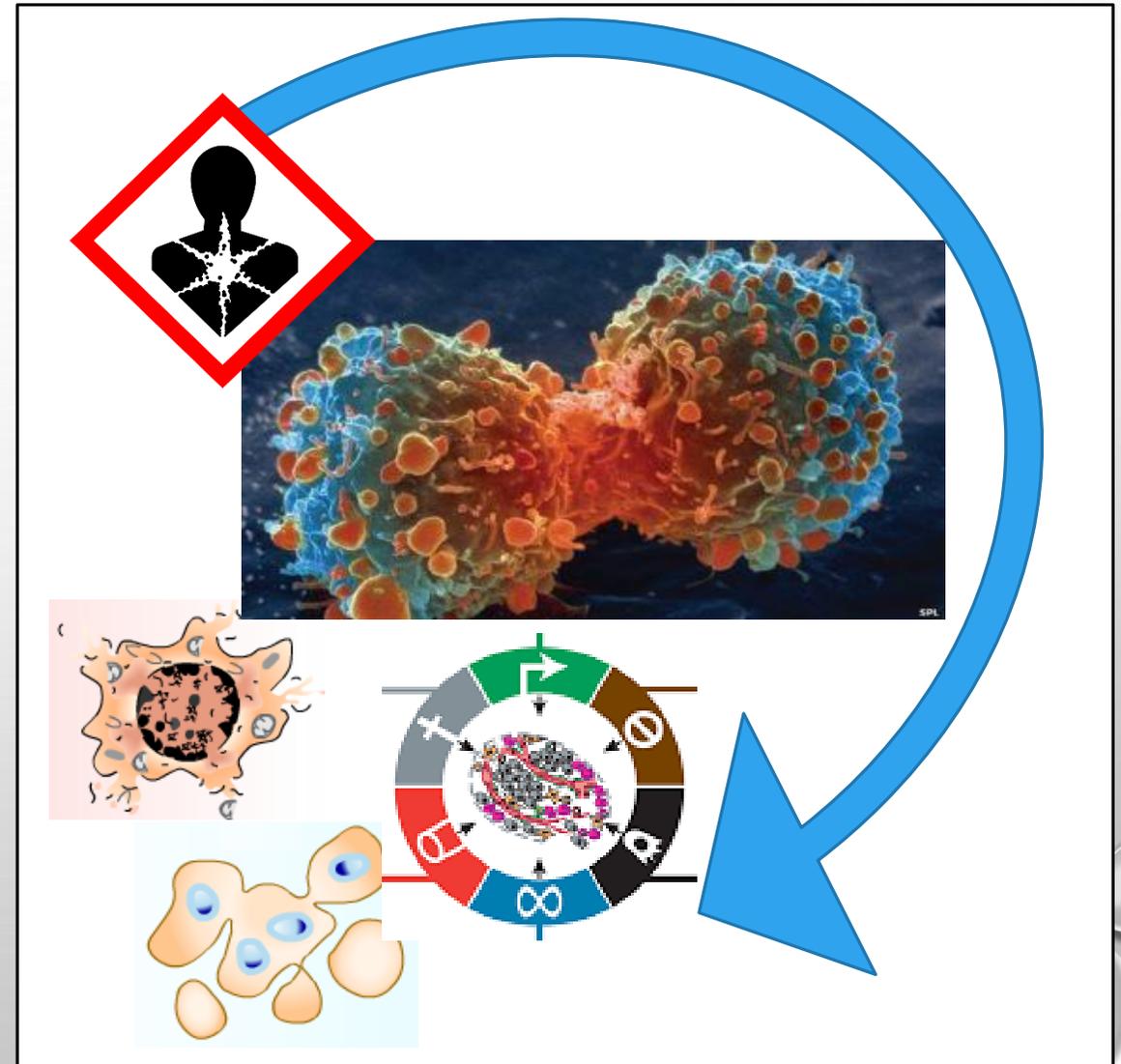


TOXICOLOGÍA Y CÁNCER:

El ciclo de la célula tumoral

Prof. Carlos Gamarra Luques
Fecha: 12/05/20



Clase correspondiente a la **UNIDADES 7 y 8**



CONTENIDOS:

Unidad 7: Mecanismos de toxicidad: Muerte celular, Necrosis y Apoptosis.

Unidad 8: Carcinogénesis química. Introducción. Tipos de cánceres.

BIBLIOGRAFÍA: PARTE 1: - Sánchez C, 2013. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer*. Rev. Med. Clin. Condes 24(4):553-62.

PARTE 2: - Carcinogénesis química. Fundamentos de Ciencia Toxicológica. José Bello Gutierrez. Capítulo 7.

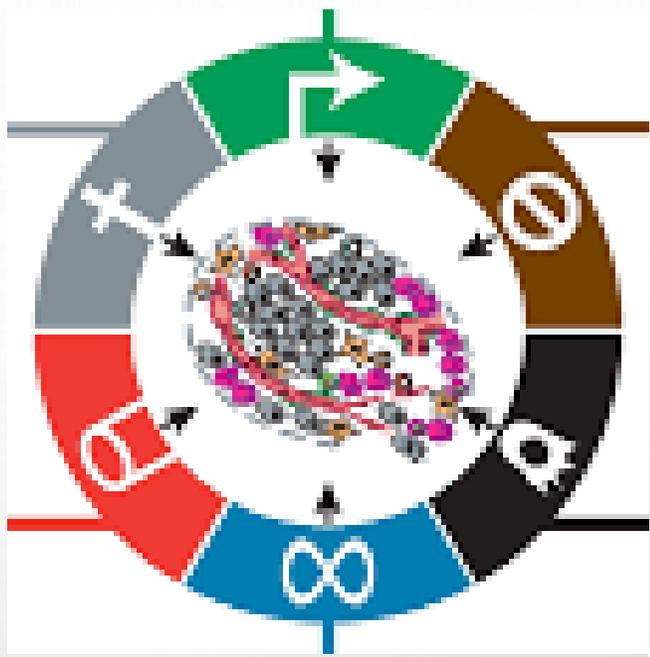
PARTE 3: - De Toro G, 2006. *Muerte celular programada...* VIII Congreso Virtual de Anatomía Patológica. 2006.

- Agudelo y López, 2010. *La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular*. IATREIA 23(2): 166-177.

- Espinosa MB, 2014. *Apoptosis, muerte celular fisiológica...* Revista de Educación en Biología 16(2): 153-159.

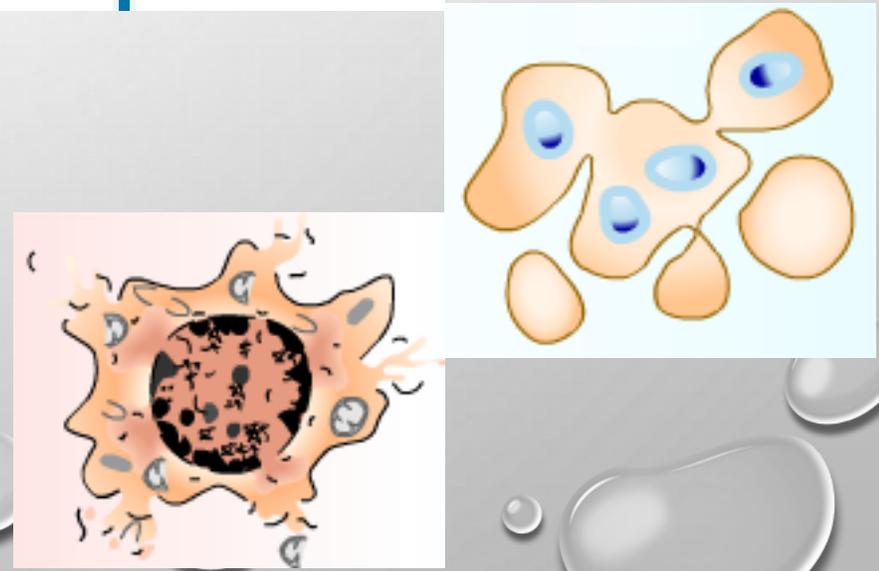
Esta clase se encuentra dividida en 3 partes que esperamos, les resulten atractivas:

PARTE 1: Biología general del cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



PARTE 2: Carcinogénesis química.

PARTE 3: Mecanismos de toxicidad: muerte celular.



PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.



DEFINICIÓN: ES UN GRUPO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CARACTERIZADAS POR UN DESCONTROL EN LA DIVISIÓN CELULAR. Es un fenómeno tan complejo que cada disciplina que lo estudia necesita establecer su propia definición:

EN EL CONTEXTO DE LA BIOLOGÍA GENERAL...

... EL CÁNCER PUEDE SER CONSIDERADO COMO UN PROCESO MICROEVOLUTIVO

Las mutaciones crean variación.
Los individuos con mutaciones desfavorables se seleccionan en contra.
...y se reproducen

Es un proceso estocástico que determina una variabilidad genética que otorga ventajas adaptativas a las células que lo sufren.

DEFINICIÓN... (Biología Celular)

G₁ PHASE
S PHASE (DNA replication)
G₂ PHASE
M PHASE
mitosis (nuclear division)
cytokinesis (cytoplasmic division)

Es un cambio en el comportamiento de la célula normal determinado por una alteración de sus mecanismos reguladores que determina su proliferación continua e incontrolada.

DEFINICIÓN... (Clínica Médica)

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. En general, tiende a llevar a la muerte a la persona afectada, si no se trata adecuadamente. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer, los más comunes son los de piel, pulmón, mama y colorrectal.

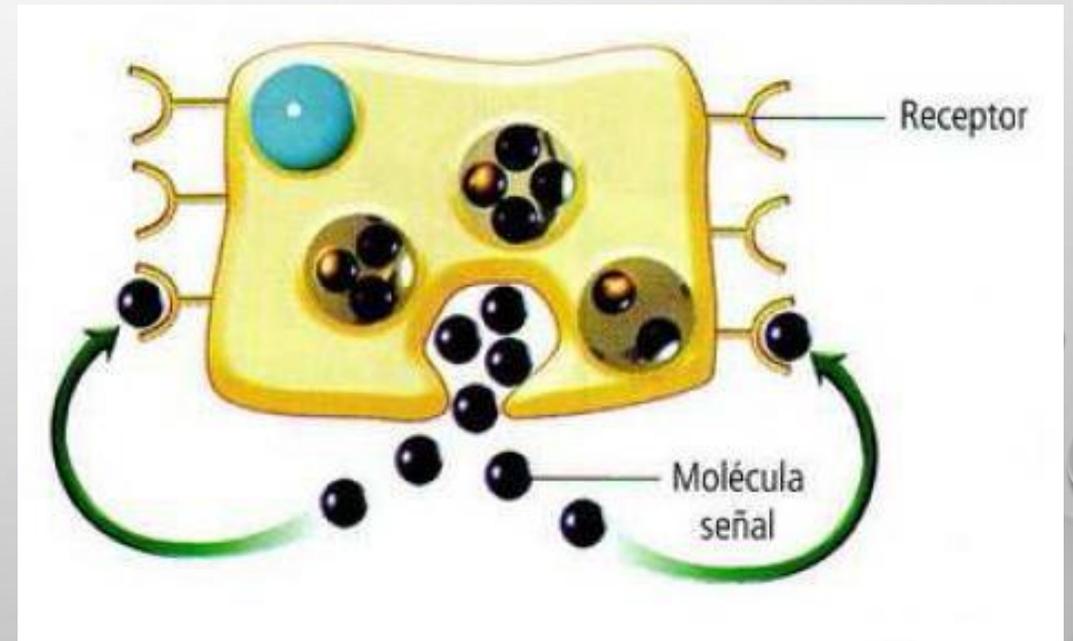
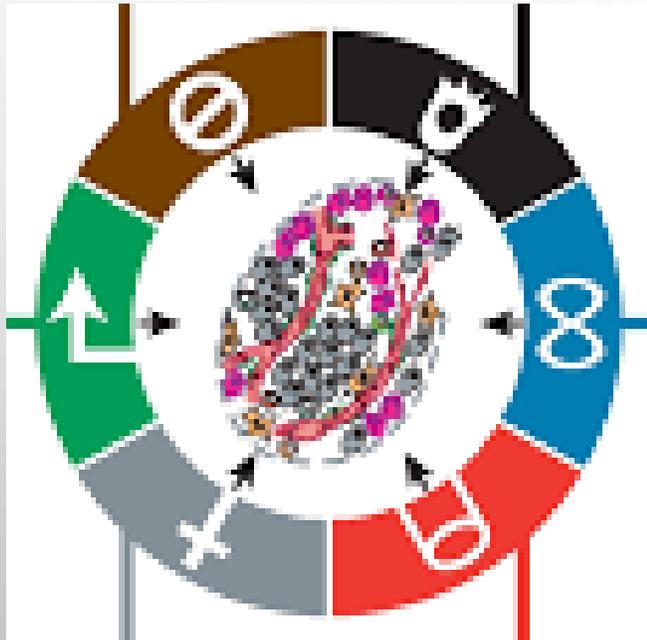


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

AUTOSUFICIENCIA PROLIFERATIVA:

...las células tumorales se independizan de estímulos externos para la proliferación y producen sus propios factores de crecimiento.

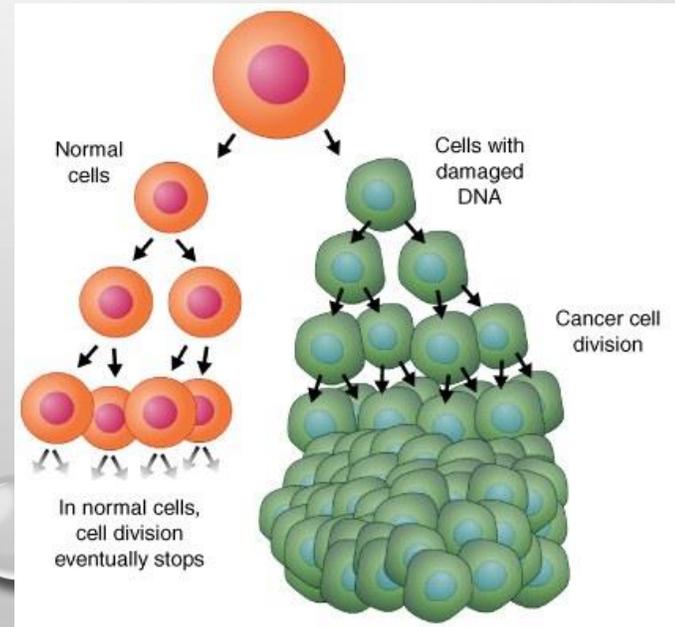
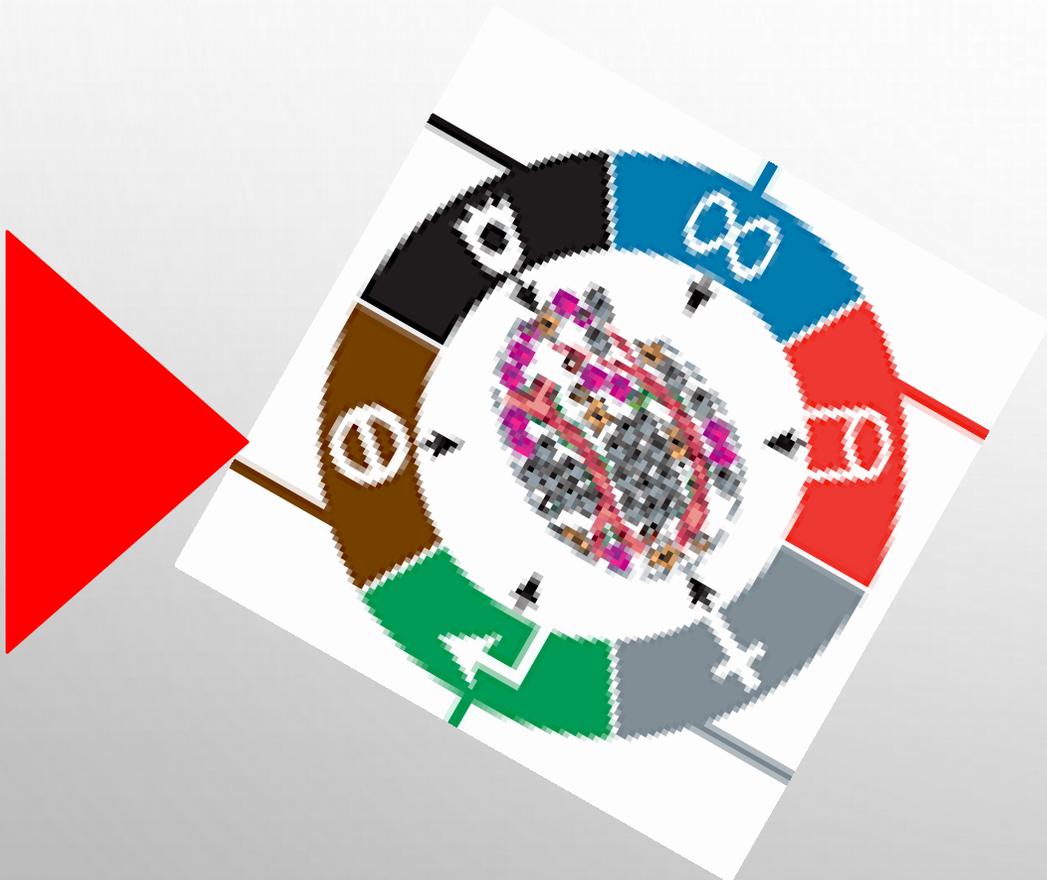


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

**INSENSIBILIDAD A SEÑALES
ANTI-MITÓTICAS:**

...aparece un cambio en el comportamiento de la célula normal determinado por una alteración de sus mecanismos reguladores que determina su proliferación continua e incontrolada.

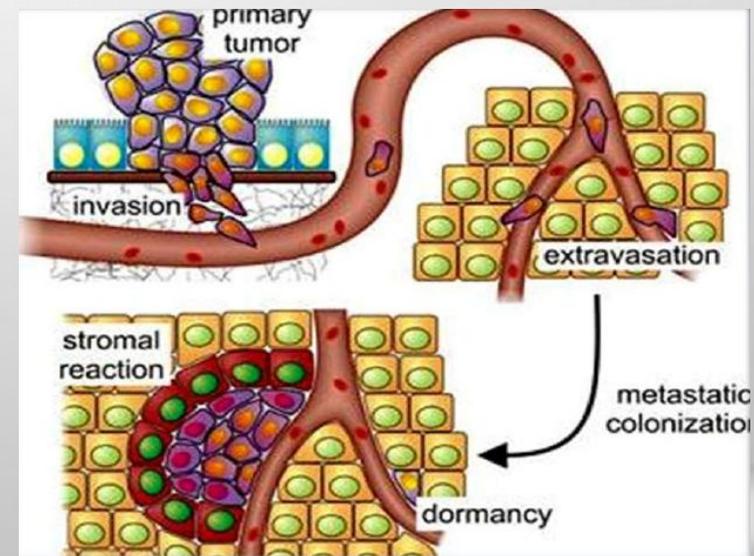
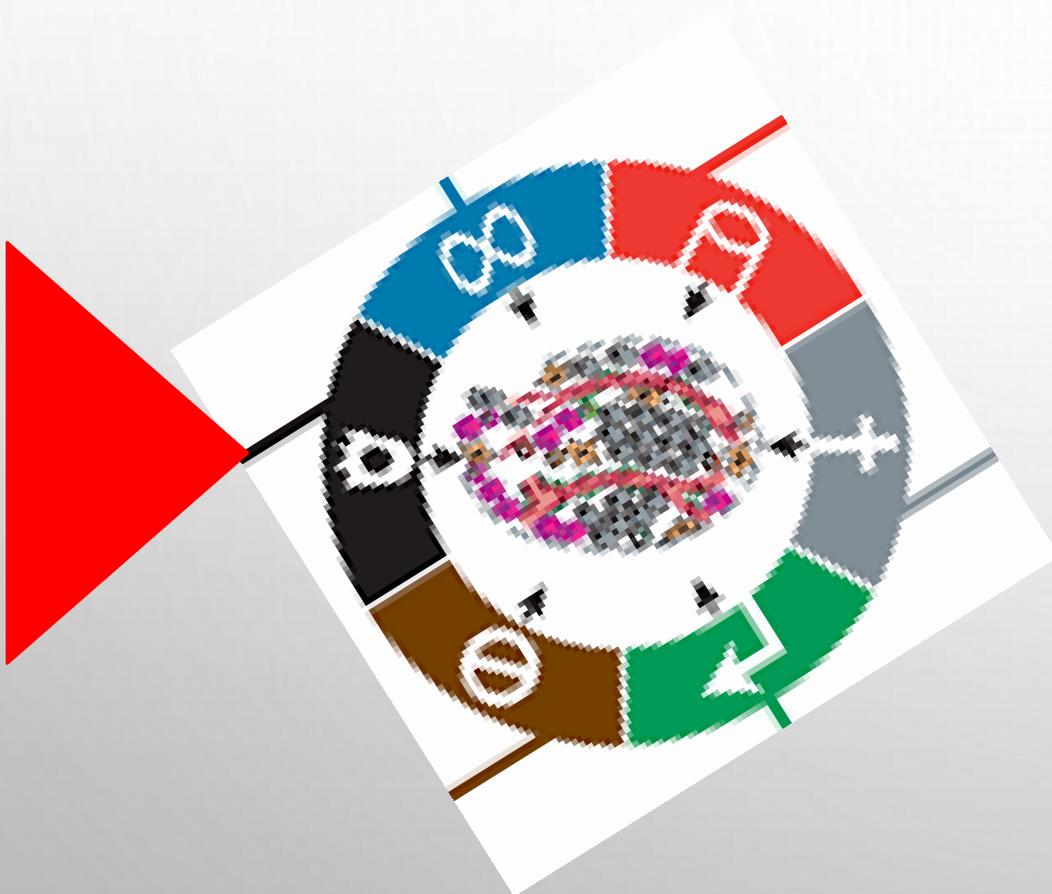


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

CAPACIDAD PARA INVADIR Y METASTATIZAR:

Es la capacidad que adquiere la célula tumoral de abandonar su tejido de origen, ingresar al torrente circulatorio y alcanzar un tejido distante para retomar el ciclo celular y proliferar.

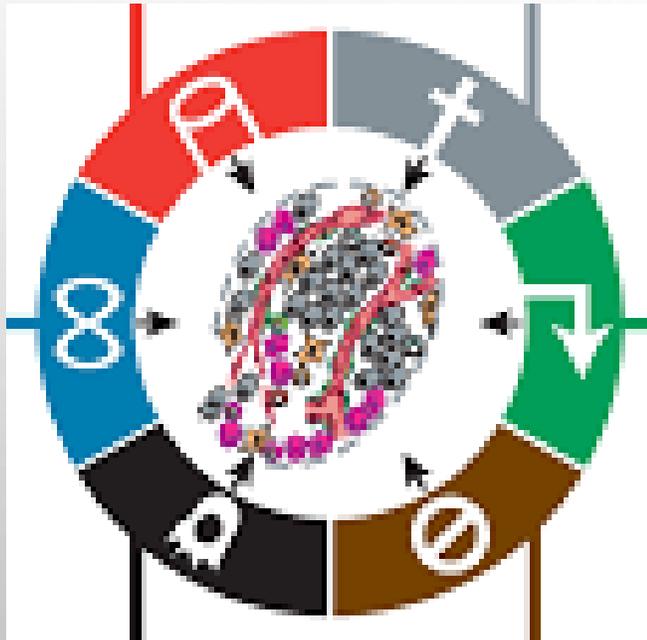


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO:

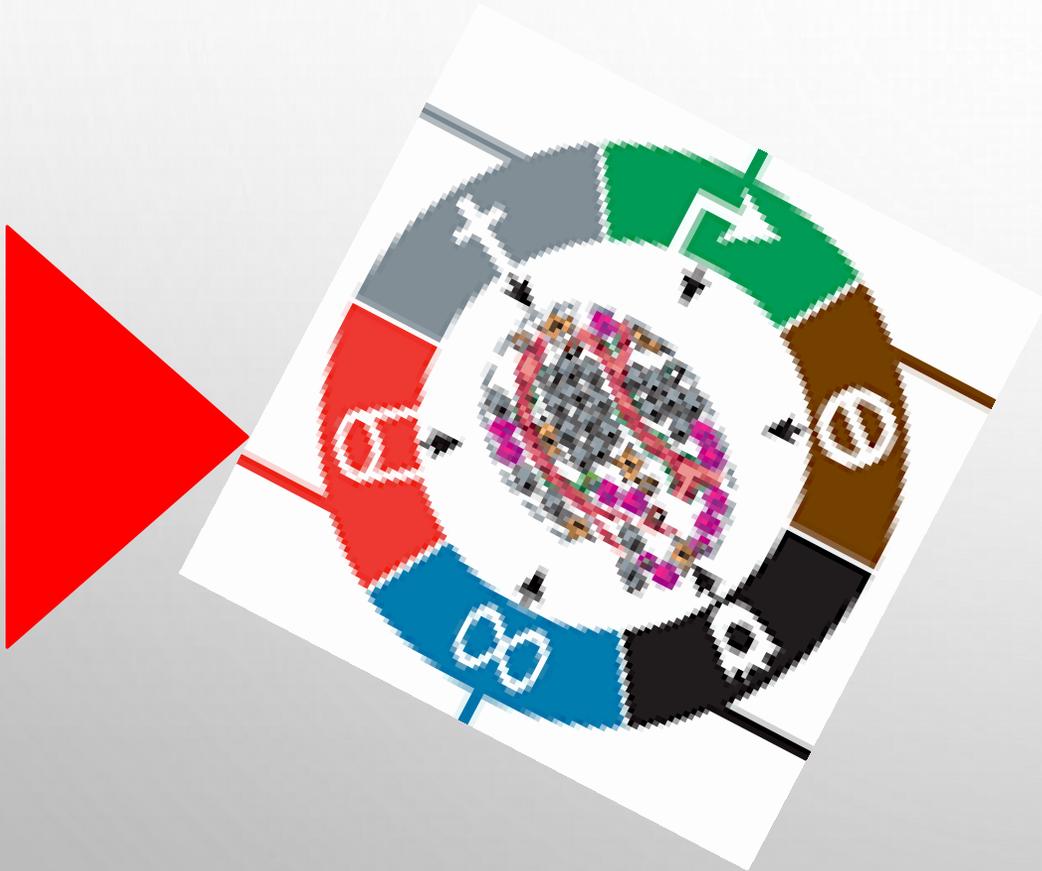
Las células tumorales adquieren la propiedad de ser inmortales. Entre otros mecanismos, el más sencillo de comprender se relaciona a la inhibición del acortamiento de los telómeros.



BUSCAR INFO SOBRE:
La inmortal de Henrietta Lacks

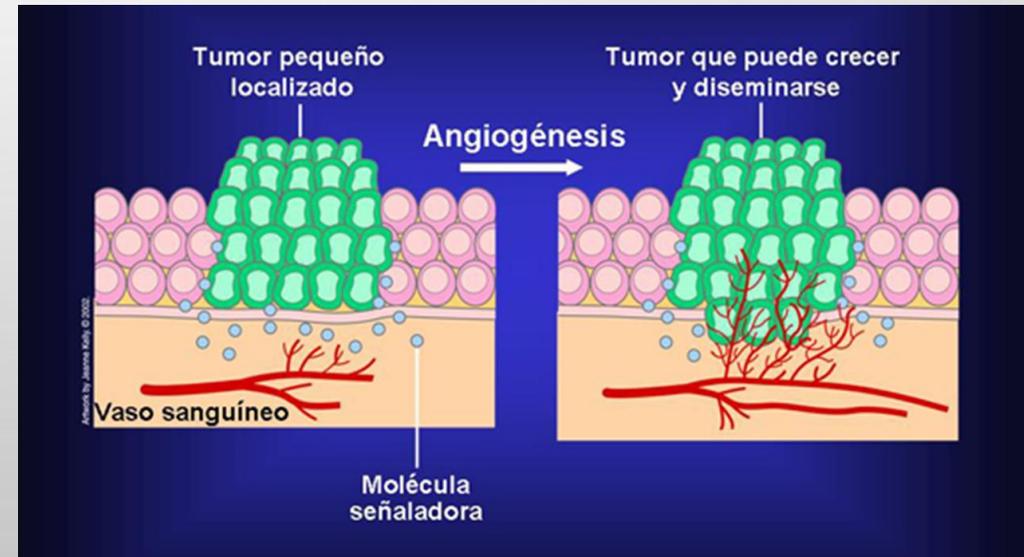
PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:



ANGIOGÉNESIS:

Las células tumorales adquieren la capacidad de sintetizar y secretar moléculas promotoras del crecimiento vascular y la formación de nuevos vasos sanguíneos para la obtención de nutrientes y oxígeno.

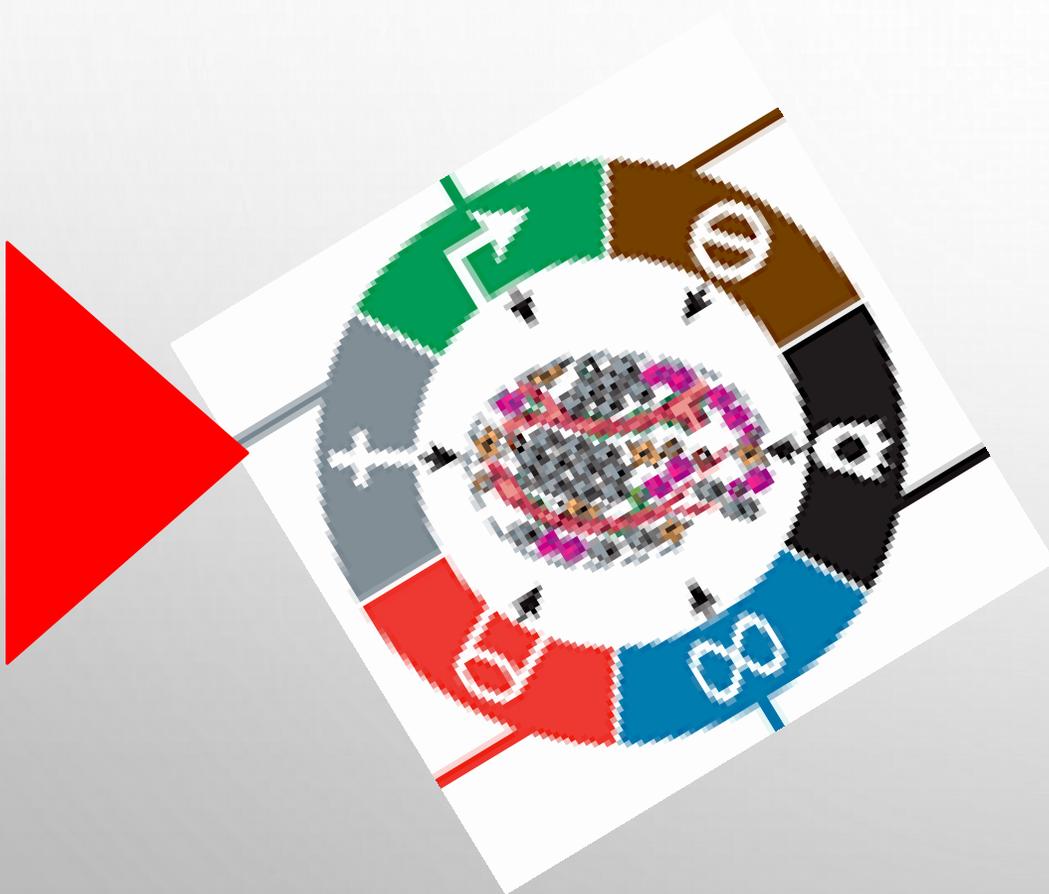


PARTE 1: El cáncer como modelo de aplicación de la toxicología.

CARACTERÍSTICAS:

RESISTENCIA A LA MUERTE CELULAR:

La célula tumoral adquiere mecanismos por los cuales resultan más resistentes a los estímulos que desencadenan la muerte celular.



CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES: Existen muchas formas de clasificación en función de las distintas disciplinas, especialidades médicas y órganos de origen. A nuestros fines utilizaremos la clasificación determinada por el **comportamiento biológico**:



Características	Tumores Benignos	Tumores Malignos
Características celulares	Parecidas al tejido Normal	Poco parecidas a las normales. Anaplasia y pleomorfismo.
Proliferación	Crece por expansión. Está encapsulado. No infiltra tejidos.	Infiltra y destruye tejidos
Crecimiento	Generalmente lento	Comúnmente rápido. Depende del nivel de anaplasia
Metástasis	No presenta	Metástasis por vía linfática y sanguínea
Recurrencia	Una vez extirpados no reaparecen.	Tienden a reaparecer

¿Y...

...¿QUÉ RELACIÓN TIENE
ESTO CON TOXICOLOGÍA?

PARTE 2: Carcinogénesis química.

DEFINICIÓN: ES LA TRANSFORMACIÓN DE UNA CÉLULA NORMAL EN UNA CÉLULA TUMORAL COMO CONSECUENCIA DE LA EXPOSICIÓN A UN COMPUESTO QUÍMICO.



PARA TENER EN CUENTA:

- Se considera la causa más común de la enfermedad.
- Es muy importante la relación con el cáncer que tienen el alcohol y el tabaco.
- El 90 % de los tumores se dan en los órganos de contactos con tóxicos.
- Aumentan su incidencia con la edad (aumento de la exposición).
- LA enfermedad tiene características que dependen de la región geográfica.

PERSPECTIVA HISTÓRICA: primeros pasos



EXPERIMENTAL STUDY OF THE PATHOGENESIS OF
CARCINOMA¹

KATSUSABURO YAMAGIWA AND KOICHI ICHIKAWA

*From the Pathological Institute of the Medical College of the Imperial University,
Tokyo, Japan*

Received for publication, May 24, 1917



1775

Descripción de la relación entre el cáncer de escroto y el hollín

1846

La difusión de facilidades técnicas permite la acumulación de evidencia científica.

1917

Se publica el primer trabajo científico con una demostración experimental de carcinogénesis.

1940

Caracterización experimental de los procesos carcinogénicos de iniciación y promoción.

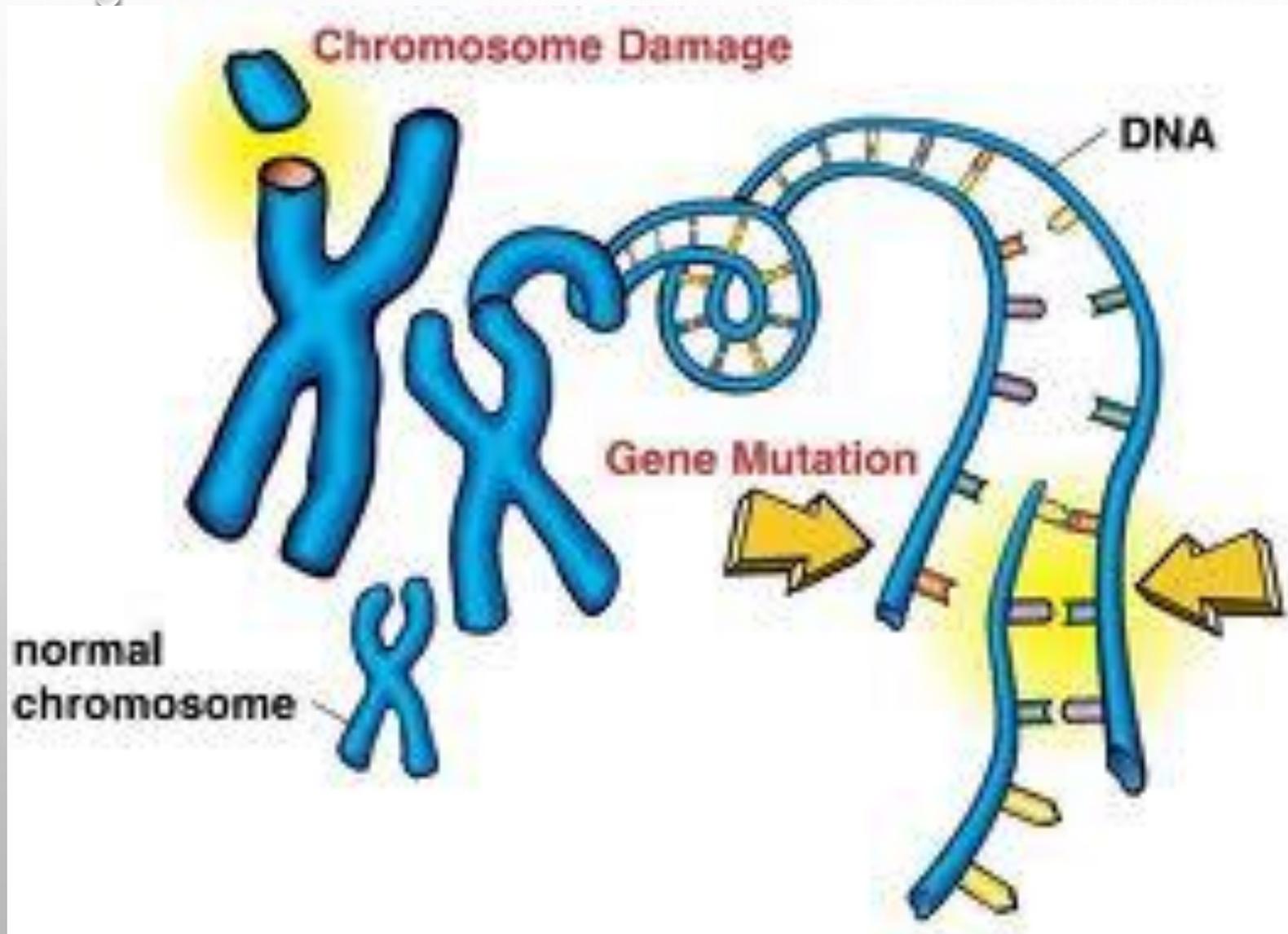
DEFINICIÓN: CARCINÓGENO es una estructura química que tiene la capacidad de causar cáncer.



PARA TENER EN CUENTA:

- Para desarrollar un tumor deben **CONCURRENTE** SIMULTÁNEAMENTE varios factores.
- **INFLUYEN:** hábitos de vida, ambiente laboral, región geográfica, etc.
- **EXPERIMENTALMENTE**, se considera carcinogénico a un compuesto que aumenta significativamente el desarrollo de tumores respecto a un grupo control (no tratado).
- **CLASIFICACIÓN** de los carcinógenos de acuerdo a la evidencia disponible en: suficiente, limitada o inadecuada.

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:



DIRECTO:

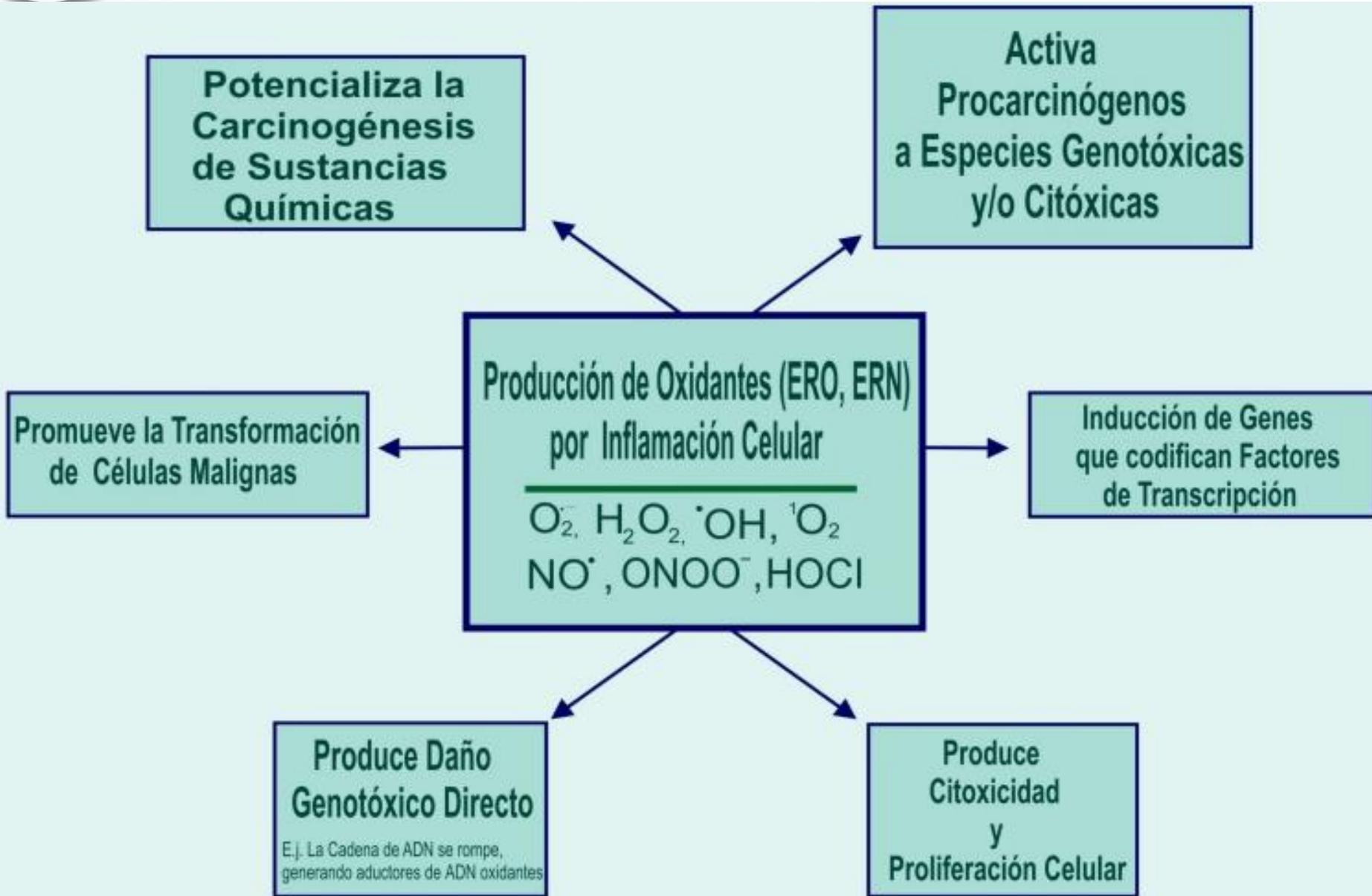
El compuesto A es el responsable de la acción carcinógena. Generalmente es por efectos genotóxicos y mutagénicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:

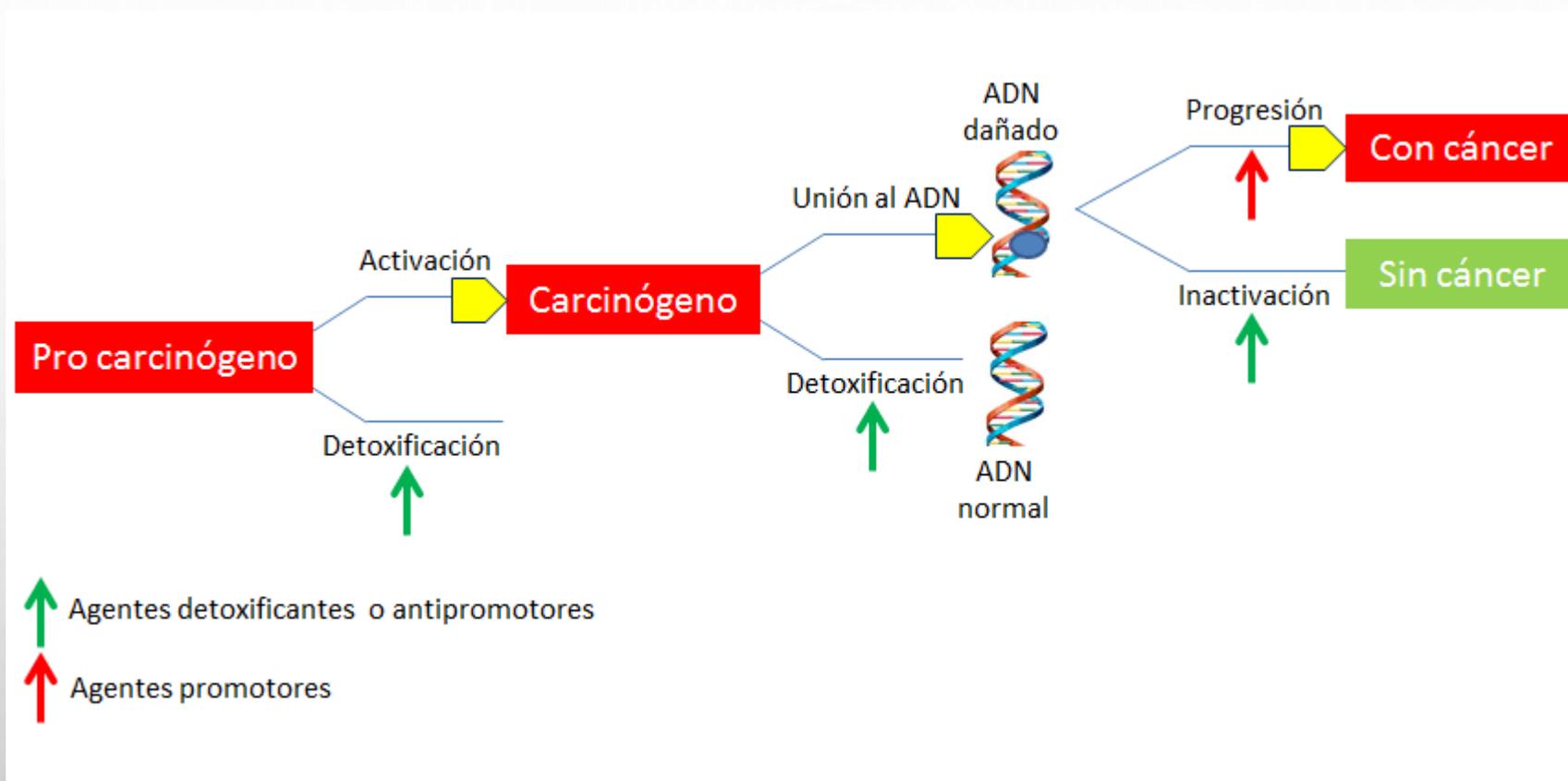


INDIRECTO:

El compuesto A determina el aumento de radicales libres, la oxigenación de ácidos grasos, afectaciones enzimáticas, entre otros efectos, que son los que determinan el efecto carcinogénico.



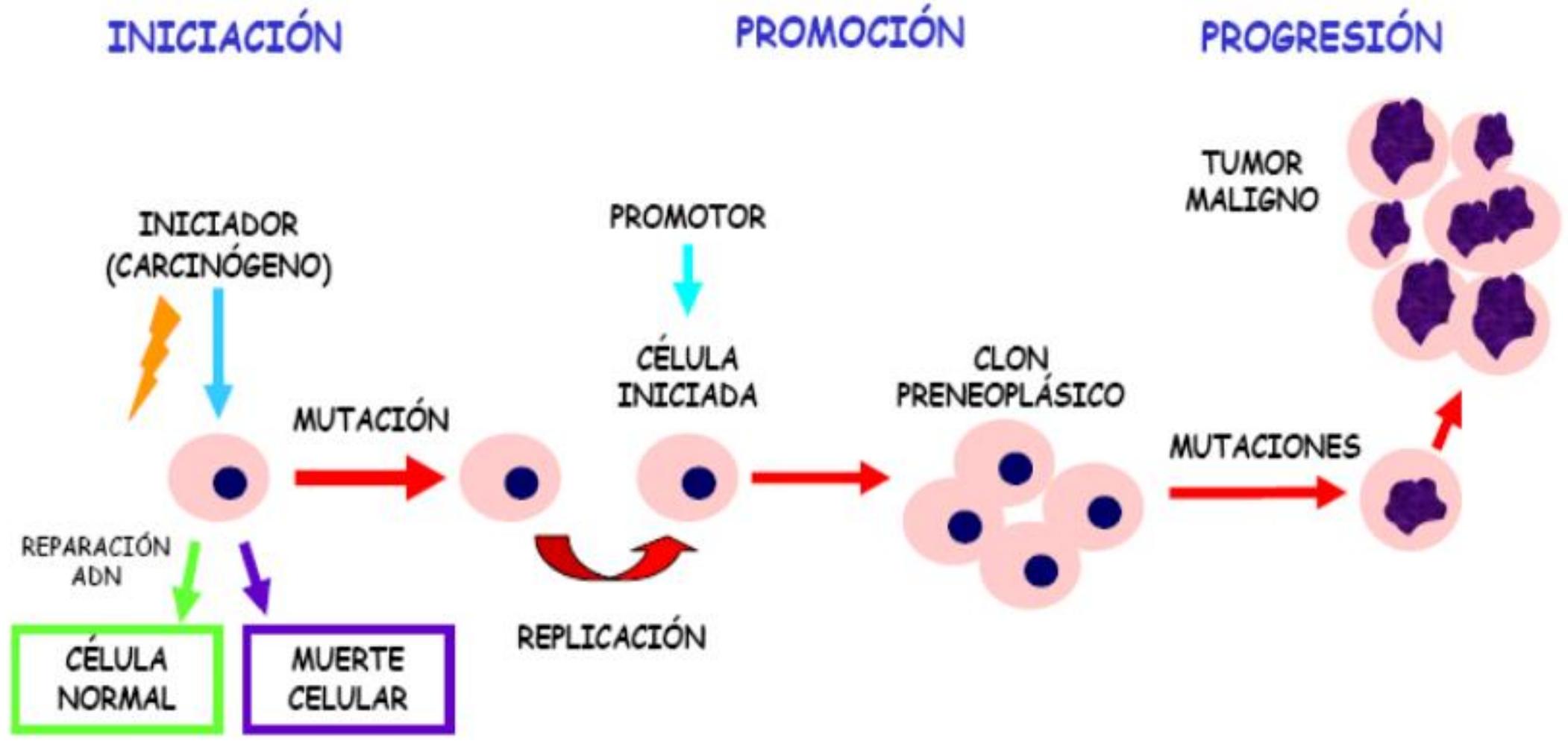
CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS:



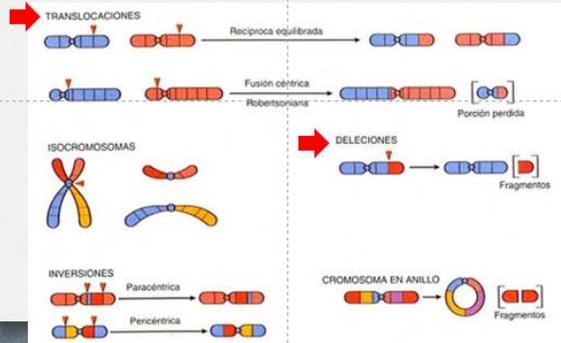
PROCARCINÓGENO:

El compuesto A es transformado a un compuesto B, que es el responsable de la acción carcinógena. Generalmente es por efectos genotóxicos y mutagénicos.

ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS

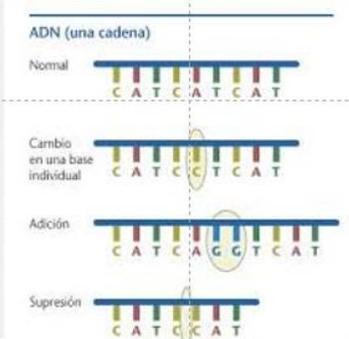


ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Daño cromosómico

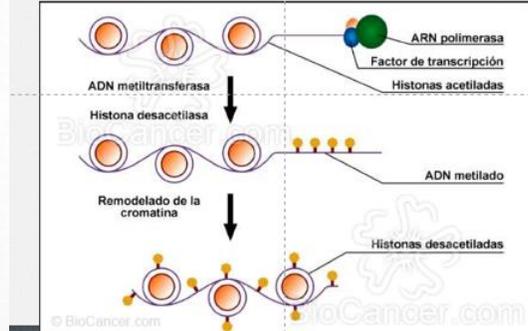


ETAPA DE INICIACIÓN:

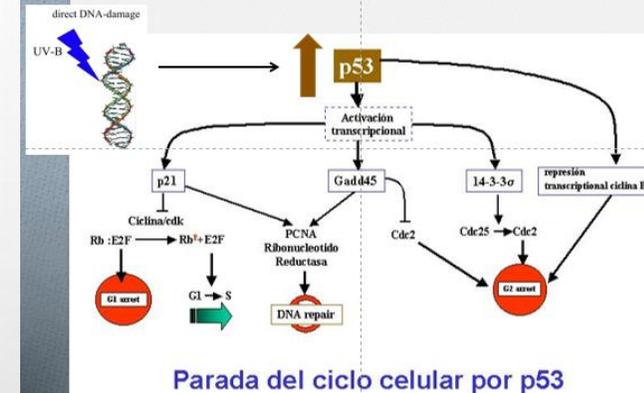
ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Mutaciones puntuales



ALTERACIONES DE LA INTEGRIDAD GENÓMICA: Alteraciones epigenéticas



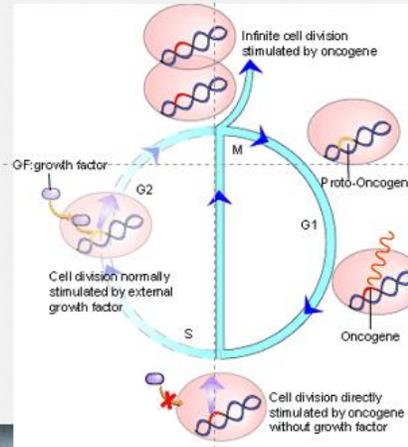
GENES SUPRESORES TUMORALES



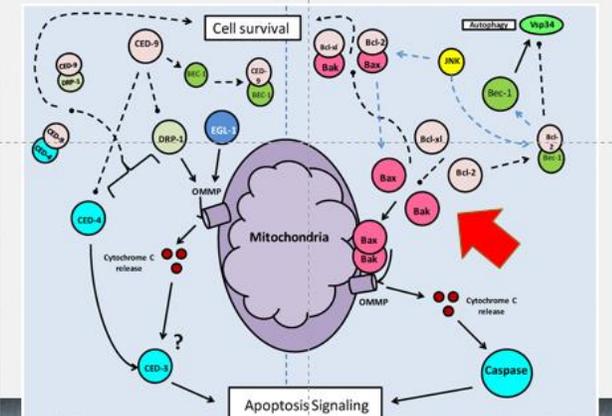
Parada del ciclo celular por p53

...es el resultado directo de la exposición al químico. En general es un proceso rápido, irreversible y poco frecuente que requiere de la proliferación celular para amplificar su efecto. Los mecanismos moleculares involucrados representan el objeto de innumerables investigaciones.

PROTOONCOGENES Y ONCOGENES



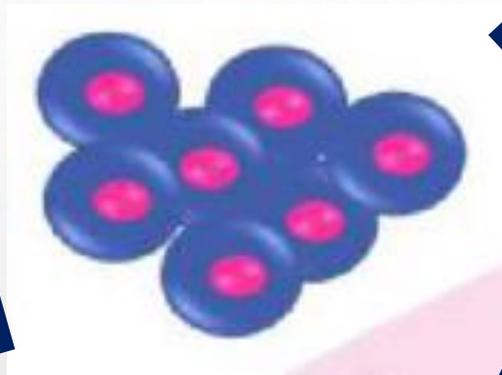
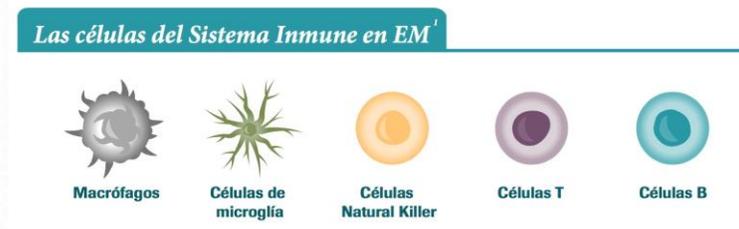
ALTERACIÓN EN LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE APOPTOSIS...



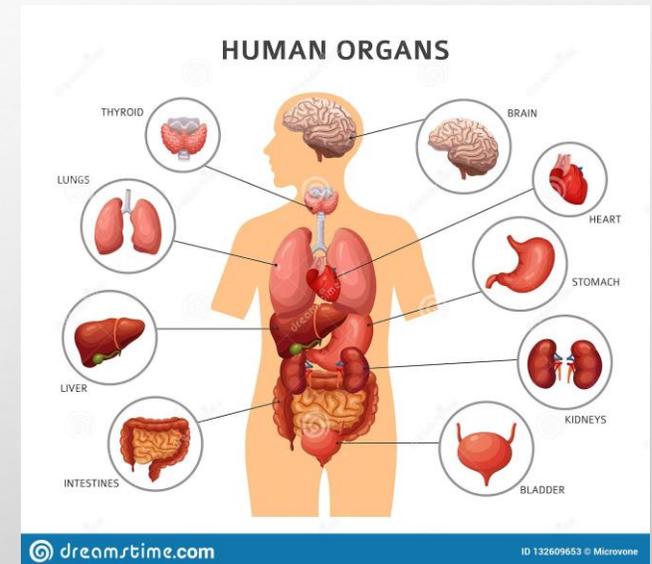
ETAPA DE PROMOCIÓN:



HUESPED



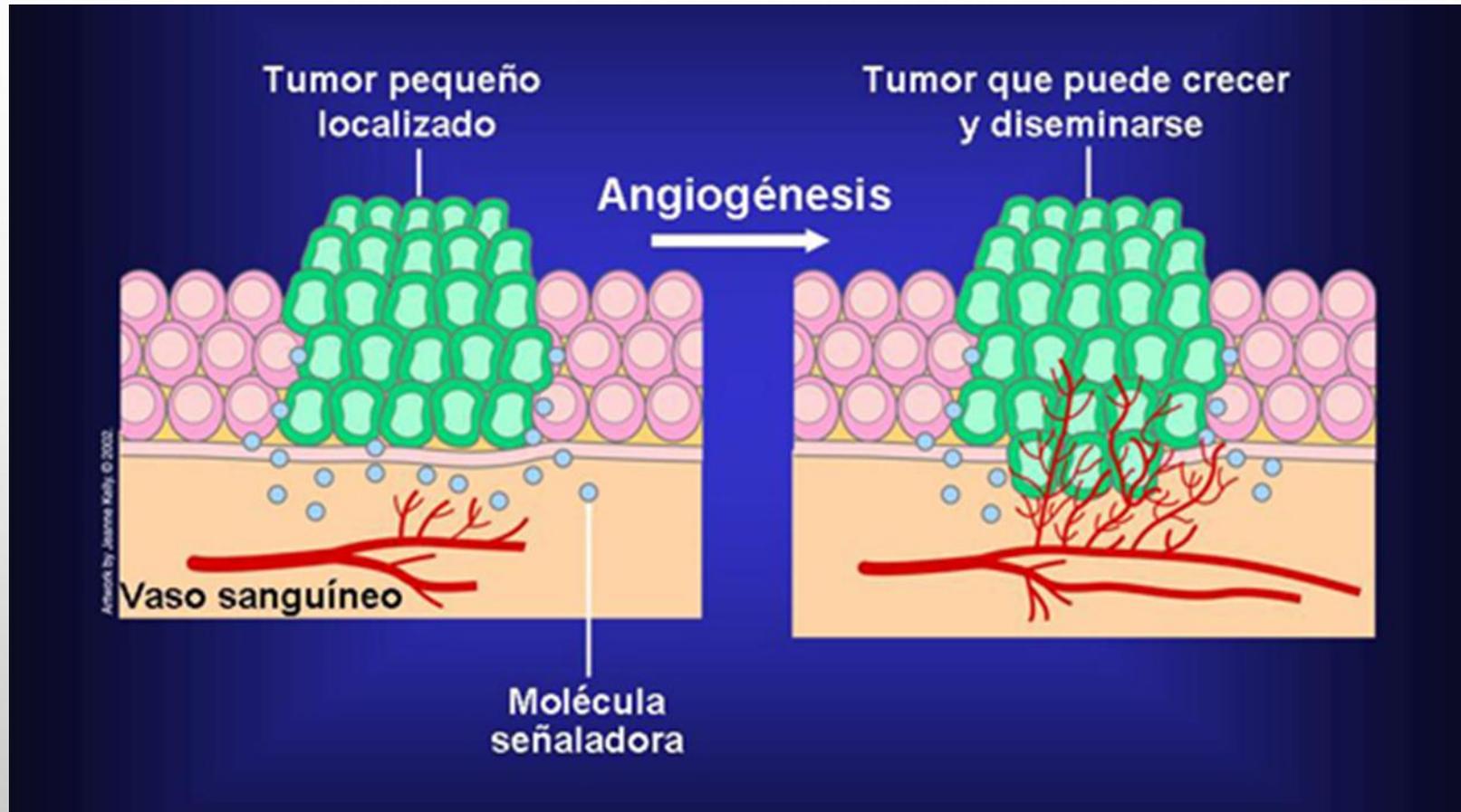
RESPUESTA INMUNITARIA



ÓRGANOS

...es el proceso por el cual la “célula iniciada” se convierte en una población de células precancerosas. Es un fenómeno lento, que puede ser reversible y que tiene alta dependencia del huésped (órgano de asentamiento, estado inmunitario, edad, enfermedades asociadas, etc, etc, etc...

ETAPA DE PROGRESIÓN:



...es el período de transformación completo, donde las células tumorales adquieren todas sus características de malignidad.

TIPOS DE CARCINÓGENOS



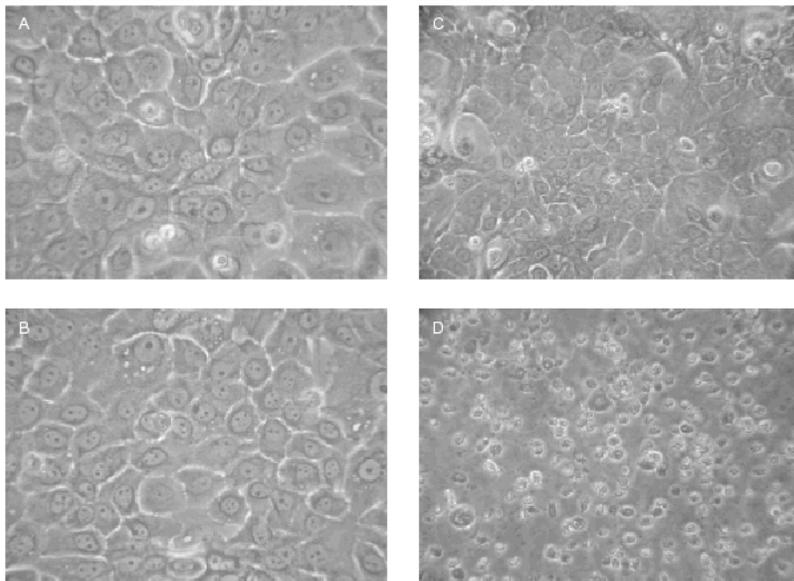
Agentes INICIADORES	... únicamente dan origen al proceso de iniciación.	Ejemplos: Metil/etil-nitrosourea, uretano.
Agentes PROMOTORES	...causan expansión clonal a partir de la célula mutada inicial.	Ejemplos: Fenobarbital, sacarina.
Agentes COMPLETOS	...tienen propiedades de agentes iniciadores y promotores. Pueden generar por ellos mismos la transformación de una célula normal en un tumor.	Ejemplos: Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), aminas aromáticas, nitrosaminas..

Carcinógenos genotóxicos:	Carcinógenos no genotóxicos
<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente son agentes iniciadores que actúa induciendo daño en el ADN o los cromosomas. • Presentan correlación entre estructura y actividad. • Son mutagénicos y activos a todas las dosis. • No tienen limitaciones de órgano ni especie. 	<ul style="list-style-type: none"> • No reaccionan con el ADN: citotóxicos, inflamatorios, hormonales. • No presentan correlación entre estructura y actividad. • Tienen un efecto unbral respecto a la dosis. • Tienen limitaciones de órgano y especie.
<p>Orgánicos: Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), aminas aromáticas, agentes alquilantes, nitrosaminas, micotoxinas.</p> <p>Inorgánicos: Cadmio, cromo, arsénico.</p>	<p>Ejemplos: TCDD, fenobarbital DDT, plaguicidas organoclorados, sacarina, BHT, BHA.</p>

EVALUACIÓN DE LA CARCINOGENICIDAD



In vitro
trasformación celular



ANTES

DESPUÉS

In vivo
inducción animal



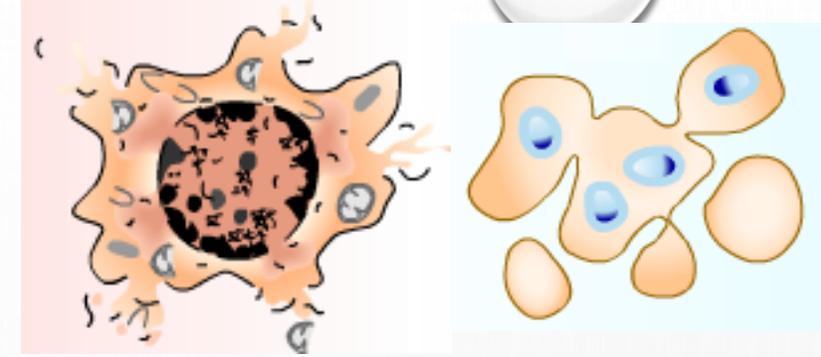
Estudios
epidemiológicos



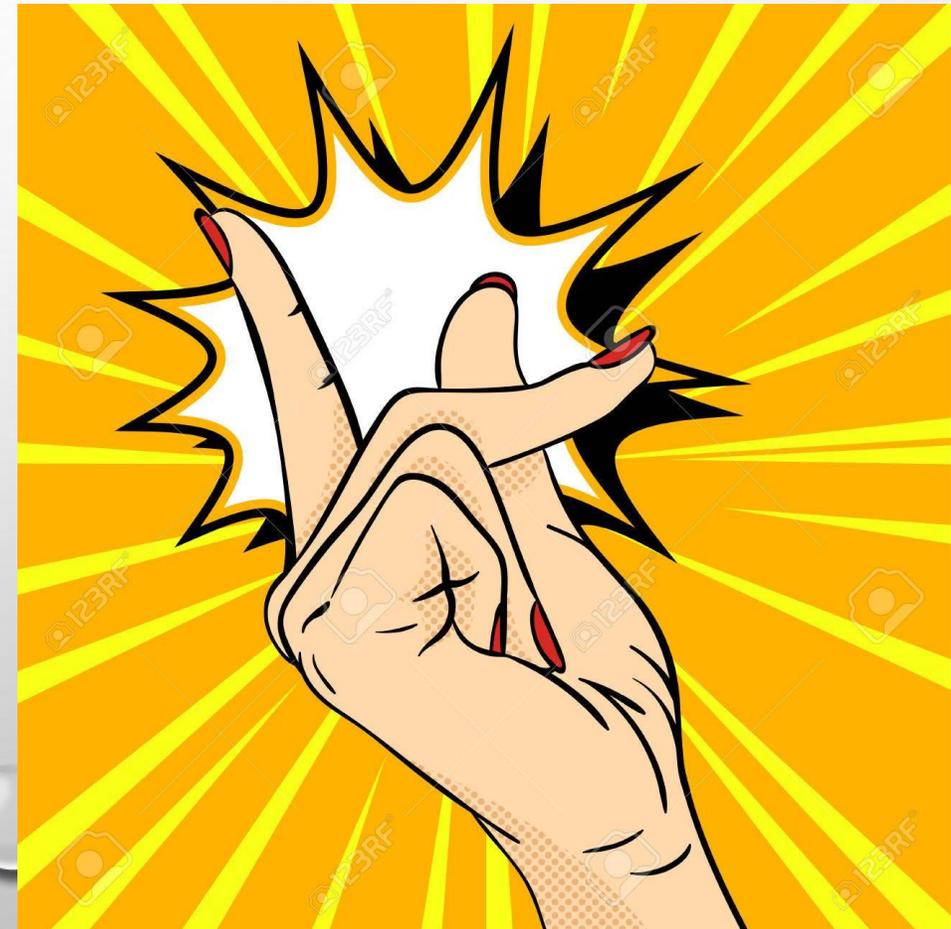
¿Y...

...¿QUÉ RELACIÓN TIENE
ESTO CON TOXICOLOGÍA?

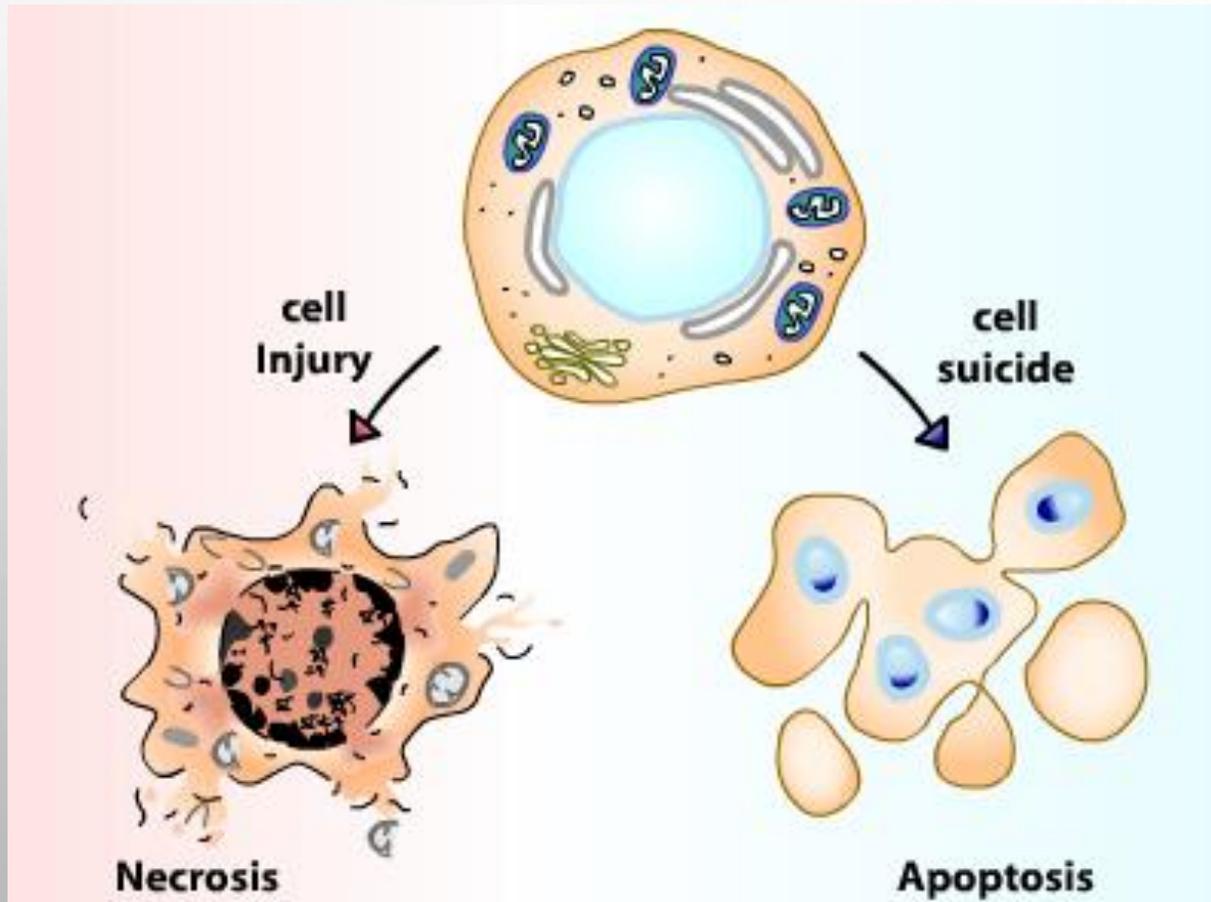
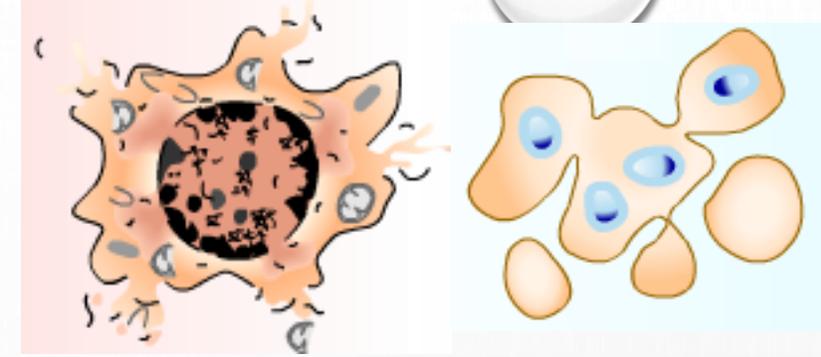
RAZONES PARA ESTUDIAR LOS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR EN TOXICOLOGÍA...



1. Los mecanismos de muerte celular deben estudiarse entre los efectos biológicos determinados por los xenobióticos.
2. En el contexto del cáncer, y la carcinogénesis química, la inducción de mutaciones que permitan evitar los mecanismos de muerte celular es una ventaja adaptativa de la célula tumoral.
3. Cuando los xenobióticos estudiados son los quimioterápicos, la inducción de muerte celular es un efecto deseado.
4. Permanentemente se describen científicamente nuevos mecanismos.



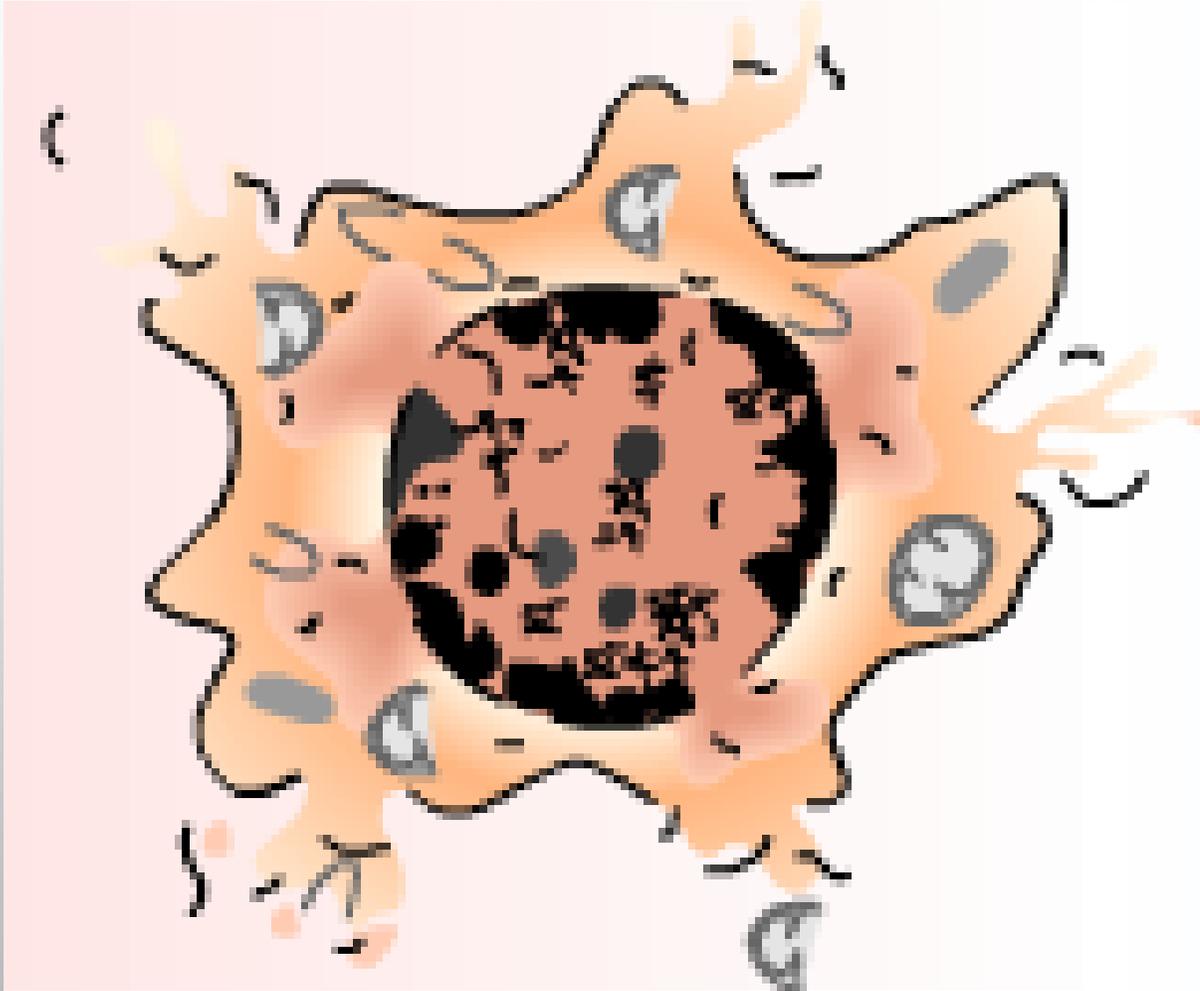
PARTE 3: Mecanismos de toxicidad: muerte celular.



Podemos **definir** la muerte celular como un proceso fundamental de la homeostasis de un organismo. Es **consecuencia** de un estímulo nocivo que supera los mecanismos de defensa celular, pero también es consecuencia de procesos de remodelamiento y crecimiento tisular.

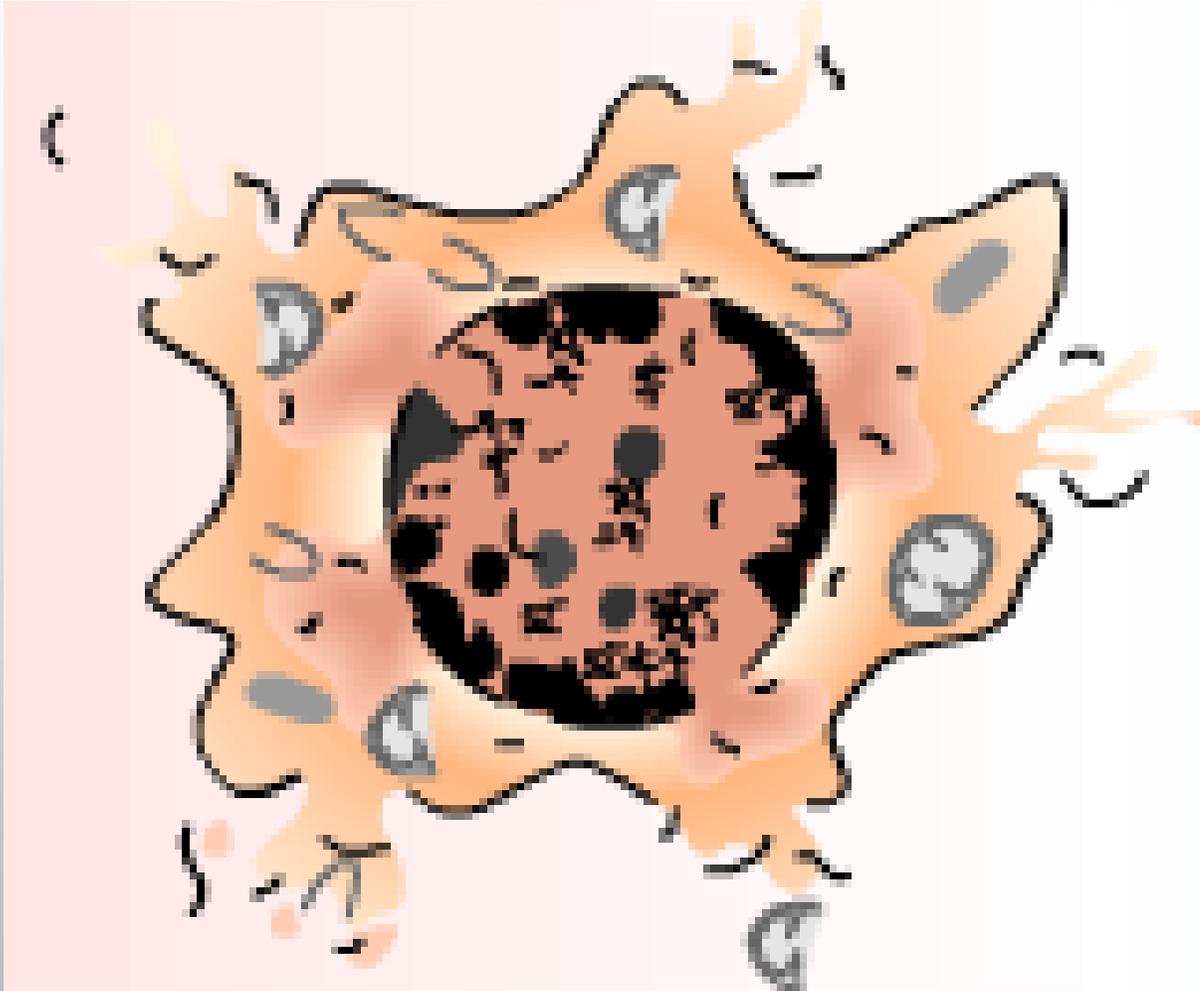
Su **estudio** representa un campo de estudio extenso, actual y en permanente expansión. A pesar de todo este desarrollo, a los fines de nuestro curso, nos enfocaremos especialmente en necrosis y apoptosis.

NECROSIS



DEFINICIÓN: se la ha definido tradicionalmente por la ruptura de la membrana citoplasmática con salida del material intracelular, lo que desencadena una reacción inflamatoria localizada.

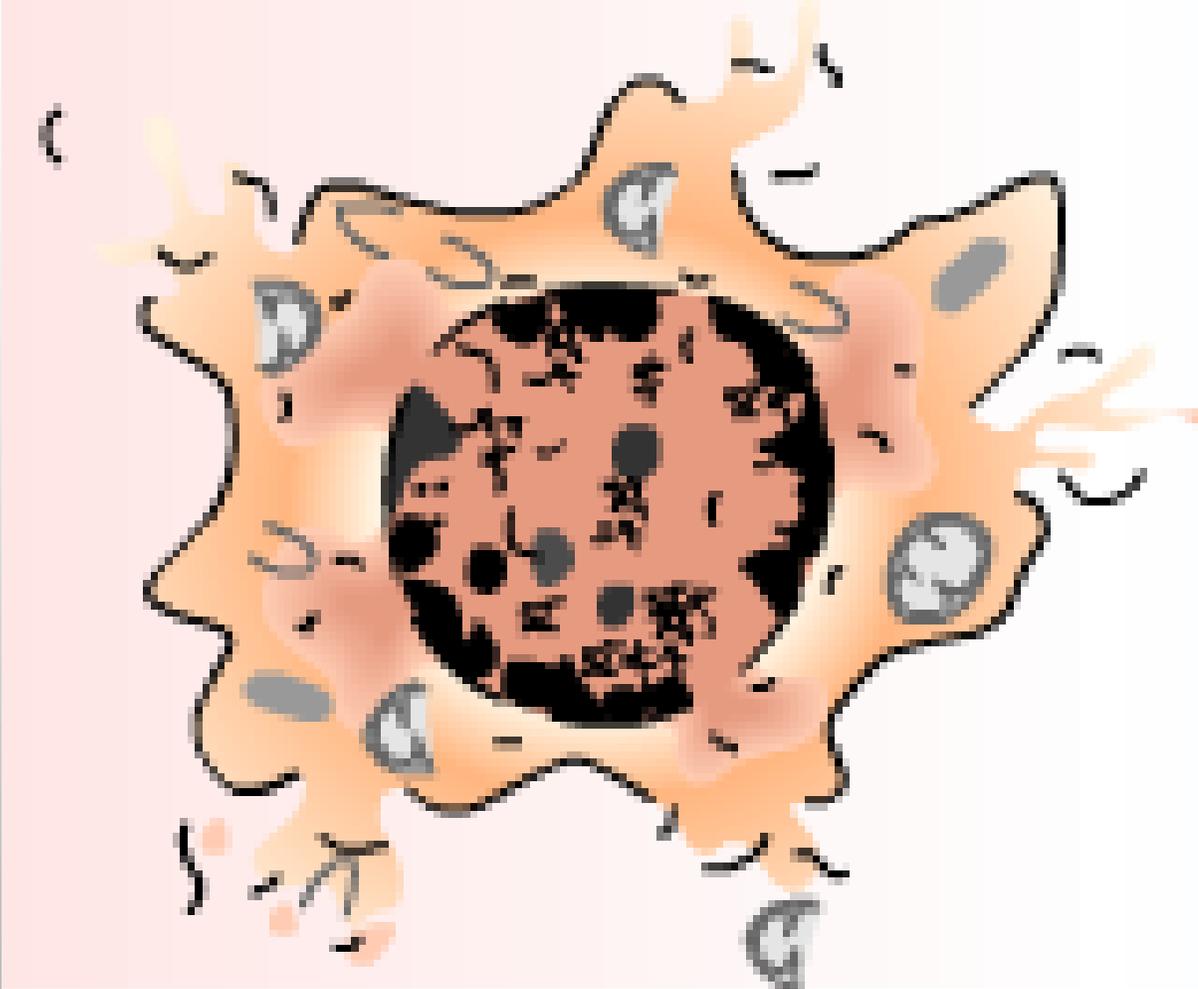
NECROSIS



MECANISMOS INVOLUCRADOS:

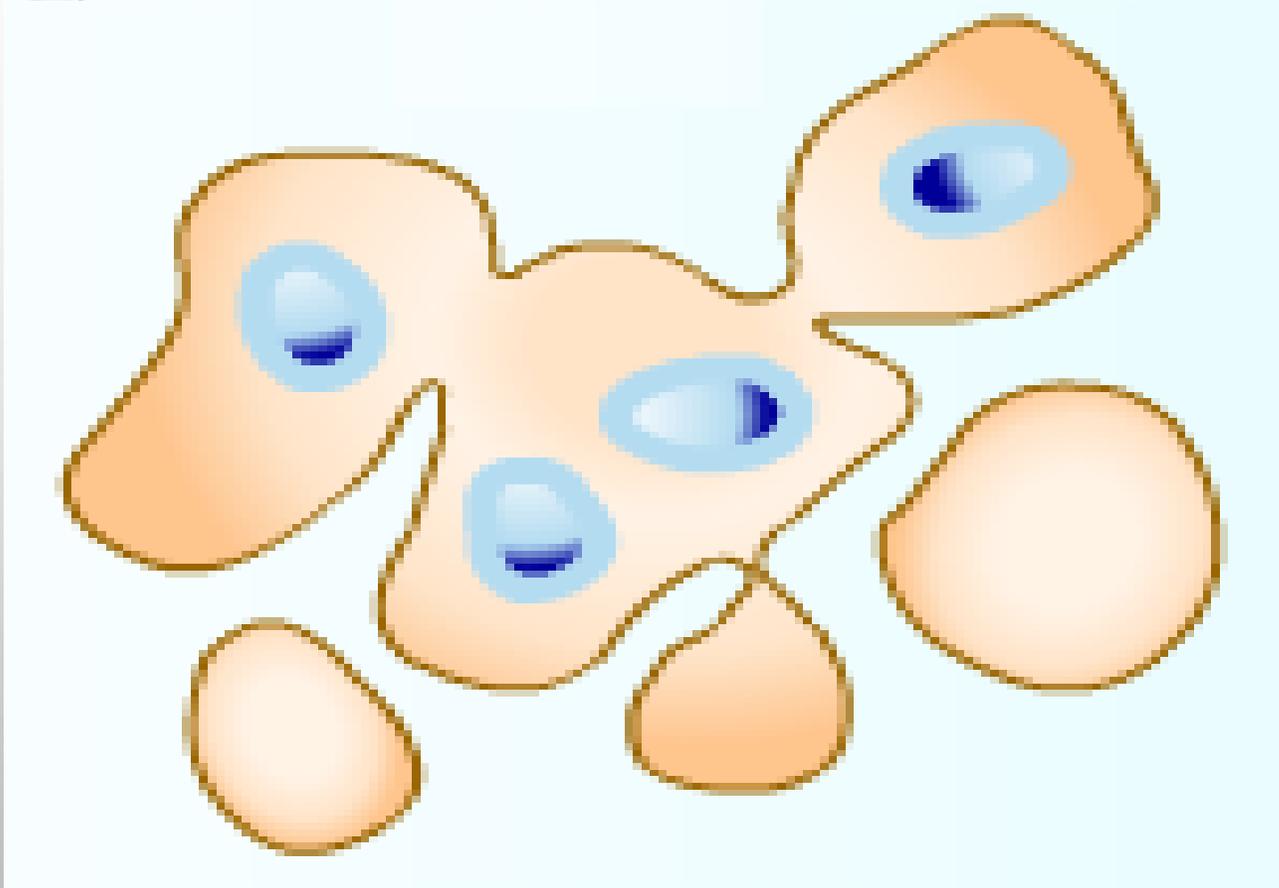
Es consecuencia de la desnaturalización de las proteínas intracelulares y la digestión enzimática de la célula con daños mortales. Estas células son incapaces de mantener la integridad de sus membranas liberando el contenido celular al medio, donde desencadenan la respuesta inflamatoria.

NECROSIS



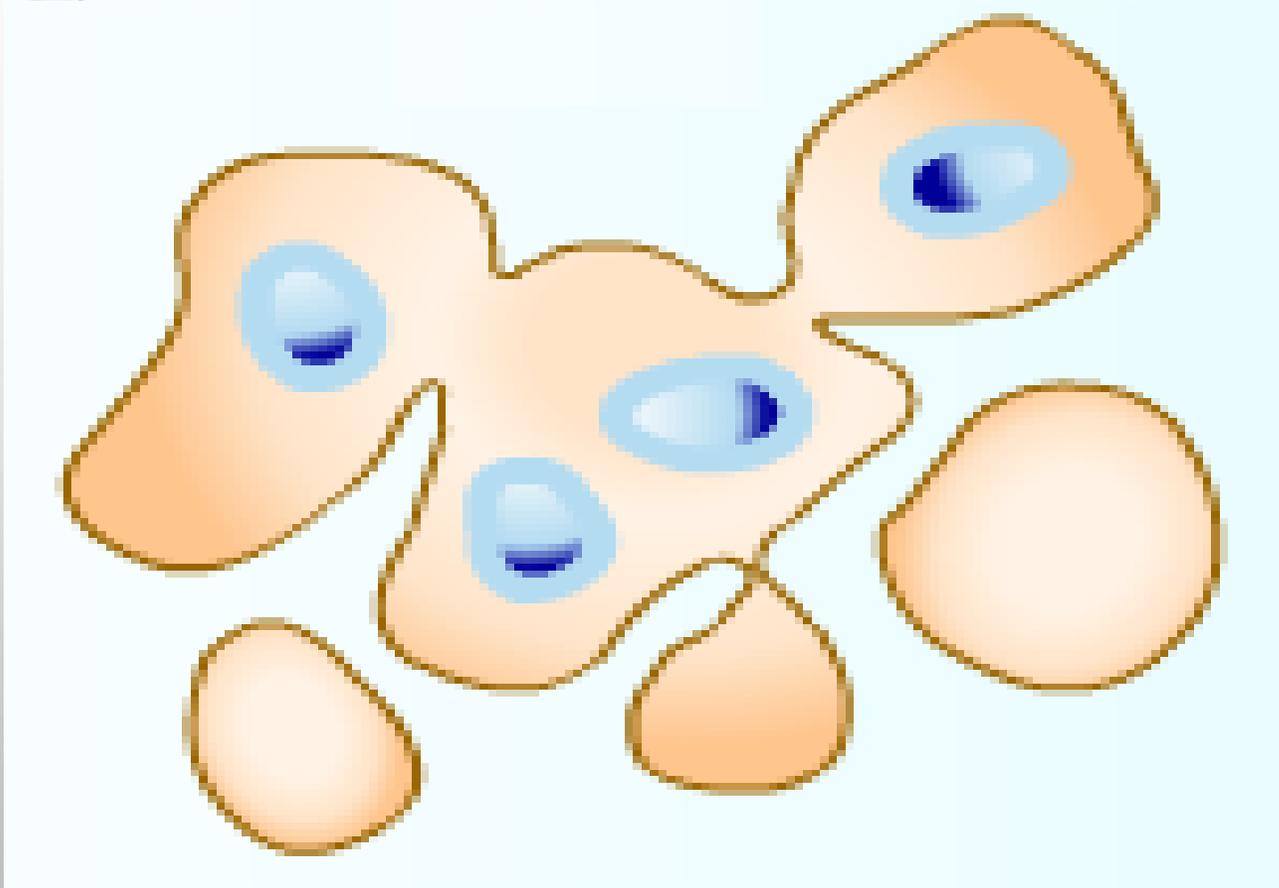
CAUSAS: Puede presentarse como consecuencia de varios estímulos, tales como: el aporte insuficiente de sangre al tejido o isquemia, un traumatismo, la exposición a la radiación ionizante, la acción de sustancias químicas o tóxicas, una infección, o el desarrollo de una enfermedad autoinmune o de otro tipo. Una vez que se ha producido y desarrollado, la necrosis es irreversible.

APOPTOSIS



DEFINICIÓN: comúnmente considerada como “muerte celular programada”, es la muerte celular que se acompaña de un balonamiento de la célula, con retracción de los pseudópodos, reducción del volumen celular (picnosis), condensación de la cromatina, fragmentación del núcleo (cariorexis), con escasa o nula modificación ultraestructural de los organelos citoplasmáticos, burbujas de membrana plasmática y mantención de la membrana plasmática hasta que el proceso haya finalizado.

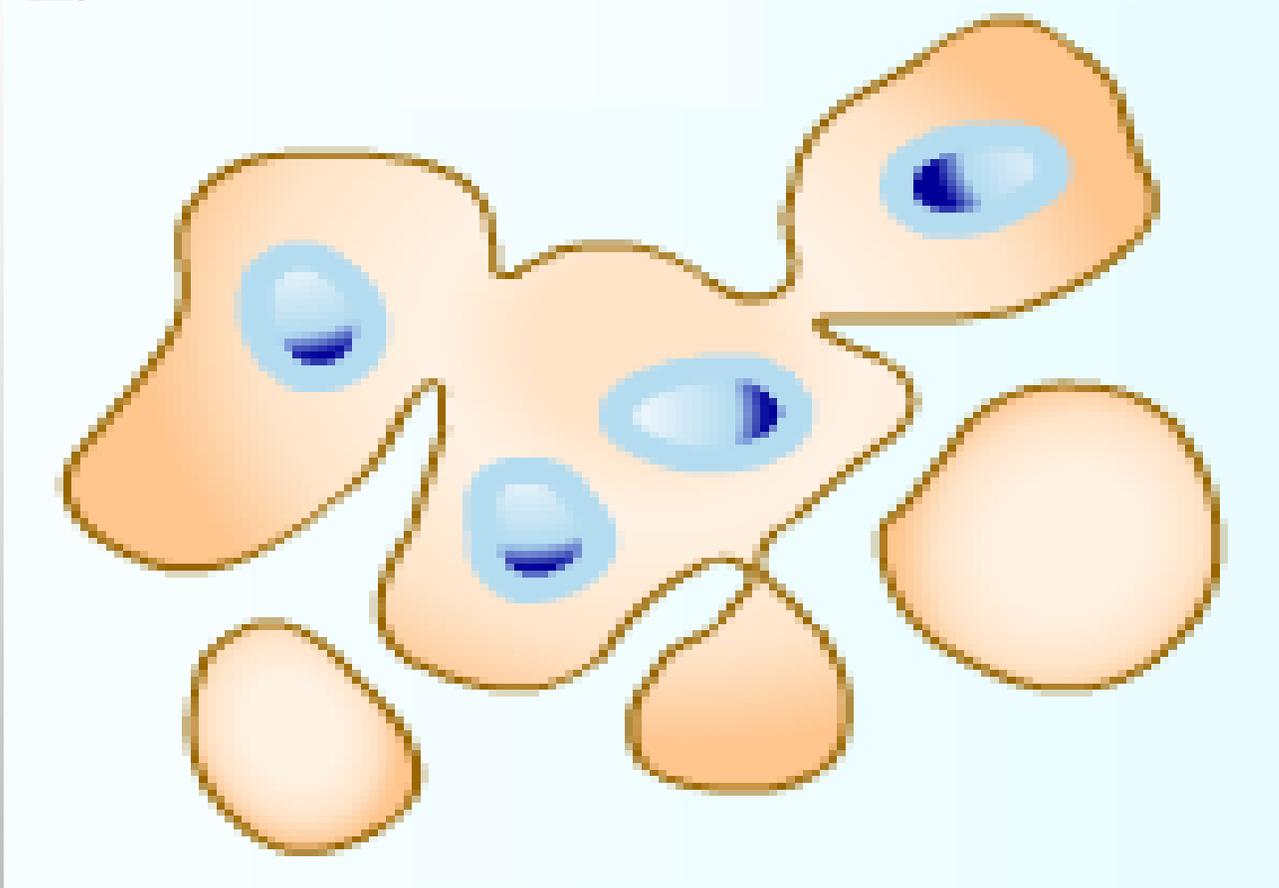
APOPTOSIS



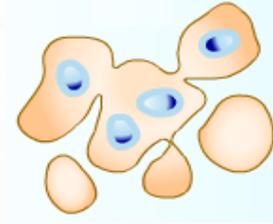
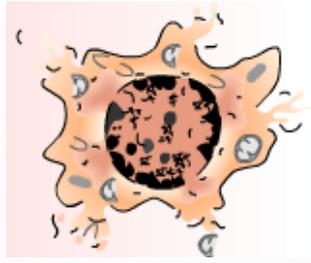
MECANISMOS INVOLUCRADOS:

El desencadenamiento y desarrollo de la apoptosis se asocia a las denominadas “cascadas de activación de las caspasas”. Las dos comúnmente descritas vías de iniciación son la vía intrínseca (o mitocondrial) y la vía extrínseca (o del receptor de muerte). Ambas vías finalmente llevan a una vía común o fase de ejecución de la apoptosis.

APOPTOSIS



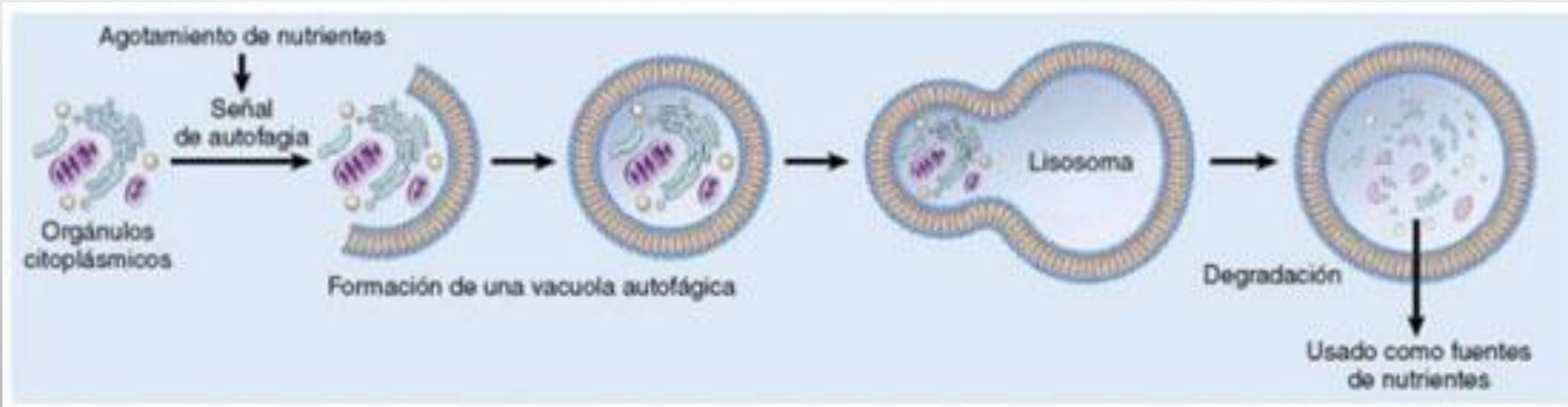
CAUSAS: La apoptosis puede ocurrir cuando una célula se halla dañada y no tiene posibilidades de ser reparada, o cuando ha sido infectada por un virus u otro agente intracelular. La "decisión" de iniciar la apoptosis puede provenir de la célula misma, del tejido circundante o de una reacción proveniente del sistema inmunológico.



Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño Nuclear	Aumentado (edema)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis – Cariorrhexis – Cariólisis	Fragmentado
Membrana Plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, Cambios en la orientación de los lípidos
Contenido Celular	Digestión Enzimática	Intacto – pueden liberarse cuerpos apoptóticos
Inflamación Adyacente	Frecuente	No
Papel fisiológico o Patológico	Invariablemente patológico (culminación de una lesión celular irreversible)	Con frecuencia fisiológico, patológico tras algunos tipos de lesión celular, ppalmente lesiones de ADN

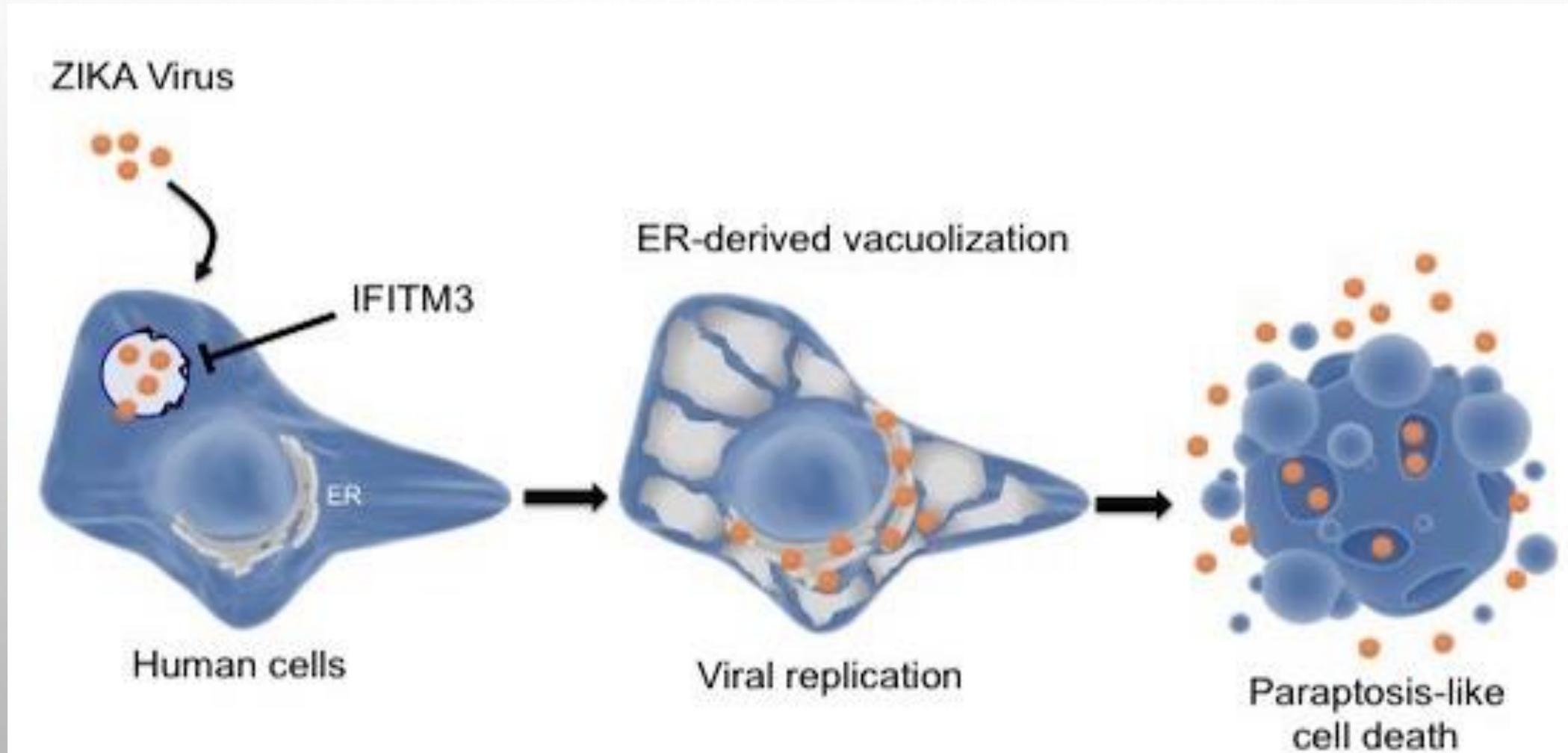
OTROS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR...

AUTOFAGIA



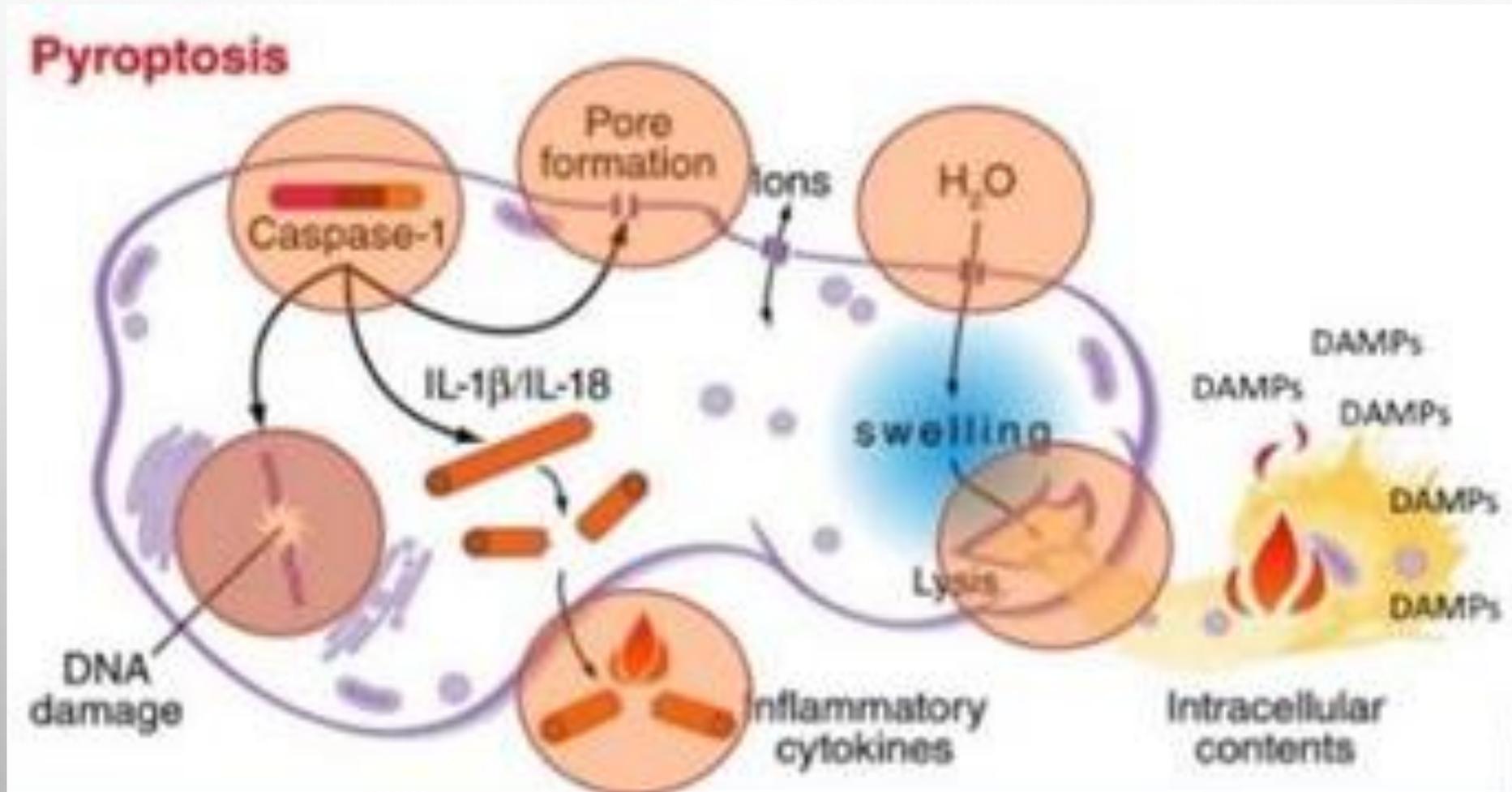
OTROS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR...

PARAPTOSIS



OTROS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR...

PIROPTOSIS



OTROS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR...

CATÁSTROFE MITÓTICA

