



UNIVERSIDAD NACIONAL  
DEL NORDESTE

Facultad de Medicina  
Cátedra de Bioquímica

# GENÉTICA DEL CÁNCER PROTOONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

**Dra. Brandan, Nora**

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

**Dra. Aguirre, Ma. Victoria**

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

**Lic. Todaro, Juan Santiago**

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

**Dra. Stoyanoff Tania Romina**

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

**Heitrich Mauro Oscar**

*Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

**García Daiana M.**

*Ayudante Alumna por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

## TABLA DE CONTENIDOS

Introducción.....	2
Mecanismos de transformación de célula normal a tumoral.....	3
• Protooncogenes .....	3
• Factores de transcripción .....	4
• Factores de crecimiento .....	5
• Transductores de señales .....	5
• Reguladores de la apoptosis .....	5
Mecanismos de activación de oncogenes.....	6
Genes supresores de tumores .....	10
Funciones biológicas normales de los GST.....	12
RB retinoblastoma.....	12
Proteína P53.....	13
Herencia del cáncer.....	15

2014

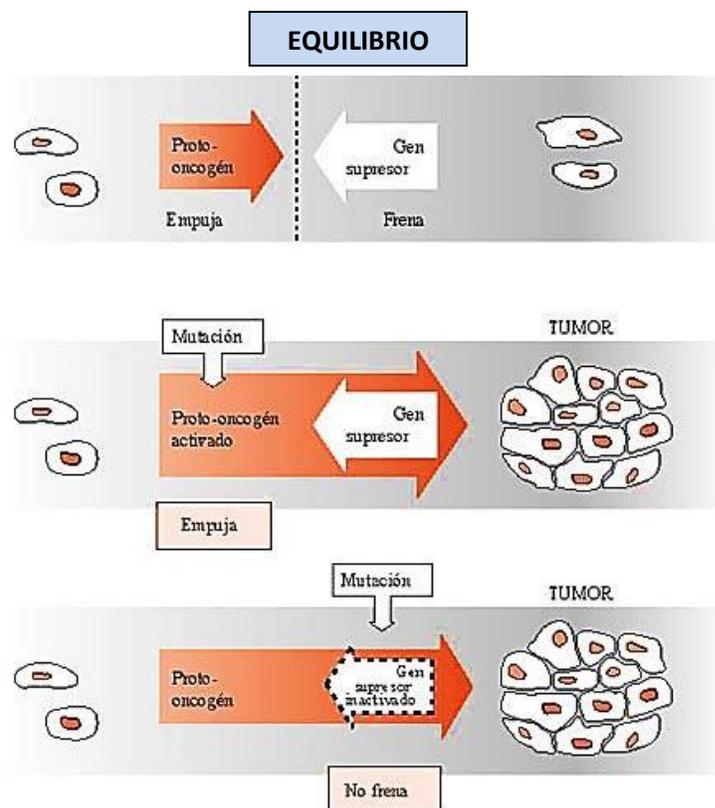
## INTRODUCCIÓN

El cáncer, neoplasia o tumor puede considerarse una enfermedad genética que se desarrolla en seres humanos, en la mayoría de los tejidos y en todo tipo de células somáticas. Actualmente se considera que también existe en el cáncer una contribución importante de alteraciones epigenéticas (la epigenética constituye un puente molecular entre factores adquiridos – ambientales – y genéticos).

Bajo el nombre genérico de cáncer se engloba a un conjunto de enfermedades que tienen en común un crecimiento celular desordenado (tumor) y una colonización tisular (metástasis), todo ello determinado por mutaciones en el genoma y las alteraciones epigenéticas.

La transformación maligna de una célula acontece por acumulación de mutaciones en unos genes específicos, los cuales son la clave molecular para entender las raíces del cáncer. Estos genes están agrupados en 2 familias. La primera está integrada por los **protooncogenes**, los cuales dirigen la producción de proteínas clave en la proliferación y diferenciación celular, como ser ciclinas, factores de crecimiento, receptores, etc. Cuando éstos mutan se transforman en **oncogenes**, los cuales son capaces de orquestar la multiplicación anárquica de las células, de modo que algunos de ellos potencian la maquinaria celular para que sintetice de forma masiva determinados desencadenantes de la división descontrolada.

La segunda familia está integrada por los **genes supresores de tumores** también conocidos como **genes supresores**, que en el organismo sano controlan la proliferación celular. Ellos, por tanto son reguladores negativos de crecimiento y cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivos a causa de mutaciones, las células dejan de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales, características de las células tumorales.



## Mecanismo de transformación de célula normal en tumoral.

La vida media de la célula, o período de tiempo transcurrido desde su formación hasta la destrucción, es muy variable (desde horas hasta años). Las células mantienen controlada esta capacidad intrínseca de crecimiento tanto en la embriogénesis y el desarrollo como a lo largo de la vida del individuo adulto. Algunas, como las precursoras hematopoyéticas o las epiteliales, con la vida media muy corta, experimentan una proliferación constante para dar numerosas estirpes celulares; otras, como las neuronas, dejan de dividirse una vez diferenciadas. Salvo estas, todas las células se renuevan continuamente en un proceso de “recambio celular”. En condiciones fisiológicas se requiere una estricta regulación genética para mantener esta homeostasis o equilibrio celular de forma adecuada a las necesidades de cada tejido, mediante la contraposición de dos procesos:

- La formación por mitosis de nuevas células determina la tasa de **proliferación**. Se asocia a un proceso simultáneo de diferenciación celular, particular de cada tejido o estado del desarrollo. El control de la proliferación comprende dos grandes aspectos, relacionados: las señales extracelulares y la regulación del ciclo celular.
- La **apoptosis**, muerte celular programada o suicidio celular es un mecanismo fisiológico de eliminación de células al final de su vida activa, como parte del recambio celular necesario para contrarrestar la formación continua por división celular.

Los **PROTOONCOGENES**, son en todos los casos genes de clase II (codificantes de 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 apoptosis.

Estos protooncogenes pueden estar fisiológicamente 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 protooncogen tienen alguna actividad biológica en cada 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.

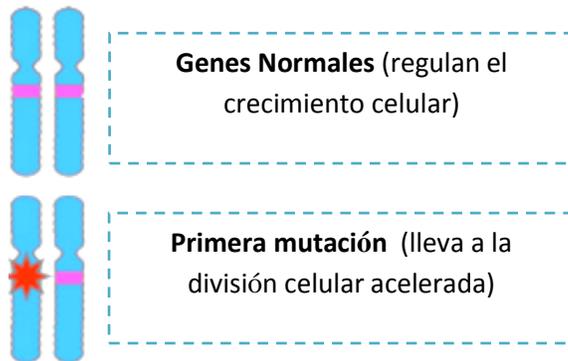
- Los protooncogenes codifican proteínas con diversas localizaciones y funciones.
- Los protooncogenes son genes normales con alta homología con oncogenes virales.

Determinados cambios estructurales y/o funcionales en los protooncogenes contribuyen a la malignización de la estirpe celular, convirtiéndolos en **ONCOGENES**.

Estos oncogenes originarán proteínas con expresión/función alterada que favorecerán el crecimiento y/o la propagación tumoral. Ellos pueden ser activados por alteraciones estructurales que resultan de mutaciones, expresión de un gen de fusión, yuxtaposición de elementos potenciadores, o por amplificación génica, como se explicará posteriormente.

Las translocaciones y mutaciones pueden ocurrir como sucesos iniciadores o durante la progresión del tumor, mientras que la amplificación se produce normalmente durante la progresión.

Los oncogenes pueden expresarse tanto en la línea germinal como en la somática. Cuando lo hacen son de carácter dominantes.



#### Nomenclatura

La bibliografía da cuenta de varios tipos de nomenclatura: 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 correspondientes proteínas en mayúsculas no *italizadas* (por ejemplo, *ErbA*-> *ERBA*).

Los oncogenes de origen viral son distinguidos de los celulares por los prefijos v- ó c- (por ejemplo, v-Myc o c-MYC). Los 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 *RB1*).

#### Proteínas codificadas por los oncogenes

Los productos de los oncogenes se pueden clasificar en amplios grupos: **factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señal, moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis.**

Se detallan las más frecuentes y mejor conocidas:

#### Factores de transcripción

También denominados protooncogenes nucleares. Se caracterizan por codificar proteínas que se unen al ADN activando la transcripción de otros genes, que estimularán la replicación del ADN de forma directa o indirecta. Ejemplos: protooncogenes *fos*, *jun* y *myc*. Las importantes acciones observadas del gen Myc sobre la proliferación celular se deben a su acción sobre el crecimiento y división de las células en el paso de la fase G0/G1 a S.

Cuando se activan exageradamente en las células normales provocan que estas pierdan el control de la división y se produce una proliferación exagerada fuera de cualquier regulación.

Por ej: La activación del protooncogen Myc lo transforma en un oncogen que se expresa mediante un mecanismo de amplificación que determina su sobreexpresión. Esta alteración está presente en cáncer de pulmón, cáncer de mama, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de estómago, cáncer de colon, linfoma de Burkitt y otros tumores.

### Factores de Crecimiento

Estos son factores solubles, secretados normalmente por determinados tipos celulares. La unión a sus receptores de membrana en las células blanco, activa señales de amplificación dependientes de quinasas que conducen a la activación del ciclo celular y la proliferación.

Por ej: El Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un ejemplo de producto de protooncogen que actúa normalmente de este modo.

En cambio, el oncogen c-sis codifica homólogos de PDGF en algunos cánceres lo que lleva a la proliferación descontrolada.

### Receptores para factores de crecimiento

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 protooncogen 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.

### Transductores de Señal

Comprende la familia de proteínas RAS, que poseen actividad de GTPasas (c-raf, c-rac, c-ras). La proteína RAS está unida a la membrana celular y es un componente clave en muchas rutas en las que la unión de los factores de crecimiento, con sus receptores celulares activan diferentes vías de transducción de señales con efectos mitogénicos que afectan a la proliferación y diferenciación celular.

Las proteínas Ras normales existen en dos modalidades:

- 1- Activa: Tienen GTP unido, transmiten la señal y la amplifican activando a una quinasa-c.
- 2- Inactivas (quiescentes): Ligan GDP y son incapaces de generar señal.

La mutación hace que el protooncogen exprese una proteína que se mantiene activa constitutivamente sin necesidad de que le llegue la señal. Estas alteraciones están presentes en varios tipos de tumores.

### Reguladores de la apoptosis (muerte celular programada) y supervivencia celular

También son productos de protooncogenes cuya actividad biológica es la regulación de los procesos normales de senescencia (envejecimiento) y muerte celular. Este es el caso de la familia de proteínas Bcl2. Las proteínas de la familia regulan la apoptosis, algunas la inducen (Bad, Bax) y otras la bloquean (Bcl2, Bcl-xL). En condiciones fisiológicas existen cantidades equilibradas de

ambos grupos, 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 Bcl- xL) se favorece la sobrevivencia y/o se inhibe la apoptosis de la célula anormal, contribuyendo así a la oncogénesis.

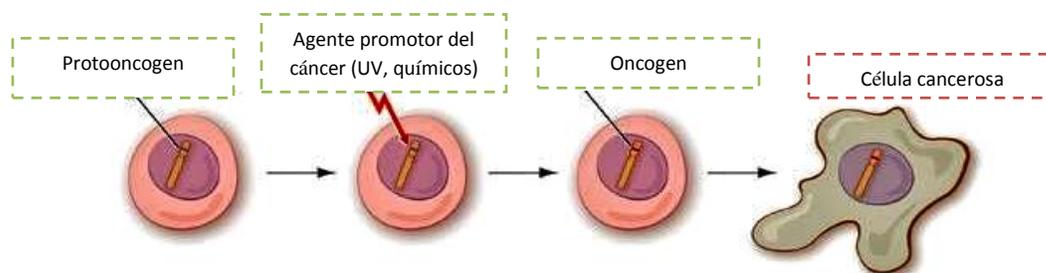
La siguiente tabla ilustra ejemplos de cada protooncogen y su producto:

PROTOONCOGEN	FUNCIÓN BIOLÓGICA
<i>Abl</i>	Tirosinquinasa de control de la dinámica del citoesqueleto
<i>Bcl<sub>2</sub></i>	Senescencia y muerte celular
<i>c-erbB<sub>2</sub></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 (cascada de señal)
<i>Raf</i>	Serin – Treoninquinasa (cascada de señal mitogénica)
<i>ras (h y K)</i>	GTP- asas (cascada de señal mitogénica)
RAR	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

### MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES

Cuando los protooncogenes sufren cambios estructurales y/o funcionales se convierten en oncogenes, contribuyendo así a la malignización de la estirpe celular.

**De un protooncogen a un oncogen.**



### AGENTES CARCINOGENÉTICOS

**AGENTES FÍSICOS:** las radiaciones UV, ionizantes 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:** Los carcinógenos químicos pueden actuar en dos formas. Pueden, por sí mismos, interactuar 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 P<sub>450</sub>, 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 el aspartamo (sacarina). Al mutágeno que interactúa 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.

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 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 cancerígenos actúan de esta manera. Ejemplos de estas sustancias: Hidrocarburos policíclicos aromáticos; (Benzopireno, PCB); aminas aromáticas (MAV); nitrosaminas (dimetilnitrosamina, dietilnitrosamina); compuestos inorgánicos (arsénico, asbesto, berilio, cadmio, cromo)

**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 tumores 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, pero en algunos casos pueden evolucionar a la formación de tumores. Esto sugiere que la infección viral es sólo uno de los pasos en la transformación maligna. Si el virus DNA porta en su genoma una secuencia de oncogen viral no es necesario que se inserte en un sitio especial del genoma para provocar la transformación maligna.

**Virus RNA:** En enfermedad humana el mejor conocido de los retrovirus relacionados a transformación maligna es HTLV-1 virus causante de leucemia humana a células T del adulto.

La generación del oncogen puede ser resultado de una o varias mutaciones en otros genes que alteran la tasa de expresión de un protooncogen aun cuando el producto sea estructural y funcionalmente normal.

**Mutación**, alteración en la estructura del ADN involucrando 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 Anomalías Estructurales como Translocaciones, Supresiones e Inserciones.
- **GÉNICAS** (Mutaciones puntuales como Transiciones y Transversiones y Mutaciones en la pauta o marco de lectura como Inserciones y Delecciones) dependiendo de la cantidad y nivel estructural del ADN afectado.

**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 predisposición 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.

### Mecanismos de activación de protooncogenes

Los mecanismos más comunes de activación de protooncogenes a oncogenes son:

1- **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.

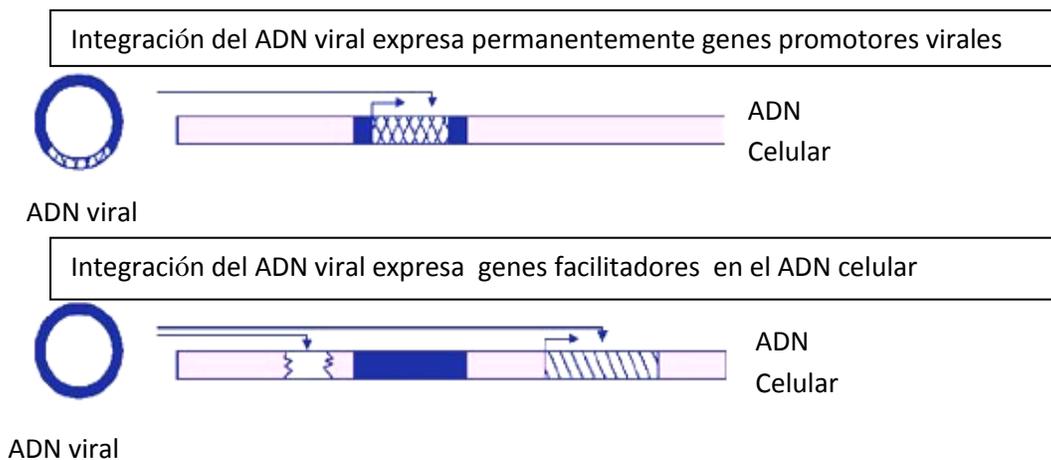
**2- Mutagénesis por inserción:** causadas generalmente por agentes virales como se vio precedentemente.

Si el virus DNA porta en su genoma una secuencia de oncogen 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 oncogen viral, dependiendo del sitio de inserción del ADN viral que se integra al genoma del huésped pueden presentarse dos casos:

**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 protooncogen de modo que este se activa y el oncogén celular comienza a transcribirse en forma descontrolada.

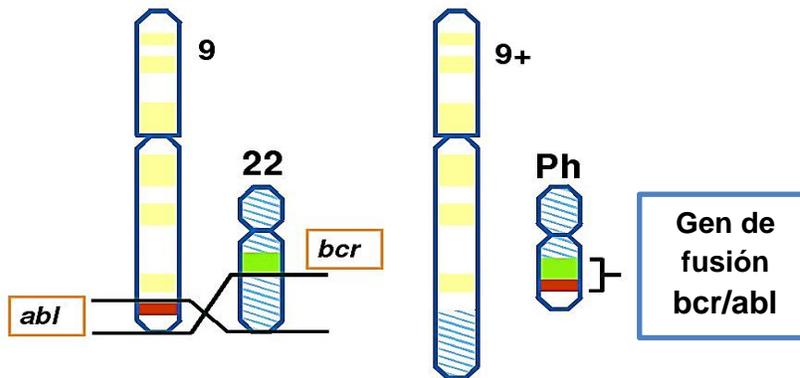
**INSERCIÓN FACILITADORA:** cuando el ADN del virus se inserta corriente debajo del sitio de iniciación del protooncogen y actúa como un enhancer corriente abajo.

### Mecanismos de activación por inserción de DNA viral



**3- Traslocaciones cromosómicas:** se produce cuando parte de un cromosoma se liga con otro. Esta translocación puede afectar la estructura de un protooncogen y determinar su activación. Este es el caso del cromosoma Filadelfia (de la leucemia mieloide crónica) en que se produce una translocación 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.

## CROMOSOMA FILADELFIA



**4- 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. Los procesos de amplificación génica resultan de la reduplicación de fragmentos cromosomales de distintos tamaños y son frecuentes en tumores resistentes a los agentes quimioterápicos. Como consecuencia de la amplificación, genes que normalmente están presentes en solamente dos copias por célula pasan a estar presentes en docenas o cientos de copias, en asociación con el desarrollo tumoral.

Ejemplos de oncogenes cuya amplificación ha sido detectado en tumores incluyen L-myc, en carcinoma microcítico de pulmón; N-myc, en neuroblastoma y cáncer de pulmón o *erbB-2* (*neu*), cuya amplificación está asociada con peor pronóstico en cáncer de mama y ovario.

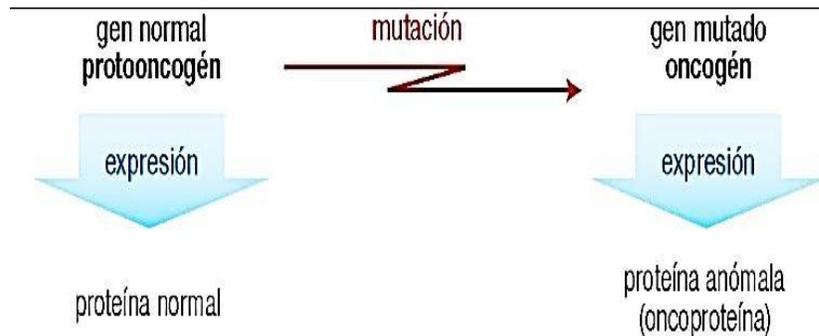
### GENES SUPRESORES DE TUMORES o GENES ONCOSUPRESORES

Además de la influencia positiva de los oncogenes en la aparición y desarrollo tumoral, se produce un segundo mecanismo que contribuye en la progresión del cáncer, y que tiene que ver con una anormal inactivación de un segundo grupo de genes denominados: **GENES SUPRESORES DE TUMORES (GST)**, también denominados **GENES ONCOSUPRESORES O ANTIONCOGENES**.

Los GST, en su estado normal contribuirían de manera negativa en la progresión, frenando y controlando la proliferación celular, función que se encuentra ausente en el cáncer. Los mecanismos por los cuales la expresión genética de los GST puede alterarse son similares a los de activación de oncogenes.

La mayoría de los cánceres en humanos parece acompañarse de la pérdida o mutación de uno o más GST. Debido a la naturaleza diploide de células somáticas en mamíferos, es necesario que se inactiven ambos alelos para perder la función oncosupresora de los GST, determinando así un mecanismo de carácter recesivo.

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 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 descritas y expresarse la alteración.



En la siguiente tabla se resumen los diferentes GST y su implicancia biológica

GENES SUPRESORES DE TUMORES		
Localización de sus productos	GST	Implicancia Biológica
Genes para proteínas en citoplasma	<b>APC</b>	Involucrado en cáncer de colon y estómago
	<b>DPC4</b>	Codifica para una molécula en una ruta de señalización que inhibe la división celular. Involucrado en cáncer pancreático.
	<b>NF-1</b>	Codifica para una proteína que inhibe una proteína (Ras) estimuladora. Involucrado en neurofibroma y feocromocitoma (cánceres del sistema nervioso periférico) y leucemia mieloide.
	<b>NF-2</b>	Involucrado en meningioma y ependimoma (cánceres de cerebro) y schwannoma (afecta la vaina que envuelve los nervios periféricos).
Genes para proteínas en el núcleo	<b>MTS1</b>	Codifica para la proteína p16, un componente del reloj del ciclo celular. Involucrada en un amplio rango de cánceres.
	<b>RB</b>	Codifica para la proteína pRB, uno de los principales controles del ciclo celular. Involucrado en el retinoblastoma y cánceres de hueso, vejiga, células pequeñas de pulmón y cáncer de mama.
	<b>P53</b>	Codifica para la proteína p53, la cual puede detener la división celular e inducir a las células anormales a matarse ellas mismas. Involucrado en una gran cantidad de cánceres.
	<b>WT1</b>	Involucrado en el tumor de Wilm del riñón.
Genes para proteínas cuya localización celular no esta clara aún	<b>BRCA1</b>	Involucrado en cánceres de mama y ovario.
	<b>BRCA2</b>	Involucrado en cáncer de mama.
	<b>VHL</b>	Involucrado en cáncer de células renales.

## FUNCIONES BIOLÓGICAS NORMALES DE LOS GST

**Factores inhibidores del crecimiento celular:** la mutación del gen oncosupresor anula la funcionalidad de la proteína sintetizada. Ej: el GST *dcc* que codifica para una proteína de adhesión celular, ausente en el carcinoma de colon.

**Receptor de factores inhibidores o de hormonas que frenan el crecimiento celular:** la forma mutada del gen oncosupresor codifica un receptor de membrana para el factor  $\beta$  transformante del crecimiento (TGF- $\beta$ ).

**Proteínas citoplasmáticas que intervienen en los sistemas de transducción de señales:** acopladas a los receptores anteriores. Ej: el gen *nf1* en la enfermedad de Recklinghausen.

**Factores de Transcripción:** dirigen la expresión de genes cuyos productos proteicos frenan el ciclo celular o producen apoptosis. La forma mutada del GST expresa una proteína no funcional. Ej: los GST Rb (Retinoblastoma) y p53.

**Proteínas que frenan el ciclo celular o producen apoptosis:** el gen mutado no expresa la proteína o da lugar a una forma no funcional.

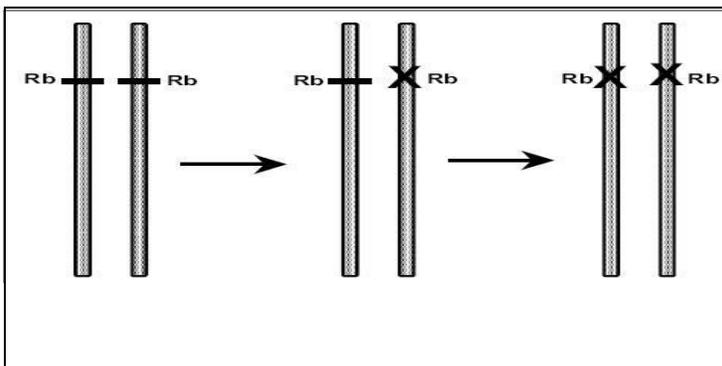
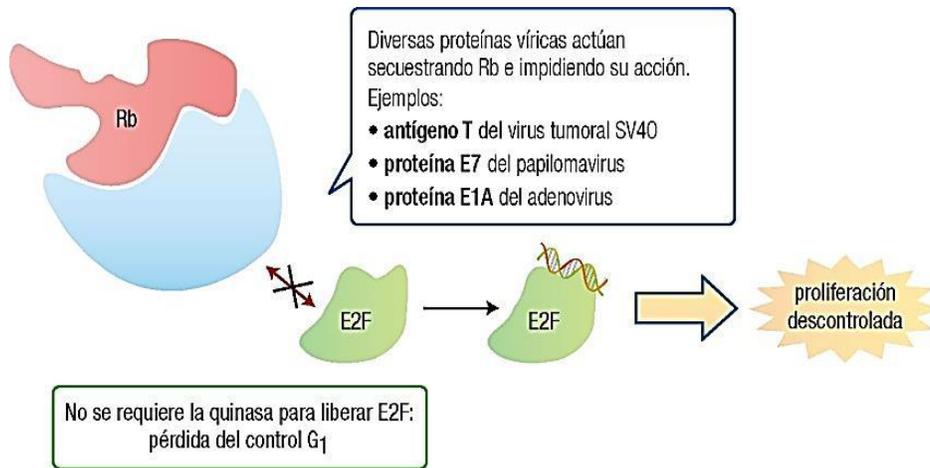
### RB (Retinoblastoma)

El producto del GST RB, ejerce su efecto sobre la primera parte de la fase G1 del ciclo celular. En este período o en las células quiescentes, esta proteína es unida al factor de la transcripción E2F. Este complejo tiene 2 funciones: en primer lugar, muchos de los genes cuyos productos son esenciales para la fase S de dicho ciclo dependen de la actividad del factor E2F. Por tanto el RB, mediante el secuestro de este factor de la transcripción garantiza que la fase S no pueda ser iniciada.

En segundo lugar, el complejo E2F-RB reprime la transcripción de otros genes. En el punto de restricción de la fase G1 del ciclo celular o cerca del mismo, el RB es fosforilado por el complejo Cdk y esta fosforilación causa la liberación de E2F por el RB, el cual activa los genes cuya función estaba controlada por el mismo complejo.

El retinoblastoma es una enfermedad humana infantil que involucra un tumor de retina. La misma es causada por la pérdida de ambas copias del gen RB en la banda q14 del cromosoma 13.

También los papilomavirus humanos se valen de una proteína temprana, denominada E7, capaz de unir a la proteína RB permitiendo la liberación del factor de transcripción E2F, con la consiguiente activación de los genes cuyos productos proteicos son requeridos en los procesos de síntesis celulares que acontecen mientras la célula se prepara para su división. Las fallas de los GST pueden darse en la línea germinal o en células somáticas, pero siempre es necesaria la pérdida de expresión en ambos alelos para que la alteración se manifieste en el fenotipo tumoral.



Individuo normal, que tiene ambos alelos RB+

La pérdida de un alelo en células somáticas no tiene efecto: la pérdida de un alelo en células germinales crea un portador de fenotipo salvaje.

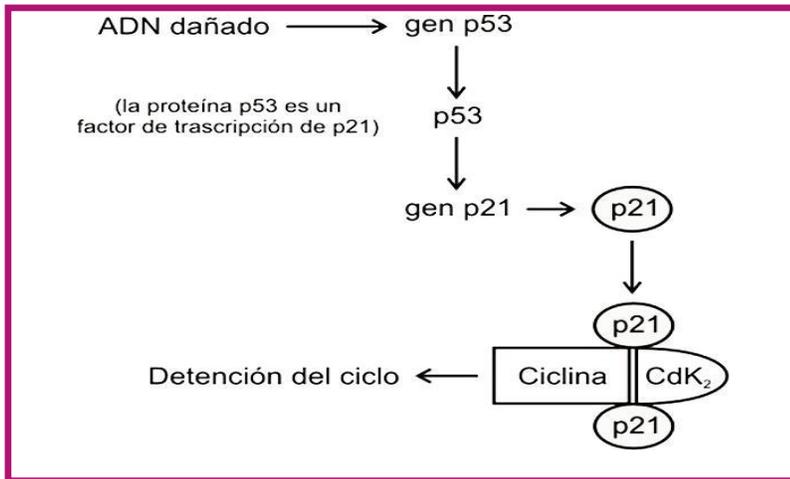
La pérdida del segundo alelo en células somáticas induce la formación de tumor.

## P53

El gen p53 es considerado por muchos autores como el “**guardián del genoma**”, y sus mutaciones se han visto implicadas en aproximadamente 50% de los tumores humanos. Esto no quiere decir que la proteína p53 anormal sea la única causa del 50% de los tumores, pues se acumulan mutaciones en otros genes cuyo efecto combinado es la enfermedad. Sin embargo, las lesiones del gen p53 tienen un efecto claro sobre la progresión neoplásica.

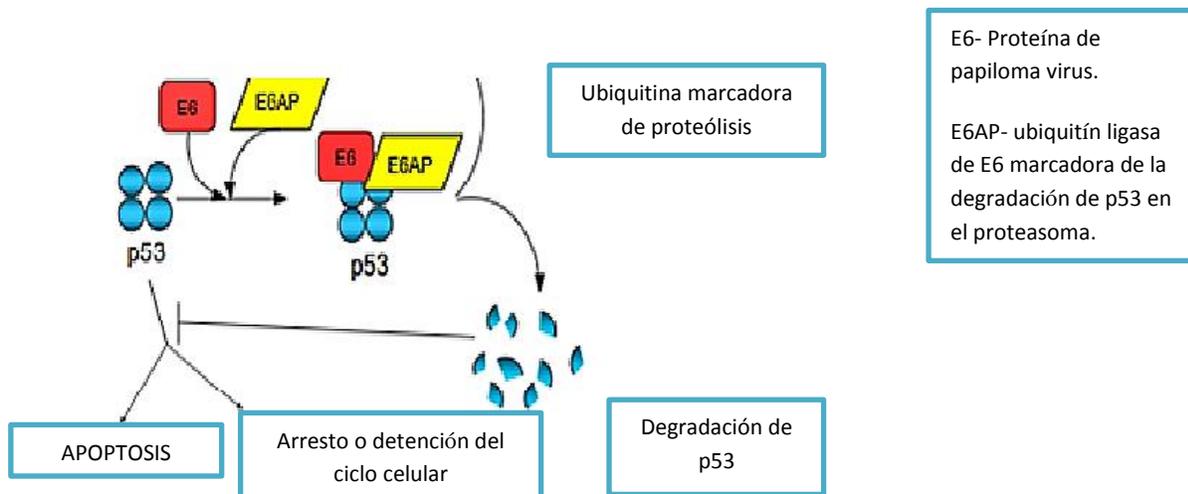
A partir de este gen se sintetiza una proteína, que lleva el mismo nombre y se activa cuando la célula se dispone a dividirse, para vigilar la secuencia normal de acontecimientos genéticos que permiten la proliferación celular. Si el material genético de la célula resulta dañado, o si algún sistema de control se desajusta, esta lo detecta e intenta restaurarlo. Si la lesión no es grave, la p53 detiene la división celular y activa los genes reparadores del ADN.

En el bloqueo del ciclo celular, interviene la proteína p53 fosforilada como un factor de transcripción, que induce la expresión de algunos genes y reprime la de otros. Durante este proceso, aumenta la expresión de la proteína p21, que inhibe la actividad quinasa del complejo Cdk2-cilcinaE, necesaria para superar G<sub>1</sub>/S.



Si el daño es irreparable, entonces p53 desencadena la apoptosis celular. Si este gen (p53) sufre alguna mutación, no permite que la célula sea eliminada mediante la muerte programada, tampoco se pueden reparar los daños en el ADN y da lugar al inicio del proceso tumoral. La pérdida de la función de la proteína de p53 no solo puede deberse a una mutación en el gen que la origina, sino que existen otros mecanismos que pueden provocar que la célula carezca de un control tan importante como este. Un ejemplo bien estudiado es la infección por el papiloma virus humano (HPV), agente causal del carcinoma de cuello uterino, que presenta una proteína temprana denominada E6, la cual se une a la proteína p53 y potencia su degradación mediada por ubiquitina.

Rol de la proteína E6 del HPV con p53



## Herencia del cáncer

Las alteraciones inducidas en el cáncer se transmiten en la mitosis de unas células a otras (células somáticas), pero no se transmiten por herencia de padres a hijos. Para ello habría de existir una predisposición o susceptibilidad a la mutación en la línea germinal, una susceptibilidad hereditaria. Sin embargo, existen casos de cáncer hereditario, debidos a la mutación de protooncogenes o genes supresores de tumores en las gónadas de los padres.

Las causas del cáncer hereditario son las mismas que para el cáncer somático, solo difieren en el tipo de célula en la que se inicia (germinal y somática respectivamente). Una vez heredado el cáncer, el individuo afectado se convierte en un portador y lo transmitirá a sus descendientes de acuerdo con las reglas de herencia mendeliana y dependiendo del carácter dominante o recesivo del gen alterado causante del cáncer.

Uno de los cánceres más frecuentes es el de mama, que tiene este carácter hereditario en el 5 al 10% de los casos. Su causa principal, es la mutación de los genes oncosupresores BRCA1 y 2 (BCR de *breast cancer*, cáncer de mama). **BRCA1**. El primero de estos genes se expresa en mama y ovario, codificando un factor de transcripción que posee un motivo dedo de zinc en su región N-terminal en el cromosoma 17. Al tratarse de un gen oncosupresor, la transmisión hereditaria se debe en general, a un alelo mutado, que solo se manifestará en la hija desarrollando un tumor si también sufre mutación posteriormente el otro alelo, heredado como forma normal. **La presencia de BRCA1 anormal se asocia con un 50-80% de probabilidad de padecer cáncer de mama y a predisposición de cáncer de ovario.** Se conoce de la existencia de cientos de mutaciones diferentes de las cuales pueden resultar proteínas truncadas o ausentes.

**BRCA2**. En el brazo 13q fue mapeado otro locus relacionado con la aparición del cáncer mamario familiar. Mutaciones en BRCA2 están muy relacionadas con el cáncer de mama, siendo las mutaciones somáticas de este gen infrecuentes en la aparición del cáncer de ovario.

Como resumen se presenta el siguiente cuadro comparativo con las principales características de cada uno.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Oncogenes y genes supresores de tumores. Apunte Catedra de Bioquímica. 2002.
2. Miguel A. Peinado· Genes supresores en el desarrollo del cáncer. Genética Molecular.
3. Arnold J. Levine. Tumor Suppressor Genes. Science and Medicine. 1995.
4. Carlos M. Croce Oncogenes y cancer . N Engl J Med 2008.
5. Angel Herraes. Biología Molecular e ingeniería genética. 2edición. Editorial El Sevier.
6. Ríos Hernández, María, Hernández Menéndez, Maité. Los genes supresores de tumores y el cáncer. Rev. Cubana Oncol 2001; 17(1):65-71.
7. Harrison Principios de Medicina Interna 18a edición. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Eds.
8. Carlos Sonnenschein and Ana M. Soto. Carcinogenesis and Metastasis Now in the Third Dimension—What's in It for Pathologists? Am J Pathol. Feb 2006; 168(2): 363–366.