

Implicaciones del estudio de inestabilidad del ciclo celular en la biología del cáncer

Luis Tume-Farfán

Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Piura, Urb. Miraflores s/n, Castilla, Apartado Postal 295, Piura, Perú. luisferscr@gmail.com

Recibido: 3 de marzo de 2014.

Aceptado: 9 de julio de 2014.

Palabras clave: ciclo celular, cáncer, proliferación, apoptosis.

Key words: Cell cycle, cancer, proliferation, apoptosis

RESUMEN. Todas las células poseen mecanismos para mantener la integridad genómica que es vital para la supervivencia celular y la proliferación. Las células se dividen a tasas normales durante su tiempo de vida, cuando esta tasa sobrepasa los límites normales ocurren alteraciones a nivel genético que afectan el control del ciclo celular por lo tanto estas células crecen y se dividen sin control y ya no responden a señalización extracelular que indica la detención del ciclo y la apoptosis, estos mecanismos son los encargados de la prevención del cáncer que por lo generales se produce a través de la regulación estricta del ciclo celular por grupos de proteínas que interactúan entre sí en una secuencia muy específica de eventos. Son estos acontecimientos los que determinan si el ciclo celular seguirá adelante o quedará estancado entre etapas. La falta de eficiencia en la replicación del ADN y el mantenimiento de esta macromolécula puede ser consecuencia de mutaciones deletéreas que conducen a la muerte celular o, en los organismos multicelulares a cáncer. El objetivo de esta revisión es discutir las vías de transducción de señales conocidas que regulan la progresión del ciclo celular y los mecanismos que las células emplean para asegurar la estabilidad del ADN, así como los avances que se están alcanzando en una forma de evitar esta proliferación descontrolada en las células con tendencia a ser cancerosa

ABSTRACT. All cells have mechanisms to maintain genomic integrity which is vital for cell survival and proliferation. Cells divide at normal rates during their lifetime, when this rate exceeds the normal limits of alterations at the genetic level that affect cell cycle control thus these cells grow and divide without control and no longer respond to extracellular signaling indicating cycle arrest and apoptosis, these mechanisms are responsible for the prevention of cancer which usually occurs through the strict regulation of the cell cycle protein groups interacting in a very specific sequence of events. These are events that determine whether the cell cycle will continue or get stuck between stages. Inefficiencies in DNA replication and maintenance of the macromolecule may be a deleterious consequence of mutations leading to cell death, or in cancer multicellular organisms. The aim of this review is to discuss known transduction pathways that regulate cell cycle progression and cell mechanisms used to ensure the stability of DNA. Moreover, it will presented progress being made in a way to avoid this uncontrolled proliferation in cells with a tendency to be cancerous

INTRODUCCIÓN

La progresión del ciclo celular es una tarea crucial para todos los organismos multicelulares, ya que determina el tamaño y forma del cuerpo, la renovación de tejidos, la senescencia y la reproducción. La desregulación de la progresión del ciclo celular conduce a la proliferación celular incontrolada dando lugar a cáncer. Por lo tanto, no es sorprendente que sea un proceso estrechamente regulado, con mecanismos de control multifacéticos y muy complejos.¹

Durante la conversión de las células normales hacia células cancerosas, la aparición de múltiples mutaciones origina inestabilidad genética. Las mutaciones en los genes de reparación del ADN, predisponen a los portadores de estas mutaciones a un aumento de inestabilidad genómica. Una variedad de aberraciones cromosómicas, tales como la ploidía anormal y la pérdida de fragmentos de cromosomas se observan comúnmente en las células cancerosas.^{2,28} De una división celular a la siguiente, las células de mamífero pasan a través de una serie organizada de eventos controlados que se refiere como el ciclo celular. Con el fin de seguir una serie ordenada de eventos moleculares, el inicio de un evento durante la progresión del ciclo celular depende de la finalización con éxito de un evento anterior. El ciclo celular se divide en la fase M (mitótica) y la interfase que puede ser dividida en tres fases distintas: G1 denominado (gap 1), S (síntesis de ADN) y G2 (Gap2). Junto con la maquinaria que promueve la progresión del ciclo celular, las células también están equipadas con puntos de control del ciclo celular que aseguran la correcta ordenación de los eventos en el ciclo celular. La idea de "el punto de control del ciclo celular" fue introducida por primera vez por Hartwell y Weinert³ como "la detención de una célula a una fase particular del ciclo debido a la falta de señales adecuadas para la progresión del ciclo celular". Mientras que la maquinaria de control no reciba las señales apropiadas, la célula no se le permitirá hacer la transición de una fase del ciclo celular a la siguiente. Por lo tanto, el importante papel de control es minimizar alteraciones y acontecimientos que afectan a la supervivencia celular y la estabilidad genética. Cuando están mutados uno o más componentes de un puesto de control del ciclo celular, las posibilidades de inestabilidad genética durante una ronda del ciclo celular aumentan en consecuencia con la consiguiente aceleración de la evolución celular del normal al estado canceroso. Por lo tanto, las mutaciones en los puntos de control predisponen a las células al cáncer al causar inestabilidad genómica.²

En esta revisión, se discutirá acerca de los sucesos que originan la inestabilidad del ciclo celular y la relación directa que tiene con la progresión del cáncer y las implicancias que tiene su estudio para la identificación de potenciales blancos terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

BIOLOGÍA DEL CICLO CELULAR Y SU DESREGULACIÓN EN EL CÁNCER

El proceso de la replicación de ADN y la división de una célula, se pueden describir como una serie de eventos coordinados que componen un "ciclo de división celular". Se reconocen al menos dos tipos de mecanismos de control del ciclo celular: una cascada de fosforilaciones de proteínas y un conjunto de puntos de control que monitorean la finalización de los eventos críticos y retrasan la progresión a la etapa siguiente si es necesario. El primer tipo de control implica una familia de quinasas muy reguladas.⁴ La activación de la quinasa generalmente requiere la asociación con una segunda subunidad que se expresa transitoriamente en el período apropiado del ciclo celular. La regulación de la fosforilación y desfosforilación afina la actividad de los complejos CDK-ciclina, asegurando las transiciones bien delineados entre las fases del ciclo celular.⁵⁻⁸

En el cáncer, hay alteraciones esenciales en el control genético de la división celular, lo que resulta en una proliferación celular descontrolada. Las mutaciones se producen principalmente en dos clases de genes: los proto-oncogenes y genes supresores de tumores. En las células normales,

los productos de proto-oncogenes actúan a diferentes niveles a lo largo de las vías que estimulan la proliferación celular. Versiones mutadas de los proto-oncogenes u oncogenes pueden promover el crecimiento del tumor. La inactivación de genes supresores de tumores como p53 y pRb se debe a la disfunción de las proteínas que normalmente inhiben la progresión del ciclo celular. La desregulación del ciclo celular asociado con el cáncer se produce a través de mutaciones de proteínas importantes en los diferentes niveles del ciclo celular. En el cáncer, se han observado mutaciones en genes que codifican ciclinas, CDK (quinasas dependientes de ciclinas: “cyclin-dependent kinases” en inglés) enzimas de activación de CDK, CKI (inhibidores de CDK (“cyclin-dependent kinase inhibitor” en inglés), sustratos de CDK, y proteínas de control.⁴

Los puntos de control del ciclo celular funcionan para mantener la estabilidad genética, proporcionando tiempo adicional para la reparación de daños en el ADN y la terminación de los acontecimientos que son necesarios para la división celular precisa. Algunos puntos de control, tales como el punto de control G1/S al daño en el ADN, son dependientes de p53,^{25,28} mientras que otros puntos de control, como de pérdida de encadenamiento del ADN G2/M, no lo son. Esto se ve claramente en las células de transición en los carcinomas de vejiga (TCC) que a menudo contienen numerosas aberraciones cromosómicas y al parecer tienen genomas muy inestables, estos puntos de control del ciclo celular defectuosos, sugiere que el punto de control G2 independiente de p53 puede cooperar con los puntos de control G1 dependiente de p53 con el fin de preservar la estabilidad cromosómica y reprimir la carcinogénesis vesical.⁵

La DNA topoisomerasa II se requiere en el ciclo celular para decatenar las cromátidas hijas entrelazadas antes de la mitosis. Esta actividad de puesto de control de concatenación de respuesta se monitorizó en fibroblastos de piel humana con defectos hereditarios o adquiridos en el punto de control G2. El retardo de G2 se ha cuantificado poco después de una breve incubación con ICRF - 193, que bloquea la capacidad de la topoisomerasa II decatenante de cromátidas, o tratamiento con radiación ionizante (IR), que daña el ADN. Ambos tratamientos inducen retraso de G2 en fibroblastos humanos normales, lo que quiere decir que la expresión de la telomerasa impide la desestabilización cromosómica en el envejecimiento de las células.⁶

La capacidad para controlar con precisión el orden y el momento de los acontecimientos del ciclo celular es esencial para mantener la integridad del genoma y la prevención de las mutaciones que pueden alterar el control del crecimiento normal. Las células tratadas con agentes que dañan el ADN, tales como la radiaciones gamma y ultravioleta (UV), la adriamicina o cisplatino, coordinadamente detienen la progresión del ciclo celular en la fase G1/S, la fase S y la fase G2/M para permitir tiempos para la reparación de los daños. Los procesos biológicos que se desarrollan durante la fase G1 del ciclo celular son dependientes de factores mitogénicos extracelulares que indican a la célula entrar en un estado de quiescencia o entrada a una ronda del ciclo celular pasando el punto de restricción (punto R) y entrar en la fase S. Las transcripciones de Brc1 son inducidas a finales de G1 y llegan al máximo después del punto de control de G1-S. La proteína BRCA1 sufre hiperfosforilación durante el final de la etapa G1 y S, y está transitoriamente desfosforilada tempranamente después de la fase M. BRCA1 también se asocia con numerosas proteínas que pueden desempeñar funciones importantes en todas las fases del ciclo celular. Estas observaciones sugieren un posible papel de BRCA1 en la regulación del ciclo celular. De hecho, los hallazgos recientes indican que el BRCA1 está implicado en todas las fases del ciclo celular y desempeña un papel importante en la coordinación de la progresión del ciclo celular, que es esencial para el mantenimiento de la integridad del genoma.^{7,8}

Las mutaciones oncogénicas o regulación deficiente de las pequeñas GTPasas en las familias Ras y Rho puede promover a la progresión del ciclo celular no regulado en el cáncer. Modificaciones

post-traduccionales por la prenilación de estas GTPasas son notorias. Las variantes de empalme de SmgGDS, llamados SmgGDS-607 y SmgGDS-558, promueven la prenilación y el tráfico de membrana de múltiples miembros de la familia Ras y Rho, lo que hace a SmgGDS un regulador potencialmente importante del ciclo celular. Muy poco se sabe sobre cómo SmgGDS-607 y SmgGDS-558 afectan a las proteínas del ciclo de regulación de células en el cáncer, a pesar de que SmgGDS se sobreexpresa en varios tipos de cáncer. SmgGDS-558 juega un papel aún más importante que SmgGDS-607 en la progresión del ciclo celular, así como la promoción de la ciclina D1 y la supresión de la expresión de p27^{Kip1} en múltiples tipos de cáncer. El silenciamiento de ambas variantes de empalme de SmgGDS en las líneas celulares de cáncer produce un perfil alternativo de señalización en comparación con el silenciamiento solo SmgGDS-558.⁹

La desregulación de la vía de señalización Ras también juega un papel clave en la progresión del cáncer colorrectal. Cuando se une a GTP, Ras se activa y estimula las vías de varios efectores “corriente abajo”, incluyendo la cascada Raf/MEK/ERK quinasa, la vía PI3-kinase/AKT/mTor y la vía de Ral GTPasa. En experimentos con las saponinas extraídas de las hierbas de la familia Liliaceae específicamente *Trillium tschonoskii* mostraron tener actividades antitumorales de baja toxicidad. Inducen apoptosis de las células cancerosas, junto con la detención del ciclo celular en la fase G1¹⁰⁻¹²

CICLO CELULAR, CDK Y EL CÁNCER: UN CAMBIO DE PARADIGMA

Varias familias de proteínas quinasas orquestan los acontecimientos complejos que conducen el ciclo celular y su actividad está desregulada con frecuencia en células de cáncer hiperproliferativas. Aunque ya se han desarrollado varias moléculas que inhiben las quinasas del ciclo celular como agentes anticancerígenos potenciales, ninguna de ellas ha sido aprobada para uso comercial y una estrategia eficaz para controlar específicamente la proliferación de células malignas aún no ha sido establecida. Sin embargo, los estudios genéticos y bioquímicos recientes han proporcionado información sobre la exigencia de ciertas quinasas del ciclo celular por tumores específicos y tipos de tejidos especializados.¹²

Los defectos del ciclo celular asociados al tumor son a menudo mediados por alteraciones en las CDK. Las CDK mal reguladas inducen la proliferación no programada, así como la inestabilidad genómica y cromosómica. De acuerdo con los modelos actuales, las CDK de mamíferos son esenciales para la conducción de cada fase del ciclo celular, lo que las estrategias terapéuticas que bloquean la actividad de CDK son consideradas poco probables para atacar selectivamente a las células tumorales. Sin embargo, la evidencia genética reciente ha revelado que, mientras que la CDK1 se requiere para el ciclo celular, las CDK en interfase solo son esenciales para la proliferación de células especializadas. Nuevas evidencias sugieren que las células tumorales también pueden requerir CDK de interfases específicas para la proliferación. Por lo tanto, la inhibición de CDK selectiva puede proporcionar beneficio terapéutico frente a ciertas neoplasias humanas.¹³

La regulación del ciclo celular es un proceso marcadamente complejo con muchas fases de control y uno de estos múltiples mecanismos implica la degradación oportuna de los inhibidores de CDK (CKIs) como p27^{Kip1} por el sistema de ubiquitina proteasoma (UPS). Cks1 es una proteína de 9 kDa que se sobreexpresa frecuentemente en diferentes subtipos de tumores y tiene papeles pleiotrópicos en la progresión del ciclo celular, muchos de los cuales aún no se han caracterizado completamente. Una de las funciones moleculares bien caracterizada de Cks1 es la de un adaptador esencial que regula la abundancia p27^{Kip1} facilitando su interacción con la ligasa SCF Skp2 - E3 que añade ubiquitina a p27^{Kip1} y se dirige para la degradación a través de la UPS. Además, los nuevos estudios han descubierto funciones más específicas de Cks1 y p27^{Kip1} que han

proporcionado información crucial en la forma en que pueden estar involucrados en la progresión del cáncer.^{14,15}

MUTACIONES DEL CICLO CELULAR EN TUMORES HUMANOS

El análisis molecular de los tumores humanos demostró que los reguladores del ciclo celular han mutado con frecuencia en las neoplasias humanas, lo que pone de relieve la forma en el mantenimiento de compromiso del ciclo celular en la prevención de cáncer humano.⁸⁻¹⁰ Las alteraciones incluyen la sobreexpresión de ciclinas (principalmente D1 y E1) y CDK (principalmente CDK4 y CDK6), así como la pérdida de CKI (principalmente p16^{INK4A}, p15^{INK4B} y p27^{KIP1}) y la expresión RB. Cambios asociados al tumor en la expresión de estos reguladores con frecuencia resultan de alteraciones cromosómicas (amplificación de ciclina D1 o CDK4, CDK6 y translocación de deleciones de proteínas INK4 o Rb) o la inactivación epigenética (metilación de INK4 o promotores RB). Mutaciones en CDK4 y CDK6, lo que resulta en la pérdida de INK4 vinculante, también se han identificado, aunque con baja frecuencia. Las alteraciones genéticas o epigenéticas de CDK2 o sus reguladores raramente se han descrito en los tumores humanos, sin embargo, la pérdida de expresión de CDKN1B (el gen que codifica p27^{KIP1} en los seres humanos) y la sobreexpresión de la ciclina E1 frecuentemente ocurre y se correlacionan con mal pronóstico. Aún no se comprende bien cómo es que la expresión de p27^{KIP1} y la ciclina-E1 están alteradas en las células tumorales. La degradación p27^{KIP1} esta medida, al menos en parte, por SKP2 - una proteína F-box del complejo SCF. SKP2 tiene propiedades oncogénicas y su expresión se encuentra alterada en algunas células tumorales. Del mismo modo, la proteína de la caja F responsable de la degradación de ciclina E1 - CDC4/FBW7/AGO - se inactiva en algunas líneas celulares de cáncer.¹³

LA VÍA RAF / MEK / ERK EN EL CRECIMIENTO CELULAR Y LA MALIGNIDAD

Los factores de crecimiento y mitógenos utilizan la cascada de señalización de Ras/Raf/MEK/ERK para transmitir señales de sus receptores para regular la expresión de genes y prevenir la apoptosis. Algunos componentes de estas vías están mutados o expresados de manera aberrante en cáncer humano (por ejemplo, Ras, B-Raf). Las mutaciones también ocurren en genes que codifican los receptores (por ejemplo, EGFR y FLT-3) y translocaciones cromosómicas quiméricos (por ejemplo, de BCR-ABL) que transmiten sus señales a través de estas cascadas. Incluso en la ausencia de mutaciones genéticas obvias, esta vía ha sido reportada que es activada en más de 50 % de la leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda y también se activa con frecuencia en otros tipos de cáncer (por ejemplo, cánceres de mama y de próstata). Es importante destacar que este aumento de la expresión se asocia con un mal pronóstico. Las vías de Ras/Raf/MEK/ERK y Ras/PI3K/PTEN/Akt interactúan entre sí para regular el crecimiento y en algunos casos la tumorigénesis. Por ejemplo, en algunas células, la mutación de PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa) puede contribuir a la supresión de la cascada Raf / MEK / ERK debido a la capacidad de activar Akt para fosforilar e inactivar diferentes Rafs. Aunque se piensa que ambas vías comúnmente tienen efectos anti-apoptóticos en las células, juntos con otros efectos específicos de linaje celular. Por ejemplo, Raf / MEK / ERK se asocia generalmente con la proliferación y la resistencia a fármacos de las células hematopoyéticas, mientras que la activación de la cascada de Raf / MEK / ERK se suprime en algunas líneas celulares de cáncer de próstata que tienen mutaciones en PTEN y expresan elevados niveles de Akt activado. Además de las vías Ras / Raf / MEK / ERK y Ras/PI3K/PTEN/Akt también interactúan con la vía de p53. Algunas de estas interacciones pueden dar como resultado el control de la actividad y la localización subcelular de Bim, Bak, Bax, Puma y Noxa. Raf / MEK / ERK puede promover la detención del ciclo celular en células de la próstata y esto puede ser regulada por p53. Por lo tanto en el cáncer de próstata avanzado, puede ser ventajoso inducir la expresión

de Raf/MEK/ERK para promover la detención del ciclo celular, mientras que en los cánceres hematopoyéticos puede ser beneficioso inhibir la Raf/MEK/ERK inducida por la proliferación y la resistencia a los medicamentos. Por lo tanto la vía Raf / MEK / ERK tiene diferentes efectos sobre el crecimiento, la prevención de la apoptosis, la detención del ciclo celular y la inducción de resistencia a fármacos en células de diversos linajes que puede ser debido a la presencia de p53 funcional y de PTEN y la expresión de factores específicos de linaje.¹⁶

Ras y sus efectores alteran la expresión de muchas moléculas que regulan el ciclo celular incluyendo p16^{Ink4a}, p15^{Ink4b} and p21^{Cip1} y pueden conducir a un prematuro arresto del ciclo celular en la fase G1. p15^{Ink4b}/p16^{Ink4a} o arresto de la fase G1 mediada por p21^{Cip1} y la subsecuente es dependiente de la ruta Raf/MEK/ERK. La sobreexpresión de proteínas Raf activadas está asociada con tales respuestas divergentes como el crecimiento celular, la detención del ciclo celular o incluso la apoptosis. El destino de las células depende del nivel y la isoforma de Raf quinasa expresada. La sobreexpresión ectópica de proteínas Raf se asocia con la proliferación celular en las células, incluyendo las células hematopoyéticas; las progenitoras eritroides y las A10 de músculo liso. Sin embargo, la sobreexpresión de proteínas Raf activadas, se asocia con la detención del ciclo celular en las células de Schwann de rata, las PC12 de ratón, las de leucemia HL-60 las promielocítica humana, las de pulmón, líneas celulares de cáncer de próstata, las de cáncer LNCaP (líneas de carcinoma de próstata) y algunas hematopoyéticas.¹⁶

El Ras/Raf/ activado por mitógenos proteína quinasa (MEK)/señal extracelular-quinasa regulada (ERK) está a menudo implicado en la sensibilidad y la resistencia a la terapia de la leucemia. La proliferación de leucemia sin restricciones y disminución de la sensibilidad a los agentes apoptóticos y de quimioresistencia son típicamente asociados con la activación de vías de pro-supervivencia. Las mutaciones en esta vía y moléculas de señalización aguas arriba pueden alterar la sensibilidad a los inhibidores de moléculas pequeñas focalización componentes de esta cascada, así como a los inhibidores dirigidos a otras vías es clave (por ejemplo, fosfatidilinositol 3 -quinasa (PI3K)/fosfatasa y homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10 (PTEN)/ Akt, las mutaciones de PI3K pueden dar lugar a resistencia a inhibidores dirigidos a las vías Ras/Raf/MEK/ERK, indicando importantes puntos de interacción entre las vías (“cross- talk”). Además, la vía de Ras/Raf/MEK/ERK puede ser activada por los fármacos quimioterapéuticos comúnmente usados en la terapia de la leucemia.¹⁷

CIP2A MODULA LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR EN EL CÁNCER HUMANO

La oncoproteína inhibidora de la proteína fosfatasa 2A (CIP2A) translocada del citoplasma al núcleo tiene la función de estabilizar al oncogén c-Myc al momento de entrar a mitosis. Sin embargo, la función precisa de CIP2A en la división celular no se comprende del todo. CIP2A se requiere para la progresión mitótica mediante la regulación de la quinasa tipo polo (Plk1).. El agotamiento de CIP2A retrasa la progresión de la mitosis, dando lugar a alteraciones mitóticas independientes de la actividad proteína fosfatasa 2A (PP2A). Inesperadamente, CIP2A interactúa directamente con el dominio Plk1 durante la mitosis; esta interacción se requiere para mantener la estabilidad de Plk1 mediante el bloqueo de la proteólisis dependiente de APC/C-Cdh1, mejorando de este modo la actividad de la quinasa de Plk1 durante la mitosis.¹⁸

AVANCES EN LAS DIANAS TERAPÉUTICAS DEL CICLO CELULAR

Como una molécula bifuncional en la anti-apoptosis y pro-proliferación, la Survivina se considera que es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos contra el cáncer. Algunos estudios muestran que estos efectos de la Survivina se deben principalmente a dos sitios de fosforilación en su dominio diferente, Thr 34 y Thr117, pero no queda clara la forma en que se involucran

respectivamente, en la apoptosis y el ciclo celular de las células cancerosas, lo que dificulta el diseño y preparación de nuevos fármacos a la Survivina. La Survivina Thr117 es un sitio clave en la regulación de la proliferación y ciclo por la fosforilación de la cinasa Aurora B y la Survivina Thr34 implica apoptosis de las células por la disminución del potencial de membrana de las mitocondrias y la activación de la caspasa-3. Otros estudios también han demostrado que la mutación dominante negativa doble recombinante Survivina (T34/117A) podría inhibir significativamente la proliferación de células B-Cap-37 (línea celular de cáncer de mama) y la detención de células en la fase G0/G1 y G2 / M fase, indicando el doble mutante es un buen candidato potencial como fármaco contra el cáncer.^{19,20}

La marcada expresión de Aurora kinasa A (Aurora-A) se ha encontrado que confiere a las células cancerosas resistencia a la radioterapia y quimioterapia, sin embargo, el mecanismo subyacente no está claro. Aurora-A promueve la expresión de ATM/Chk2, pero suprime la expresión de BRCA1/2, ATR/Chk1, p53, pp53 (Ser15), H2AX, H2AX γ (Ser319), y RAD51. Aurora-A inhibe la formación de focos de γ H2AX en respuesta a la radiación ionizante. El tratamiento de células que sobrepresan Aurora-A y ATM/Chk2 con el inhibidor específico de ATM KU - 55933 aumenta la sensibilidad de las células a la irradiación mediante el aumento de la fosforilación de p53 en la Ser15 y la inhibición de la expresión de Chk2, γ H2AX (Ser319) y RAD51. Dado que BRCA1/2 contrarresta la función de Aurora-A para suprimir la expresión de ATM/Chk2, pero para activar la expresión de ATR/Chk, pp53, γ H2AX, y RAD51, que conduce a la mayor sensibilidad de las células a la radiación, que también es apoyada por los resultados de los ensayos con animales.^{21,22}

El carcinoma nasofaríngeo (NPC) es un cáncer marcadamente invasivo y con mal pronóstico. Uno de los temas recurrentes de la biología del NPC es el daño del ADN. La infección por el virus de Epstein-Barr, que es generalmente aceptado como un factor etiológico clave para el NPC, desencadena la respuesta daño en el ADN. En las células normales, los puntos de control de daño de ADN son capaces de prevenir la progresión del ciclo celular después de daños en el ADN y son críticos para el mantenimiento de la estabilidad del genoma. Principales características de los puestos de control incluyen la activación de ATM y ATR por sensores de daño en el ADN, lo que activa quinasas efectoras CHK1 y CHK2. Significativamente, estos puntos de control son típicamente interrumpidas en células NPC. Aunque las mutaciones son relativamente raras, los mecanismos que incluyen modificaciones promotoras, miRNAs, y las acciones de las proteínas codificadas por el virus de Epstein-Barr, como EBNA3C y LMP1 se han descrito. Paradójicamente, el daño del ADN mediado por la radiación sigue siendo el tratamiento primario de la NPC. La desregulación de los puntos de control de daños del ADN contribuye a la tumorigénesis y respuestas al tratamiento siguen siendo poco conocidas.²³

ATM quinasa, proteínas quinasas de la familia, desempeña un papel crucial en la respuesta al daño del ADN (DDR), sin embargo, la complejidad de las funciones de ATM sugiere que ATM puede regular otras funciones celulares. ATM afecta a la estructura del huso mitótico bipolar adecuado independientemente del daño en el ADN. La evidencia indica que se requiere el complejo de poli eficiente (ADP) ribosilación de NuMA1. Una versión NuMA1 mutante, induce a la pérdida de la bipolaridad del huso mitótico. La inhibición de “tnks” se podría usar en la terapia del cáncer.²⁴

La histona desmetilasa JHDM1B se ha implicado en la regulación del ciclo celular y la tumorigénesis. JHDM1B es muy expresado en varios tumores humanos, incluyendo leucemias. Sin embargo, no se entiende claramente cómo JHDM1B contribuye a la leucemia mieloide aguda.

Por lo tanto, la inhibición de la expresión JHDM1B representa un objetivo atractivo para la terapia de AML.²⁴

El efecto de los “tanshinones” [criptotanshinon (CT), tanshinon I (T1) y tanshinon IIA (T2A)] en la inhibición de la proliferación de líneas de células de cáncer de pulmón comparado mostró que “tanshinone I” (T1) es el mejor agente eficaz y seguro de estos componentes para la prevención de la progresión del cáncer de pulmón. Aurora A también se considera una diana molecular importante para la acción T1 contra este tipo de cáncer.²⁵

Los transportadores de aminoácidos de tipo L (LATS) absorben aminoácidos neutros incluyendo la L-leucina. LAT1 y LAT3 se sobreexpresan en diferentes etapas de cáncer de próstata y son responsables del aumento de nutrientes estimulando el crecimiento celular. La inhibición de los transportadores de LAT puede proporcionar una nueva diana terapéutica en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, a través de la supresión de la actividad de rapamicina en células de mamífero o mTOR y los genes del ciclo celular de fase M.^{19,20}

En el cáncer de próstata y otros tipos de cáncer el oncogén SETDB1 (codificante de la histona metiltransferasa) está sobre regulado en comparación con los tejidos normales. En un intento por una disminución inducida de SETDB1 por medio de siRNA, se logró la detención del ciclo celular en fase G₀/G₁, lo que podría dar lugar a considerar a este oncogén como una diana terapéutica para futuros ensayos.^{21,22}

La curcumina posee propiedades quimiopreventivas contra varios tipos de cáncer, pero los mecanismos moleculares por los que se induce la apoptosis de las células cancerosas e inhibe la proliferación de células de cáncer no se entiende claramente. Experimentalmente se han tratado estas células con la curcumina y luego, se evaluaron los efectos de la curcumina sobre perfiles y la apoptosis del ciclo celular, así como la activación de NF kappaB y c-Jun en estas células. Los resultados muestran que las proporciones de la apoptosis son significativamente elevadas en una manera dependiente de la dosis después de la exposición a la curcumina. Además, la curcumina induce la detención del ciclo celular en G₂/M.^{25,26}

Otras de las plantas usadas para ejercer efectos en el control del ciclo celular que es atrofiado en el cáncer son *Toona sinensis* y *Moschus decoction* son dos sustancias de hierbas usadas en la medicina tradicional china, más comúnmente por sus diversas actividades biológicas. La decocción combinada para extraer los principios activos antitumorales de estas hierbas mostró los más fuertes efectos contra células HeLa de carcinoma cervical humano, en comparación con dos decocciones individuales. Resulta interesante que después de la decocción, entre los 41 genes del ciclo celular relacionados, ocho se redujeron, mientras que cinco se incrementaron en los niveles de mRNA mediante el ensayo de PCR en tiempo real. Los ensayos de Transferencia Western muestran que no hay cambios aparentes de los niveles de proteína de la ciclina E1, mientras que la expresión P27 se reduce significativamente y los niveles de CDC7 y CDK7 aumentan.²⁷

El extracto de hexano de la monosperma Retama (Rm-HE) ejerce efectos citotóxicos importantes contra células Jurkat (línea de células de linfocitos T humanos que se utilizan para estudiar la leucemia aguda de células T), mientras que resulta ineficaz contra fibroblastos normales de ratón (NIH3T3) y linfocitos normales (TK-6). Evidenciado por el análisis de citometría este componente detiene también el ciclo celular y la inducción de la apoptosis. La apoptosis inducida por Rm-HE es parcialmente dependiente de JNK (quinasas que unen y fosforilan a la proteína c-Jun en los residuos Ser63 y Ser73) y caracterizado por un aumento en los niveles de Fas-L, junto

con la activación de las caspasas 8, 3, 7 y 9, mientras que ni las proteínas de la membrana mitocondrial pro-apoptóticas ni anti-apoptóticas analizadas son alterados significativamente.^{10,27}

CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad en donde hay inestabilidad en el ciclo celular. Aunque muchos mecanismos específicos de regulación del ciclo celular se han estudiado en profundidad *in vitro*, aún no está claro cómo diversos procesos celulares están desregulados coordinadamente con la división celular en el cáncer humano. Una visión integrada de los estudios bioquímicos, modelos experimentales animales y el análisis de las mutaciones del cáncer, sin duda, ayudaran a aprovechar este conocimiento en enfoques terapéuticos. La investigación futura debe centrarse en aspectos cruciales de la regulación del ciclo celular *in vivo*, tales como las vías de síntesis y la proteólisis de proteínas esenciales. En última instancia, el diseño de fármacos marcadamente específicos y efectivos contra el cáncer debe provenir de enfoques multidisciplinarios los que combinen, entre otras estrategias: la patología molecular, para identificar todas las mutaciones/alteraciones presentes en los tumores humanos, la genómica funcional, para seleccionar los objetivos más importantes, estructural y biología computacional, para predecir la estructura de proteínas y las interacciones proteicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urrego D, Tomczak AP, Zahed F, Stühmer W, Pardo LA. Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369(1638): 20130094.
2. Nojima H. Cell cycle checkpoints, chromosome stability and the progression of cancer. *Hum Cell.* 1997; 10(4): 221-30.
3. Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science.* 1989; 246(4930): 629-34.
4. Lacefield S. CDK modulation coordinates G 1 events after S phase. *Cell Cycle.* 2014; 13(5): 683-684..
5. Doherty SC, McKeown SR, McKelvey-Martin V. Cell cycle checkpoint function in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(24): 1859-68.
6. Kaufmann WK, Campbell CB, Simpson DA, Deming PB, Filatov L. Degradation of ATM-independent decatenation checkpoint function in human cells is secondary to inactivation of p53 and correlated with chromosomal destabilization. *Cell Cycle.* 2002; 1(3): 210-9.
7. Colombo M, Blok MJ, Whiley P, Santamariña M, Gutiérrez-Enríquez S, Romero A, *et al.* Comprehensive annotation of splice junctions supports pervasive alternative splicing at the BRCA1 locus: a report from the ENIGMA consortium. *Hum Mol Genet.* 2014; Mar 3.
8. Nhukeaw T, Temboot P, Hansongnorn K, Ratanaphan A. Cellular responses of BRCA1-defective and triple-negative breast cancer cells and *in vitro* BRCA1 interactions induced by metallo-intercalator ruthenium(II) complexes containing chloro-substituted phenylazopyridine. *BMC Cancer.* 2014; 14(1): 73.
9. Schuld NJ, Hauser AD, Gastonguay AJ, Wilson JM, Lorimer EL, Williams CL. SmgGDS-558 regulates the cell cycle in pancreatic, non-small cell lung, and breast cancers. *Cell Cycle.* 2014; 13(6): 941-52.
10. Belayachi L, Aceves-Luquero C, Merghoub N, Bakri Y, Fernández de Mattos S, Amzazi S, *et al.* *Retama monosperma* n-hexane extract induces cell cycle arrest and extrinsic pathway-dependent apoptosis in Jurkat cells. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14(1): 38.

11. Li Y, Sun Y, Fan L, Zhang F, Meng J, Han J. Paris saponin VII inhibits growth of colorectal cancer cells through Ras signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* 2014 Jan 23. pii: S0006-2952(14)00042-2.
12. Lapenna S, Giordano A. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2009; 8: 547-566.
13. Malumbres M, Barbacid, M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer.* 2009; 9:153-166.
14. Khattar V, Thottassery JV. Cks1: Structure, Emerging Roles and Implications in Multiple Cancers. *J Cancer Ther.* 2013; 4(8): 1341-1354.
15. Krishnan A, Nair SA, Pillai MR. Loss of cks1 homeostasis deregulates cell division cycle. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(1-2): 154-64.
16. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1773(8): 1263-84.
17. Steelman LS, Franklin RA, Abrams SL, Chappell W, Kempf CR, Bäsecke J, et al. Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy. *Leukemia.* 2011; 25(7): 1080-94.
18. Kim JS1, Kim EJ, Oh JS, Park IC, Hwang SG. CIP2A modulates cell-cycle progression in human cancer cells by regulating the stability and activity of Plk1. *Cancer Res.* 2013; 73(22): 6667-78.
19. Wang L, Kang Y, Zheng W, Li L, Shi L, Ma X. Effect on apoptosis and cell cycle of recombinant double negative dominant mutation Survivin (T34/117A) in breast cancer cell B-Cap-37. *Biomed Pharmacother.* 2013. pii: S0753-3322(13)00130-3.
20. Wang Q, Tiffen J, Bailey CG, Lehman ML, Ritchie W, Fazli L, et al. Targeting amino acid transport in metastatic castration-resistant prostate cancer: effects on cell cycle, cell growth, and tumor development. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(19) :1463-73. doi: 10.1093/jnci/djt241.
21. Sun H, Wang Y, Wang Z, Meng J, Qi Z, Yang G. Aurora-A controls cancer cell radio- and chemoresistance via ATM/Chk2-mediated DNA repair networks. *Biochim Biophys Acta.* 2014. pii: S0167-4889(14)00031-7.
22. Sun Y, Wei M, Ren SC, Chen R, Xu WD, Wang FB, et al. Histone methyltransferase SETDB1 is required for prostate cancer cell proliferation, migration and invasion. *Asian J Androl.* 2014; 16(2): 319-24.
23. Poon RY. DNA damage checkpoints in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2014; 50(5): 339-44.
24. Nakamura S, Tan L, Nagata Y, Takemura T, Asahina A. JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15(Ink4b) suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia. *Mol Carcinog.* 2013; 52(1): 57-69. doi: 10.1002/mc.20878. Epub 2011 Nov 15.
25. Li Y, Gong Y, Li L, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Bioactive tanshinone I inhibits the growth of lung cancer in part via downregulation of Aurora A function. *Mol Carcinog.* 2013; 52(7): 535-43. doi: 10.1002/mc.21888.
26. Guo H, Xu YM, Ye ZQ, Yu JH, Hu XY. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis of prostate cancer cells by regulating the expression of IkappaBalpha, c-Jun and androgen receptor. *Pharmazie.* 2013; 68(6): 431-4.
27. Zhen H, Zhang Y, Fang Z, Huang Z, You C, Shi P. *Toona Sinensis* and *Moschus Decoction* Induced Cell Cycle Arrest in Human Cervical Carcinoma HeLa Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 121276. doi: 10.1155/2014/121276.
28. Prudhomme M. Novel checkpoint 1 inhibitors. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2006; 1(1): 55-68.