

El Paradigma Molecular del Cáncer

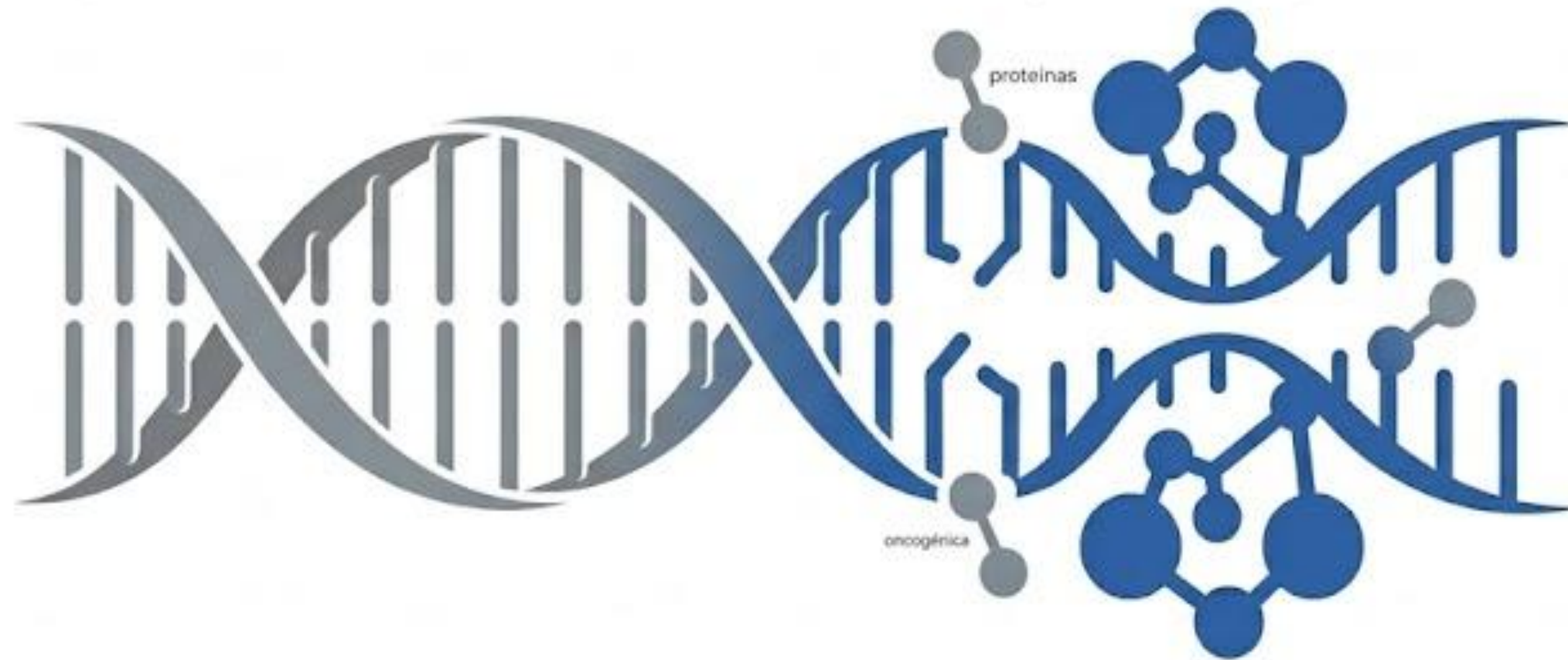
Oncogenes, Genes Supresores y Metastogenes



Dr. Leandro E. Mainetti

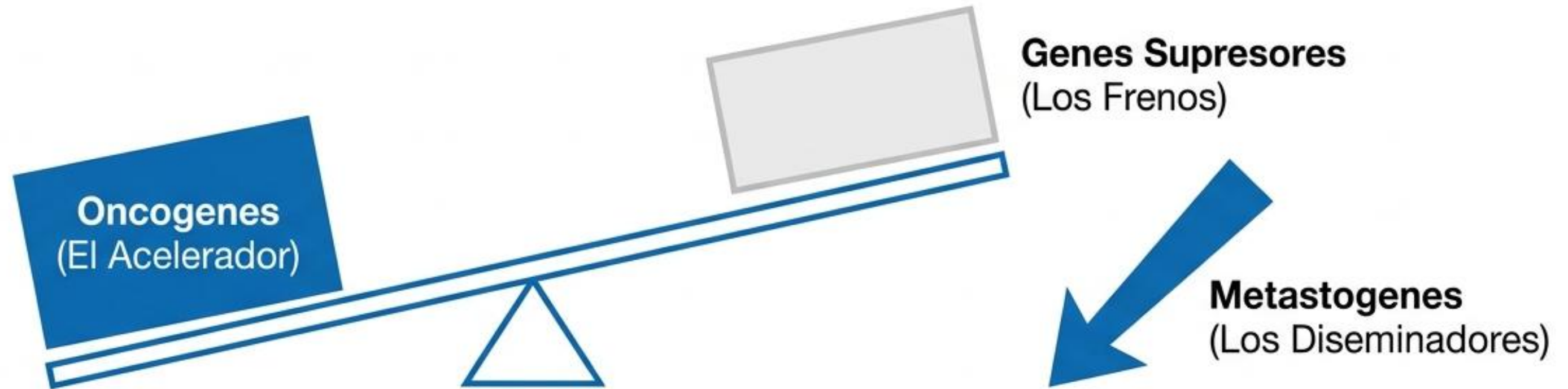
El Cáncer es Fundamentalmente una Enfermedad del Genoma

La transformación de una célula normal a una maligna es impulsada por alteraciones en genes reguladores clave, lo que ha permitido **clasificar a los tumores por su firma molecular intrínseca y no solo por su histología.**



El comportamiento de una neoplasia está dictado por el desequilibrio entre tres grandes grupos de genes: oncogenes, genes supresores de tumores y metastogenes.

La Enfermedad del Genoma

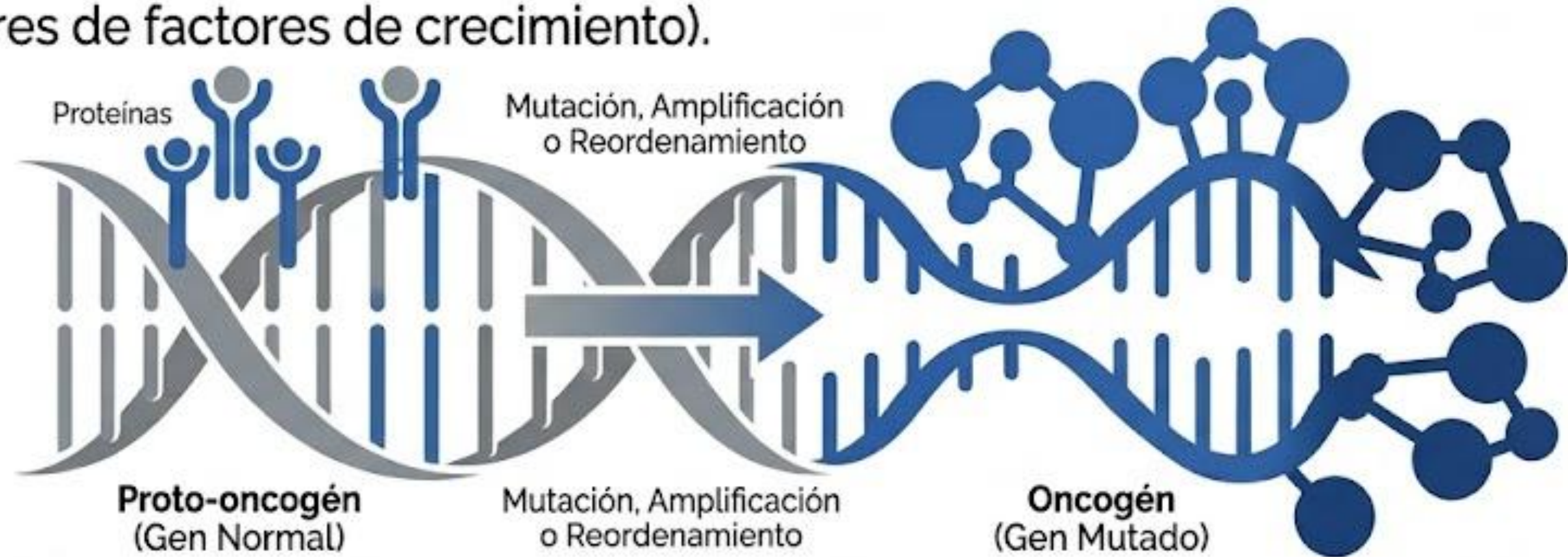


La transformación maligna es impulsada por la **firma molecular intrínseca** de la célula, superando a la simple clasificación histológica.

- El comportamiento de una neoplasia está dictado por un desequilibrio genético.
- El enfoque terapéutico moderno requiere identificar y bloquear el gen específico que actúa como acelerador.

Proto-oncogenes y la Transformación en Oncogenes

Los proto-oncogenes son genes normales que codifican proteínas implicadas en la regulación del crecimiento, la división y la diferenciación celular (ej. receptores de factores de crecimiento).

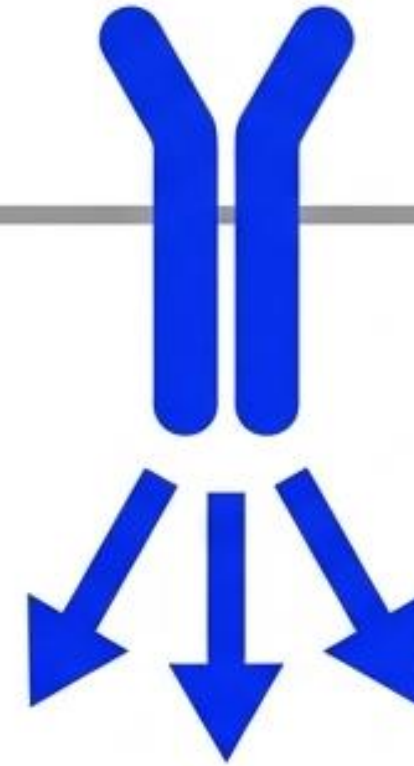


Cuando sufren una alteración se transforman en oncogenes. Exhiben una ganancia de función, promoviendo la proliferación descontrolada de forma dominante (basta con un solo alelo afectado).

De Proto-Oncogén a Oncogén: La Ganancia de Función



Fisiológico: Regulación del crecimiento dependiente de señales externas.

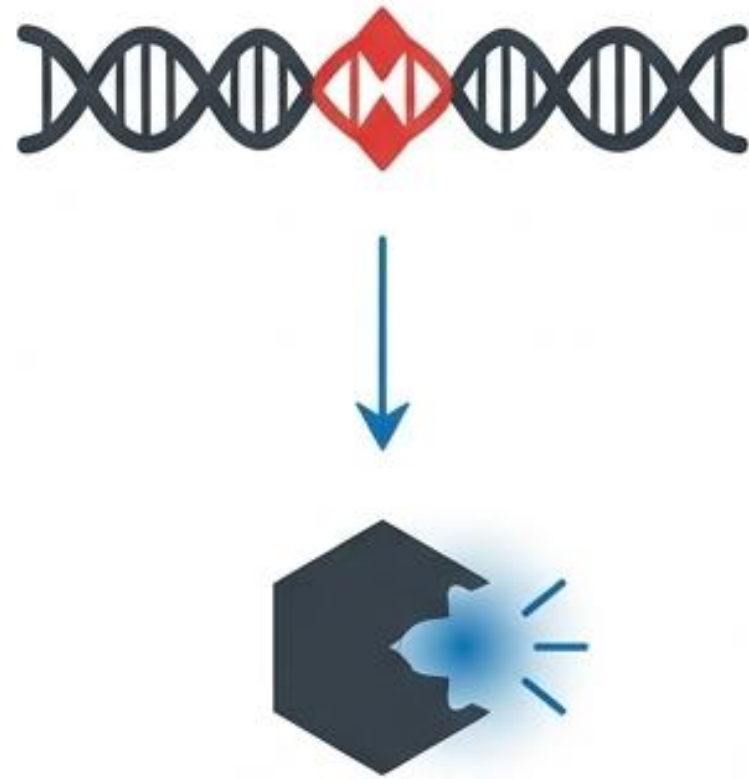


Patológico: Proliferación descontrolada y autónoma.

Naturaleza Dominante: Basta con la alteración de un solo alelo para desatar la cascada oncogénica.

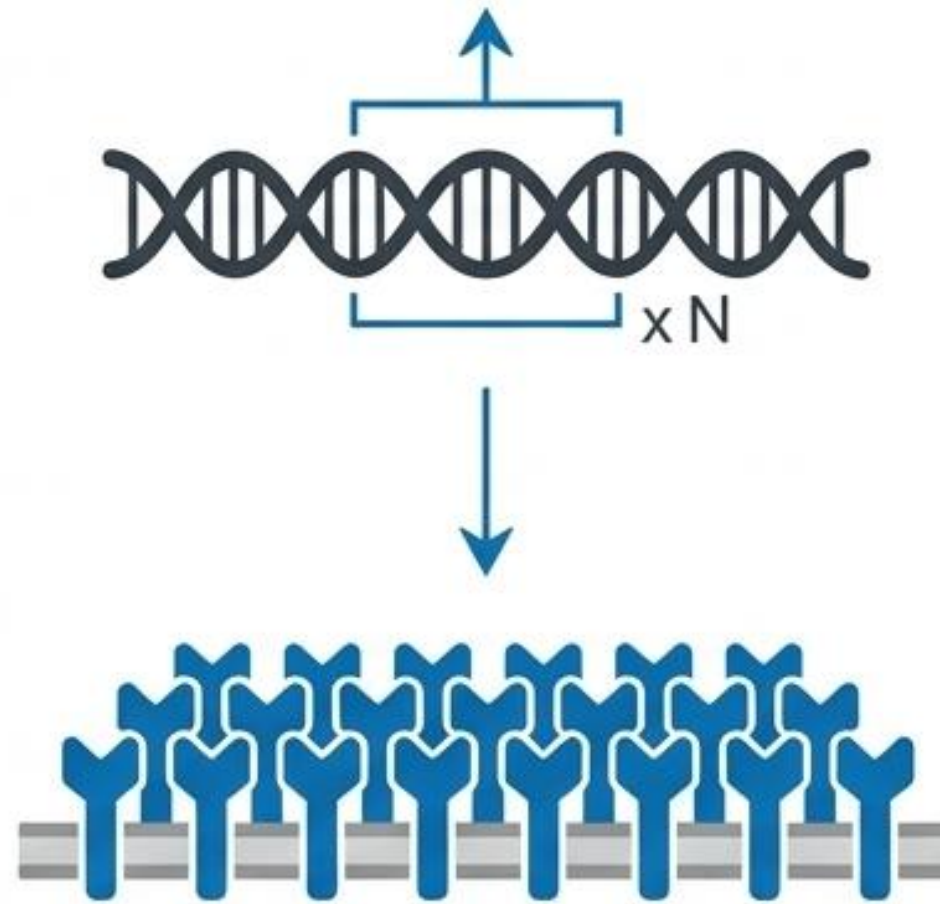
Tres Vías hacia la Hiperactivación

Mutación Puntual



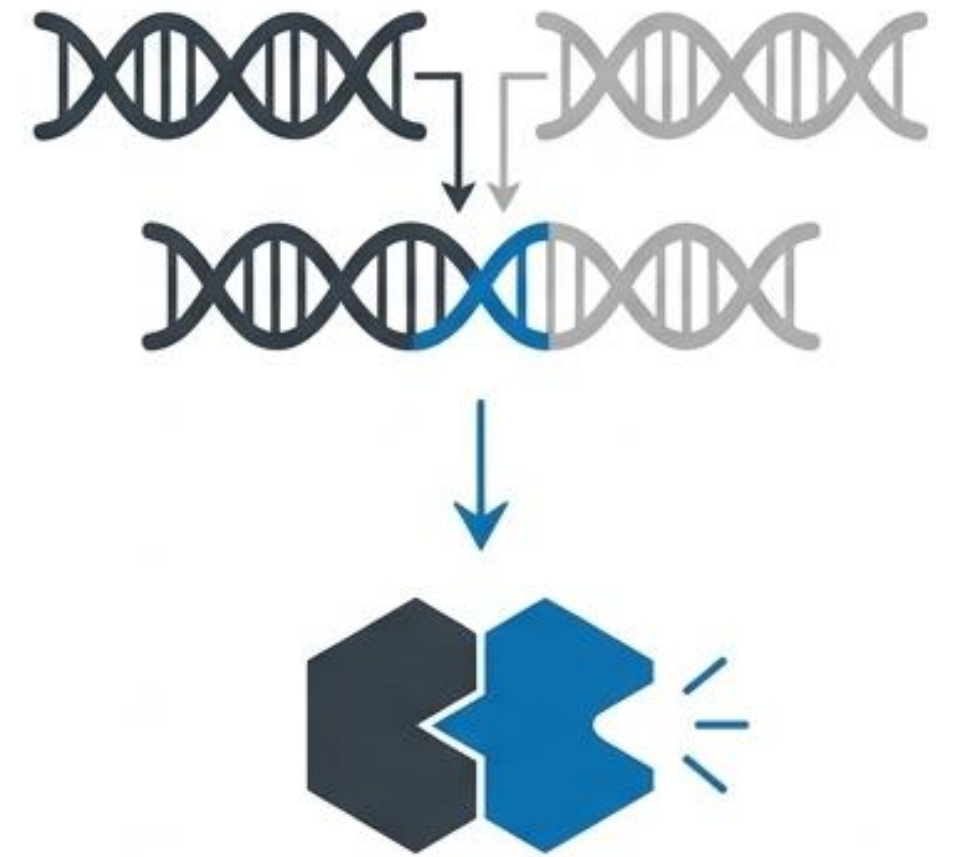
Cambio de un solo nucleótido que altera permanentemente la estructura tridimensional y la función de la proteína.

Amplificación



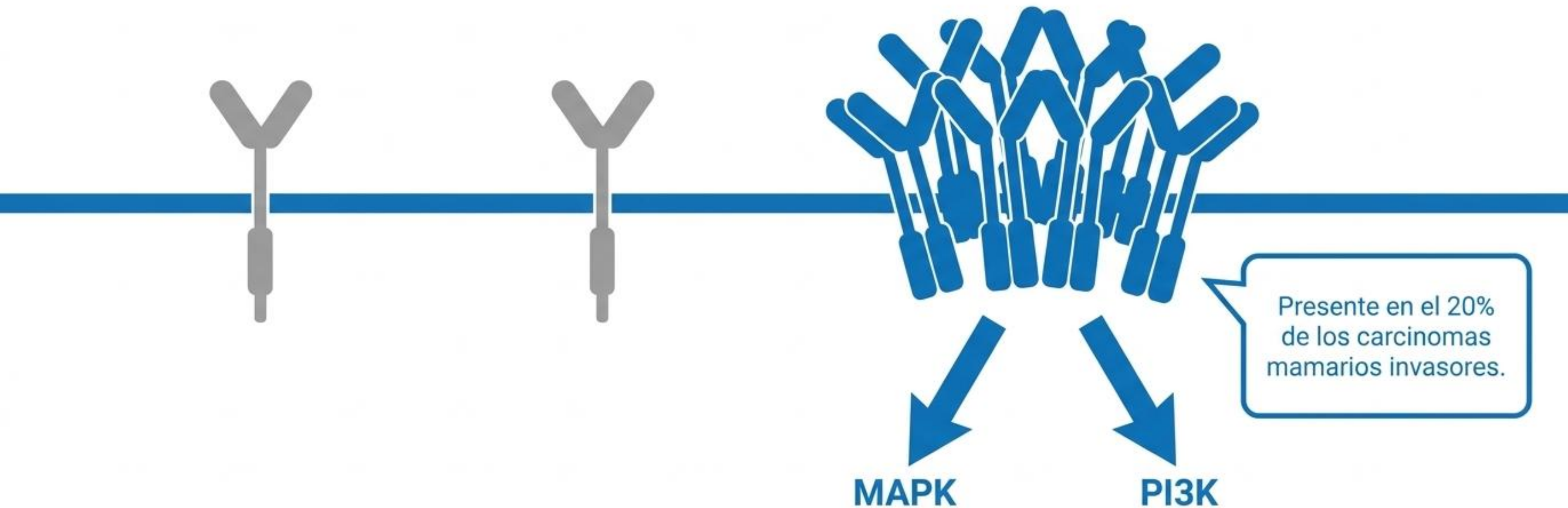
Multiplicación de copias del gen, generando una sobreexpresión masiva de la proteína en la superficie celular.

Reordenamiento Cromosómico



Fusión de genes que produce una proteína quimérica completamente nueva y constitutivamente activa.

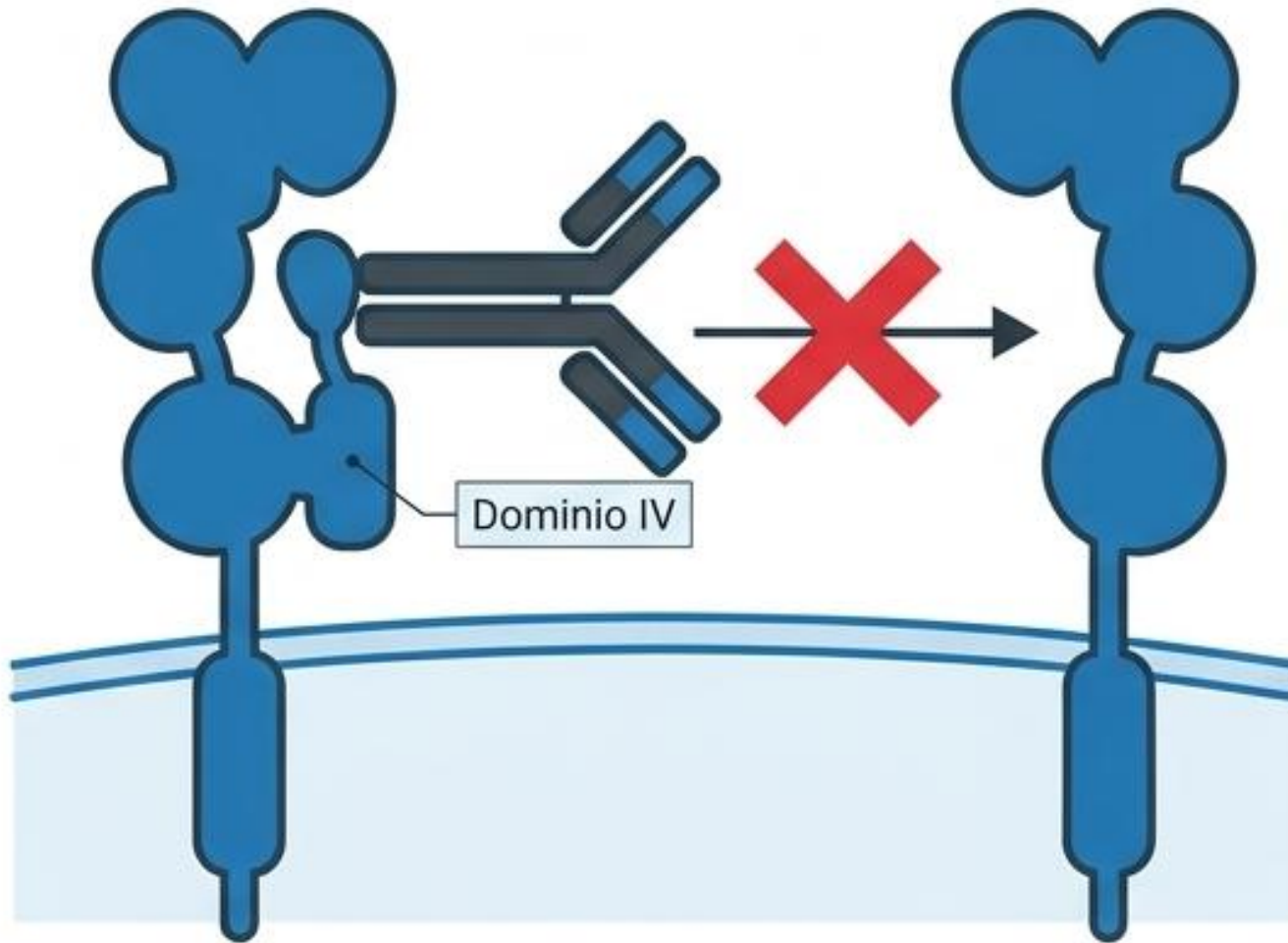
ERBB2 (HER2): Amplificación en la Membrana



La sobreexpresión masiva provoca dimerización espontánea, desatando una cascada de señalización intracelular aberrante sin necesidad de unión a un ligando.

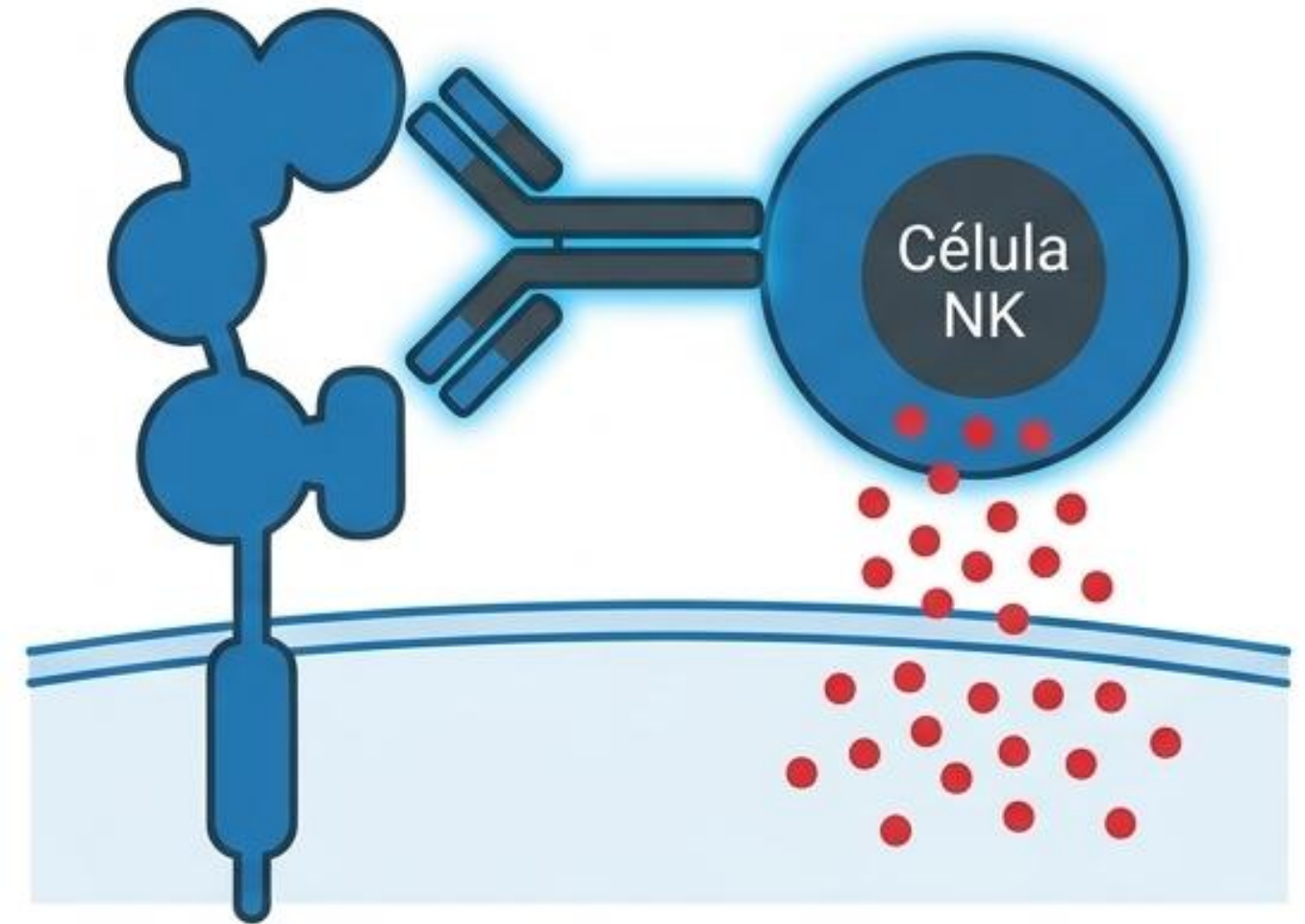
Trastuzumab: Anticuerpo Monoclonal (IgG1)

Bloqueo Estérico



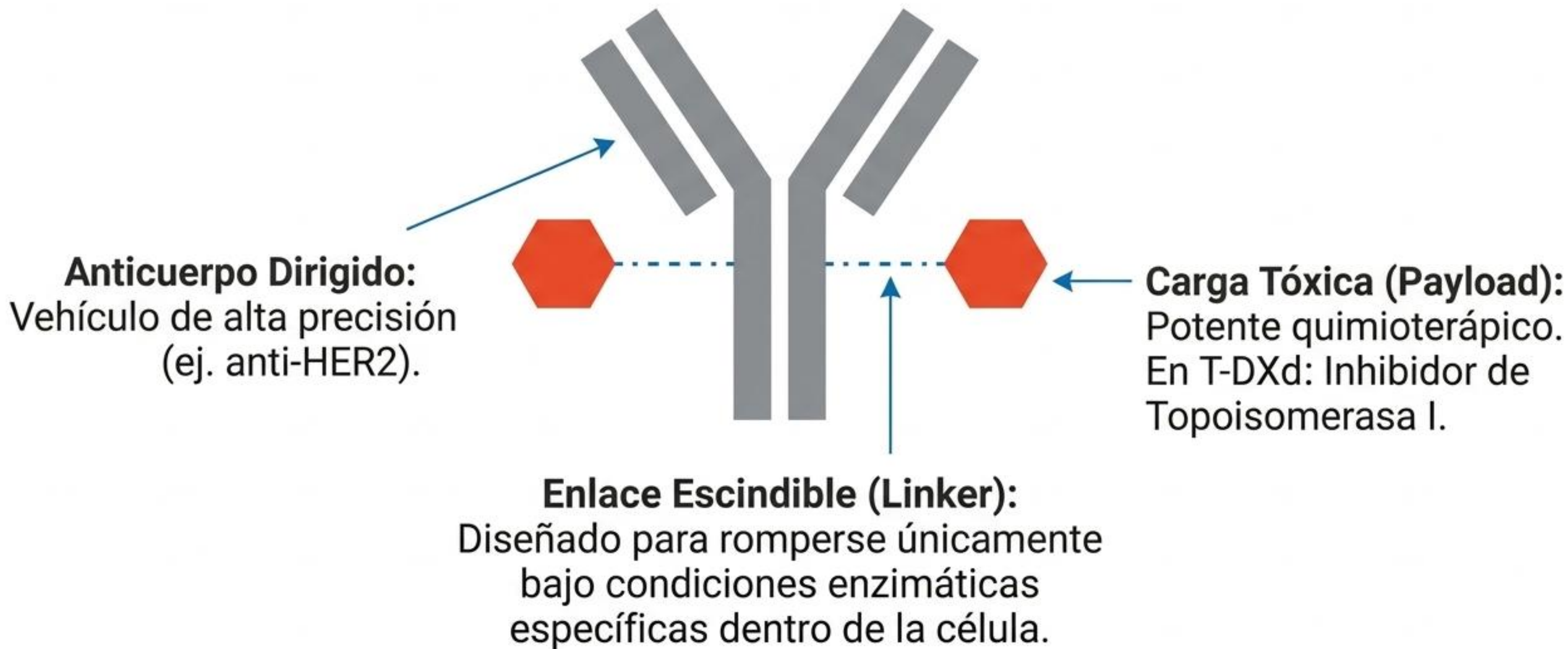
Bloqueo Estérico: Alta afinidad por el Dominio IV extracelular. Previene físicamente la dimerización y silencia la vía.

Inmunidad Innata (ADCC)

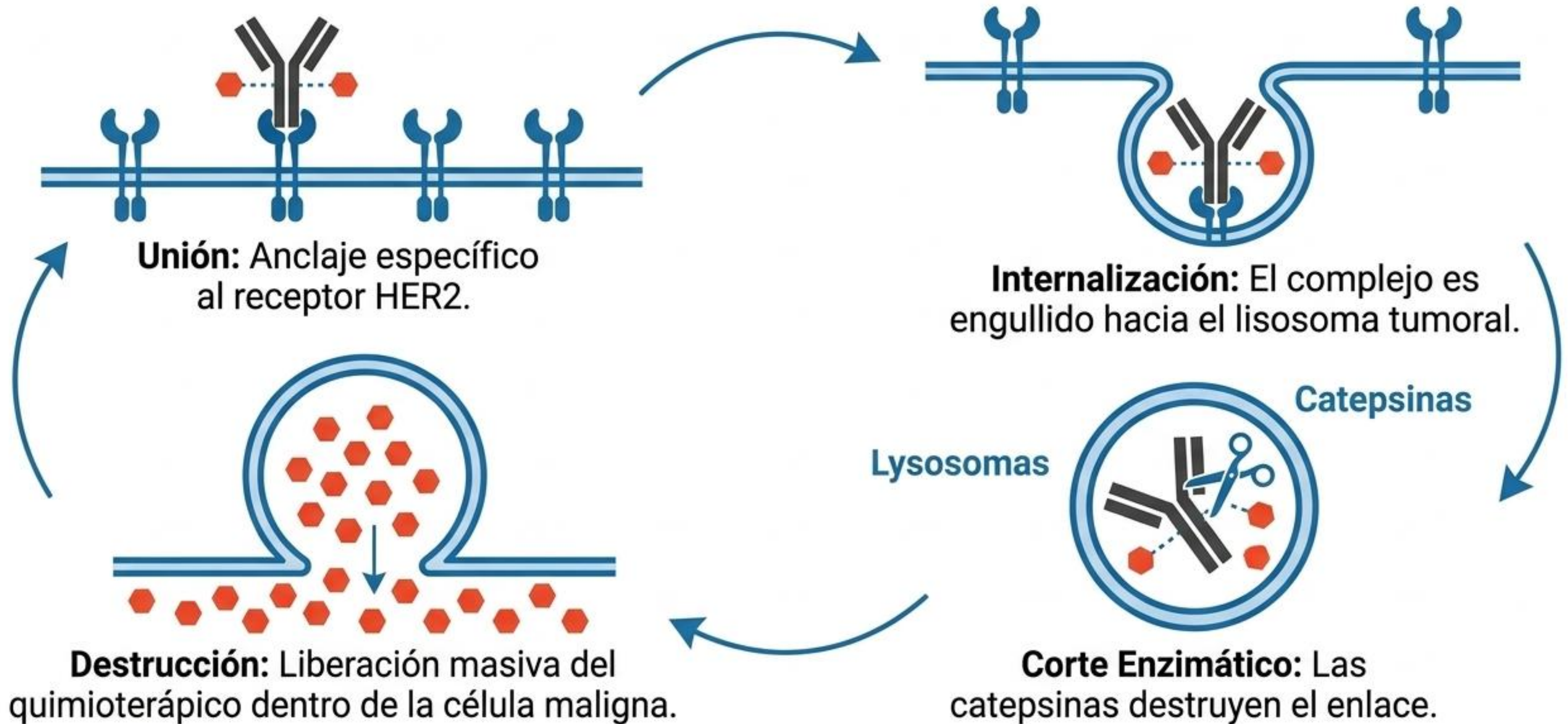


Inmunidad Innata (ADCC): La porción Fc recluta células Natural Killer para inducir Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos.

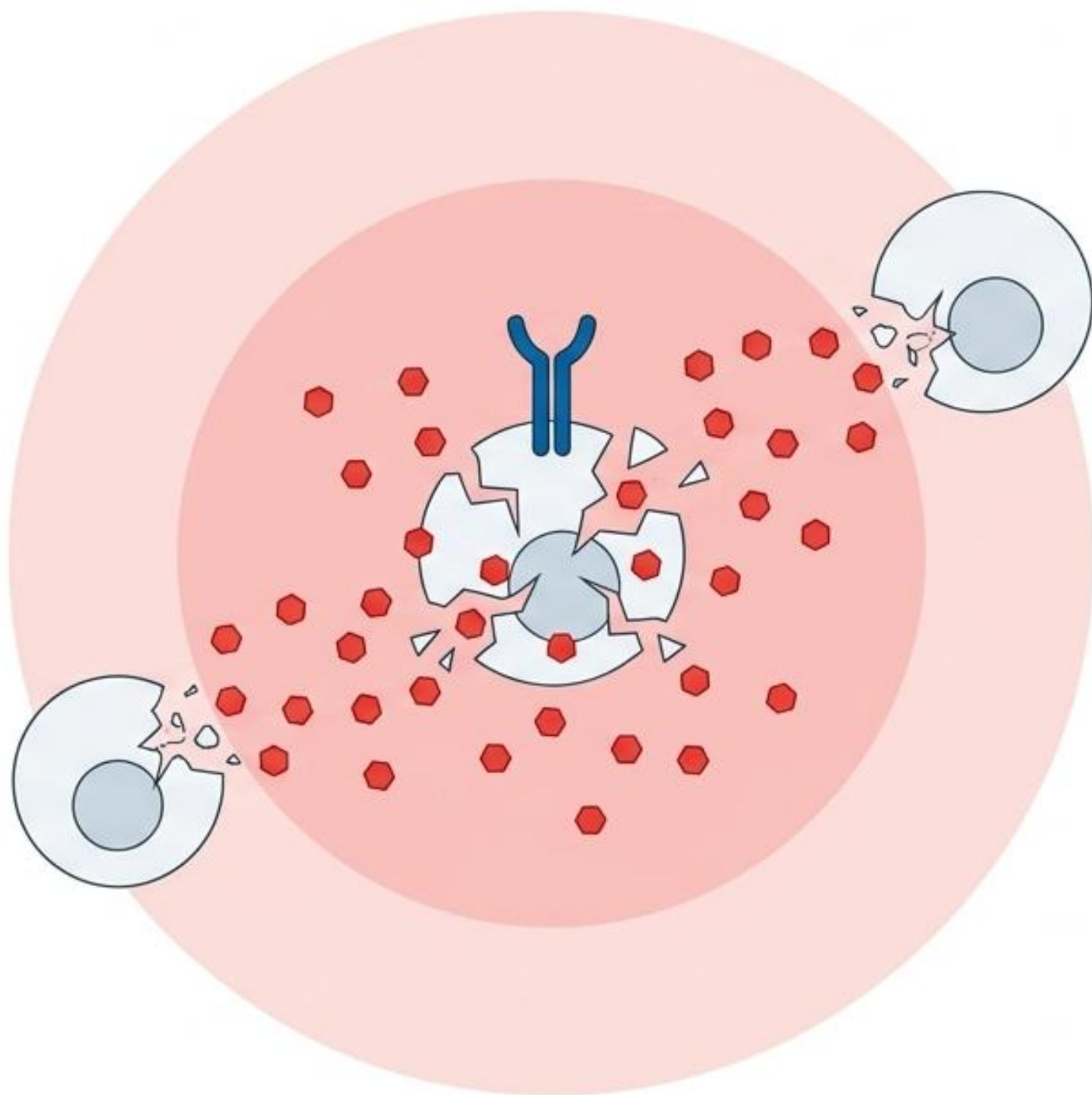
Evolución Terapéutica: El Paradigma ADC



T-DXd: El Caballo de Troya Molecular



El Bystander Effect (Efecto Espectador)

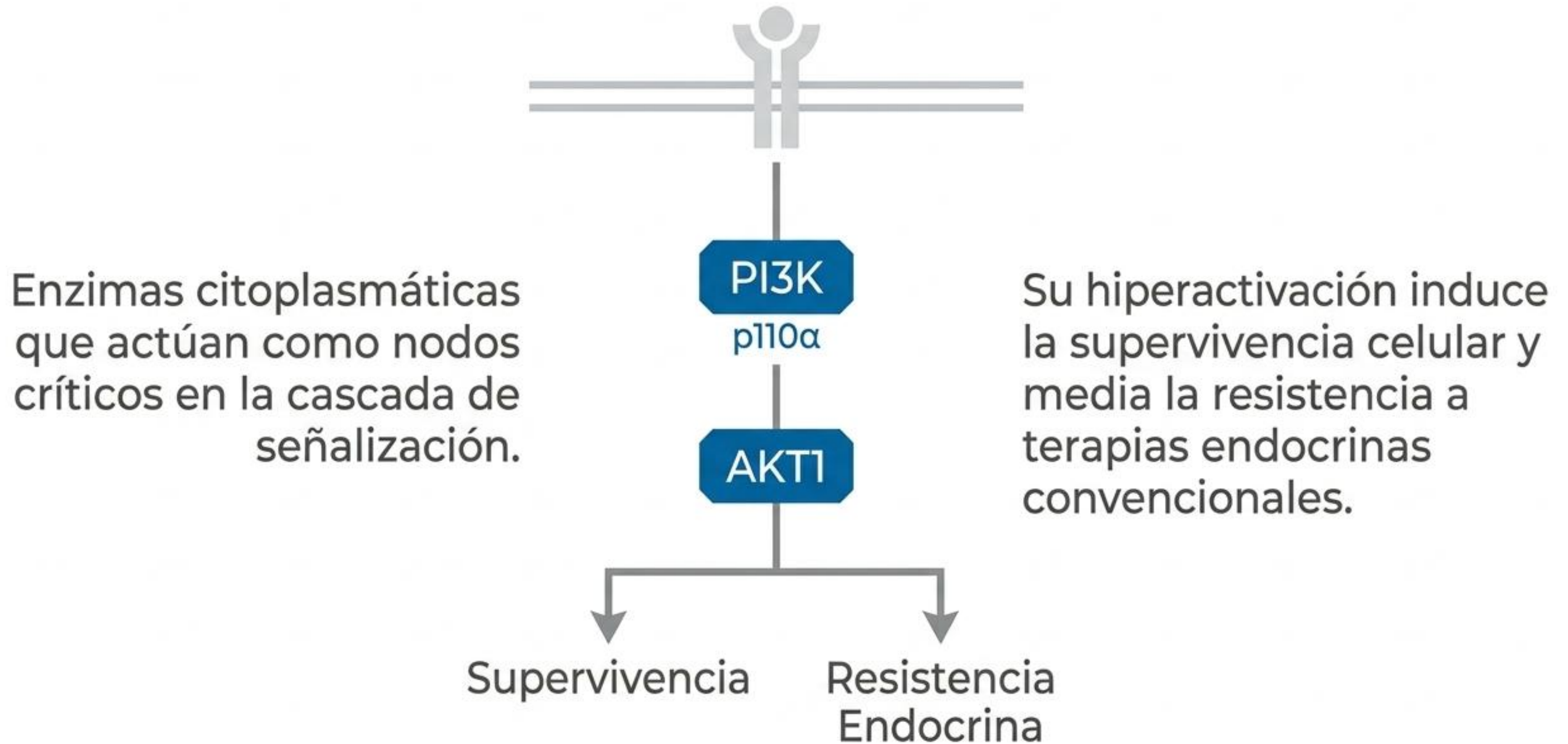


Amplificación del Daño Letal.

Debido a su alta permeabilidad, el fármaco libre difunde desde la célula diana destruida hacia el exterior.

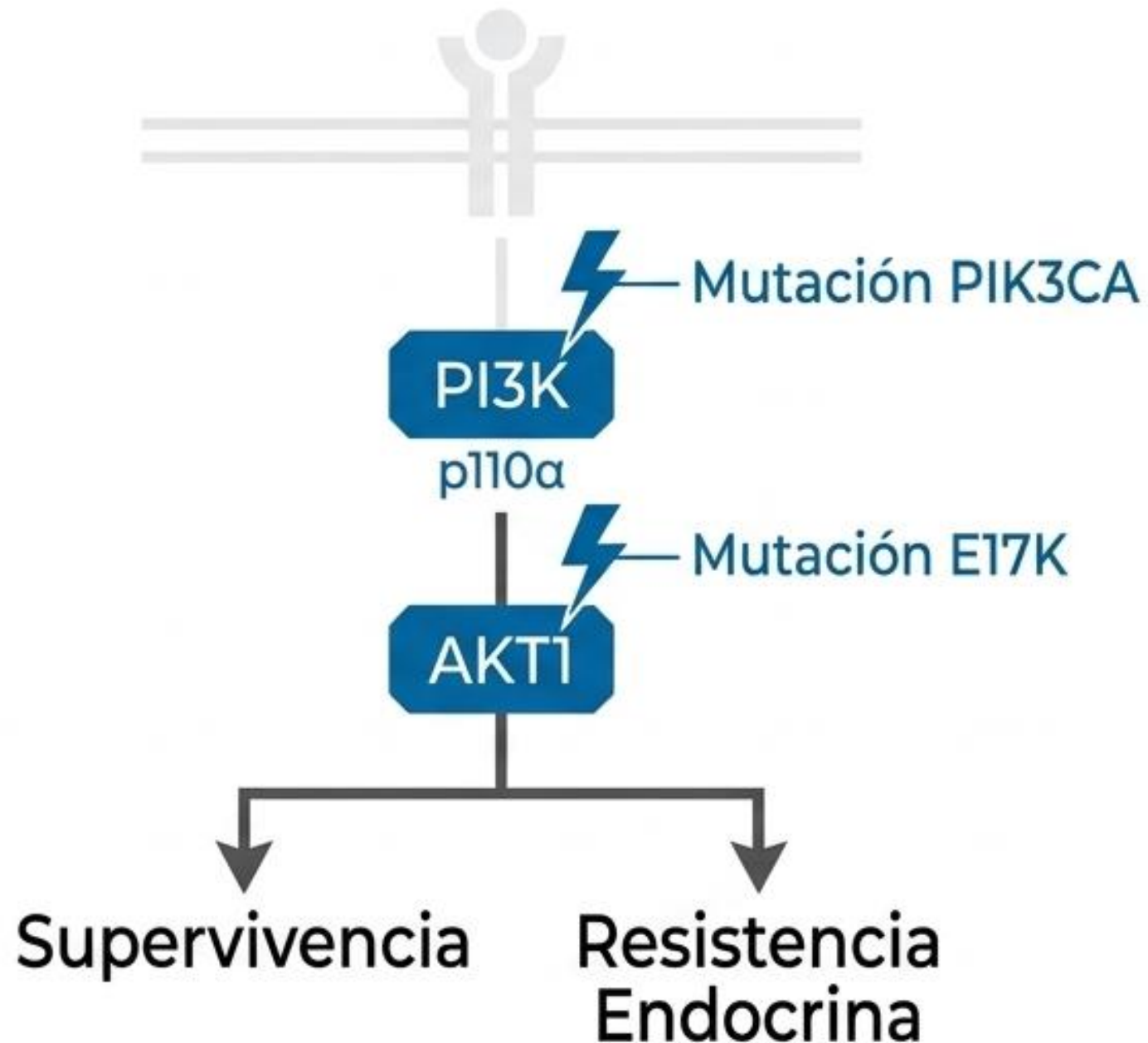
Aniquila a las células malignas vecinas que no expresan HER2, superando la heterogeneidad tumoral.

La Vía PIK3CA/AKT1: Supervivencia Intracelular



Mutaciones Hiperactivantes: El Cortocircuito

A diferencia de HER2 (amplificación en membrana), esta vía se altera mediante mutaciones puntuales internas.

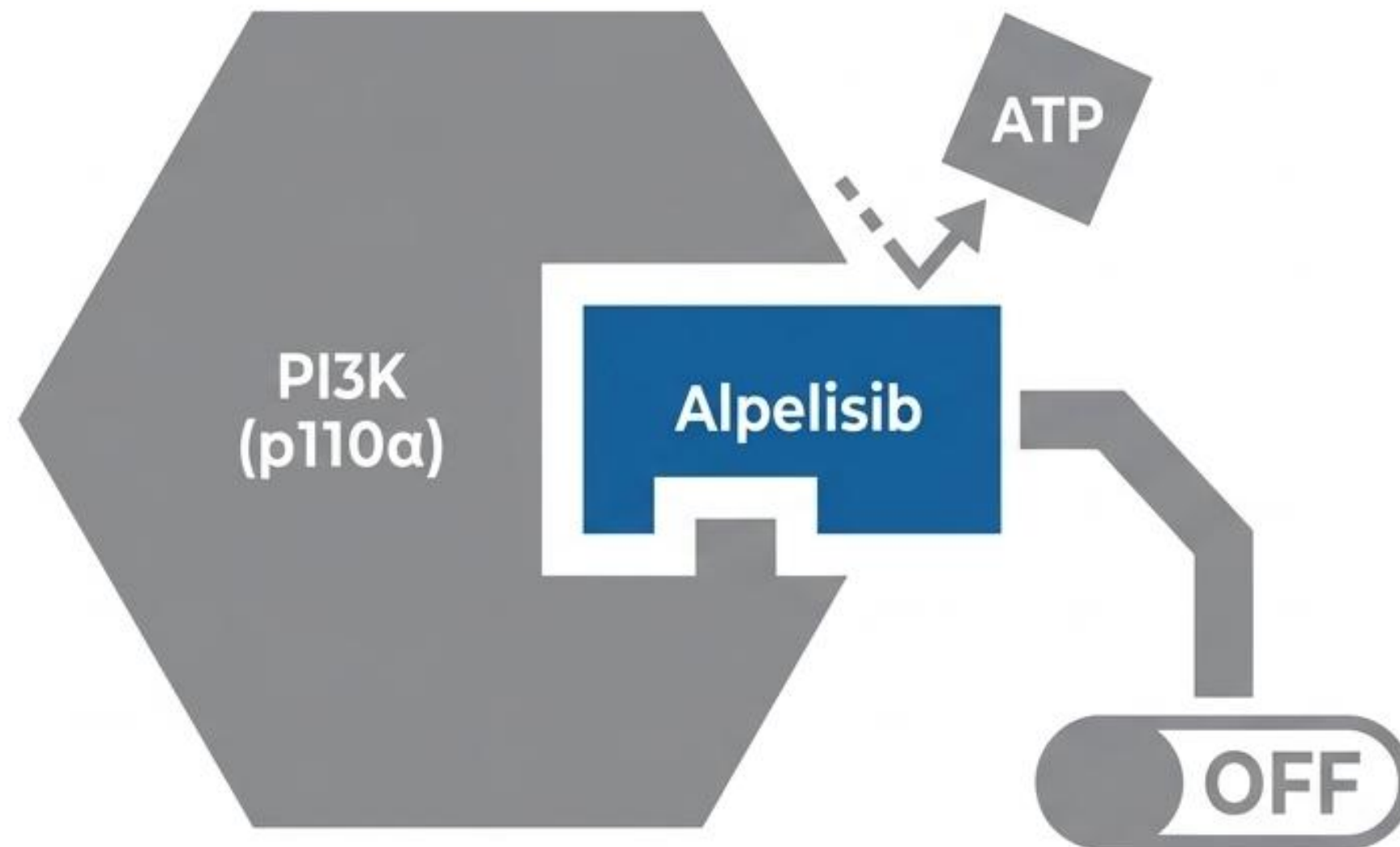


El gen **PIK3CA** muta la subunidad catalítica **p110α**, encendiendo la vía de supervivencia.

La mutación específica **E17K** actúa como un acelerador autónomo que fosforila efectores de crecimiento.

Inhibición Competitiva: Moléculas Pequeñas (Alpelisib)

Los anticuerpos no pueden penetrar la célula. Para blancos intracelulares se diseñan fármacos orales de molécula pequeña.

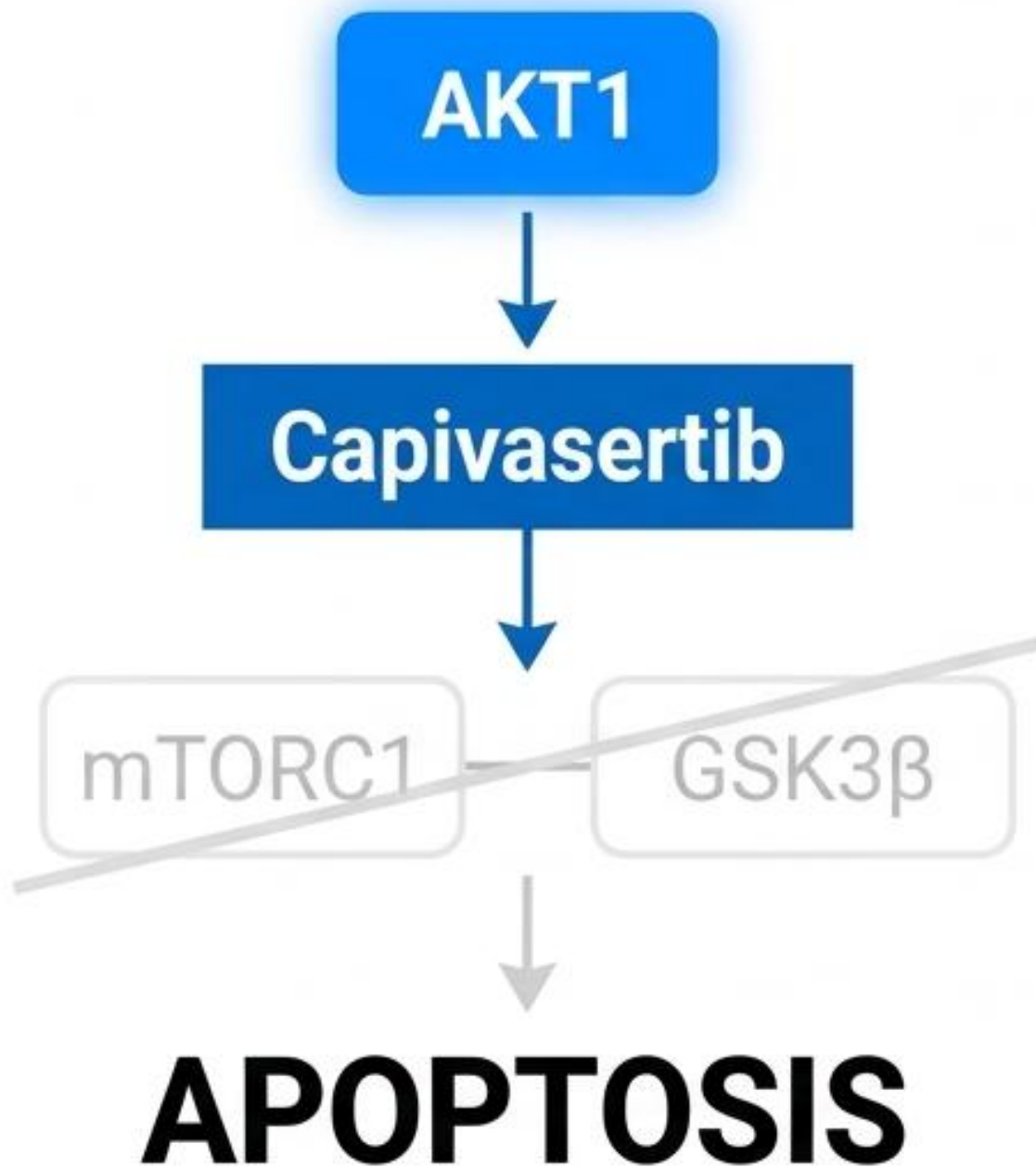


Alpelisib es un inhibidor altamente selectivo que compite físicamente con el ATP por el bolsillo catalítico de la quinasa PI3K (p110α) mutada.

Silencia la vía aberrante y restaura la sensibilidad a terapias hormonales.

Bloqueo Aguas Abajo: Capivasertib

Intervención en nodos subsecuentes de la cascada.

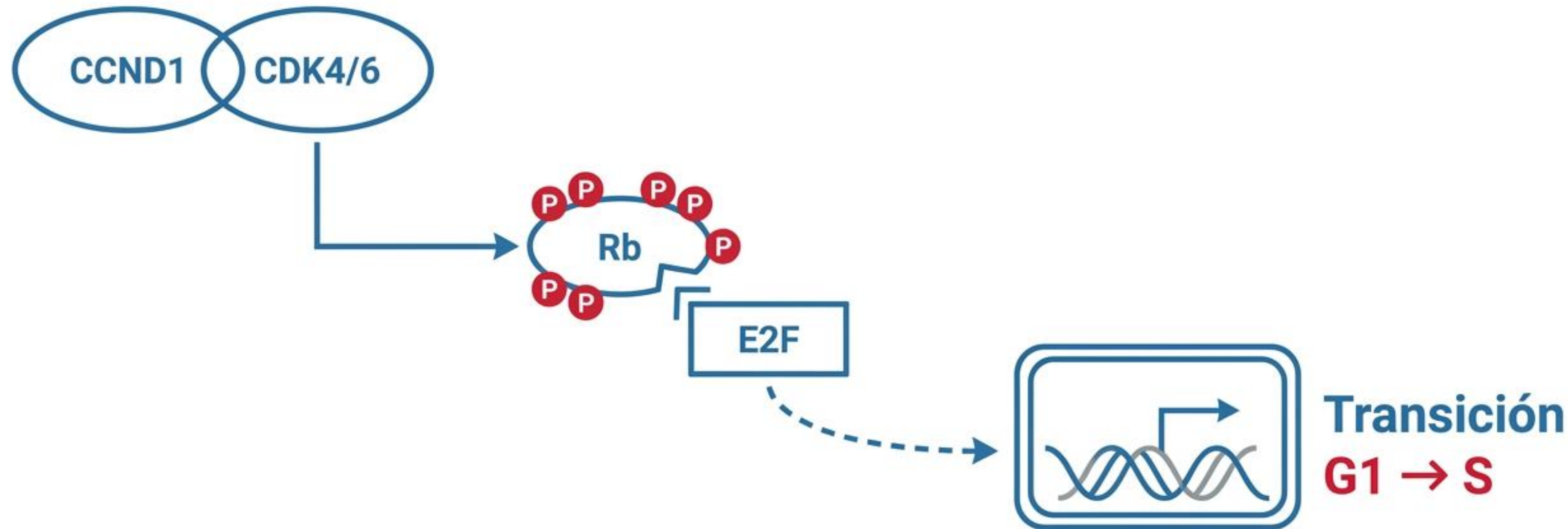


Inhibe directamente las isoformas de AKT.

Previene la activación de efectores críticos (mTORC1 y GSK3β), privando a la célula tumoral de sus señales de crecimiento y forzando la muerte celular programada.

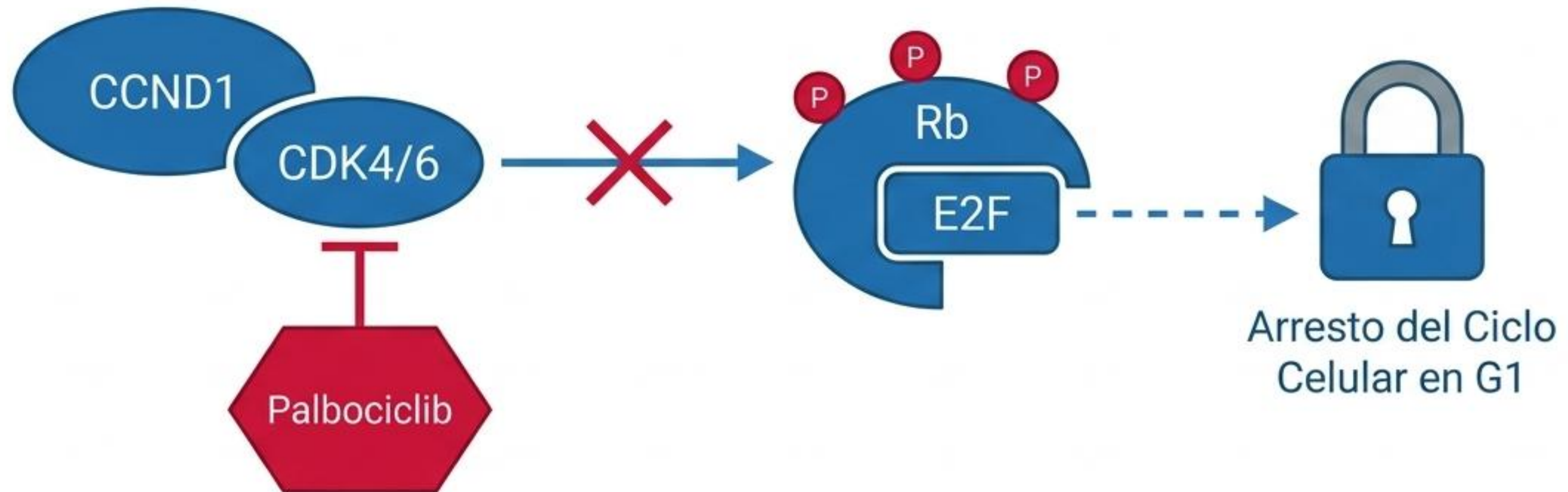
CCND1 y el Complejo CDK4/6: El Motor del Ciclo Celular

La Ciclina D1 (codificada por CCND1) hiperactiva a CDK4/6, forzando la transición ininterrumpida de la fase G1 a la fase S, independientemente de las señales externas.



Bloqueo Terapéutico del Ciclo Celular: Inhibición de CDK4/6

El Palbociclib actúa como un inhibidor oral, reversible y selectivo. Al bloquear la actividad catalítica de CDK4/6, previene la fosforilación de Rb, induciendo un arresto definitivo en G1.

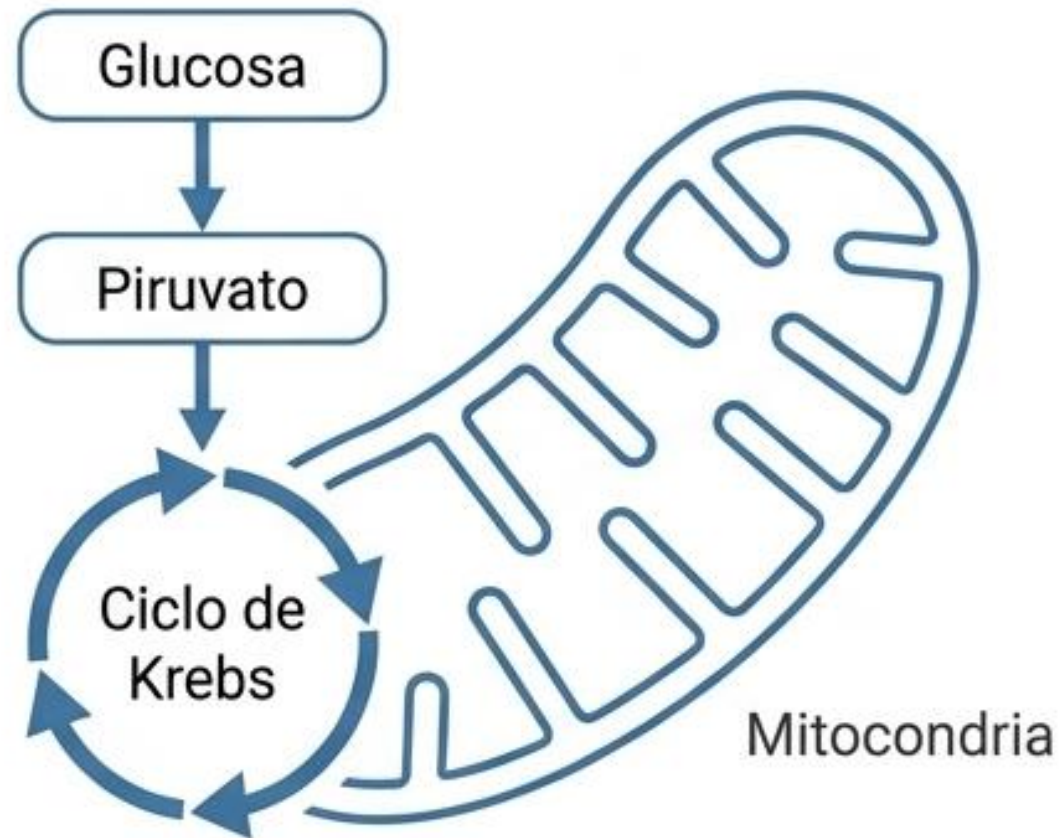


MYC y el Efecto Warburg: Reprogramación Metabólica

El oncogén MYC, un factor de transcripción maestro, reconfigura el metabolismo celular para priorizar la generación masiva de biomasa por sobre la eficiencia energética.

Célula Normal

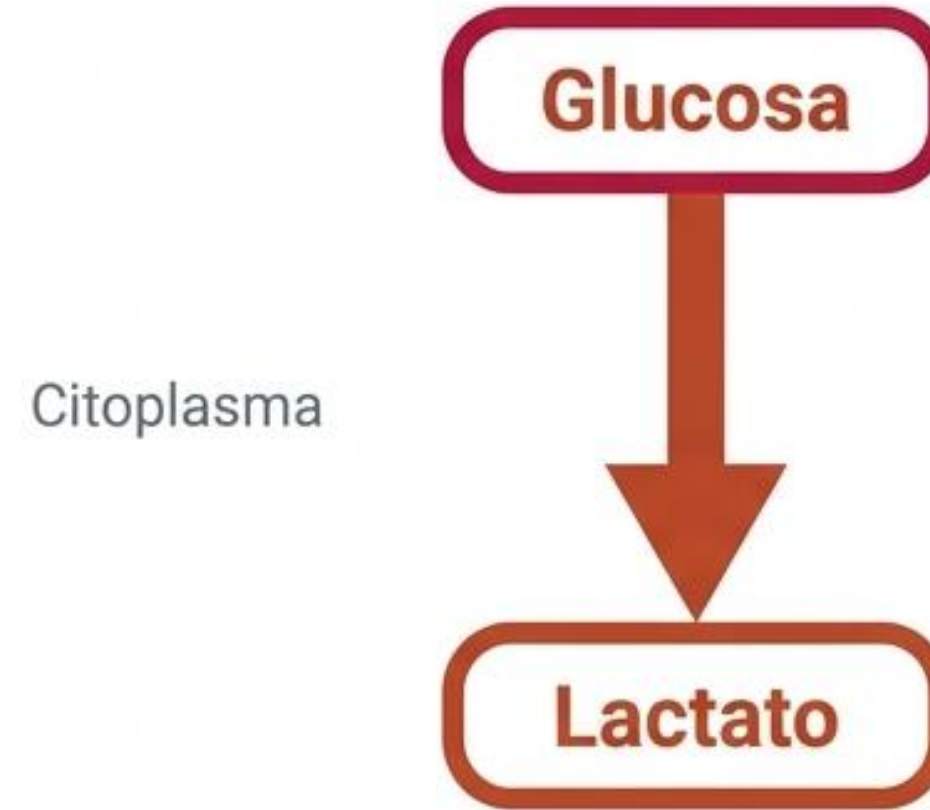
Fosforilación Oxidativa



Alta eficiencia energética (36 ATP)
Crecimiento controlado

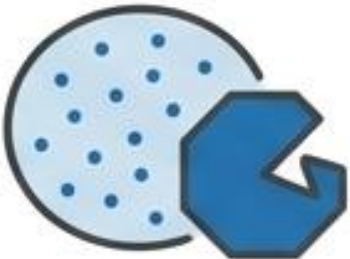
Célula Tumoral (Amplificación MYC)

Glucólisis Aeróbica (Efecto Warburg)



Baja energía (2 ATP) pero altísima velocidad
Generación masiva de sustratos metabólicos
(biomasa) para proliferación

Síntesis: Superficie vs. Intracelular

	<div> Superficie Celular</div>	<div> Intracelular</div>
Blanco Terapéutico	Receptor transmembrana (HER2)	Enzima citoplasmática (PI3K/AKT)
Mecanismo Oncogénico	Amplificación génica (sobrexpresión)	Mutación puntual (hiperactivación catalítica)
Diseño Farmacológico	Macromoléculas (Anticuerpos/ADCs)	Moléculas pequeñas (Inhibidores orales)
Mecanismo de Acción	Bloqueo estérico, Inmunidad (ADCC), Internalización	Competición por ATP en el bolsillo enzimático

El Futuro de la Oncología de Precisión



De la Histología a la Firma Molecular: El diagnóstico ya no se basa solo en el tejido de origen, sino en el motor genómico subyacente.



Diseño Racional de Fármacos: El mapeo exacto de los cortocircuitos (amplificaciones, mutaciones) permite crear llaves moleculares específicas (mAbs, inhibidores).



Evolución Dinámica: Innovaciones como los ADCs (el Caballo de Troya) superan barreras biológicas históricas como la heterogeneidad tumoral.

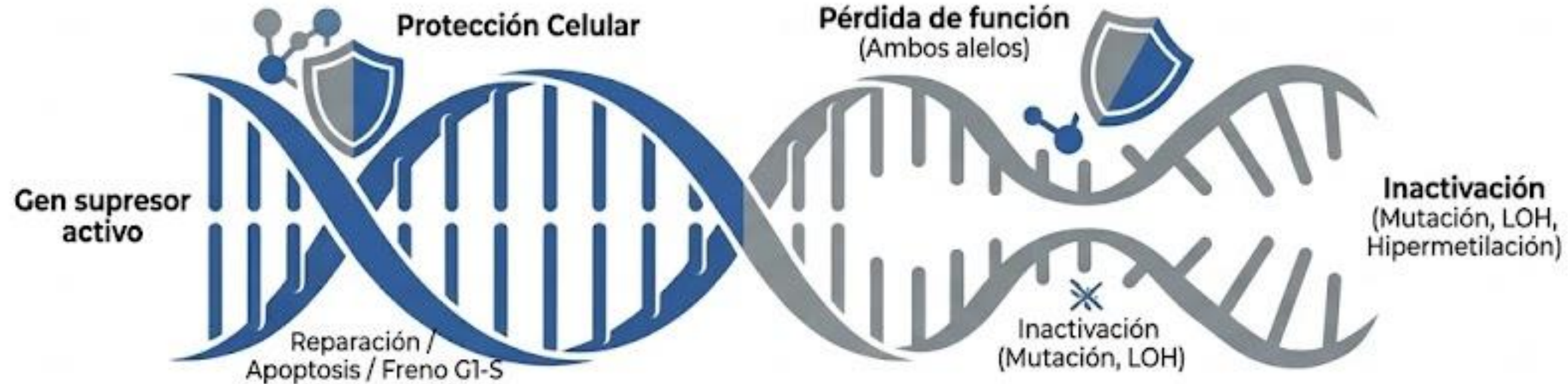
GENES SUPRESORES DE TUMORES

Del control celular a la vulnerabilidad terapéutica



Genes Supresores de Tumores y la Pérdida de Función

Los genes supresores protegen a las células de la malignización. Sus funciones incluyen inhibir la progresión del ciclo celular (fases G1 a S) ante señales anómalas, reparar daños en el ADN, o inducir apoptosis si el daño genético es irreparable.



Requieren la pérdida de función en ambos alelos para promover el cáncer (Hipótesis de Knudson). Sus mecanismos de inactivación incluyen mutaciones somáticas puntuales (codones de terminación prematura), **pérdida de heterocigosis** (deleciones cromosómicas) o silenciamiento epigenético (hipermetilación de promotores).

Dr. Leandro E. Mainetti

La Balanza de la Transformación Genómica

El comportamiento de una neoplasia está dictado por el desequilibrio crítico entre la hiperactivación promotora y la pérdida de los mecanismos de control intrínsecos.

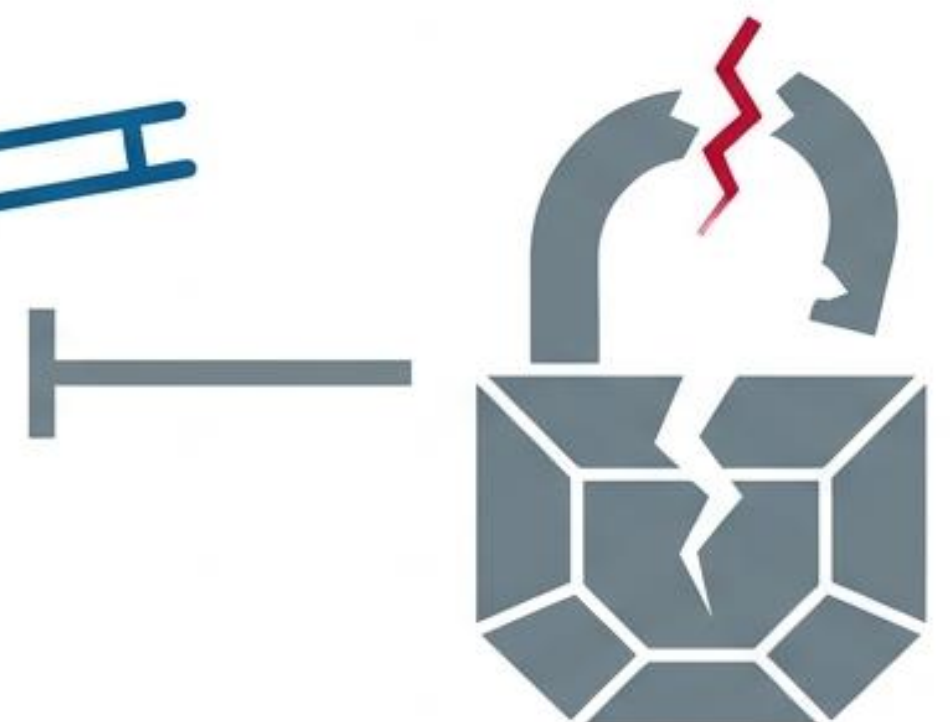
El Acelerador

Ganancia de función | Dominante
(Requiere 1 alelo afectado) |
Promueve proliferación celular.



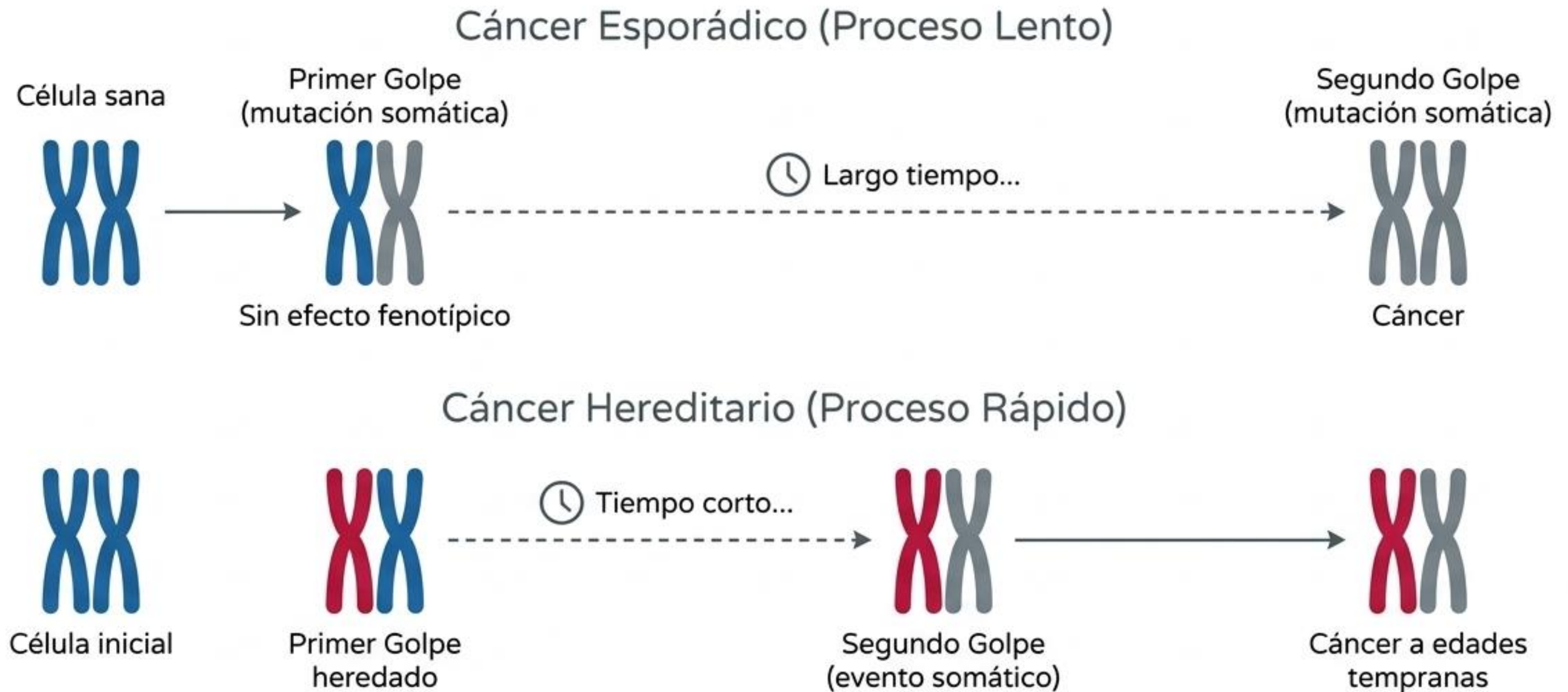
Los Frenos

Pérdida de función | Recesivo
(Requiere 2 alelos afectados) |
Inhibición de ciclo o apoptosis.



La Hipótesis de Knudson: El Modelo del Doble Golpe

Los genes supresores requieren la inactivación de ambos alelos para liberar la malignidad. La herencia de un alelo mutado acelera drásticamente la carcinogénesis.



TP53: El Guardián (Gatekeeper) del Genoma

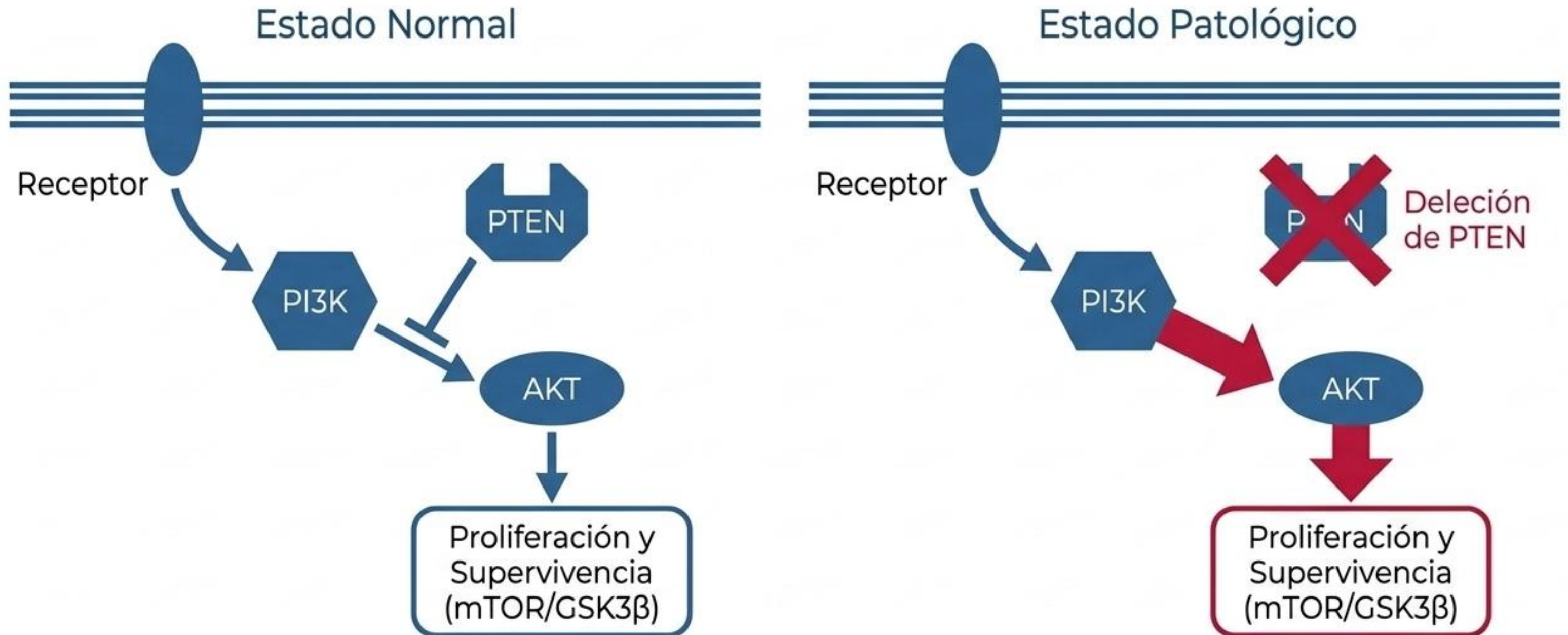
p53 es el sensor maestro celular. Regula la transcripción de genes críticos que deciden el destino de la célula ante un daño en el ADN, previniendo la replicación de mutaciones.



Pérdida de TP53 = Células con daño severo evaden ambas vías y continúan dividiéndose, acumulando inestabilidad genómica.

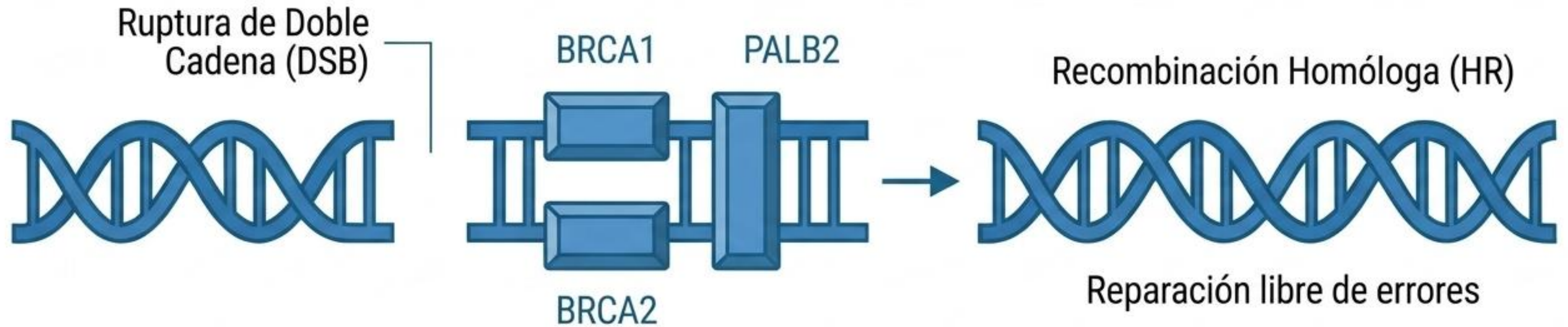
PTEN:

PTEN actúa como el antagonista principal y freno molecular de la vía de supervivencia celular. Su pérdida somática o delección imita los efectos directos de un oncogén hiperactivo.



BRCA1/2 y PALB2: Los Cuidadores (Caretakers) del ADN

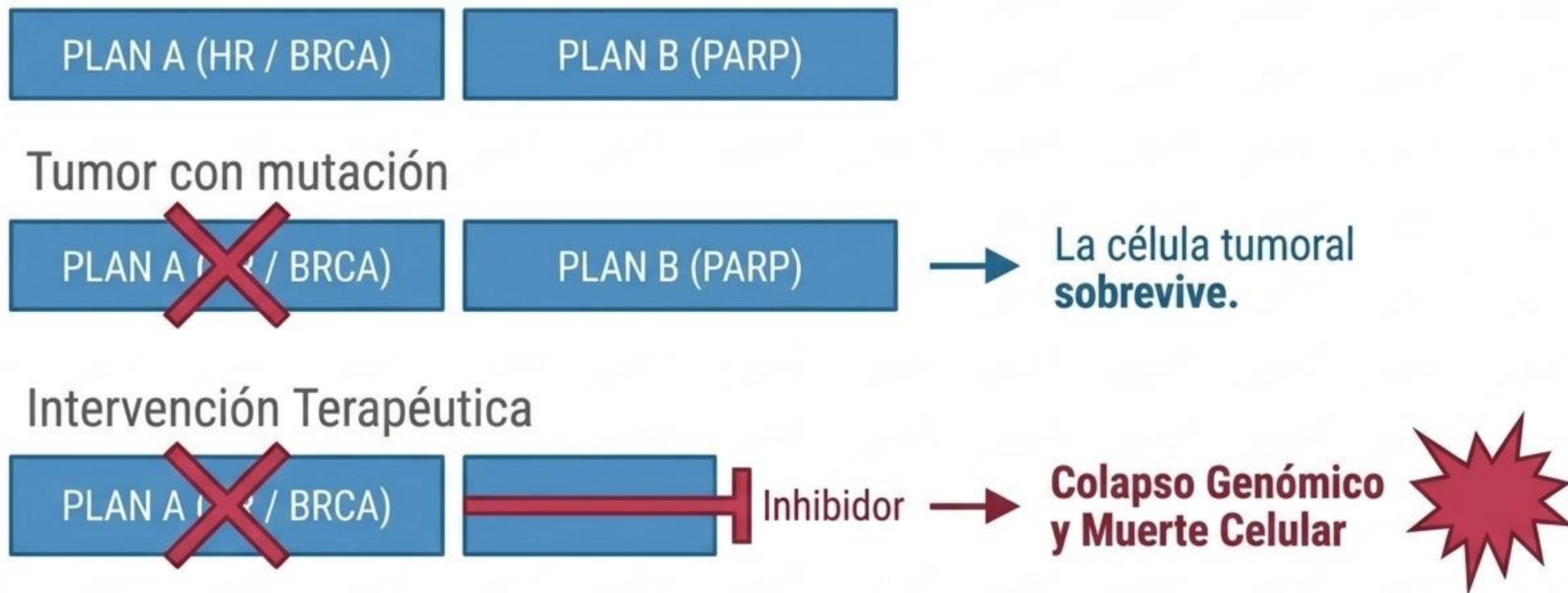
Vitales para el mantenimiento genómico, reparan las letales rupturas de doble cadena de forma fiel y libre de errores mediante la Recombinación Homóloga (HR).



**Mutación germinal en BRCA1/2 anula la HR =
Inestabilidad genómica extrema y alto riesgo acumulado de cáncer.**

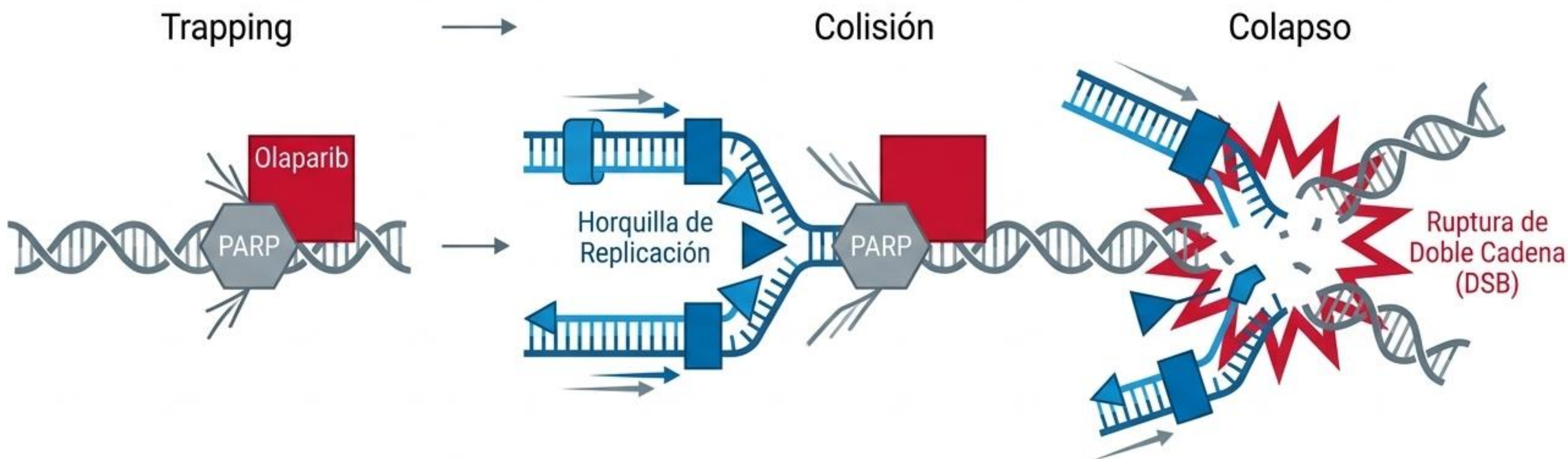
El Principio de Letalidad Sintética

¿Cómo atacar un gen supresor que ya no existe? Explotando la vulnerabilidad de su ausencia. Si el tumor pierde su vía primaria de reparación, depende absolutamente de su vía secundaria.



Intervención Terapéutica: Inhibición de PARP y Trapping

Fármacos como el Olaparib no solo inhiben la enzima PARP, sino que la atrapan físicamente sobre el ADN. Durante la fase S, este bloqueo convierte daños menores en rupturas de doble cadena letales.



Sin BRCA funcional para reparar esta DSB secundaria, la célula tumoral entra en apoptosis fulminante

Selectividad Terapéutica: Célula Sana vs. Célula Tumoral

La letalidad sintética permite una aniquilación tumoral precisa. El tejido sano sobrevive a la inhibición de PARP porque conserva un alelo funcional de BRCA que rescata la viabilidad genómica.

Células Sanas del Paciente (Heterocigotas)

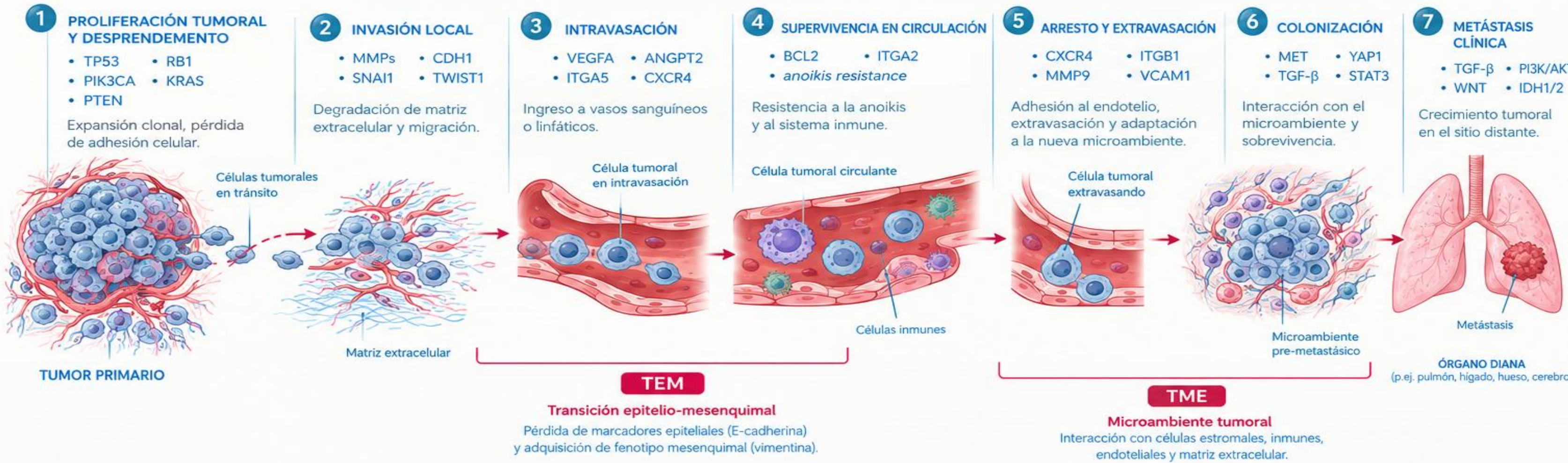
- Genotipo: **1 alelo** BRCA mutado, **1 alelo BRCA funcional**
- Desafío: Se administra Olaparib. Se generan DSBs.
- Respuesta: El alelo sano ejecuta la Recombinación Homóloga (HR). El ADN se repara.
- Destino: **Supervivencia celular** y tolerancia al fármaco.

Células TumORAles (Homocigotas para la mutación)

- Genotipo: **Ambos alelos BRCA perdidos (LOH)**
- Desafío: Se administra Olaparib. Se generan DSBs.
- Respuesta: Incapacidad total de HR. Acumulación masiva de rupturas.
- Destino: **Apoptosis y destrucción selectiva del tumor.**

CASCADA METASTÁSICA

Del tumor primario a la colonización del sitio distante



TIPOS CELULARES Y COMPONENTES DEL MICROAMBIENTE



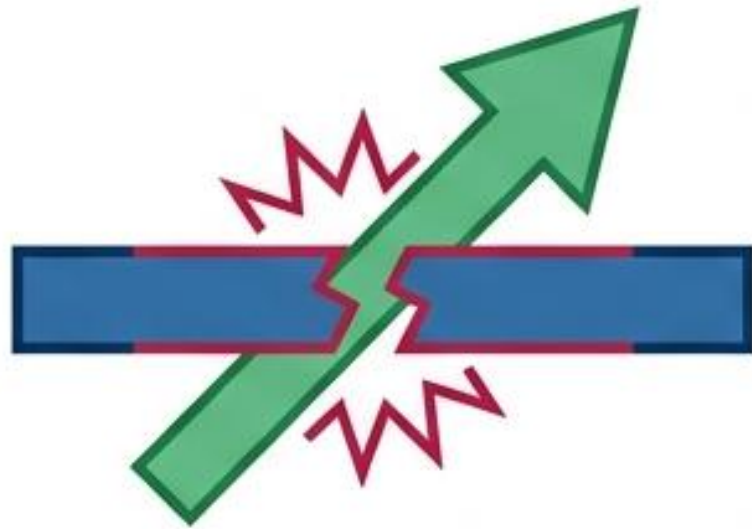
GENES CLAVE EN LA METÁSTASIS

Adhesión / migración	Angiogénesis	Inmunidad	Supervivencia	Reprogramación epigenética
CDH1, ITGA5, ITGB1, MMPs, CXCR4, MET	VEGFA, ANGPT2, TIE2	PD-L1, CTLA4, JAK1/2, STAT3	PI3K/AKT, BCL2, YAP1, TGF-β	EZH2, DNMT1, HDACs, miRNAs

El Desequilibrio Genómico Fundamental

El comportamiento de una neoplasia está dictado por alteraciones en tres grupos reguladores clave.

Oncogenes ("El Acelerador")



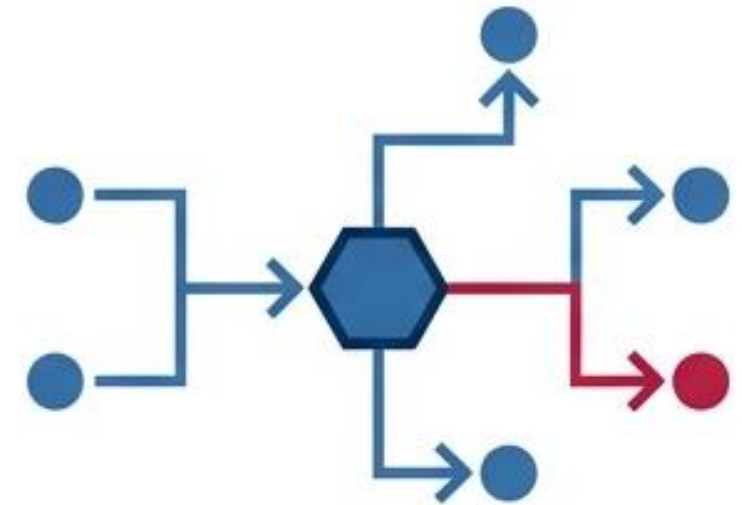
Ganancia de función. Promueven proliferación descontrolada de forma dominante (ej. ERBB2, PIK3CA, CCND1).

Genes Supresores ("Los Frenos")



Pérdida de función bi-alélica. Fallan en detener el ciclo celular o reparar ADN (ej. TP53, PTEN, CDH1).

Metastogenes ("Los Navegadores")

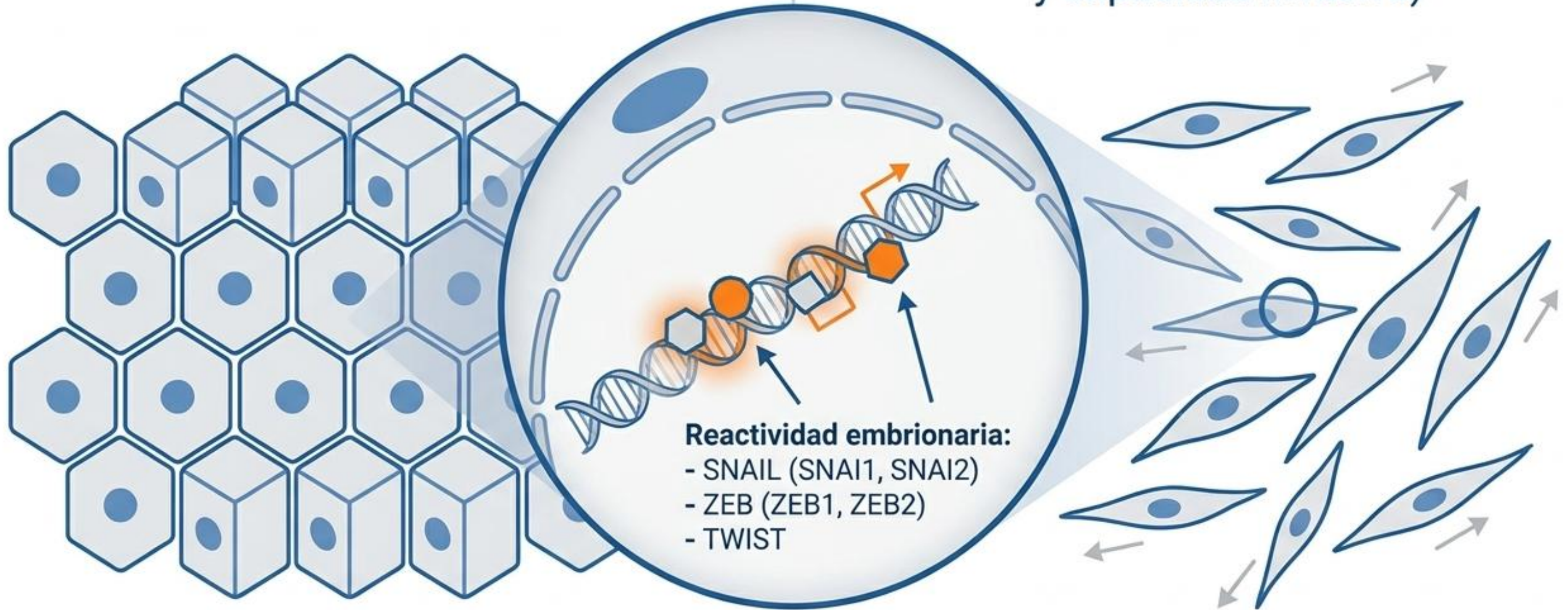


Orquestan la diseminación secuencial: invasión, intravasación y colonización.

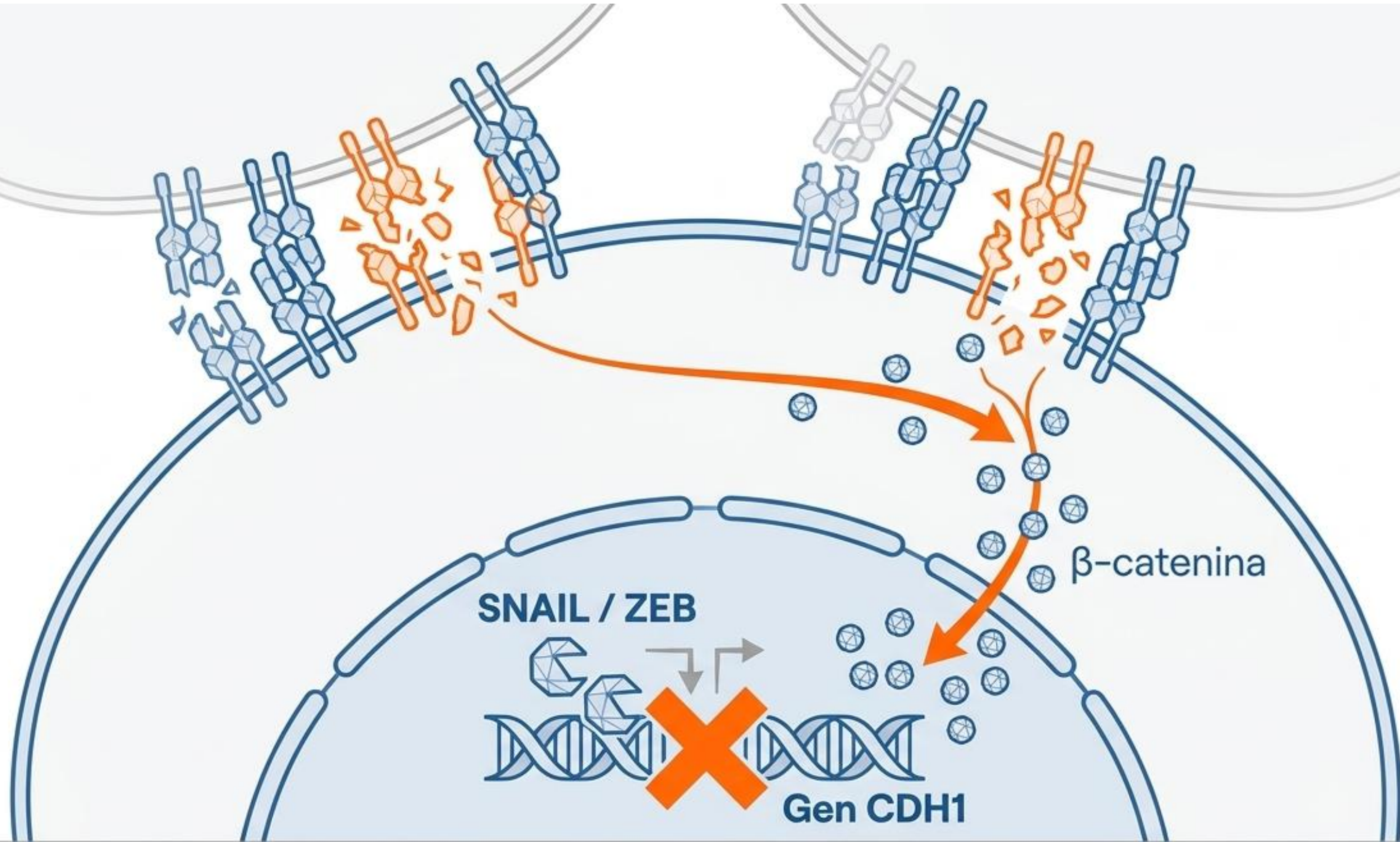
Elemento Molecular		Mecanismo de Acción	Impacto Fenotípico
Factores EMT (SNAIL, ZEB, TWIST)		Represión transcripcional de CDH1 (E-cadherina) y conmutación de cadherinas.	Pérdida de uniones adherentes, adquisición de fenotipo mesenquimático móvil e invasivo.
Metaloproteinasas (MMP-2, MMP-9)		Degradación proteolítica del colágeno y de la matriz extracelular (MEC).	Apertura de vías de invasión física y liberación de factores angiogénicos retenidos (VEGF, TGF-β).
Eje CXCR4 / CXCL12		Quimiotaxis directa. El receptor CXCR4 tumoral sigue el gradiente de CXCL12.	Dirección del organotropismo (homing) hacia nichos metastásicos (hueso, hígado, pulmón).

Tejido epitelial regular
(Células unidas, inmóviles)

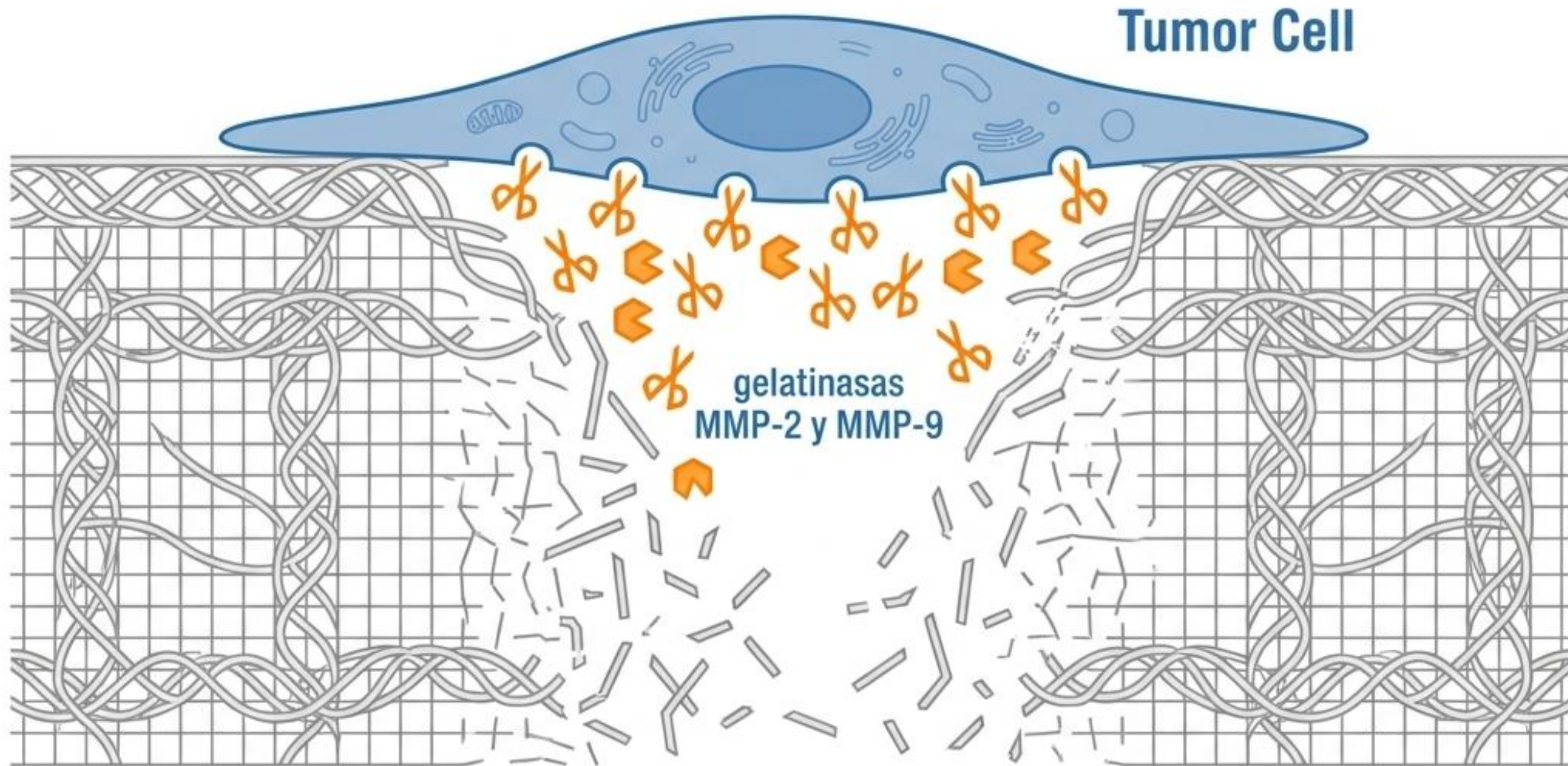
Fenotipo mesenquimático
(Fusiformes, alta motilidad
y capacidad invasiva)



Nota: El gen TWIST1 también
promueve la angiogénesis.

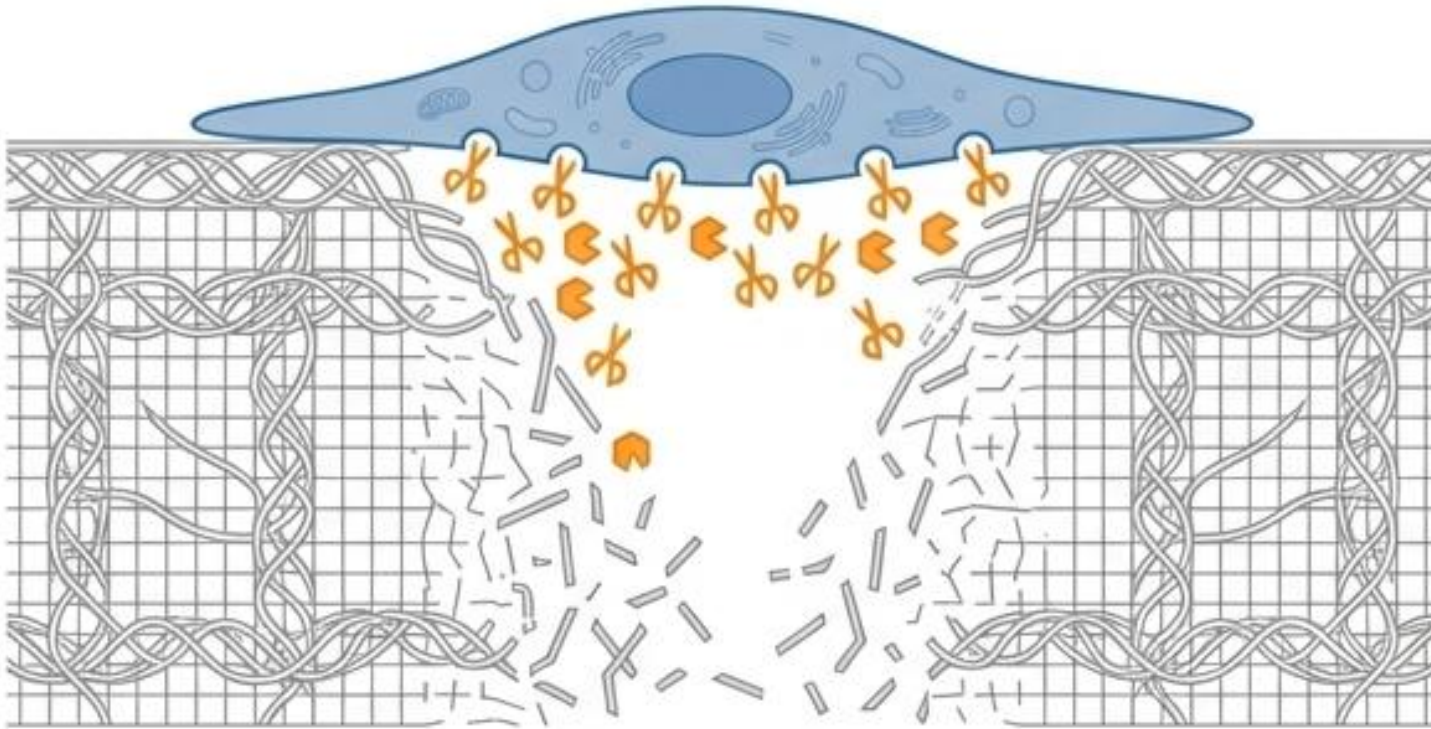


Cadherin Switch: La represión de **CDH1** desestabiliza la arquitectura celular y libera **β -catenina** al núcleo, promoviendo una proliferación descontrolada.

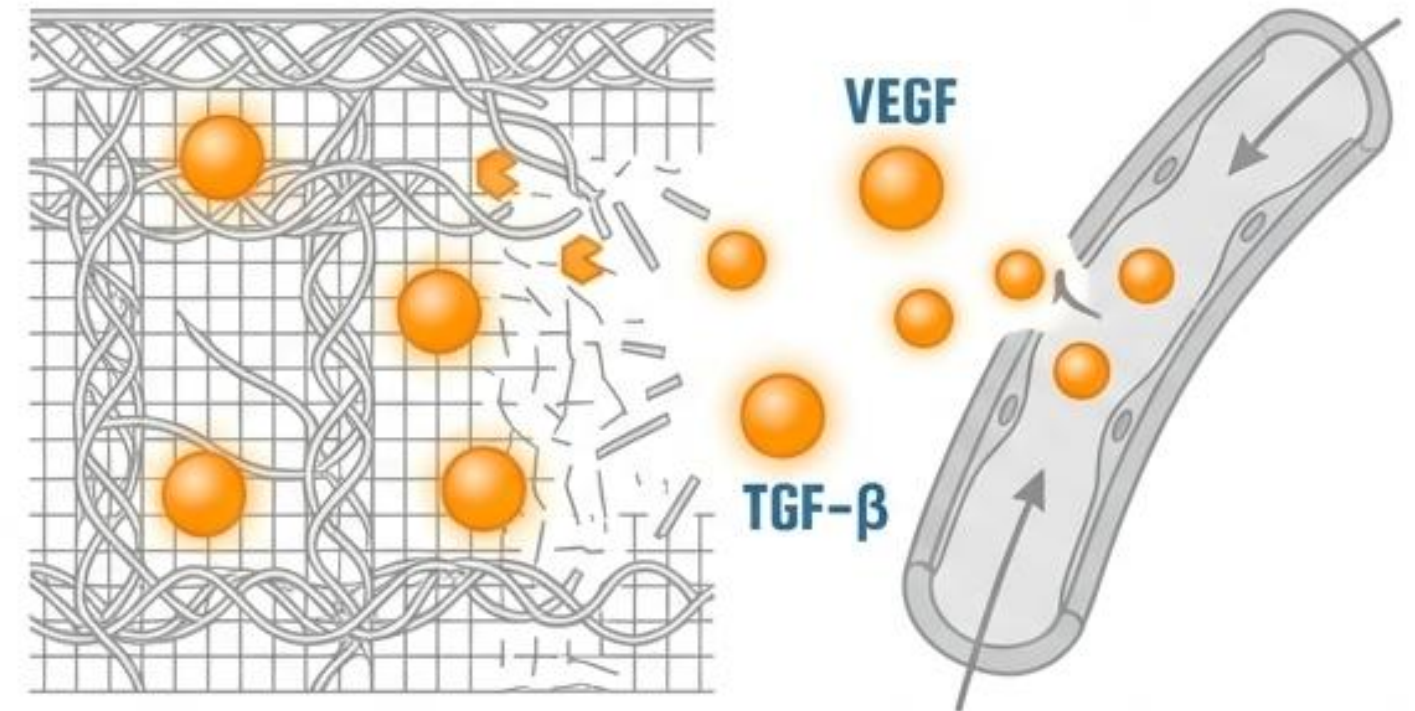


Remodelación por MMPs: Las endopeptidasas (MMP-2 y MMP-9) ejecutan la degradación proteolítica del colágeno y la membrana basal, destruyendo las barreras físicas.

MMPs Activas



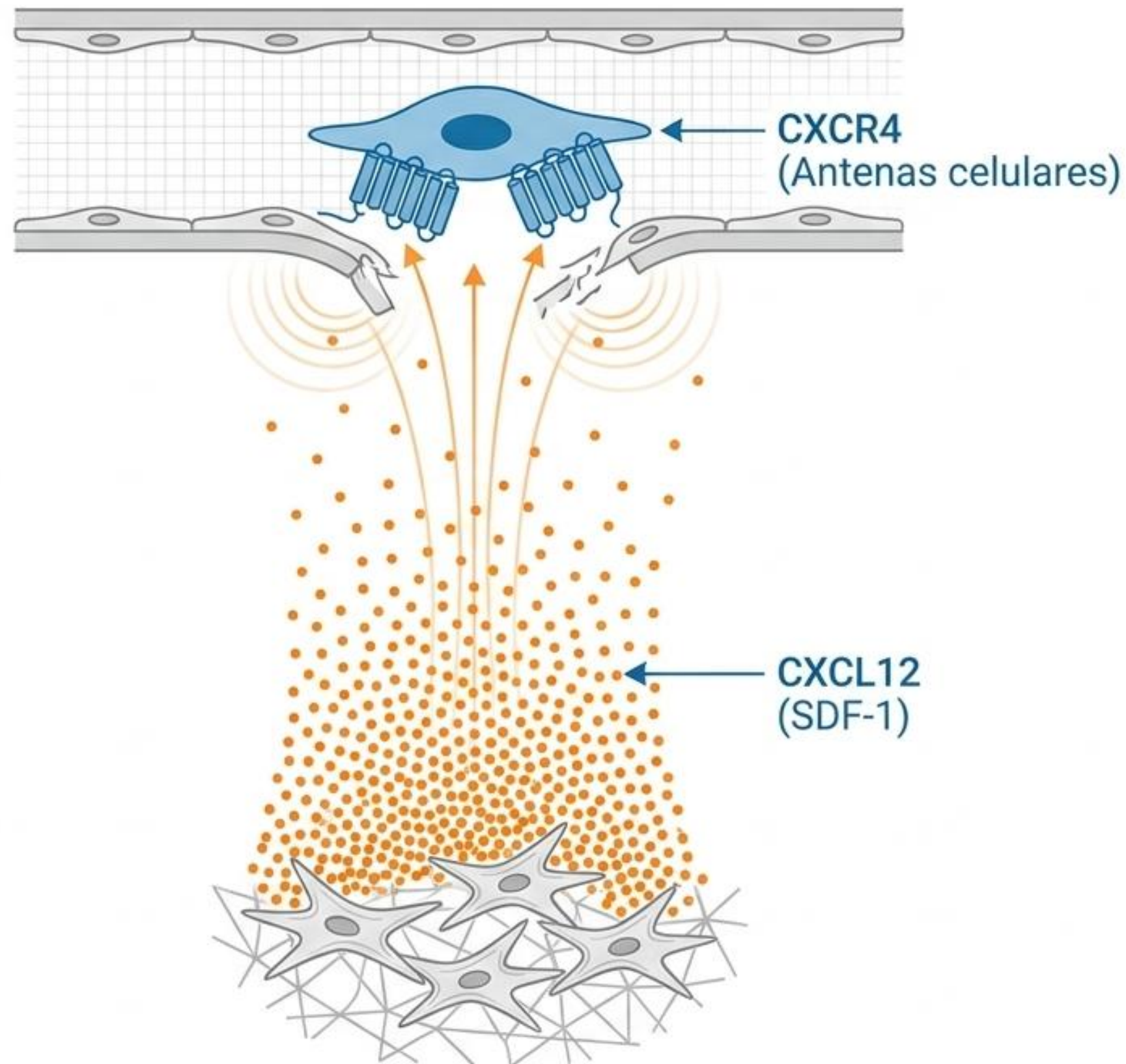
Apertura de vías: Invasión física a través de la matriz degradada.

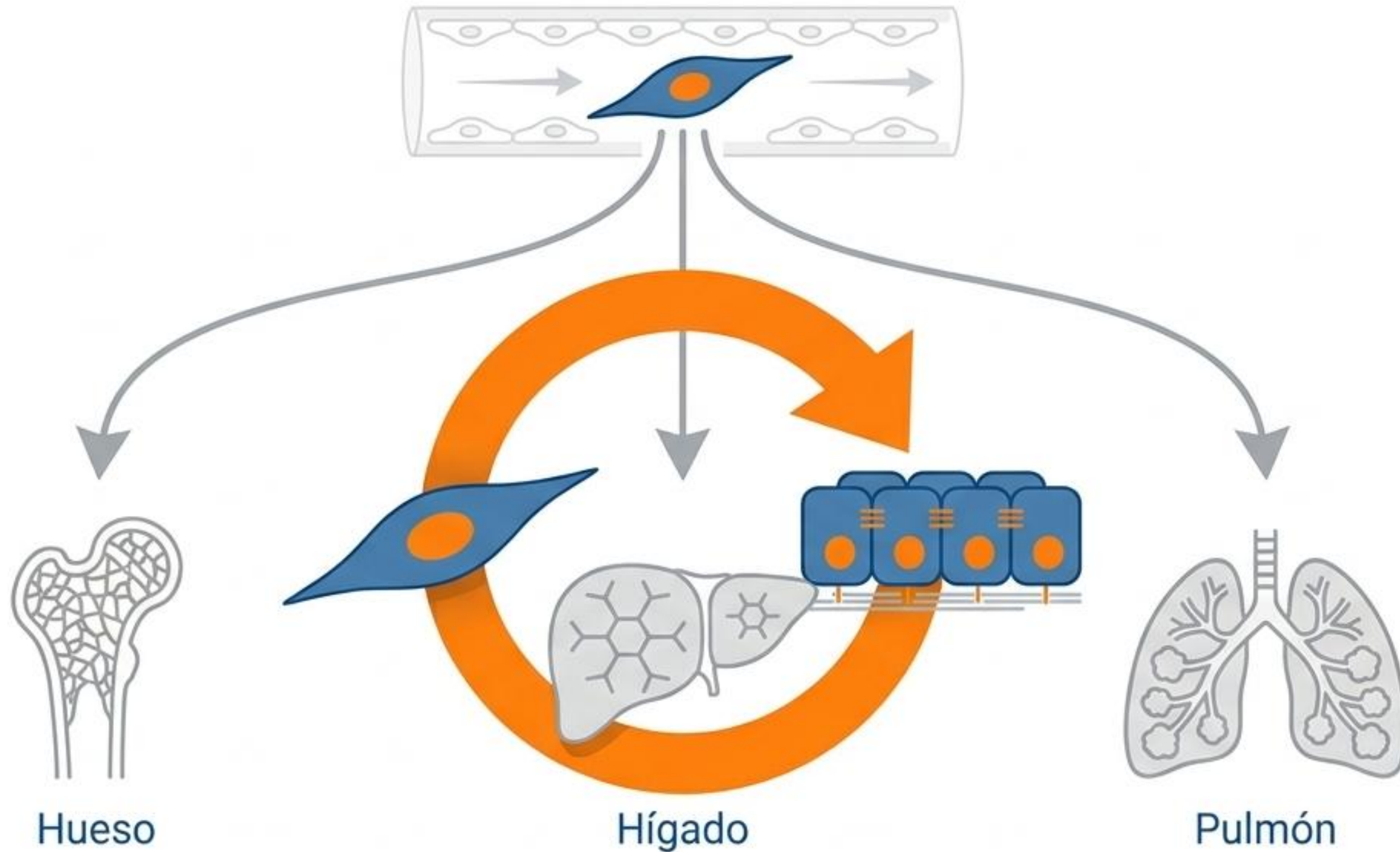


Liberación de Factores: Desbloqueo de factores de crecimiento secuestrados en la matriz para alimentar el tumor y estimular la angiogénesis.

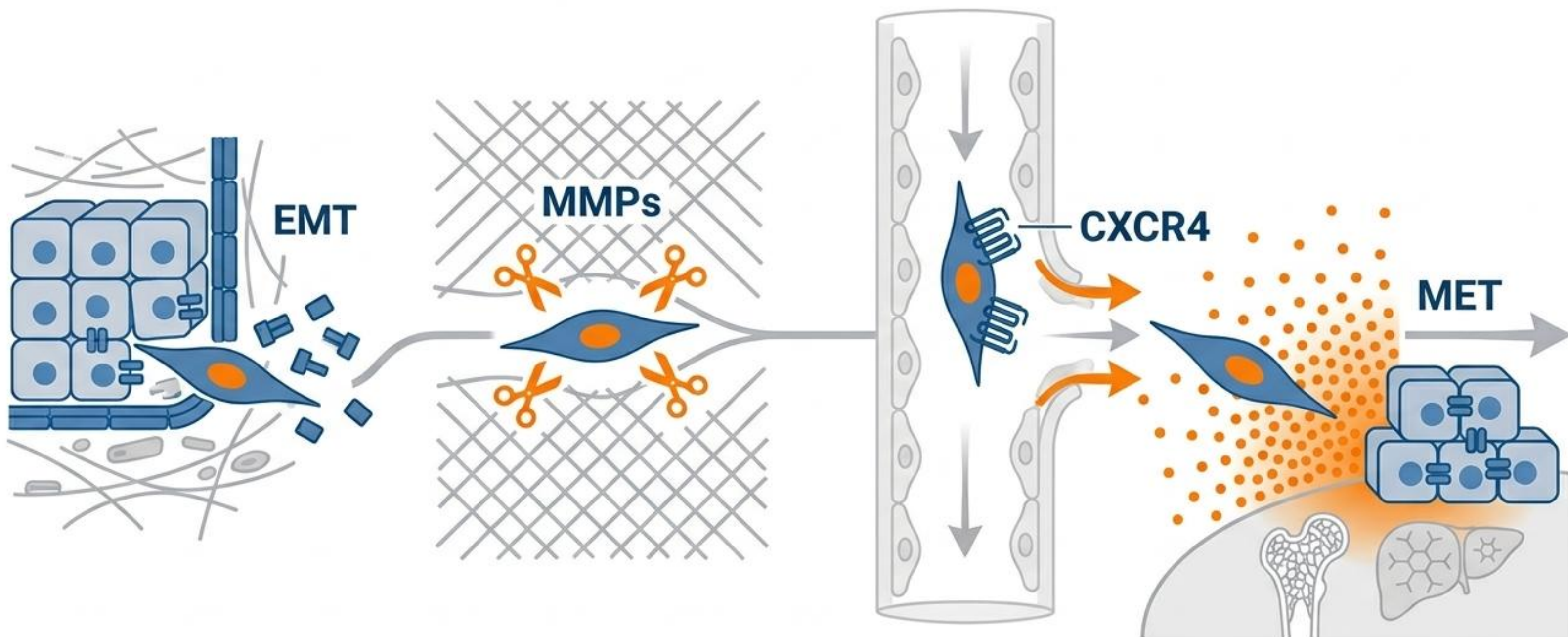
El Código de Homing:

El eje actúa como un imán direccional.
El CXCL12 facilita la extravasación,
la retención anatómica y dicta
el tropismo geográfico de la
metástasis.





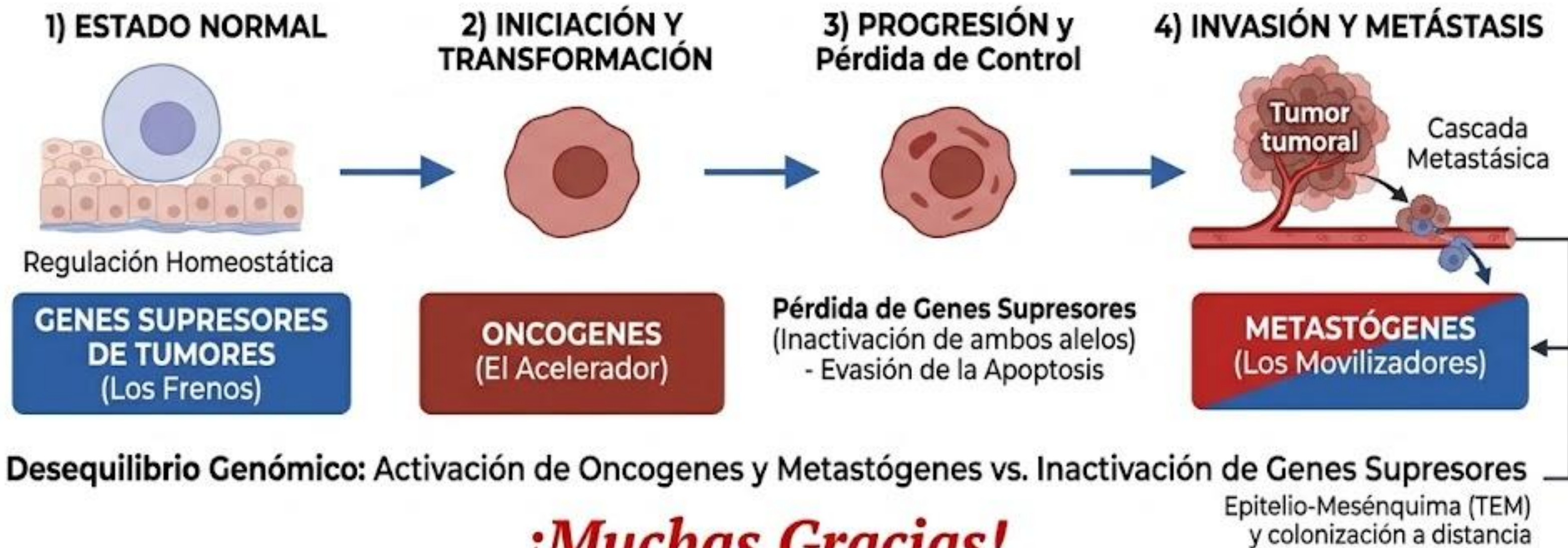
Organotropismo y el fenómeno MET. Para colonizar exitosamente el nuevo órgano, la célula debe ejecutar la Transición Mesénquima-Epitelio (MET). Recuperar las uniones adherentes es un requisito biológico estricto para anclarse y proliferar como una macrometástasis.



La metástasis no es aleatoria; es un evento molecularmente coreografiado y dirigido químicamente.

Integración de la Tumorigénesis: El Balance Genético en el Cáncer

La progresión tumoral resulta del desequilibrio genético acumulativo, donde la activación de **oncogenes**, la pérdida de supresores y la acción de **metastógenes** transforman una célula normal en una neoplasia invasiva.



¡Muchas Gracias!