

Artículo de revisión

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER: UNA PROPUESTA DE CONTENIDOS MÍNIMOS PARA LAS CARRERAS DE LA SALUD

Biological bases of cancer: a proposal of minimum contents for health schools

JUVENAL A. RÍOS 

Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Lota 2465, Providencia, Santiago, 7510157, Chile

Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Chile

Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer de Chile

VALENTINA ZAVALA 

Department of Public Health Sciences, University of California Davis, Davis, CA, USA

FRANCISCO GARRIDO C. 

Departamento de Radiología y Diagnóstico por Imágenes, División de Imágenes, Laboratorios y Patología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

Centro de Educación Médica y Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

JUAN M. ZOLEZZI 

Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes, Av. Bulnes 01855, Punta Arenas, Chile

M. FRANCISCA BARAKE 

Centro de Biología Celular y Biomedicina (CEBICEM), Universidad San Sebastián, Lota 2465, Providencia, Santiago, 7510157, Chile

TOMÁS P. LABBÉ 

Unidad de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Facultad de Cs. Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Chile

DUNJA D. ROJE 

Fundación Nuestros Hijos, Chile

BENJAMÍN GARCÍA-BLOJ 

Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Chile

Correspondencia a: Juvenal A. Ríos Leal, M.D., Ph.D.

Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Chile.

Correo: juvenal.rios@mayor.cl

Recibido: 11/06/2021
Aceptado: 15/07/2021

RESUMEN

El cáncer constituye la segunda de causa de muerte a nivel mundial y se estima será la primera, superando a las cardiovasculares. El estudio de sus bases moleculares ha permitido el desarrollo de la quimioterapia clásica, como de nuevas terapias biológicas. Si bien estos avances han redundado en un aumento en la sobrevida, no ha impactado en una menor incidencia de los casos. Esto último se debe, en parte, al desconocimiento de los múltiples factores carcinogénicos existentes y los efectos de sus interacciones para cada uno de los tumores. En este sentido, es interesante notar que, en los currículos de las escuelas de salud de las universidades chilenas, el cáncer u oncología como tal, no constituye una cátedra en sí misma, siendo sus contenidos tangencialmente abordados en distintos momentos de la formación; en biología celular, medicina interna y cirugía, entre otros. Con estos antecedentes, el propósito de este trabajo es ofrecer una propuesta sencilla y accesible para los estudiantes, respecto de los contenidos que, a nuestro juicio, son esenciales para comprender las bases biológicas de esta enfermedad y enfrentar con mejores conocimientos el ciclo clínico posterior. A continuación, el lector se encontrará con principios fundamentales de la biología humana normal (como el ciclo celular y el dogma central de la biología molecular), que permiten obtener una visión global de los mecanismos fisiológicos cuya desregulación conlleva a una neoplasia maligna. Luego se entregarán algunas definiciones amplias en relación con los conceptos de neoplasia, tumor benigno y maligno. Para, finalmente, abordar las principales etapas que permiten el desarrollo del cáncer; (i) iniciación, (ii) promoción y (iii) progresión. En esta última, se profundizará por separado, en angiogénesis, degradación de la matriz extracelular, migración y evasión de la respuesta inmune. Este trabajo no aborda materias relacionadas con la hipótesis metabólica del cáncer.

Palabras clave: cáncer, neoplasia, mutación, polimorfismos, proto-oncogenes, metástasis

1. Consideraciones generales

En un mundo con o sin pandemia por COVID19, el cáncer seguirá siendo uno de los mayores problemas sanitarios de la humanidad. De hecho, se espera que pronto se convierta en la primera causa de muerte a nivel mundial (Bray et al., 2018). En Chile la situación es igual de desoladora, sólo durante el 2016 se registraron más de 26.000 defunciones por neoplasias malignas (“series y gráficos de mortalidad - DEIS,” n.d.) y de acuerdo con datos recientes del departamento de estadística e información de salud (DEIS), en 7 regiones del país, ya constituye la primera causa de muerte, superando a las enfermedades cardiovasculares (“Series y Gráficos de Mortalidad - DEIS,” n.d.).

En este contexto, debemos considerar que todos los profesionales sanitarios, independiente de su área de especialización, se verán enfrentados en algún momento a pacientes con patología oncológica, lo que pone de relevancia la incorporación de estos tópicos al currículo de formación de pregrado de las carreras de la salud. Sin embargo, se ha reportado que la representación de estos contenidos en los programas de estudio del pregrado, es significativamente menor respecto de otras causas de muerte como son las enfermedades cardiovasculares, patología pulmonar crónica o enfermedad cerebrovascular (Neeley et al., 2019). Por otro lado, la docencia en oncología es a menudo fragmentada y planificada bajo una perspectiva de sistemas anatómicos en lugar de un tópico de estudio unificado y organizado. Ante este escenario, un importante número de universidades a nivel mundial han ido incorporando progresivamente conocimientos mínimos y emergentes en materias de cáncer, sobre todo en lo relacionado con sus bases celulares y moleculares, la terapia de precisión y la radioterapia oncológica, entre otros (Barton et al., 2006). En este sentido, al evaluar la realidad local de modo muy preliminar, llama la atención que solo 2 de las 20 escuelas de medicina de ASOFAMECH (Universidad Autónoma y Universidad Austral de Chile), explicitan en sus mallas curriculares públicas, el ramo de

oncología y cuidados paliativos (ya sea como un curso de licenciatura o como parte del integrado), asimismo, la Pontificia Universidad Católica de Chile, ofrece estos contenidos a través de dos módulos en el curso de clínicas II. Esta constatación, permite evidenciar que hace falta un esfuerzo mayor por parte de la comunidad educativa médica nacional, para poner al día, un diagnóstico acabado sobre este aspecto formativo en todas las carreras de la salud.

A continuación, se presenta una breve actualización de los conceptos fundamentales que permiten una adecuada comprensión de las bases biológicas del cáncer, y los cuales, a nuestro juicio, corresponden a los tópicos mínimos a incluir en el currículo de pregrado de las carreras de la salud del país.

2. Biología normal de la célula: nociones y conceptos mínimos

2.1.- Dogma central de la biología molecular

En las células eucariontes la información genética se encuentra mayoritariamente contenida en el núcleo y una pequeña porción en las mitocondrias (Alberts B. et al. (2007). *Molecular Biology of the Cell, 5th ed.*, n.d.). Para que esta información se exprese, es necesario que el ácido desoxirribonucleico (ADN), la molécula que contiene esta información genética, primero sea transcrita a una pequeña molécula intermedia mensajera llamada ácido ribonucleico (ARN), lo que ocurre en el núcleo (Alberts B. et al. (2007). *Molecular Biology of the Cell, 5th ed.*, n.d.). Luego, tras ser exportado desde el núcleo al citoplasma, el ARN es traducido en los ribosomas, desde un código de nucleótidos organizados en codones a un código de aminoácidos, lo que resulta en la formación de proteínas, estas constituyen las moléculas funcionalmente activas derivadas de la información genética, cabe señalar que también existen ARNs no codificantes (micro-ARNs, ARN de transferencia) que también tienen una función relevante durante el proceso (Alberts B. et al. (2007). *Molecular Biology of the Cell, 5th ed.*, n.d.). De este modo las células, organizan un flujo unidireccional desde la información genética contenida en el ADN hacia ARN y luego a las proteínas. Cabe señalar que, en algunos sistemas biológicos, como los retrovirus (ej. VIH), existe la posibilidad de un flujo inverso de ARN a ADN, gracias a la acción de una enzima llamada transcriptasa reversa (Deeks et al., 2015).

2.2.- El ciclo celular

El ciclo celular corresponde a una serie de procesos secuenciales que llevan a la división celular o mitosis. Este se constituye de dos grandes etapas: la interfase, que es la etapa en la que la célula crece y se prepara para la siguiente etapa del ciclo, llamada mitosis. En la interfase existen a su vez tres etapas: la etapa G1 en la cual la célula lleva a cabo la preparación metabólica y la replicación de sus organelos y crece. Luego en la etapa S (de síntesis), ocurre la replicación del ADN propiamente tal. Finalmente, en la etapa G2 condensará el material genético y la célula preparará su citoesqueleto para iniciar la Mitosis, donde la célula se va a dividir resultando en dos células. (Alberts B. et al. (2007). *Molecular Biology of the Cell, 5th ed.*, n.d.). Es importante recordar que, dependiendo del tejido, las células pueden desarrollar de manera habitual el ciclo celular, como ocurre en las células epiteliales; mientras que existirán tipos celulares que, al alcanzar un nivel de especialización y diferenciación definitivo, cómo neuronas y linfocitos, entran en un estado quiescente, denominado G₀, en el cual el ciclo celular queda en pausa (Frade & Ovejero-Benito, 2015).

Desde una mirada oncológica, cabe señalar que el ciclo celular es regulado por dos familias de genes: los proto-oncogenes y los genes supresores de tumor (Croce, 2008). Los primeros son aquellos que promueven la proliferación celular y pueden perder su regulación por una mutación que impida su represión o bien sean expresados constitutivamente transformándose en oncogenes (Croce, 2008).

Algunos de los oncogenes más conocidos son los que codifican para las ciclinas, receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene* (KRAS), BRAF, entre otros (Malumbres & Barbacid, 2003). Los genes supresores de tumor, son aquellos que normalmente frenan el ciclo celular y que pueden perder su función por mutaciones o falta de expresión en el cáncer (Sherr, 2004). Ejemplos de este tipo de proteínas son Retinoblastoma (Rb), APC, p53, BRCA1/2, entre otras. Muchos de estos genes también son considerados guardianes del genoma, por cuanto sus productos detectan el daño celular y/o del ADN y promueven vías de señalización que llevan a la reparación y/o a una muerte celular programada (apoptosis) (Levine & Oren, 2009).

2.3.- Comunicación celular

Las células son capaces de comunicarse entre ellas por medio de señales que liberan al medio extracelular, denominadas ligandos. Estos se unen a receptores que se ubican en la membrana plasmática o al interior de las células (citoplasma y núcleo), desencadenando cascadas moleculares denominadas vías de señalización. Estas vías permiten a la célula traducir dicha “señal” en efectos biológicos que son tisular o fisiológicamente medibles como; proliferación, crecimiento, angiogénesis y apoptosis, entre otras (Alberts B. *et al.* (2007). *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed., n.d.). En el cáncer puede ocurrir que esta interacción se desregule, ya sea por una sobreproducción de ligandos, independencia de la actividad del receptor (ya no necesita el ligando para gatillar una respuesta) o ambas (Dorsam and Gutkind, 2007).

Cabe mencionar que dentro de los ligandos más comúnmente asociados al desarrollo del cáncer están las citoquinas y los factores de crecimiento (Witsch *et al.*, 2010). Estos tipos de ligando pueden activar de manera permanente cascadas de inflamación e inhibición de la inmunidad a través de la vía IL-6/JAK/STAT3 (Johnson *et al.*, 2018) y, concomitantemente, a otras relacionadas con proliferación y excesiva migración, como PI3K–AKT–mTOR (Janku *et al.*, 2018).

En la actualidad, estas vías de señalización constituyen las bases de la medicina de precisión, siendo los blancos moleculares de una diversidad de drogas y anticuerpos que se usan para el tratamiento de distintos tipos de cáncer (Hanahan & Weinberg, 2011).

2.4.- Equilibrio de un tejido

Un tejido se mantiene en equilibrio en cuanto a tamaño y funcionalidad, gracias a que su tasa de proliferación se encuentra perfectamente balanceada con su tasa apoptótica (muerte celular programada). Esto es fundamental en todos los tejidos, pero especialmente en los epitelios donde la tasa de división celular es más alta (“Robbins & Cotran. (2008). *Pathologic Basis of disease*. Chapter Neoplasia. Ed.Elsevier Saunders.,” n.d.). Si este equilibrio se pierde, el resultado patológico dependerá de qué manera se combinan los dos fenómenos de modo desregulado (Tabla 1).

Tabla 1.
Perdida del equilibrio tisular y ejemplos de enfermedades.

Tasa de proliferación	Tasa de apoptosis	Resultado
Disminuida	Aumentada	Enfermedades Neurodegenerativas
Aumentada	Normal	Neoplasia
Aumentada	Disminuida	Neoplasia
Normal	Disminuida	Neoplasia
Aumentada	Aumentada	Neoplasia

3. 3.- Definiciones claves

2.1.- Neoplasia

De acuerdo con la etimología, la palabra neoplasia significa “crecimiento nuevo”, pero desde el punto de vista clínico se acepta, por lo general, la definición proporcionada por el oncólogo británico Rupert Willis (1950) la cual establece que una neoplasia corresponderá a “*una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo y descoordinado respecto al de los tejidos normales y que persiste aún después de que el estímulo que lo originó haya finalizado*” (Arvind Babu *et al.*, 2014).

Se dice que las células neoplásicas se transforman porque siguen replicándose, aparentemente, ajenas a las influencias reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Por lo tanto, las neoplasias exhiben “cierto” grado de autonomía y un aumento más o menos constante de su tamaño independiente del entorno y del estado nutricional del huésped (“Robbins & Cotran. (2008). *Pathologic Basis of disease. Chapter Neoplasia. Ed.Elsevier Saunders.*,” n.d.). Por otro lado, resulta evidente que el término neoplasia no conlleva ninguna distinción respecto a los efectos o consecuencias que estos crecimientos descontrolados puedan tener en el paciente. Es por ello por lo que, se hace necesario realizar una posterior diferenciación de las neoplasias, a fin de proveer más información respecto del cuadro clínico que estamos observando.

2.2.- Tumores benignos

En general, los tumores benignos se denominan añadiendo el sufijo “-oma” al tipo celular del que se origina el tumor. Por ejemplo, el término adenoma se aplica a neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares (“Robbins & Cotran. (2008). *Pathologic Basis of disease. Chapter Neoplasia. Ed.Elsevier Saunders.*,” n.d.). Entre las características más relevantes y distintivas de los tumores benignos podemos encontrar que son, por lo general, pequeños y bien delimitados, no invasivos (no penetran o se extienden hacia estructuras tisulares adyacentes), no metastásicos, y bien diferenciados desde el punto vista morfológico.

2.3.- Tumores malignos

Al igual que con los tumores benignos, las neoplasias malignas pueden recibir distintas denominaciones dependiendo del tipo celular o tejido de origen. Es así como aquellas que se originan en el tejido mesenquimatoso, se denominarán sarcomas. Por ejemplo, un cáncer que se origina en el tejido fibroso corresponderá a un fibrosarcoma, mientras que una neoplasia maligna formada por condrocitos determinará un condrosarcoma. Por otro lado, las neoplasias malignas de origen epitelial (las más comunes) se denominan carcinomas (Samah *et al.*, 2017). Por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de la piel o adenocarcinoma pulmonar. Entre las características más relevantes y distintivas de los tumores malignos encontramos que son de gran tamaño, mal delimitados, de rápido crecimiento y hemorrágicos al abrirse paso, localmente invasivos, metastásicos y pobremente diferenciados (Samah *et al.*, 2017).

4. 4.- Oncogénesis

4.1.- Alteraciones genómicas y epigenéticas

Una mutación es una alteración genética permanente que pueden modificar la función de una proteína y, en consecuencia, incrementar el riesgo de desarrollar un cáncer u otro tipo de enfermedad.

Las mutaciones pueden ser heredadas (mutaciones germinales) o bien adquiridas en ciertos tejidos a lo largo de la vida (mutaciones somáticas) (Qing *et al.*, 2020). Para que una célula normal adquiera la capacidad de volverse una célula cancerosa, deben ocurrir ciertas mutaciones que permitan tanto la proliferación como la supervivencia, sumado a un microambiente favorable en términos de disponibilidad de oxígeno y nutrientes (Kim, 2018). En general, los tumores de ciertos tipos de cáncer tienen en promedio entre 33 y 66 genes portadores de mutaciones que alteran la función de la proteína para la que codifican (Vogelstein *et al.*, 2013). Otros tumores, como el melanoma y el cáncer de pulmón, suelen presentar un número mayor de genes mutados, presumiblemente por la exposición a radiación UV y agentes cancerígenos (Vogelstein *et al.*, 2013). Estas mutaciones van ocurriendo sucesivamente en el tiempo y pueden promover la transformación de un tumor benigno en maligno en un proceso que puede tardar algunos años (Vogelstein *et al.*, 2013). Aquellas mutaciones que van otorgando una ventaja evolutiva al tumor se les llama mutaciones “*conductoras*” (*driver*, en inglés), mientras que otras mutaciones que van ocurriendo con el tiempo en los tejidos durante la fase pre-neoplásica y que no otorga capacidad proliferativa a las células, se llaman mutaciones “*pasajeras*” (*passenger*, en inglés). Durante la evolución del tumor y sus sucesivas divisiones, nuevos linajes celulares, con nuevas mutaciones, van surgiendo, contribuyendo a la heterogeneidad tumoral (Meacham & Morrison, 2013).

Los cambios en el material genético que llevan a un fenotipo cancerígeno pueden ser diversos y estos pueden generar una pérdida o ganancia de función de una proteína, cambios en su expresión ya sea aumento o disminución. Estas se generan por mutaciones (cambios de una base del ADN por otra), deleción de una base o inserción de una base (deleciones o inserciones puntuales). Además, pueden ocurrir amplificaciones o translocaciones de extensas regiones cromosomales. Por ejemplo, la región cromosómica que contiene al gen *ERBB2*, que codifica para el proto-oncogén HER2, se encuentra amplificado en diversos tipos de cáncer (Yan *et al.*, 2015).

Por su parte, las mutaciones pueden ser germinales *de novo* es decir estar presentes desde el óvulo y espermatozoide y por lo tanto todas las células del organismo tendrán el mismo cambio genético o bien ser heredadas desde los padres haciéndolas frecuentes en ciertas poblaciones. Por ejemplo, hay mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* que suelen encontrarse en pacientes de cáncer de mama a nivel nacional (Alvarez *et al.*, 2017). Varias de estas mutaciones, denominadas fundadoras, habrían sido heredadas desde un ancestro común (Alvarez *et al.*, 2017).

Además de mutaciones o variantes genéticas raras, ciertas variantes se encuentran en relativa alta frecuencia en la población (polimorfismos) y pueden conferir un riesgo mayor a desarrollar ciertos tipos de cáncer. Si bien cada polimorfismo por sí solo no es suficiente para desencadenar el proceso de carcinogénesis, la presencia de más de un polimorfismo de riesgo puede aumentar la posibilidad de dicho evento. Conociendo el efecto de cada uno de estos polimorfismos es posible estimar un “puntaje de riesgo poligénico” (PRS; *polygenic risk score* en inglés) que permitiría conocer el riesgo acumulativo de ciertos polimorfismos de manera personalizada (Duncan *et al.*, 2019).

Adicionalmente, los ácidos nucleicos (ADN o ARN) también puede sufrir modificaciones estructurales reversibles que puede aumentar o disminuir la expresión de un gen, pero sin afectar la secuencia de nucleótidos. A este tipo de modificaciones se les conoce como modificaciones epigenéticas (Lu *et al.*, 2020). Otras formas de modificaciones epigenéticas pueden ocurrir en proteínas que interactúan con el ADN y participan en su organización estructural (histonas) y sobre ARNs no codificantes (que no codifican para proteínas pero que son funcionales) (Lu *et al.*, 2020). Estos eventos son finamente regulados en una célula normal, pero son altamente susceptibles a factores ambientales como la alimentación o la exposición a distintos xenobióticos (Lu *et al.*, 2020). La epigenética se ha

convertido en un interesante blanco de investigación debido que sugiere múltiples estrategias posibles para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, además de constituir la traducción biológica de los determinantes sociales y estilos de vida, entre otros.

4.2.- Etapas de una neoplasia

Desde el punto de vista fisiopatológico, es necesario comprender que el desarrollo de un tumor constituye un proceso y, como tal, es posible identificar distintas etapas que se suceden hasta establecer la verdadera patología oncológica. Comprender este proceso y la relevancia de sus distintas etapas es fundamental para entender la dificultad detrás del diagnóstico temprano, así como del tiempo requerido para que el cuadro se manifieste clínicamente.

I.- Iniciación

Durante el inicio del proceso de carcinogénesis propiamente tal, debemos distinguir mecanismos o factores que intervienen en la transformación maligna de una célula normal:

- **Factores intrínsecos:** son aquellos procesos que se producen producto del propio funcionamiento celular, el cual no se encuentra exento de errores. Entre ellos destacan: la replicación del ADN defectuosa durante la fase S, la elaboración de proteínas mal plegadas y liberación de radicales libres durante la fosforilación oxidativa en la mitocondria que pueden dañar el ADN (Botelho *et al.*, 2014).

- **Factores extrínsecos:** probablemente más conocidos, dado que podemos controlar en “parte” la exposición a estos, ejemplos de estos son: radiaciones UV y ionizantes, toxicidad química por contaminantes ambientales como; tabaco, arsénico, asbesto, material particulado ambiental, etc, agentes patógenos como él ; virus papiloma humano (cáncer de cuello uterino), virus hepatitis B (Hepatocarcinoma) y *H. pylori* (cáncer gástrico) (Botelho *et al.*, 2014).

Todos estos factores redundan en un daño directo o indirecto sobre la doble hebra del ADN y cambios epigenéticos importantes, de modo tal que las mutaciones se van acumulando.

II.- Promoción

Es un proceso de amplificación de la neoplasia, tanto desde el punto de vista molecular como celular. Con relación al primero, se constata un aumento del número y acumulación de mutaciones, ya comentadas en el apartado 4.1. Respecto a la reacción celular en torno al tejido maligno, se produce un importante reclutamiento de células inflamatorias, las cuales a través de la liberación de citoquinas (IL-2, TNF- α) perpetúan la reacción tumoral. Asimismo, células residentes como los fibroblastos liberan mayor cantidad de factores de crecimiento (TGF- β , CTGF) con lo cual la proliferación celular se mantiene (Pickup *et al.*, 2013).

III.- Progresión

Didácticamente, durante la metástasis, se habla de cuatro fenómenos; angiogénesis, migración celular, degradación de la matriz extracelular (MEC) y evasión de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, y al igual que con la iniciación y la promoción, todos estos fenómenos están sucediendo en paralelo y con distinto grado de desarrollo.

Angiogénesis: Corresponde a un proceso de neoformación vascular y remodelación de los vasos sanguíneos preexistentes. Si bien este proceso ocurre de manera fisiológica, se encuentra exacerbado en los procesos neoplásicos dada la alta demanda de oxígeno y nutrientes que impone la masa tumoral (Weis & Cheresh, 2011). De hecho, es la propia masa tumoral y su microambiente la que libera señales

(VEGF) para que se potencie la angiogénesis y, de este modo, se recluten vasos nuevos con relación al tejido maligno.

La angiogénesis tumoral es aberrante en su morfología, lo que se forma es un vaso sanguíneo altamente fenestrado, es decir, con “ventanas” o espacios marcados entre un endotelio y otro. Esto permite que la migración de células inflamatorias e inmunes se dé con mayor facilidad desde el torrente sanguíneo hacia el interior del tumor (Weis & Cheresh, 2011).

En la actualidad existen terapias cuyo objetivo es bloquear la angiogénesis por medio anticuerpos monoclonales que capturan el ligando VEGF, impiden la interacción con el receptor de este o inhiben la señalización intracelular posterior a la unión del ligando-receptor (Weis & Cheresh, 2011).

Migración celular: Es un proceso clave, que de alguna manera marca el inicio de la metástasis, ya que es necesario para que las células malignas del tumor primario se transfieran a un nicho secundario. En este proceso es fundamental la pérdida de uniones intercelulares que hace que las células malignas se desprendan de su tejido primario (Paul *et al.*, 2017). Luego tiene que ocurrir una intensa y dinámica de reestructuración del citoesqueleto para que esta célula avance entre tejido tumoral y sano (Paul *et al.*, 2017). En este proceso destaca la polimerización y despolimerización de los filamentos de actina y miosina en el frente celular (Paul *et al.*, 2017). La migración a través de la lámina basal marca el momento en que un carcinoma pasa de ser *in situ* a invasor. En los tumores de origen epitelial, este proceso de transformación se denomina transición epitelio-mesénquima.

Degradación de la MEC: para que la célula que se desprendió pueda llegar al torrente sanguíneo y desde ahí invadir otro tejido, es necesario que pueda atravesar la red molecular hecha de tejido conectivo, la cual contiene una serie de proteínas estructurales junto con células residentes que actúan de sostén de cualquier tejido (Poltavets *et al.*, 2018). Así, tanto las células tumorales como las inflamatorias que circundan el tumor, liberan un tipo de enzimas que van cortando y digiriendo todo este entramado molecular (Poltavets *et al.*, 2018). Estas enzimas corresponden por lo general a metaloproteasas de la matriz (MMP-2, MMP-8 y MMP-9, entre otras). Se sabe que estas enzimas están aumentadas de manera generalizada en los procesos neoplásicos (Poltavets *et al.*, 2018).

Evasión de la respuesta inmunitaria anti-tumoral: normalmente las células presentadoras de antígenos (dendríticas y macrófagos) reconocen como extraños los antígenos tumorales y entrenan a los linfocitos T citotóxicos (CDT8+) para atacar las células malignas (Waldman *et al.*, 2020). Pero, las células tumorales desarrollan distintos mecanismos para inactivar parcialmente la función de los CDT8+, presentándoles señales como PD-L1 que se unen a receptores PD-1 de las CDT8+, con lo cual logran limitar su activación, haciendo creer al sistema inmune que el tumor “no es extraño” (Waldman *et al.*, 2020). En la actualidad, el bloqueo de estos ligandos que se expresan en la membrana de la célula tumoral y de los CDT8+ como PD-L1 y otro como CTLA-4 son la base de la inmunoterapia y han cambiado la supervivencia de muchos tipos de cáncer (Waldman *et al.*, 2020). El año 2018 el Premio Nobel de Medicina, fue otorgado a los científicos que establecieron las bases biológicas de esta nueva terapia (Waldman *et al.*, 2020).

5. 5.- Conclusiones

Dada la relevancia sanitaria del Cáncer, su exacerbado crecimiento epidemiológico en Chile y en el mundo, los enormes esfuerzos estatales por controlar su avance y el vacío curricular existente en las carreras de la salud chilenas, consideramos necesario exponer, de manera sencilla y clara, una síntesis de los contenidos mínimos que consideramos debiesen ser conocidos por los futuros profesionales de

la salud y los que, a su vez, debiesen ser abordados de manera más extensa y profunda en una cátedra dedicada exclusivamente a tratar el tópico de la oncología.

El insumo que colocamos a disposición no pretende ser un tratado sobre oncología, pero sí contribuir como guía para el estudio en profundidad para aquellos estudiantes o profesionales que deseen abordar distintos aspectos de esta enfermedad y sus bases celulares y moleculares. En este sentido, mucha de la terminología utilizada en este manuscrito constituye prácticamente un capítulo de estudio *per se*, por lo que, a partir de su lectura, quien desee puede ir complementando lo aquí expuesto con estudios adicionales y más específicos de acuerdo con sus necesidades.

Por último y a la luz de la recientemente promulgada ley nacional de cáncer en Chile (*Ley Nacional de Cáncer (n°21258) MINSAL*, n.d.), creemos que abordar adecuadamente, desde el punto de vista formativo esta materia es fundamental no sólo para contar con personal de salud altamente capacitado, sino también para facilitar los procesos de investigación, desarrollo y traslación del conocimiento en relación con el cáncer y en el cual, como país, nos encontramos aun al debe.

6. Agradecimientos

Todos los autores agradecen a sus respectivas escuelas de medicina en donde se desempeñan como docentes o profesionales asociados. Asimismo, los autores JAR y BG-B agradecen de manera muy especial a sus autoridades universitarias por cuanto han garantizado la instalación del futuro Instituto de Medicina Traslacional de la Universidad Mayor de Chile (IMTUM). También el autor JAR, agradece al Instituto Nacional del Cáncer de Chile, por financiar sus estudios de formación como especialista en Anatomía Patológica.

7. Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses con respecto al contenido del artículo.

8. Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento de ningún tipo.

Referencias

- Alberts B. et al. (2007). *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed., n.d.
- Alvarez, C., Tapia, T., Perez-Moreno, E., Gajardo-Meneses, P., Ruiz, C., Rios, M., Missarelli, C., Silva, M., Cruz, A., Matamala, L., Carvajal-Carmona, L., Camus, M., Carvallo, P., 2017. BRCA1 and BRCA2 founder mutations account for 78% of germline carriers among hereditary breast cancer families in Chile. *Oncotarget* 8, 74233–74243.
- Arvind Babu, R.S., Ramana Reddy, B. V., Anuradha, C.H., 2014. Histogenetic concepts, terminology and categorization of biphasic tumours of the oral and maxillofacial region. *J. Clin. Diagnostic Res.*
- Barton, M.B., Bell, P., Sabesan, S., Koczwara, B., 2006. What should doctors know about cancer? Undergraduate medical education from a societal perspective. *Lancet Oncol.*

- Botelho, M.C., Teixeira, J.P., Oliveira, P.A., 2014. Carcinogenesis. *Encycl. Toxicol. Third Ed.* 53, 713–729.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 394–424.
- Croce, C.M., 2008. Oncogenes and Cancer. *N. Engl. J. Med.* 358, 502–511.
- Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A., Buchbinder, S., 2015. HIV infection. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 1–22.
- Dorsam, R.T., Gutkind, J.S., 2007. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat. Rev. Cancer.*
- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijssen, J., Ressler, K., Feldman, M., Peterson, R., Domingue, B., 2019. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun.* 10.
- Frade, J.M., Ovejero-Benito, M.C., 2015. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances
The Cell Cycle: A Rapid Overview. *Cell Cycle* 14, 712–720.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144, 646–674.
- Janku, F., Yap, T.A., Meric-Bernstam, F., 2018. Targeting the PI3K pathway in cancer: Are we making headway? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*
- Johnson, D.E., O’Keefe, R.A., Grandis, J.R., 2018. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*
- Kim, S.Y., 2018. Cancer energy metabolism: Shutting power off cancer factory. *Biomol. Ther.*
- Levine, A.J., Oren, M., 2009. The first 30 years of p53: Growing ever more complex. *Nat. Rev. Cancer.*
- Ley Nacional de Cáncer (n°21258) MINSAL, n.d.
- Lu, Y., Chan, Y.T., Tan, H.Y., Li, S., Wang, N., Feng, Y., 2020. Epigenetic regulation in human cancer: The potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol. Cancer.*
- Malumbres, M., Barbacid, M., 2003. RAS oncogenes: The first 30 years. *Nat. Rev. Cancer.*
- Meacham, C.E., Morrison, S.J., 2013. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature.*
- Neeley, B.C., Golden, D.W., Brower, J. V., Braunstein, S.E., Hirsch, A.E., Mattes, M.D., 2019. Student Perspectives on Oncology Curricula at United States Medical Schools. *J. Cancer Educ.* 34, 56–58.
- Paul, C.D., Mistriotis, P., Konstantopoulos, K., 2017. Cancer cell motility: Lessons from migration in confined spaces. *Nat. Rev. Cancer.*
- Pickup, M., Novitskiy, S., Moses, H.L., 2013. The roles of TGF β in the tumour microenvironment. *Nat. Rev. Cancer.*
- Poltavets, V., Kochetkova, M., Pitson, S.M., Samuel, M.S., 2018. The role of the extracellular matrix and its molecular and cellular regulators in cancer cell plasticity. *Front. Oncol.*
- Qing, T., Mohsen, H., Marczyk, M., Ye, Y., O’Meara, T., Zhao, H., Townsend, J.P., Gerstein, M., Hatzis, C., Kluger, Y., Pusztai, L., 2020. Germline variant burden in cancer genes correlates with age at diagnosis and somatic mutation burden. *Nat. Commun.* 11, 1–8.

- Robbins and Cotran. (2008). *Pathologic Basis of disease*. Chapter Neoplasia. Ed.Elsevier Saunders., n.d.
- Samah, A.A., Fauzi, M.F.A., Mansor, S., 2017. Classification of benign and malignant tumors in histopathology images. In: *Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications, ICSIPA 2017*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., pp. 102–106.
- Series y Gráficos de Mortalidad - DEIS [WWW Document], n.d. URL <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/> (accessed 1.11.19).
- Sherr, C.J., 2004. Principles of Tumor Suppression. *Cell*.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., Kinzler, K.W., 2013. Cancer genome landscapes. *Science* (80-.).
- Waldman, A.D., Fritz, J.M., Lenardo, M.J., 2020. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat. Rev. Immunol.*
- Weis, S.M., Cheresh, D.A., 2011. Tumor angiogenesis: Molecular pathways and therapeutic targets. *Nat. Med.*
- Witsch, E., Sela, M., Yarden, Y., 2010. Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology*.
- Yan, M., Schwaederle, M., Arguello, D., Millis, S.Z., Gatalica, Z., Kurzrock, R., 2015. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev.* 34, 157–164.

ABSTRACT

Cancer constitutes the second most common cause of death worldwide and is expected to become the leading one, even above cardiovascular diseases. The understanding of the cellular and molecular basis of cancer has led not only to the proper development of chemotherapy but also of target therapies. Although these advances are related with improved survival rates among cancer patients, it has poorly impacted its incidences. In this regard, the lack of knowledge regarding the impact that the several carcinogenic factors and their interactions have on different types of cancers may explain at least in part the difficulties to reduce incidence rates. However, is worth noticing that in several health schools of Chilean universities, cancer does not constitute a formal course, being only partially approached during other courses, such as cell biology, internal medicine, and surgery. Thus, the aim of our work is to provide students a simple and resumed manuscript about essential topics necessary to understand the biological basis of cancer. First, the reader will find some fundamentals about human biology including the cell cycle and the central dogma of molecular biology, which offers an overview of the physiological mechanisms leading to malignant neoplasia. Then, we will provide current definitions of neoplasia, benign and malignant tumors are provided. Finally, the different stages of tumor progression will be approached to allow the understanding of cancer development. These stages include (i) initiation, (ii) promotion, and (iii) progression. For the last one, metastasis, angiogenesis, extracellular matrix degradation, migration, and immune evasion will also be addressed. This work will not consider the metabolic hypothesis of cancer.

Keywords: cancer, neoplasia, mutation, polymorphisms, proto-oncogenes, metastasis
