

Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca¹, Eduardo Cárdenas-Cárdenas¹,
Paul Mondragón-Terán¹ y Aura Argentina Erazo-Valle Solís²

Resumen

El cáncer no se define como una sola enfermedad, sino que constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, hasta el punto en que estas mutaciones afectan las diversas funciones a nivel molecular, celular, tisular y sistémico, con la consecuente muerte del paciente. Hanahan y Weinberg describen los *hallmarks*, o rasgos del cáncer, como las capacidades que va adquiriendo la célula cancerosa durante el desarrollo y progresión de un cáncer clínicamente manifiesto. Los seis rasgos son: mantener la señalización proliferativa, evadir la supresión del crecimiento, resistir la muerte celular, activar la invasión y metástasis, permitir la inmortalidad replicativa e inducir la angiogénesis. Otros cuatro rasgos que se pueden considerar son: la desregulación energética, la evasión de la respuesta inmunitaria, promover la inflamación y la inestabilidad genética. Estos rasgos hoy en día son blancos de múltiples investigaciones con la finalidad de caracterizar molecularmente al cáncer y desarrollar nuevas herramientas terapéuticas dirigidas específicamente contra los mecanismos celulares y vías de señalización que se encuentran alterados en esta patología. Dentro de los mecanismos desregulados en las células tumorales, encontramos de manera general que estas células se duplican aceleradamente y que su tasa de proliferación es mayor a la del tejido normal de origen, esto principalmente debido a que su ciclo celular y sus puntos de regulación se encuentran desregulados, activando oncogenes y apagando los genes supresores de tumor. Esta desregulación permite el escape de las células tumorales de su ciclo celular normal, promoviendo la invasión de vasos sanguíneos que nutren el tumor mediante angiogénesis y que incluso permite que estas células salgan a circulación e invadan otros tejidos u órganos en el proceso conocido como metástasis. En los últimos 50 años la oncología médica ha presenciado una revolución gracias a las terapias dirigidas contra estos blancos moleculares específicos que se han identificado en las diferentes neoplasias. Mutaciones de *BRCA1/2* en cáncer de mama y ovario, mutaciones en *MMR* (*mis-match-repair*), *RAS* y *BRAF* en cáncer de colon y recto, mutaciones en *RAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS* y *MET* en cáncer de pulmón, mutaciones en *BRAF* y *KIT* en melanoma y en tumores del estroma gastrointestinal. Las mutaciones en *KIT* son algunas de las alteraciones genéticas que hoy en día se buscan de forma quizás sistemática en la práctica médica. El avance en la biología molecular no solamente ha permitido una mayor comprensión de la fisiopatología molecular del cáncer, sino que ha generado e inducido el uso de terapias novedosas como los anticuerpos monoclonales, tal es el caso del cetuximab y el panitumumab, el sorafenib y el olaparib para las mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor que se encuentra desregulados, o como el sunitinib y el pazopanib, que son otros inhibidores de tirosincinasa con actividad en diferentes vías de señalización, y el trastuzumab y el pertuzumab como anticuerpos monoclonales contra el receptor de crecimiento vascular endotelial, entre otros. Todo ello aumenta favorablemente la esperanza de vida del paciente oncológico y las posibilidades de su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Biología molecular. Tratamiento. Mutaciones. Oncología.

¹Coordinación de Investigación

²Subdirección de Enseñanza e Investigación

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» ISSSTE
Ciudad de México, México

Recibido: 10-07-2017

Aceptado: 25-09-2017

Correspondencia:

Paul Mondragón-Terán

E-mail: p.mondragonteran@gmail.com

Rev Esp Méd Quir. 2017;22:171-81

Molecular biology of cancer and new tools in oncology

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca¹, Eduardo Cárdenas-Cárdenas¹,
Paul Mondragón-Terán¹ and Aura Argentina Erazo-Valle Solís²

Abstract

Cancer is not defined as a single disease, but a heterogeneous group of diseases, characterized by the accumulation of mutations in the genome of cells, to the point where these mutations affect the various functions at the molecular, cellular, tissue, and systemic levels, with the consequent death of the patient. Hanahan and Weinberg described the hallmarks or features of cancer, such as the cancer cell's capacity for development and progression of clinically manifest cancer. The six traits are to maintain proliferative signaling, to avoid suppression of growth, to resist cell death, to activate invasion and metastasis, to allow replicative immortality and to induce angiogenesis; energy deregulation, immune response evasion, inflammation and genetic instability can also be considered. These features are targets of multiple investigations in order to molecularly characterize cancer and develop new therapeutic tools specifically directed against the cellular mechanisms and signaling pathways that are altered in that pathology. Within the deregulated mechanisms in tumor cells, we generally find that these cells are rapidly duplicating and that their rate of proliferation is greater than that of normal tissue of origin, this mainly because their cell cycle and its regulatory points are deregulated, activating oncogenes and extinguishing tumor suppressor genes. This deregulation allows the escape of tumor cells from their normal cell cycle, promoting the invasion of blood vessels that nourish the tumor by angiogenesis and even allows these cells to circulate and invade other tissues or organs in the process known as metastasis. In the last 50 years medical oncology has witnessed a revolution thanks to the therapies directed against these specific molecular targets that have been identified in the different neoplasias. Mutations of *BRCA1/2* in breast and ovarian cancer, mutations in *MMR* (mis-match-repair), *RAS* and *BRAF* in colon and rectum cancer, mutations in *RAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS* and *MET* in lung cancer, mutations in *BRAF* and *KIT* in melanoma and in tumors of the gastrointestinal stromal. Mutations in *KIT* are some of the genetic alterations that nowadays are looked for perhaps routine form in medical practice. Advances in molecular biology have not only allowed a better understanding of the molecular pathophysiology of cancer, but also the use of novel therapies such as monoclonal antibodies, such as cetuximab and panitumumab, sorafenib, olaparib for mutations in oncogenes and tumor suppressor genes that are deregulated or as sunitinib and pazopanib, which are other inhibitors of tyrosine kinase with activity in different signaling pathways, trastuzumab and pertuzumab as monoclonal antibodies against the vascular endothelial growth receptor, among others, thus impacting on the favorable increase in the life expectancy of cancer patients and the possibilities of their treatment.

KEY WORDS: Cancer. Molecular biology. Treatment. Mutations. Oncology.

¹Coordinación de Investigación

²Subdirección de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» ISSSTE
Ciudad de México, México

Correspondence:

Paul Mondragón-Terán
E-mail: p.mondragonteran@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer no se define como una sola enfermedad, sino que constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, hasta el punto en que estas mutaciones afectan las diversas funciones a nivel molecular, celular, tisular y sistémico, con la consecuente muerte del paciente¹. Estas características hacen del cáncer una enfermedad multifactorial, con una fisiopatología a nivel molecular que hace indispensable el conocimiento de la biología molecular.

Es importante tener en cuenta que el cáncer se está convirtiendo en la segunda causa de muerte en el mundo después de la enfermedad cardiovascular². La alta incidencia y el elevado impacto socioeconómico hacen de este grupo de enfermedades un importante problema de salud tanto nacional como internacional. Su diagnóstico y tratamiento siguen representando un reto y una problemática sin una solución concluyente y definitiva³.

En la oncología, como disciplina dedicada al cáncer, el objetivo es establecer un diagnóstico oportuno y específico para poder ofrecer un tratamiento eficaz, buscando mejorar y determinar con certeza el pronóstico del paciente. Sin embargo, recientemente, los avances en biología molecular permiten al oncólogo acercarse a este objetivo mediante diversas pruebas diagnósticas, predictivas y pronósticas¹.

En esta revisión describimos los rasgos moleculares del cáncer, con énfasis en las diferentes vías de señalización alteradas en el desarrollo y progresión del cáncer, alteraciones cuya caracterización ha permitido el implementar pruebas y tratamientos que se han convertido en estándar del abordaje de los pacientes con cáncer.

RASGOS DEL CÁNCER

En 2000 Hanahan y Weinberg describen los *hallmarks*, o rasgos del cáncer, como las capacidades que va adquiriendo la célula cancerosa durante el desarrollo y progresión de un cáncer clínicamente manifiesto⁴. Los seis rasgos son: mantener la señalización proliferativa, evadir la supresión del crecimiento, resistir la muerte celular, activar la invasión y metástasis,

permitir la inmortalidad replicativa e inducir la angiogénesis. Otros cuatro rasgos que se pueden considerar son las desregulación energética, la evasión de la respuesta inmunitaria, promover la inflamación y la inestabilidad genética⁵. Estos rasgos hoy en día son blancos de múltiples investigaciones con la finalidad de caracterizar molecularmente al cáncer y desarrollar nuevas herramientas terapéuticas dirigidas específicamente contra los mecanismos celulares y vías de señalización que se encuentran alterados en esta patología.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

El surgimiento de la biología molecular ha permitido el estudio de las estructuras celulares desde el punto de vista de sus constituyentes moleculares, en particular las moléculas de proteínas y ácidos nucleicos. Representa una tendencia de la biología moderna que ha permitido conocer el papel de cada organelo en el contexto de la regulación de la expresión genética⁶. Este nivel molecular nos permite en la actualidad describir los fenómenos celulares a través de vías de señalización o mecanismo integrales en donde podemos relacionar las moléculas y organelos que participan en una función específica celular o en las enfermedades que se originan de la pérdida de la homeostasis. En el caso del cáncer, como se ha mencionado, las principales vías que se encuentran alteradas en las células cancerosas y que se les han determinado como los rasgos característicos son:

- Inestabilidad genética.
- Apoptosis y ciclo celular.
- Proliferación, angiogénesis y metástasis.

A continuación se detallan brevemente algunos de estos rasgos o marcadores característicos del cáncer.

Inestabilidad genética

Actualmente se acepta que el cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que controlan directamente la proliferación y/o muerte celular. Pero los mecanismos mediante los cuales estas mutaciones se generan son objeto de debate continuo. Se ha sugerido que las tasas normales de

Tabla 1. Tipos de alteraciones genéticas en cáncer. RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Alteración genética	Definición	Ejemplo
Cambio en secuencia del gen	Delecciones o inserciones de unos cuantos nucleótidos en la secuencia del gen, no pueden detectarse mediante el análisis citogenético y deben emplearse técnicas como secuenciación o RT-PCR	Por ejemplo, mutaciones sin-sentido en el gen <i>K-RAS</i> que se produce en más del 80% de los cánceres pancreáticos
Alteraciones en el número de cromosomas	Alteraciones que implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros	Aneuploidía; pérdida del cromosoma 10 en glioblastomas, la ganancia del cromosoma 7 en los carcinomas renales, entre otros
Translocaciones cromosómicas	Estas alteraciones pueden detectarse citogenéticamente como fusiones de diferentes cromosomas o de segmentos no contiguos de un solo cromosoma, se pueden dar fusiones entre dos genes diferentes	Cromosoma Philadelphia en leucemias crónicas
Amplificaciones genéticas	A nivel molecular son múltiples copias de un «amplicón» que contiene un gen promotor del crecimiento. Los amplicones contienen $0,5 \pm 10$ megabases de ADN, y son diferentes de las duplicaciones de regiones cromosómicas, mucho más grandes de las que resultan de la aneuploidía y las translocaciones	Amplificación de <i>N-myc</i> que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados

mutación, junto con la velocidad de expansión clonal, son suficientes para generar una alteración en el proceso normal en los seres humanos e inducir cáncer, pero que es a partir de un mecanismo de evasión en la corrección de estas mutaciones lo que origina a las células tumorales transformadas. Es importante recalcar que la inestabilidad genética es necesaria para que un tumor se desarrolle, pero no son exactamente los mismos cambios los que ocurren en todos los tipos de tumores⁷. Las alteraciones genéticas en tumores se pueden dividir en cuatro categorías principales (Tabla 1).

Anteriormente, el diagnóstico de modificaciones a nivel genético se analizaba empleando citogenética, sin embargo, el desarrollo e implementación de las técnicas de biología molecular permiten un análisis más detallado y puntual de las alteraciones a este nivel, complementando el diagnóstico del paciente con otros parámetros celulares con el análisis citogenético y la histopatología

Las alteraciones genéticas inciden no solo en la distribución del gen, sino también en gran porcentaje en su función, afectando principalmente los mecanismos naturales de las células relacionadas a su ciclo celular, apoptosis, proliferación y en determinados casos a la

angiogénesis. Por ello se revisarán a continuación, más en detalle, estos mecanismos y su regulación.

Apoptosis y ciclo celular

La apoptosis tiene como función primordial programar la muerte de las células, incluso en procesos biológicos normales del desarrollo. Existe evidencia de que una deficiencia en la regulación de los genes que controlan este fenómeno juega un papel importante en la etiología de enfermedades autoinmunes y degenerativas, y se la ha relacionado particularmente con el cáncer⁸.

Para entender mejor las bases moleculares de la apoptosis y el mecanismo de acción de ciertos agentes quimioterapéuticos es necesario conocer el ciclo celular. En células normales se distinguen varias fases: en la fase G0 o de reposo, las células permanecen sin dividirse, pero conservan la capacidad de reiniciar el ciclo para repoblar un tejido; en la fase G1 (Gap 1 o de presíntesis) las células producen ARN y proteínas; en la fase S (síntesis) se replica el ADN; en la fase G2 (Gap 2 o de possíntesis) el núcleo se organiza para la división celular, que se produce en la fase M o de mitosis. Mientras esto ocurre, existen puntos de chequeo

(*checkpoints*) en los que se lleva a cabo una vigilancia del proceso. Se han descritos tres de estos puntos durante el ciclo celular; el primero es el punto Start (conocido como *checkpoint* de G1/S), que se encuentra a finales del periodo G1, cuando la célula va a comenzar la síntesis de ADN. En este punto la célula verifica si las condiciones ambientales son apropiadas y si ha alcanzado el tamaño adecuado para entrar en división; si esto no ha sucedido, entonces el ciclo se detiene en este punto. El segundo *checkpoint* se encuentra a la entrada de la mitosis (se conoce como *checkpoint* de G2/M), la célula detiene la progresión en el ciclo si la replicación está incompleta o si el ADN está dañado. El tercer punto de este tipo se encuentra en la transición metafase-anafase y es el que regula la salida de la mitosis (*checkpoint* de M/G1), donde el paso a G1 se detiene si los cromosomas no se han «enganchado» correctamente al huso mitótico⁹. Cuando se localiza cierto daño, el *checkpoint* envía una señal que detiene el ciclo celular hasta que se realiza la reparación. Cuando no es posible reparar el daño, se marca la célula para su destrucción por apoptosis; las células normales están programadas para morir si se ven sujetas a distintos estímulos que produzcan estrés no fisiológico; si se aíslan de su medio, las células son incapaces de recibir señales de supervivencia específicas del tejido, produciendo expresión de oncogenes (genes que codifican proteínas del ciclo celular que favorecen la proliferación celular) o a la inactivación de genes supresores de tumor (genes que codifican proteínas que frenan el ciclo celular) de manera espontánea.

Se ha propuesto que la habilidad de supervivencia inherente a las células cancerosas transformadas se debe a su alta resistencia a la apoptosis, mientras que la capacidad invasora local y a distancia se debe a mutaciones adicionales. En condiciones normales no se permite la progresión del ciclo hasta que el error no se haya corregido; sin embargo, las células tumorales tienen mutaciones con las que son capaces de repetir el ciclo indefinidamente aún sin integridad del ADN. En cualquier tejido y también en los tumores existe un equilibrio entre las células que se encuentran en fase G1 con las que están en reposo en G0. Las células en G0 son relativamente inactivas con respecto a la síntesis de macromoléculas y, en consecuencia, insensibles a muchos de los antineoplásicos, particularmente a los que afectan a esta síntesis. Los

agentes quimioterapéuticos que actúan sobre las células en división más que sobre las células en G0 se denominan «específicos del ciclo celular», mientras que aquellos que actúan también sobre las células en G0 reciben el nombre de «no específicos del ciclo celular». A su vez, los específicos del ciclo celular pueden ser «específicos de fase», si actúan solo sobre alguna de las fases, o «no específicos de fase»¹⁰. Si el fármaco es específico del ciclo celular, uno de sus mecanismos de acción será la activación de la apoptosis. En el proceso de apoptosis se distinguen varias fases: en la fase D1 se producen los mecanismos moleculares que inician el fenómeno; en la fase F se fragmenta el ADN; en la fase D2 se produce la destrucción nuclear y citoplásica, y los restos son fagocitados por macrófagos. Los procesos morfológicos y bioquímicos que caracterizan a la apoptosis están mediados por efectores de muerte celular como las caspasas, pero existe evidencia de otros mecanismos apoptóticos que son independientes de estas¹¹. Las caspasas son una subfamilia de cisteínpoteasas constitutivas que se unen específicamente a residuos de aspartato; son sintetizadas como polipéptidos de una sola cadena de manera inactiva (zimógenos) y son activadas por corte proteolítico¹². Para que estos efectores actúen es necesario que el balance vida/muerte se rompa por la interacción de los activadores de muerte celular, extracelulares o intracelulares (p. ej., citocinas y algunos miembros de la familia de proteínas Bcl-2, entre otros). Todo esto lleva a una serie de cambios morfológicos (los cuales fueron descritos en un principio por Kerr, et al. mediante microscopía electrónica en el año 1972) que incluyen la disminución del volumen celular asociado con la condensación del citoplasma y vacuolización, pérdida de la asimetría de los fosfolípidos de membrana, ondulamiento en la membrana plasmática, condensación de cromatina, la fragmentación del ADN, originadas por la activación de proteasas y endonucleasas, así como la fragmentación y pérdida de la adhesión de la célula, formando pequeñas vesículas llamadas cuerpos apoptóticos, aún rodeados de membrana, que cambia de composición, dándose una translocación de la fosfatidilserina a su superficie, la cual sirve de señal de reconocimiento para ser fagocitados por macrófagos¹³.

La formación de estos cuerpos apoptóticos es consecuencia directa de la actividad caspasa. Las caspasas

en la apoptosis se pueden clasificar en dos grupos: las iniciadoras (de señalización o que activan a otras caspasa) como las 2, 8, 9 y 10; y las efectoras o ejecutoras, como las 3, 6 y 7, que hidrolizan sustratos selectivos¹⁴. La activación de las caspasas se realiza mediante dos rutas de señalización alternativas. Una de las vías es la extrínseca, que es iniciada por la unión de ligandos específicos a ciertos receptores de la superficie celular llamados receptores de muerte. Esta interacción lleva a la activación de la caspasa 8, que comienza una cascada de señalización de otras moléculas que conduce a la muerte celular. La otra vía es la intrínseca, la cual es iniciada a nivel mitocondrial; es la que comúnmente inducen los agentes quimioterapéuticos, la radiación ultravioleta o las moléculas de estrés (ERO, especies reactivas del oxígeno), y que lleva a la conformación del apoptosoma, un complejo de proteínas que genera la activación de la caspasa 9, que activa la cascada que llevará a la muerte por apoptosis¹⁵.

La replicación del ADN que ocurre durante el normal ciclo de división celular tiene como fin que el complemento genético de las células hijas resultantes sea igual al de la célula madre, por lo que este proceso de replicación del ADN debe poseer un muy alto grado de fidelidad. El proceso entero de la replicación del ADN es complejo e implica múltiples actividades enzimáticas. Principalmente existe una enzima a la que se le ha dado un papel predominante en estos fenómenos, la denominada poli ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP), ya que participa en muchas funciones celulares, incluso en la reparación del daño al ADN¹⁶. El daño al ADN se puede deber al funcionamiento normal de las células y su necesidad de reparación, la luz UV, algunos medicamentos contra el cáncer y la radiación que también se usa para tratar el cáncer. Los inhibidores de una enzima, poli (ADP-ribosa) polimerasa-1, están en estudio para el tratamiento de cáncer, ya que un denominador común en todos los procesos inflamatorios es la secreción de diversos mediadores proinflamatorios y la formación de radicales libres que van a desencadenar la activación de poli-ADP-ribosa-polimerasa-1. Es bien conocido que tanto la inflamación como el estrés oxidativo continuo actúan como fuertes promotores tumorales, favoreciendo el desarrollo del tumor. Hoy en día, la relación causal entre inflamación, inmunidad y cáncer está extensamente aceptada, aunque muchos de los

mecanismos celulares y moleculares que median esta relación no se conocen con precisión.

Sin embargo, lo que se ha descrito con mayor detalle es lo que conlleva la proliferación, metástasis y angiogénesis, que revisaremos a continuación.

Proliferación, angiogénesis y metástasis

Dentro de los mecanismos desregulados en las células tumorales, encontramos de manera general que estas células se duplican aceleradamente y que su tasa de proliferación es mayor a la del tejido normal de origen, esto principalmente debido a que su ciclo celular y sus puntos de regulación se encuentran desregulados, activando oncogenes y apagando los genes supresores de tumor. Esta desregulación permite el escape de las células tumorales de su ciclo celular normal, promoviendo la invasión de vasos sanguíneos que nutren el tumor mediante una angiogénesis y que incluso permite que estas células salgan a circulación e invadan otros tejidos u órganos en el proceso conocido como metástasis.

Los genes que participan en estos fenómenos son muy diversos, y entre ellos podemos destacar aquellos que como se ha mencionado desempeñan un papel como oncogenes o como genes supresores de tumor (Fig. 1).

Por ejemplo, el gen *BRCA1* proporciona instrucciones para preparar una proteína que actúa como un supresor de tumores. Las proteínas supresoras de tumores ayudan a evitar que las células crezcan y se dividan demasiado rápidamente o de manera incontrolada. La proteína *BRCA1* está implicada en la reparación del ADN dañado. En el núcleo de muchos tipos de células normales, la proteína *BRCA1* interactúa con varias otras proteínas para reparar las roturas en el ADN. Estas interrupciones pueden ser causadas por la radiación natural y médica u otras exposiciones ambientales, y también ocurren cuando los cromosomas intercambian material genético en la preparación para la división celular. Al ayudar a reparar el ADN, la proteína *BRCA1* desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la estabilidad de la información genética de una célula y la regulación de la división celular¹⁷.

Otro de los principales genes de estudio es el denominado gen *KRAS* que proporciona instrucciones

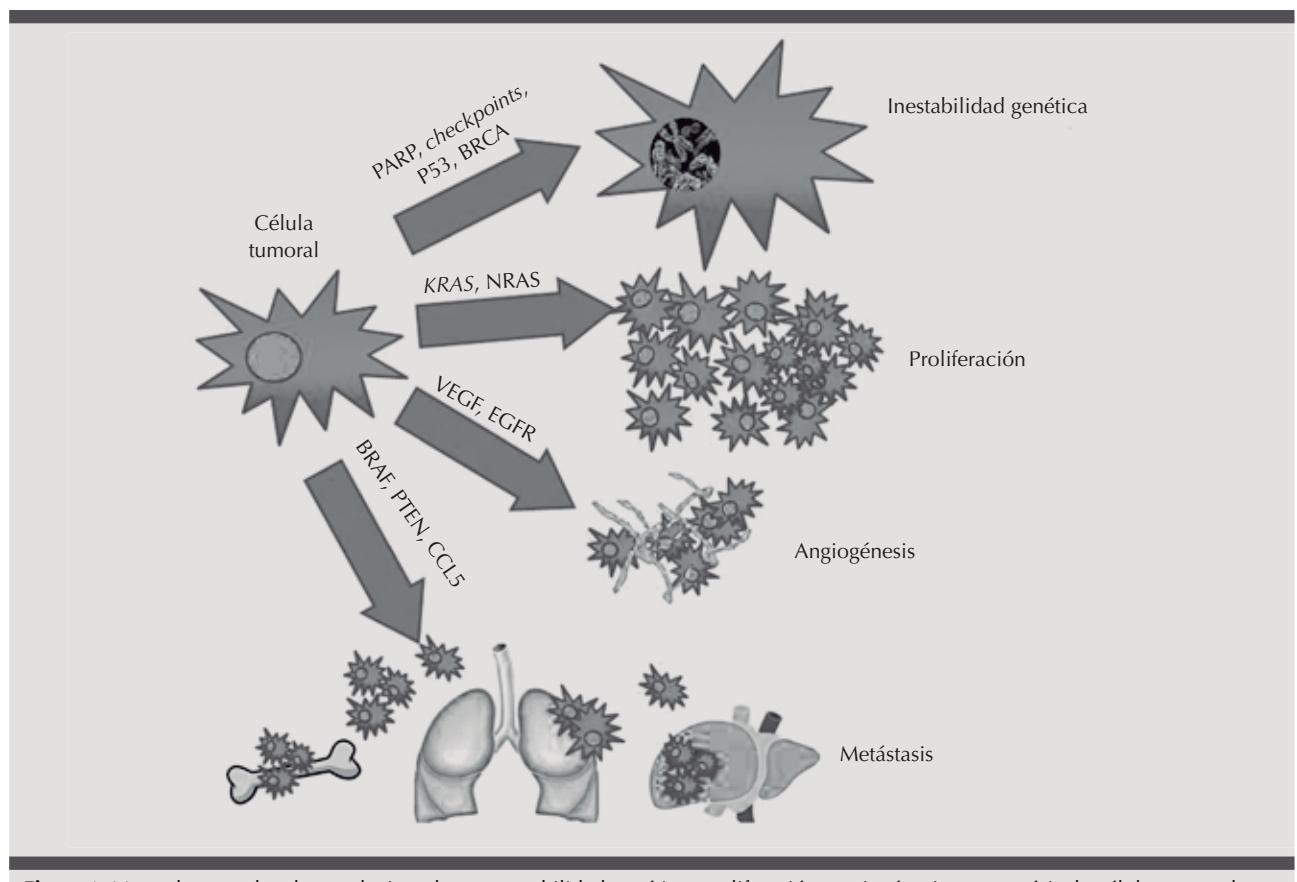


Figura 1. Marcadores moleculares relacionados con estabilidad genética, proliferación, angiogénesis y metastásis de células tumorales.

para hacer una proteína llamada K-Ras que está implicada principalmente en la regulación de la división celular. Como parte de una vía de señalización conocida como la ruta RAS/MAPK, la proteína transmite señales de fuera de la célula al núcleo de la célula. Estas señales instruyen a la célula a crecer y dividirse o madurar y asumir funciones especializadas (diferenciarse)¹⁷. La proteína K-Ras es una GTPasa, lo que significa que convierte una molécula llamada GTP en otra molécula llamada GDP. La proteína K-Ras actúa como un interruptor, y se activa y desactiva por las moléculas GTP y GDP. Para transmitir señales, la proteína K-Ras debe ser activada mediante unión a una molécula de GTP. La proteína K-Ras se desactiva (inactivada) cuando convierte el GTP en GDP. Cuando la proteína está ligada al GDP, no transmite señales al núcleo de la célula.

El gen *KRAS* pertenece a una clase de genes conocidos como oncogenes. Cuando se mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas. El gen *KRAS* está en la familia Ras de oncogenes, que también incluye otros dos genes: *HRAS* y *NRAS*. Estas proteínas juegan un papel importante en la división celular, la diferenciación celular y la autodestrucción de las células (apoptosis).

El gen *BRAF* proporciona instrucciones para fabricar una proteína que ayuda a transmitir señales químicas desde fuera de la célula hasta el núcleo de la célula. Esta proteína es parte de una vía de señalización conocida como la vía RAS/MAPK, que controla varias funciones celulares importantes. Específicamente, la vía RAS/MAPK regula el crecimiento y la división

Tabla 2. Principales dianas terapéuticas en diferentes neoplasias. GIST, tumor del estroma gastrointestinal

	BRCA*	MMR	KRAS	NRAS	BRAF	EGFR	ALK	ROS	MET	KIT
Mama	X									
Pulmón			X			X	X	X	X	
Colon y recto		X	X	X	X					
Ovario	X									
Melanoma					X				X	
GIST										X

(proliferación) de las células, proceso por el cual las células maduran para llevar a cabo funciones específicas (diferenciación), movimiento celular (migración o metástasis en el caso de las células tumorales) y autodestrucción de células (apoptosis)¹⁷. La señalización química a través de esta vía es esencial para el desarrollo normal antes del nacimiento. El gen *BRAF* pertenece a una clase de genes conocidos como oncogenes. Cuando mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas y principalmente inducir la migración de estas a otros órganos mediante la metástasis.

En cuanto a la angiogénesis, se ha descrito como el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a expensas de un lecho vascular preexistente. La angiogénesis tumoral consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que llevan en último lugar a la formación de neovasos que suministran sangre y nutrientes a la masa tumoral. Por tanto, se trata de un proceso esencial tanto para el crecimiento del propio tumor como para el desarrollo de metástasis a distancia (diseminación hematogena). Las células neoplásicas, así como las células inmunes infiltrantes y/o las células de los tejidos sanos son capaces de secretar sustancias con actividad angiogénica. Cuando estos factores de crecimiento se unen a sus receptores específicos presentes en las células endoteliales, se favorece la proliferación, migración e invasión de las células endoteliales, con la consiguiente formación de los capilares sanguíneos. En general está aceptado que ningún tumor sólido puede crecer por encima de un tamaño crítico de 1-2 mm o más de 10 millones de células sin un aporte vascular adecuado. Son múltiples los procesos que regulan la angiogénesis, sin embargo se considera que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene un papel central en la angiogénesis tumoral¹⁸. Existen al

menos cuatro miembros en la familia de VEGF (VEGF-A, B, C y D); el más importante de ellos es el VEGF-A

Se ha demostrado que el cáncer es producto de múltiples mutaciones en estos oncogenes, que como ya se mencionó son los genes que codifican proteínas del ciclo celular que favorecen la proliferación celular o a la inactivación de genes supresores de tumor, que son genes que codifican proteínas que frenan el ciclo celular e inducen cáncer, y que actualmente se pueden diagnosticar puntualmente los cambios a nivel de mutaciones y dirigir la terapia a estos blancos moleculares específicos para el tratamiento de pacientes con esta patología.

TERAPIAS DIRIGIDAS A LOS RASGOS DEL CÁNCER

En los últimos 50 años la oncología médica ha presenciado una revolución gracias a las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas que se han identificado en las diferentes neoplasias⁴. Mutaciones del *BRCA1/2* en cáncer de mama y ovario, mutaciones en *MMR* (*mis-match-repair*), *RAS* y *BRAF* en cáncer de colon y recto, mutaciones en *RAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS* y *MET* en cáncer de pulmón, mutaciones en *BRAF* y *KIT* en melanoma y en tumores del estroma gastrointestinal. Las mutaciones en *KIT* son algunas de las alteraciones genéticas que hoy en día se buscan quizás sistemáticamente en la práctica médica (Tabla 1).

Los anticuerpos monoclonales, como el cetuximab y el panitumumab, que están dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han mostrado desempeñar un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de colon y recto, sin embargo, el beneficio es exclusivamente en pacientes que no

presentan mutaciones en la proteína RAS, por lo que la determinación de mutaciones en esta familia de tirosina cinasas está indicado en pacientes con esta neoplasia que fueran posibles candidatos a tratamiento^{19,20}. Además de en *KRAS*, también es necesario determinar mutaciones en otros segundos mensajeros abajo en la vía de señalización del EGFR, como son mutaciones en *BRAF*, las cuales también disminuyen la eficacia de tratamientos contra el EGFR²¹.

Otros anticuerpos monoclonales incluyen al trastuzumab y el pertuzumab, que se utilizan en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión por inmunohistoquímica del receptor del EGFR humano HER2neu²²⁻²⁴. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor del VEGF (VEGFR) o sus ligando también han mostrado ser eficaces en diversas neoplasias, ya que la angiogénesis inducida por esta vía de señalización es un rasgo común en muchas neoplasias; sin embargo, la determinación mediante técnicas moleculares de estas dianas terapéuticas no ha mostrado predecir la respuesta a su bloqueo con medicamentos como el bevacizumab y el afiblertcept^{25,26}. Otros agentes que actúan de forma similar son inhibidores de tirosincinasa, pequeñas moléculas que inhiben el sitio activo del VEGFR y, así, la activación de la vía de señalización, con la consecuente inhibición de la angiogénesis, y sin un adecuado aporte sanguíneo de oxígeno y nutrientes el cáncer no puede continuar creciendo y muere por necrosis, un ejemplo de estos es el regorafenib²⁷.

El sorafenib, el sunitinib y el pazopanib son otros inhibidores de tirosincinasa con actividad en diferentes vías de señalización, ya que tienen actividad contra múltiples tirosincinasas, como VEGF, PDGF, KIT, RAF, etc.²⁸. Estos son utilizados en diferentes neoplasias y al igual que con los inhibidores de angiogénesis no cuentan con un biomarcador predictivo.

La determinación de EGFR, ALK y ROS es indispensable en pacientes con adenocarcinomas de pulmón, ya que en pacientes con mutaciones específicas de *EGFR* o *ROS*, así como rearreglos de *ALK*, ya hay inhibidores de tirosincinasa específicos para los sitios activos de las proteínas alteradas²⁹. Medicamentos como el gefitinib, el erlotinib y el afatinib son eficaces en paciente con cáncer de pulmón y mutaciónn de *EGFR*^{30,31}. En pacientes con rearreglos de *ALK*, medicamentos como el crizotinib, el ceritinib y el alectinib han mostrado beneficio³²⁻³⁴.

En el melanoma, los inhibidores de tirosincinasa han mostrado beneficio en pacientes con mutación de *BRAF*, un ejemplo de estos es el vemurafenib³⁵. Finalmente, en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST), en los que *cKIT* está mutado en alrededor del 90% de los casos, el imatinib, un inhibidor de tirosincinasa, es ampliamente utilizado³⁶.

Los inhibidores de la PARP, como el olaparib, están dirigidos a pacientes con mutación en *BRCA1/2*, un gen importante en la reparación de lesiones en el ADN mediante recombinación homóloga, que se ha identificado en las pacientes con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario, las cuales tienen un riesgo elevado de presentar cáncer de mama, ovario o ambos a lo largo de sus vidas³⁷. La inhibición de la PARP es una de las vías de reparación del ADN en células neoplásicas con mutación de *BRCA1/2*, otra vía de reparación, que lleva a acumulación de daño en el material genético de la célula, por lo que esta muere por apoptosis³⁸.

Recientemente, se le ha reconocido un papel trascendental a la respuesta inmunitaria en el tratamiento del cáncer, como se ha demostrado mediante la determinación por inmunohistoquímica de PD-1 (muerte programada-1) o su ligando PD-L1 en el melanoma, y el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, entre otras neoplasias. Esta proteína y su ligando son importantes en la evasión de la respuesta inmunitaria por la células neoplásicas y son la diana terapéutica de medicamentos como el pembrolizumab y el nivolumab³⁹⁻⁴⁴.

Una molécula también importante en los mecanismos de evasión o modulación de la respuesta inmunológica es el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), el cual evita la activación de los linfocitos T en la presentación antigénica, los cuales son necesarios para una respuesta citotóxica contra el tumor⁴⁵. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CTLA-4 y al bloquearlo permite la activación de los linfocitos contra las células neoplásicas^{39,40} (Fig. 2).

De manera global, el avance en la biología molecular no solamente ha permitido una mayor comprensión de la fisiopatología molecular del cáncer, sino que ha generado e inducido el uso de terapias novedosas, específicamente las dirigidas a pacientes recientes o sensibles a otro tipo de terapias como la quimioterapia, impactando en el incremento favorable de la esperanza de vida del paciente oncológico y las posibilidades de su tratamiento.

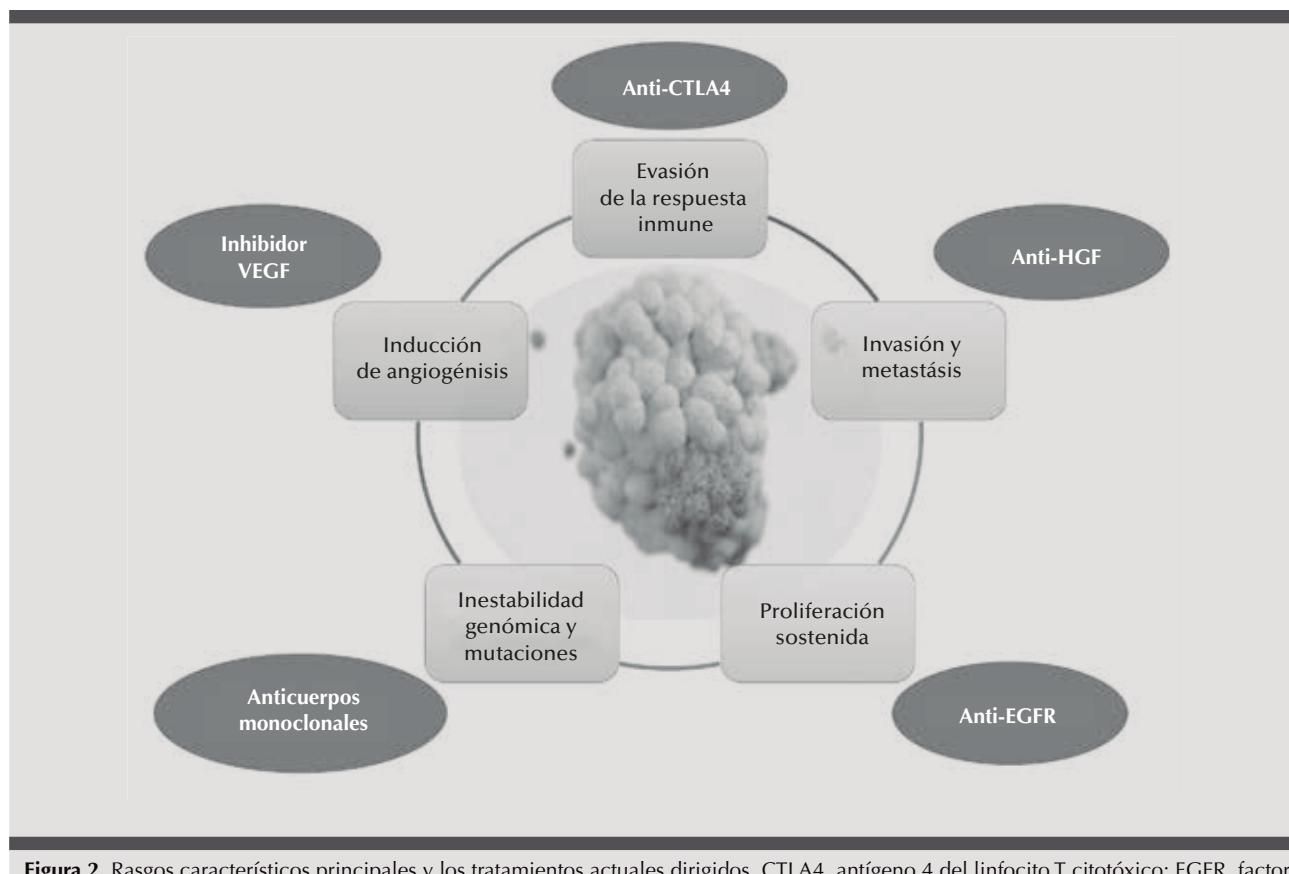


Figura 2. Rasgos característicos principales y los tratamientos actuales dirigidos. CTLA4, antígeno 4 del linfocito T citotóxico; EGFR, factor de crecimiento epidérmico; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer, .
2. INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales. <http://www.beta.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/> Consultada el 3-Sep-17
3. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;14(4):505.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer Review evolve progressively from normalcy via a series of pre. *Cell.* 2000;100:57-70.
5. Hanahan D, Weinberg RA, Pan KH, et al. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
6. Jiménez LF. Biología celular y molecular. La célula cancerosa. Capítulo 21. México: Editorial Pearson Educación, 2003; pp 663-675.
7. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature.* 1998;396(6712):643-9.
8. Rudin CM, Thompson CB. Apoptosis and disease: Regulation and Clinical Relevance of Programmed Cell Death. *Annu Rev Med.* 1997;48:267-81.
9. Soto MJ, Kessi CE. El ciclo celular y sus consecuencias no programadas - Premio Nobel a 25 años de investigación. *Omni cellula et cellula, (R. Virchow, 1858).* Tecno Vet. 2002;8(1).
10. Skeel RT. Fundamentos biológicos y farmacológicos de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. *Quimioterapia del cáncer.* 5^a ed. Madrid, S.L. 2000;3-19.
11. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):528-37.
12. Fischer U, Schulze-Osthoff K. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacol Rev.* 2005;57:187-215.
13. Golstein P, Aubry L, Levraud J. Cell-death alternative model organisms: why and which?. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:798-807.
14. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. *OFFARM.* 2003;22(6):100- 6.
15. Schulze-Bergkamen H, Krammer P. Apoptosis in Cancer - Implications for therapy. *Seminat Oncol.* 2004;31(1):90-119.
16. Martín-Oliva D, Muñoz-Gámez J, Aguilar-Quesada R. Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa-1: una proteína nuclear implicada en procesos inflamatorios, muerte celular y cáncer. *MÉDICAS UIS.* 2006;19:95-103.
17. <https://ghr.nlm.nih.gov/>
18. Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Angiogénesis neoplásica. *An Med Interna (Madrid).* 2008;25(7) :366-9.
19. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1626-34.
20. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992-5.
21. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5705-12.

22. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-Positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8):724-34.
23. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719-26.
24. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
25. Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol.* 2004;1(1):39-43.
26. Chu QS. Afiblercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(2):263-71.
27. Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(6):879-89.
28. Chabner BA, Longo DL. Cancer chemotherapy and biotherapy: principales and practice. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1152 p.
29. Korparny GJ, Graham DM, Vincent MD, et al. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol.* 2014;4:204.
30. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
31. Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2012;131(5):E822-9.
32. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189-97.
33. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase ii global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-8.
34. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-94.
35. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
36. de Silva CM V, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(1):13-9.
37. Lord CJ, Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(4):363-9.
38. Amé JC, Spenlehauer C, De Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays.* 2004;26(8):882-93.
39. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450-61.
40. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.
41. Viteri S, González-Cao M, Barrón F, et al. Results of clinical trials with anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitors in lung cancer. *Transl lung cancer Res.* 2015;4(6):756-62.
42. Gandini S, Massi D, Mandala M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:88-98.
43. Yun S, Vincenotte ND, Green MR, et al. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med.* 2016;5(7):1481-91.
44. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):847-56.
45. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science.* 1996;271(5256):1734-6.