

ONCOGENESIS DEL CANCER CERVICAL

Dr. Silvio A. Tatti

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- Alteraciones en el nivel de proto-oncogenes
Activan mecanismos de crecimiento celular
anormal causando el desarrollo de tumores
- BCL2
- Epidermal grow factor

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- Las alteraciones no sólo pueden darse en los proto-oncogenes, sino también en los genes (proteínas) supresores de tumores
 - p53
 - pRB

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

En el caso especial del cáncer de cuello de útero el HPV es un factor necesario, pero no suficiente para inducir un cáncer cervical

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

La infección por HPV es un evento temprano en la carcinogénesis y se requieren de otras anomalías para producir la transformación oncogenética

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

La modulación de la apoptosis o de proteínas involucradas en la regulación de la apoptosis (p16) por el HPV de alto riesgo han sido sugeridas como un importante factor en el desarrollo del cáncer cervical

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- En los tejidos normales no hay expresión de p53
- En el CIN I sólo se expresa en el 30% de los casos
- En el CIN III y Cáncer se expresa en el 100% de los casos
- En las infecciones por HPV 6 no hay expresión de p53

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- La sobreexpresión de la p53 es habitualmente considerada como un hallazgo en las células precancerosas y cancerosas, pero debe ser considerada como una forma mutante de la misma incapaz de regular el ciclo celular y la apoptosis
- Ha sido sugerido que la inmunodetección de p53 en lesiones cervicales puede ser utilizada como un marcador diagnóstico de cáncer cervical al igual que la p16

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- Todas las células cancerosas evitan el mecanismo apoptótico para prevenirse de una autodestrucción y así immortalizarse
- La p53 normal induce la apoptosis por la activación del gen *bax* (gen de la muerte) y la down regulation del gen BCL2 (gen de la sobrevivencia)

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- La pérdida de función de p53 es producto de su interacción con la oncoproteína E6 del HPV y esta última es responsable de su mutación y pérdida de función
- Contrariamente a lo habitual en la oncogénesis; el BCL2 se encuentra sobre expresado en las lesiones de alto grado y cáncer cervical, lo que evidencia un efecto directo del HPV sobre el BCL2. Esto se podría deber a la previa mutación de p53 por el HPV

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

MICROQUIMERISMO

Es definido como la presencia de bajos niveles de células circulantes transferidas de un individuo a otro

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- El tráfico de células entre un individuo y otro pueden darse bajo ciertas circunstancias
 - embarazo
 - transfusiones
 - trasplantes
 - células leucocitarias del semen

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- Durante el embarazo, células masculina fetales pueden cruzar la placenta y llegar a la circulación materna y de esta forma infiltrar a una variedad de tejidos (cuello de útero)
- Esto explica en parte que las mujeres estén mas expuestas a enfermedades autoinmunes

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- No todas la mujeres infectadas por HPV desarrollan cáncer cervical
- Una nueva hipótesis sugiere que células fetales microquiméricas (xy) pueden estar involucradas en la patogénesis y progresión de la infección por HPV a cáncer cervical

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

- Es largamente conocido que la multiparidad es consistente con un factor de riesgo que favorece la progresión desde la infección por HPV al cáncer cervical
- El microquimerismo se debería al paso de células de embriones masculinos a través de la unidad feto-placentaria o de los leucocitos que se hallan en el semen luego de cada relación sexual

ONCOGENESIS EN EL CANCER CERVICAL

Estas células microquiméricas juegan un rol en la carcinogénesis mediante la alteración de la respuesta inmune cervical, ya que su presencia se puede dar sólo ante una falla de reconocimiento a nivel local: por lo tanto estas células cervicales serían mucho mas susceptibles a la infección por HPV y al posterior desarrollo de una neoplasia