

# La Regulación del Ciclo Celular, la Apoptosis y el Cáncer

Compilado por Prof. F. Arturo Russell

Las células proliferan aumentando su contenido de moléculas y organelos (crecimiento en masa o tamaño) y duplicando y segregando sus cromosomas, para posteriormente dividirse en dos células hijas que son genéticamente iguales. La proliferación celular tiene lugar de un modo controlado de acuerdo a las necesidades generales del organismo.

La regulación del ciclo celular ocurre de diferentes formas. Algunas se dividen rápidamente, otras como los glóbulos rojos pierden la capacidad de dividirse. Algunas, como las células hepáticas, conservan, aunque no la utilizan (o muy escasamente), su capacidad de división. Las células del hígado se dividen si se remueve parte del hígado y su división continúa hasta que el hígado retorna a su tamaño normal.

Factores ambientales tales como cambios en la temperatura y el pH, disminución de los niveles de nutrientes llevan a la disminución de la velocidad de división celular.

El ciclo celular está regulado 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. Si no se cumplen estas condiciones (tamaño celular, presencia de nutrientes, daño celular, temperatura, etc.), el ciclo se detiene y la célula deja de crecer o de dividirse.

El sistema de control depende de ciertos grupos de genes y de las proteínas y enzimas que éstos codifican:

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

**2. Genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo** (También llamados **protooncogenes**). Las proteínas que éstos codifican activan la proliferación celular, para que células pasen a la fase S. Algunos de estos genes codifican las proteínas del sistema de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas.

- Las **ciclinas** son proteínas reguladoras de vida corta que se distinguen según el momento del ciclo en el que actúan y cuyo nivel fluctúa durante el ciclo. Hay ciclinas G1, ciclinas S, ciclinas M,
- Las **quinasas (o cinasas) dependientes de las ciclinas (Cdk)** son enzimas que activan o inactivan otras proteínas fosforilándolas (añadiéndoles grupos fosfato). La actividad de las Cdk aumenta y luego disminuye a medida que transcurre el ciclo celular. Las ciclinas y las Cdk

se asocian formando el complejo **ciclina-Cdk**.y determinan la ocurrencia de las distintas etapas del ciclo.

**3. Antioncogenes o Genes Supresores de Tumores.** Son genes que codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo. Estos genes regulan el ciclo evitando que la mitosis continúe si se ha producido una alteración del proceso normal.

Entre estos genes, también llamados 'de verificación', se encuentran los que codifican:

- productos que evitan mutaciones de genes reguladores del ciclo
- proteínas que inactivan las CDK por fosforilación/desfosforilación
- proteínas inhibitoras del ciclo (por ej., p53).
- proteínas que inducen la salida del ciclo hacia un estado celular diferenciado o hacia la apoptosis.

La verificación se lleva a cabo en los puntos de control y asegura la fidelidad de la replicación y segregación o separación del genoma (separación de los cromosomas simples en anafase). Algunos componentes, además de detectar fallos, pueden poner en marcha la reparación.

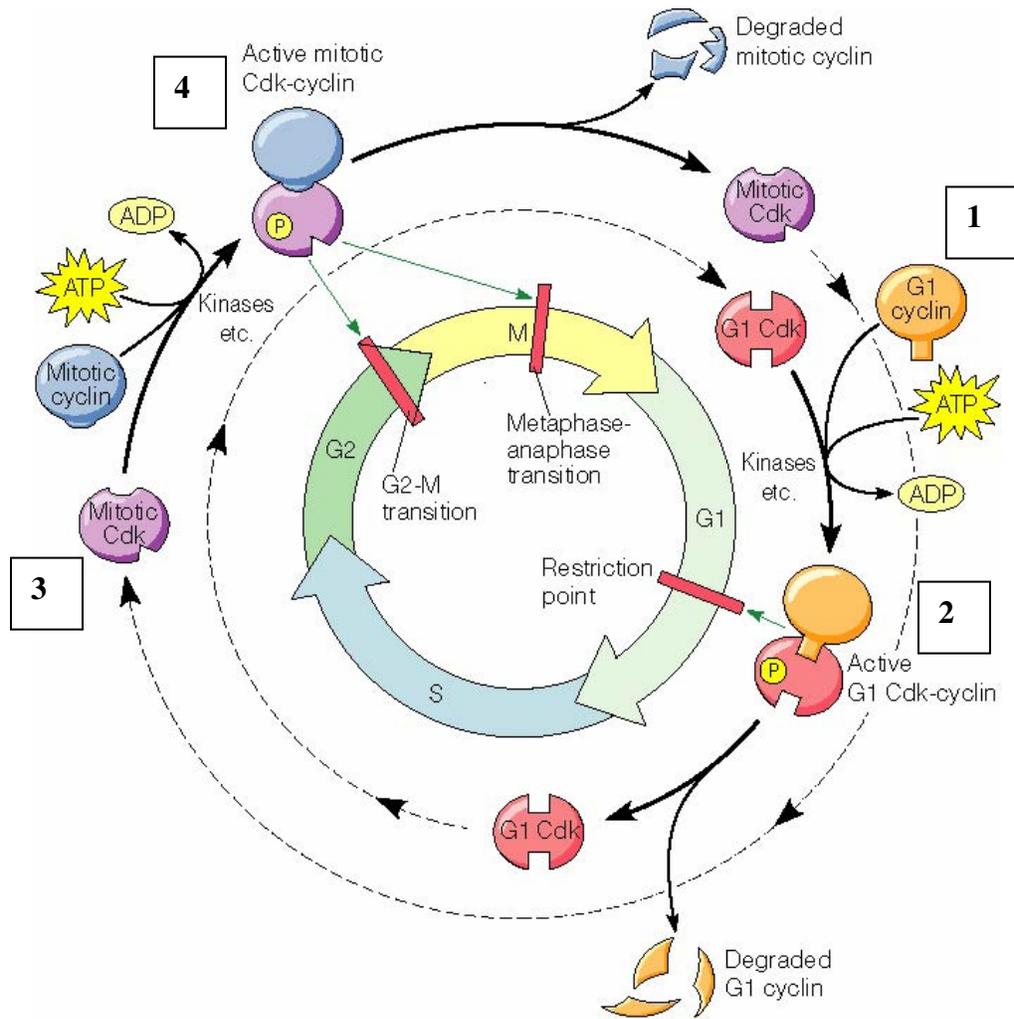
En cierto momento del ciclo celular, la célula “decide” si va a dividirse o no. Cuando las células normales cesan su crecimiento por diversos factores, se detienen en un punto tardío de la fase G1, –el punto R ("restricción"), primer punto de control del ciclo celular. En algunos casos, antes de alcanzar el punto R, las células pasan de la fase G1 a un estado especial de reposo, llamado G0, en el cual pueden permanecer durante días, semanas o años. Una vez que las células sobrepasan el punto R, siguen necesariamente a través del resto de las fases del ciclo, y luego se dividen. La fase G1 se completa rápidamente y, en la fase S, comienza la síntesis de DNA y de histonas.

Existe otro mecanismo de control durante el proceso mismo de duplicación del material genético, en la fase S, que asegura que la duplicación ocurra sólo una vez por ciclo. Luego, la célula entra en la fase G2 del ciclo. En G2, existe un segundo punto de control en el cual la célula “evalúa” si está preparada para entrar en mitosis. Este control actúa como un mecanismo de seguridad que garantiza que solamente entren en mitosis aquellas células que hayan completado la duplicación de su material genético.

Además de las ciclinas y de las Cdk, existe otro grupo de enzimas que intervienen en el control del ciclo, llamado **complejo promotor de la anafase (APC)**, las cuales inician la anafase permitiendo la degradan las cohesinas que mantienen unidas las cromátidas hermanas durante la anafase.

En las células que contienen ADN con daño genético no reparado o sin replicar, el ciclo celular se detiene y no se dividirán por mitosis. Estas células son inducidas a morir por apoptosis.

El número de veces que una célula se ha dividido anteriormente también influye en la división celular. Cuanto mayor edad tiene el organismo de donde se toman las células, menor será el número de veces que las células se dividan en cultivo. A este fenómeno se lo denomina envejecimiento celular. Esta restricción en el número de divisiones se correlaciona con el acortamiento progresivo de los extremos de los cromosomas –los telómeros – a lo largo de los sucesivos ciclos celulares.



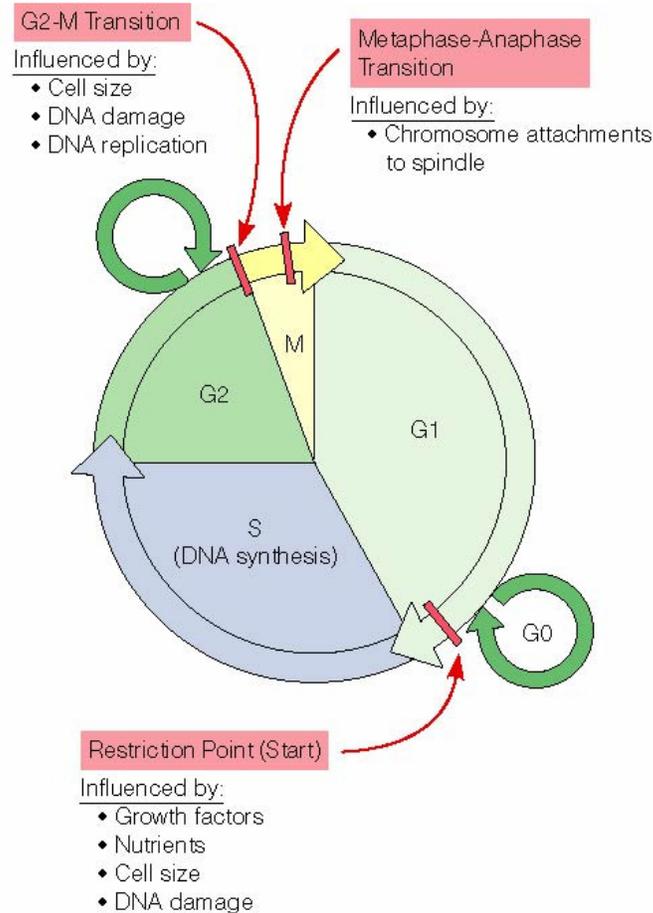
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

### LEYENDA DE LA FIGURA ANTERIOR

1. Síntesis y acumulación de las ciclinas de la fase G1 de interfase.
2. Formación de complejo G1 CDK-ciclina. Ocurre la fosforilación de proteínas que promueven actividades de la fase G1, tales como el crecimiento celular. Primer punto de

control o chequeo del ciclo llamado “Punto de Restricción”. Si las condiciones son favorables, el ciclo entra en fase S.

3. Síntesis y acumulación de las ciclinas de la mitosis.
4. Formación del complejo CDK-ciclina mitóticas. Fosforilación de proteínas que promueven inicio de mitosis y del complejo de enzimas que promueve la anafase (complejo APC, que significa Complejo Promotor de la Anafase). La formación del complejo CDK-Ciclinas durante la mitosis ejerce los dos siguientes puntos de chequeo del ciclo. (Los puntos de chequeo aparecen en la figura como barras rojas).



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

## FACTORES CONTROLADOS POR LOS PUNTOS DE CHEQUEO DEL CICLO CELULAR

### Punto de Restricción

Influenciado por:

- Factores de crecimiento
- Nutrientes
- Tamaño celular
- Daño en el ADN

### Punto de Chequeo Transición G2-Mitosis

Influenciado por:

- Nutrientes
- Daño en el ADN
- La replicación del ADN

#### Punto de Chequeo Transición Metafase-Anafase

Influenciado por:

- El anclaje de los cromosomas en el huso

### Activación de la división celular

Para que la célula abandone la fase G1 e ingrese a la fase S, es decir inicie la replicación del ADN, la **ciclina G1** aumenta su concentración a partir del **punto R** y activa la quinasa **cdk2**. A partir de este momento ambas moléculas proteicas conforman un **FACTOR PROMOTOR DE LA REPLICACIÓN (FPR)** que activa la síntesis del ADN. Cuando la concentración de ciclina decrece, la cdk2 se libera y el complejo FPR se desactiva. Los niveles de cdk2 son constantes todo el ciclo.

Superada la fase G2, se activa el inicio de la mitosis. Al final de la G2 aumenta la concentración de **ciclina mitótica** y al alcanzar una determinada concentración se une a la **cdk2** componiendo el **FACTOR PROMOTOR DE LA MITOSIS (FPM)** que se encarga de fosforilar proteínas con funciones esenciales durante la mitosis. Cuando todos los cinetocoros se han ligado a las fibras del huso se desactiva este complejo.

### Puntos de control o verificación del ciclo celular

Los puntos de control, puntos de verificación o puntos de chequeo del ciclo celular son mecanismos de control que aseguran la fidelidad de la división celular en células eucarióticas. Estos puntos verifican si los procesos en cada fase del ciclo han sido correctamente completados antes de entrar en la próxima fase.

Una función importante de varios puntos de verificación es determinar la presencia de daños en el ADN. Cuando se detectan tales daños, los puntos de verificación utilizan mecanismos de señalización para detener el ciclo hasta que se realice la reparación debida, o en caso de que no se puedan reparar los daños, destinar la célula para su muerte por apoptosis.

Existen varios puntos de verificación del ciclo, de los cuales los principales son los siguientes:

- **Punto de Restricción (Punto R)**
- **Punto de Verificación G2**
- **Punto de Verificación Transición Metafase-Anafase**

**El punto R.** Es el primer punto de verificación ubicado al final de la fase G1 justo antes de entrar en la fase S. Es un instante crucial del ciclo en el cual la célula decide si debe o no avanzar en la prosecución del ciclo. La mayoría de las células se paran en esta etapa y entran a la fase G<sub>0</sub>. Por ejemplo, las células del hígado solo realizan mitosis en promedio una vez por año.

Entre los factores verificados en el punto R están la presencia de los factores de crecimiento necesarios, el tamaño celular, la presencia de daños en el ADN y la disponibilidad de nutrientes en la célula.

El punto R es en donde las células eucarióticas paran el ciclo celular si las condiciones ambientales hacen la división celular imposible o si la célula debe permanecer en G<sub>0</sub> por un tiempo prolongado.

La detección de daño celular en el punto R activa a **p53**, proteína que favorece la reparación el DNA, lo cual detiene el ciclo promoviendo la **apoptosis**.

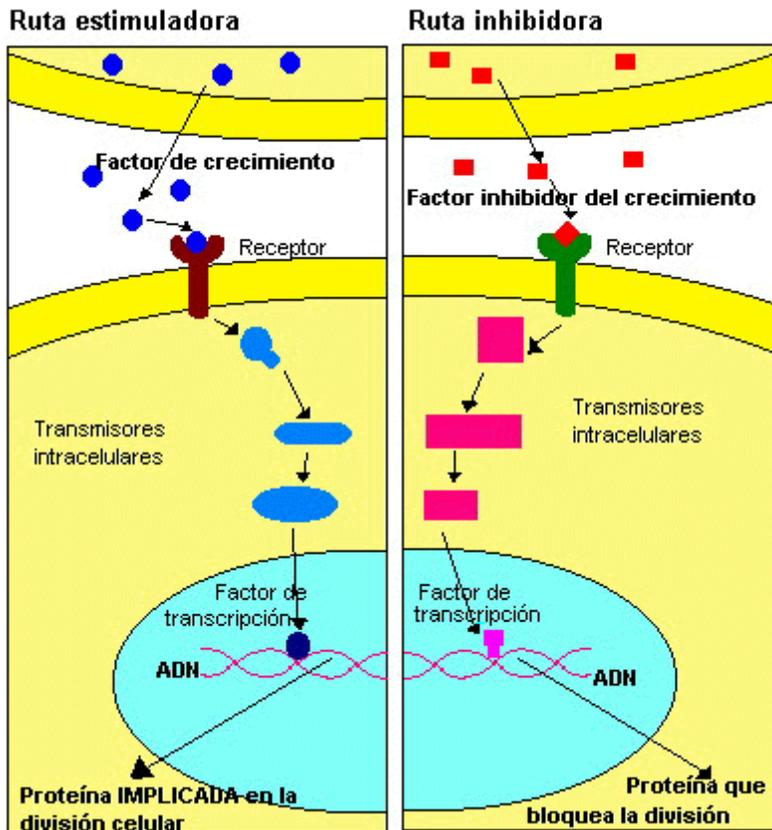
**El punto de verificación G2.** Este punto está ubicado al final de la fase G2 y es responsable de iniciar la fase M (mitosis). La célula verifica si ha alcanzado el tamaño adecuado, si hay o no daños en su ADN y si la replicación de la fase S ocurrió sin errores. Si se pasa la prueba, la célula inicia una serie de procesos moleculares que señalizan el inicio de la mitosis.

**El punto de verificación transición metafase-anafase.** Este punto de control ocurre en metafase luego de la alineación de los cromosomas en el huso mitótico. Se monitorea la alineación y anclaje correctos de los cromosomas a través del huso mitótico y asegurar así que en anafase cada célula hija reciba un juego completo de cromosomas.

### **Estímulos externos**

Las células normales se reproducen en respuesta a una "cascada" de señales que les envían los factores de crecimiento externos y detienen su división en respuesta a factores inhibidores que, obviamente, actúan también por medio de una cascada de señales.

Las sustancias inductoras externas pueden provenir de células vecinas o de grupos celulares distantes (secreción endócrina). Estas sustancias actúan a nivel del punto de control G1, activan la síntesis de ciclinas y esta la de la fase S.



La mayoría de las moléculas de señalización extracelular que afectan la división crecimiento y supervivencia celular son proteínas solubles secretadas por otras células o presentes en la matriz extracelular:

**Mitógenos.** Sustancias (mayormente proteínas) que estimulan la división celular contrarrestando los mecanismos intracelulares de freno que bloquean la progresión del ciclo celular

**Factores de Crecimiento.** Estimulan el crecimiento celular (aumento de la masa celular) mediante la promoción de la síntesis y la inhibición de la degradación de proteínas y otras macromoléculas.

**Factores de Supervivencia.** Promueven la supervivencia celular por supresión de la apoptosis.

Estas categorías no se excluyen mutuamente ya que numerosas moléculas de señalización cumplen más de una de las funciones señaladas.

### Frenos a la división celular

Un importante regulador del ciclo celular lo constituye una proteína denominada **p53**, la cual por un lado ejerce un control de tipo negativo frenando la división a nivel de G1, antes de punto R. Esta proteína es sintetizada por la propia célula en respuesta a la aparición de alteraciones del ADN, se origina por codificación del gen p53 perteneciente a la categoría de genes supresores de tumores.

La p53 hace que se expresen otros genes de proteínas reguladoras como los p21 y p16 que bloquean la actividad de la cdk2. Las células, al no replicar su ADN se estabilizan en la fase G1. Si el ADN replicado tiene un daño peligroso para las células hijas, la proteína p53 se encarga de la muerte celular o **apoptosis** (muerte celular programada).

Existen otras importantes proteínas reguladoras de la proliferación celular, una de ellas es la **Rb** (por el tumor de retina denominado retinoblastoma) deriva del gen **Rb**, que también es supresor de tumores. Por otra parte, diversas proteínas reprimen el ciclo al actuar como inhibidores.

Las proteínas p15 y p16 bloquean la actividad del complejo CDK-ciclina D. Otro inhibidor de CDK, la proteína p21 actúa a lo largo de todo el ciclo celular.

La **p21** esta bajo el control de la **proteína supresora de tumores, p53**, que entre sus múltiples efectos pueden mencionarse:

- ✓ Control de la integridad del ADN
- ✓ Terminación correcta de las diferentes fase del ciclo
- ✓ Detención del "crecimiento celular" (duplicación celular) o senescencia
- ✓ Puesta en marcha del suicidio celular o **apoptosis**, cuando existe daño en el ADN o los sistemas de control se desregulan.

## Telómeros

Existe un mecanismo destinado a "contar" el número de duplicaciones de una población celular, el cual se encuentra presente en los extremos de los cromosomas en los segmentos denominados telómeros. Estos telómeros se acortan un poquito cada vez que el cromosoma se replica. Cuando la disminución sobrepasa cierto límite suena una "alarma" que hace que las células entren en senescencia.

Durante cada ciclo de división celular se produce un acortamiento (se pierden unos 50-200 nucleótidos) de los extremos de los cromosomas, llamados telómeros. Ello se debe a la incapacidad de la DNA polimerasa de replicar los extremos de las moléculas de DNA. Hoy se cree que este mecanismo es parte del "reloj" celular que cuenta el número de divisiones y es responsable de la limitación de la vida de las células. Al llegar a un punto crítico de acortamiento de los telómeros las células entran en un proceso de senescencia y pierden la capacidad de dividirse.

La telomerasa es una enzima que añade secuencias específicas de ADN a los telómeros de los cromosomas eucarióticos con la finalidad de evitar su acortamiento. La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de los tejidos en adultos. La observación de que las células tumorales expresan niveles elevados de

telomerasa ha llevado a especular que su reactivación puede ser necesaria para el crecimiento tumoral, y que su inhibición podría suponer un nuevo tipo de terapia contra el cáncer. El mantenimiento de los telómeros juega un papel importante en la inmortalización de las células, como se deduce de la observación de que ratones que carecen de telomerasa muestran un acortamiento de su vida, algunos síntomas de envejecimiento prematuro, una menor capacidad de cicatrización de heridas, y una mayor incidencia de cánceres. Aunque por sí sola no causa transformación de células normales en cancerosas, la reactivación de la telomerasa coopera durante tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores como p53 y Rb.

La eliminación de la telomerasa, y por tanto el acortamiento de los telómeros, causa inestabilidad cromosómica, errores en la segregación y aparición de anomalías y diversos tipos de mutaciones. En esta situación, la inducción del gen supresor p53 parece ser importante para provocar la muerte celular y evitar así la acumulación de mutaciones y malignización de las células. Si la expresión de p53 se anula por mutación se produce lo que se ha denominado la catástrofe genética, con masiva acumulación de mutaciones.

## Apoptosis

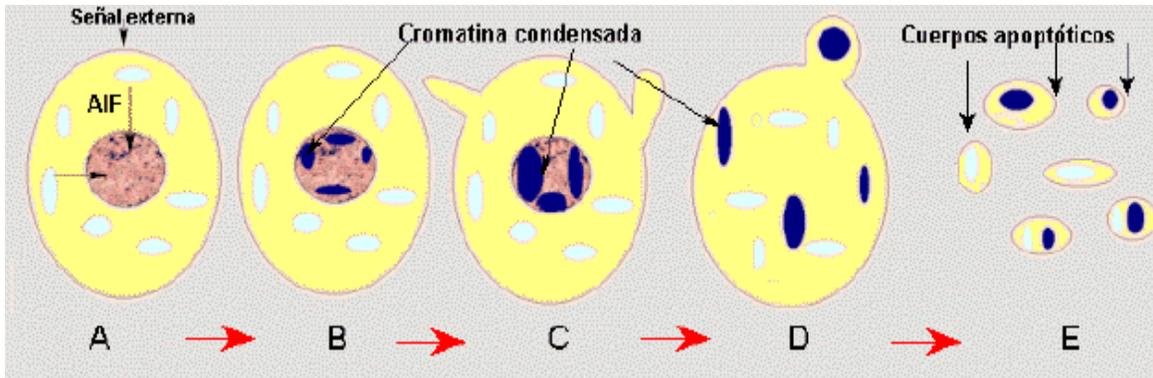
La muerte de las células puede producirse por múltiples causas, como daño mecánico, infección por virus u otros microorganismos, acción de agentes químicos tóxicos o por acumulación de sustancias de desecho.

La muerte puede darse por dos mecanismos:

1. **Necrosis:** las células se hinchan y sufren un deterioro de su estructura y organización, así como el progresivo cese de sus funciones (síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, respiración...) que acaba por impedir su viabilidad y conduce a la rotura de la membrana externa y la lisis. Ello ocasiona la liberación de material celular al medio, que suele provocar a su vez reacciones inflamatorias.
2. **Apoptosis** o muerte celular programada: este segundo tipo de muerte celular implica la activación de mecanismos específicos que conducen a la muerte de las células, siendo un fenómeno mucho más común de lo que puede pensarse. Se produce de modo natural durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano en múltiples tejidos. Su función puede ser la eliminación de células superfluas en un lugar determinado. **Durante el ciclo celular, se produce apoptosis mediada por el gen supresor p53 u otros mecanismos cuando el DNA que va a ser o está siendo replicado presenta alteraciones, evitándose así la generación de células anormales.**

Cuando una célula normal completa su función fisiológica o percibe un daño genético o celular pone en funcionamiento el proceso fisiológico de la **apoptosis** que induce su propia muerte. En este proceso interviene (entre otros) un **AIF**

(*Apoptosis Inducing Factor* - factor inductor de la apoptosis) que se encuentra en las mitocondrias y que al desencadenarse el proceso migra hacia el núcleo provocando la destrucción del ADN. **Las enzimas proteasas activas iniciando y ejecutando la apoptosis son llamadas caspasas.**



Esquema de los cambios morfológicos que acontecen en una célula que sufre apoptosis.

- A. Célula normal con organelos en su citoplasma y un núcleo con su cromatina heterogénea
- B. Comienzo de la compactación de la cromatina
- C. Gran condensación de la cromatina, protuberancias en la superficie celular.
- D. Desaparece la membrana nuclear y se observan formas esféricas u ovoides de cromatina condensada.
- E. La célula comienza a fraccionarse en los denominados **cuerpos apoptóticos** (componentes citoplasmáticos y nucleares rodeados por membrana plasmática). Célula fragmentada en cuerpos apoptóticos, estos cuerpos son eliminados por las células [fagocitarias](#).

La mayor parte de los agentes empleados en quimioterapia anticancerosa basan su acción en la producción de roturas y/o alteraciones en el DNA de las células. De este modo, inducen el fenómeno de apoptosis y la muerte de las células tumorales. Desgraciadamente, una de las causas de fallo de los tratamientos quimioterápicos es la aparición de resistencias a la muerte apoptótica de las células tumorales como consecuencia de la mutación de genes como p53.

### El ciclo celular y el cáncer

El cáncer consiste en el crecimiento descontrolado y diseminación de células anormales en el organismo, que invaden y dañan tejidos y órganos. El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, en los que una de cada cuatro personas fallece debido a esta enfermedad.

Todos los cánceres se originan como consecuencia de **mutaciones** en los genes de nuestras células. El cáncer es, por tanto, una enfermedad genética. Sin embargo, generalmente no es hereditaria. Es decir, que salvo un pequeño porcentaje, el cáncer no se transmite de padres a hijos.

El cáncer se inicia cuando una célula escapa a los controles de división y muerte celular y comienza a proliferar descontroladamente. Todas las células de un tumor, benigno o maligno, derivan de una sola célula.

La **carcinogénesis** o aparición de un cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos:

- ✓ el aumento descontrolado de la proliferación de un grupo de células que da lugar a un tumor o neoplasia, y
- ✓ la posterior adquisición por estas células de capacidad invasiva, que les permite diseminarse desde su sitio natural en el organismo y colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos (proceso conocido como metástasis).

Existen genes que en sus versiones "sanas" están relacionados con el control de crecimiento y supervivencia celular, que en otras circunstancias están relacionados con la aparición de ciertos tipos de cánceres. Entre ellos se encuentran:

**Protooncogenes:** genes normales que estimulan la proliferación celular. Su versión alterada se denomina **oncogén**, que dan lugar a la excesiva y descontrolada proliferación celular.

La presencia de solo 1 oncogén es insuficiente para causar cáncer. Es necesario que ocurran varias mutaciones que activen al oncogén y desactiven a los genes supresores de tumores, entre otros.

**Genes supresores de tumores o antioncogenes:** genes que inhiben la producción anormal de células. La función normal de estos genes es codificar proteínas que bloquean la división celular en casos en que haya errores. Un defecto en estos genes al eliminar los frenos naturales generan cuadros cancerosos. Alrededor de 50% de los cánceres son causados por mutaciones en los antioncogenes. Se conocen 15 genes supresores de tumores, siendo el más importante **p53**.