Biología de las Células Tumorales

Bases Genéticas, Fenotipo Maligno y Sellos del Cáncer

Dra. María José Rico, Instituto de Genética Experimental (IGE), UNR

Los hallmarks del cáncer

14 características y capacidades que permiten el desarrollo y la progresión tumoral

14 Inestabilidad genómica y mutaciones
Acumulación de alteraciones genéticas y cromosómicas.

13 Microambiente promotor de la inflamación
Inflamación crónica que favorece la iniciación y progresión tumoral.

12 Células senescentes
Efectos pro-tumorigénicos de las células senescentes en el microambiente tumoral.

11 Microbios polimórficos
Comunidades microbianas que influyen en el inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento.

10 Reprogramación epigenética no mutacional
Cambios dinámicos en la cromatina y la expresión génica.

9 Plasticidad fenotípica y desdiferenciación
Adaptación a distintos microambientes y estados celulares.



2 Evasión de los supresores del crecimiento
Pérdida de la actividad de supresores tumorales (p. ej., RB, p53, TGF-β).

3 Resistencia a la muerte celular
Evasión de la apoptosis y de otras formas de muerte celular programada.

4 Habilitación de la replicación ilimitada
Mantenimiento de los telómeros (p. ej., activación de la telomerasa).

5 Inducción/acceso a la vasculatura
Estimulación de la angiogénesis y remodelación de los vasos existentes.

6 Activación de la invasión y metástasis
Pérdida de la adhesión, aumento de la motilidad y diseminación.

7 Reprogramación del metabolismo celular
Cambio del metabolismo aeróbico (efecto Warburg) y de las vías metabólicas.

8 Evasión de la destrucción inmune
Evasión de la vigilancia inmunitaria y supresión de la respuesta inmune antitumoral.

Características habilitadoras

Capas adicionales que facilitan la adquisición de las capacidades distintivas del cáncer

Reprogramación epigenética no mutacional
Cambios dinámicos en la cromatina y en la expresión génica.

Microbios polimórficos
Comunidades microbianas que influyen en el inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento.

Células senescentes
Efectos pro-tumorigénicos en el microambiente tumoral.

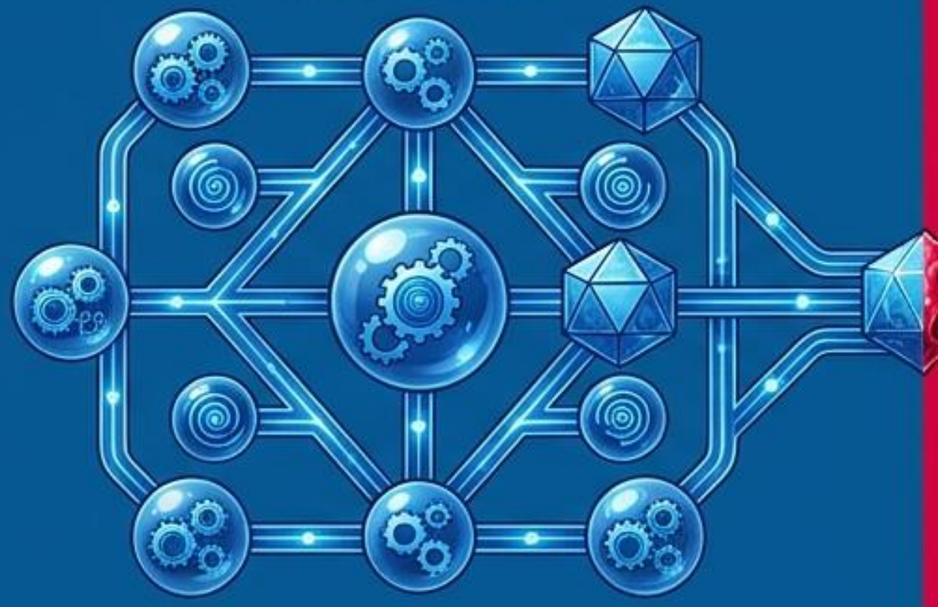
Inflamación promotora del tumor
Inflamación crónica que favorece la iniciación y progresión tumoral.

Inestabilidad genómica y mutaciones
Acumulación de alteraciones genéticas y cromosómicas.

En conjunto, estos 14 hallmarks y características habilitadoras impulsan la iniciación, la progresión y la resistencia terapéutica del cáncer.

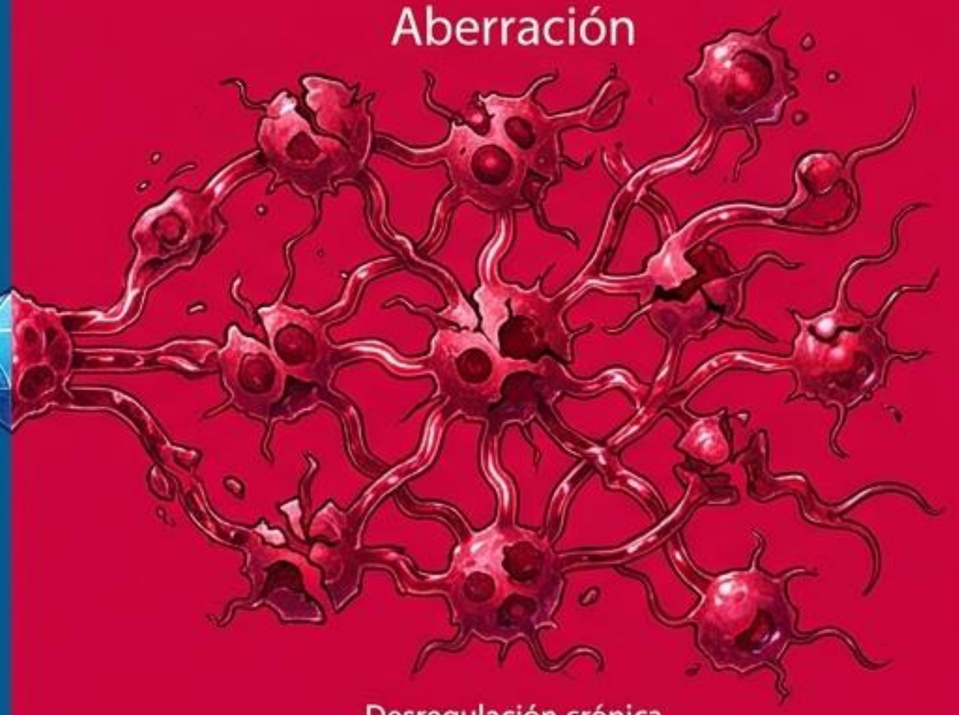
La Ruptura del Equilibrio Homeostático

Homeostasis



Crecimiento regulado.
Equilibrio tisular preservado.

Aberración

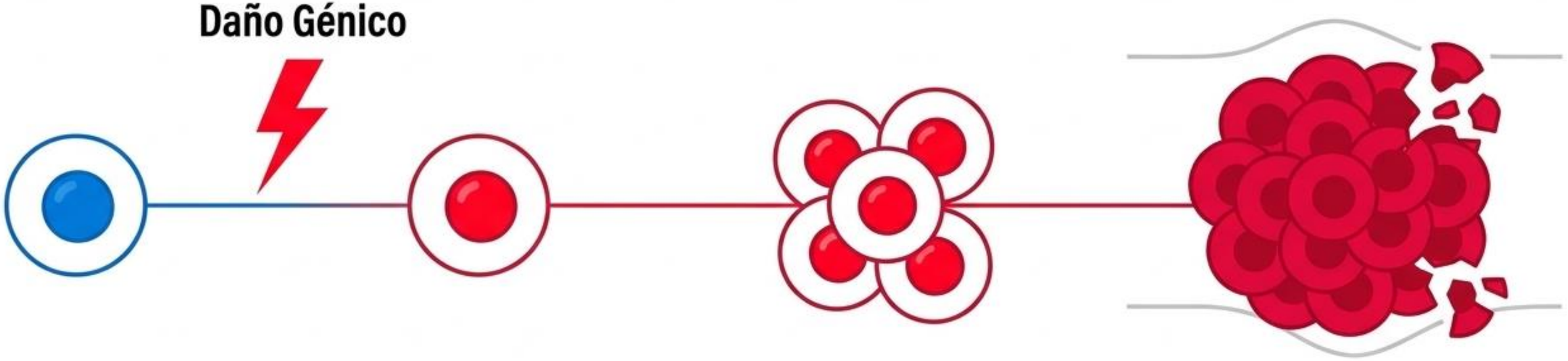


Desregulación crónica.
Enfermedad de los genes (sobre-expresados, mutados o ausentes).

El cáncer es una alteración celular heredable por mitosis.
Destruye el equilibrio biológico al transformar el crecimiento
en un proceso autónomo y deletéreo para el huésped.

Gemini Notebook

Evolución Tumoral: De la Célula a la Neoplasia



Célula Normal

Iniciación

La célula adquiere la mutación original fundacional.

Promoción

Multiplicación silenciosa. Expansión de la población celular alterada.

Progresión

Comportamiento agresivo. La célula tumoral consolidada genera neoplasias biológicamente distintas según el tejido de origen.

Gemini Notebook

El Fenotipo Maligno: La Trifecta Tumoral

Proliferación descontrolada

Condición biológica necesaria (el motor del tumor), pero no suficiente por sí sola para la malignidad sistémica.



Invasividad

Capacidad de romper barreras tisulares locales (ej. lámina basal).

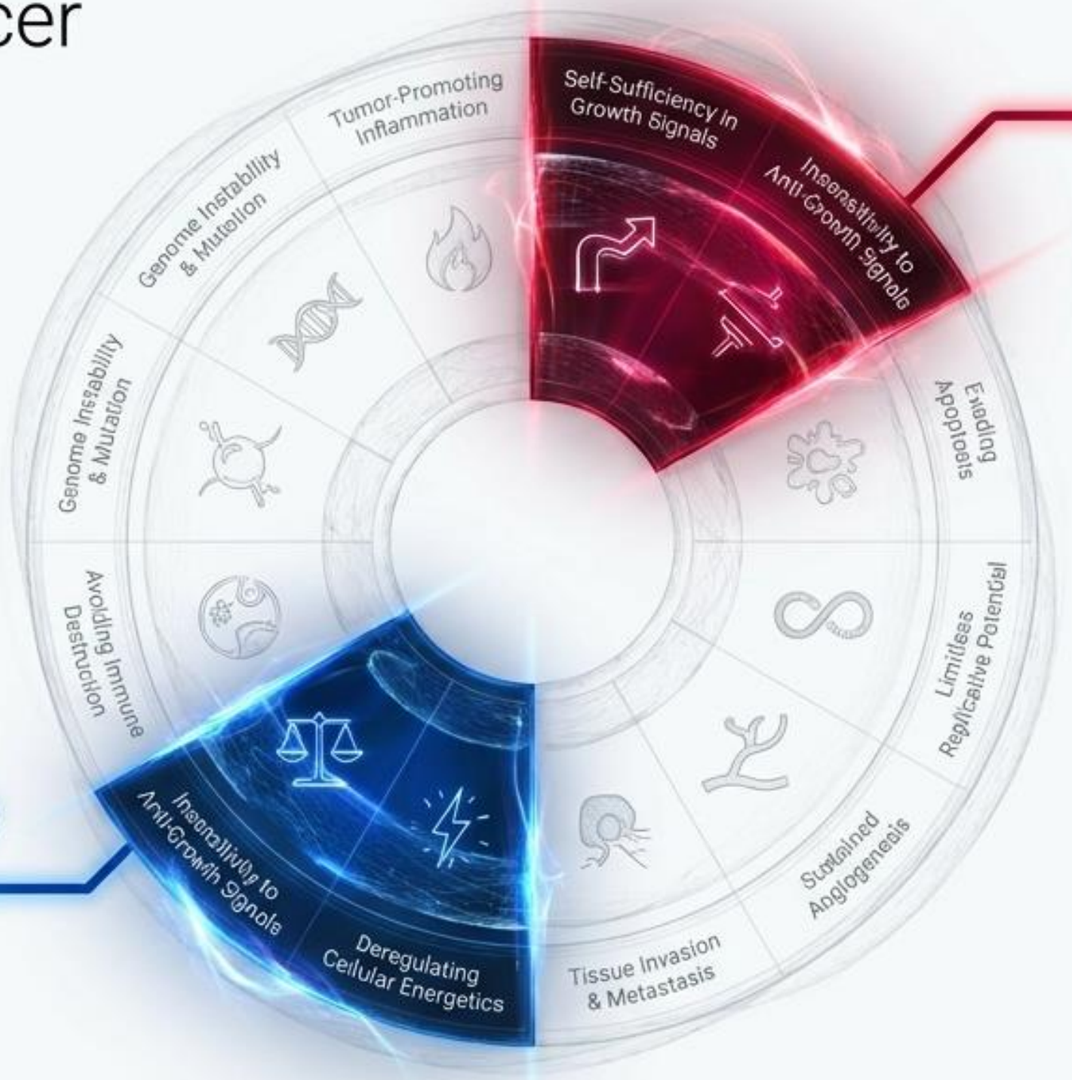
Capacidad metastásica

Crecimientos secundarios a distancia. El factor definitivo de letalidad.

Gemini Notebook

El Manual del Adversario: Los Sellos del Cáncer

El paradigma de Hanahan & Weinberg define las estrategias biológicas adquiridas. Existen 10 sellos primarios y 4 procesos habilitadores.



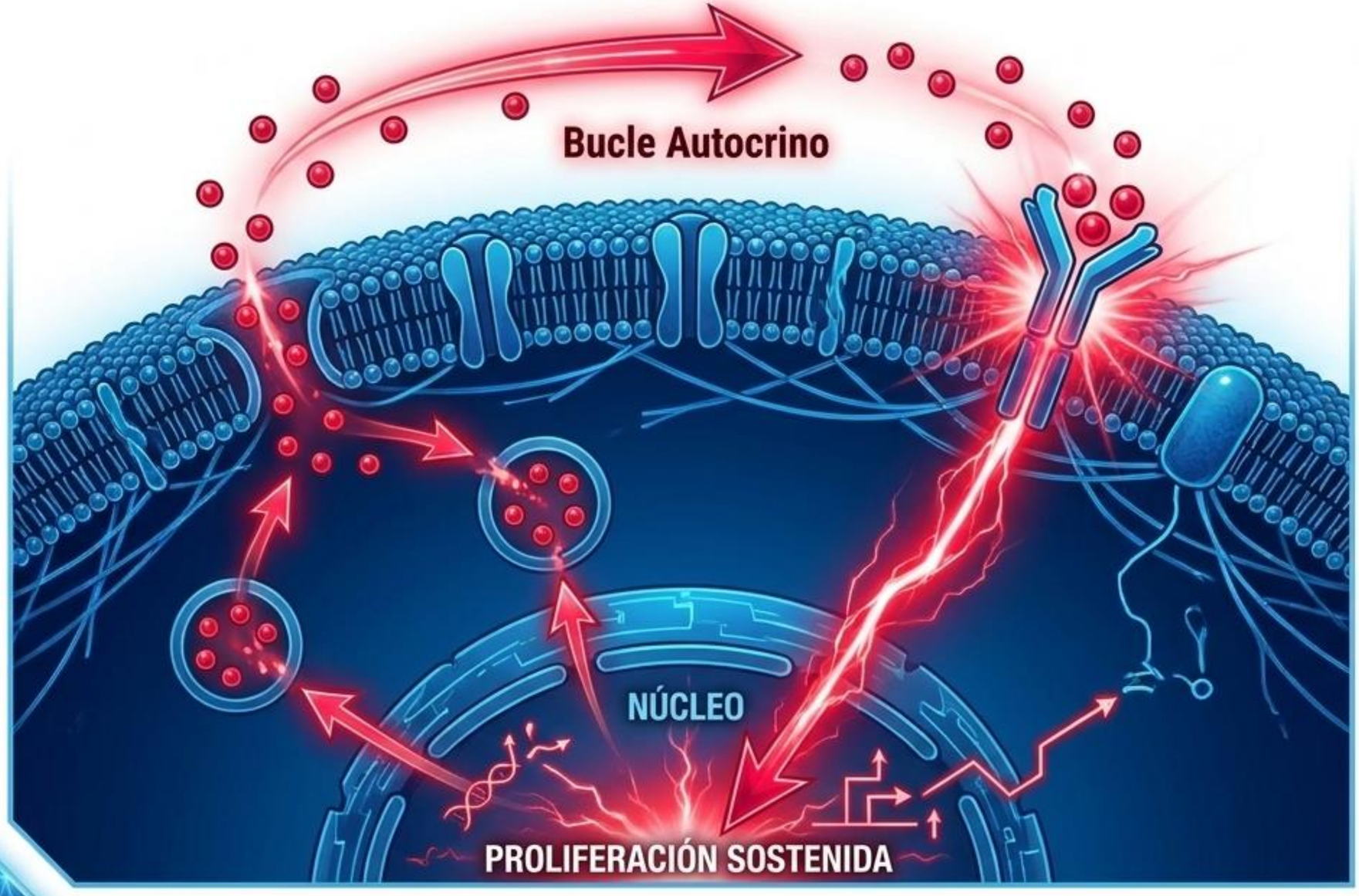
Sello I: Señalización de Proliferación Sostenida

Sello II: Evasión de Supresores de Crecimiento

Gemini Notebook

Sello I: El Bucle Autocrino y la Proliferación Sostenida

Estado normal: Las células normales dependen estrictamente de señales de crecimiento externas.



Hack Tumoral

Autocrina: Produce sus propios factores de crecimiento y receptores.

Paracrina: Secuestra células del microambiente para que produzcan estímulos.

Estructural: Aumenta la densidad y afinidad de los receptores de superficie, induciendo actividad proliferativa independiente del ligando.

Gemini Notebook

El Motor Descontrolado: Eje HER-2 y Ciclina D1 (Cáncer de Mama)



Mecanismo: La hiperactivación de quinasas vía receptor HER-2 fuerza la sobre-expresión masiva de Ciclina D1.

Datos Clínicos: Sobre-expresión de Ciclina D1 en 59% de pacientes caucásicas y 77% de pacientes no caucásicas. Efecto protector del embarazo por disminución de su expresión.

Intervención: El tratamiento con ansamicinas reduce la expresión de HER-2, corta la fosforilación de quinasas y apaga la Ciclina D1.

Gemini Notebook

Sello II: Evasión de los Supresores de Crecimiento

Concepto Central: El cáncer sobrevive evitando activamente los programas de regulación negativa (sensores intra y extracelulares).



Mecanismo: Pérdida de función o silenciamiento de genes supresores de tumores críticos. Las señales biológicas de 'alto' son ignoradas sistemáticamente.

Gemini Notebook

Los Guardianes Caídos: RB y TP53



Proteína RB
(El Controlador del Ciclo)



Función Normal
Recibe señales intra/extracelulares. Decide si la célula cruza el peaje hacia la división celular.



Impacto en Cáncer (Evasión)
Su ausencia física o funcional permite una proliferación permanente e ininterrumpida.



Proteína TP53
(El Guardián del Genoma)



Función Normal
Sensor crítico de estrés y anormalidades en el ADN. Frena el ciclo para reparar, o activa la apoptosis (autodestrucción) si el daño es irreparable.



Impacto en Cáncer (Evasión)
Su pérdida garantiza la supervivencia biológica de células altamente mutadas.

Gemini Notebook

Síntesis: La Arquitectura del Crecimiento Maligno

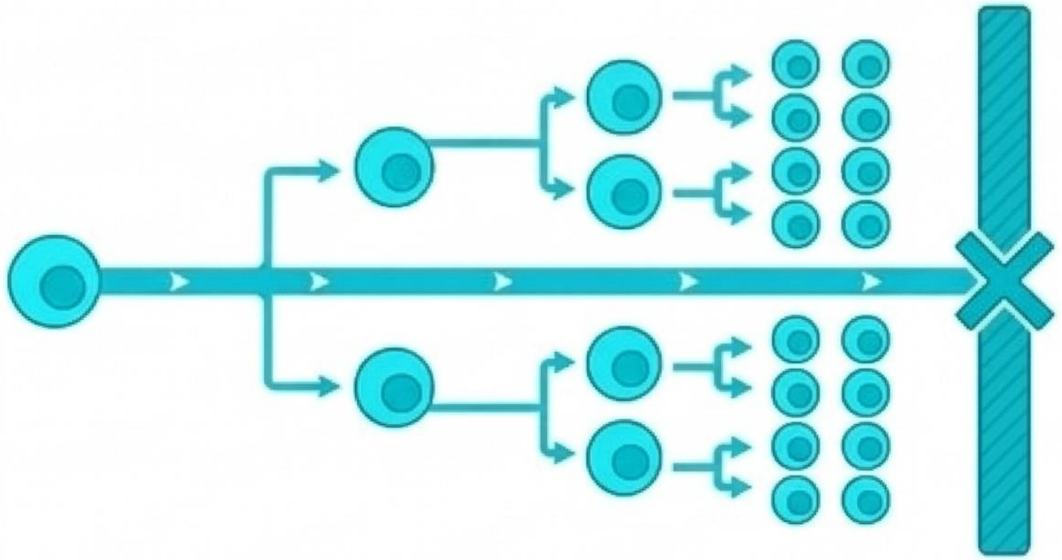


El cáncer no es un azar anatómico, sino el resultado ineludible y matemático de un circuito genético hackeado.

Gemini Notebook

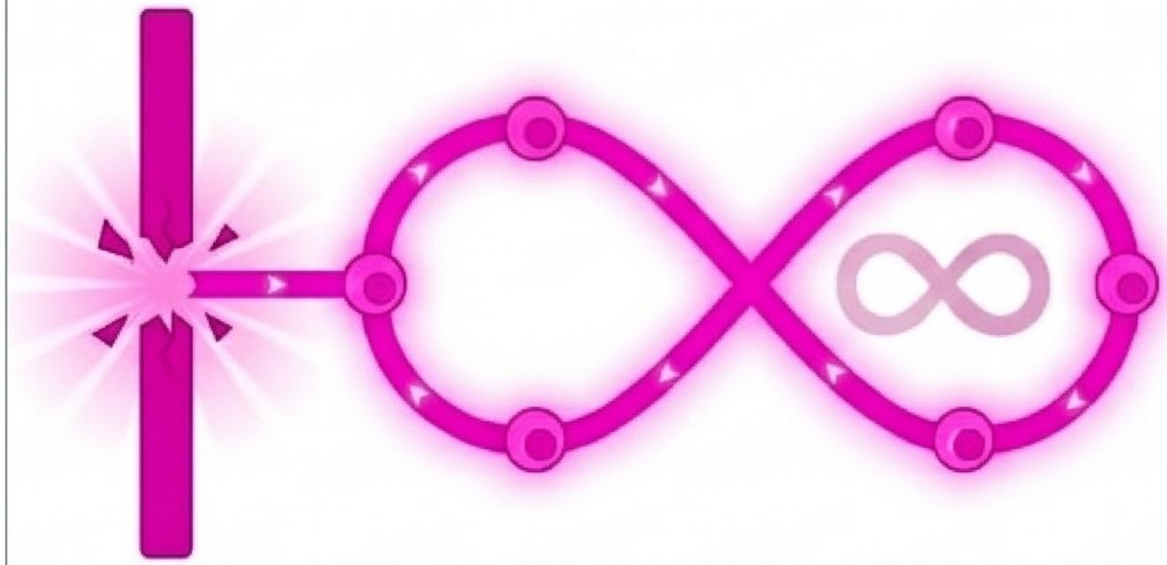
Inmortalidad replicativa

El límite fisiológico frente al potencial ilimitado



Célula Normal: Mortalidad Programada

Restricción estricta del número de divisiones para mantener la homeostasis tisular.



Célula Tumoral: Inmortalidad Adquirida

Capacidad replicativa ilimitada para originar y mantener un tumor macroscópico.

Gemini Notebook

Las barreras replicativas y el límite biológico

La protección natural contra la proliferación descontrolada

El Límite de Hayflick

Restricción fisiológica: 50 a 60 duplicaciones máximas por linaje celular.



Senescencia Celular

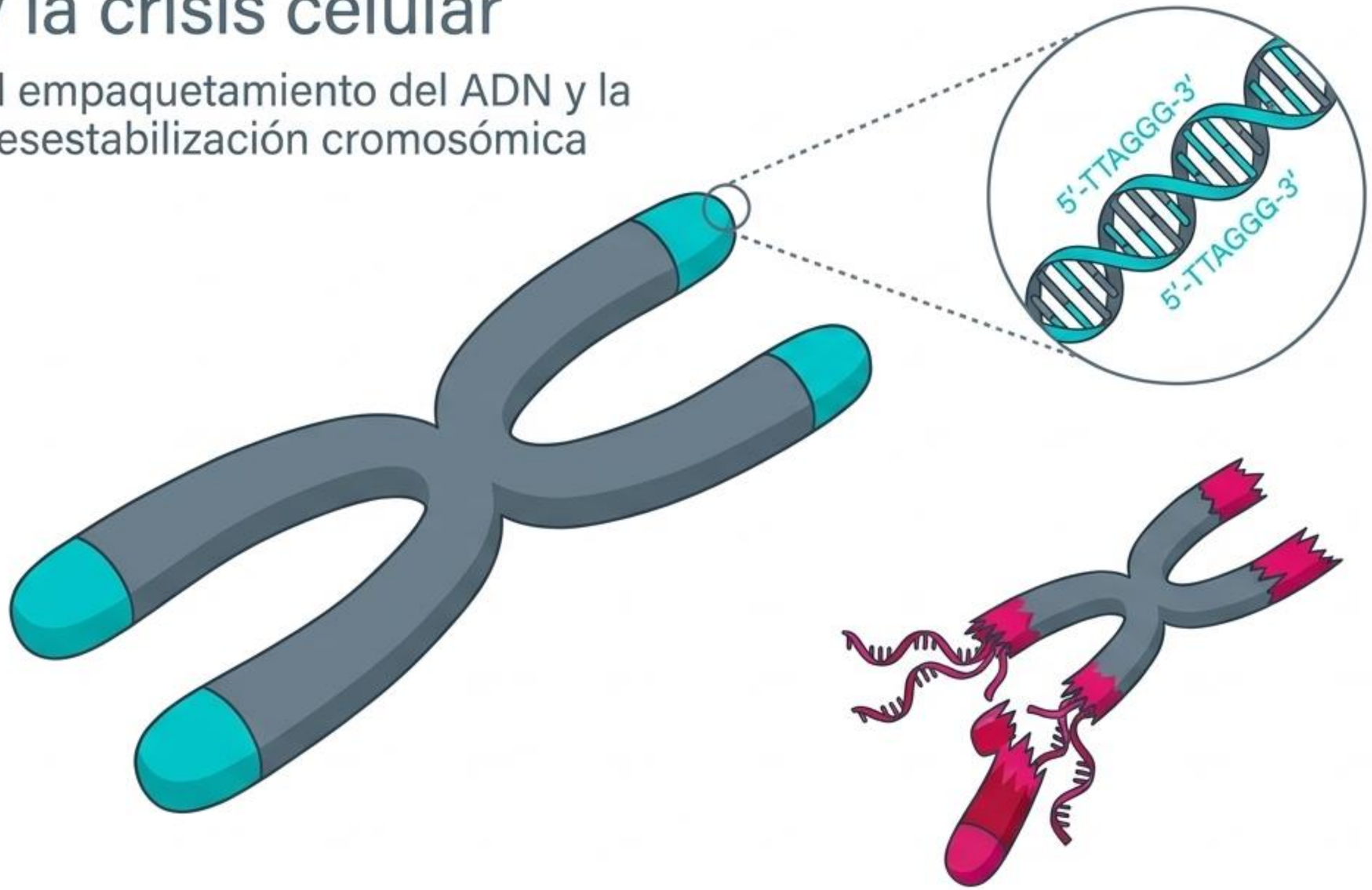
Arresto irreversible del ciclo celular.

La célula se mantiene viable pero metabólicamente inactiva para la división. Actúa como barrera primaria contra la tumorigénesis.

Gemini Notebook

Arquitectura del telómero y la crisis celular

El empaquetamiento del ADN y la desestabilización cromosómica



El Telómero: Repeticiones 5′-TTAGGG-3′

Protege los extremos del cromosoma y estabiliza el superenrollamiento del ADN (de 14.000 µm a 2 µm de empaquetamiento).

Crisis Celular

Pérdida total del telómero.

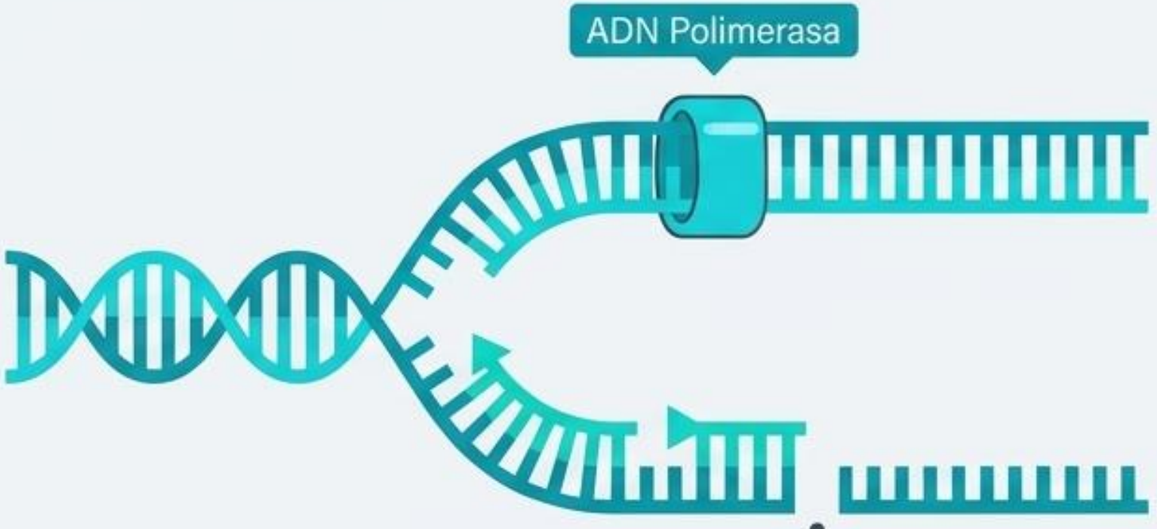
Genera fusiones cromosómicas extremo-extremo.

Consecuencia fisiológica: Muerte celular.

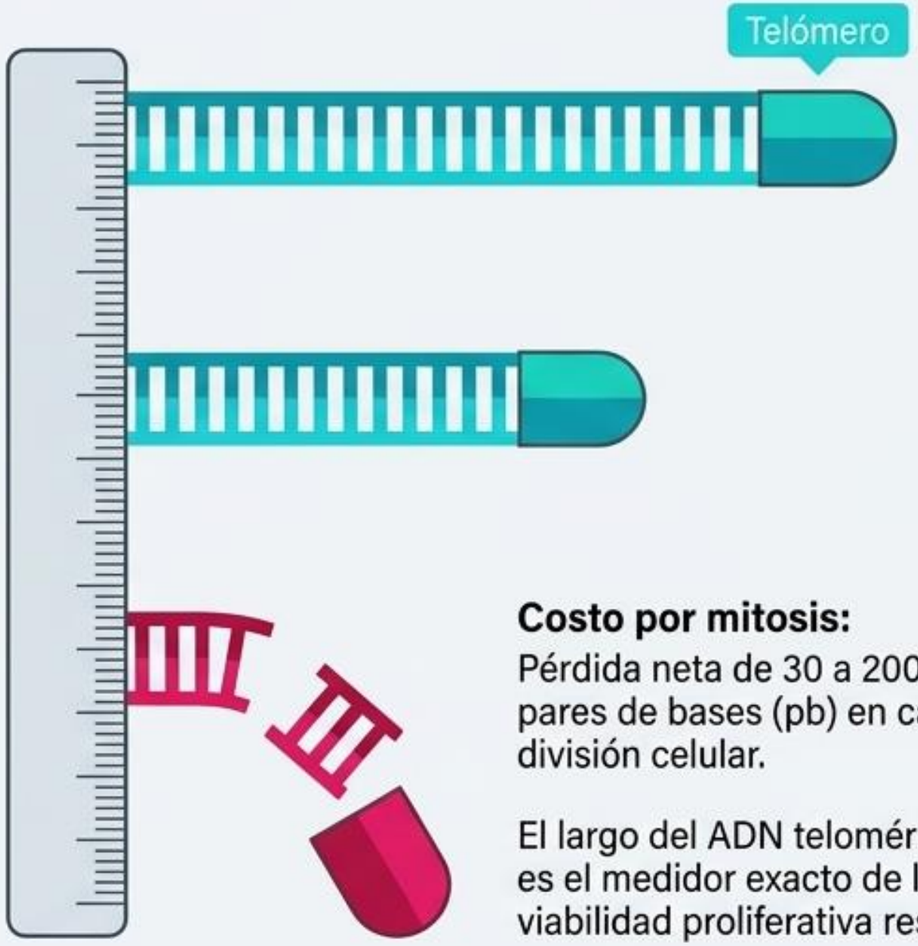
Gemini Notebook

El defecto de replicación en los extremos

El acortamiento telomérico progresivo y obligatorio



El problema de la ADN Polimerasa:
Incapacidad bioquímica para completar la síntesis de los extremos de la molécula de ADN lineal en la hebra rezagada.



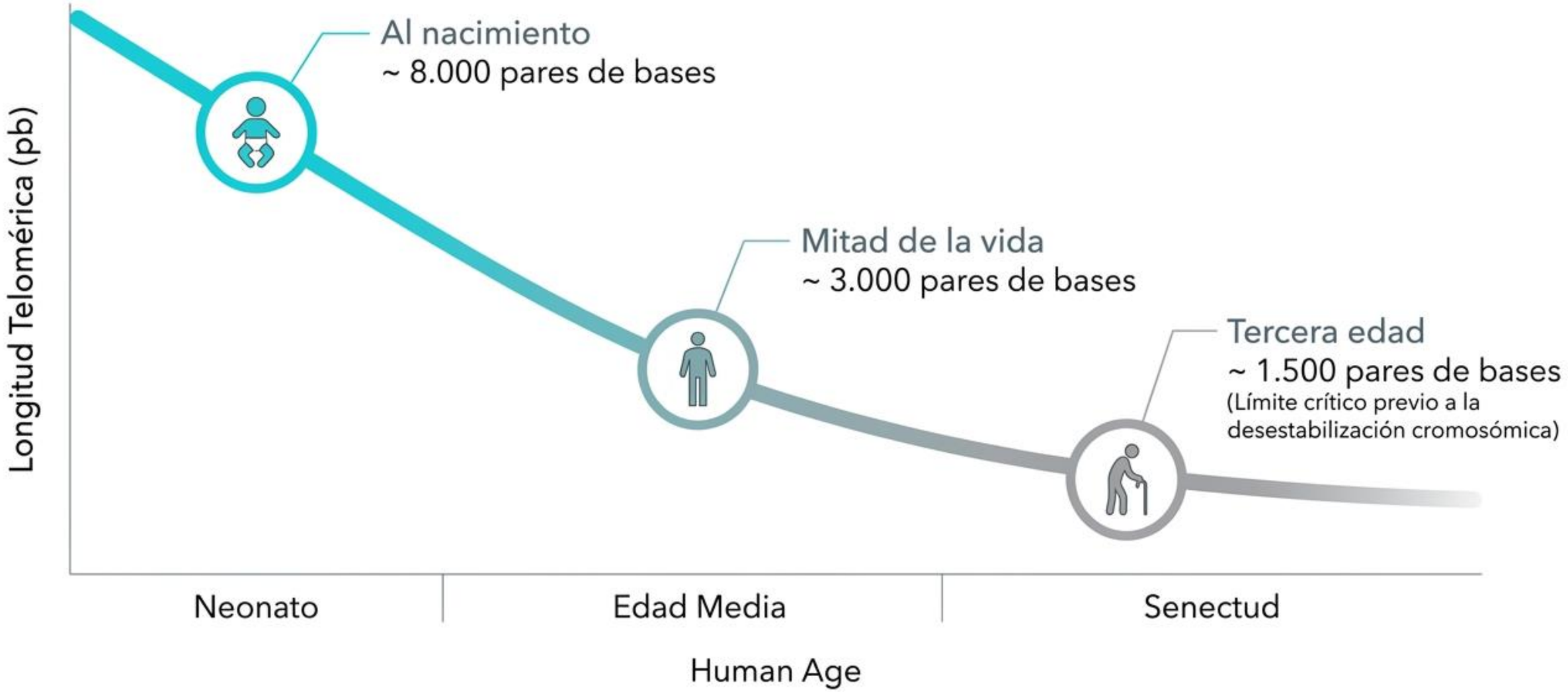
Costo por mitosis:
Pérdida neta de 30 a 200 pares de bases (pb) en cada división celular.

El largo del ADN telomérico es el medidor exacto de la viabilidad proliferativa restante.

Gemini Notebook

Dinámica fisiológica de la longitud telomérica

El reloj biológico humano a lo largo de la vida



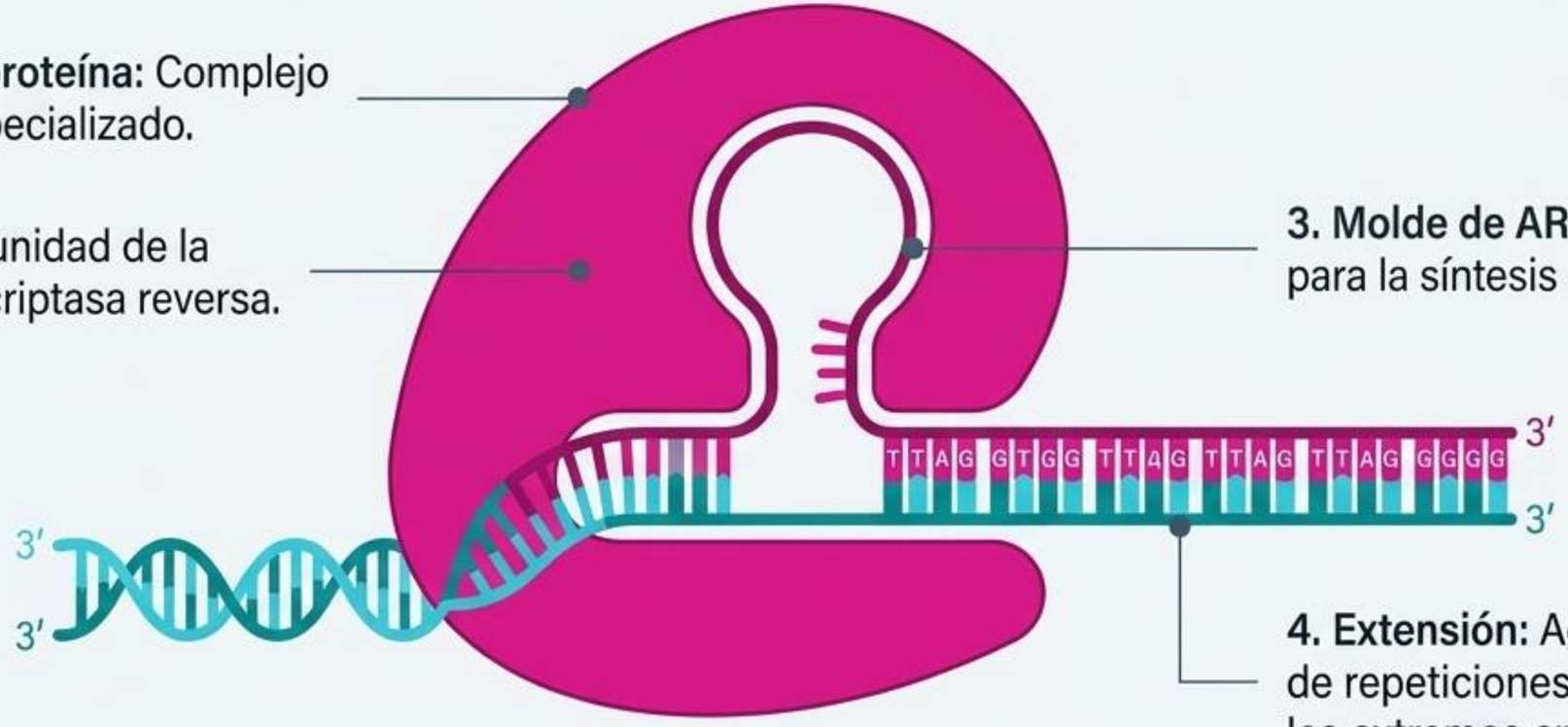
Gemini Notebook

La enzima telomerasa: El motor de la inmortalidad

El mecanismo molecular para revertir el acortamiento

1. Ribonucleoproteína: Complejo enzimático especializado.

2. hTERT: Subunidad de la proteína transcriptasa reversa.



3. Molde de ARN: Guía interna para la síntesis secuencial.

4. Extensión: Agregado continuo de repeticiones 5′-TTAGGG-3′ a los extremos cromosómicos.

Capacidad de translocación: Se desplaza a lo largo del ADN para restaurar infinitamente los telómeros perdidos.

Gemini Notebook

Expresión fisiológica vs. Reactivación tumoral

El secuestro de un mecanismo celular fundamental



Fisiología Normal

Expresión estrictamente restringida a:

—

Vida fetal

—

Células germinales (ovarios y testículos)

—

Células progenitoras (*stem cells*)

—

Zonas de alta renovación
(criptas intestinales, folículos pilosos)

—

Ausente en la gran mayoría de las células somáticas adultas.

>90%

De los tumores malignos expresan telomerasa reactivada.



Patología Maligna

Reactivación patológica generalizada:

—

La célula tumoral elude la barrera de la crisis celular encendiendo permanentemente el gen de la telomerasa.

Gemini Notebook

INSTITUTO DE GENÉTICA EXPERIMENTAL
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

Relevancia clínica y valor pronóstico

La biología telomérica define la agresividad del fenotipo tumoral

Cáncer de Mama

Marcador temprano de progresión tumoral

75 - 85% de actividad telomerasa en tumores malignos (incluyendo *in situ*).



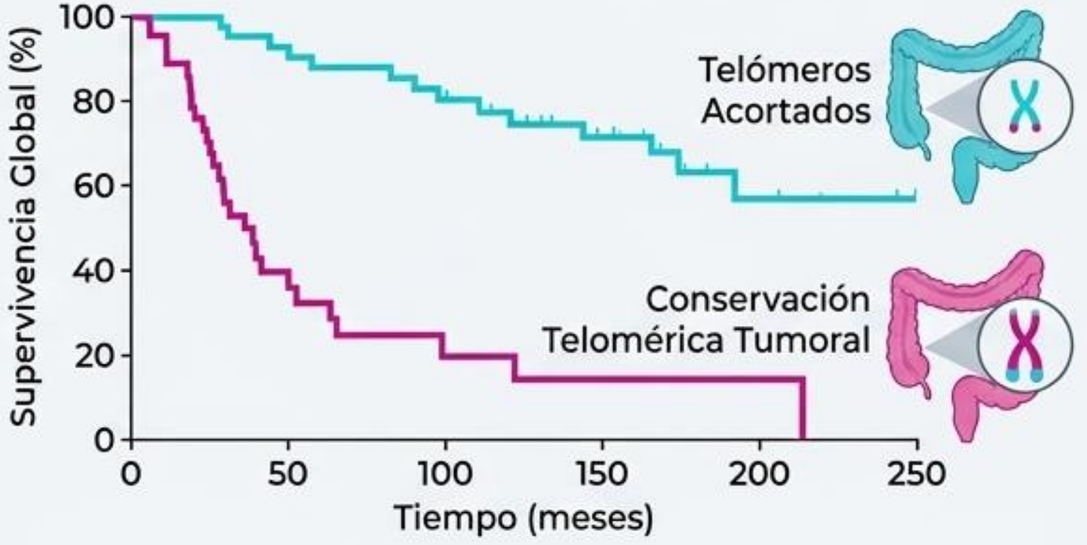
Contraste clínico:

Ganglios negativos: **77%** de actividad.
Ganglios positivos: **93%** de actividad.

Cáncer Colorrectal

Impacto directo en la supervivencia global

(Gertler et al., 2004)



Pacientes con telómeros acortados presentan una supervivencia **significativamente mayor** frente a aquellos con conservación telomérica tumoral.

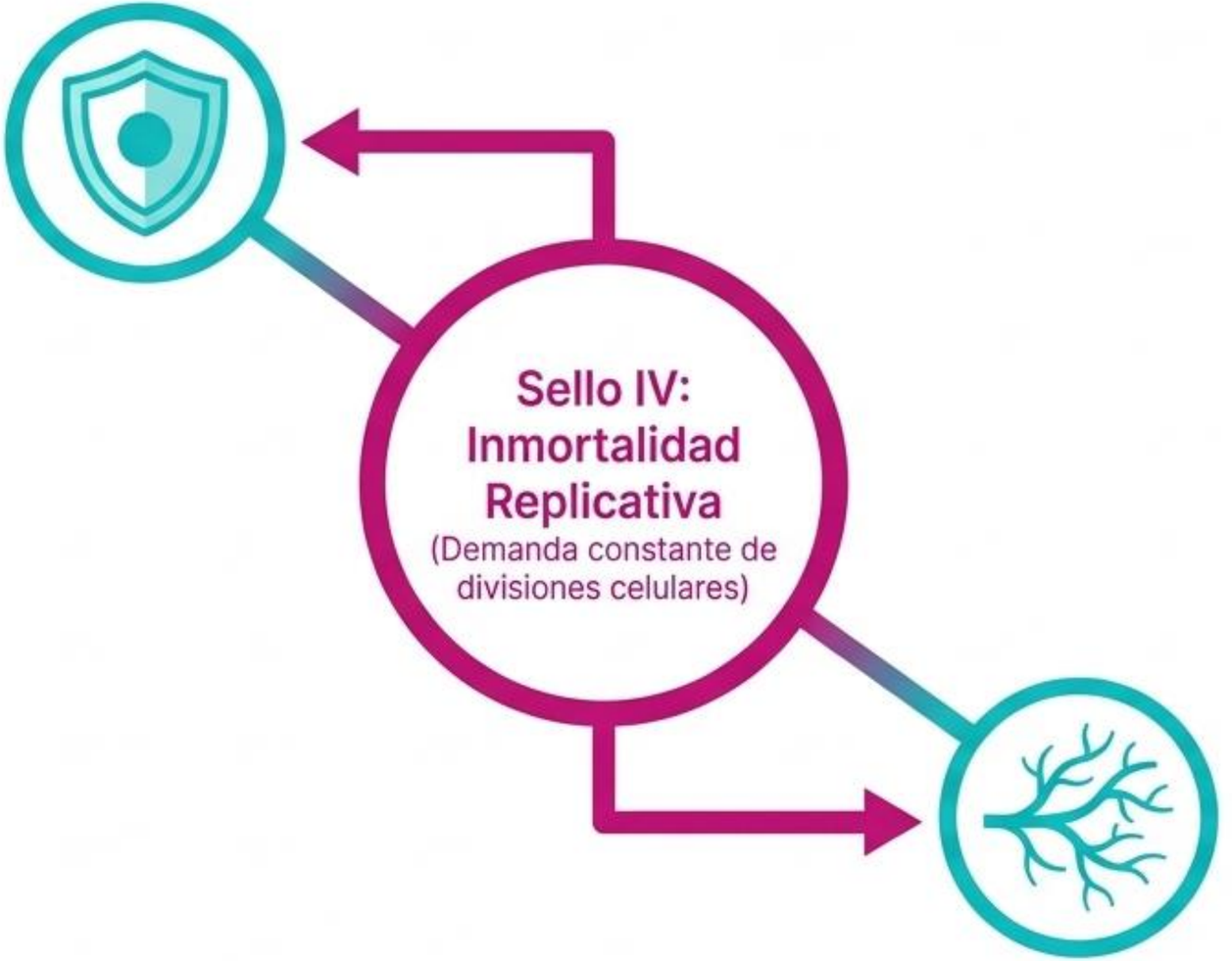
Gemini Notebook

Integración de Sellos I: Protección y Recursos

La inmortalidad requiere una infraestructura sistémica que la sostenga

Evasión de la Destrucción Inmune (Inmunoedición)

La proliferación continua atrae inmunovigilancia. El tumor debe volverse débilmente inmunogénico para proteger su linaje inmortal.



Inducción de Angiogénesis (El "Switch" Angiogénico)

Una población celular en expansión infinita requiere un aporte de oxígeno y nutrientes permanente. La vasculatura quiescente se activa perpetuamente.

Gemini Notebook

Integración de Sellos: Supervivencia y Energía

El recableado metabólico de la fábrica tumoral secuestrada

Evasión de la Apoptosis

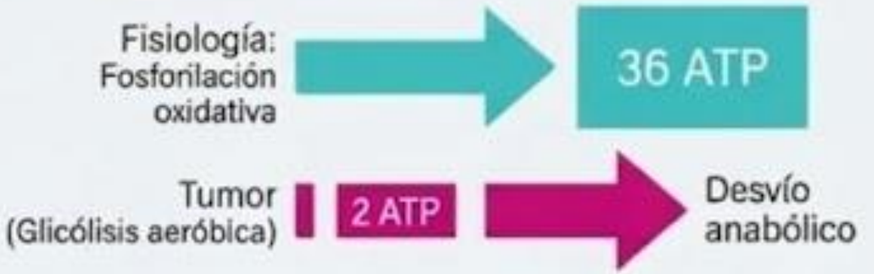
La inmortalidad carece de valor si los sensores de estrés celular inducen la autodestrucción. Se desactivan las vías de señalización de la muerte programada.

Sello IV: Inmortalidad Replicativa

(Demanda constante de divisiones celulares)

Desregulación Energética: Efecto Warburg

El costo metabólico de la inmortalidad



Un proceso energéticamente ineficiente, pero vital para generar los sustratos macromoleculares que exigen las nuevas células tumorales.

El cáncer no es una lista de alteraciones aisladas; es un sistema biológico interconectado.

Gemini Notebook

Procesos habilitadores

Inestabilidad y Mutación Genómica

Evolución Clonal: El cáncer requiere una alteración constante del ADN para adquirir ventajas selectivas.

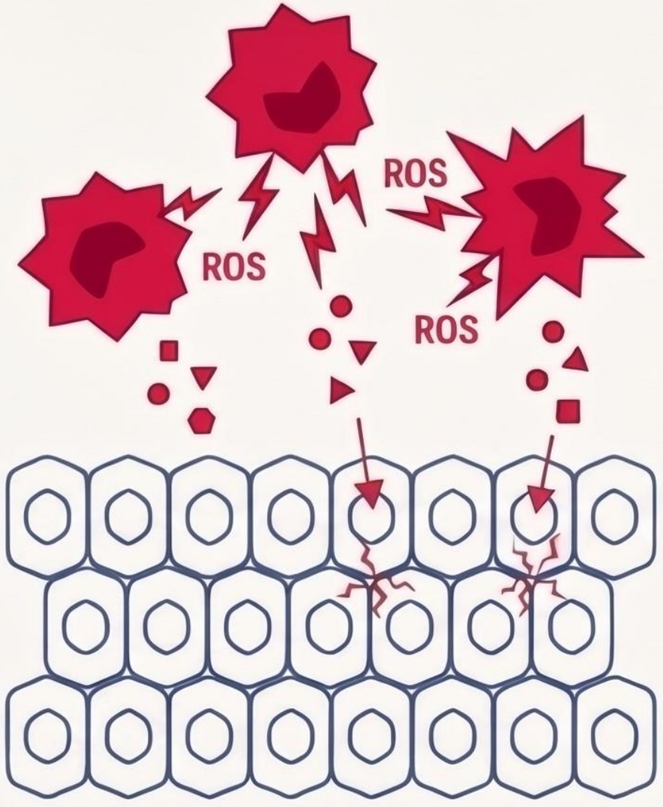
Falla de los Caretakers: Pérdida de función en los genes cuidadores (ej. TP53, el guardián del genoma).

Efecto Dominó: Evasión de la senescencia y apoptosis, permitiendo la expansión de genotipos aberrantes.



Inflamación Promotora de Tumor

La Paradoja Inmunológica: El infiltrado celular intenta eliminar el tumor, pero exacerba su progresión.



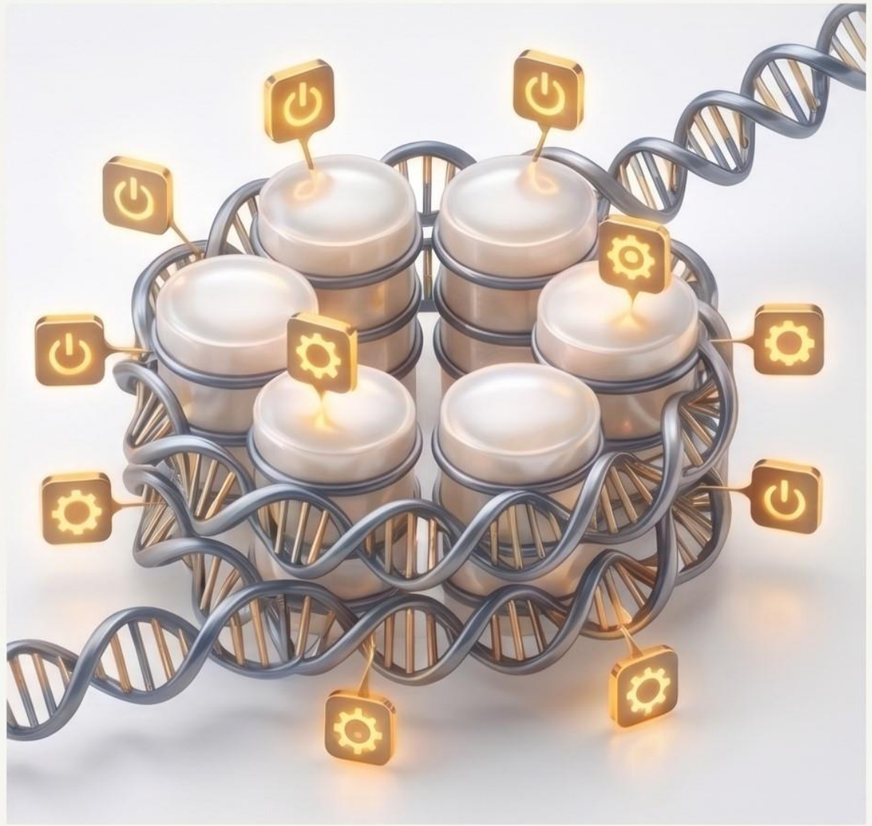
Microambiente Permisivo: Aporte de factores de crecimiento, supervivencia y factores proangiogénicos.

Daño Mutagénico Directo: Liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS) que causan mutagénesis.

Gemini Notebook

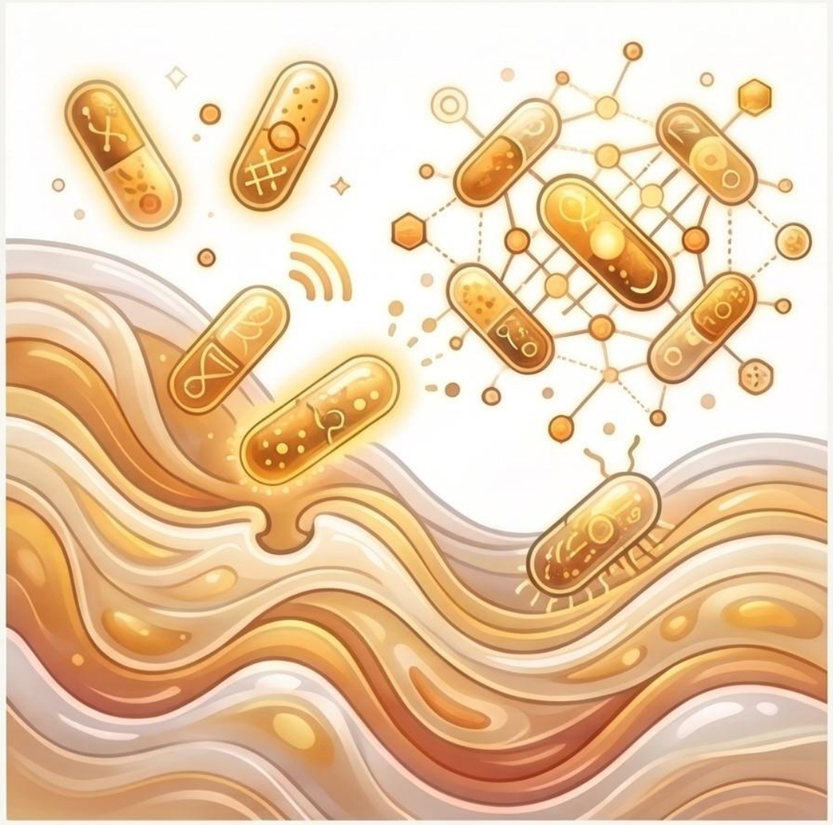
Procesos habilitadores

Reprogramación Epigenética No Mutacional



- **Heterogeneidad sin Mutación:** Cambios fenotípicos de progresión sin alterar la secuencia original del ADN.
- **Mecanismos Clave:** Metilación del ADN, modificación de histonas (acetilación, fosforilación) y microARNs.
- **Gatillos Ambientales:** Ej. La hipoxia del microombiente induce la transición epitelio-mesénquima.

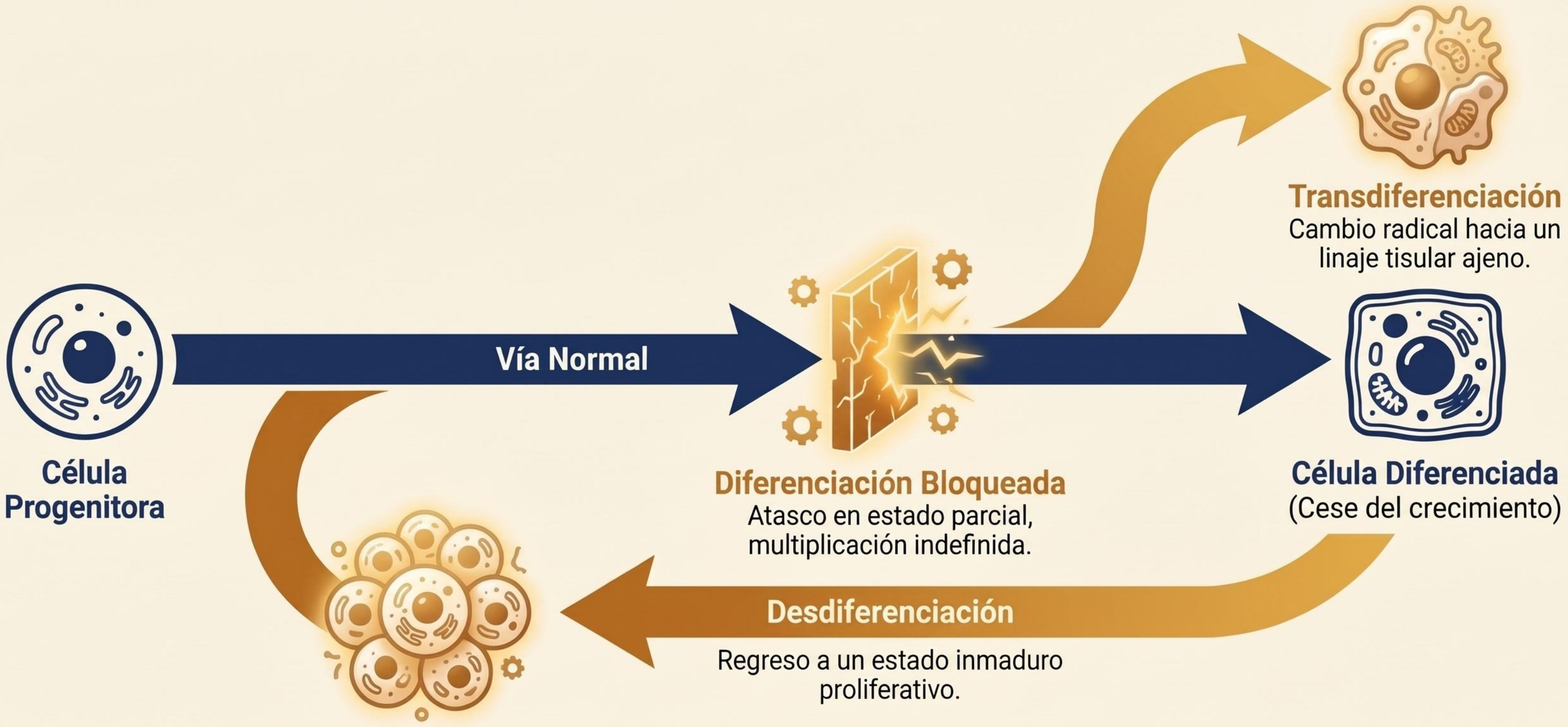
Microbiomas Polimórficos



- **El Ecosistema Oculto:** Virus, hongos y bacterias residentes ejercen efectos profundos en el fenotipo tumoral.
- **Efecto Dual:** Variaciones polimórficas dictan roles pro-tumorales (toxinas) o anti-tumorales (modulación inmune).
- **Impacto Clínico:** Modifican radicalmente la progresión y la respuesta biológica a tratamientos oncológicos.

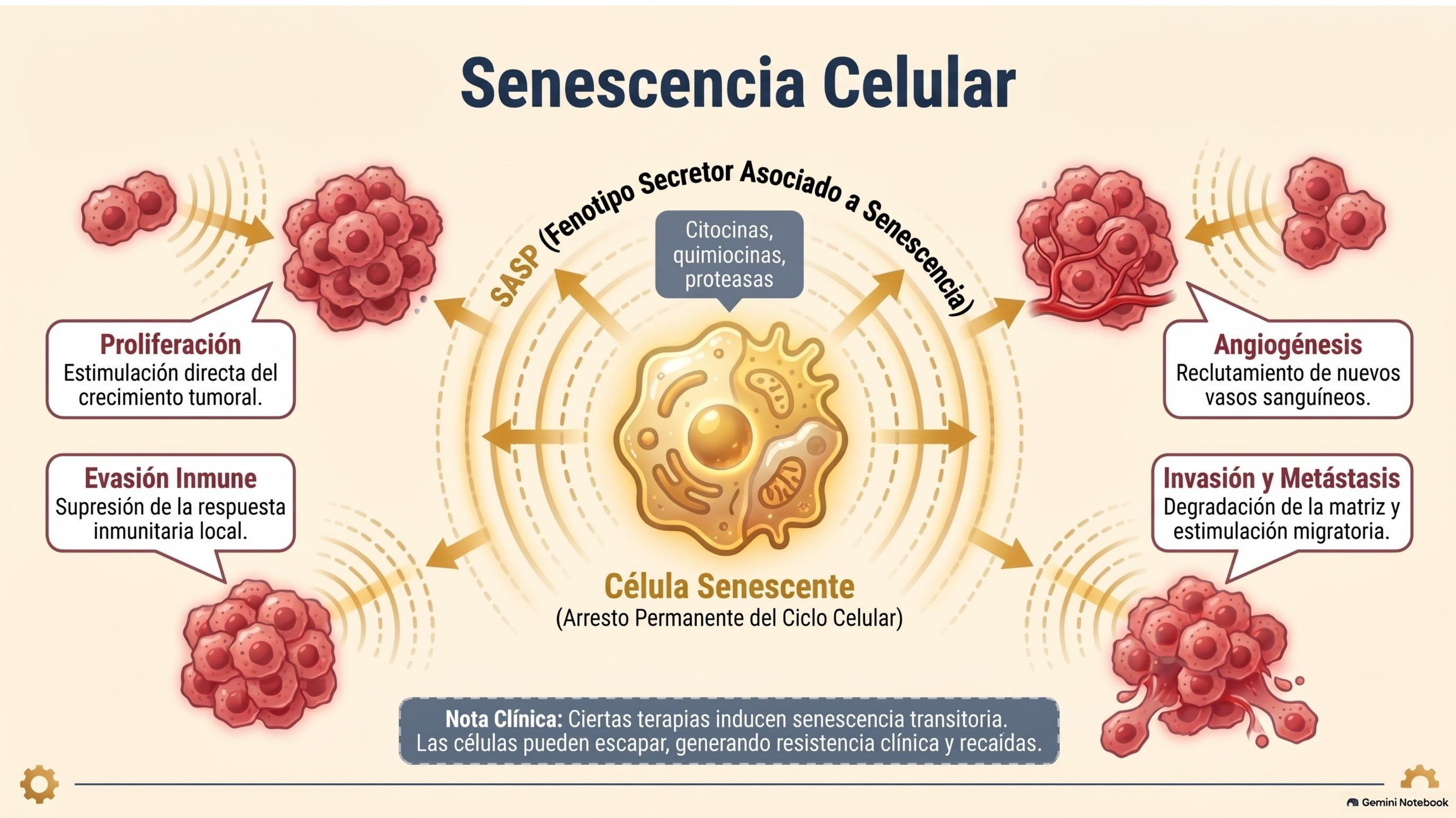
Gemini Notebook

Plasticidad fenotípica y alteración de la diferenciación



Gemini Notebook

Senescencia Celular



Nota Clínica: Ciertas terapias inducen senescencia transitoria. Las células pueden escapar, generando resistencia clínica y recaídas.

Gemini Notebook

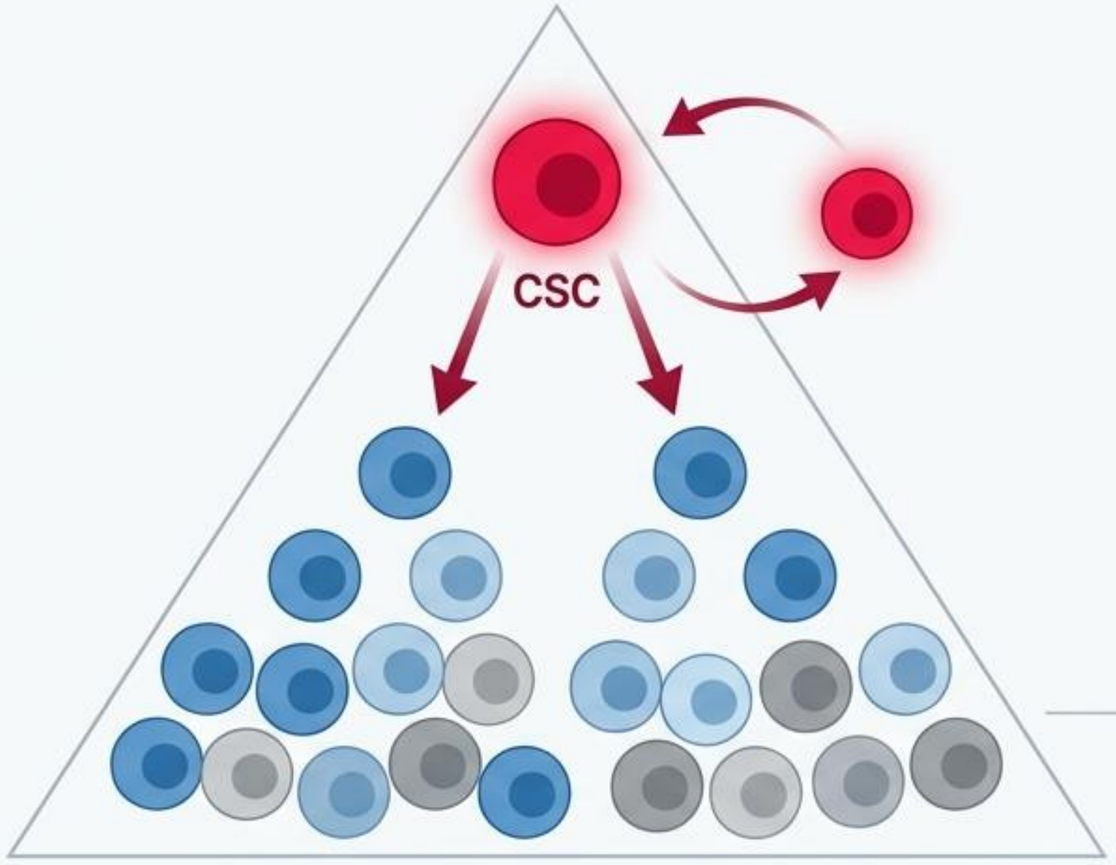
Redefiniendo el Paradigma: Dos Visiones del Desarrollo Tumoral

	Modelo Estocástico (Clásico)	Modelo de Células Troncales (CSC)
Dinámica de Proliferación	Crecimiento desregulado por silenciamiento de inhibición. Autorrenovación al azar.	Jerárquica: Solo un pequeño grupo (CSC) mantiene el crecimiento tumoral.
Origen Tumoral	Todas las células transformadas son igualmente tumorigénicas (potencial bajo).	Subpoblación específica (CSC) con autorenovación y multipotencialidad.
Composición del Tumor	Población homogénea. Diferencias dictadas por adquisición de mutaciones.	Altamente heterogénea. La CSC regenera toda la diversidad fenotípica del tumor.
Naturaleza de la Enfermedad	Enfermedad puramente proliferativa.	Desorden de células progenitoras (alteración de mecanismos de renovación).

Gemini Notebook

Células Troncales del Cáncer (CSC)

Las semillas jerárquicas responsables de la progresión y metástasis



Heterogeneous Tumor Bulk
(Non-tumorigenic)

1. **Alta capacidad tumorigénica**: Capaces de iniciar el crecimiento tumoral desde cero.

2.**Propagación seriada** *in vivo*: Mantienen su potencial a través de múltiples generaciones.

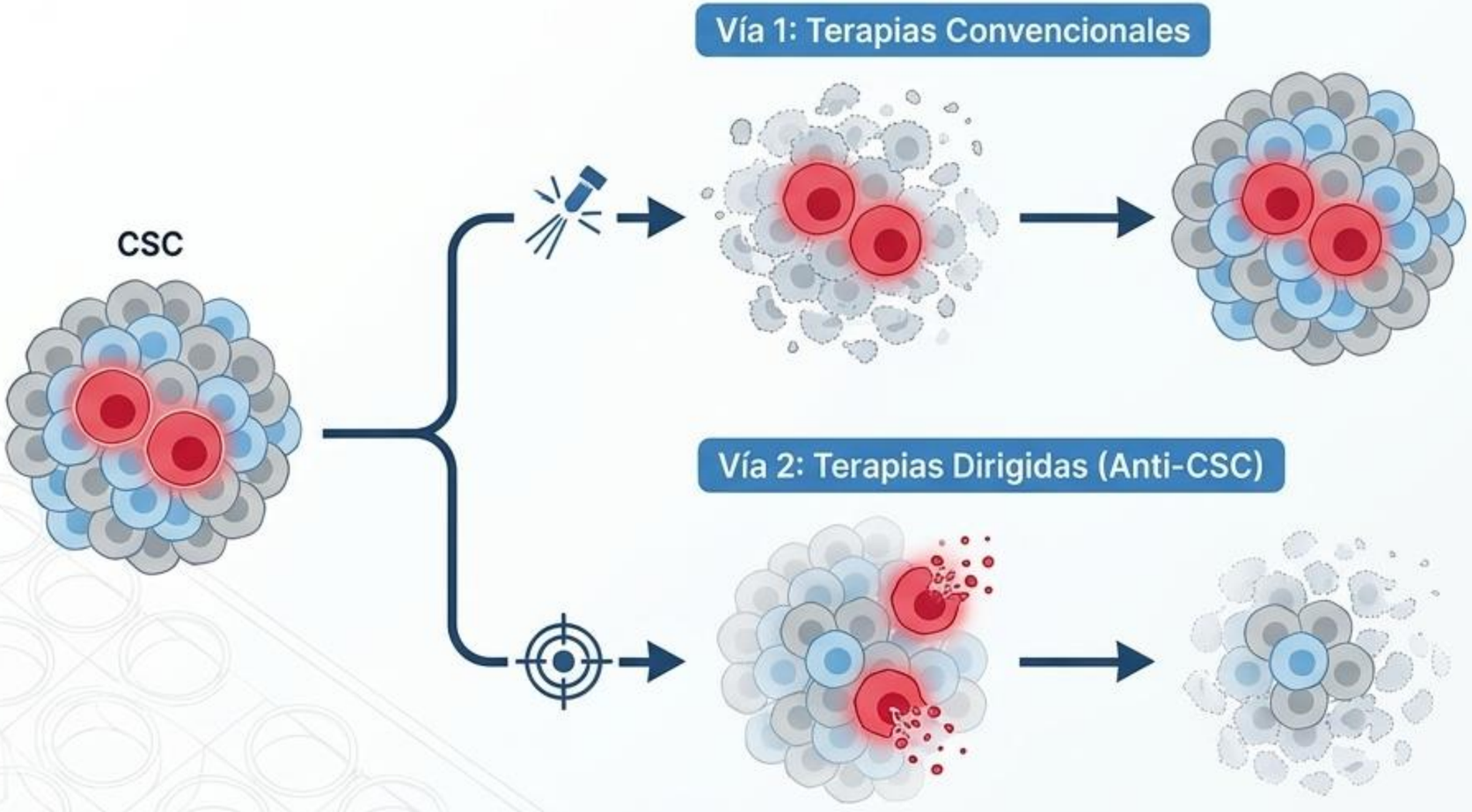
3.**Generación de heterogeneidad:** Dan lugar a una progenie diversa (bulk tumoral) sin capacidad tumorigénica a largo plazo.

Nota Clínica: Subpoblación minoritaria, capaz de realizar transición epitelio-mesénquima (EMT) y evadir los sistemas de control convencionales.

Gemini Notebook

El Dilema Terapéutico

Por qué fallan los tratamientos convencionales frente a las CSC



Atacan a las células proliferantes rápidas (masa tumoral).

Las CSC, al ser quiescentes o resistentes, sobreviven.

Resultado Clínico: El tumor se reduce temporalmente, pero eventualmente recae.

Fármacos diseñados para destruir específicamente a las Células Troncales del Cáncer.

El tumor pierde su capacidad de regeneración (su motor).

Resultado Clínico: Degeneración progresiva del tumor y potencial curación.

Gemini Notebook

Llevando el Tumor al Laboratorio

Cultivos Celulares In Vitro: Aislando el comportamiento biológico



El Principio de Aislamiento

Las células escapan del control sistémico del organismo (sistema nervioso, inmunológico y endocrino).

Utilidad Analítica

Método indispensable para estudiar in vitro las propiedades intrínsecas de las células de forma simple y aislada.

El Límite Traslacional

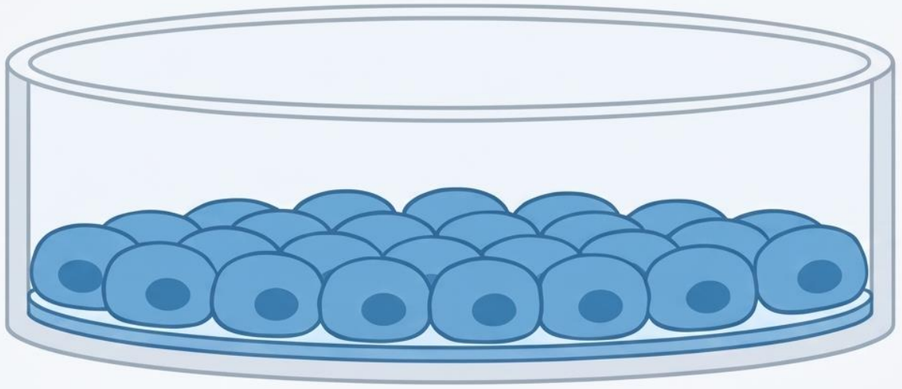
Precaución requerida; al carecer del microambiente tisular completo, la extrapolación clínica directa in vivo debe hacerse con rigor metodológico.

Gemini Notebook

Inhibición por Contacto

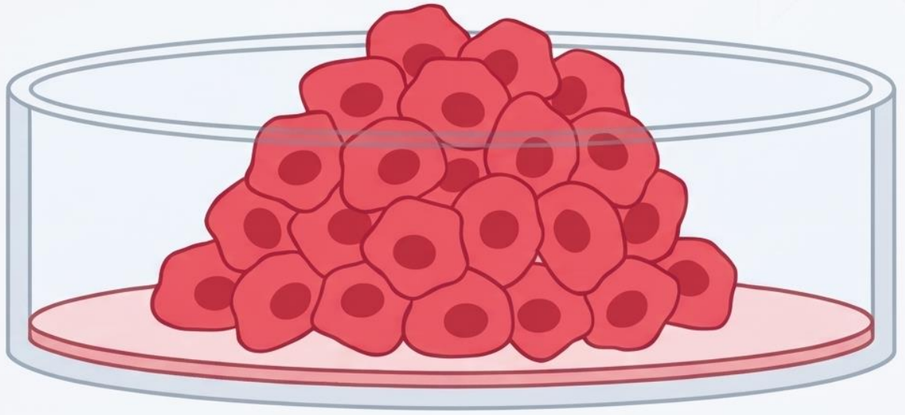
Las células neoplásicas ignoran las fronteras y señales sociales

Célula Normal (Fisiológico)



- Forman una monocapa ordenada.
- Detienen su proliferación al tocarse (**inhibición densidad-dependiente**).
- Mediado por glicoproteínas de superficie intactas.

Célula Tumoral (Patológico)



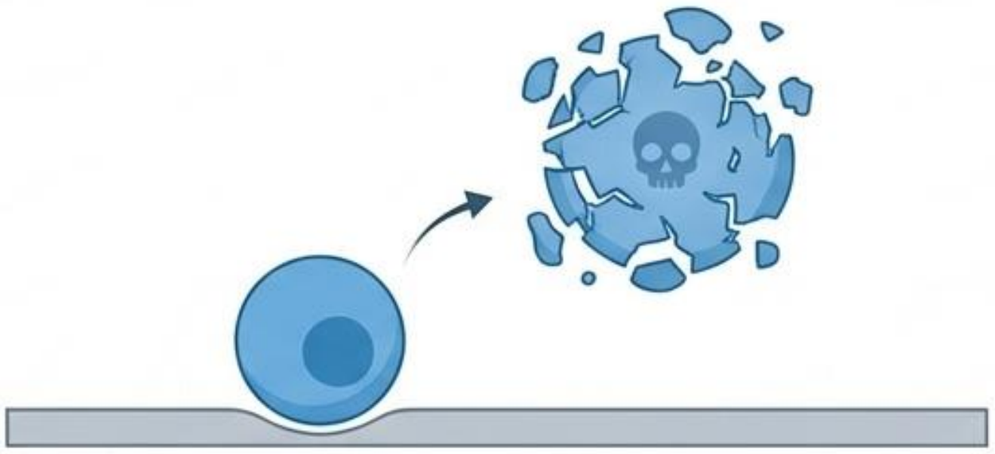
- Forman multicapas y focos caóticos.
- Proliferación incesante pese al hacinamiento.
- Receptores de superficie y glicoproteínas alterados.

Gemini Notebook

Rebelión Estructural: **Independencia del Anclaje**

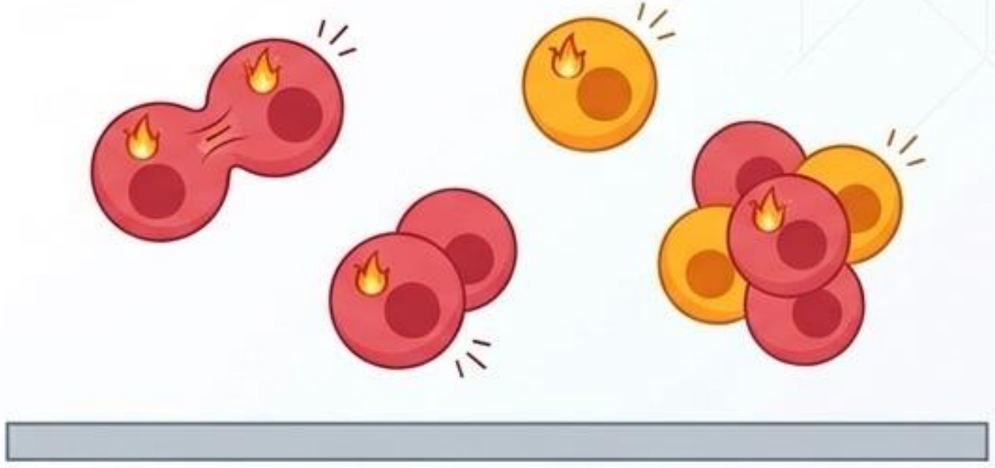
Proliferación ectópica sin necesidad de Matriz Extracelular (MEC)

Dependencia (Célula Normal)



- Requiere anclaje a la MEC para ejecutar mitosis.
- Si se desprende y pierde las señales de integrinas, sufre muerte celular programada por desprendimiento (**Anoikis**).

Independencia (Célula Tumoral)



- Prolifera en suspensión (ej. en agar fluido).
- Elude la respuesta apoptótica.
- Produce sus propias señales redox (ROS/Src) alteradas que sostienen el crecimiento ectópico.

Gemini Notebook

El Perfil Diagnóstico de la Célula Neoplásica

Integración de los cambios estructurales, físicos y bioquímicos

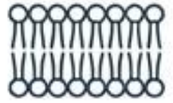
1. Alteraciones Morfológicas



Aumento de la relación núcleo-citoplasma y pleomorfismo.

Aumento de basofilia y pérdida de extensiones (células redondeadas).

2. Cambios Fisicoquímicos y de Superficie



Membrana con mayor fluidez (menor colesterol) y exceso de cargas negativas.

Patrones aberrantes de glicosilación (ocultamiento antigénico) y sialilación.

3. Comportamiento Bioquímico



Secreción desregulada de enzimas proteolíticas (destrucción de matriz / invasividad).

Alteración profunda en las vías de transducción de señales.

Gemini Notebook

Conclusión: El Desequilibrio Homeostático

La ecuación biológica fundamental que define al fenotipo maligno

El balance fisiológico destruido por la lesión oncogénica:

Fuerzas Promotoras
(Sobre-activadas)

- Proliferación anormal
- Angiogénesis (Nuevos vasos)
- Invasión y Metástasis



Fuerzas Supresoras
(Bloqueadas/Evadidas)

- Apoptosis (Muerte celular)
- Diferenciación terminal
- Senescencia replicativa

Gemini Notebook

Conclusión: Integración del Fenotipo y la Biología Tumoral

Síntesis traslacional sobre la ruptura homeostática, heterogeneidad celular y dianas terapéuticas

PILLAR 01

Ruptura Homeostática

Bases Genéticas y Proliferación

• Desequilibrio entre señales promotoras (vías autocrinas / HER-2) y pérdida de supresores clave (TP53 y RB).

• Conversión del ciclo celular en un proceso autónomo con inestabilidad genómica y evasión de la apoptosis.

• Inmortalidad replicativa mediante la reactivación patológica de la telomerasa (>90% de tumores).

PILLAR 02

Plasticidad y Arquitectura

Microambiente y Fenotipo Maligno

• Adquisición progresiva de la trifecta maligna: proliferación descontrolada, invasividad y capacidad metastásica.

• Jerarquía celular gobernada por Células Troncales del Cáncer (CSC) y desprendimiento con resistencia a anoikis.

• Secuestro del estroma: inducción de angiogénesis, inmunoedición y reprogramación epigenética adaptativa.

PILLAR 03

Paradigma Traslacional

Implicaciones Terapéuticas

• Insuficiencia de las terapias convencionales orientadas únicamente a la reducción de la masa tumoral proliferativa (bulk).

• Necesidad crítica de esquemas dirigidos a erradicar la subpoblación CSC quiescente y resistente.

• Valor pronóstico de marcadores moleculares para el diseño de medicina de precisión y prevención de recaídas.

AXIOMA BIOLÓGICO CENTRAL

«El cáncer no constituye una masa de hiperproliferación estocástica, sino la reprogramación sistemática de circuitos genéticos y señales del microambiente. La curación definitiva exige pasar del control volumétrico a la erradicación del motor de autorrenovación celular.»