

# Bcl-2: su papel en el ciclo celular, apoptosis y cáncer

Miguel Ángel Ramírez-García,\* Horacio Márquez-González,\*\* Gilberto Barranco-Lampón,\*\*\*  
Javier Enrique López-Aguilar\*\*\*\*

**RESUMEN.** El ciclo celular es un complejo proceso de reproducción que tiene como fin último la obtención de dos células hijas idénticas. Durante tal proceso, la célula determina puntos de control y restricción a fin de coordinar y evitar la presencia de errores que originen células biológicamente alteradas. En todas las células que cumplen un ciclo de vida, su desenlace puede apreciarse en dos escenarios: la necrosis, un evento no deliberado, accidental y asociado con daño tisular; o la apoptosis, un mecanismo de muerte programada que precisa energía. Su activación puede ser mediante la unión de ligandos (factor de necrosis tumoral alfa, fas, interleucina 1) o por medio de proteínas que activan a las caspasas, permitiendo la liberación del citocromo c al citoplasma. El Bcl-2 (*B cell Lymphoma*) fue descrito por vez primera en pacientes con linfoma; se trata de una proteína perteneciente a una familia de proteínas subclasiificada en tres grupos de acuerdo con su homología y su función: proapoptótica o antiapoptótica. La sobreexpresión o silenciamiento de éstas se encuentra íntimamente relacionada con el desarrollo y la agresividad de las neoplasias, ya que puede ofrecerle a la célula cancerígena atributos de inmortalidad que pueden perpetuar su malignidad y ensombrecer el pronóstico al presentar poca respuesta terapéutica. En la siguiente revisión exponemos la relación que tienen las familias de Bcl-2 en el ciclo celular, apoptosis y cáncer.

**Palabras claves:** Bcl-2, ciclo celular, cáncer, apoptosis.

**ABSTRACT.** *The cell cycle is a complex process of reproduction that has the ultimate goal of obtaining two identical daughter cells. During this process, the cell determines checkpoints and restrictions to coordinate and avoid the presence of errors that create biologically altered cells. The outcome of all cells that perform a life cycle can be seen in two scenarios: necrosis, an unintended, accidental damage and associated tisular event; or apoptosis, a programmed cell death mechanism, which requires energy. Its activation can take place by the binding of ligands (tumor necrosis factor, fas interleukin-1) or by activating proteins to caspases, allowing the release of cytochrome C into the cytoplasm. The Bcl-2 (B cell Lymphoma) was first described in patients with lymphoma; it is a protein belonging to a family of proteins subclassified into three groups according to their homology and function: proapoptotic or antiapoptotic. Overexpression or silencing of these is closely related to the development and aggressiveness of tumors since it can offer the cancerous cell immortality attributes that can perpetuate its malignancy and obscure its prognosis in presenting little therapeutic response. In the following review, we present the relationship of the Bcl-2 family on cell cycle, apoptosis and cancer.*

**Key words:** Bcl-2, cell cycle, cancer, apoptosis.

\* Residente de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Dr. Salvador Velasco Suárez».

\*\* Residente de Cardiopatías Congénitas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional «Siglo XXI».

\*\*\* Residente de Hematología, Hospital General de México.

\*\*\*\* Oncología Pediátrica, Jefe del Departamento de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría «Silvestre Frenk Freund» del Centro Médico Nacional «Siglo XXI».

Correspondencia:

**Horacio Márquez González**

E-mail: horaciomarquez84@hotmail.com

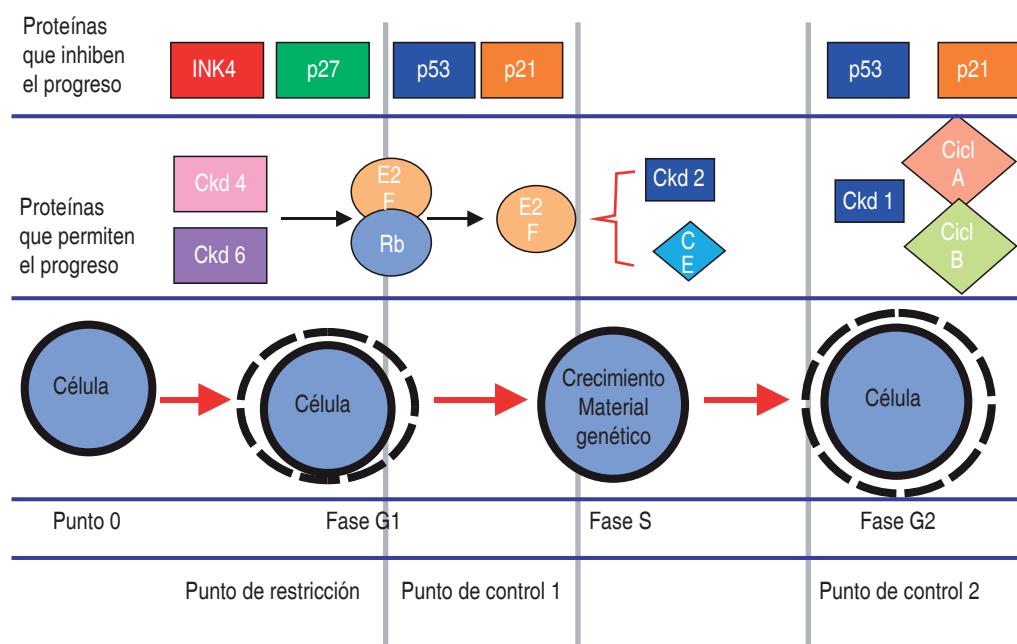
Recibido: 21 de mayo del 2014. Aceptado con modificaciones: 2 de julio del 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

El funcionamiento celular comprende una compleja red de interacciones moleculares finamente secuenciadas que ocurren de manera simultánea entre la célula y su microambiente, permitiéndole llevar a cabo el metabolismo de sustancias, el mantenimiento de la comunicación célula-célula y el equilibrio de degeneración-regeneración tisular por medio de la división celular, de manera similar a lo que ocurre en un concierto de orquesta donde las notas emitidas a *tempo* por un instrumento pueden entonar una melodía que, al ser acompañada por otras melodías, permite crear una sinfonía. El director guía cada sonido liberado por los instrumentos, sumando o restringiendo la emisión de sonidos para mantener la sincronía; si ésta es discordante, cuenta con la autoridad de silenciar al emisor equívoco y, así, evitar que el ruido disguste

al público. Este sencillo ejemplo puede emular lo que sucede en el microcosmos celular y cómo una señal emitida de manera errónea o a destiempo puede irrumpir la homeostasis celular y favorecer el desarrollo de un estado alterado en la regulación del crecimiento y la división celular, predisponiendo a los tejidos a estados morbosos, como en el caso del cáncer.

La mayor parte de los tejidos de la economía corporal tienen una capacidad regenerativa para el adecuado mantenimiento de su función; este proceso es posible gracias a la formación de células hijas genéticamente y fenotípicamente idénticas pero funcionalmente independientes, como resultado de progresivas divisiones. A esta serie de procesos se le conoce como **ciclo celular**, el cual consta de dos fases principales: la interfase y la mitosis.<sup>1</sup>



- **Punto de control G1/S:** al final de la G1, si este punto de restricción no se supera, se compromete todo el ciclo celular. La meta final de este punto es que las cinasas 4 y 6 fosforilen a una proteína llamada Rb (proteína del retinoblastoma) para que libere al factor de transcripción E2F y estimule la producción de la cinasa 2 y la ciclina E, que son necesarias para la fase S; entonces, la INK4 (p16) y la CIP (p27) bloquean a las cinasas y ciclinas evitando la fosforilación del Rb e impidiendo irremediablemente que la célula pase a la fase S.
- **Segundo punto de control o control G2/M:** participan la cinasa 2 y la ciclina E (activadas en el punto de restricción), que inactivan a la Rb favoreciendo que la E2F inicie la síntesis de ADN. En este punto, existen proteínas inhibidoras, el factor de transcripción p53 y una CIP, la p21, que al encontrar errores en el material genético bloquean a la cinasa 2 y ciclina E, deteniendo la replicación.
- **Tercer punto de control o control M:** el complejo cinasa 1 y ciclina A y B, que se encargan de inducir el ensamblaje del huso mitótico y corroborar que los cromosomas se ajusten a éste, así como la condensación del material genético. La p53 y la p21 tienen la autoridad de inhibir el complejo cdk1-ciclina A, B si existen condiciones poco favorables.

Figura 1. Etapas del periodo de interfase del ciclo celular y proteínas relacionadas.

Llamaremos «interfase» a todo proceso comprendido entre una división celular (mitosis) y otra. Para su estudio, puede ser subdividida a su vez en otras tres fases (*Figura 1*). La **fase G1** (*growth 1*) inicia tras una precedente mitosis, en la cual de forma primaria es llevado a cabo un proceso de supervisión de integridad celular; una vez que se completa esta evaluación, la célula se prepara metabólicamente almacenando energía en forma de ATP (adenosín trifosfato) y produciendo la maquinaria biomolecular necesaria para la entrada a la fase subsecuente. La **fase S** (*synthesis*) se caracteriza por la replicación del ADN (ácido desoxirribonucléico), y la **fase G2** otorga un tiempo de organización, mayor almacenamiento de energía en forma de biomoléculas y condensación del material genético en forma de cromosomas para preparar a la célula antes de la división.<sup>2</sup> Previo a que la célula llegue a la fase de división *per se*, han pasado pasos primordiales que aseguran que el contenido celular está en condiciones óptimas para que las células hijas sean totalmente autosuficientes. Esto se logra por medio de un complejo proceso de regulación integrado por puntos de control estratégicos necesarios para continuar la secuencia de procesos bioquímicos y definir si la célula se encuentra en condiciones o no de continuar a la siguiente fase.

La regulación positiva o favorecedora del ciclo celular es llevada a cabo por la interacción de dos tipos de proteínas:<sup>3</sup> las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés). Las células humanas contienen múltiples *loci* que codifican para CDK y ciclinas (13 y 25 *loci*, respectivamente).<sup>4</sup>

Las ciclinas son moléculas sintetizadas y degradadas en momentos críticos durante la progresión de las distintas fases del ciclo. Sin embargo, sólo un subconjunto de complejos CDK-ciclina se encuentran directamente involucrados en dirigir la progresión del ciclo celular. Estas incluyen tres CDK de interfase (CDK2, CDK4 y CDK6) y una CDK de mitosis (CDK1, también conocida como proteína 2 de control de la división celular, CDC2), mientras que las ciclinas participantes en la regulación del ciclo

son aproximadamente 10 pertenecientes a cuatro diferentes clases (ciclinas A, B, D y E).

La activación periódica de complejos CDK-ciclina específicos en cada fase dirige la progresión del ciclo celular. Por ejemplo, la síntesis de ciclina D es estimulada por señalización de factores de crecimiento formando complejos activos con CDK4 y CDK6 tempranamente en G1. El principal sustrato de CDK4/6 en su forma activa es la proteína Rb (pRb), la cual lleva su función de inhibición de progresión del ciclo al unirse y reprimir la actividad del factor de transcripción E2F, en su forma hipofosforilada. Por el contrario, al encontrarse hiperfosforilada por el complejo CDK4/6-ciclinaD, pRB se disocia de E2F, permitiendo la transcripción de diversos genes necesarios para la entrada a la fase S, incluyendo las ciclinas protagonistas de la subsecuente fase, las ciclinas E; este complejo sistema de restricción/progresión del ciclo se denomina «**punto de control G1/S**».<sup>5</sup> La subsiguiente activación del complejo CDK2-ciclina E dirige la superación y progresión de G1 a S y, para llevar a cabo una adecuada replicación del genoma durante S, adicionalmente la célula requiere la subsecuente activación del complejo CDK2-ciclina A.

Como ha podido entenderse, la progresión y superación de cada fase del ciclo requiere la formación de complejos específicos; de forma similar, la entrada a mitosis requiere la formación del complejo CDK1-ciclina B; sin embargo, previo a la formación de este último complejo, la célula se encarga de supervisar la adecuada replicación del material genético ( $2n$ ,  $4C$ ) y que cuente con la maquinaria biomolecular necesaria para la entrada a mitosis. Este proceso es conocido como «**segundo punto de control o control G2/M**». Una vez que se inició la mitosis, durante la etapa de metafase la célula se asegura de que los cromosomas se encuentren dispuestos en el plano ecuatorial, se haya formado adecuadamente el huso mitótico y, de esa manera, se logre una adecuada segregación para la formación de dos células hijas con una dotación equilibrada de material genético ( $2n$ ,  $2C$ ).

Por lo contrario, si la célula no forma adecuadamente el huso acromático, no se continúa

el proceso, generándose fracaso mitótico; este método de comprobación es conocido como el «**tercer punto de control o control M**». Finalmente, para lograr la formación del huso y permitir la salida de mitosis, es necesaria la degradación de las ciclinas tipo B.<sup>6</sup>

Adicionalmente, para asegurar un adecuado paso a través de cada una de las fases, los complejos CDK-ciclina pueden ser regulados por inhibidores específicos de CDK (CKI, por sus siglas en inglés), conformados por dos grandes familias: INK4 (p16, p15, p18 y p19) y KIP (p21/WAF1, p27/KIP1 y p57), mientras que otra forma de control es llevada por la degradación de la ligasa de ubiquitina SFC.

El paso y superación de cada uno de los puntos de control sirve a la célula como mecanismo de control de calidad biológico, puesto que al detectarse posibles errores la célula puede corregir y proseguir con el ciclo, o bien, generar arresto y optar por el suicidio. Sin duda, esta capacidad de autorregulación tisular es un campo fascinante de estudio.

## APOPTOSIS

El término «apoptosis» (del griego *teosis*, caída de las hojas) fue propuesto por Kerr<sup>7</sup> desde hace varias décadas para hacer referencia a la muerte celular deliberada. Este proceso se ha mostrado como un mecanismo indispensable para lograr una adecuada homeostasis, por ejemplo, la regresión de la glándula mamaria tras la lactancia o la involución endometrial en el ciclo ovulatorio; asimismo, durante el desarrollo embrionario, la muerte programada de agrupados celulares esculpe las porciones distales de las extremidades; sin embargo, este proceso también es desencadenado como respuesta frente a eventos como el daño irreparable al DNA o la hipoxia. La apoptosis –de manera contraria a la necrosis– es un mecanismo activo dependiente de energía, genéticamente determinado y sin presencia de inflamación, mientras que esta última es un fenómeno accidental, no dependiente de energía, que puede afectar diversos agrupados celulares y favorecer una reacción inflamatoria.<sup>8</sup>

La apoptosis puede ser mediada por diversas vías de señalización molecular bajo un estricto control regulador, ya que la desregulación de tales señalizaciones se asocia al desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer.<sup>9</sup>

En los mamíferos, la apoptosis puede ser iniciada por dos diferentes vías:<sup>10</sup> una de ellas, dada por estímulos intrínsecos (promuerte) como la activación excesiva de oncogenes, daño a DNA o liberación de proteínas efectoras; mientras que la otra se da en respuesta a estímulos extrínsecos, por ejemplo, la unión de los ligandos Fas y TNF- $\alpha$  a los receptores de superficie como parte de la fase efectora de la respuesta inmune. Empero, estas vías convergen al actuar sobre la membrana mitocondrial externa.<sup>11</sup>

Una vez dada la señal hacia muerte, la célula será desintegrada por un grupo de proteasas mantenidas en forma de zimógenos, denominadas caspasas debido a la presencia de cisteína en su sitio catalítico y su especificidad para escindir residuos de aspartato. En la especie humana, se conocen al menos 11 caspasas; las caspasas 1 y 11 se encuentran involucradas en el procesamiento de citocinas, mientras que las caspasas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 se asocian con la regulación de la apoptosis.<sup>12,13</sup> Este grupo de proteínas comparte similitudes en su secuencia de aminoácidos, estructura y especificidad de sustrato. Son expresadas como zimógenos (30 a 50 kDa) con tres dominios: un dominio N-terminal, una subunidad larga (20 kDa) y una pequeña (10 kDa). Su activación requiere procesamiento proteolítico entre sus dominios, seguido por la asociación entre la subunidad larga y pequeña que conforman un heterodímero; al asociarse dos heterodímeros, forman un tetramero con dos sitios catalíticos.<sup>14</sup>

En el proceso de apoptosis, las caspasas pueden ser estudiadas de acuerdo con su función efectora (caspasas 3 y 7), las cuales presentan un dominio pequeño y cuya activación es dada por escisión de este último por otras caspasas; por otro lado, una función iniciadora (caspasas 8 y 9) en respuesta a señales proapoptóticas.<sup>15</sup>

Existen tres mecanismos que activan a las caspasas:

- Por activación de otra caspasa: una caspasa iniciadora que pueda activar a un grupo de efectoras; esta estrategia celular es útil para amplificar e integrar señales proapoptóticas.
- Inducida por proximidad: la caspasa-8 es iniciadora en la vía de los receptores de la muerte; estos complejos aumentan la concentración de zimógeno y cambian al resto de las procaspasas a caspasas activadas.
- Por subunidad reguladora: sucede a nivel mitocondrial mediante tres factores citosólicos:<sup>16</sup>
  - El citocromo c: es una proteína que daña el DNA, inactiva cinasas, activa receptores de superficie y la caspasa 3.
  - Apaf-1: es una proteína que tiene semejanzas estructurales con algunas caspasas (1, 2 y 9); por lo tanto, actúa como dominio de unión de caspasas.
  - Procaspsa-9: para su activación es obligatoria del Apaf-1 y el citocromo c; una vez que esto sucede, la activación de la caspasa 9 produce la activación de las caspasas 3, 6 y 7 que destruyen las proteínas celulares y membranales.

## Bcl-2 Y LA APOPTOSIS

El gen de Bcl-2 fue descubierto en células de un linfoma folicular que mostraba una translocación entre los cromosomas 14 y 18, t(14;18); en esta aberración cromosómica, el gen Bcl-2 se fusionaba con el *locus* de la cadena pesada de imunoglobulina (IgH), dejando al gen Bcl-2 yuxtapuesto bajo el control del promotor de IgH, lo cual generaba una alteración en el producto funcional, adjudicándose una función prosurvivencia más que proliferativa, como anteriormente se creía.<sup>17</sup>

Desde el descubrimiento de la proteína Bcl-2, se ha integrado una familia creciente de moléculas de acuerdo con su homología al compartir al menos uno de los cuatro dominios denominados BH (del inglés, *Bcl-2 homology domain*) y designados como BH1, BH2, BH3 y BH4;<sup>18</sup> dicha familia

incluye moléculas con actividad pro- y antiapoptótica. La mayor parte de los miembros antiapoptóticos mantienen conservación de la secuencia en sus cuatro dominios, mientras que aquéllas con actividad proapoptótica tienen menor conservación del primer segmento  $\alpha$ -hélice BH4. Cuando existe mayor proporción de alguna de estas actividades, se determina la susceptibilidad de la célula hacia la muerte o la supervivencia.<sup>19</sup>

La disposición espacial de estas proteínas, al parecer también se encuentra influenciada por su actividad pro- y antiapoptótica. Aquéllas con actividad antiapoptótica se encuentran como proteínas integrales de la membrana mitocondrial externa (MME), y también ha sido posible dilucidar su presencia en membrana del retículo endoplásmico (RE) y membrana nuclear,<sup>20</sup> mientras que diversos miembros con actividad proapoptótica se encuentran en citosol o en asociación al citoesqueleto; una característica relevante de estas últimas es su capacidad para translocarse y asociarse como proteínas de membrana, regulando la vía apoptótica mitocondrial al controlar la permeabilización de la MME que libera al citocromo c y otros factores apoptóticos hacia el citosol.<sup>21</sup> Al parecer, esta asociación a membrana es llevada a cabo al insertar sus dominios BH1 y BH2 del extremo carboxilo terminal en la MME.

Las proteínas de la familia Bcl-2 de forma clásica han sido clasificadas en tres grupos (*Figura 2*):

- Aquéllas con actividad **prosurvivencia**;<sup>22,23</sup> en este grupo se incluyen las proteínas Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, MCL-1, BFL-1, BCL-B y A1, cuya función es protección a la célula de diversas alteraciones citotóxicas como la radiación gamma y ultravioleta. Como anteriormente se ha mencionado, su efecto antiapoptótico se ejerce dependiendo del número de moléculas que contrarresten su actividad.
- La segunda clase son representadas por aquéllas con actividad **proapoptótica**, como son<sup>24</sup> Bax, Bak, Bid y Bok; tanto Bax,

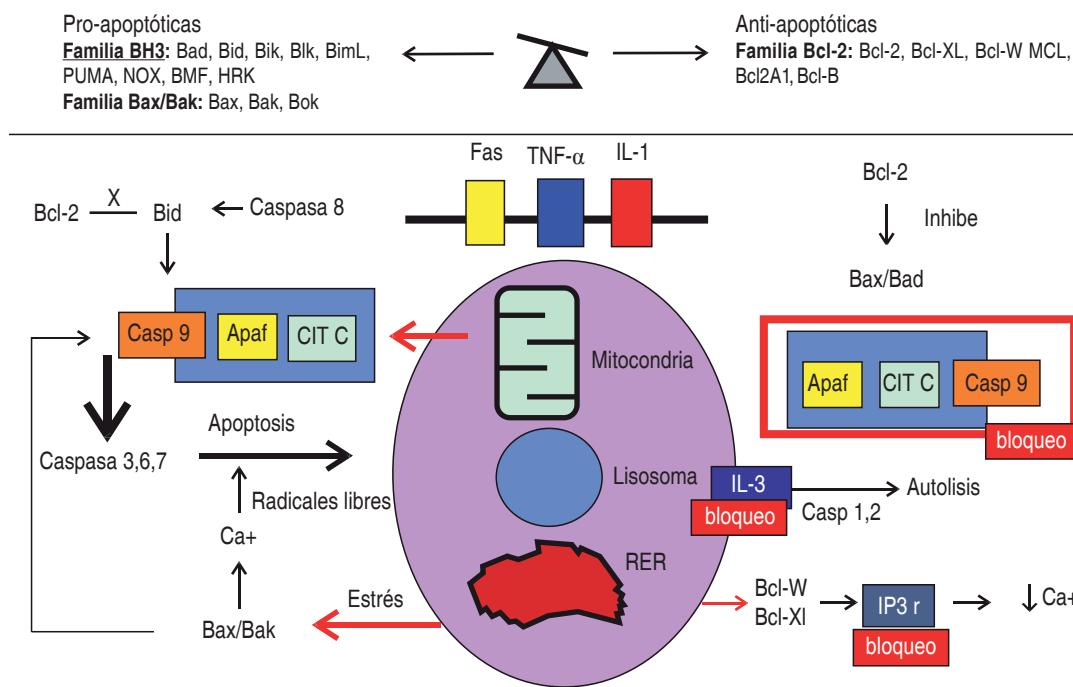


Figura 2.

Se ejemplifican las maneras de activación de la apoptosis; cuando es mediada por la familia Bcl-2, se divide en aquéllas con actividad proapoptótica (a la izquierda del diagrama) y aquéllas con actividad antiapoptótica (a la derecha).

Bak y Bok son muy similares a Bcl-2 en secuencia y estructura, ya que comparten los motivos BH1, BH2 y BH3. Se dividen en proteínas efectoras, las cuales comprenden la proteína antagonista asesina de Bcl-2, **Bak** (6p21.2) y la proteína X asociada con Bcl-2, **Bax** (19q13.3-q13.3); después de su activación, Bak y Bax se homo-oligomerizan dentro de los poros proteolípídicos de la membrana mitocondrial externa para promover su permeabilización.<sup>25</sup>

- Una tercera clase son aquéllas que comparten **únicamente el motivo BH3**<sup>26,27</sup> (del inglés, *only-HB3*) debido a que sólo mantienen homología de este dominio de los cuatro diferentes motivos BH. Dicho motivo es una región de 10-20 aminoácidos con gran conservación entre los diferentes miembros de la familia y la designación en número fue de acuerdo con el orden de su descubrimiento. Al menos ocho miembros se conocen (Bid, Bad, Bik, Bim, BMF, HRK, NOXA y PUMA), con un tamaño que oscila entre los 100-200 aminoácidos. Este motivo BH3 es indispensable para llevar a cabo su actividad pro-

apoptótica, la cual es dada por el uso de uno o ambos de dos posibles mecanismos: 1) activación directa mediante la unión a Bax y Bak (tBID, Bim y PUMA), o 2) indirectamente al insertar su dominio BH dentro del surco hidrofóbico de proteínas Bcl-2 con actividad antiapoptótica. Por ejemplo, tras un estímulo apoptótico, Bax y Bak se translocan del citosol hacia la MME; una vez ahí, cambian su conformación insertándose dentro de la membrana, oligomerizan e inducen la liberación del citocromo c.<sup>28</sup> Bajo condiciones basales, este grupo de proteínas son inactivas o se encuentran en bajos niveles en la célula.

- En los últimos tiempos se ha integrado una cuarta clase de proteínas Bcl-2 que tiene como principal característica la falta de actividades pro- y antiapoptóticas, relacionándose principalmente con funciones fisiológicas a nivel celular. Estas funciones no canónicas de la familia Bcl-2 incluyen la capacidad para alterar la conformación mitocondrial para la regulación de autofagia y la modulación de inmunidad innata durante infecciones virales.<sup>29</sup>

## Bcl-2 Y EL CÁNCER

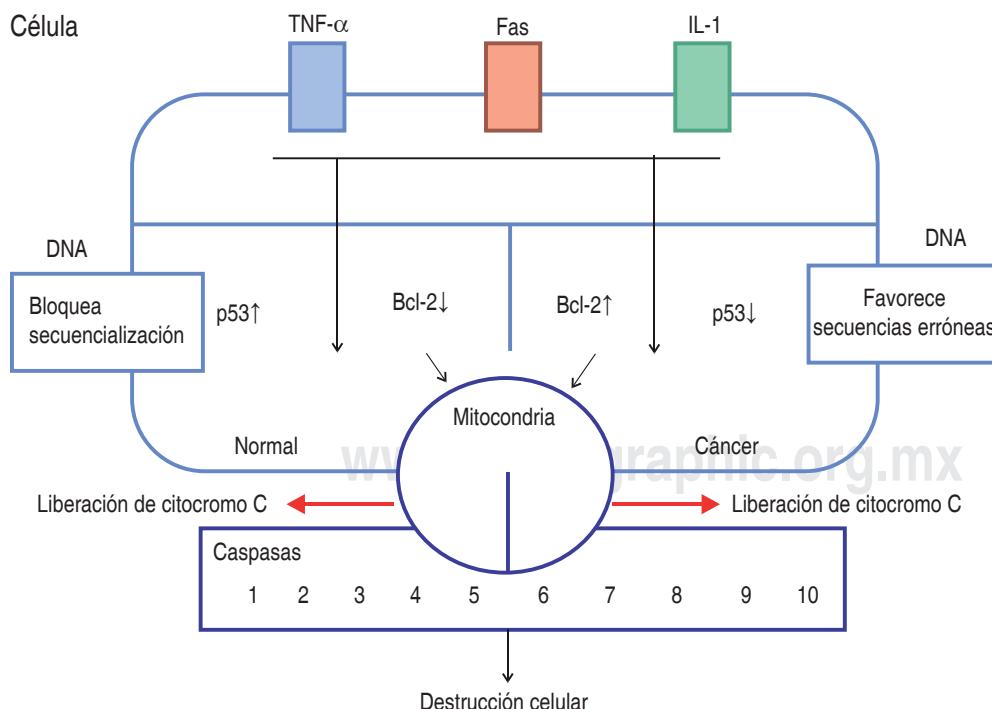
Diariamente, los tejidos de la economía corporal se toman la tarea de coordinar de manera simultánea el nacimiento de 60 millones de células; algunas de ellas llevan a cabo el proceso de manera exitosa, pero otras arrastran errores genéticos severos que pueden predisponer la codificación alterada de proteínas. La familia de proteínas Bcl-2 es partícipe para que estas clonas alteradas no proliferen y enfermen al organismo. Las «propiedades» de Bcl-2 son tan relevantes y diversas que pueden decidir el desenlace de una célula, ya sea por apoptosis, necrosis o autofagia. Sin embargo, dicha capacidad, si es mal regulada, puede permitir que células alteradas sobrevivan y den origen a estípites con dichas características y adicionalmente, adquieran otras.<sup>30</sup>

Usualmente, Bcl-2 se mantiene metilado por microRNA (miRNA)<sup>31</sup> y la sobreexpresión de esta proteína antiapoptótica confiere una «inmortalidad» a la célula tumoral.

No sólo la actividad de las proteínas antiapoptóticas se encuentra alterada, se han descri-

to alteraciones en el DNA que ocasionan la supresión de subfamilias proapoptóticas, la más importante, el complejo Bax y la sincrónica supresión del p53 (*Figura 3*), lo que ocasiona que el primer punto de control pase por alto errores génicos graves y que no existan proteínas que anulen a estas células enfermas.<sup>32</sup>

La proteína p53 tiene actividad supresora de tumores y tiene un papel central en la regulación de la apoptosis, como hemos mencionado previamente en la regulación del ciclo celular y la senescencia como respuesta a un amplio rango de factores estresores tales como el daño a DNA, activación de oncogenes e hipoxia; el gen p53 o su producto proteico se ha encontrado inactivado en más del 50% de todos los cánceres.<sup>33</sup> Su actividad como supresor tumoral puede estar relacionada a mecanismos independientes o dependientes de transcripción. La vía dependiente de transcripción se relaciona con la activación transcripcional de efectores apoptóticos, tales como PUMA, NOXA, Bid, Bax, etcétera, mientras que reprime la transcripción de genes antiapoptóticos como Bcl-2 y survivina. Una vía independiente de transcripción ha demostrado



**Figura 3.**

Relación entre el Bcl-2 y el p53 en la apoptosis y el cáncer.

que p53 puede translocarse a la mitocondria mediante la interacción con proteínas de la familia Bcl-2, quizá actuando de manera similar que una proteína BH3; por ejemplo, p53 puede unirse a BAK en la membrana mitocondrial externa, de tal suerte que cataliza a BAK y libera al citocromo c.<sup>34</sup>

A nivel mitocondrial, existe inactivación del complejo citocromo C/Apaf-1/procaspasa 9 por las estirpes Bcl-XL y Bcl-W.<sup>35</sup> Por otro lado, el retículo endoplásmico es especialmente sensible a la regulación del calcio citosólico; en condiciones normales, después de un estrés celular, se liberan grandes cantidades de calcio, mismas que atraen radicales libres de oxígeno desembocando en autolisis; Bcl-2 sobreexpresado en neoplasias disminuye la liberación del calcio a este nivel, haciéndolo impermeable, y a nivel lisosomal señaliza para evitar la ruptura de la membrana de este organelo, bloqueando la liberación de peróxidos.

Como ya se ha expresado previamente, la vía de apoptosis regulada por Bcl-2 se activa en respuesta a un amplio rango de estímulos nocivos, como la ausencia de factores de crecimiento, presencia de aberraciones cromosómicas o fármacos quimioterapéuticos, y es comúnmente relacionada al comportamiento de las neoplasias:

**Bcl-2** (18q21.33) está sobreexpresado en los linfomas B del centro folicular como consecuencia de la t(14;18); también se han detectado altos niveles de Bcl-2 en la leucemia linfocítica crónica, el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma de células del manto; así mismo, se ha reportado en tumores sólidos como mama, sistema nervioso central y pulmón. La función alterada de Bcl-2 en la leucemia linfocítica crónica y otros tipos de cáncer se ha atribuido a la hipometilación del promotor de Bcl-2 o, probablemente, a la pérdida hemi- u homocigótica de los micro RNA 15a y 16-1, que lo regulan negativamente.<sup>36,37</sup>

**Bcl-xL** (20q11.21) se ha encontrado sobreexpresado en el mieloma múltiple y ha sido propuesto como promotor de supervivencia de células B del centro germinal que se someten al cambio de clase de inmunoglobulina (Ig),

recombinación e hipermutación somática de las regiones variables de sus genes Ig que han sufrido rearreglos. Estas células son probablemente blancos de reparación por alteraciones en el ADN que pueden generar translocaciones cromosómicas como aquéllas que envuelven al oncogen C-myc. La expresión descontrolada de C-myc es una característica de las neoplasias de células plasmáticas. Por lo tanto, la sobreexpresión de Myc y Bcl-xL bajo el control del promotor de IgH (Eμ) conlleva al desarrollo de plasmocitoma de una manera más rápida.<sup>38</sup> Bcl-xL también se ha asociado al desarrollo de resistencia terapéutica en la leucemia mieloide crónica BCR/ABL+.<sup>39</sup>

La expresión aumentada de **Mcl-1** (célula de la leucemia mieloide 1) (1q21.3) se ha relacionado con el incremento en el grado de severidad de los linfomas foliculares.<sup>40</sup> También se ha encontrado aumento en el número de copias de Mcl-1 en ciertas neoplasias de pulmón y mama, relacionándolo como un factor de crecimiento y supervivencia crítico para las células tumorales.

**A1**, el análogo murino de **Bfl-1** (15q24.3), se expresa en un amplio rango de células hematopoyéticas, incluyendo linfocitos B y T, macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas. El estudio del perfil molecular de los linfomas de células B indica que la sobreexpresión de A1 puede ser característica en ciertas neoplasias de células B y, por lo tanto, constituir un blanco terapéutico; en algunos estudios se ha encontrado que la disminución de la expresión de A1 incrementa la susceptibilidad de los linfomas linfoblásticos y de los linfomas difusos de células grandes B al anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab y a los agentes quimioterapéuticos convencionales.<sup>41</sup>

La sobreexpresión de **Bcl-w** (14q11.2-q12) se ha relacionado con la supervivencia, migración y capacidad de invasión de las células de cáncer gástrico.<sup>42</sup>

La vía de la apoptosis regulada por Bcl-2 se activa en respuesta a un amplio rango de estímulos nocivos, como la ausencia de factores de crecimiento o fármacos quimioterapéuticos. Las proteínas proapoptóticas *BH3-only* funcionan

como sensores moleculares para iniciar la apoptosis en respuesta al estrés celular; su habilidad para matar a la célula depende de las proteínas Bax y Bak. Se piensa que las proteínas *BH3-only* activan a Bax/Bak de manera directa o indirecta, liberándolas de las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas; Bax/Bak activadas provocan la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, lo que provoca la descarga de factores proapoptosis (citocromo c, Smac/DIABLO). El citocromo c, junto con la proteína adaptadora Apaf-1, promueve la activación de la caspasa 9 que, a su vez, promueve la activación de las caspasas efectoras y la demolición celular. Por lo tanto, la alteración de alguno de los integrantes de la familia de Bcl-2 puede conllevar a la supervivencia celular anormal y génesis tumoral.<sup>43</sup>

### NUEVAS TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER A PARTIR DE Bcl-2

Una vez explicado el comportamiento del Bcl-2 y su comportamiento con el cáncer, es imperioso determinar su influencia en el tratamiento contra el cáncer. Aunque aún no existe en el mercado un fármaco que directamente bloquee alguna de las subfamilias, sí existen medicamentos que tienen influencia sobre ellas, como es el caso de los glucocorticoides, que tienen implicaciones directas sobre la activación de la transcripción de Bim y PUMA.

El imatinib, que es un inhibidor de tirosina cinasa, se utiliza en la leucemia mieloide crónica e inhibe la acción del Bim y Bad.<sup>44</sup>

Paclitaxel,<sup>45</sup> es un túbulo estabilizador que actúa en los cánceres epiteliales y actúa sobre el Bim, y el bortezomib<sup>46</sup> y la epoxomicina son proteosoma-inhibidores y bloquean Bim, NOXA y PUMA.

Las tendencias actuales se dirigen a la creación de un mimético que actúe en el dominio BH3, bloqueando directamente la acción de Bcl-2 y Bcl-XL; el ABT-737 es un fármaco que se está desarrollando y que tiene gran sensibilidad para el bloqueo de esta subfamilia; sin embargo, no es selectivo e inhibe al complejo Bax/Bak, disminuyendo su potencial para favorecer la destrucción de la célula maligna.<sup>47</sup>

El objeto principal es disminuir la resistencia de los quimioterapéuticos y disminuir la supervivencia de la célula neoplásica.

### CONCLUSIONES

- El ciclo celular es una secuencia ordenada de pasos que llevan con éxito a la división celular; durante este proceso, hay puntos de restricción y control que evalúan las características intra- y extracelulares para otorgar una célula sana. Algun error en esta serie sistematizada puede dar como resultado un evento nocivo que puede perpetuarse.
- La apoptosis es una manera de destrucción celular que no afecta a las demás células y que tiene dos cascadas, una intrínseca y una extrínseca; las caspasas son las proteasas finales de esta fase.
- La familia de Bcl-2 es una serie de proteínas con cualidades pro- y antiapoptóticas que tienen relación directa con el ciclo celular y la apoptosis.
- El cáncer es una alteración sinérgica en el ciclo celular y la apoptosis, que origina células enfermas inmortales; en este proceso, interactúan alteraciones de Bcl-2.
- En la terapéutica actual del cáncer, se están desarrollando líneas de investigación para disminuir la resistencia a la quimioterapia en los cánceres que expresen Bcl-2.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 5th edition. New York: Garland Science; 2007.
2. Burnstock G, Williams M. P2 purinergic receptors: modulation of cell function and therapeutic potential. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 295: 862-869.
3. Lomanto-Díaz L, Ortiz-Cala OL, Bretón-Pinto CO, Gómez-Lizcano AI, Mesa-Cornejo VM. El ciclo celular. Med UNAB. 2003; 16 (6): 21-29.
4. Vermeulen K, van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. Cell Prolif. 2003; 36: 131-149.

5. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 153-166.
6. Nashmyt K. Putting the cell cycle in order. *Science*. 1996; 277: 2854-2880.
7. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26 (4): 239-257.
8. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer S. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 1999; 13: 1899-1911.
9. Thakar J, Schleinkofer K, Borner C, Dandekar T. RIP death domain structural interactions implicated in TNF-mediated proliferation and survival. *Proteins*. 2006; 15; 63 (3): 413-423.
10. Fisher D. Pathways of apoptosis and the modulation of cell death in cancer. *Hematol Oncol Clin North*. 2001; 15: 931-956.
11. Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11: 621-632.
12. Lund LR, Romer J, Thomasset N. Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and-dependent pathways. *Development*. 1996; 122: 181-193.
13. Thornberry NA, Lazebnik Y. Enemies within. *Science*. 1998; 281: 1312-1316.
14. Fiandalo MV, Kyprianou N. Caspase control: protagonists of cancer cell apoptosis. *Exp Oncol*. 2012; 34 (3): 165-175.
15. Kruidering M, Evan GI. Caspase-8 in apoptosis: the beginning of "the end"? *IUBMB Life*. 2000; 50: 85-90.
16. Allan LA, Clarke PR. Apoptosis and autophagy: regulation of caspase-9 by phosphorylation. *FEBS J*. 2009; 276: 6063-6073.
17. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*. 2003; 22: 8590-8607.
18. Hardwick JM, Youle RJ. SnapShot: Bcl-2 proteins. *Cell*. 2009; 138 (2): 404.
19. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer S, Korsmeyer J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*. 1993; 74: 609-619.
20. Polager S, Kalma Y, Berkovich E, Ginsberg D. E2Fs up-regulate expressions of genes envolved in DNA replication, DNA repair and mitosis. *Oncogene*. 2002; 21: 437-446.
21. Gross A, McDonnell J, Korsmeyer S. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 1999; 13: 1899-1911.
22. Zhu W, Cowie A, Wasfy GW, Penn LZ, Leber B, Andrews DW. Bcl-2 mutants with restricted subcellular location reveal spatially distinct pathways for apoptosis in different cell types. *EMBO J*. 1996; 15: 4130-4141.
23. Beverly LJ, Varmus HE. MYC-induced myeloid leukemogenesis is accelerated by all six members of the antiapoptotic BCL family. *Oncogene*. 2009; 28 (9): 1274-1279.
24. Liu Q, Leber B, Andrews DW. Interactions of pro-apoptotic BH3 proteins with anti-apoptotic Bcl-2 family proteins measured in live MCF-7 cells using FLIM FRET. *Cell Cycle*. 2012; 11 (19): 3536-3542.
25. Chipuk JE, Moldoveneau T, Llambi F, Parsons M, Green D. The Bcl-2 family reunion. *Molecular Cell*. 2010; 37: 229-310.
26. Soderquist R, Pletnev AA, Danilov AV, Eastman A. The putative BH3 mimetic S1 sensitizes leukemia to ABT-737 by increasing reactive oxygen species, inducing endoplasmic reticulum stress, and upregulating the BH3-only protein NOXA. *Apoptosis*. 2014; 19 (1): 201-209. doi: 10.1007/s10495-013-0910-y.
27. Wali JA, Rondas D, McKenzie MD, Zhao Y, Elkerbout L, Fynch S et al. The proapoptotic BH3-only proteins Bim and PUMA are downstream of endoplasmic reticulum and mitochondrial oxidative stress in pancreatic islets in response to glucotoxicity. *Cell Death Dis*. 2014; 13 (5): e1124. doi: 10.1038/cddis.2014.88.
28. Shamas-Din A, Brahmbhatt H, Leber B, Andrews DW. BH3-only proteins: orchestrators of apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2011; 1813: 508-520.
29. Shortt J, Johnstone RW. Oncogenes in cell survival and cell death. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4 (12): pii: a009829. doi: 10.1101/cshperspect.a009829. Review.
30. Cheng EH, Wei MC, Weiler S, Flavell RA, Mak TW, Lindsten T et al. Bcl-2, Bcl-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing Bax-and Bak-mediated mitochondrial apoptosis. *Mol Cell*. 2001; 8: 705-711.
31. Yip KW, Reed JC. Bcl-2 family protein and cancer. *Oncogen*. 2008; 27: 6398-6406.
32. Golubovskaya VM, Ho B, Zheng M, Magis A, Ostrov D, Morrison C et al. Disruption of focal adhesion kinase and p53 interaction with small molecule compound R2 reactivated p53 and blocked tumor growth. *BMC Cancer*. 2013; 13 (1): 342.
33. Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, García-Cao I, Borrás C et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature*. 2007; 448: 375-379.
34. Leu JI, Dumont P, Hafey M, Murphy ME, George DL. Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex. *Nat Cell Biol*. 2004; 6: 443-450.
35. Moravcikova E, Krepela E, Prochazka J, Benkova K, Pauk N. Differential sensitivity to apoptosis apparatus activation in non-small cell lung carcinoma and the lung. *Int J Oncol*. 2014; 44 (5): 1443-1454. doi: 10.3892/ijo.2014.2333.
36. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojeik SE et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1793-1801.
37. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting Bcl-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 13944-13949.
38. Cheung WC, Kim JS, Linden M, Peng L, van Ness B, Polakiewicz RD et al. Novel targeted deregulation of c-Myc cooperates with Bcl-X(L) to cause plasma cell neoplasms in mice. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1763-1773.

39. Horita M, Andreu EJ, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I et al. Blockade of the Bcr-Abl kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-xL. *J Exp Med.* 2000; 191: 977-984.
40. Cho-Vega JH, Rassidakis GZ, Admirand JH, Oyarzo M, Ramalingam P, Paraguya A et al. MCL-1 expression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Hum Pathol.* 2004; 35: 1095-1100.
41. Brien G, Trescol-Biemont MC, Bonnefoy-Berard N. Down-regulation of Bfl-1 protein expression sensitizes malignant B cells to apoptosis. *Oncogene.* 2007; 26: 5828-5832.
42. Bae IH, Park MJ, Yoon SH, Kang SW, Lee SS, Choi KM et al. Bcl-w promotes gastric cancer cell invasion by inducing matrix metalloproteinase-2 expression via phosphoinositide 3-kinase, Akt, and Sp1. *Cancer Res.* 2006; 66: 4991-4995.
43. Kelly PN, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy. *Cell Death and Differentiation.* 2011; 18: 1414-1424.
44. Drullion C, Trégoat C, Lagarde V, Tan S, Gioia R, Priault M et al. Apoptosis and autophagy have opposite roles on imatinib-induced K562 leukemia cell senescence. *Cell Death Dis.* 2012; 16 (3): e373. doi: 10.1038/cddis.2012.111.
45. Mhaidat NM, Alzoubi KH, Al-Azzam SI, Alsaad AA. Caffeine inhibits paclitaxel-induced apoptosis in colorectal cancer cells through the upregulation of Mcl-1 levels. *Mol Med Rep.* 2014; 9 (1): 243-248. doi: 10.3892/mmr.2013.1763. Epub 2013 Oct 29.
46. Li C, Li R, Grandis JR, Johnson DE. Bortezomib induces apoptosis via Bim and Bik up-regulation and synergizes with cisplatin in the killing of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7 (6): 1647-1655.
47. Watanabe A, Yasuhira S, Inoue T, Kasai S, Shibasaki M, Takahashi K et al. Bcl-2 and Bcl-xL are key determinants of resistance to antitubulin chemotherapeutics in melanoma cells. *Exp Dermatol.* 2013; 22 (8): 518-523. doi: 10.1111/exd.12185. Epub 2013 Jun 27.