**Control del ciclo celular**

El funcionamiento correcto de los procesos del ciclo celular requiere de cambios en complejos enzimáticos, entre los que se encuentran las ciclinas, las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y los complejos que se forman ent re ambas (CDK-ciclina). Las formas activas de los complejos CDK-ciclina están constituidas de dos proteínas (una cinasa y una ciclina). Las cinasas son enzimas que realizan la fosforilación de proteínas, y este evento es de gra n importancia para la regulación del ciclo celular. Los complejos CDK-ciclina dirigen a la célula de una fase a otra del ciclo celular. Por lo tanto, la dinámica del ciclo dependerá de las formas activas o inactivas de los complejos CDK-ciclina, entre otros muchos sucesos. Aunque inicialmente se estudió la función de los complejos CDK-ciclina en Saccharomyces cerevisiae y Saccharomyces pombe,se han identificado enzimas con actividades similares en mamíferos. Los estudios en levaduras aún emplean los términos de p34cdc2para CDK1; sin embargo, las funciones en el ciclo celular son idénticas. Se sabe que CDK4, CDK2 y CDK5 se expresan conjuntamente con las ciclinas D1, D2, D3, E, A y B, durante la progresión de la fase G1 a la fase M (mitosis).3 El complejo CDK4-D funciona tempranamente en respuesta a factores de crecimiento. Los complejos CDK2-E y CDK2-A son esenciales para la replicación del ADN, y los comple jos CDK2-A y CDK2-B son importantes para la mitosis. Recientemente se han reportado CDK adicionales.4La mayoría de los complejos CDK-ciclina de mamíferos pueden remplazar funcionalmente los correspondientes complejos de levadura, y lo mismo ocurre para las enzimas que regulan la actividad de las cinasas, lo que sugiere que por la importante función que tienen los complejos CDK-ciclina en el ciclo celular, éstos se han conservado durante la evolución de los eucariontes.

Cuando existe algún daño genético, los mecanismos de control transcripcional de los complejos CDK-ciclina inducen la interrupción del ciclo celular hasta que el daño se corrige. Esto ocurre en S. ce revisiae5 y en oocitos de Xenopus.6 En mamíferos, la interrupción de la proliferación de la línea celular Mu1Lu por TGF-b1 es mediado por la proteína p27que evita el ensamblaje y activación del complejo CDK2-E.7 Además, se han identificado en mamíferos otras dos proteínas inhibidoras de la actividad de los complejos CDK-ciclina: p16y p21;8-11 las cuales bloquean la progresión del ci clo celular en la fase G1; aunque pueden tener otras funciones aún no conocidas. La inducción de p21(WAF1 o CIP1) depende de p53y ocurre cuando las células tienen daño en el ADN. La proteína p21interfiere con la actividad de cinasa del complejo CDK-E. La proteína p16inhibe la activación de CDK4-D1. Durante la transición de la fase G1 a la fase S, diferentes substratos pueden ser blanco de los complejos CDK2-E, como por ejemplo la proteína supresora de tumores pRb. La proteína pRbse asocia con E2F durante la fase G1 y cuando pRbse fosforila libera a E2F, el cual participa en la transcripción de varios genes requeridos en el ciclo celular. Estos mecanismos de control pueden ser activados por diferentes señales fisiológicas que pueden actuar sobre diferentes complejos CDK-ciclina.



**Control del ciclo celular y terapia contra el cáncer**

En términos generales, en las estrategias instrumentadas contra el desarrollo del cáncer, el efecto que produce la mayoría de los agentes antineoplásicos es daño al ADN, al aparato mitótico, a las topoisomerasas, o inhiben la síntesis o incorporación de precursores del ADN. El éxito de estos agentes en la muerte selectiva de las células cancerosas varía principalmente en función del tipo de cáncer. Algunos cánceres son sensibles a estos agentes y son curables (leucemia linfoblástica aguda y cánceres de células germinales), mientras que otros son relativamente resistentes y no son curables (carcinoma de colon). Esta variabilidad de respuestas refleja la especificidad celular ante los agentes anticancerígenos. En consecuencia, los puntos de control del ciclo celular representan una buena opción para la aplicación de los agentes quimioterapé uticos.13

En este contexto, varias propiedades importantes de los puntos de control del ciclo celular merecen cierta consideración.

1. Los puntos de control son sistemas de transducción de señal. La existencia de varios componentes para cada uno de los puntos de control sugiere la presencia de cascadas de transmisión, y cada una de éstas representa múltiples blancos para la intervención terapéutica.

2. La mayoría de los genes de los puntos de control son esenciales en células normales,62 ya que ellos codifican para componentes de la maquinaria del ciclo celular que emiten o suprimen señales, o porque participan en más de una función celular. Para las vías no esenciales, los agentes terapéuticos que están dirigidos hacia los puntos de control sólo serán detectados por su sinergismo con otros agentes que dañ en a la célula.

3. Los puntos de control aseguran la fidelidad e integridad de la replicación y segregación genómica. La reparación del daño espontáneo del ADN requiere del correcto funcionamiento de los puntos de control para que las células mantengan esta fidelidad e integridad en la replicación del genoma. Por lo tanto, la restauración de los puntos de control que están alterados podría retardar la evolución de la célula normal a célula cancerosa, de igual manera que en ausencia de fuentes exógenas que dañan al ADN.

4. Los sistemas de transducción de señal exhiben adaptación. Si los puntos de control están dañados, las células prosiguen el ciclo celular aun cuando la alteración no haya sido reparada. Las alteraciones génicas que aumentan la habilidad de las células para adaptarse podrían acelerar la evolución del proceso neoplásico. Además, la inhibición de los componentes involucrados en la adaptación sugiere blancos terapéuticos para reparar los puntos de control alterados, como un mecanismo que retardaría la evolución de las células normales a células precancerosas.

5. La activación de los puntos de control induce una variedad de respuestas celulares. Por ejemplo, la expresión anormal de p53 en células que entran a la fase S con el ADN dañado es más nociva, por el hecho de que estas células no sufren muerte por apoptosis. La función de los puntos de control en la apoptosis está influida por el tipo celular y por la naturaleza de las señales de proliferación, o bien, por el daño al cual las células responden. La restauración de los puntos de control podría inducir la respuesta de muerte celular por apoptosis de las células cancerosas y aumentar la sensibilidad a los agentes que daña n el ADN. De hecho, al aplicar terapia génica con p53 normal a células de cáncer cervicouterino, se induce el proceso de apoptosis.63 Por lo tanto, los componentes de la respuesta apoptótica podrían ser usados com o blancos terapéuticos, si la apoptosis pudiera ser activada en ausencia del daño al ADN. Esto podría ser posible para probar la especificidad de cierto tipo de células cancerosas, ya que no todas las células responden a las mismas señales apoptóticas.64

El conocimiento de nuevas drogas que inhiben o activan puntos de control permite la designación de estrategias terapéuticas eficientes. Para los cánceres localizados, la inhibición de un punto de control no tiene efecto en las células que simultáneamente no se expusieron a agentes que dañan el ADN, por lo que la radiación local de los cánceres o la acción de agentes citotóxicos facilitará el uso de tales compuestos. Las células de individuos con ataxia telangiectasia tienen alteraciones en los puntos de control que regulan el ciclo celular en la transición de la fase G1 a la fase S, y de la fase G2 a la fase M después de la radiación local, y son sensibles a efectos citotóxicos de radiación.65 Por lo menos, uno de los genes responsables de ataxia telangiectasia ha sido localizado en el cromosoma 11q23, y éste podría ser un blanco terapéutico idóneo.

Una característica que puede distinguir a los cánceres que son curados con quimioterapia es la capacidad de sanar por un rápido proceso de apoptosis, en respuesta a agentes citotóxicos. Algunos de los genes q ue regulan la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S están involucrados en el control de la apoptosis.66 Además, la muerte celular por apoptosis ocurre como un balance del control positivo y negativo de las señales de proliferación,67,68 lo cual sugiere asociaciones entre genes que controlan el proceso de apoptosis y el ciclo celular. Estos genes son posibles blancos para la manipulación de la sobrevivencia celular después de la exposición a agentes citotóxicos. El producto del gen Bcl-2 protege a las células de la muerte por apoptosis mediada por Bax.31 La caracterización de otras moléculas similares a Bcl-2 o que interactúan con Bcl-2, tales como B cl-xl y Mcl-1,30 sugieren blancos atractivos para el implemento de terapias anticancerígenas. Por otra parte, mientras que los fibroblastos usan a p53 para interrumpir el ciclo celular después del daño del ADN, los timocitos mu eren por apoptosis mediada por p53. La pérdida de la función de p53 en las células que inician el proceso de apoptosis produce resistencia al tratamiento citotóxico.69,70Así, una terapéutica global sería inducir el proceso de apoptosis, en lugar de interrumpir el ciclo celular en las células cancerosas que tienen p53 mutado.

Los controles moleculares de la progresión del ciclo celular pueden proveer nuevos blancos para agentes citotóxicos. Por ejemplo, las células cancerosas mutadas en Rb tienen un aumento en los niveles de E2F-1 , lo cual teóricamente resultaría en el aumento de la transcripción de ciertos genes como: dihidrofolato reductasa (DHFR), timidilato sintetasa (TS), ribonucleótido reductasa (RR) y timidina kinasa (TK). El aumento de la expres ión de DHFR induce resistencia a metotrexate. De manera similar, el 5-fluorouracilo u otros inhibidores de TS pueden ser efectivos, no sólo porque funcionan regulando negativamente al DHFR, sino porque actúan uniéndose a la TS e inhiben su actividad. Tal efecto podría ser usado en el osteosarcoma, en el cual Rb está mutado, y el metotrexate es un agente antineoplásico comúnmente usado. Además, el metabolismo de purinas se ha estudiado a mpliamente y representa otra alternativa para el desarrollo de agentes antineoplásicos.71

Nuevos productos génicos o productos de genes sobrexpresados en cánceres específicos proveen otros blancos potenciales para la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, la proteína quimérica timidi na cinasa bcr-abl y el factor transcripcional AML-1, no están presentes en los tejidos normales, pero se generan de translocaciones cromosomales en la leucemia mielogénica crónica y en la leucemia mieloide aguda, respectivamente. Estas proteínas contribuyen a la alteración del ciclo celular y el proceso de apoptosis en las células malignas; por lo tanto, disparan la expresión de genes específicos, afectando la mayoría de los puntos de control. La reciente demostración de la expresión de telomerasa en células cancerosas pero no en células normales, así como la potencial dependencia de las células cancerosas de la actividad de la telomerasa para la viabilidad, supone a la telomerasa como otro blanco atractivo para la terapia específica anticancerígena.72 La pérdida de la telomerasa probablemente activa los puntos de control en la transición de la fase G2 a la fase M, induce la interrupción del ciclo celular, y probablemente, el proceso de apoptosis.73

**Control del ciclo celular y prevención del cáncer**

Si la inestabilidad genómica es una de las condiciones para el desarrollo del cáncer, la reducción de esta inestabilidad ayudaría a prevenirlo. Por ejemplo: p53 es la proteína de control del ciclo celular mejor caracterizada, relacionada con la inestabilidad genética. Mutaciones en p53 parecen ocurrir en etapas tempranas de ciertos cánceres y pueden estar presentes en displasias, pero no en lesiones malignas del epitelio bronquial.74 La exposición de tales células a agentes que dañan el ADN puede explicar el aumento en la frecuencia de aberraciones génicas. La prevención del daño al ADN evitaría tales aberraciones. No todo el daño al ADN es causado por agentes exógenos; también se presenta intracelularmente daño oxidativo que conduce a la célula de normal a maligna.75Por lo tanto, la prevención del daño oxidativo posiblemen te sería efectiva en el desarrollo del cáncer para retardar o evitar la transformación maligna. Los agentes ambientales que alteran los puntos de control del pase de la fase G1 a la fase S, aumentan la inestabilidad genómica de igual manera que el daño oxidativo.75 La identificación y/o eliminación de los agentes ambientales que actúan inhibiendo los puntos de control o reparación del ADN, pueden ser una estrategia de prevención efectiva contra el cáncer. Los cánceres de cabeza, cuello, orales, esofaríngeos y de la piel presentan mutaciones en p53,76 y todos los tejidos tienen probablemente una exposición significativa a agentes que dañan el ADN . Alternativamente, si las células cancerosas premalignas retienen a p53 normal, la inducción del proceso de apoptosis podría retardar el porcentaje de progresión a un estado maligno. En células donde están alterados los puntos de control, la restauración de la función de éstos es otro mecanismo potencial para abolir la progresión del cáncer, pero es una de las tareas más difíciles de realizar. Sin embargo, las estrategias para la manipulación de la función de p53 incluyen técnicas de transfección de genes (terapia génica) que inducen la expresión de p53 para restaurar su función normal.63 Estos resultados sugieren que la transfección con p53 normal a células con cáncer cervical representa una potencial estrategia para la terapia de este tipo de cáncer. La inactivación de la proteína MDM2 es otro blanco potencial para restaurar la función de p53.77

**Perspectivas**

El desarrollo de nuevas estrategias preventivas y quimioterapéuticas para el tratamiento del cáncer requerirá de un mejor entendimiento de los constituyentes moleculares de los puntos de control del ciclo celular y de la maquinaria de reparación del ADN. Sin embargo, se pueden hacer algunas predicciones. Las estrategias para favorecer la muerte celular por apoptosis son más efectivas que aquellas que intentan interrumpir la progresión de la proliferación celular; además, las células cancerosas frecuentemente pierden los puntos de control del ciclo celular y las funciones de reparación, o ambas. La sobrevivencia de las células cancerosas a la quimioterapia o radioterapia dependerá de los puntos de control específicos y/o mecanismos de reparación que han sido alterados, permitiendo ya sea susceptibilidad a estos agentes cuando la reparación del daño es más importante para sobrevivir, o bien, resistencia cuando la respuesta apoptótica es prioritaria. Además, será posible caracterizar los tumores individuales por sus puntos de control y estados de reparación y, por lo tanto, predecir su respuesta a terapias particulares. Los controles moleculares y las distinciones bioquímicas entre las células cancerosas y normales en los mecanismos de control proveen nuevos blancos potenciales para las terapias antineoplásicas, así como métodos para la identificación de agentes que afectan estos nuevos blancos. Si el desarrollo de inestabilidad genómica contribuye a la transformación celular y a la progresión del cáncer, entonces las estrategias que reducen la inestabilidad podrían disminuir la incidencia o el porcentaje de desarrollo de cáncer.

**Apoptosis y necrosis.**

La muerte celular programada o apoptosis es el conjunto de reacciones bioquímicas que ocurren en las células cuando se diferencian y ejercen funciones normales, concluyendo tras un cierto número de divisiones celulares con la muerte celular de una forma ordenada y silenciosa; por lo que a la apoptosis se le conoce como muerte celular programada.

En contraste con la necrosis, que es una forma de muerte celular resultante de un daño agudo a los tejidos, la apoptosis es un proceso ordenado, que generalmente confiere ventajas al conjunto del organismo durante su ciclo normal de vida.

La necrosis (del griego: νεκρóς. Pronunciación: /nekrós/. Significado: 'cadáver') es la muerte patológica de un conjunto de células o de cualquier tejido, provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar. Por ejemplo, el aporte insuficiente de sangre al tejido o isquemia, un traumatismo, la exposición a la radiación ionizante, la acción de sustancias químicas o tóxicos, 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. Es una de las dos expresiones morfológicas reconocidas de muerte celular dentro de un tejido vivo.