrollado una neovascularización .
- Cuando llegan a un órgano distante, de nuevo es preciso el desarrollo de angiogénesis para que la metástasis crezca hasta un tamaño clínicamente detectable.
- Se inicia otro ciclo de nuevo y las metástasis pueden originar nuevas metástasis, es el Fenómeno de Metástasis de Metástasis.

Clínica del Cáncer (apuntes de clase)

Los síntomas no siempre son por la afectación local del tumor, también por infiltración de ganglios, necrosis, úlceras y hemorragias.

Sintomatología por Tumor Primario:

- Por aumento de la masa tumoral hay obstrucciones, y estenosis de vasos sanguíneos

Síntomas por derivados del tumor directamente:

- Como existe déficit del aporte nutritivo, porque necesita crecer, habrá: Necrosis en el centro del tumor, produciendo Úlceras, Hemorragias e Infecciones.

Síndrome Paraneoplásico: Debido a sustancias producidas por las células tumorales y actúan como marcadores tumorales. Produce Astenia, Anorexia, pérdida de peso, dolor.

Clasificación del Cáncer (apuntes clase)

Indica grado tumor:

T: invasión local

N: invasión linfática

M: invasión metastásica

Estadíos:

0: tumor in situ

1: Tumor local

4: Metástasis

El pronóstico del tumor depende de:

- ANAPLASIA: grado de diferenciación.
- CBOS. MORFOLOGICOS: célula grande, núcleo hiper cromático, pérdida de relación tamaño núcleo/citoplasma.
- ANEUPLOIDIA: Cambio en el número de cromosomas.
- ALT. RECEPTORES DE LAS CÉLULAS

Diagnóstico del Cáncer (apuntes clase)

Síntomas:

- Astenia, Anorexia, pérdida de peso
- Sangre por orificios naturales
- Tumoración anormal
- Herida o úlcera que no cura
- Tos persistente, afonía o disfonía persistente
- Alteración ritmo intestinal
- Lesión cutánea que cambia de aspecto.

Pruebas:

- Rx, análisis,
- Biopsia: da el diagnóstico definitivo y diferenciador). Tipos:
- Excisional: quitar todo el tumor
- Incisional: tomar muestra
- PAAF: punción aspiración aguja fina.

Tratamiento del Cáncer

- Quirúrgico

Cirugía sobre tumor primario:

- Tumorrectomía: quitar 5 cm. De radio
- Resección local radial: eliminar el máximo tejido
- Resección local ampliada + Linfadenectomía: quitar el máximo tejido y los ganglios linfáticos vecinos, si es complicada, quitar todos los ganglios.

Cirugía reductora:

- Elimina solo una parte del tumor. Alivia los síntomas

Cirugía de metástasis:

- Cuando el numero no es muy elevado. Se aplica en Hígado, pulmón.

Cirugía de Urgencias:

- Cuando existe obstrucción intestinal, perforación intestinal, hemorragia

Cirugía paliativa:

- Eliminar la masa tumoral para evitar o prevenir el dolor.

Cirugía reconstructora:

- Reconstruye el tejido eliminado (ej: mama). La cirugía es eficaz en el centro, ineficaz en la periferia porque no existe delimitación o está delimitado por estructuras orgánicas.

- Radioterapia:

Trata el tumor localmente. Solo eficaz cuando hay pocas mitosis en la periferia del tumor y en el centro porque las células están hipóxicas.

Se asocian Cirugía (primero) y Radioterapia después (pq produce Fibrosis).

- Quimioterapia:

Trata el cáncer metastásico.