

### TEMA 1.3 CONCEPTO DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

El crecimiento o proliferación celular es el proceso por el que las células se dividen (las células somáticas mediante mitosis y las germinales mediante meiosis) y se reproducen, es el mecanismo de adaptación destinado a reemplazar células viejas o lesionadas y aportar otras nuevas.

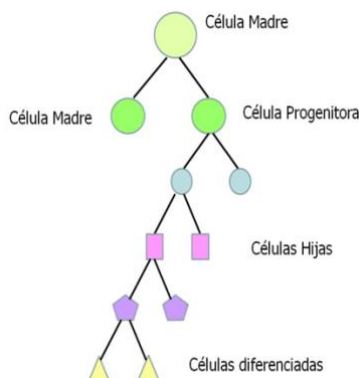
La diferenciación celular es el proceso de especialización mediante el cual las células nuevas adquieren la estructura y la función de las que reemplazan. Es un proceso muy regulado que depende de factores inhibidos es de crecimiento o inductores de apoptosis (p53), factores de crecimiento como las hormonas tiroideas o la GH, nutrientes y aporte de oxígeno. Los nutrientes y aporte de oxígeno son muy importantes ya que cuando un conjunto de células crece y aumenta su número incontroladamente depende críticamente de la llegada de nutrientes y oxígeno. Si aumenta el número de células de un tumor y no le llega más oxígeno ni nutrientes es posible que no pueda crecer. Una de las dianas terapéuticas para tratar el cáncer es intentar disminuir la cantidad de oxígeno y nutrientes que le llegan al tumor.

Cuando un conjunto de células neoplásicas aumenta, lo primero que hace es intentar producir vasos sanguíneos nuevos, a esto se le denomina angiogénesis, ya que necesitan que llegue más sangre con más nutrientes y más oxígeno. Otros tratamientos quimioterápicos inhiben la angiogénesis e intentan que a ese tumor no le llegue más irrigación sanguínea.

Las células indiferenciadas cuando se especializan se transforman en células que tienen una estructura y función diferentes y ya no pueden volver hacia atrás. Por eso una célula madre indiferenciada puede dar otras células diferenciadas que conforme se van diferenciando pueden transformarse en leucocitos, glóbulos rojos, neuronas, células de la glia...

Conforme avanza la diferenciación la célula pierde capacidad de mitosis y capacidad de volver hacia atrás. Este proceso está muy regulado y cuando se desregula hay un problema.

Cuanto más indiferenciada está una célula si se altera su desarrollo y se empieza a dividir anómalamente, es más peligroso porque tiene más capacidad de mitosis. Es más difícil tener cáncer de células miocárdicas que de células madre precursoras de células epiteliales del estómago ya que las células miocárdicas están muy diferenciadas y su alteración es más difícil y por lo tanto su división anómala también.



Las células madre se dividen con un potencial ilimitado de proliferación celular, lo que conduce a formar células progenitoras que retienen las características de la madre y células hijas que se diferencian de la célula progenitora. A medida que las células hijas se diferencian de la célula progenitora, estas adquieren un mayor grado de especialización y diferenciación pierden la capacidad de división.

**A MAYOR GRADO DE ESPECIALIZACIÓN, MAYOR PÉRDIDA DE CAPACIDAD DE MITOSIS.**

## NEOPLASIA

Neoplasia significa crecimiento nuevo, no es lo mismo que tumor, la neoplasia es un crecimiento anormal maligno que puede extenderse (metástasis) y un tumor es un aumento del tamaño de una zona u órgano que no tiene porque ser maligno (Ej. Puedo tener un bulto y que no sea una neoplasia). Un tumor es una tumefacción tisular que puede deberse a una inflamación o traumatismo.

Es un trastorno en el crecimiento y en la diferenciación celular provocando un aumento de tamaño anormal, desorganizado y autónomo celular, cuanto más alterado este el aspecto y el tamaño, peor es el pronóstico y más diferenciado está.

No está sujeto a las leyes de crecimiento celular normal por lo que sigue creciendo cuando desaparece le estímulo, una célula que tenga inhibida los mecanismos proapoptóticos, se puede estar dividiendo continuamente sin parar ya que no tiene la capacidad de que le den la orden para que se sutilice y eliminarse.

Son producidas por alteraciones en los procesos de división celular de los factores de inhibición por mutaciones del ADN, radiaciones, sustancias cancerígenas o alteraciones en la reparación

## TIPOS DE NEOPLASIAS

| Características          | BENIGNAS                                                                                  | MALIGNAS                                                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Característica celular   | Células bien diferenciadas similares a las células del tejido de origen                   | Células indiferenciadas con anaplasia y una estructura atípica a menudo de aspecto muy distinto a la célula de origen |
| Velocidad de crecimiento | Progresivo y lento, puede alcanzar una meseta con interrupción del crecimiento o regresar | Variable, depende del nivel de diferenciación. Mayor grado de anaplasia mayor velocidad                               |
| Modo de crecimiento      | Crece por expansión sin invadir tejidos de alrededor. Encapsulado                         | Crece por invasión mediante prolongaciones que se infiltran en los tejidos de alrededor                               |
| Metástasis               | No                                                                                        | Sí.                                                                                                                   |
| Denominación             | - oma                                                                                     | - carcinoma<br>- carcinosarcoma                                                                                       |
| Muerte                   | No. A veces sí.                                                                           | Sí                                                                                                                    |

Neoplasias malignas: la principal etiología que genera células cancerosas son las mutaciones durante el proceso de diferenciación. Si la célula pierde el control en su proceso de división, empieza a dividirse incontroladamente y cuanto más precoz sea la mutación, más maligna es la neoplasia.

Las células que están alrededor de una célula emiten señales y están intercambiando información, por ejemplo, si me hago una herida, se produce una división celular para que se cierre la herida y se vuelva a producir tejido epitelial. Cuando se cierra la herida se dejan de producir

células nuevas gracias a la emisión de señales de información. Cuando una célula se convierte en cancerosa, deja de responder a estos estímulos, se divide y se separa de las células de alrededor y pueden entrar en los vasos linfáticos o sanguíneos para irse a otro sitio del organismo y producir metástasis.

Las características de las células cancerosas son:

- Anaplasia: falta de diferenciación celular
- Variaciones de tamaño y forma
- Núcleos de tamaño variable
- Nucleolo muy grande
- Cromatina forma grumos
- Pérdida de vías metabólicas especializadas
- Pérdida de la función celular
- Alteración en las proteínas de contacto, adherencia...
- Expresan antígenos de superficie (las células tumorales expresan antígenos y sintetizan proteínas anómalas)

La clasificación o el grado del tumor se observa por la morfología de las células tumorales: TNM

- T: Órgano de origen y tipo histológico, tamaño del tumor primitivo y grado de extensión local.
  - T1: invade la lámina propia o submucosa
  - T2: invade muscular o subserosa
  - T3: penetra la serosa pero no invade
  - T4: invade estructuras adyacentes
- N: localización y extensión de las metástasis ganglionares regionales.
  - N0: ausencias de adenopatías metastásicas
  - N1: metástasis en ganglios linfáticos distancia máxima 3cm del tumor primitivo
  - N2: metástasis en ganglios linfáticos distancia a más de 3cm del tumor primitivo
  - N3: compromiso de ganglios linfáticos intraabdominales más alejados (paraortic, duodenales, retropancreáticos y mesentéricos)
- M: metástasis a distancia.
  - M0: ausencia de metástasis
  - M1: metástasis a distancia

I: células muy parecidas entre sí, implica menor gravedad.

II, III, IV: células presentan una gran diferencia entre ellas.

#### Neoplasias malignas: METÁSTASIS

Las neoplasias malignas no están rodeadas por tejido fibroso por lo que crecen por infiltración e invasión de los tejidos circundantes. Las células tumorales sintetizan sustancias que degradan proteínas y contribuyen a la infiltración, invasión y penetración (para moverse necesitan disminuir la adherencia de las células contiguas, tendría que ser una señal de apoptosis, y producir enzimas que degraden la matriz extracelular)

Tras la invasión, el cancer, se siembra e invade espacios y elimina células de su interior.

La metástasis implica el desarrollo de un tumor secundario en un sitio alejado del primario. El tipo celular es similar al del origen primario por eso podemos saber dónde se originó.

Fases de la metástasis:

1. Las células cancerígenas se desprenden del tumor primario.
2. Invadir la matriz extracelular para alcanzar un vaso sanguíneo: MMP (metaloproteasas de matriz)
3. Sobrevivir en el torrente sanguíneo (anoikis, muerte celular programada como la apoptosis). Émbolos tumorales.
4. Salir del torrente sanguíneo. Expresan factores de fijación superficial que facilitan el anclaje en la membrana basal.
5. Invadir tejidos circundantes: colagenasas (enzima que rompe el tejido conjuntivo)
6. Crecer: sustancias angiogénicas (síntesis de nuevos vasos sanguíneos): VEGF (factor de crecimiento del endotelio venoso)

#### Neoplasias malignas: ANGIOGÉNESIS

La hipoxia tumoral marca el inicio de la angiogénesis, estimula la síntesis de vasos nuevos para reducir esta hipoxia y que llegue oxígeno (HIF, proteína que estimula que las células cancerosas liberen VEGF y el receptor para que se produzcan nuevos vasos sanguíneos). Provoca el paso de una hiperplasia a una neoplasia. Las células cancerosas liberan factores angiogénicos (VEGF/rVEGF (receptor del factor de crecimiento)) que inducen el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el interior del tumor y la progresión tumoral

- Permeabilidad
- Activación de células endoteliales
- Supervivencia (Akt) (proteínquinasa B que fosforita y así inhibe la apoptosis)

- Proliferación
- Invasión
- Migración: MMP, uPA (factor activador del plasminógeno, que rompe proteínas en la coagulación)
- Reclutamiento de células endoteliales progenitoras

La velocidad del crecimiento celular tumoral depende de el número de células en división, duración del ciclo celular (las células tumorales no tienen fase G<sub>0</sub>, no entran en reposo, se dividen continuamente) y el equilibrio entre células muertas y nuevas.

El crecimiento tumoral también depende de unos parámetros que son el tiempo de duplicación (tiempo necesario para que la masa de células de un tumor se duplique) o la fracción de crecimiento (relación entre el número de células en estado de división y en estado de reposo)

Un tumor no es detectable antes de que exprese 30 duplicaciones y tenga más de 10<sup>9</sup> (1cm)

## CÁNCER

Grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento excesivo, descontrolado e invasivo y asociado a la pérdida de función de las células de un tejido. El cáncer es el resultado de dos procesos:

- Aumento incontrolado de la proliferación celular (tumor, neoplasia)
- Adquisición de la capacidad invasión de otros tejidos (metástasis)

El cáncer es una de las causas más frecuentes de muerte. Afecta a todos los grupos de edad, siendo en los niños de 1 a 14 años la causa principal de muerte por enfermedad, y a cualquier órgano. El más común en los hombres es el cáncer de próstata y en las mujeres el cáncer de mama.

La curación es viable en función del tipo y de la magnitud de la enfermedad.

Cualquiera de los >200 tipos celulares del organismo puede dar lugar a un cáncer. En la práctica se conocen aproximadamente 100 tipos.

El 80-90% de los tumores son epiteliales, proceden de las tres capas celulares primitivas del embrión:

- Adenoma (tumor benigno)
- Adenocarcinoma (tumor maligno)

También hay otros tipos:

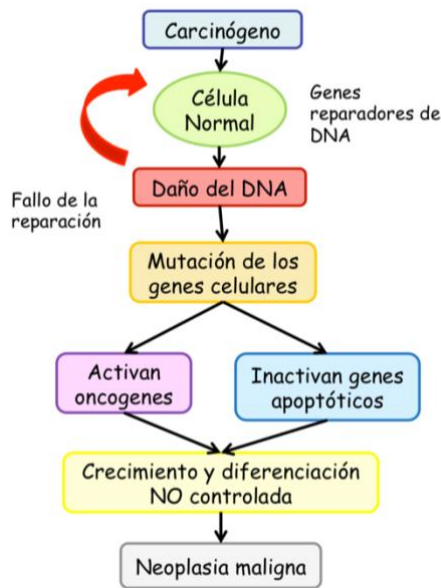
- Sarcomas (tejido conjuntivo, muscular)
- Leucemias, linfomas, mielomas (sangre)
- Neuroblastomas, gliomas (SNC)

Los 5 tipos de cáncer más frecuentes son los adenocarcinomas de pulmón, estómago, mama, colon/recto y cuello uterino (cervix)

Etiología del cáncer: la patología molecular del cáncer se relaciona con lesiones o mutaciones genéticas y alteraciones fisiológicas.

- Origen interno: factores hereditarios, hormonales, edad, mecanismos inmunitarios...
- Origen externo: agentes ambientales, químicos, radiaciones, virus...

Oncogénesis es el mecanismo genético mediante el cual las células normales se transforman en cancerosas.

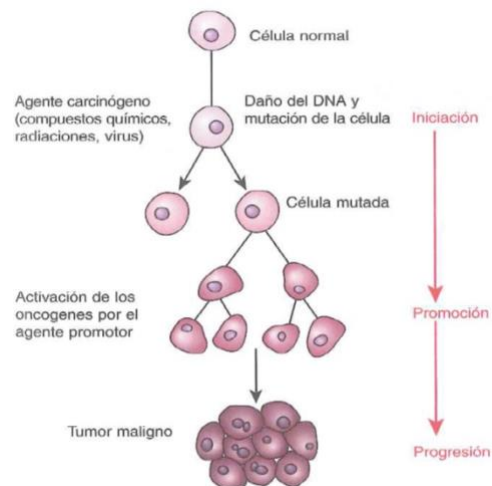


El crecimiento celular es controlado por 3 tipos de genes:

- Genes reparadores de ADN como el P53
- Oncogenes, genes cuya activación produce cáncer. Promueven el crecimiento autónomo de células cancerosas. Son genes que provienen de los oncogenes que son genes “normales”
- Genes supresores de tumores, que evitan el crecimiento celular. Favorecen la muerte celular.

### TRANSFORMACIÓN A CÉLULAS CANCEROSAS

- **Iniciación:** exposición de las células a dosis altas de un carcinógeno (molécula que sabemos que implica la producción del cáncer) que las torne susceptibles de volverse malignas (alteraciones irreversibles)
- **Promoción:** inducción a un crecimiento acelerado y descontrolado. Reversible
- **Progresión:** las células tumorales adquieren un fenotipo maligno con capacidad metastásica.



**CARCINÓGENOS:** son sustancias físicas, químicas o biológicas, que actúan sobre tejidos vivos produciendo cáncer. No es lo mismo que **CANCERÍGENO** (PUEDE producir cancer), **CARCINÓGENO** (produce cancer). Hay dos tipos de carcinógenos, directos e indirectos.

- Carcinógenos químicos (compuestos químicos)
- Carcinógenos físicos:
  - Radiaciones
    - No ionizantes: producen daño tisular, no son cancerosas.
    - Ionizantes: generan radicales libres que dañan moléculas celulares (lípidos, proteínas y ADN) provocando pérdida de la función o mutaciones.
  - Ejemplo:
    - UV asociada a melanoma (Cáncer de piel)
    - Radón 222 asociado a cáncer broncopulmonar)
- Carcinógenos biológicos:
  - Virus oncogénicos:
    - Retrovirus: VIH, HTLV-1 (leucemia células T CD4)
    - VHS-8

- Papiloma virus (HPV)
- Epstein Barr (EBV)
- Hepatitis B (HBV)

Hay 3 tipos de manifestaciones clínicas del cáncer:

1. Efecto masa: Compresión de diversas estructuras: vasculares, nerviosas o tejidos sanos. Pueden provocar sangrado, úlceras, obstrucciones de vías linfáticas, invasión de cavidades... produciendo dolor.
2. Síndrome paraneoplásico: endocrinos, neurológicos, cutáneos, hematológicos, hepáticos, osteoarticulares, renales, fiebre, inmunodepresión, anorexia y caquexia (pérdida de peso, grasa y tejido muscular corporal)
3. Efectos psicosociales: miedo al dolor, al sufrimiento, a la muerte, al tratamiento...

Tratamiento: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, bioterapia, terapia dirigida o trasplantes de médula ósea y células madre.