



Universidad Nacional del Nordeste  
Facultad de Medicina  
Cátedra de Bioquímica

# ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

## **Brandan, Nora**

*Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

## **Juaristi, Julián**

*Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica. Carrera de Enfermería. Facultad de Medicina. UNNE.*

## **Aguirre, Victoria**

*Profesora Adjunta. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

## **Romero Benítez, Margarita**

*Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

---

PROTOONCOGENES Y ONCOGENES .....	1
ROL DE LOS ONCOGENES EN EL DESARROLLO DE TUMORES.....	3
A)-ACTIVACIÓN DE LOS PROCESOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR.....	3
B)-BLOQUEO DE LOS PROCESOS DE SENESCENCIA Y MUERTE CELULAR.....	3
MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES.....	5
GENES SUPRESORES DE TUMORES (GST) .....	7
GEN SUPRESOR DE TUMORES P53:.....	8
GEN SUPRESOR DE TUMORES PRB1.....	8
GENES QUE PROMUEVEN LA FORMACIÓN DE TUMORES POR EFECTO SECUNDARIO SOBRE OTROS GENES .....	10
EL CÁNCER.....	11
BIBLIOGRAFÍA .....	12

---

## PROTOONCOGENES Y ONCOGENES

- *Los protooncogenes codifican proteínas con diversas localizaciones y funciones*
- *Los protooncogenes son genes normales con alta homología con oncogenes virales*

PROTOONCOGENES, son en todos los casos genes de clase II. Éstos codifican proteínas que de algún modo pueden influenciar el ciclo celular; ya sea favoreciendo su progresión a procesos proliferativos o bien inhibiendo los procesos normales de senescencia y muerte de las células llamada Apoptosis.

Estos protooncogenes pueden estar activos o reprimidos, dependiendo la etapa del desarrollo en que se encuentra el organismo (embrionario, fetal, adulto) Existen muchos casos en que los productos de protooncogén tienen alguna actividad biológica en situación fisiológica. En este caso la expresión génica está regulada en algún nivel y puede ser modificada en determinados momentos de la vida de la célula, según sus necesidades. Sin embargo, se conocen algunos casos de protooncogenes cuya expresión en el organismo adulto está reprimida permanentemente.

El término "protooncogén" se origina porque cuando su expresión se altera por alguna razón se descontrolan los procesos de proliferación y muerte celular. Cuando esto se produce, las proteínas generadas son defectuosas o cuando se sintetizan elevadas cantidades de producto estructural y funcionalmente normal. Otra situación de alteración se produce cuando protooncogenes que en el organismo adulto se encuentran reprimidos permanentemente por alguna razón comienzan a expresarse y su producto modifica la fisiología celular.

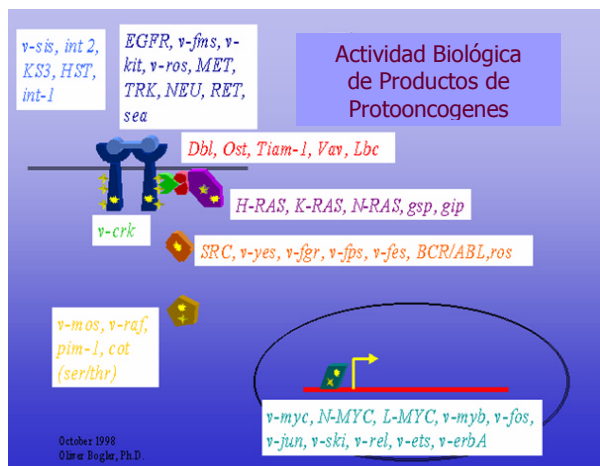
Aunque, en el vocabulario corriente se utilizan indistintamente como sinónimos, **UN ONCOGÉN ES UN PROTOONCOGÉN ALTERADO**. El proceso por el cual los protooncogenes se alteran constituye el MECANISMO DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES y al resultante de este proceso se denomina ONCOGÉN. (Oncogén, viene del griego *onko* que significa masa o tumor).

Los oncogenes, tienen además la particularidad de que EN TODOS LOS CASOS SU EXPRESIÓN ES DOMINANTE, es decir, que su alteración genotípica siempre tiene expresión fenotípica, no importando que sea solo uno el alelo comprometido por esta alteración. Estos oncogenes se asocian de manera particular con el desarrollo de tipos determinados de cáncer. El proceso de desarrollo del tumor se denomina ONCOGÉNESIS. Cuando este tumor progresa hacia una forma maligna el proceso se llama TRANSFORMACIÓN MALIGNA.

Inicialmente, los oncogenes fueron identificados como secuencias particulares portadas por virus capaces de inducir tumores en experimentos in vitro (células en cultivo) o in vivo (animales). El avance de la biotecnología permitió descubrir secuencias similares a éstas presentes en células eucariontes. Se hizo necesario establecer una nomenclatura convencional para designarlos. Por sugerencias del Comité Internacional Permanente en nomenclatura para genes se acordó el uso de las siguientes reglas al referirse a ellos:

- ✓ Los genes humanos son referidos en letras mayúsculas italizadas y sus productos en mayúsculas no italizadas (por ejemplo, *ABL1*->*ABL1*).
- ✓ Los genes provenientes de otras especies son referidos con solo la primera letra en mayúscula y el resto en minúsculas italizadas y sus correspondiente proteínas en mayúsculas no italizadas (por ejemplo, *ErbA*-> *ERBA*).
- ✓ Oncogenes de origen viral son distinguidos de los celulares por los prefijos v- ó c- (por ejemplo, v-*Myc* o c-*MYC*).
- ✓ Prefijos "p", "gp", "pp" o "P" seguidos del peso molecular en kilodaltons se refiere a las "proteínas", "glicoproteínas", "fosfoproteínas" y "poliproteínas", respectivamente (por ejemplo, gp130). En ocasiones, cuando se usan superíndices italizados es para referir los genes que codifican la proteína (por ejemplo, p150<sup>*Rb1*</sup>).

PROTOONCOGÉN	FUNCIÓN BIOLÓGICA
<i>abl</i>	Tirosinquinasa control de la dinámica del citoesqueleto
<i>bcl<sub>2</sub></i>	Senescencia y muerte celular
<i>c-erbB2</i>	Receptor de Membrana para EGF
<i>c-myc (c, l y n), c-myb, c-fos, c-jun</i>	Factores de Transcripción (Proteínas nucleares)
<i>sos y grb</i>	Moléculas adaptadoras (Cascadas de señal)
<i>raf</i>	Serin-Treoninquinasa (Cascadas de Señal mitogénica)
<i>ras (h y k)</i>	GTP-asas (Cascadas de Señal mitogénica)
<i>RAR</i>	Receptor Nuclear para el Ácido Retinoico
<i>src</i>	Tirosinquinasa de moléculas transductoras de señal
<i>trk</i>	Tirosinquinasa de receptores de membrana
<i>sis</i>	Receptor de PDGF



Habitualmente la actividad biológica de los productos de estos protooncogenes tiene alguna relación con procesos involucrados en la regulación de la proliferación o muerte celular. Los productos de protooncogenes conocidos pueden agruparse según su actividad biológica normal en:

**FACTORES DE CRECIMIENTO:** Estos son factores solubles, secretados normalmente por determinados tipos celulares. El ligado a sus receptores de membrana en las células blanco, activa señales de quinasa que conducen a la activación del ciclo celular y la proliferación. El Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un ejemplo de producto de oncogén que actúa normalmente de este modo. También existen factores inhibitorios del crecimiento que son productos de protooncogén, como el Factor de Necrosis Tumoral  $\beta$  (TNF $\beta$ ). Existen otros casos como el del Factor Transformante del Crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) en que el factor de crecimiento no es producto de oncogén aunque participa en procesos de diferenciación y proliferación celular. Sin embargo, el TGF $\beta$  actúa sobre la

expresión génica del protooncogén *sis*, de modo que alguna alteración en su estructura o en el camino de transducción de su señal afecta a protooncogenes. En todos los casos cantidades anormales de factor de crecimiento favorecen el progreso descontrolado del ciclo celular.

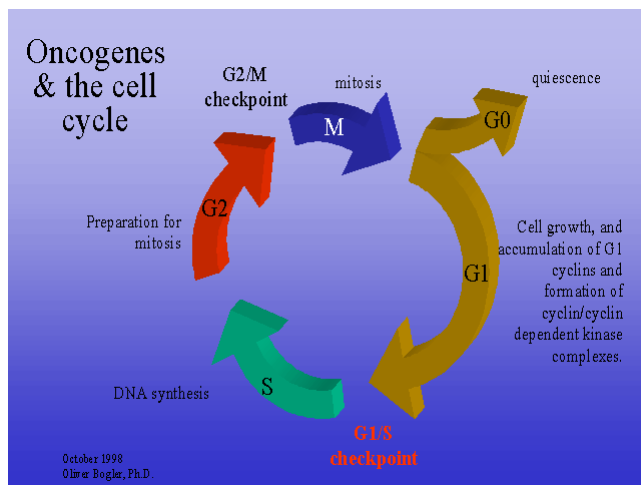
**RECEPTORES PARA FACTORES DE CRECIMIENTO:** o subunidades componentes de estas proteínas: Existen protooncogenes que codifican para subunidades de receptores de membrana de señales estimuladoras del crecimiento. Este es el caso, por ejemplo, de una de las subunidades del receptor para el Factor de Crecimiento Epidermoide (EGFRc) que es el producto del protooncogén *c-erb B*. Puede ocurrir que una alteración en el ADN desencadene la síntesis de una proteína anormal cuya conformación se vuelva constitutivamente activa y no responda a ningún tipo de señal o control externo. Se conocen otros casos en que la activación del oncogén provoca la dimerización y consiguiente activación permanente de las subunidades de receptores de membrana y sus cascadas de señales estimuladoras del crecimiento.

**MOLÉCULAS TRANSDUCTORAS DE SEÑAL:** La transducción de señales en el interior de la célula en respuesta a factores activadores o inhibidores del crecimiento, comprende cascadas de modulación covalente por interacciones proteína-proteína. Estas cascadas de modulación covalente incluyen pasos de: fosforilaciones (mediadas por quinasas de serina, treonina o tirosina), desfosforilaciones, e hidrólisis de GTP. Muchas de las enzimas intervinientes en estas reacciones: quinasas, fosfatasa o GTPasas, son productos de protooncogén. Son algunos ejemplos de estos proto oncogenes: *c-raf*, *c-rac*, *c-ras* (Cuyos productos intervinieren como GTPasas que modifican la dinámica del citoesqueleto y la transcripción de varios genes) Los productos JNK, MAPK (Quinasas cuya activación conlleva la síntesis o represión de factores de transcripción, intervienen mediando señales de factores de crecimiento) y el producto del protooncogén *src* (Fosfatasa interviniente en la cascada de quinasa activada por mitógeno). También se encuentran productos de protooncogén que sin ser quinasas o fosfatasa, intervienen facilitando la interacción proteína-proteína entre éstas y sus sustratos. Estas moléculas tienen diferentes nombres según el papel que cumplen en la cascada de regulación covalente (proteínas adaptadoras, proteínas muelle, proteínas scaffold) Un ejemplo de ellos es el producto del protooncogén *sos*.

Existen proteínas productos de protooncogén que cumplen funciones de control sobre la dinámica del citoesqueleto (ej: *abl*) o sobre los mecanismos de adherencia celular. En general actúan también como quinasas, fosfatasa o GTPasas y, pueden interferir las cascadas activadas por mitógeno que responden a señales proliferativas o de muerte celular

**PROTEÍNAS INVOLUCRADAS DIRECTAMENTE EN LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR:** Existen productos de protooncogenes cuya actividad fisiológica es la regulación del progreso del ciclo celular. Entre ellos encontramos, por ejemplo a la Ciclina D (producto del protooncogén *bcl-1*)

**PROTEÍNAS INVOLUCRADAS DIRECTAMENTE EN LA REGULACIÓN DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA:** Se conocen también productos de protooncogenes cuya actividad biológica es la regulación de los procesos normales de senescencia (envejecimiento) y muerte celular. Este es el caso de una familia de proteínas llamadas BCL. Las proteínas de la familia BCL regulan la apoptosis, algunas la inducen (BAD, BAX) y otras la bloquean (BCL<sub>2</sub>, BCL X<sub>l</sub>). En condiciones fisiológicas existen cantidades determinadas de uno u otro grupo, cuando la expresión de alguno de los protooncogenes que las producen se descontrola (represión en el caso de *bad* o *bax* o inducción en el caso de *bcl2* o *bclx*) se favorece el crecimiento celular y contribuye a la oncogénesis.



## ROL DE LOS ONCOGENES EN EL DESARROLLO DE TUMORES

La activación de un oncogén puede contribuir al desarrollo de cáncer de 2 maneras:

### A)-ACTIVACIÓN DE LOS PROCESOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Recordemos brevemente que la vida de una célula se inicia con su formación a partir de una célula madre y termina con la formación de sus células hijas o bien con su muerte. Las etapas a través de las cuales pasa la célula de una división a la siguiente constituye el ciclo celular. Este ciclo se divide básicamente en dos tiempos: la mitosis (Fase M) y la interfase (Fases G1 –metabolismo y crecimiento, transcripción-, S –replicación- y G2 –crecimiento y transcripción-)

Los pasajes de G1 a S y de G2 a M constituyen momentos en que se verifica si están dadas las condiciones adecuadas para progresar en

el ciclo, esto es lo que se denomina: Puntos de Control, Puntos de Verificación o Checkpoint. En caso de no darse las condiciones adecuadas, el progreso del ciclo es detenido para reparar los daños sufridos por la célula en la etapa anterior. Estas condiciones adecuadas tienen que ver por ejemplo con: la disponibilidad de nutrientes, la integridad del ADN, la actividad de los factores de crecimiento y el funcionamiento de las vías metabólicas. Recordemos también que el pasaje de G1/S y G2/M involucran la fosforilación de Quinasas dependientes de Ciclinas (cdk) –ej: cdk2 en G1/S y cdk1 en G2/M- por Ciclinas. Las Ciclinas –ej: Ciclina E en G1/S y Ciclina B o A en G2/M- constituyen las subunidades reguladoras de serintreoninquininas llamadas genéricamente Factores Promotores de la Mitosis (FPM) A su vez las cdk fosforilan proteínas que serán útiles para el progreso del ciclo celular.

Por ejemplo: en el paso G2/M se sintetiza p54, quinasa que fosforila a la ciclina M y esta a su vez a las cdkM. Esta cdkM fosforila varias proteínas como las Histonas H1, lamininas, nucleolina y la miosinquinasa, todas participantes en la mitosis o en la citoquinesis. Además, las cdk son controladas por proteínas inhibitoras. Estos inhibidores de las cdk constituyen una familia proteica llamada: Familia de la Proteína Inhibidora de Kinasa (KIP) Esta familia está compuesta por: p21, p27 y p57 y la familia inhibidora de cdk4 (CIN4) Estos genes pueden sufrir mutaciones que contribuyan a la transformación maligna por interferir en el control de ciclo celular.

La activación o represión de la síntesis de ciclinas dependerá de cascadas de activación covalente que transducen señales externas para inducir proliferación. Así que los protooncogenes codificantes para proteínas que intervienen en cualquier nivel en esta cascada regulatoria al ser activados en oncogenes podrían participar en la transformación maligna por medio de la activación descontrolada de la proliferación celular.

Por ejemplo: Factores de crecimiento como el Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), subunidades de receptores para factores de crecimiento como el receptor para el factor de crecimiento epidermoide (EGFRc), moléculas transductoras de señal (Ras, ABL), factores de transcripción que activan la síntesis de ciclina por interacción directa con el ADN como Myc, Fos y Jun y las propias ciclinas. En cualquiera de los casos, el producto de oncogén contribuye a la transformación maligna por dos mecanismos: avance del ciclo celular en forma descontrolada y evasión de los puntos de control de modo que no hay tiempo para reparar alteraciones en la célula acumulando daños sobre el ADN.

En el caso del oncogén *c-myc* en particular, éste producto se halla ausente en células quiescentes (G0) y se expresa cuando el ciclo comenzará a progresar en G1, hallándose en grandes cantidades en G1/S. Su expresión se sostiene mientras la célula siga ciclando. Existen tumores en que este oncogén se halla amplificado o redispuesto como en el linfoma de Burkitt, y se expresa anormalmente en forma permanente.

### B)-BLOQUEO DE LOS PROCESOS DE SENESCENCIA Y MUERTE CELULAR

Para morir las células entran en el proceso de APOPTOSIS, también llamada MUERTE CELULAR PROGRAMADA. Este proceso involucra el desdoblamiento controlado de una célula sin que ello afecte a sus células vecinas ni al organismo en general. Cuando una célula muere en apoptosis no hay proceso inflamatorio activado en el área circundante. Cuando por alguna razón la célula no responde a controles y resiste ingresar en esta vía se alteran los procesos fisiológicos del entorno celular, como en el caso de las células cancerosas. Las células apoptóticas sufren cambios característicos como la alteración de la composición lipídica de la cara externa de la membrana plasmática que posteriormente englobará restos celulares envueltos por membrana que se denominan cuerpos apoptóticos.

El proceso ordenado de muerte celular por apoptosis es caracterizado por diversas fases:

- ✓ Las células que inician su muerte comienzan por perder contacto con sus células vecinas y se desprenden del tejido.
- ✓ Condensación del núcleo y de la cromatina.
- ✓ Condensación del citoplasma con marcada reducción del volumen celular.
- ✓ Las mitocondrias liberan citocromo c al citoplasma y pierden potencial de membrana.
- ✓ Fragmentación internucleosomal del ADN por parte de endonucleasas dependiente de  $Mg^{2+}$ .
- ✓ Burbujeo de la membrana celular y vesicularización del contenido celular (cuerpos apoptóticos)
- ✓ Señalización a células vecinas y atracción de fagocitos.



La cascada de eventos que resulta en la activación de la muerte celular es bastante compleja y puede ser desencadenada por varios estímulos. Estos se han dividido de acuerdo a su naturaleza en tres grupos:

- ✓ Químicos: Actualmente se conoce que la forma en que actúan varias drogas usadas en el tratamiento del cáncer (quimioterapia) es estimulando apoptosis. Muchas de ellas inducen daño a nivel del ADN activando así la síntesis de algunas proteínas promotoras de apoptosis.
- ✓ Físicos: Radiaciones ionizantes, radiaciones ultra violeta, etc. Son estímulos comunes en la activación de apoptosis. El daño provocado por la radiación o el estrés oxidativo sobre el ADN es detectado en los puntos de control del ciclo, éste se detiene y cuando la reparación no es suficiente para sostener la homeostasis, la célula es dirigida a la apoptosis.
- ✓ Biológicos: Receptores en la superficie celular, tales como los miembros de la superfamilia del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR, Fas (CD95/Apo1), TRAIL, etc.) al unirse a sus ligandos naturales, son capaces de desencadenar muerte celular programada. Esos ligandos, en general, son liberados por células del sistema inmune y están destinados a eliminar células alteradas a consecuencia de infección o injuria así como células viejas o que manifiesten características anormales. La activación de receptores de muerte es también el modo de seleccionar las poblaciones celulares que van a sobrevivir en el desarrollo y la diferenciación de las diferentes líneas. La compleja cascada de eventos mediada por estos receptores está rigurosamente controlada.

Diversas son las señales que pueden inducir la apoptosis en una célula: alteraciones del metabolismo, producción de radicales libres o activación de señales de muerte mediadas por receptor. La progresión de la muerte está mediada por un grupo de enzimas llamadas genéricamente CASPASAS (de: Proteasas Citosólicas Específicas de Aspartato). Éstas se hallan como proenzimas que se activan por clivaje proteolítico. Las más importantes son: Caspasa 8 que inicia el proceso en respuesta a ligandos extracelulares por su activación asociada en complejos proteicos con receptores portadores de dominios de muerte y Caspasa 9 que se activa por injurias que liberan Citocromo C desde la mitocondria. Cualquiera sea el mecanismo de inicio, se activa por clivaje a partir de una de éstas la Caspasa 3. La caspasa 3 cliva a su vez proteínas vitales para la célula y caspasas adicionales que amplifican el proceso de muerte.

Existen dos vías centrales de inducción de apoptosis:

1- La unión de un ligando extracelular a un receptor en la membrana plasmática. Como en el caso de citoquinas (Factor de Necrosis Tumoral –TNF-  $\alpha$  o  $\beta$  o Fas ligando) También por la unión de un ligando extracelular puede inducirse la activación a las caspasas a través de modificaciones en el receptor de Interleuquina 1 (IL-1, cuya señal normal es proliferativa)

2- La liberación de Citocromo C por alteración en el potencial de membrana de la mitocondria a causa de un desequilibrio severo en el metabolismo celular. Esto habitualmente suele acompañarse del incremento de los niveles de Calcio intracelular. Esta última vía de inducción de apoptosis se halla regulada por una familia de proteínas diméricas de la membrana mitocondrial interna conocidas como proteínas BCL. Algunas de éstas como Bad y Bax cuando se encuentran en cantidades mayores a la normal producen un bloqueo de la fase M (“Arresto Mitótico”) que detiene el ciclo y si se mantiene en el tiempo desencadena la alteración del potencial de membrana mitocondrial y la activación de caspasas. Otras como BCL<sub>2</sub> y BCL<sub>x</sub> son inhibidoras de la apoptosis favoreciendo la progresión del ciclo celular. La tasa de expresión de estas proteínas depende de las condiciones en que se encuentra la célula (metabolismo, disponibilidad de nutrientes, etc.)

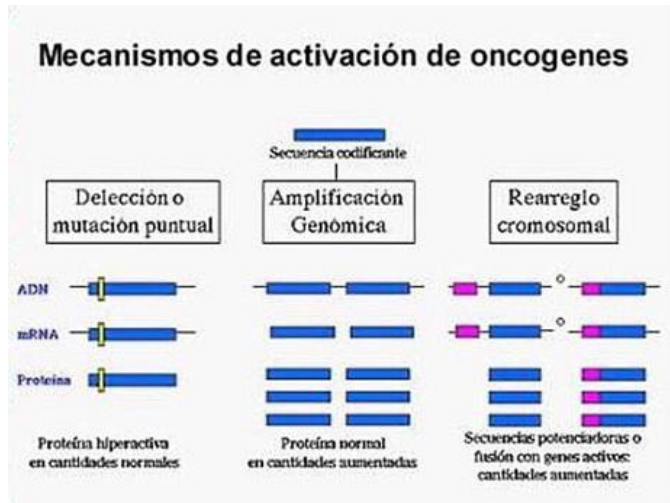
Algunos de los genes codificantes para las proteínas que intervienen en la activación de cualquiera de las dos vías de inducción de apoptosis son protooncogenes. Entre ellos encontramos: una de las subunidades del receptor para el TNF $\beta$ , una de las subunidades del Receptor para IL-1 y a los productos de la familia de genes *bcl*.

La complicada maquinaria compuesta de factores pro y antiapoptóticos es necesaria para los organismos multicelulares como salvaguarda para prevenir disparadores erróneos de muerte o proliferación. Los efectos balanceados de estos factores en los diferentes puntos de control de transducción de señales culminan en la decisión final de vivir o morir. El colapso de este balance lleva a una variedad de enfermedades, entre ellas el cáncer.

**MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES**

Una mutación es básicamente la alteración de la estructura en el ADN involucrando esto el cambio de una o más bases en la secuencia de nucleótidos, conllevando la alteración de uno o más codones. A diario se producen mutaciones que pueden ser reparadas por las enzimas del mecanismo de reparación del ADN. Si no alcanzan a ser reparadas el genotipo mutado puede o no traducirse fenotípicamente, es decir, que una mutación puede expresarse como alteración en la estructura de la proteína para la que el gen afectado codifica o bien puede no alterar la proteína, en este caso se trata de una mutación silenciosa. A su vez estas mutaciones pueden ser clasificadas en: CROMOSÓMICAS (Anomalías de Número como las Trisomías y Monosomías Anormalía Estructural como Translocaciones, Supresiones e Inserciones o GÉNICAS (Mutaciones puntuales como Transiciones y Transversiones y Mutaciones en la pauta de lectura como Inserciones y Delecciones) dependiendo de la cantidad y nivel estructural del ADN afectado.

La activación de un oncogén es el resultado de una o varias mutaciones en un protooncogén que alteran estructural y funcionalmente a su producto..



A nivel génico:

✓ El gen puede sufrir mutaciones que afecten los exones de modo que se altera la estructura de sus productos y con ello su actividad biológica (proteínas truncadas, proteínas mal plegadas, etc)

✓ Una mutación puede ocurrir sobre enhancers cercanos a la región del promotor de modo que el producto normal se expresa en cantidades anormalmente bajas o anormalmente altas.

A nivel cromosómico: Puede ocurrir una redistribución del cromosoma que lleve una secuencia de ADN desde una porción normalmente muy distante a un sitio próximo al oncogén pudiendo afectar su tasa de expresión o la pauta de lectura. O bien se produzcan supresiones o recombinaciones anormales con traslocación.

La activación del oncogén puede ser resultado de una o varias mutaciones en otros genes que alteran la tasa de expresión de un protooncogén aún cuando el producto sea estructural y

funcionalmente normal Estas mutaciones pueden ser causadas por agentes físicos, químicos o biológicos. Los agentes que inducen mutación sobre el ADN se llaman MUTÁGENOS. Cuando estas mutaciones conllevan oncogénesis y transformación maligna hablamos de CARCINÓGENOS. Todos los carcinógenos son mutágenos pero no todos los mutágenos son carcinógenos.

**AGENTES FÍSICOS:** las radiaciones UV, ionizantes (  $\alpha$ ,  $\beta$  y rayos X dañan al ADN de diversas maneras. La radiación UV puede generar dímeros de timina. Pueden también formarse sitiosapurínicos o apirimidínicos por eliminación de bases. Puede romperse la cadena de nucleótidos o formarse puentes cruzados entre ellas. En el caso de los rayos X y las radiaciones ionizantes éstos pueden generar radicales libres intracelulares provocando estrés oxidativo potenciándose el efecto mutagénico.

AGENTES QUÍMICOS	COMPUESTOS
Hidrocarburos policíclicos aromáticos (Intercaladores)	Benzopireno, Dimetilbenzoantraceno, PCB, Dietilestilbestrol
Aminas Aromáticas	MAV
Nitrosaminas	Dimetilnitrosamina, Dietilnitrosamina
Compuestos Naturales	Dactinomicina, Aflatoxina B1
Alquilantes	Ciclofosfamida, Cisplatino
Compuestos Inorgánicos	Arsénico, Asbesto, Berilio, Cadmio, Cromo

**AGENTES QUÍMICOS:** Los carcinógenos químicos pueden actuar en dos formas. Pueden, por sí mismos, interaccionar con el ADN (CARCINÓGENOS DIRECTOS) o bien, necesitar una modificación previa catalizada por enzimas del propio organismo (PROCARCINÓGENOS) En el caso de estos últimos el proceso por el cual se vuelven capaces de producir mutaciones se llama ACTIVACION METABÓLICA, los intermediarios formados en este proceso se llaman CARCINÓGENOS INMEDIATOS y el producto que reacciona con el ADN se llama CARCINÓGENO FINAL o CARCINÓGENO ESENCIAL. Las enzimas responsables de la activación metabólica están relacionadas al citocromo P450, con utilización de NADPH y habitualmente participan en la eliminación de sustancias tóxicas y fármacos del organismo. Los agentes químicos provocan daño al ADN por varios mecanismos según su estructura.

Existe otro grupo de compuestos químicos llamados en general: PROMOTORES DE TUMOR. Éstos no son mutágenos y no producen tumores por sí solos. Su acción altera la regulación de la expresión genética y estimula la división celular potenciando a los carcinógenos. Este es el caso de los ésteres de forbol y la sacarina. Al mutágeno que interacciona con un promotor de tumor en general se lo llama INICIADOR. La iniciación del tumor generalmente es rápida e irreversible, la promoción en cambio es lenta (desde meses hasta años)

Por último se conocen también sustancias químicas que si bien no actúan directamente sobre el ADN son responsables de alterar la biología de la célula o la interacción con su entorno. A esta alteración del medio, la célula responde provocando mutaciones en su



ADN que pueden llevar a transformación maligna, este es un mecanismo por cambios epigenéticos. Un gran número de sustancias químicas, como contaminantes ambientales, de las que hasta hace poco no se conocía que eran cancerígenas actúan de esta manera.

Hay una gran variación en la ocurrencia y los tipos de cáncer hallados en todo el mundo. Cuando la gente emigra a un nuevo lugar en general adquiere el perfil de ocurrencia de cáncer de su nuevo hogar en una generación. Además, la incidencia de cáncer en determinadas profesiones es más alta que en otras. Esto prueba que los factores ambientales especialmente los químicos contaminantes son de gran importancia en la patogénesis de las transformaciones malignas.

**AGENTES BIOLÓGICOS:** Algunos virus son capaces de producir transformación maligna.

✓ **Virus DNA:** todavía no se sabe a ciencia cierta cómo actúan. Algunos portan secuencias de oncogenes virales que toman el comando en la célula huésped modificando su proliferación y muerte. Otro mecanismo propuesto y aceptado es que las proteínas virales se unan a genes supresores de tumor impidiendo su acción normal. Son ejemplos: el virus de Epstein Barr, el virus B de la hepatitis, y dos cepas de papilomavirus humanos. En todos los casos estos virus son causantes de enfermedades benignas luego de las que algunos casos evolucionan posteriormente a la formación de tumores. Esto sugiere que la infección viral es sólo uno de los pasos en la transformación maligna.

✓ **Virus RNA:** En enfermedad humana son dos los retrovirus relacionados a transformación maligna y en ambos casos son de baja incidencia. El HTLV-1 virus causante de leucemia humana a células T del adulto y el HIV (virus de inmunodeficiencia humana). Este último en realidad no se ha asociado directamente a transformación maligna sino que favorece el desarrollo de tumores por la inmunosupresión. Los tumores habitualmente asociados al HIV son el sarcoma de Kaposi y los linfomas aunque es amplia la variedad de tumores que pueden presentarse en estos pacientes.

Si el virus DNA porta en su genoma una secuencia de oncogén viral no es necesario que se inserte en un sitio especial del genoma para provocar la transformación maligna. Cuando el virus DNA o RNA no porta un oncogén viral, dependiendo del sitio de inserción del ADN viral que se integra al genoma del huésped pueden presentarse dos casos que constituyen lo que se llama: **MUTAGÉNESIS POR INSERCIÓN:**

**INSERCIÓN PROMOTORA:** cuando la inserción del ADN viral se produce cercana a la región del promotor o corriente arriba del sitio de inicio de transcripción de un protooncogén de modo que este se activa y el oncogén celular comienza a transcribirse en forma descontrolada.

**INSERCIÓN FACILITADORA:** cuando el ADN del virus se inserta corriente debajo del sitio de iniciación del protooncogén y actúa como un enhancer corriente abajo.

Cualquiera sea la causa encontraremos los siguientes mecanismos de activación de oncogenes:

- 1- **Mutagénesis por inserción:** descrita en el ítem anterior.
- 2- **Traslocaciones cromosómicas:** cuando parte de un cromosoma se liga con otro. Esta translocación puede afectar la estructura de un protooncogén y determinar su activación. Este es el caso del cromosoma Filadelfia (de la leucemia mieloide crónica) en que se produce una traslocación 9,22 originando un oncogén codificante para una proteína de fusión quimérica (BCR-ABL) con actividad descontrolada de tirosin quinasa. Otro ejemplo es la translocación 8,14 que activa en forma permanente al oncogén *c-myc* en linfocitos originando el Linfoma de Burkitt.
- 3- **Amplificación Génica:** Un gran número de tumores cursa con la amplificación (es decir la repetición de secuencias) de oncogenes presentes en un número de copias mucho mayor al normal, lo que aumenta su tasa de expresión.
- 4- **Mutaciones Puntuales:** Se conocen muchos casos en que mutaciones puntuales determinan la síntesis de proteínas productos de oncogén que pierden su capacidad de ser reguladas y permanecen activas o inactivas sin responder a controles, lo que altera los procesos normales de proliferación y muerte de las células. Las mutaciones son también el mecanismo por el que genes supresores de tumores y otros genes contribuyen a la transformación maligna.



## **GENES SUPRESORES DE TUMORES (GST)**

La activación de oncogenes no constituye la única vía hacia la malignidad. En la gran mayoría de los cánceres la transformación maligna es resultado de la combinación de la activación de oncogenes y la anormal inactivación de GST. Los GST son también genes de clase II cuyos productos poseen actividad fisiológica que influencia el progreso del ciclo celular y la inducción de Apoptosis. A diferencia de los protooncogenes, los GST son activadores de procesos apoptóticos o bloqueantes del progreso del ciclo celular. Los mecanismos por los cuales la expresión genética de los GST puede alterarse son similares a los de activación de oncogenes, y es válido para éstos todo lo descripto anteriormente. Casi todos los tipos de cáncer humano parecen acompañarse de la pérdida o mutación de uno o más GST. Algunos incluso parecen ser causales de tipos específicos de tumores mientras que otros se hallan presentes en una amplia gama de cánceres.

En todos los casos, la alteración de los GST se manifiesta con carácter RECESIVO, es decir se necesita la alteración de ambos alelos del gen en cuestión para provocar una alteración fenotípica que comprometa la fisiología de la célula. Por otro lado, la alteración puede ser heredada en línea germinal. Esto explica en gran parte el carácter hereditario de algunos cánceres cuya frecuencia es alta en determinadas familias (formas hereditarias) y que se presentan raras veces en la población general (formas esporádicas) En las formas hereditarias inicialmente uno de los alelos está dañado desde la línea germinal y el restante puede sufrir una mutación por cualquiera de las causas antes descriptas y expresarse la alteración. En las formas esporádicas se necesita alterar los dos alelos en una misma célula por estos mecanismos, lo que por azar es bastante difícil y estas formas son raras .

Se conocen en este momento una docena de GST cuyas funciones biológicas normales incluyen:

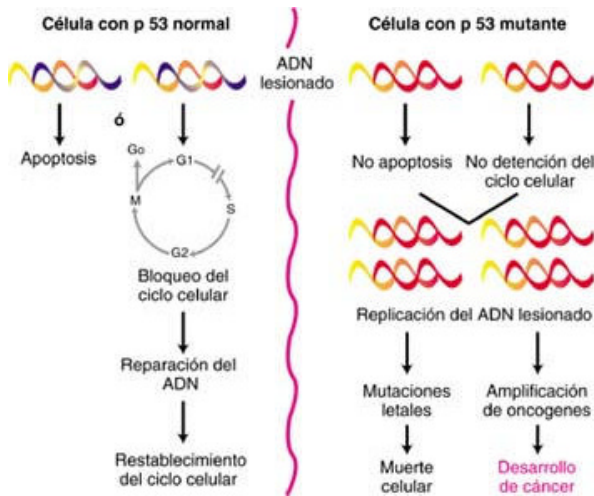
- ✓ Enzimas de la maquinaria de reparación del ADN
- ✓ Moléculas de transducción de señales de proliferación o muerte
- ✓ Factores de Transcripción
- ✓ Proteínas que participan en el control del progreso del ciclo celular
- ✓ Proteínas que participan en la regulación de la Apoptosis.

Se demostró que en general todas las formas alteradas de GST tienen relación con tumores altamente invasivos y resistentes al tratamiento. Los quimioterápicos o radioterápicos afectan a las células ciclantes y a las tumorales más que a las normales. Esto se produce porque al ser dañado el ADN por el tratamiento se arresta el ciclo celular en alguno de los puntos de control y en este mecanismo de bloqueo del ciclo participan los GST; encaminando la célula cuyo ADN fue dañado a la Apoptosis. Cuando los GST no funcionan adecuadamente la célula sigue ciclando a pesar del daño provocado por el tratamiento, y, de esta manera continúa proliferando y, es más progresando en la malignidad por acumulación de mutaciones que no son corregidas.

Los ejemplos más importantes de este grupo de proteínas son la p53 y la pRB1 (proteína de retinoblastoma1)

GEN SUPRESOR DE TUMOR	FUNCION BIOLÓGICA
RB1, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2	Factores de transcripción
RET	Receptor de tirosinquinasa
NF1	GTPasa
NF2	Control de dinámica del citoesqueleto
ECC o DCC	Adherencia celular
PAC	¿?
VHL	¿?





**GEN SUPRESOR DE TUMORES P53:** En 1990 se demostró que la proteína p53 se hallaba ausente en una rara enfermedad genética caracterizada por la presencia de múltiples tumores llamada Síndrome de Li Fraumeni. Posteriormente se demostró que en diversos tumores humanos podía hallarse la expresión alterada de este gen. Hoy se conocen alrededor de 1000 mutaciones diferentes que pueden afectarlo de las cuales el 80% corresponden a mutaciones puntuales y el resto a alteraciones en la pauta de lectura. Los tumores con alteración de p53 son altamente invasivos es decir con gran nivel metástasis y en general son más resistentes al tratamiento que otros tumores.

p53 es activado por señales proapoptóticas. Se lo denominó “El guardián del Genoma” dado que su función consiste en responder a situaciones en que las condiciones no son adecuadas para el progreso del ciclo en el punto de control G1/S. La activación de p53 se produce por fosforilación y desencadena la síntesis de factores de transcripción.

Estos factores de transcripción inducen la síntesis de una quinasa llamada p21. La p21 actúa sobre diversos sustratos para arrear el ciclo en este

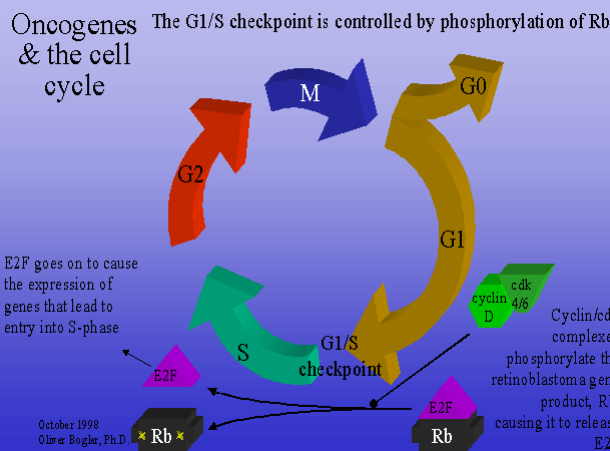
punto de control. La p21 básicamente inhibe la interacción CiclinaE/ cdk2, impidiendo que la cdk2 promueva el progreso a la fase S. También inhibe la actividad de la ADN Polimerasa  $\delta$  dificultando la replicación. Si bien la actividad p53, a través de p21, permite el arresto del ciclo celular en G1/S, también se conoce que puede ejercer el mismo efecto en G2/M por inhibición de la cdk25, impidiendo la formación del FPM. El arresto del ciclo crea las condiciones adecuadas para la reparación del ADN o, en caso de ser irreparable el daño detectado, la inducción de la apoptosis. Por último la p21 puede unirse al Antígeno Nuclear de Células Proliferantes (PCNA) que forma parte de la maquinaria proteica de la replicación bloqueándola.

La acción de p53 no se limita a bloquear el ciclo sino que también participa directamente en la inducción de Apoptosis ya que a través de la activación de factores de transcripción puede modificar la expresión de proteínas reguladoras de la Apoptosis como los productos de la familia BCL.

**p53:**

- ✓ Brazo corto del cromosoma 17
- ✓ Fosfoproteína de 53Kda
- ✓ Regula la transcripción uniéndose al ADN
- ✓  $\uparrow$  Frente a agentes que dañan el ADN
- ✓ Se inactiva por unión a proteínas virales (SV40)
- ✓ Su  $\downarrow$  aumenta la incidencia de tumores
- ✓ Sus alteraciones más comunes son las mutaciones puntuales

**Oncogenes & the cell cycle**



**GEN SUPRESOR DE TUMORES PRB1:** Llamada así por estar característicamente ausente en este tipo de tumor, esta proteína se halla fisiológicamente activa en variados tipos celulares como: retina, osteoblastos, fibroblastos y piel. Su actividad biológica está relacionada al progreso del ciclo en G1/S por interacción con la familia E2F de factores de transcripción.

Normalmente, en G1 pRB se halla dimerizada con el E2F. La activación por señales mitogénicas que inducen ciclinas desencadenan la activación de cdk. El complejo pRB/E2F es sustrato de fosforilación para cdk. Cuando las cdk se activan fosforilan a pRB liberándola del complejo; de este modo E2F queda disponible para migrar al núcleo e inducir la transcripción de genes necesarios para el progreso hacia la fase S, especialmente el protooncogén c-myc.

Cuando por alguna razón pRB no es sintetizada en cantidad y calidad adecuada E2F se encuentra permanentemente disponible y se puede perder el control de proliferación de la célula. Esto ocurre en casos de supresión del GST pRB y puede darse también en células en que la expresión génica de pRB es normal pero la célula ha sido infectada por un virus. Se sabe que los adenovirus, papilomavirus y el SV40 producen proteínas virales que ligan a pRB compitiendo con E2F y facilitando de este modo la transformación maligna.

Se ha comprobado la actividad sinérgica de pRB con p53 y los tumores en que se da la alteración combinada de ambos genes, la agresividad es alta así como la resistencia al tratamiento.

**pRB1**

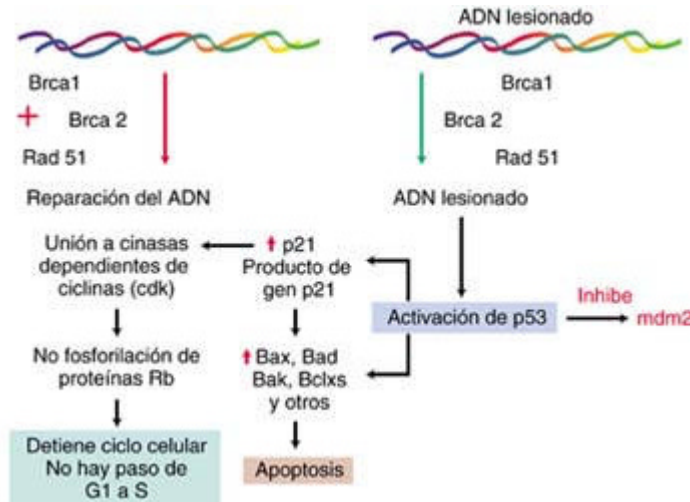
- ✓ Cromosoma 13q14
- ✓ Fosfoproteína nuclear 110Kda
- ✓ Complejos inactivos con proteínas virales
- ✓ Complejos con E2F control en G1/S
- ✓ Formas familiares de cancer

Gen supresor de tumores ECC

ECC es una sigla que quiere decir Eliminado en Cáncer Colorrectal. El producto de este GST es compatible estructuralmente con moléculas de adherencia celular. La inactivación de ECC puede disminuir la adherencia celular desarrollando el potencial de metástasis.

Genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2

BRCA1 codifica para una proteína que contiene un dominio dedo de cinc. Su función normal no ha sido determinada, pero este dominio le permite interaccionar con el ADN como un factor de transcripción. Mutaciones en estos genes se asocian con el 30% de los cánceres de mama diagnosticados antes de los 30 años. Han sido identificadas una grna cantidad de mutaciones de este gen en la línea germinal, lo que indica predisposición hereditaria a estos tipos de cáncer.



<u>CARACTERÍSTICAS</u>	<u>ONCOGENES</u>	<u>GENES SUPRESORES</u>
<b>Alteración del ciclo celular</b>	<b>Por activación</b>	<b>Por inactivación</b>
<b>Expresión</b>	<b>Dominante</b> (mutación de un alelo)	<b>Recesiva</b> (mutación de ambos alelos o mutación de uno con pérdida o reducción de la homocigocidad del segundo)
<b>Origen de la mutación</b>	Se origina en tejido somático, no es hereditaria	Presente en células germinales (hereditaria) o en células somáticas
<b>Especificidad tisular</b>	Moderada	Fuerte

**GENES QUE PROMUEVEN LA FORMACIÓN DE TUMORES POR EFECTO SECUNDARIO SOBRE OTROS GENES**

Estos genes codifican para proteínas que intervienen en procesos que afectan indirectamente la progresión del ciclo celular. Este grupo incluye: enzimas de la maquinaria de reparación del ADN, proteínas reguladoras de la activación o represión de protooncogenes y GST.

Se descubrió que los pacientes con un tipo muy particular de cáncer: el cáncer de colon no relacionado con poliposis (HNPCC) presentan mutaciones en genes del cromosoma 2 codificantes para enzimas del sistema de reparación de apareamiento del ADN (*hMSH2*, *hMLH1* y *hPMS2*). Esta forma de cáncer se caracteriza por la alteración de la longitud de secuencias repetitivas de ADN, especialmente el ADN microsatélite, respecto de las células normales. Esto se debe a la alteración en el mecanismo de reparación. Este problema se llama inestabilidad del microsatélite. La inestabilidad del microsatélite se relaciona con la falta de respuesta a señales inducidas por el TGF $\beta$ . Éste factor de crecimiento posee un efecto inhibitorio de crecimiento; de modo que una respuesta alterada en su señal facilita la proliferación.

Otra forma de cáncer de colon, la poliposis adenomatosa familiar (poliposis adenomatosa coli), se asocia con la alteración autosómica dominante del locus PAF. Este está ubicado en el brazo largo del cromosoma 5. se implicaron dos genes en esta enfermedad el gen PAC y el CCM, aunque no se conoce cual es su mecanismo.

*SE HAN AISLADO UN GRAN NÚMERO DE GENES*

*CUYAS MUTACIONES AUMENTAN LA SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER,*

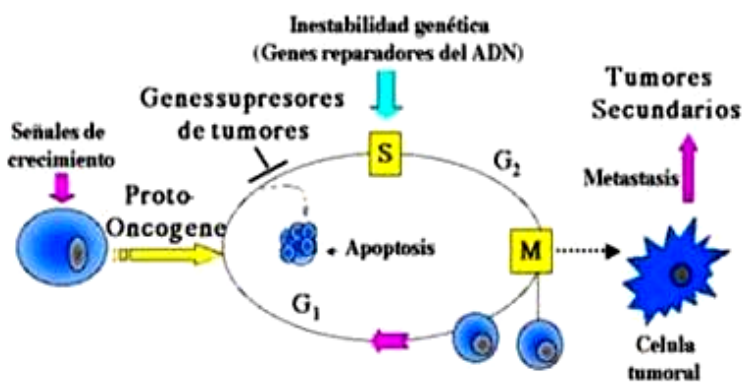
*AUNQUE SUSCEPTIBILIDAD Y ASOCIACIÓN NO SIGNIFICAN CAUSALIDAD.*

**EL CÁNCER** es una familia de enfermedades caracterizada por la proliferación celular descontrolada con formación de tumores. Se conocen más de 100 tipos de cáncer aunque los más frecuentes son los de pulmón, mamas y colorrectal que juntos corresponden al 44% del total de casos. Cada tipo de cáncer tiene su curso clínico, pronóstico y tratamiento característicos. Los tumores originados en la proliferación celular descontrolada pueden ser benignos o malignos. Los benignos se localizan en un tejido y carecen de la capacidad para invadir a otros (metástasis). Los malignos invaden el tejido adyacente y pueden metastatizarse a otros lugares del cuerpo. Los cánceres se clasifican según el tejido y el tipo celular. Los carcinomas provienen de tejidos derivados del ectodermo o el endodermo, los sarcomas provienen de tejidos derivados del mesodermo y las leucemias y linfomas aunque son también derivadas del mesodermo se clasifican por separado porque su clínica tratamiento es muy diferente, afectando a células del sistema hematopoyético. Las leucemias y linfomas corresponden a casi el 50% de los cánceres infantiles.

El desarrollo de cáncer comprende varios pasos y la posibilidad de sufrirlo aumenta con la edad. Como vimos anteriormente son los factores ambientales los que predominan en la iniciación de esta transformación maligna al provocar activación de oncogenes y/o mutaciones en GST y genes que promueven la formación de tumores por efecto secundario sobre otros; aunque pueda haber predisposición por herencia de alelos mutados de GST el factor ambiental es determinante.

## Señales genéticas en el desarrollo de tumores

Los cambios esenciales que transforman las células normales en cancerosas se deben más que nada a mutaciones celulares somáticas. La teoría corrientemente aceptada para explicar la patogenia de esta enfermedad propone que se necesitan varias mutaciones celulares somáticas para producir cáncer. Se necesitarían entre 2 y 7 mutaciones somáticas una célula para el inicio y la progresión de tumores malignos. En su inicio, el cáncer da comienzo cuando la acumulación de mutaciones en una sola célula hace que ésta empiece a proliferar descontroladamente, por lo que todas las células de un tumor derivan de una sola célula madre (clona). La progenie de la célula transformada tiende a incrementar su malignidad con aumento del número progresivo de cariotipos anormales, aumento de la tasa de crecimiento celular y tendencia a la metástasis. La aceleración de la proliferación permite que se acumulen nuevas mutaciones somáticas adicionales por fallo o falta de tiempo para la reparación, esto torna a las células más agresivas y proliferan aún más rápido, pudiendo volverse resistentes al tratamiento (progresión). Esta teoría



se llama: Teoría del multiescenario de la carcinogénesis.

Las células cancerosas son células transformadas y manifiestan cambios en su membrana plasmática: Alteraciones en la permeabilidad, alteraciones en las propiedades de transporte, adherencia alterada, aumento de la proporción de lectinas, alteración de la actividad de muchas enzimas, alteración de la carga eléctrica de superficie, aparición de neoantígenos con pérdida de antígenos normales y cambios en la composición glucídica de las glicoproteínas. Alteraciones en la composición lipídica.

Cualquier tipo de célula cancerosa habitualmente produce altas cantidades de lactato, lo que se denomina efecto Warburg. Las células tumorales expresan una forma fetal de Fosfofructoquinasa que no es sensible a la inhibición por ATP y citrato de modo que la glucólisis está activada en forma permanente, favoreciendo la producción de lactato. Estas células transformadas pueden secretar factores angiogénicos (que inducen el desarrollo de vasos sanguíneos para alimentar el tumor). Este es el caso del Factor de Crecimiento de Fibroblastos, producido normalmente por fibroblastos y en forma controlada que es secretado por una gran variedad de células tumorales sin responder a ningún tipo de regulación. (Las células con tasas de crecimiento más alta tienen mayor ventaja selectiva, es decir mejor supervivencia)

Las células en crecimiento rápido tienden a maximizar sus procesos anabólicos (transcripciones y replicaciones) bloqueando el catabolismo como el de las purinas y pirimidinas. Se modifica en ellas la expresión genética, con la inducción de síntesis de proteínas fetales que potencian el descontrol del crecimiento, alteración en la composición de las proteínas de membrana de modo de evadir su destrucción por mecanismos inmunológicos normales y la síntesis de factores de crecimiento u hormonas que no responden a los controles del organismo.

El fenómeno de la progresión refleja la inestabilidad del genoma de estas células. Parece posible que las mutaciones en los genes de la maquinaria de reparación del ADN intervengan en este proceso, así como la mutación de genes adicionales.

Las células transformadas pueden inducir la expresión de una familia de genes llamados genes de resistencia a multidroga (*mdr*). Una glucoproteína de membrana llamada glucoproteína P (de pleiotrópica) es la mediadora de la actividad de las MDR y puede ser sintetizada en grandes cantidades por células tumorales. Esta glucoproteína P actúa como una bomba independiente de energía que bombea hacia fuera de la célula las moléculas de las drogas utilizadas en la quimioterapia volviendo la célula resistente al tratamiento. La transformación maligna también se asocia con elevada actividad de telomerasa en las células tumorales. Esta ribonucleoproteína permite el acortamiento de los extremos 3' del ADN con acortamiento de los cromosomas con cada replicación y la mayor facilidad para perder genes importantes. Los tumores malignos producen también metaloproteinasas y colagenasas que facilitan la invasión del tejido adyacente. La digestión enzimática del colágeno y la membrana basal, permite la invasión de capilares y linfáticos. El ingreso de las células tumorales a circulación permite su implantación en sitios adecuados, distantes del tumor primario originando metástasis. Algunos tipos de tumor hacen metástasis en sitios específicos por ejemplo: el cáncer de próstata en hueso, los de pulmón y mama en cerebro.



*Las características de las células transformadas hacen del cáncer una entidad muy difícil de controlar siendo, de hecho, una de las principales causas de muerte en todo el mundo.*

**BIBLIOGRAFÍA**

- Murray, Granner, Johns, "Bioquímica de Harper". 15ª Edición. (2002)  
Roscovsky, R. "Bioquímica". (1999)  
Karp, G. "Biología Celular" (2000)  
Farreras Rozman, "Medicina Interna". Versión CD-Rom. 14ª Edición. (1999)  
  
Current Opinion in Genetics and Development, vol 11 p19-26. (2001)  
Current Opinion in Genetics and Development, vol 4 p15-24. (1994)  
Current Opinion in Genetics and Development, vol 4 p120-119. (1994)  
Journal of Biochemistry, vol. 130 p 1-18 (2001)

**Sitios de Internet**

- <http://www.cancernet.com/>  
<http://www.cnio.es/cancer/>  
<http://www.opolanco.es/apat/boletin9/>  
<http://www.infomedonline.com-me/oncologia/>  
<http://www.intermedicina.com/>  
<http://views.vcu.edu/ana/bogler.htm>