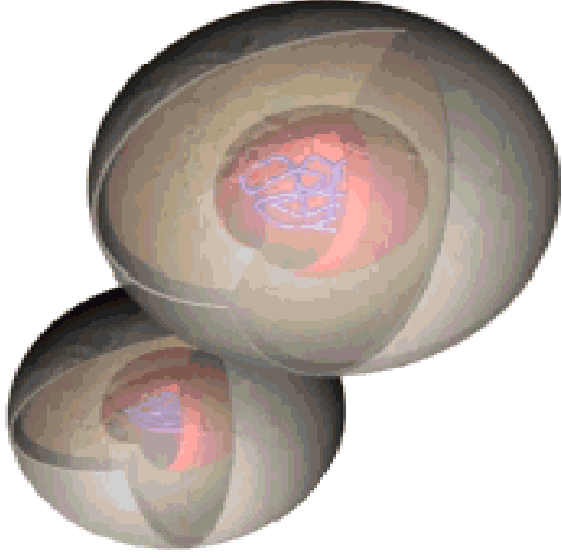

Drogas oncológicas y su mecanismo de acción

Farm. Jose Schonfeld
Unidad de Reconstitución de Citostaticos
Hospital San Martín - Paraná



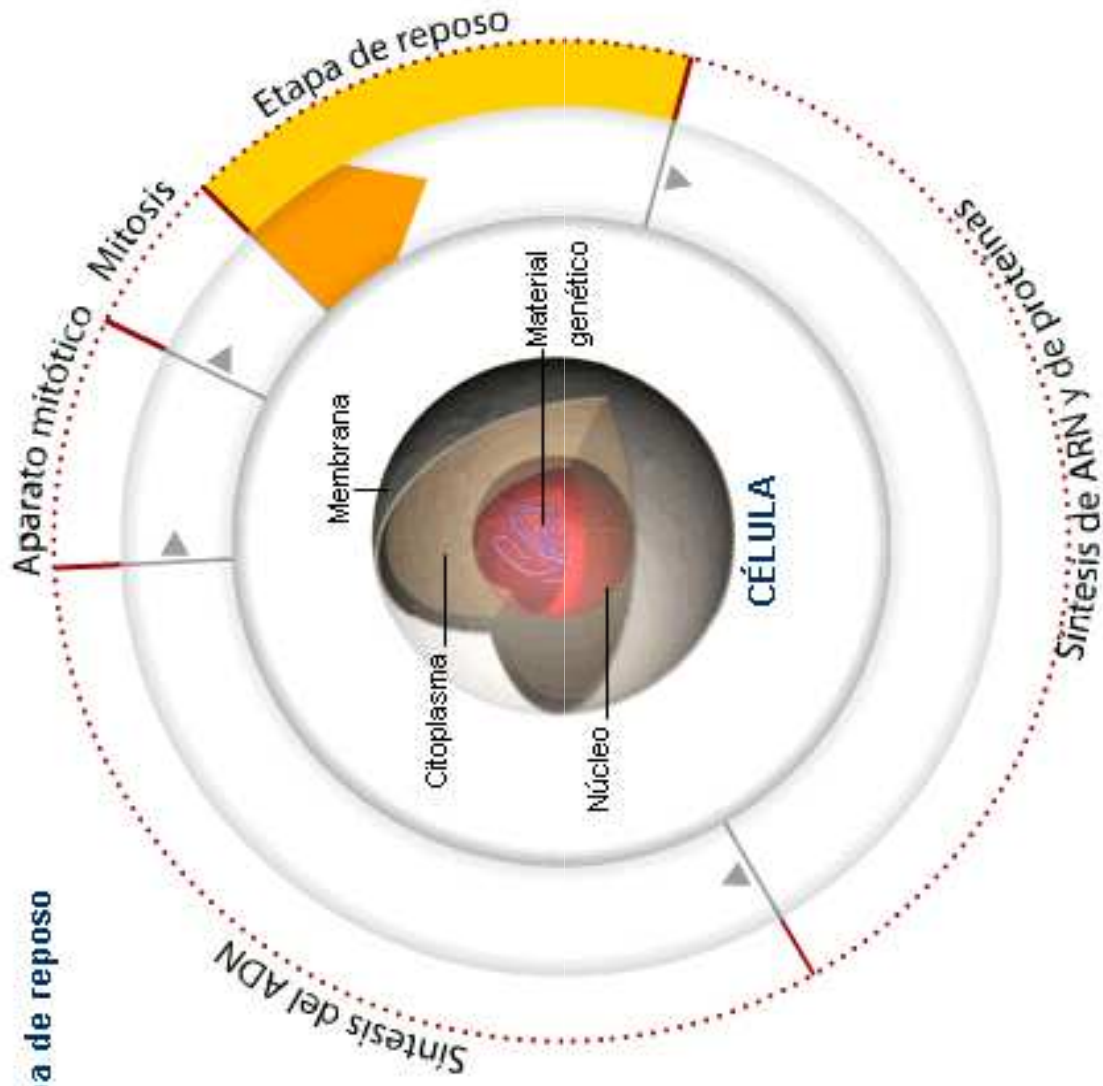
Cómo funciona la quimioterapia

La quimioterapia consiste en el uso de fármacos para destruir células cancerosas. Existe más de medio centenar de medicamentos diferentes para combatir la enfermedad y prevenir el crecimiento, multiplicación y diseminación de las células malignas. En general, los productos de quimioterapia obstaculizan o impiden el proceso de división celular: el cáncer, después de todo, no es más que la reproducción descontrolada de células "anormales".

La reproducción celular. G0: etapa de reposo

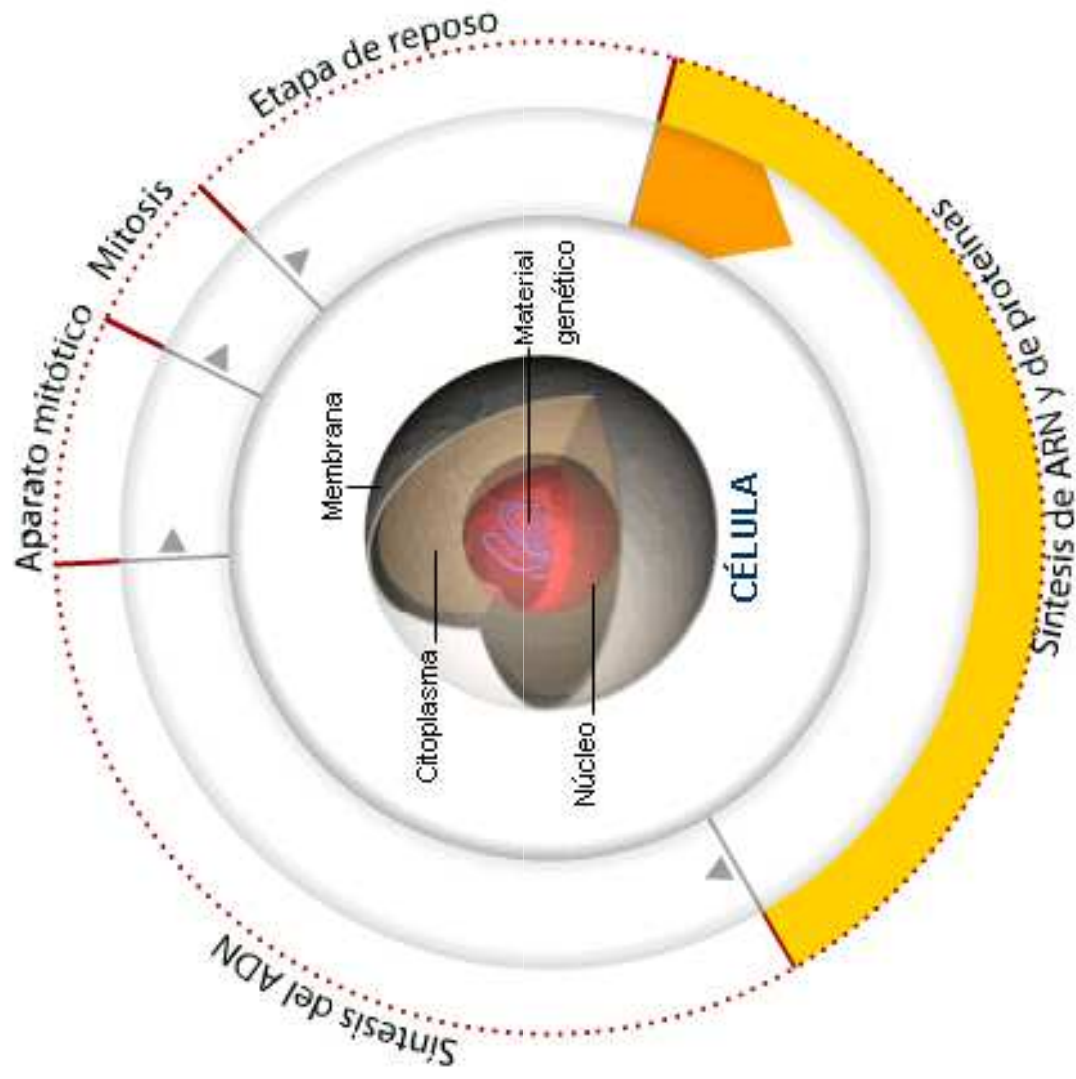
Todos los tejidos del cuerpo están compuestos de células. En el núcleo de éstas se guarda el material genético. Dado que **un cáncer es una multiplicación descontrolada de células mutadas**, la quimioterapia se basa en inhibir e incluso interrumpir la reproducción celular.

La **etapa de reposo (G0)** tiene una duración muy variable: de pocas horas a muchos años. La célula permanece estable.



G1: síntesis de ARN y proteínas
18-30 horas

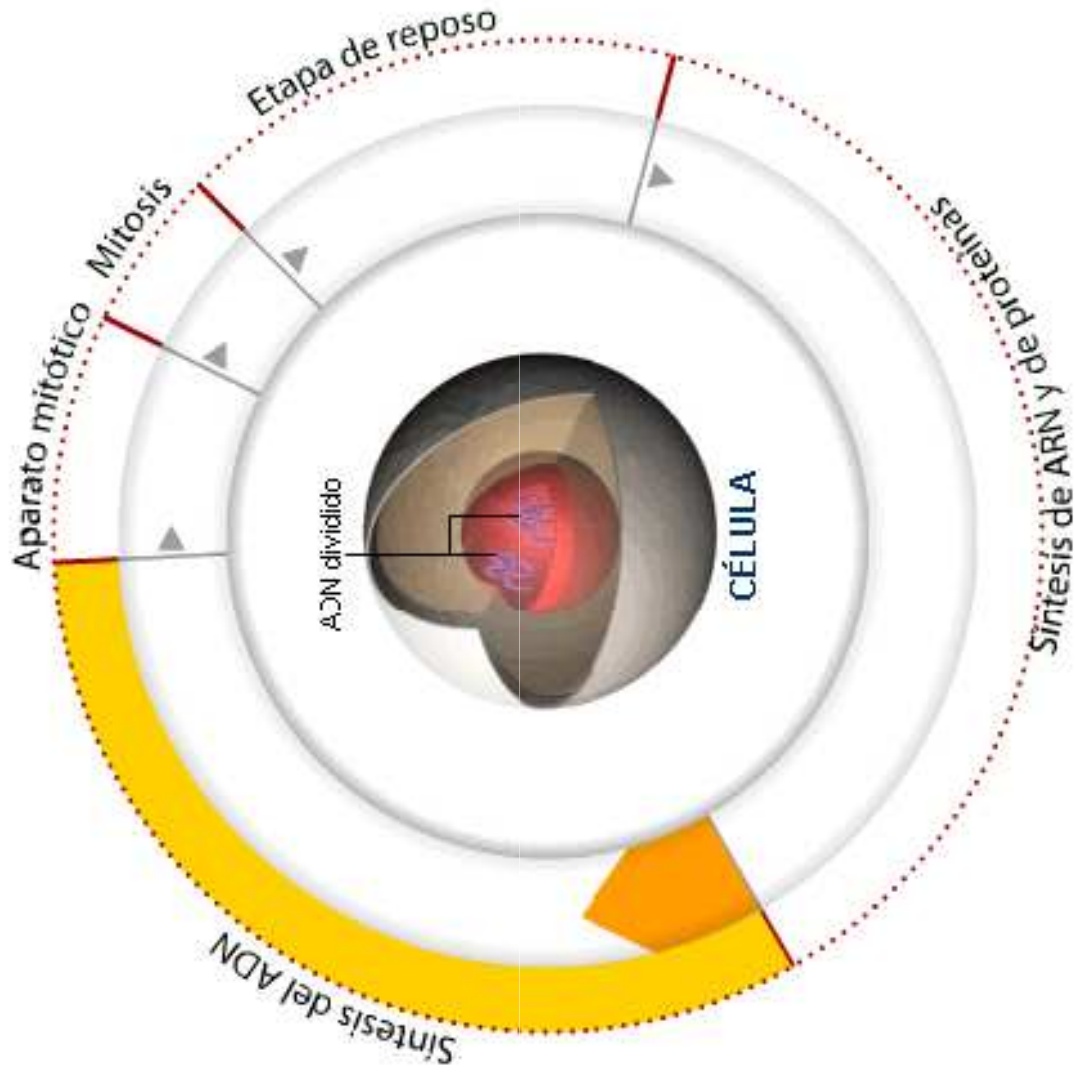
La célula comienza a producir más proteínas para preparar su división.



S: síntesis del ADN

18-20 horas

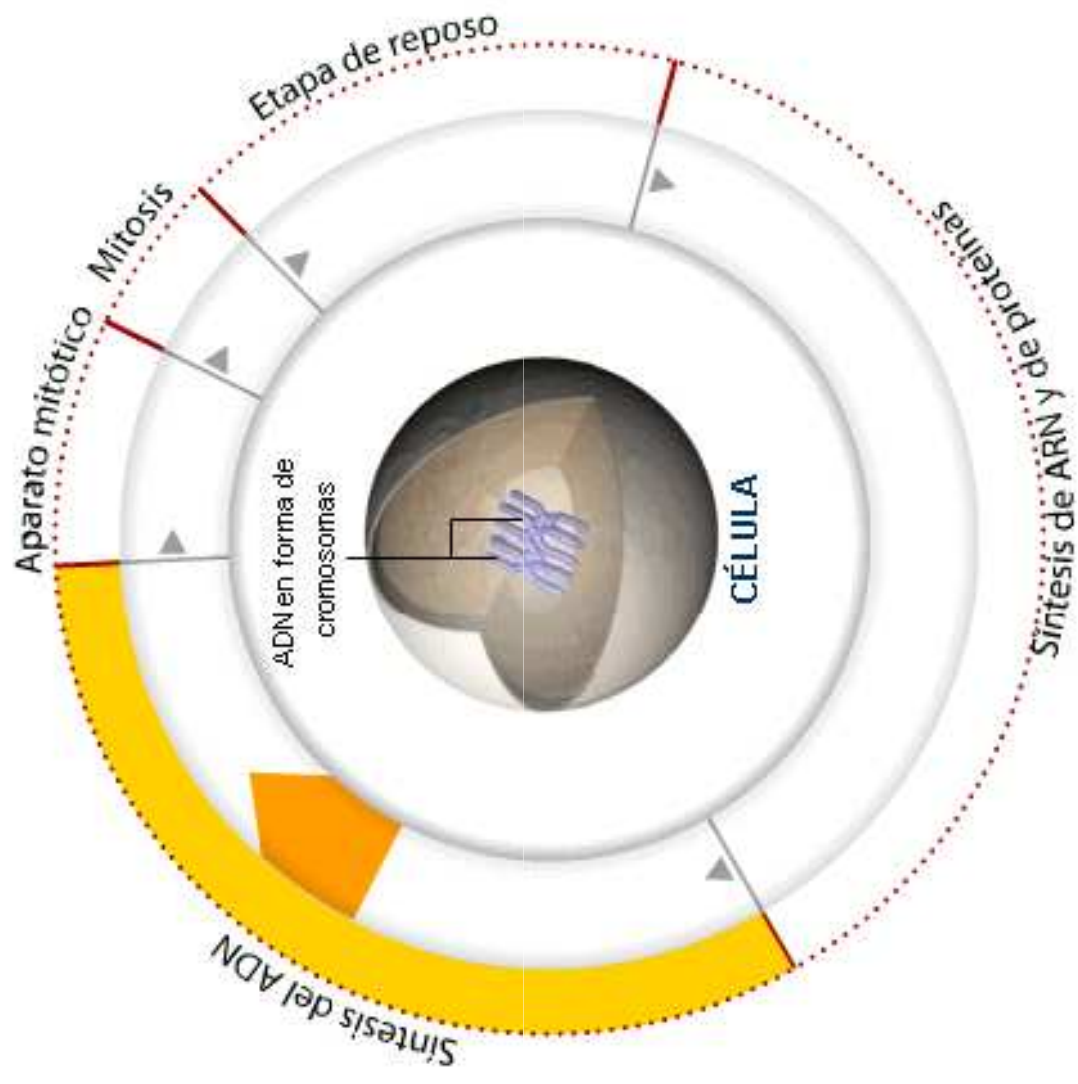
El material genético (ADN: ácido desoxirribonucleico) es copiado para que las dos nuevas células tengan la misma cantidad de ADN.



S: síntesis del ADN

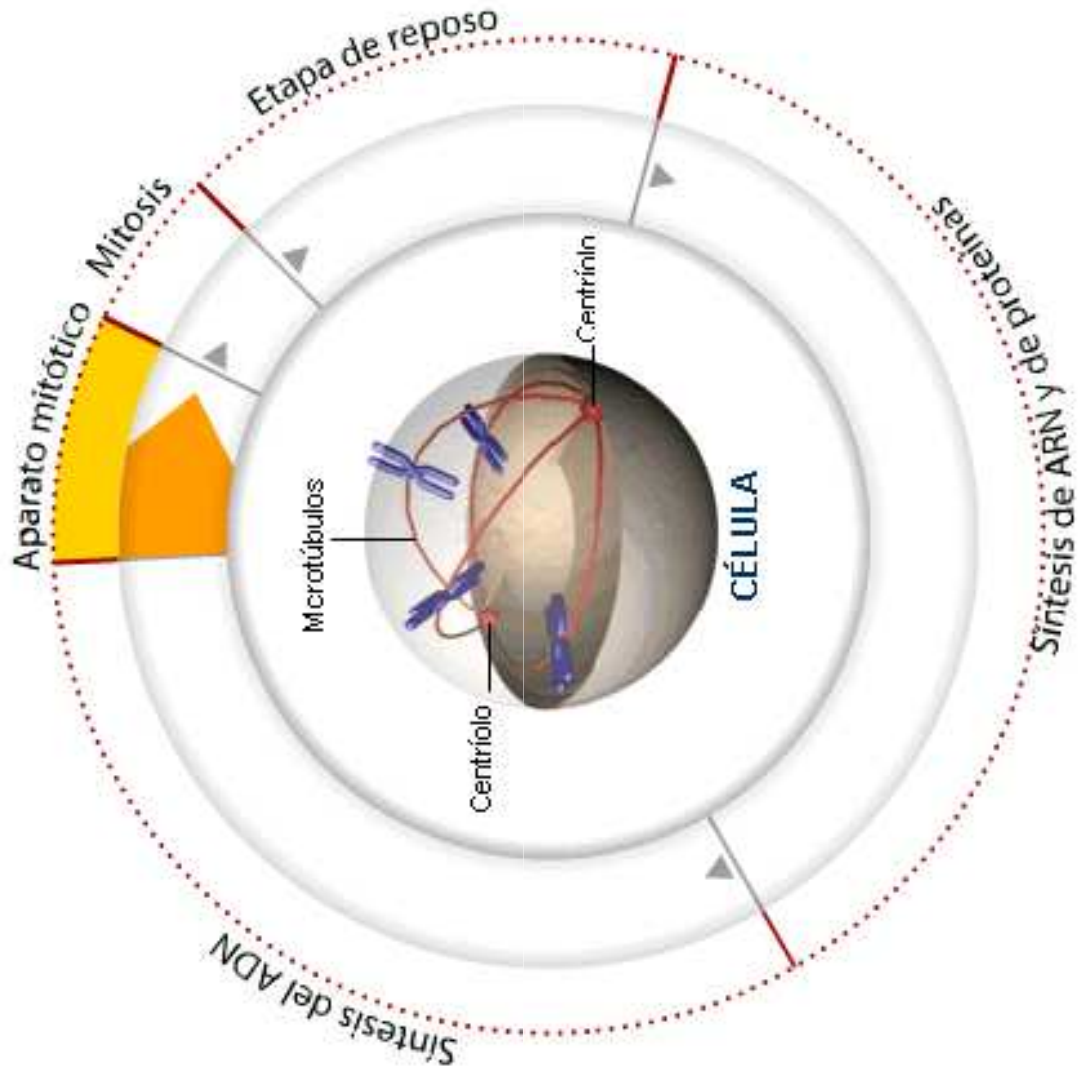
18-20 horas

La cromatina se condensa en forma de cromosomas. Desaparece la membrana del núcleo.



G2: construcción del aparato mitótico
2-10 horas

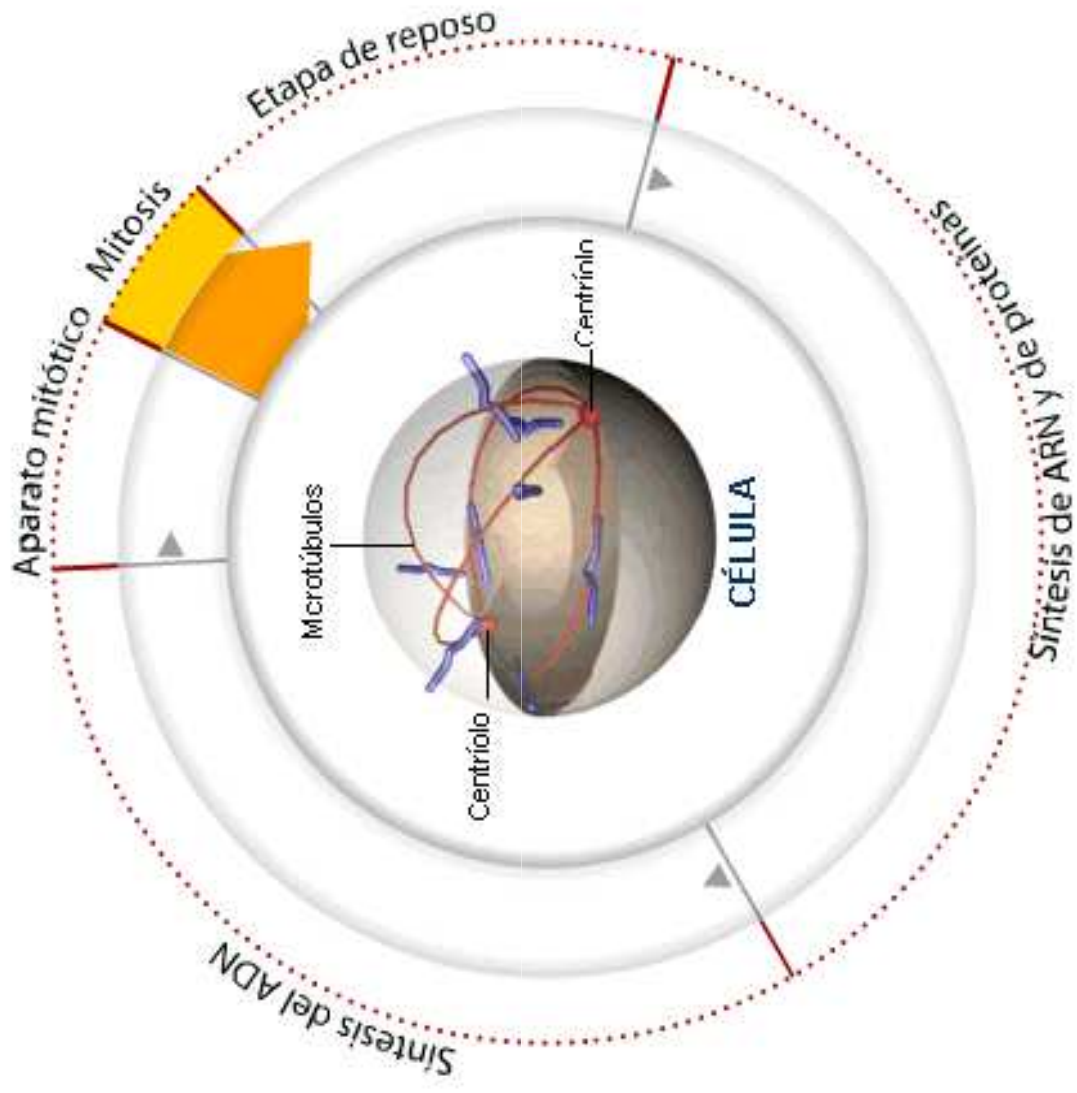
La célula se prepara para la división celular propiamente dicha denominada **mitosis**.



M: mitosis

30-60 minutos

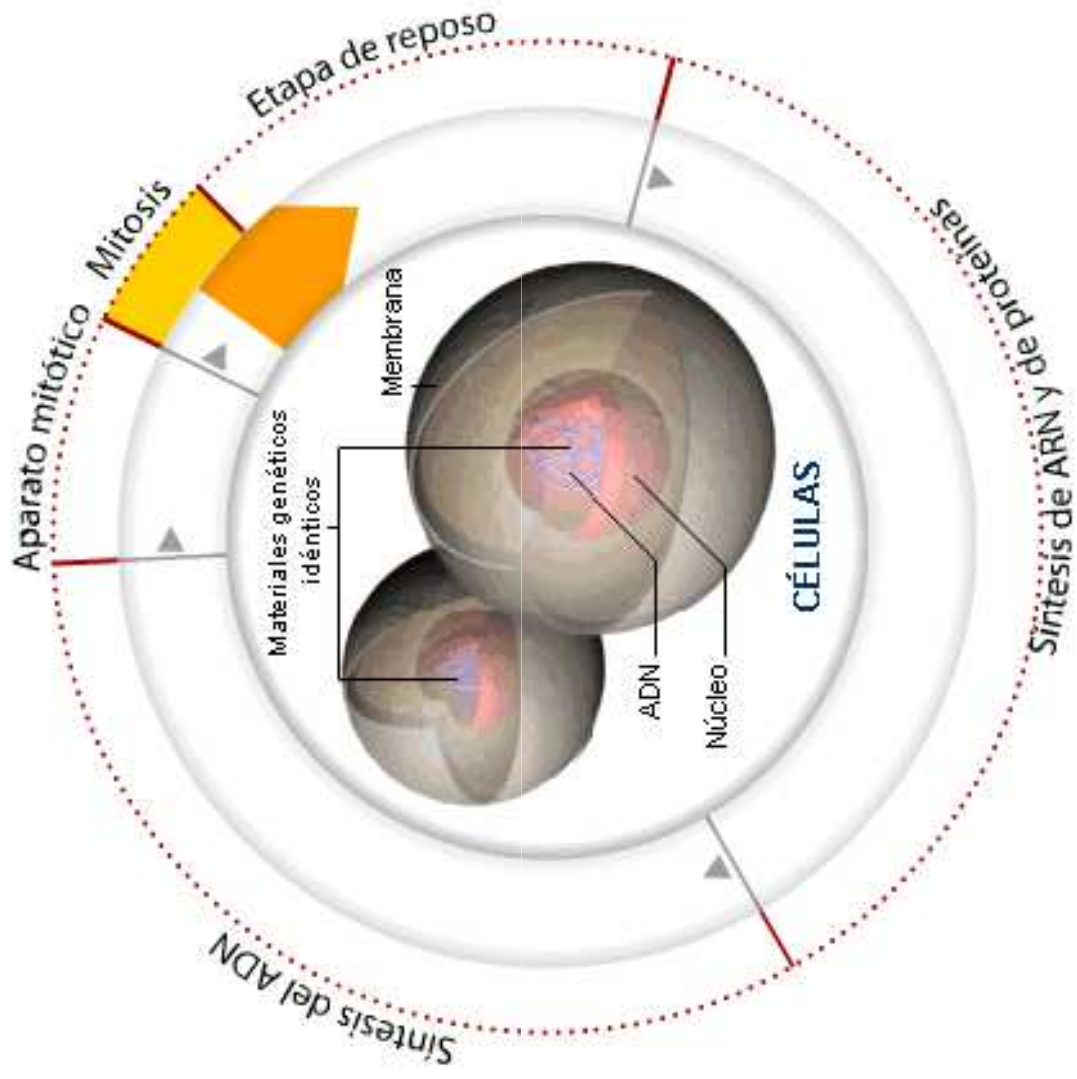
Las cromatinas, hebras de ADN que componen los cromosomas, se dirigen hacia los polos de la célula. En el movimiento se guían por el huso cromático, una estructura formada por filamentos denominados microtúbulos.



M: mitosis

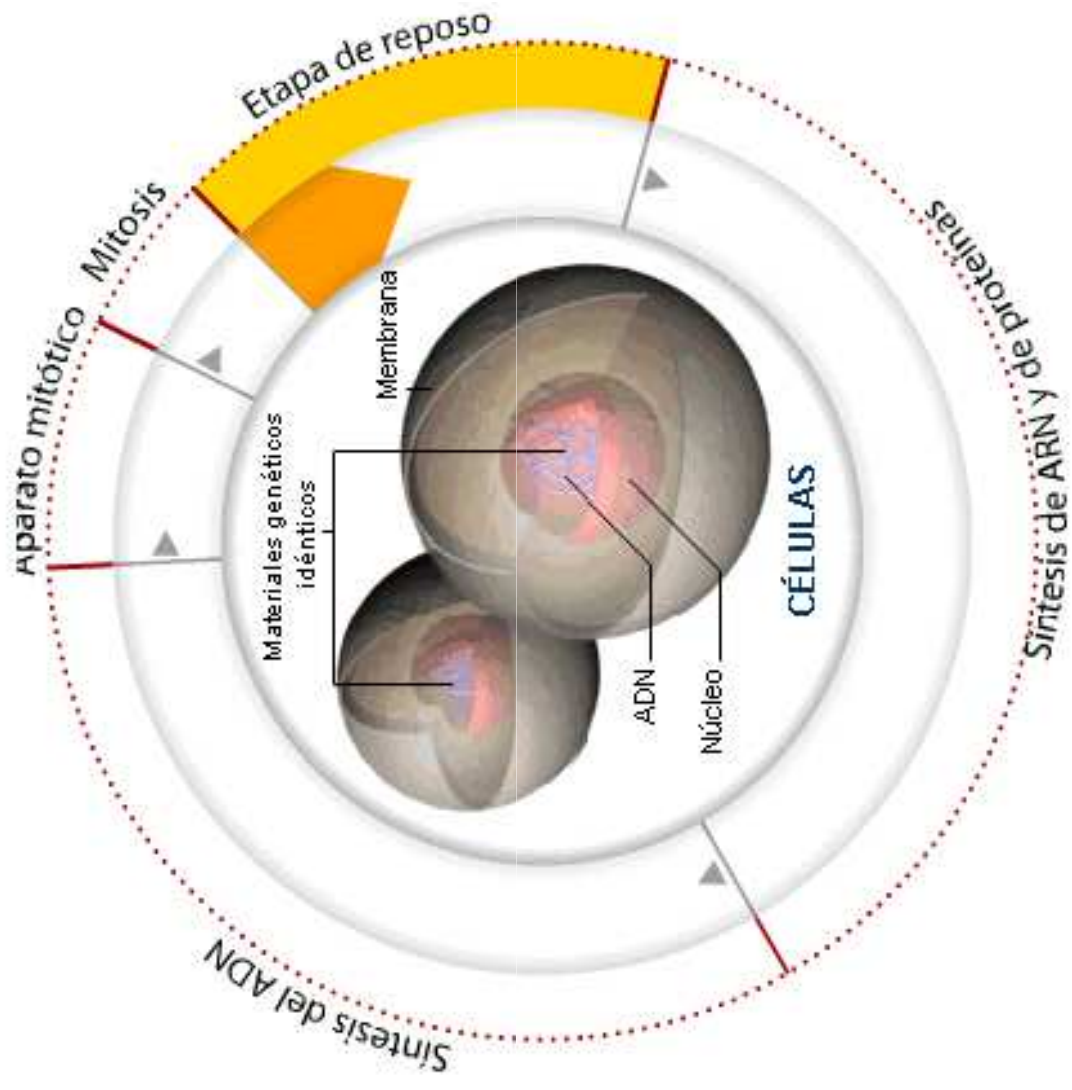
30-60 minutos

La célula original se divide en dos con materiales genéticos idénticos.



G0: reposo

La célula regresa a la fase inicial. El proceso se repite o la célula permanece en este estado.



Existen cuatro transiciones principales:

- Paso de G_0 a G_1 : comienzo de la proliferación.
 - Transición de G_1 a S: iniciación de la replicación.
 - Paso de G_2 a M: iniciación de la mitosis.
 - Avance de metafase a anafase.
-

Componentes reguladores

El ciclo celular es controlado por un sistema que vigila cada paso realizado. En regiones concretas del ciclo, la célula comprueba que se cumplan las condiciones para pasar a la etapa siguiente: de este modo, si no se cumplen estas condiciones, el ciclo se detiene.

Los genes que regulan el ciclo celular se dividen en tres grandes grupos:

- Genes que codifican proteínas para el ciclo: enzimas y precursores de la síntesis de ADN, enzimas para la síntesis y ensamblaje de tubulina, etc.
-

- Genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo: también llamados ***protooncogenes***. Las proteínas que codifican activan la proliferación celular, para que células quiescentes pasen a la fase S y entren en división. Algunos de estos genes codifican las proteínas del sistema de ciclinas y quinasas dependientes de ciclina.

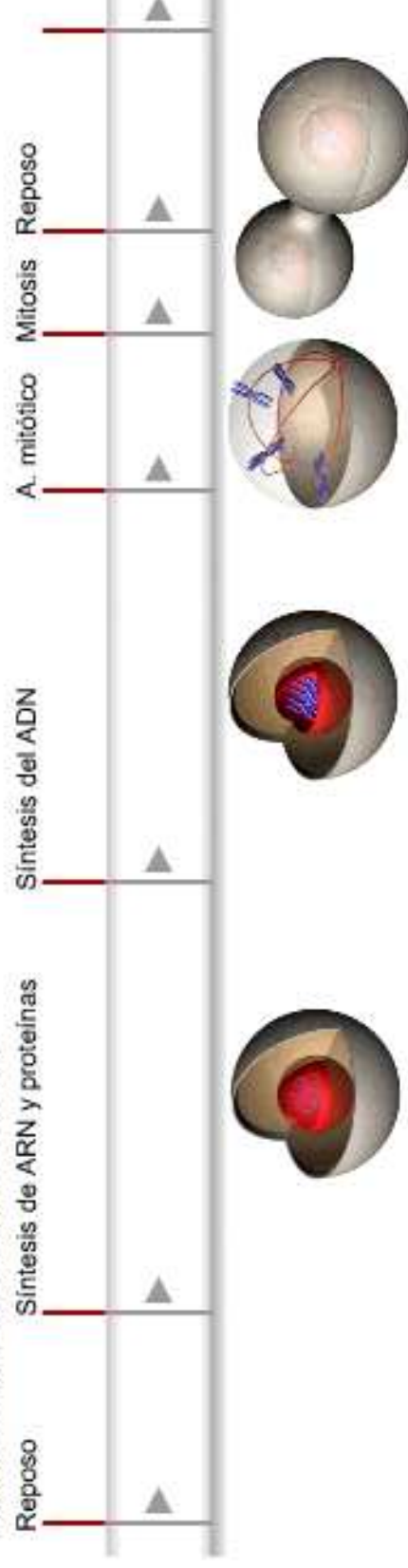
- Genes que codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo; También llamados **genes supresores tumorales**.

Medicamentos de quimioterapia

Cada fármaco actúa sobre pasos determinados de la reproducción celular, interrumpiéndola. La elección de un medicamento o combinación de medicamentos y la dosis dependerá de los estudios del médico, teniendo en cuenta el tipo de cáncer, su localización la edad y el estado general del paciente, etc.



Fases de la reproducción celular



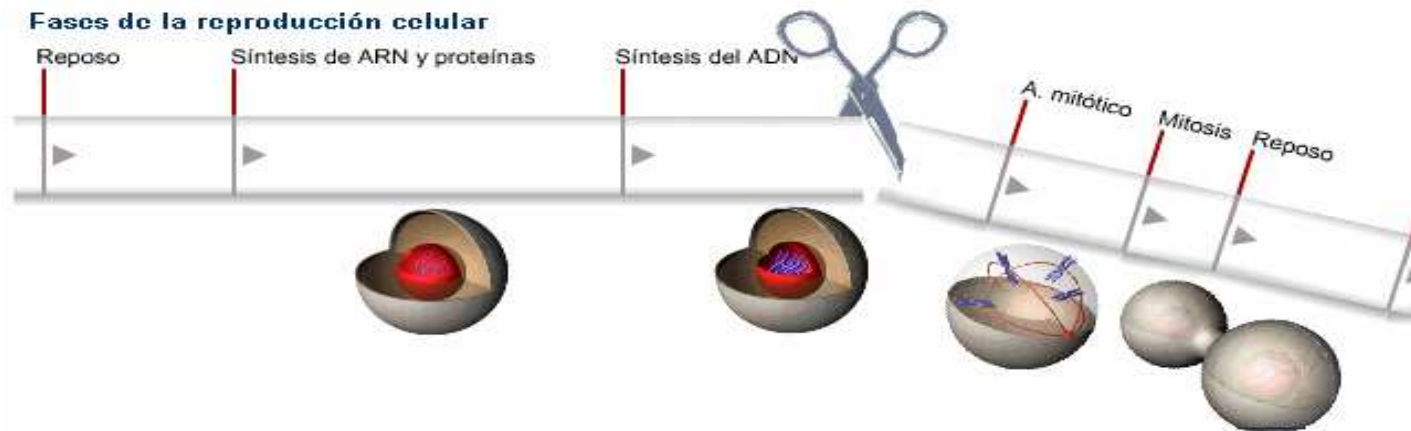
ANTIMETABOLITOS : actúan sobre la fase s (síntesis de ADN). Interfieren en el ADN y el ARN.

ANALOGOS DEL ACIDO FOLICO: METOTREXATO

ANALOGOS DE LAS PIRIMIDINAS: FLUOROURACILO, CITARABINA, GEMCITABINA, CAPECITABINA.

ANALOGOS DE LAS PURINAS: FLUDARABINA, MERCAPTOPURINA, CLADRIBINA.

DERIVADOS DE LA CAMPOTECINA: IRINOTECAN, TOPOTECAN

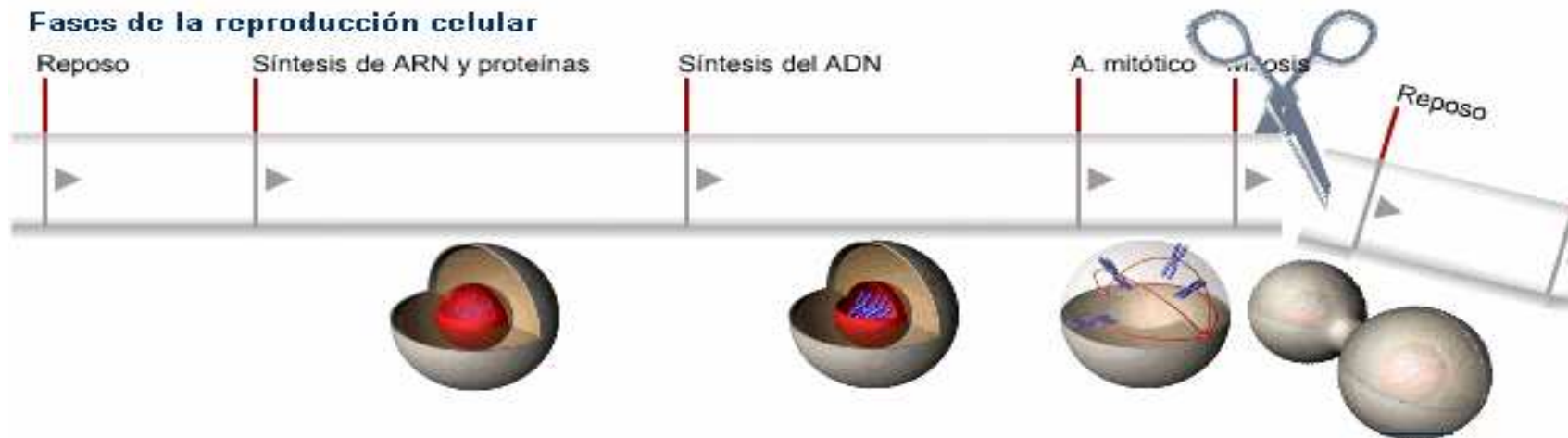


INHIBIDORES MITOTICOS: son compuestos derivados de plantas alcaloides y de otros productos naturales. Pueden inhibir o detener la mitosis o inhibir las enzimas que generan las proteínas necesarias para la reproducción celular. ACTUAN DURANTE LA FASE M (MITOSIS)

ALCALOIDES DE LA VINCA: VINCRISTINA, VINBLASTINA, VINDESINA, VINORELVINE

TAXOIDES: PACLITAXEL, DOCETAXEL

EIPODOFILOTOXINAS: ETOPOSIDO, TENIPOSIDO.

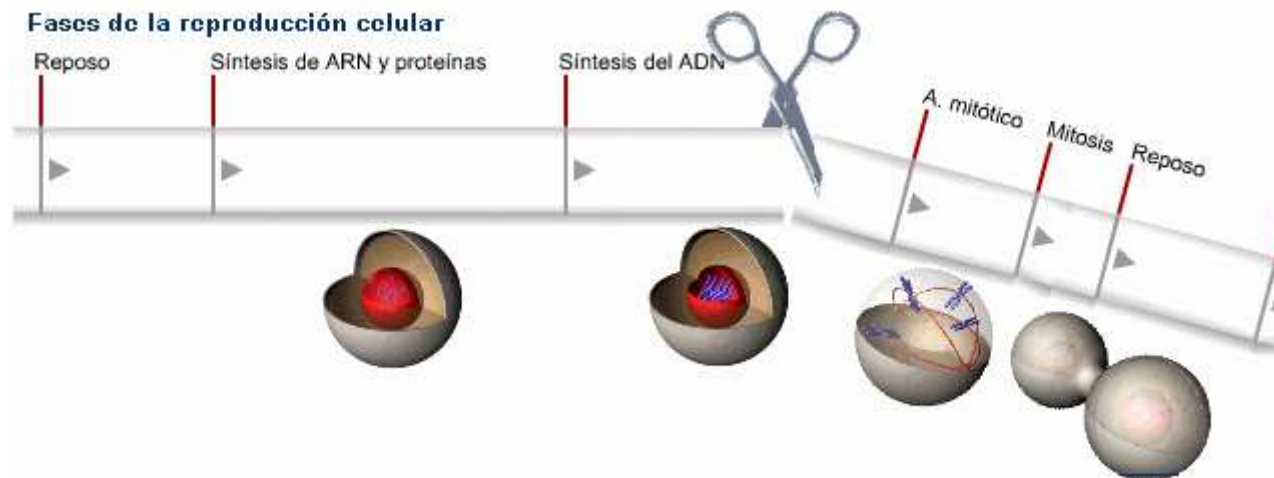


AGENTES ALQUILANTES: a pesar de que actúan sobre todo el proceso de reproducción, son mas efectivos sobre la fase de síntesis del ADN (S).

DERIVADOS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS: CICLOFOSFAMIDA, CLORAMBUCILO, IFOSFAMIDA.

TETRAZENOS-TRIAZENOS: DACARBACINA

DERIVADOS DEL PLATINO: CISPLATINO, CARBOPLATINO, OXALIPLATINO



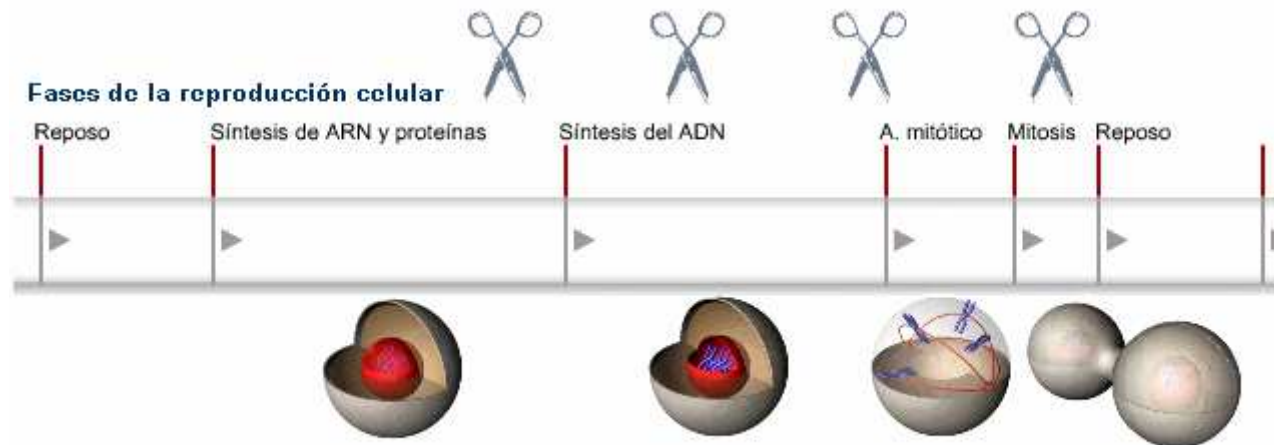
MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A TODO EL PROCESO DE REPRODUCCION

NITROSUREAS: CARMUSTINA (BCNU), LOMUSTRINA (CCNU), ESTRAMUSTINA

ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES: INTERFIEREN CON LA DUPLICACION DEL ADN Y ALTERAN LA MEMBRANA QUE RODEA LAS CELULAS.

- ANTRACICLINAS: DOXORRUBICINA, DAUNORRUBICINA, EPIRRUBICINA, IDARRUBICINA, MITOXANTRONA.

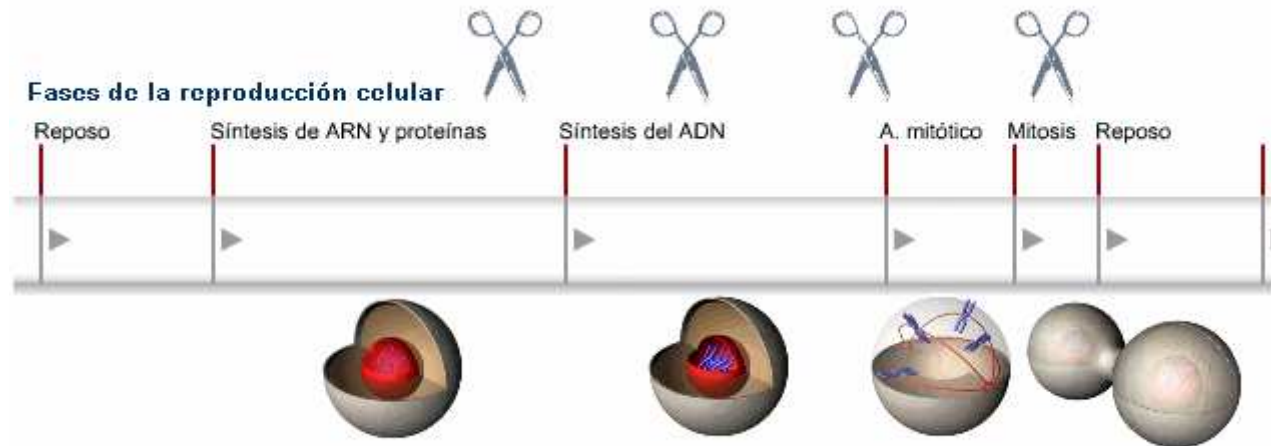
- OTROS: BLEOMICINA, MITOMICINA C, DACTINOMICINA.



OTROS MECANISMOS DE ACCION

HORMONAS: SEXUALES O ESTEROIDES. AFECTAN A LOS TUMORES CON DEPENDENCIA HORMONAL.

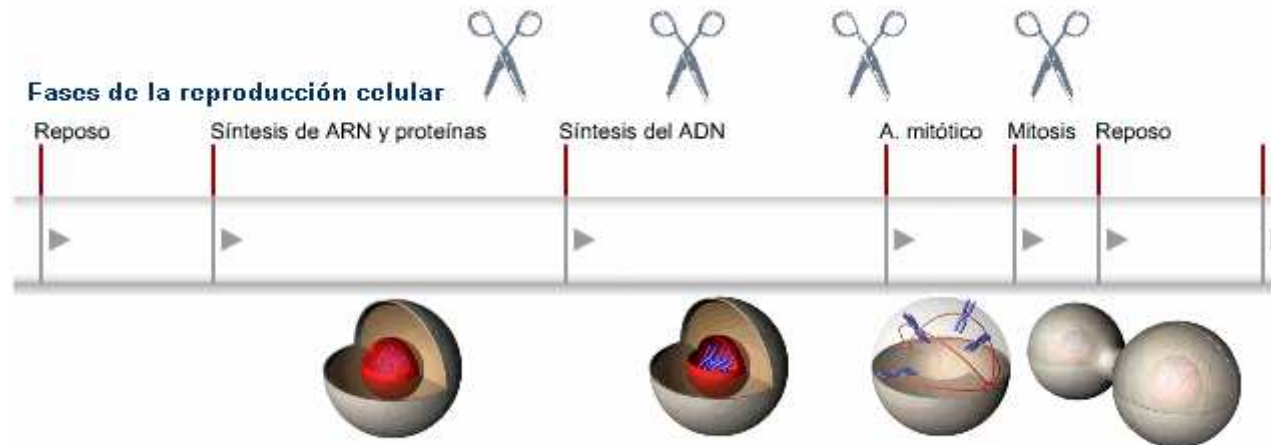
- HORMONAS: DIETIESTILBESTROL
- ANTIANDROGENOS: FLUTAMIDA, NILUTAMIDA, CIPROTERONA
- ANTIESTROGENOS: TAMOXIFENO, ANASTRAZOL
- AGONISTAS DE LAS GONADOTROFINAS: LEUPROLIDA, GROSERELINA, BUSERELINA, TRIPTORELINA
- PROGESTAGENOS: MEGESTROL, MEDROXIPROGESTERONA



OTROS MECANISMOS DE ACCION

INMUNOTERAPIA: ESTIMULA EL SISTEMA INMUNE HUMANO, QUE POSEE MECANISMOS DE DEFENSA NATURALES QUE DESTRUYEN LAS CELULAS ANORMALES.

- INTERFERONES: INTERFERON ALFA 2 a y ALFA 2 b
- ANTICUERPOS MONOCLONALES: RITUXIMAB, CETUXIMAB Y TRASTUZUMAB



¡Gracias!

Interferón

Los interferones son unas proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas.

Actualmente existen varios tipos de interferón que han sido aprobados para su uso en humanos, y la terapia de interferón se utiliza junto con la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer

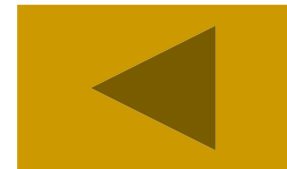
Los efectos del interferón pueden incluir:

- retardo de la división de las células cancerosas
- reducción de la protección de las células cancerosas al sistema inmune
- aumento de la actividad natural del sistema inmune, como los macrófagos y las células NK.

El tipo que más se usa para tratar el cáncer es el interferón alfa. Este tratamiento es dada como una inyección bajo la piel, usualmente en el abdomen o la pierna.

El interferón alfa es más efectivo para tratar los tumores de riñones, melanoma, mieloma múltiple, y algunos tipos de linfomas y leucemias.

Este se esta estudiando como posible inhibidor de la angiogenesis



Rituximab



El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética.

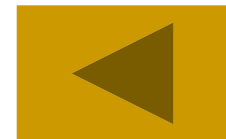
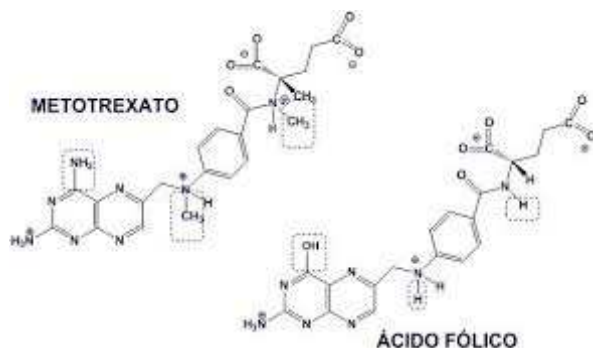
Es una inmunoglobulina (Ig) glucosilada constituida por las regiones constantes de las Ig de clase G y subclase 1 (IgG1) humanas y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas

El rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros. Este antígeno se expresa en más del 95 % de los linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B. Cuando el rituximab se une a la superficie de estas células, causa su muerte.

El antígeno CD20 se expresa tanto en linfocitos B normales como en células tumorales, pero no en las células madre hematopoyéticas, células pro-B y las células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular.

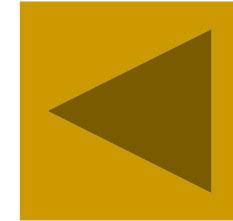
METOTREXATO: Mecanismo de acción

- El MTX es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.
- Impide la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos.
- Cataliza la reducción de 5,10 metilén tetrahidrofolato a 5 metil-tetrahidrofolato, forma en que circula el folato endógeno, que es el donador de grupos metilo necesarios para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas. Este afecta principalmente a células que se encuentran en fase S del ciclo celular.



FLUOROURACILO

Mecanismo de acción



El 5-fluorouracilo interviene en la síntesis de ADN e inhibe en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte de la célula.

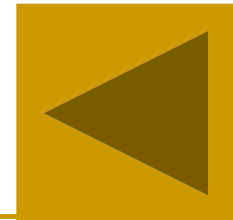
La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el ácido nucleico uracilo, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico.

Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales.

Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La timina es una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral.

FLUDARABINA, FOSFATO ACCIÓN Y MECANISMO

- Antineoplásico e inmunomodulador.
- Es un nucleótido fluorado hidrosoluble anticanceroso, que actúa como antimetabolito del adenilato, y como tal es capaz de inhibir la síntesis de ADN, impidiendo la proliferación celular.
- Es un profármaco, ya que debe ser posteriormente fosforilado, previo transporte al interior celular, hasta formar el correspondiente derivado trifosforilado (F-ara-ATP). Este actúa como sustrato alternativo inhibitorio en varios procesos enzimáticos claves para la síntesis de ADN. Se trata de la ribonucleótido reductasa, ADN primasa, ADN polimerasas, actividad 3'-5'-exonucleasa de las ADN polimerasas delta y épsilon, y la ADN ligasa I.



IRINOTECAN

Mecanismo de acción

- Actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura topográfica del ADN durante la transcripción y la mitosis. La topoisomerasa I alivia la tensión de torsión de la doble hélice de ADN durante la replicación y la transcripción rompiendo de forma transitoria una de las cadenas de la doble hélice --formándose un complejo ADN- topoisomerasa -- y volviéndola a soldar.

- El irinotecan se fija al complejo topoisomerasa-ADN e impiden que se produzca esta soldadura.

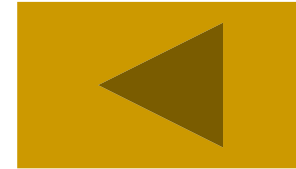
Para que estos compuestos muestren una potente citotoxicidad se requiere que se inicie la síntesis de ADN.

En consiguiente el irinotecan es muy específico en la fase S del ciclo celular y ocasionan una parada del ciclo celular en la fase G2.



CARMUSTINA

Mecanismo de acción

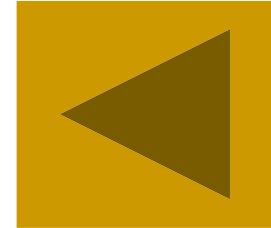


Los agentes antineoplásicos de la clase de las nitrosoureas son agentes alquilantes. Esta clase de medicamentos actúan al inhibir la replicación del ADN, la transcripción del ARN, y la función del ácido nucleico. Específicamente, carmustina posee dos grupos cloroetilo que alquilan los ácidos nucleicos y las proteínas celulares formando entrecruzamientos de ADN-ADN o de ADN-proteína. Durante la descomposición de la carmustina, también se forman isocianatos y pueden reaccionar con residuos de lisina de proteínas. El isocianato de 2-cloroetilo de carmustina se ha demostrado que inhibe la reparación de roturas de la cadena de ADN, por lo tanto, tanto la alquilación y carbamoylación contribuyen al mecanismo de acción de nitrosoureas. Las nitrosoureas pueden matar a las células en cualquier fase del ciclo celular.

La carmustina es el único de los antineoplásicos con un coeficiente de partición aceite-agua extremadamente elevado por lo que es uno de los pocos medicamentos capaces de ingresar en el SNC en concentraciones medibles.

DOXORRUBICINA

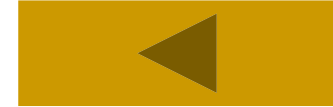
Mecanismo de acción



El mecanismo de acción de la doxorubicina es complejo y aún no está plenamente esclarecido, aunque se piensa que actúa mediante intercalación en el ADN.

Se sabe que al intercalarse inhibe la biosíntesis de ácidos nucleicos, pues dificulta el avance de la enzima topoisomerasa II, que desenrolla el ADN en la transcripción. La doxorubicina estabiliza este complejo topoisomerasa II después de que se abra la cadena de ADN, evitando que se libere la doble hélice y deteniendo así el proceso de replicación. La porción cromófora aromática planar de la molécula se intercala entre dos pares de bases consecutivos del ADN, en tanto que el azúcar daunosamina se asienta en el surco menor, interactuando con los pares de bases situados a ambos lados del lugar donde se intercala, tal y como ha puesto de manifiesto la estructura cristalina.

BLEOMICINA MECANISMOS DE ACCIÓN



La bleomicina activa ejerce su efecto citotóxico a través de la generación de especies de oxígeno reactivas y por daño directo al DNA y RNA

- *Daño al DNA:* estudios *in vitro* han mostrado que la bleomicina puede cortar directamente el DNA de cadena sencilla y cadena doble, causando cambios globales en la morfología de los cromosomas. Se ha determinado que el efecto de la bleomicina es dependiente del ciclo celular (el cual es mayor en las células que se encuentran en la fase G1 y G2/M del ciclo celular).

- *Daño al RNA:* recientemente se ha propuesto que el RNA es un blanco potencial de la bleomicina. Se ha demostrado *in vitro* que el RNA puede ser degradado por hidrólisis directa o en forma indirecta por la generación de radicales libres.

- *Generación de especies de oxígeno reactivas:* la bleomicina activa puede generar radicales hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno, que reaccionan rápidamente con cualquier molécula en forma inespecífica, oxidando lípidos, proteínas y ácidos nucleicos

Es degradada por las hidrolasas presentes en los tejidos sanos y tumorales. Estas enzimas se encuentran en bajas concentraciones en la piel y en los pulmones, que son los 2 órganos más susceptibles de la toxicidad de la bleomicina

VINCRISTINA

Mecanismo de acción:

Las propiedades anticancerosas de la vincristina resultan de su habilidad de inhibir la división celular durante la mitosis temprana.

La vincristina se une a los monómeros de tubulina previniendo la formación de los microtúbulos del huso. Al unirse a los componentes básicos de los microtúbulos, la vincristina incapacita el mecanismo celular del alineamiento y el movimiento de los cromosomas.

La vincristina detiene la separación de los cromosomas duplicados y previene la división celular.

Como los otros alcaloides, ésta también puede parar la división de las células normales.



Paclitaxel

Mecanismo de acción

- Es una droga que tiene como diana la tubulina.
- Se une a la subunidad beta de la tubulina.
- Las células tratadas con paclitaxel sufren disfunción del ensamblamiento de los microtúbulos, segregación cromosómica y división celular.
- A diferencia de otras drogas que se unen a la tubulina, el paclitaxel estabiliza el microtubulo polimerizado y lo protege de su despolimerización. Los cromosomas por tanto no podrán alcanzar la configuración necesaria para la metafase. Esto bloquea la continuación de la mitosis y prolonga la activación de los puntos de control de la mitosis, induciendo la apoptosis o bien revirtiendo el ciclo celular a la fase G, donde no se da división celular.

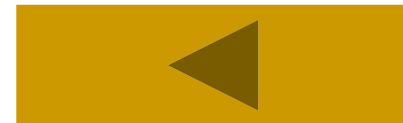


ETOPOSIDO

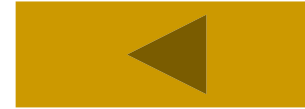
Mecanismo de acción

El etopósido daña el ADN al inhibir la topoisomerasa II, una enzima que normalmente desenrolla el ADN durante la replicación para aliviar la tensión en las cadenas de ADN.

El etopósido para la acción de la topoisomerasa II después de que crea un fragmento en una cadena del ADN. El ADN fragmentado es incapaz de desenrollarse y se rompe eventualmente.



CICLOFOSFAMIDA



MECANISMO DE ACCION

La ciclofosfamida es un profarmaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a ACROLEINA Y FOSFORAMIDA, dos potentes sustancias alquilantes del ADN.

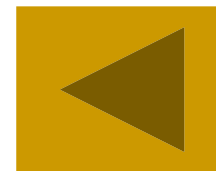
Los agentes alquilantes provocan, el daño al ADN celular (tanto neoplásico como sano) al incorporar grupos alquilo, y de esta manera alterar o evitar la duplicación celular

Hay una complicación característica de la ciclofosfamida (y de la ifosfamida) que es la cistitis hemorrágica y se debe a la formación de un metabolito, la acroleína. Esta cistitis hemorrágica se evita hidratando al paciente y usando MESNA que es un protector de las células de la vejiga. Con la ciclofosfamida no es obligatorio, aunque hay quien lo pone (si lo es con la ifosfamida)

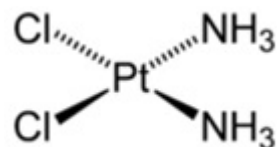
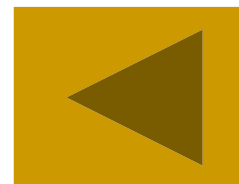
DACARBAZINA MECANISMO DE ACCION

Antineoplásico del grupo de las metilhidrazinas (carbazinas).

Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.



CISPLATINO MECANISMO DE ACCION



Tras su administración, uno de los ligandos de cloro es desplazado por agua (un ligando acuoso), en un proceso llamado acuación. El ligando agua en la molécula $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ se desplaza con facilidad, lo que permite al átomo de platino insertarse en un lugar básico del ADN. En consecuencia, se produce una unión cruzada entre dos bases de ADN mediante el desplazamiento del otro ligando cloro.

El cisplatino interfiere en la construcción del ADN, alterando la mitosis celular. El ADN dañado dispara mecanismos de reparación, lo que acaba generando la apoptosis celular cuando esta reparación resulta imposible.

Aunque en general se designa al cisplatino como un agente alquilante, carece de grupo alquil, por lo que no puede generar reacciones alquilantes.



Antiandrógenos

Son sustancias que contrarrestan las acciones de las hormonas en las células efectoras. Se conocen dos tipos de fármacos antiandrógenos:

a) los antiandrógenos esteroideos los cuales por sus acciones progestacionales también actúan suprimiendo las gonadotrofinas y por lo tanto disminuyen la testosterona plasmática (ciproterona, megestrol)

b) los antiandrógenos no esteroideos (antiandrógenos puros) los cuales presentan una estructura química no esteroidea y, a diferencia de los primeros, no poseen efecto antigonadotrófico (flutamida).

Todos los antiandrógenos conocidos interfieren con los efectos de los andrógenos ligándose a sus receptores de manera competitiva.

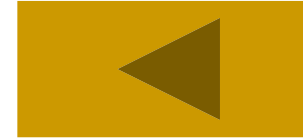
Acetato de ciproterona

Mecanismo de acción: El acetato de ciproterona es un potente antiandrógeno que posee actividad progestacional y disminuye la secreción de gonadotrofinas. Las acciones del fármaco dependen tanto de la supresión de la producción de testosterona como de la interferencia con el efecto androgénico.

Flutamida

Mecanismo de acción: La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo desprovisto de otra actividad hormonal (puro). Se comporta como un profármaco siendo su metabolito activo la 2-hidroxi flutamida que es un potente antagonista competitivo de la dihidrotestosterona en el receptor de andrógenos.

Tamoxifeno



El tamoxifeno es un medicamento que se emplea como terapia complementaria para el cáncer de mama. Se utiliza durante un periodo de 5 años tras finalizar la cirugía y quimioterapia y ha demostrado en diferentes estudios que disminuye considerablemente la probabilidad de que se produzca una recidiva del tumor.

Su mecanismo de acción se basa en su efecto antiestrogénico, es decir bloquea la acción de esta hormona que estimula el desarrollo de las células tumorales. No es útil en todos los cánceres de mama, sino únicamente en aquellos cuyas células presentan receptores específicos para estrógenos.

En algunas pacientes produce como efecto secundario un aumento en el espesor de la porción más interna del útero (hiperplasia endometrial). En menos del 1% de las personas tratadas puede provocar la aparición de cáncer de útero, por lo que se recomiendan revisiones anuales para detectar esta patología. Otros efectos secundarios son aparición de sofocos y sequedad vaginal.

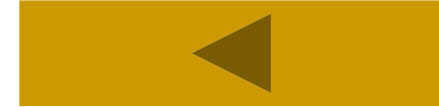
LEUPROLIDE DESCRIPCION



El leuprolide es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Se utiliza como un antagonista hormonal en el tratamiento del cáncer de próstata o cáncer de mama, así como en el tratamiento de la endometriosis

Mecanismo de acción: el leuprolide origina una castración farmacológica y priva de testosterona y de estrógenos a los tumores hormono-dependientes. Durante un tratamiento corto o intermitente, el leuprolide tiene la misma acción estimulante que la LHRH, pero el tratamiento crónico suprime la liberación de gonadotropinas de la glándula pituitaria y reduce la síntesis de esteroides del ovario y de los testículos. En el varón, esta actividad interrumpe la producción de testosterona en los testículos, y en la mujer inhibe la producción ovárica de estrógenos. En los pacientes con endometriosis, este estado hipoestrogénico alivia el dolor sintomático de la enfermedad y reduce el número de lesiones del endometrio. La administración de leuprolide produce inicialmente una superproducción de las hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH) que actúan reactivamente sobre la próstata o la mama, pero con el tiempo, esta reacción se atenúa consiguiéndose la castración completa en 1-2 semanas.

MEGESTROL



El megestrol es un progestágeno sintético por vía oral que se utiliza como antineoplásico en el cáncer de mama, de riñón o endometrio.

También se utiliza para tratar las endometriosis, los sofocos y el carcinoma de próstata.

Mecanismo de acción: No se conoce el mecanismo de sus efectos antineoplásicos, si bien se ha sugerido que la supresión de la hormona luteinizante inducida por el megestrol puede tener un efecto negativo sobre las células cancerosas. El megestrol aumenta el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia suprime el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes.

El megestrol estimula la diferenciación y mantenimiento del tejido endometrial, siendo efectivo en el tratamiento de la endometriosis y del cáncer de endometrio.

El aumento de peso asociado a un tratamiento con megestrol se debe a sus efectos metabólicos y estimulantes del apetito.

Protooncogén



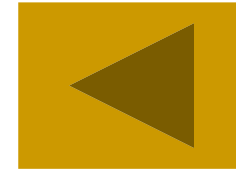
Son genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división de la célula. Codifican factores de transcripción que estimulan la expresión de otros genes, moléculas de transducción de señales que estimulan la división celular y reguladores del ciclo celular que hacen que la célula progrese a través de este ciclo.

Cuando las células se convierten en quiescentes y dejan de dividirse, reprimen la expresión de la mayor parte de los productos de los protooncogenes.

En células cancerosas, uno o más de un protooncogén está alterado de manera que su actividad no puede ser controlada de manera normal. A veces eso es debido a una mutación en el protooncogén que resulta en un producto protéico que funciona de manera anormal. Otras veces, los protooncogenes pueden codificar productos proteicos normales, pero los genes se sobre-expresan y no pueden ser reprimidos en el momento adecuado.

En otros casos, el producto del protooncogén está continuamente activo, lo que estimula constantemente la célula a dividirse. Cuando un protooncogén está mutado o se expresa incorrectamente, y contribuye al desarrollo de un cáncer, pasa a denominarse oncogén (gen que causa cáncer)

genes supresores tumorales



Un gen supresor tumoral es un gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena. Los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y generalmente inhiben la proliferación celular excesiva. Una mutación de un gen supresor tumoral, aumentará la probabilidad de que se produzca un tumor, al perder su función. De esa manera, un gen supresor tumoral alterado es similar a un oncogén

En las células normales, las proteínas codificadas por los genes supresores de tumores detienen la progresión del ciclo celular en respuesta a un daño en el ADN o a señales de supresión del crecimiento provenientes del medio extracelular. Cuando los genes supresores de tumores están mutados o son inactivos, las células no pueden responder normalmente a los puntos de control del ciclo celular, o son incapaces de realizar muerte celular programada si el daño del ADN es demasiado importante. Esto conduce a un incremento en las mutaciones y a la incapacidad de la célula de dejar el ciclo celular cuando debería convertirse en quiescente. En muchos tumores, estos genes están ausentes o inactivados, por lo que no intervienen reguladores negativos de la proliferación celular, lo que contribuye a la proliferación anormal de las células tumorales.

Los productos de estos genes supresores actúan a través de mecanismos muy diversos:

- Inhibiendo la progresión de las células a través del ciclo celular.
- Haciendo que las células entren en apoptosis.
- Manteniendo la estabilidad del genoma (replicación, reparación y segregación).