

*Oncogenes*  
*y*  
*Genes*  
*Supresores*  
*de Tumores*

# **BASES MOLECULARES DEL CANCER**

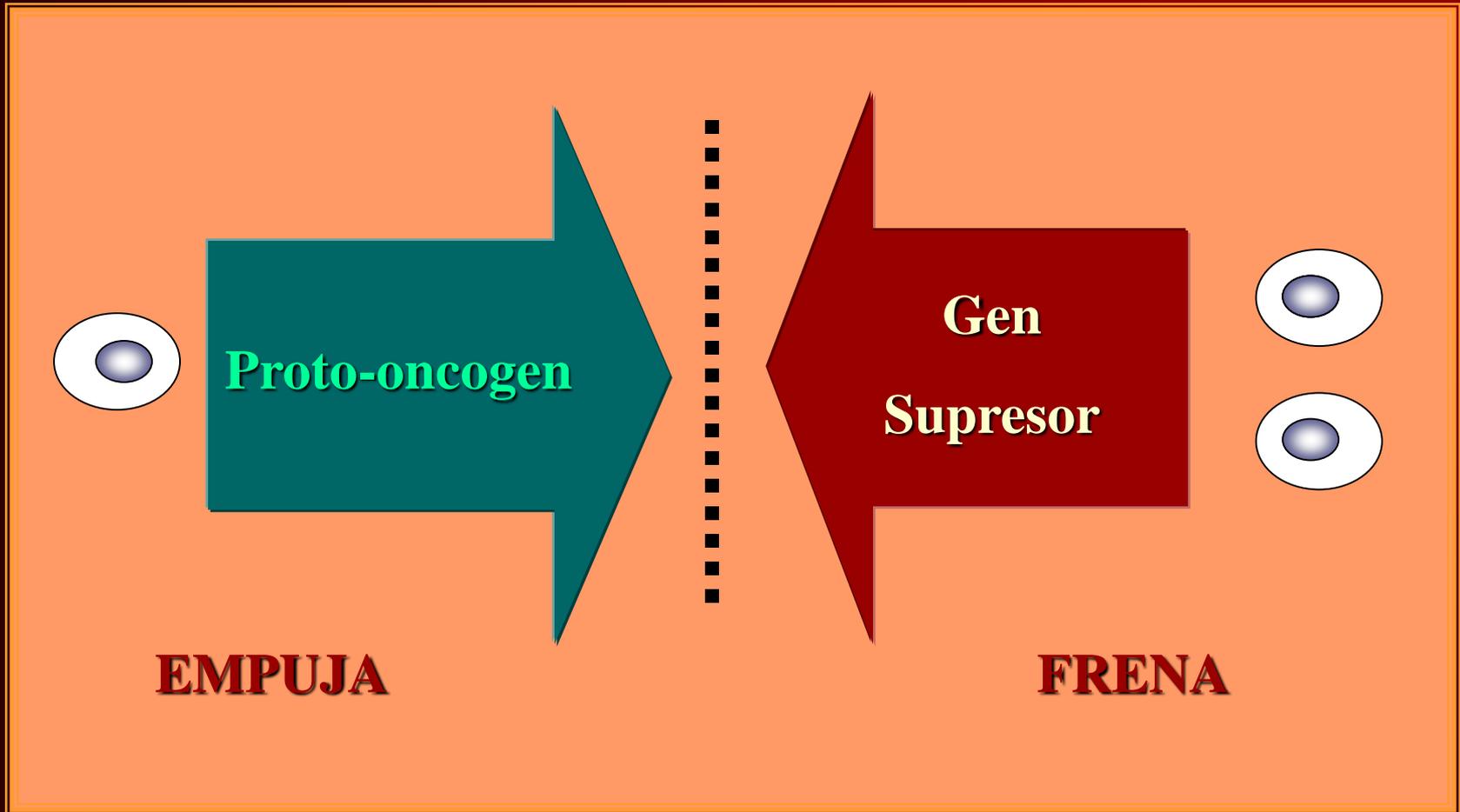
## ***Tres Familias de Genes Involucradas***

**ONCOGENES**

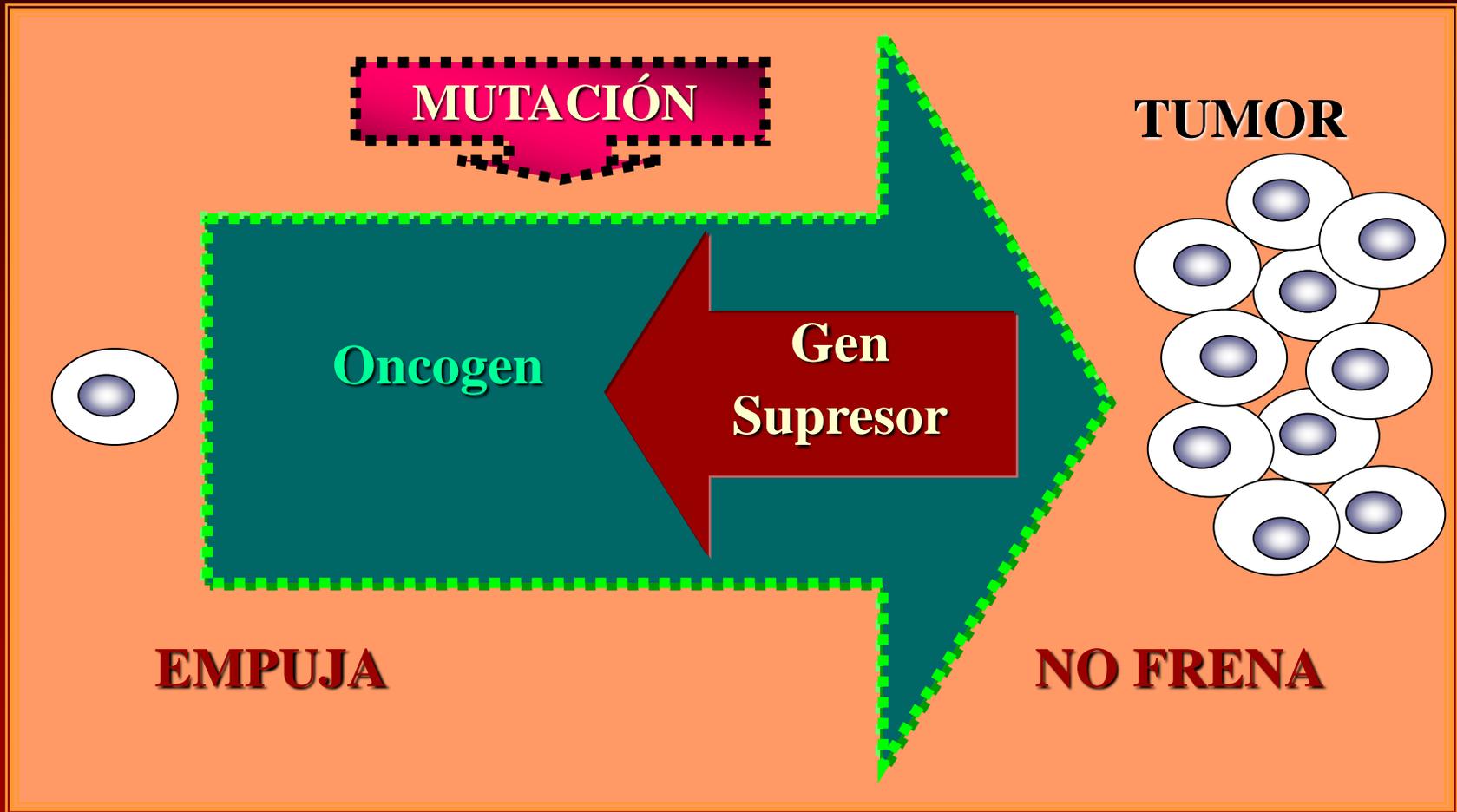
**GENES SUPRESORES DE TUMORES**

**GENES REPARADORES DEL ADN**

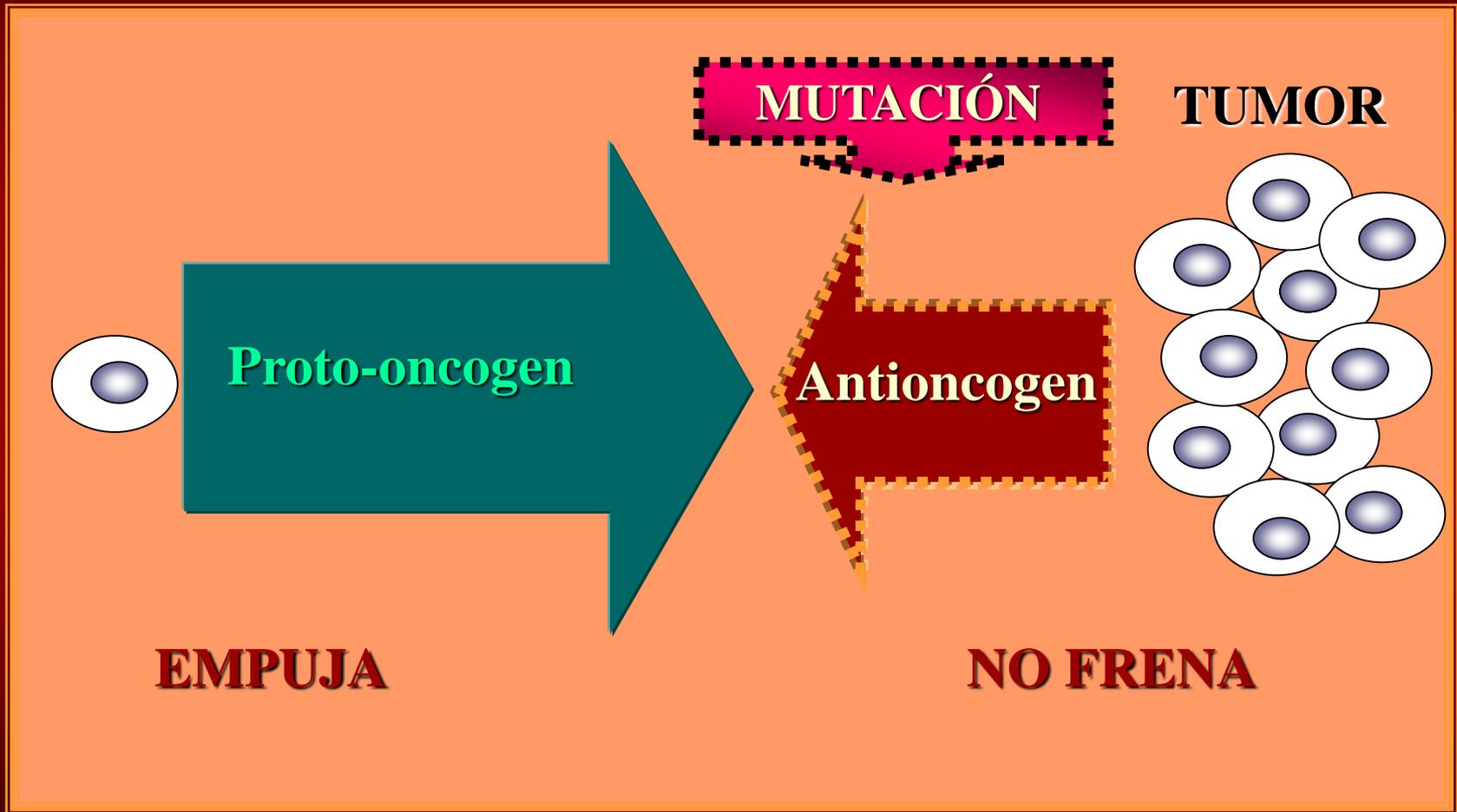
# *Normalidad: Equilibrio*



# *Alteración del Proto-oncogen*



# *Alteración del Gen Supresor*



# *Proto-oncogenes*

Codifican proteínas que pueden influenciar el Ciclo Celular, ya sea favoreciendo su progresión a procesos proliferativos o a la muerte de la célula por mecanismo de Apoptosis

# *Oncogen*

- Es un proto-oncogen alterado.
- Tienen la particularidad de que en todos los casos su expresión es dominante

(Su alteración genotípica tiene siempre una expresión fenotípica, no importando que sea solo uno el alelo comprometido por esa alteración)

# *Clasificación*

Genes: *ABL1*

Producto: ABL1

Genes: *ErbA*

Producto: ERBA

Virus: *v-Myc*

Celulares: *c-MYC*

p: proteína

gp: glicoproteína

pp: fosfoproteína

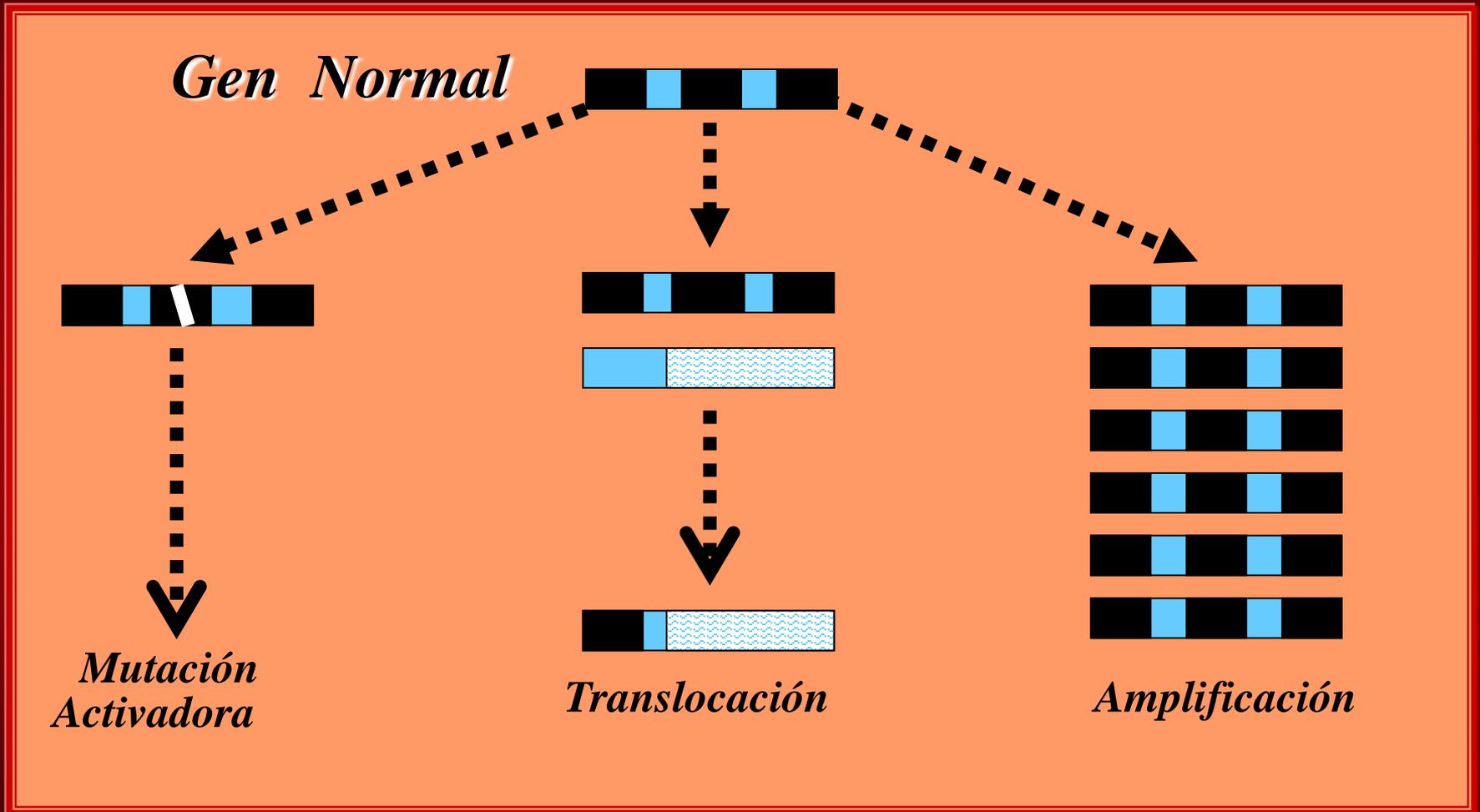
P: poliproteína

p150 *RB1*

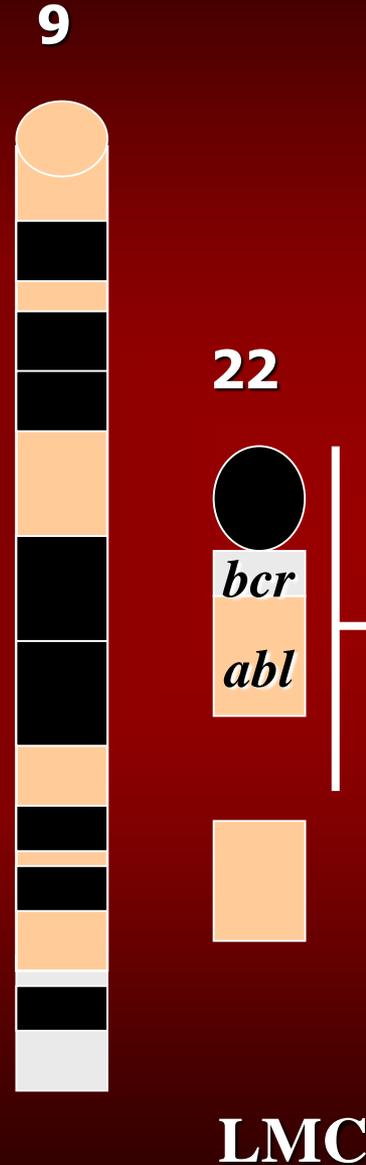
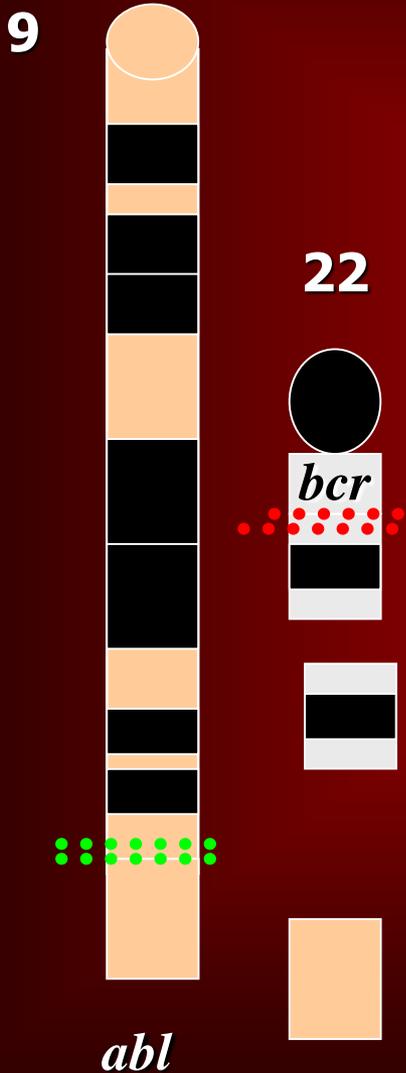
# *Mecanismo de Activación de Oncogenes*

- ❑ Mutación Puntual
- ❑ Mutagénesis Insercional
- ❑ Amplificación
- ❑ Reorganización Cromosómica  
El cromosoma Philadelphia  
t (8:14)

# Mecanismos de Activación de Oncogenes



*Cromosomas  
Normales*



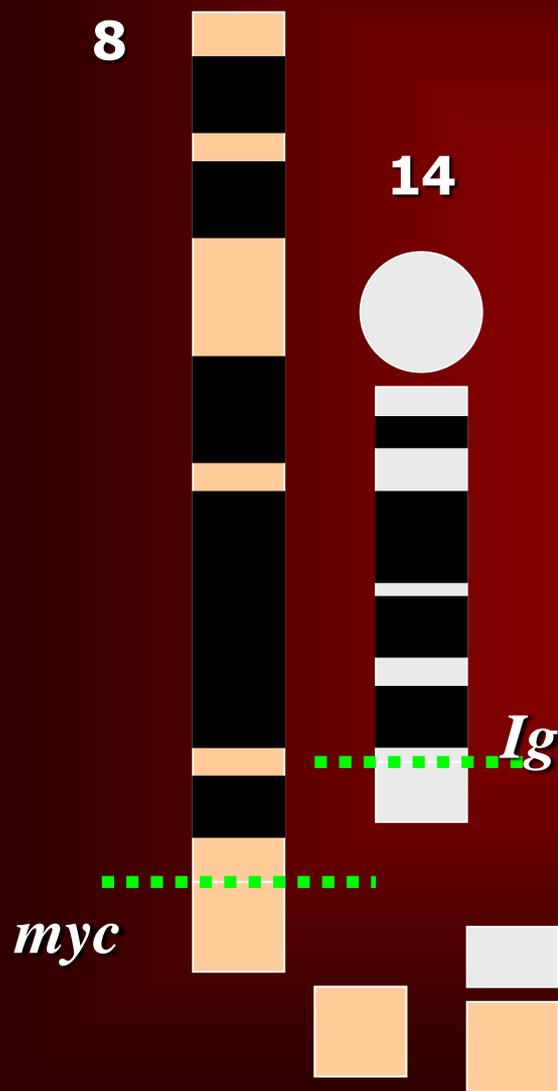
*Cromosoma  
Philadelphia*

t (9;22)

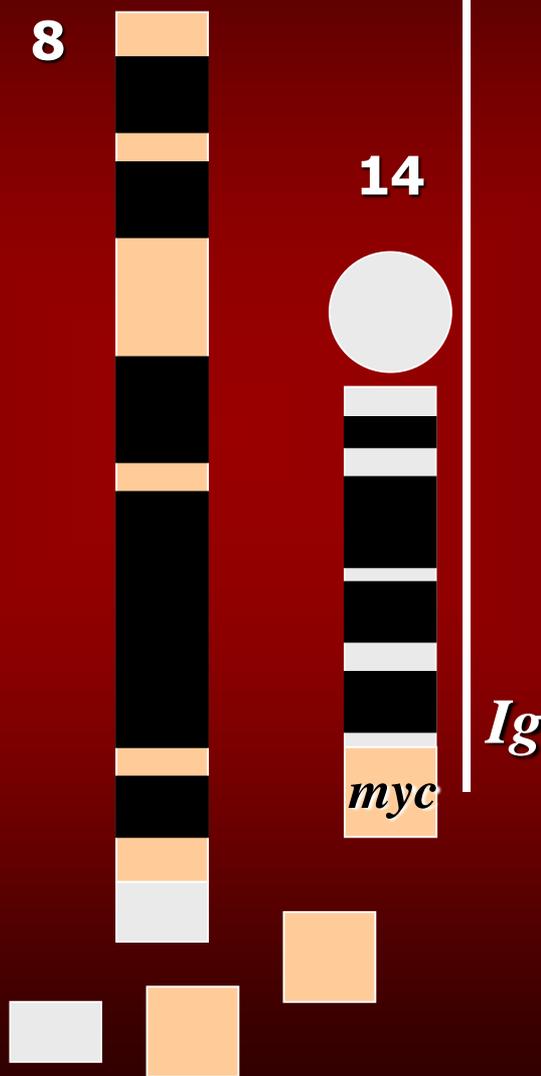
Gen híbrido que codifica  
una proteína quimérica  
anormal.

El 90-95 % de las LMC  
presenta esta translocación,  
la que constituye un paso  
crítico en el desarrollo de  
esta patología

## Cromosomas Normales



## Linfoma de Burkitt



t (8;14)

Las secuencias promotoras del Gen C<sub>H</sub> (*muy activas en la célula linfoide*) inducirán una transcripción incrementada de *myc* y la síntesis de esta proteína nuclear, con estructura normal pero en cantidades aumentadas, tiene efecto oncogénico

# *Clasificación de Oncogenes según su Función Biológica*

- ❑ Factores de Crecimiento
- ❑ Receptores de Factores de Crecimiento
- ❑ Proteínas Citoplasmáticas
- ❑ Proteínas Nucleares

**Factor de Crecimiento**



**Activación de Receptores Específicos**



**Cascada de Quinasas Intervinientes en la  
Señalización Intracelular**



**Proteínas Nucleares Tempranas (*myc, fos, jun, etc.*)**

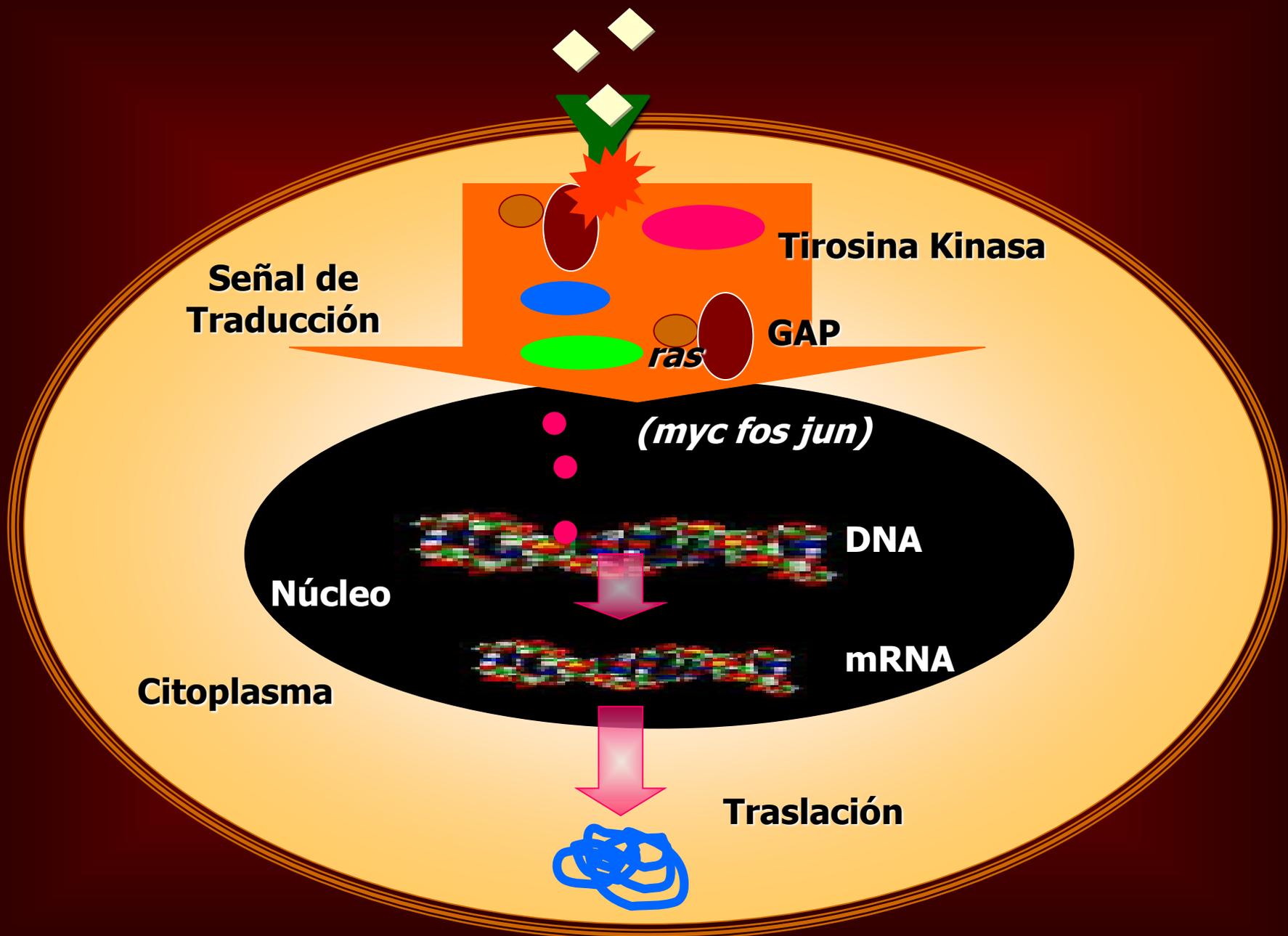


**Activadores del Ciclo Celular (ciclinas)**

**Reguladores (*Rb*)**

**Controladores del Genoma (*p53*)**

**Apoptosis: balanceadores del Ciclo Celular (familia *bcl-2*)**

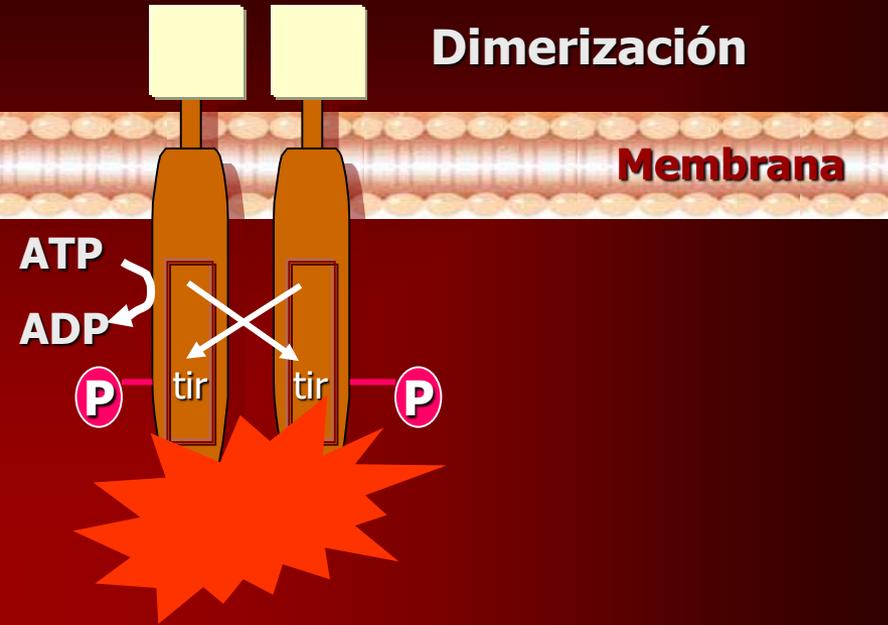


Medio Extracelular

Receptores monoméricos



Dimerización

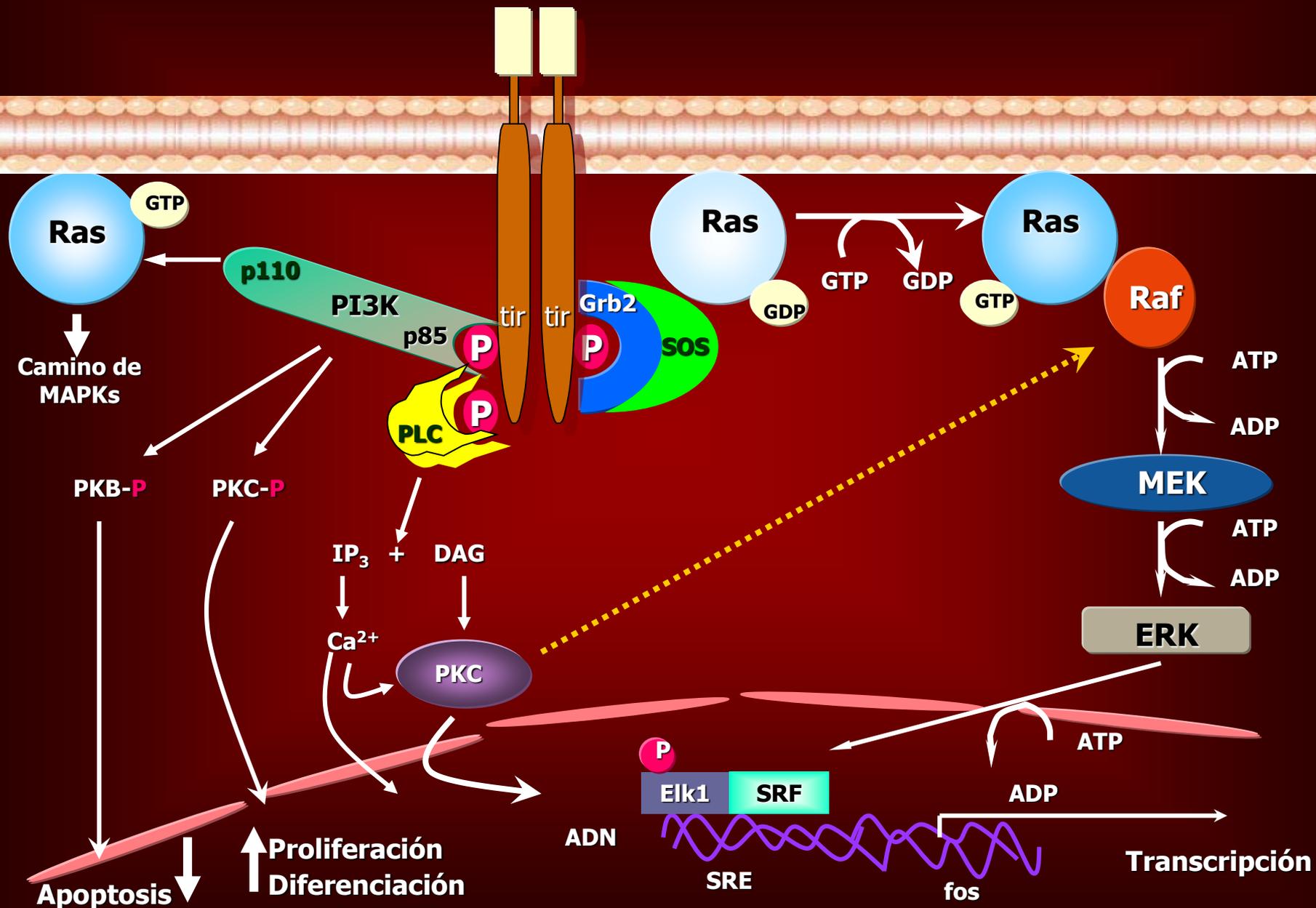


Citoplasma

Las proteínas codificadas por algunos oncogenes se comportan como receptores

Núcleo





# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

- Factores de Crecimiento
- Receptores de Factores de Crecimiento
- Proteínas Transductoras de Señales

Proteína G

Quinasas Citoplasmáticas

Actividad TK Asociada a Membrana

Actividad TK No Asociada a Membrana

Actividad Treonina/Serina Quinasa

- Proteínas Reguladoras de la Transcripción Nuclear

# *Factores de Crecimiento*

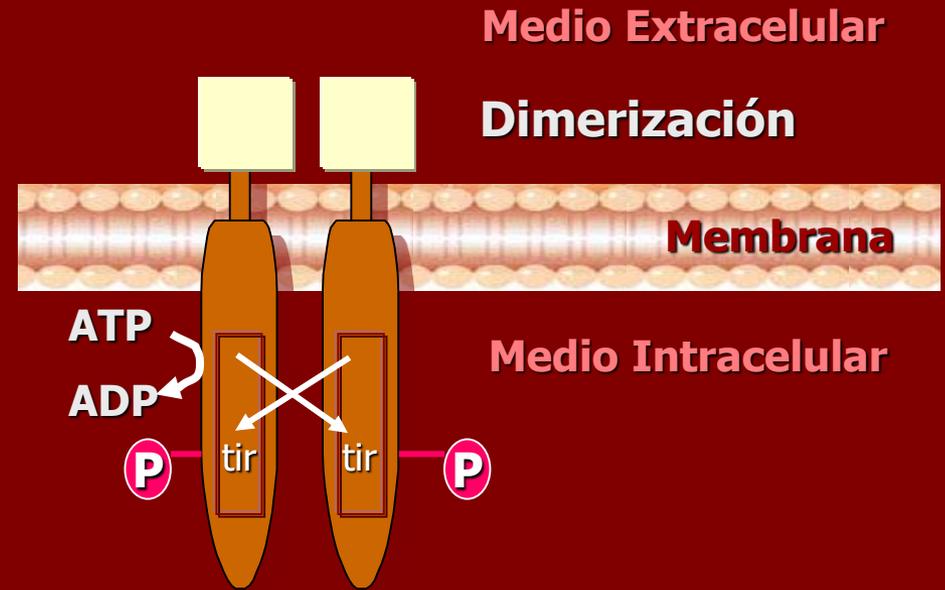
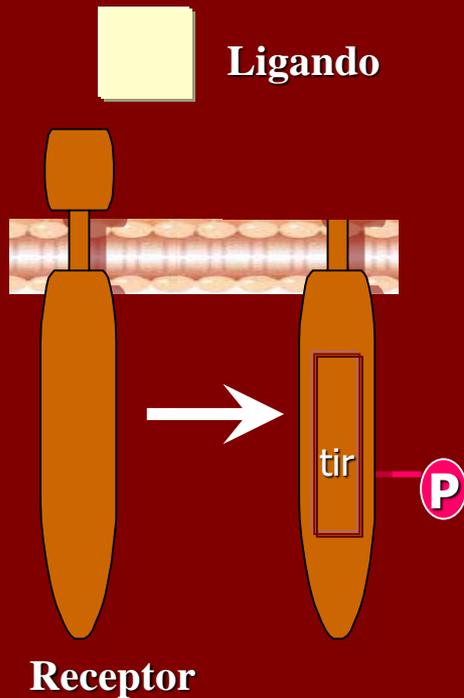
- ❑ La activación de ciertos proto-oncogenes da como resultado productos proteicos que actúan como Factores de Transcripción
- ❑ Son Proteínas Extracelulares de bajo PM
- ❑ Al unirse al Receptor provocan la transmisión de una señal intracelular
- ❑ Cualquier proteína estructural o enzimática que pueda estimular a un Factor de Crecimiento podría tener efecto oncogénico
- ❑ Cantidades anormales favorecen el progreso descontrolado del ciclo celular
- ❑ No existe, en la actualidad, evidencia que los factores de crecimiento induzcan transformación maligna

# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

## *Mecanismos que Inducen la Proliferación*

- ❑ Receptores de Factores de Crecimiento

*Activación del receptor  
síntesis aumentada o alteración*

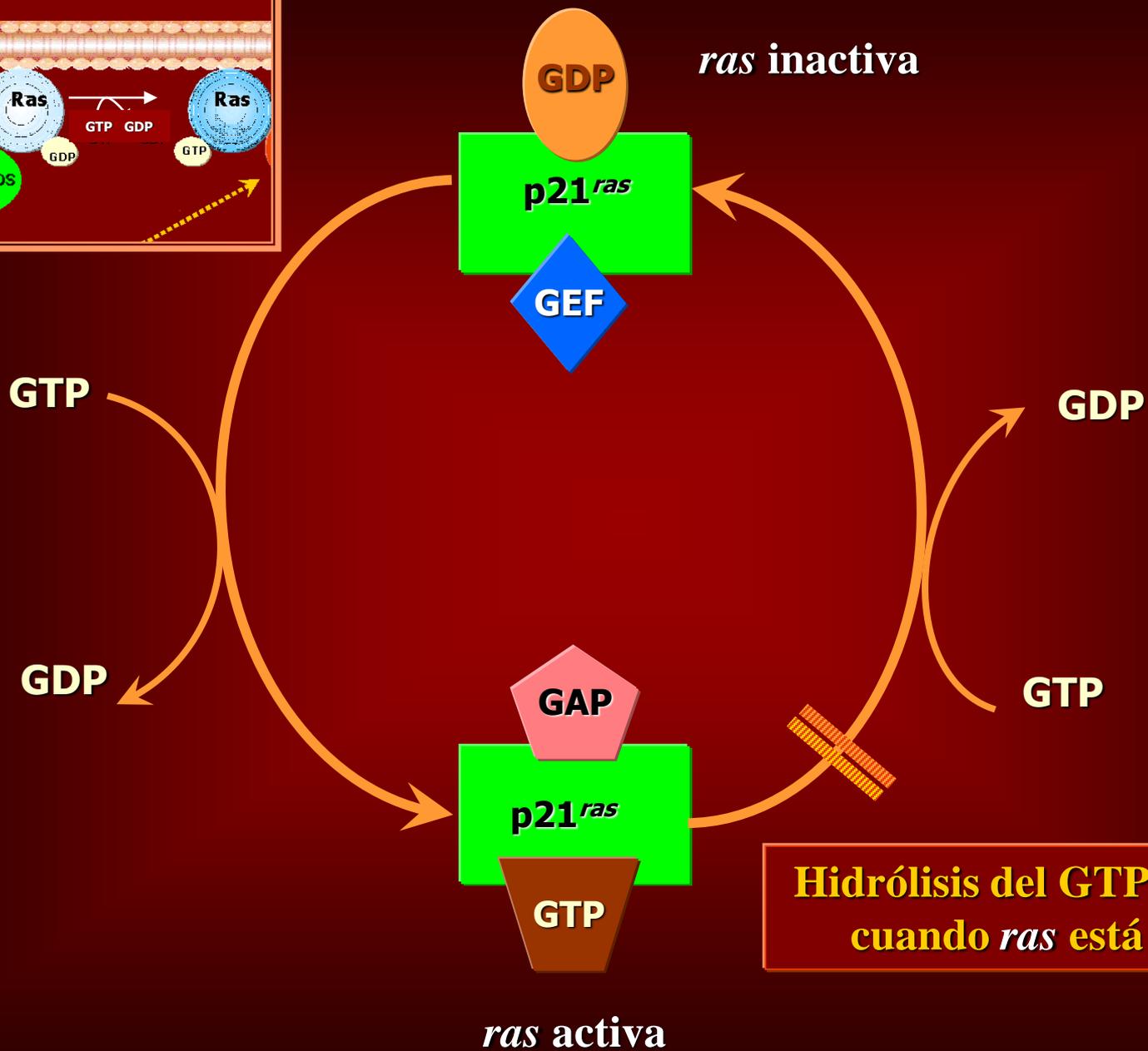
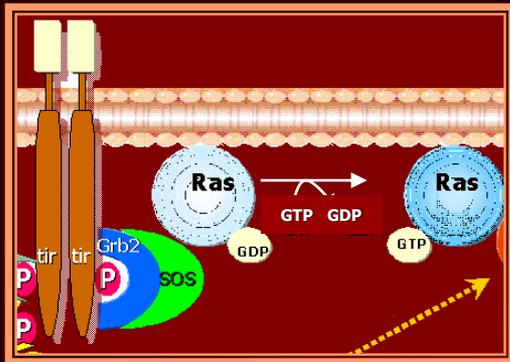


• Los oncogenes activados pueden dar R alterados que prescinden de la acción del ligando. Ej: si *c-erbB* es activado, pierde el dominio extracelular del EGFR. Este cambio produce una activación constitutiva de la TK en el dominio citoplasmático, imitando a un EGFR siempre ocupado por un ligando y estimulando la proliferación celular

• El oncogen *c-erbB2/HER2/neu* puede ser activado por una mutación puntual que cambia una valina por glutamina en el dominio transmembrana del receptor EGFR2 (simil EGFR) que codifica → **Dimerización y Autofosforilación**

*Productos de los Oncogenes y sus Funciones*  
*Mecanismos que Inducen la Proliferación*

- Proteínas Transductoras de Señales  
Proteína G



Hidrólisis del GTP bloqueado cuando *ras* está mutado

# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

## *Mecanismos que Inducen la Proliferación*

- Proteínas Transductoras de Señales

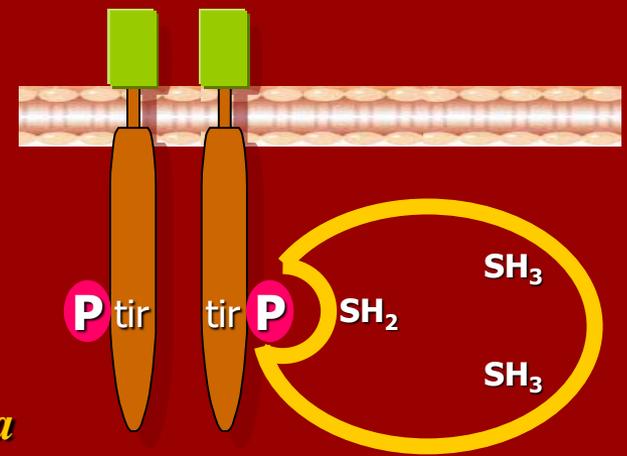
Quinasas Citoplasmáticas

Actividad TK Asociada a Membrana

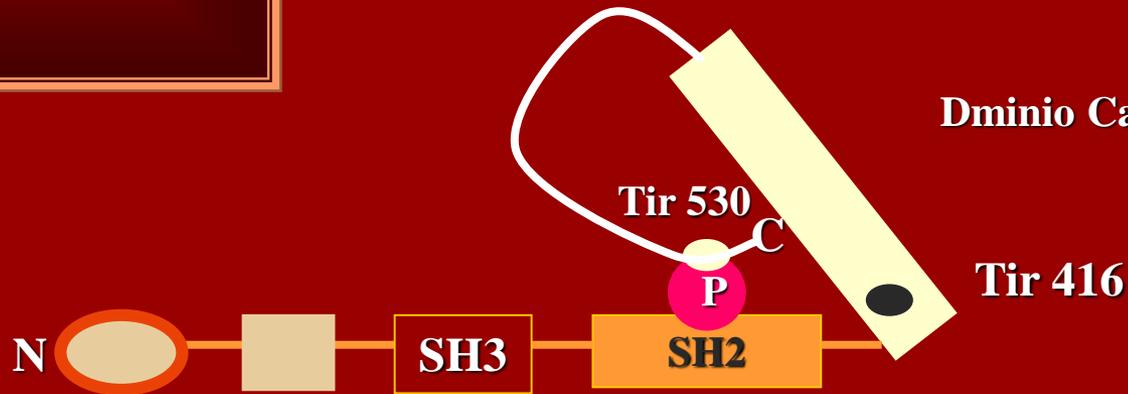
## Actividad TK asociada a membrana

Mutaciones en la posición 530 de la proteína sintetizada por *src* llevarían a la transformación celular, mientras que las mutaciones en 416 disminuirían la habilidad transformante

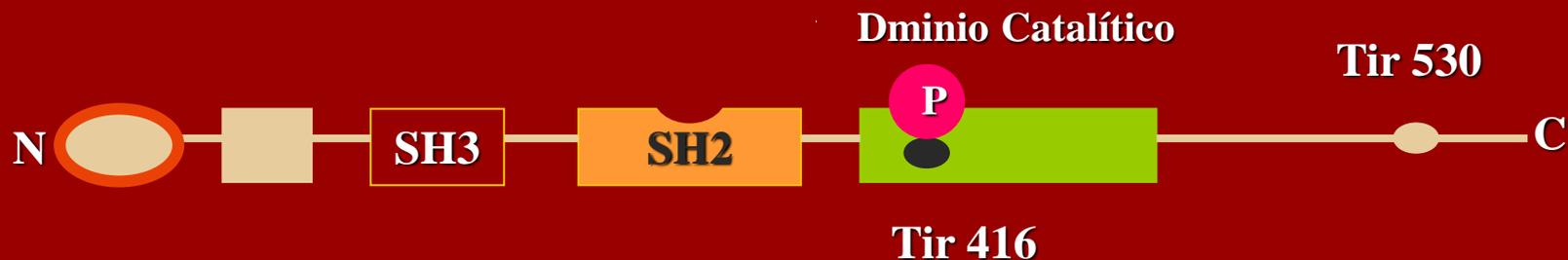
*c-src* codifica una proteína citoplasmática con actividad TK



INACTIVA



ACTIVA

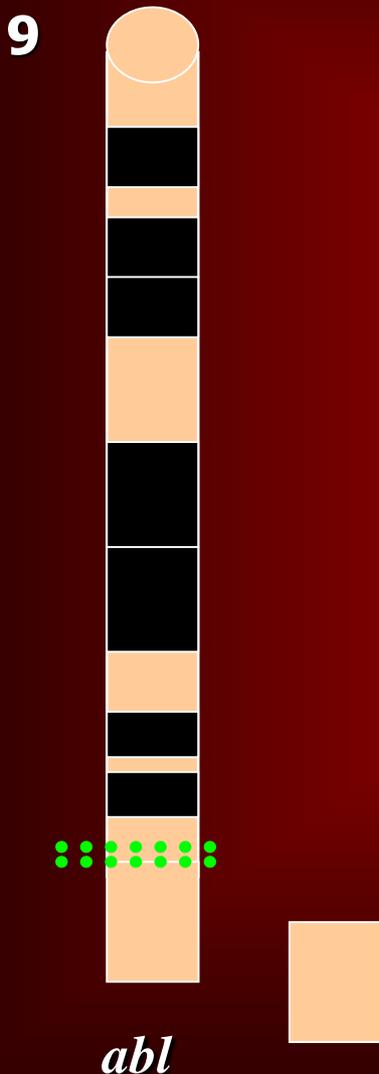


# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

## *Mecanismos que Inducen la Proliferación*

- Proteínas Transductoras de Señales
  - Quinasas Citoplasmáticas
  - Actividad TK No Asociada a Membrana

## Cromosomas Normales



22



LMC

## Cromosoma Philadelphia

t (9;22)

Gen híbrido que codifica una proteína quimérica anormal.

La proteína resultante carece de la región amino terminal de *abl*, la cual posee un sitio regulador negativo de la actividad TK. Como consecuencia de ello y la proximidad de secuencias génicas de *bcr*, activadoras para *abl*, la actividad TK se ve aumentada, hecho que se ha visto asociado a transformación celular

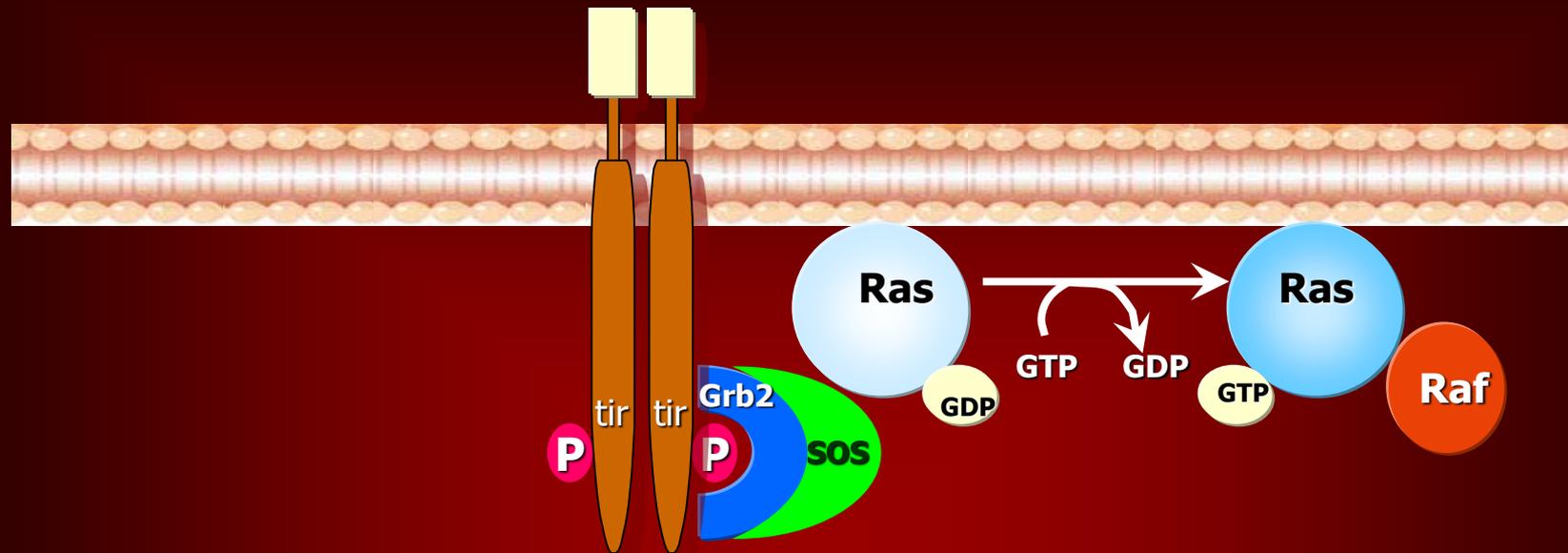
# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

## *Mecanismos que Inducen la Proliferación*

### □ Proteínas Transductoras de Señales

Quinasas Citoplasmáticas

Actividad Treonina/Serina Quinasa



En la familia *raf* existen por lo menos tres oncoproteínas citoplasmáticas con alto grado de homología

- un dominio estructural rico en cisteína que posee sitios de unión al ADN
- un dominio rico en serinas y treoninas capaz de autofosforilarse
- una zona catalítica con actividad serina-treonina kinasa

Los diferentes miembros de la familia *raf* suele activarse por deleciones. Pierde la región amino terminal, lo cual conlleva a una activación constitutiva del dominio catalítico

# *Productos de los Oncogenes y sus Funciones*

## *Mecanismos que Inducen la Proliferación*

- Proteínas Reguladoras de la Transcripción Nuclear

**Dominio Hélice-Bucle-Hélice**

**Proteína Myc**

NH<sub>2</sub>

**Región de activación  
de la Transcripción**

**Región Básica de  
Unión al ADN**

**Cierre de  
Leucinas**

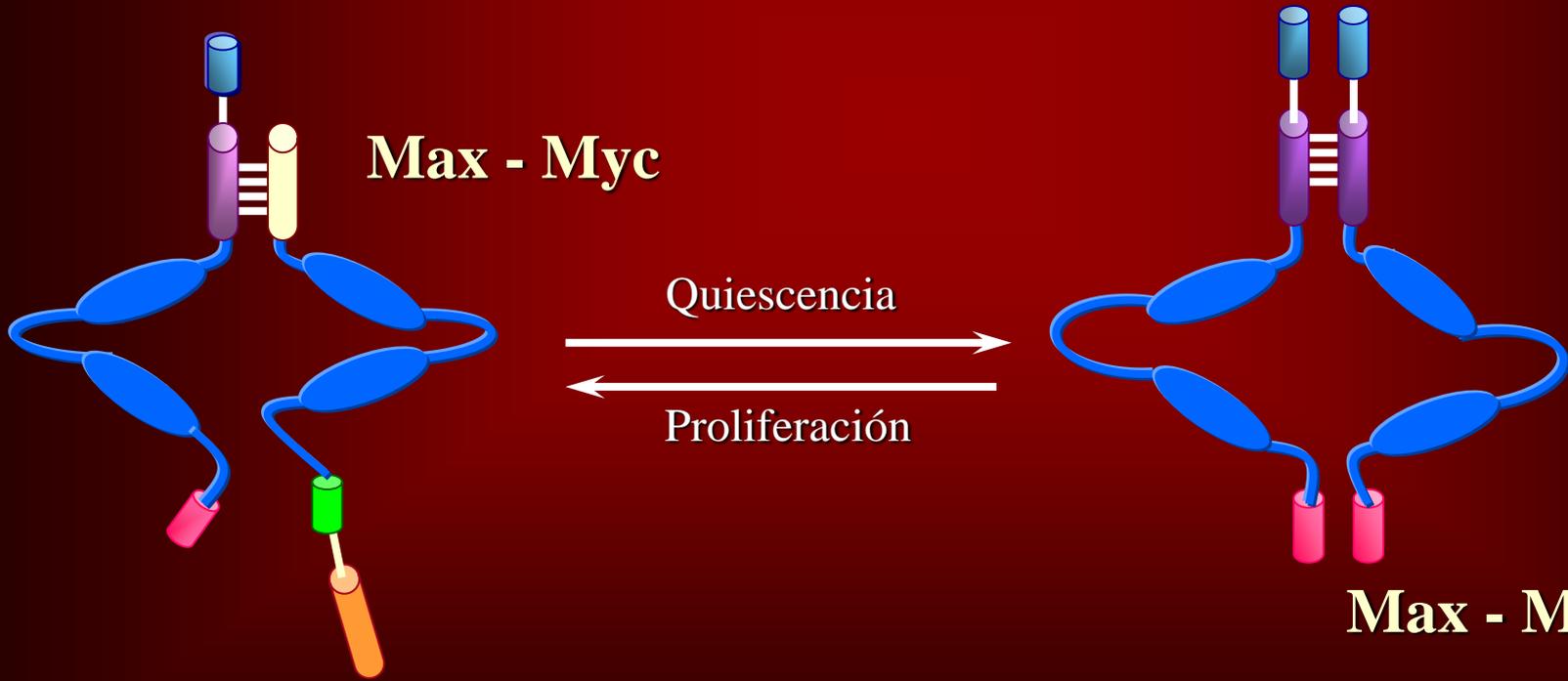
COOH

**Max - Myc**

Quiescencia

Proliferación

**Max - Max**



# *Oncogenes*

- ❑ **Identificados como los genes transformantes de los retrovirus.**
- ❑ **Una forma activada de un gen celular (proto-oncogén).**
- ❑ **Dominantes a nivel celular, lo que significa que basta la mutación de un alelo.**
- ❑ **Las mutaciones son somáticas y nunca se heredan (excepto para RTB).**
- ❑ **Los retrovirus provocan cáncer en animales, pero no son una causa significativa de cáncer humano.**
- ❑ **Son reguladores positivos del crecimiento celular.**

# *Implicancias Clínicas de los Oncogenes*

- ❑ La expresión de oncogenes tiene implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas
- ❑ Las estrategias terapéuticas apuntan a bloquear la traducción o la función de la oncoproteína

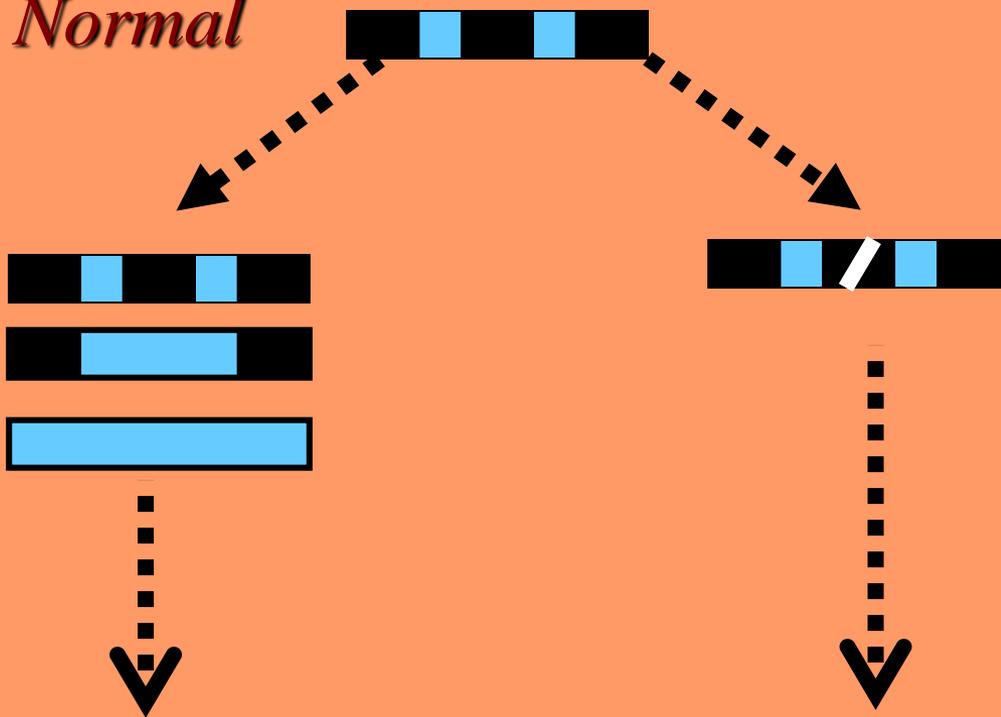
*Genes  
Supresores  
de Tumores*

**(Antioncogenes)**

GEN SUPRESOR.	UBICACION CROMOSOMICA	CANCERES O SINDROMES MAS FRECUENTES	FUNCION PROTEICA
<i>APC</i>	5q22	Poliposis adenomatosa familiar. Carcinoma de colon. Síndrome de Gardner.	Regulación del nivel de $\beta$ -catenina citosólica. Asociación a microtúbulos.
<i>BRCA1</i>	17q21	Cáncer de mama y de ovario hereditarios.	Reparación del ADN. Forma complejos con la proteína Rad51.
<i>BRCA2</i>	13q12.3	Cáncer de mama hereditario. Cáncer de mama en hombre.	Reparación del ADN. Forma complejos con la proteína Rad51.
<i>DCC</i>	18q21.3	Adenoma y carcinoma de colon.	Proteína de membrana similar a molécula de adhesión.
<i>DPC 4</i>	18q21.1	Carcinoma pancreático. Síndrome de poliposis familiar.	Factor transcripcional en transducción de señales por TGF- $\beta$ .
<i>EXT1</i>	8q24.1	Exostosis múltiple hereditaria.	Glicosil transferasa. Elongación de la cadena de heparán sulfato.
<i>EXT2</i>	11p11-p12	Exostosis múltiple hereditaria.	Glicosil transferasa. Elongación de la cadena de heparán sulfato.
<i>FHIT</i>	3p14.2	Cánceres de esófago, estómago, riñón, pulmón, mama.	Corta el sustrato AP4A en ATP y AMP. Forma parte de la familia de genes de la tríada de histidina.
<i>MEN 1</i>	11q13	Adenoma hipofisiario. Tumores de paratiroides y páncreas.	Desconocida
<i>MLH1</i>	3p21.3-p23	Cáncer colorrectal no poliposo hereditario. Cáncer endometrial.	Reparación de bases mal apareadas (mismatch).
<i>MSH2</i>	2p21-p22	Cáncer colorrectal no poliposo hereditario. Cáncer endometrial.	Reparación de bases mal apareadas (mismatch).
<i>MSH6/GTBT</i>	2p16	Cáncer colorrectal. Cáncer colorrectal no poliposo hereditario (raro).	Reparación de bases mal apareadas (mismatch).
<i>MTS 1 (p16/INK4a)</i>	9p21	Melanoma familiar, glioma, adenocarcinoma pancreático, y otros.	Inhibidor de Cdks.4 y 6
<i>MTS 2 (p15)</i>	9p21	Melanoma familiar y otros tipos de cánceres.	Inhibidor de Cdks.4 y 6
<i>NF-1</i>	17q11.2	Neurofibromatosis tipo 1 y feocromocitoma (cánceres SNP).	Proteína activadora de GTPasa (GAP) para proteína p21 <sup>ras</sup> .
<i>NF-2</i>	22q12	Neurofibromatosis tipo 2. Neuromas acústicos. Meningioma y schwannoma.	Se asocia a proteínas del citoesqueleto.
<i>p53</i>	17p13.1	Síndrome Li-Fraumeni. Cáncer de colon, vejiga, y muchos otros.	Factor de transcripción. Regulador de apoptosis.
<i>PTCH</i>	9q22.3	Carcinoma de células basales. Meduloblastoma.	Receptor de membrana para el factor hedgehog.
<i>PTEN/MMAC1</i>	10q23.3	Cáncer de prostata, glioblastoma, y muchos otros.	Fosfatasa de fosfolípidos
<i>Rb-1</i>	13q14.3	Retinoblastoma y osteosarcoma.	Regulador de la transcripción.
<i>VHL</i>	3p25	Carcinoma renal. Síndrome de Von Hippel-Lindau (hemangioblastoma cerebral-feocromocitoma-carcinoma renal).	Probable regulación de elongación transcripcional por ARN polimerasa II.
<i>WAF1 (p21/Cip1)</i>	6p21.2	Carcinoma gástrico, cancer pulmonar.	Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina.
<i>WT-1</i>	11p13	Tumor de Wilms esporádico tipo 1. Síndrome WAGR (tumor de Wilms-malformación genitourinaria-retardo mental). Nefroblastoma.	Regulación de la transcripción.
<i>WT-2</i>	11p15.5	Tumor de Wilms esporádico tipo 2. Síndrome de Beckwith-Wiedemann.	Desconocida.

# *Inactivación de Anti-oncogenes*

*Gen Normal*



*Delección*

*Mutación  
Inactivadora*

# Retinoblastoma

**Hereditario**  
Todas las células contienen un gen *Rb* normal y uno mutado o ausente



*Células de la retina al nacimiento*  
**Cromosomas 13**



**Esporádico**  
Todas las células contienen dos genes *Rb* normales



**Mutación**



Algunas pocas células contienen un gen *Rb* normal y otro mutado



**Mutación**



Se pierde la función del único gen *Rb* normal



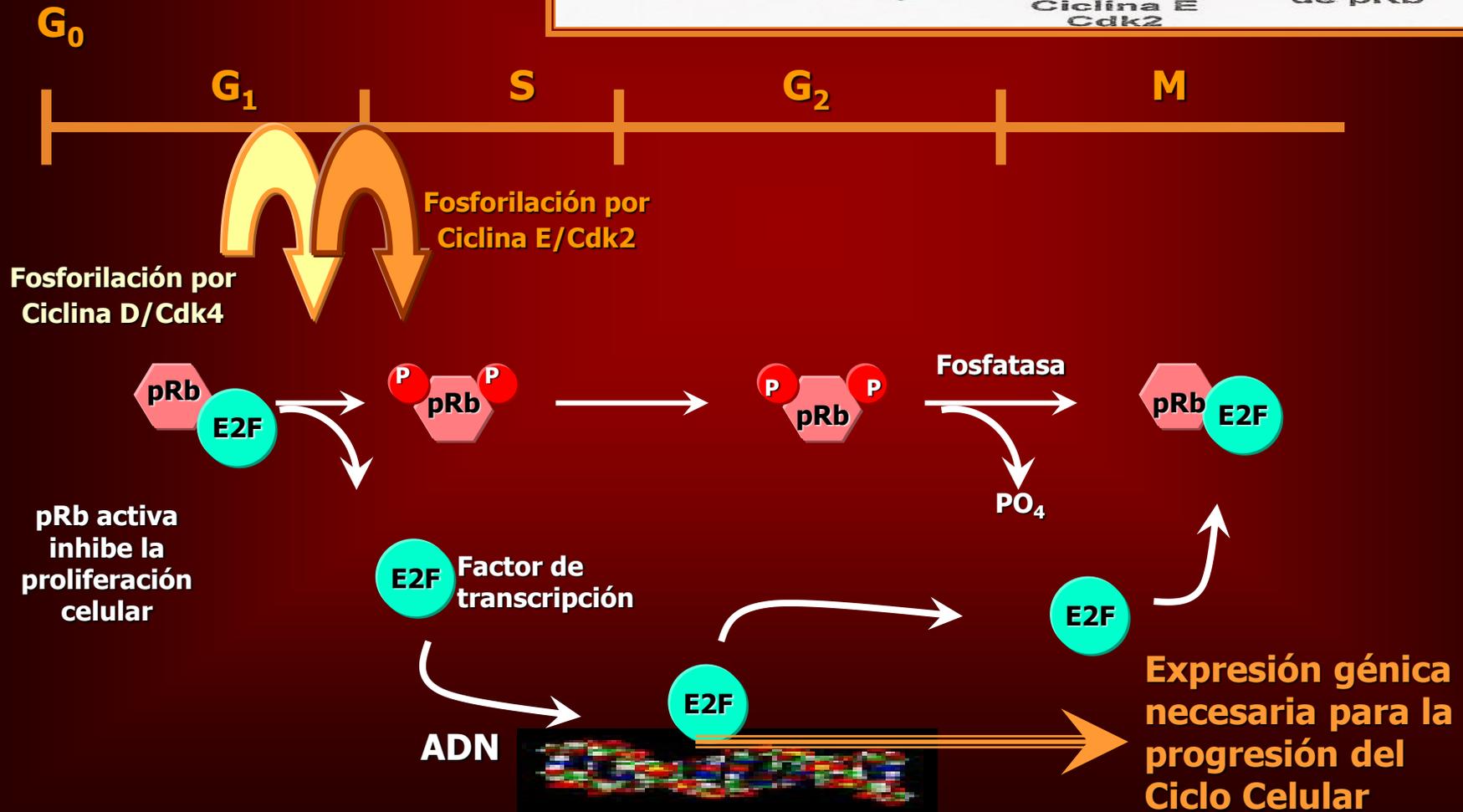
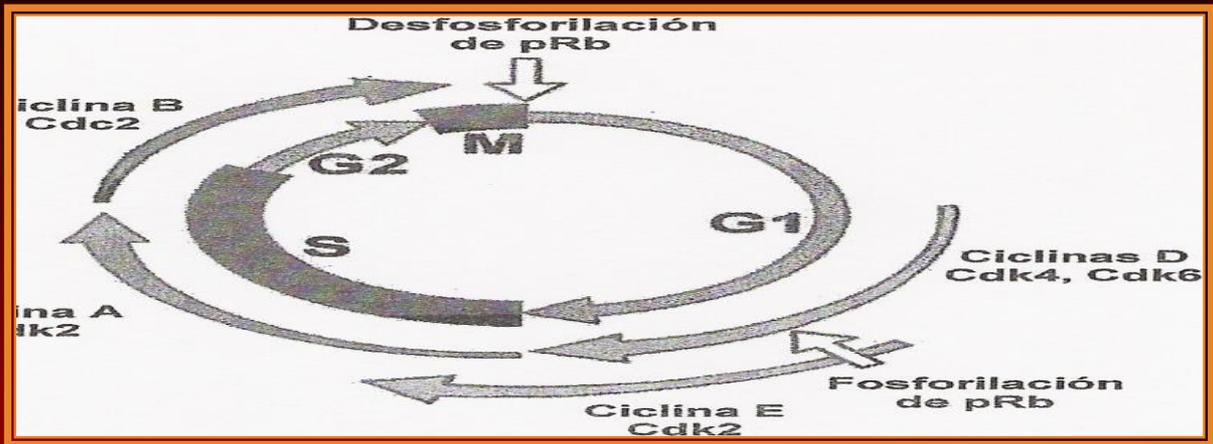
**Desarrollo Tumoral**

**Mutación**



*Gen Rb mutado*





## p53 – *Guardián del Genoma*

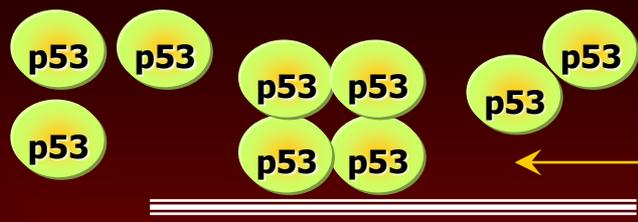
- **p53 se expresa en casi todas las células normales**
- **Se halla (17p13)**
- **Mutado en más de la mitad de todos los tipos de cáncer**
- **Cuando p53 se inactiva, las células además de ganar una ventaja proliferativa, estarán expuestas a alteraciones genéticas adicionales**
- **Las formas mutantes de p53, a diferencia de otros Genes Supresores de Tumores, suelen no ser inactivas, sino que poseen propiedades transformantes**

## *Funciones de p53*

- **Es una proteína reguladora de la transcripción**
- **Tiene importantes funciones en la actividad normal de las células:**
  - **Inhibe la proliferación celular**
  - **Tiene actividad anti-transformante**
  - **Induce muerte celular ante un daño en el ADN que no puede ser reparado**

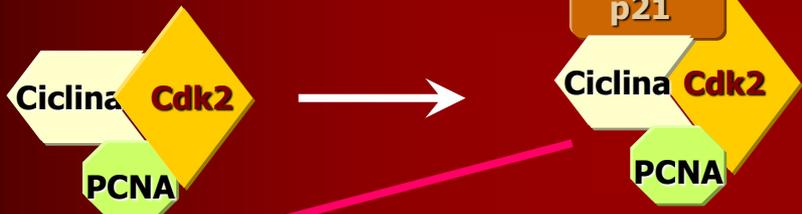
# *Alteraciones de p53*

- ❑ **Mutaciones puntuales**
- ❑ **Deleciones e Inserciones**
- ❑ **Proteína de Golpe de Calor**
- ❑ *mdm2*
- ❑ **Síndrome de Li-Frumentini**
  - Osteosarcoma
  - Leucemias
  - Cáncer de mama
  - Sarcomas de partes blandas
  - Cáncer adreno-cortical
  - Cáncer laríngeo y pulmonar
  - Tumores malignos del SNC

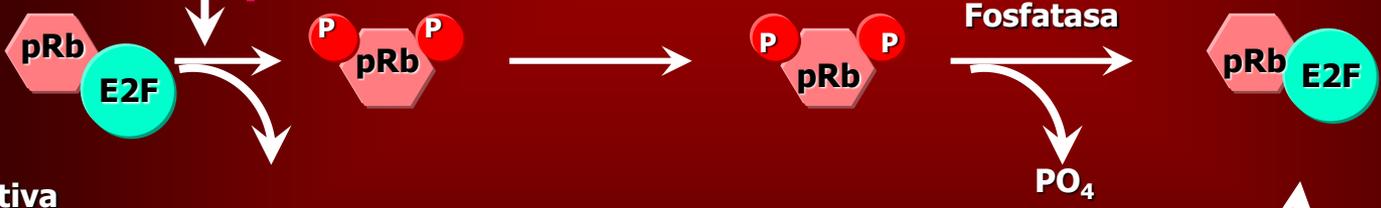


*El daño en el ADN promueve la agregación de p53*

p21



ADN polimerasa



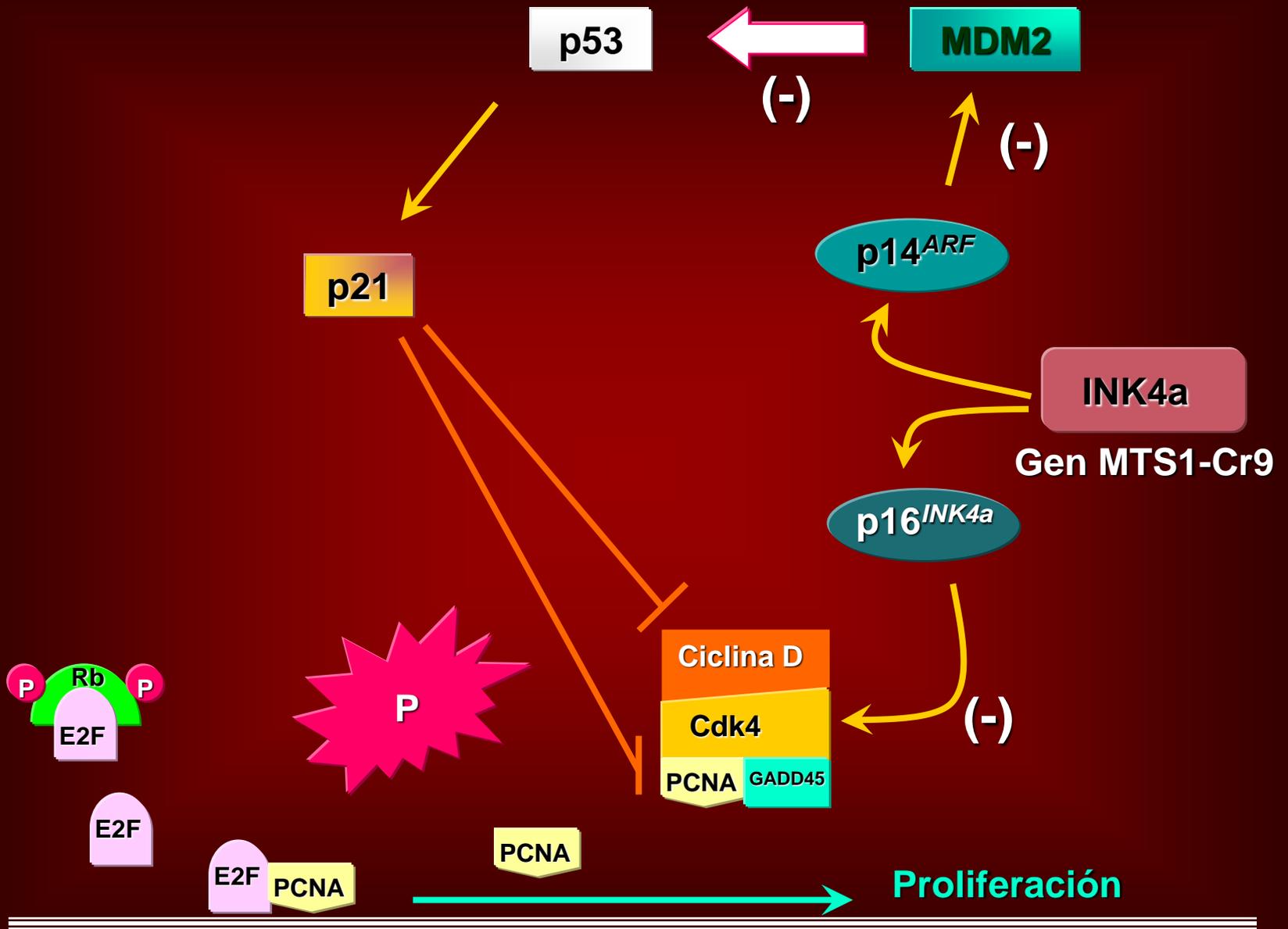
pRb activa  
inhibe la  
proliferación  
celular

E2F Factor de  
transcripción

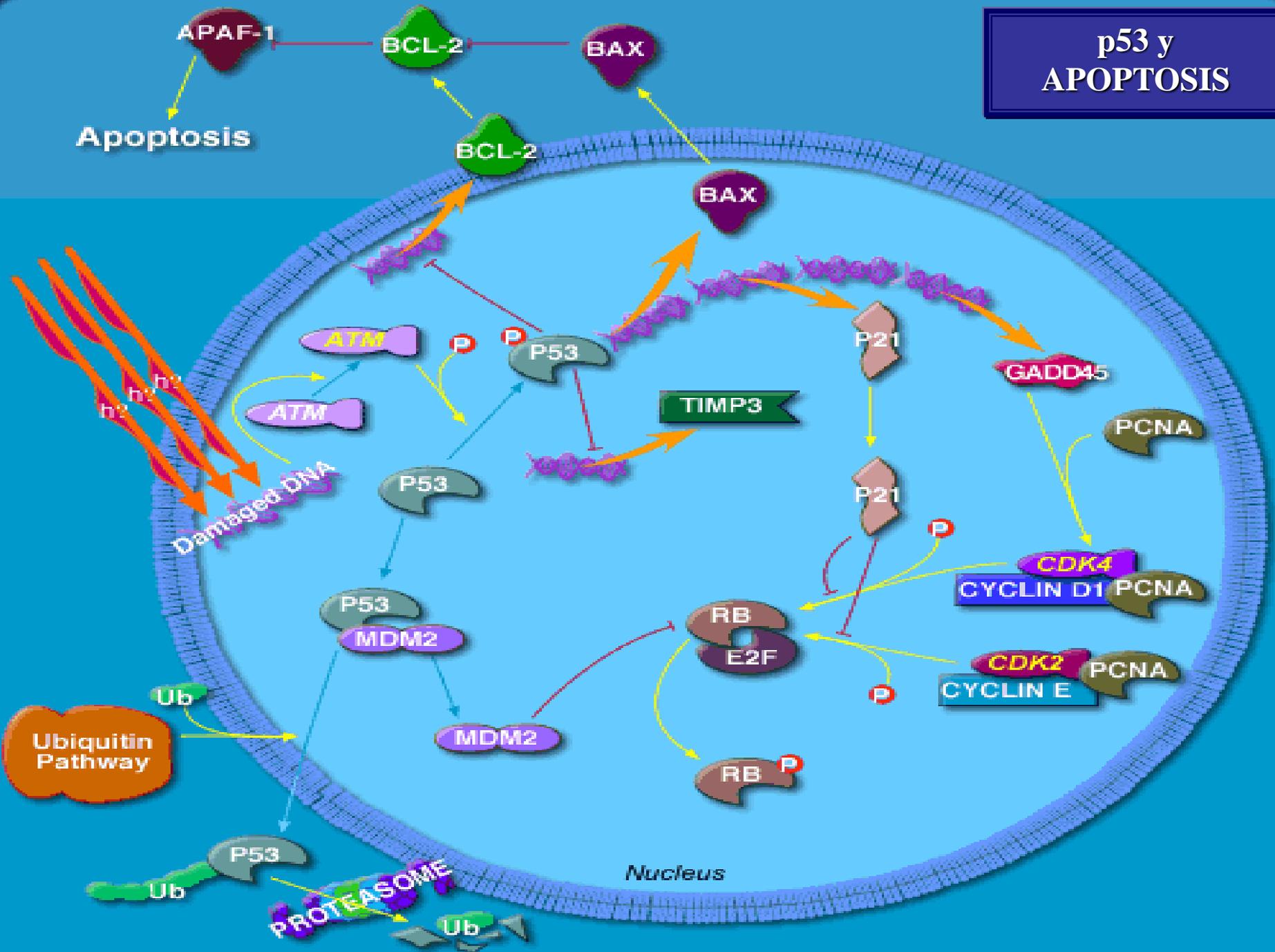
Expresión génica  
necesaria para la  
progresión del  
Ciclo Celular

ADN





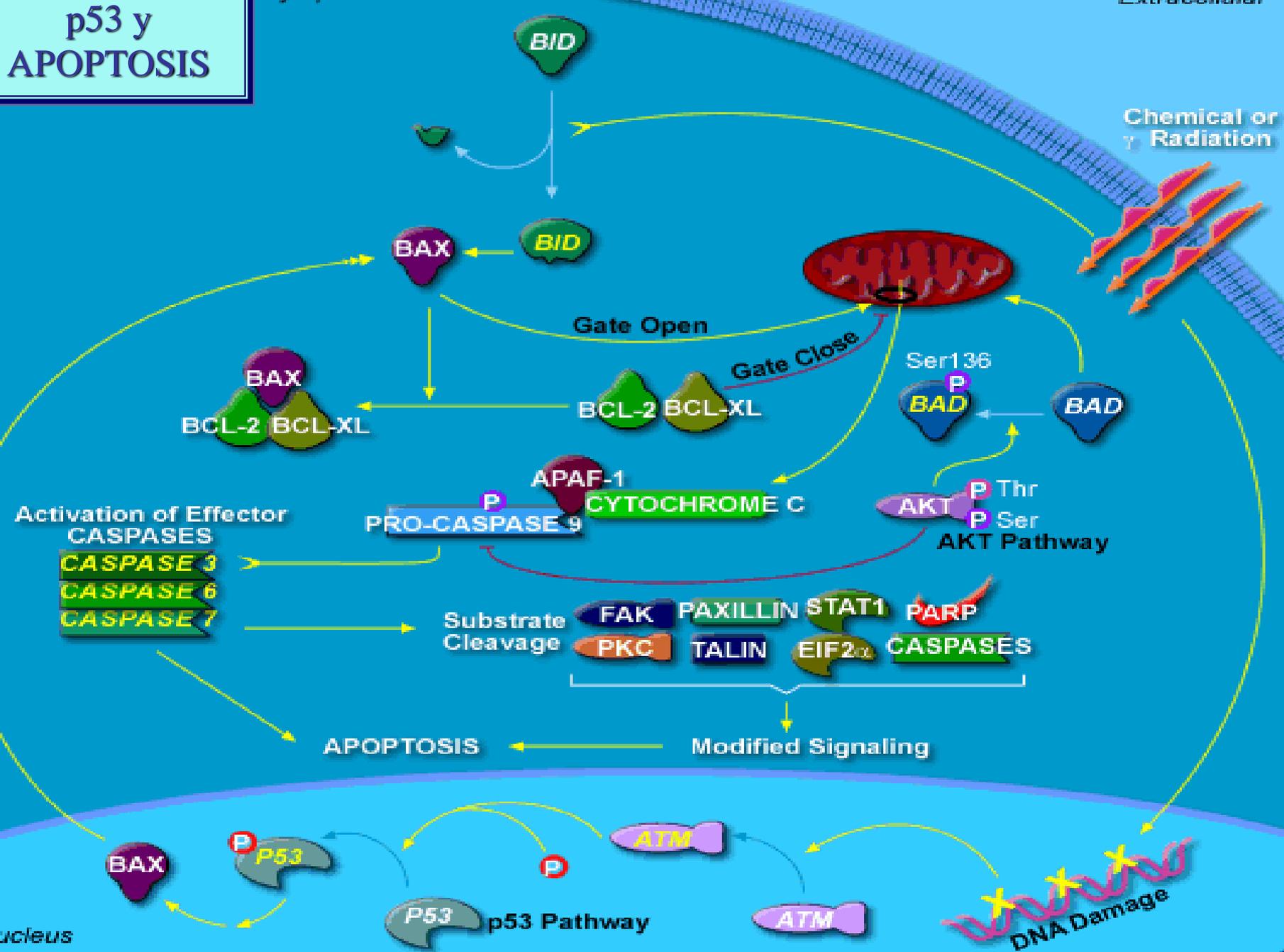
# p53 y APOPTOSIS



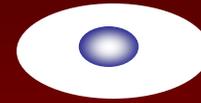
# p53 y APOPTOSIS

Cytoplasm

Extracellular



# Agentes Químicos - Luz UV



Célula con p53 normal

Célula con p53 mutada

Daño limitado en ADN

Daño excesivo en ADN

Daño en ADN

↑ p53

↑↑↑ p53

No hay parada del Ciclo Celular

↑ p21

Regulación de genes

↓ bcl-2 y ↑ bax

No hay Apoptosis

Parada en G<sub>1</sub>

Apoptosis

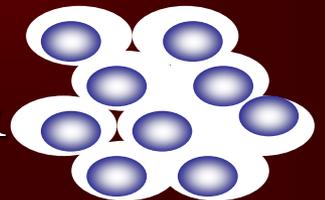
Acumulación de Mutaciones

Reparación del ADN

CELULA VIABLE NORMAL

MUERTE CELULAR

TUMOR



# *Genes Supresores de Tumores*

- ❑ Identificados como los genes responsables de los síndromes de tumores humanos.
- ❑ Recesivos a nivel celular, lo que significa que se requiere la inactivación de ambos alelos.
- ❑ Reguladores negativos del crecimiento celular.

## *Implicancias Clínicas de los Genes Supresores*

- El estudio de estos genes es útil en el diagnóstico de individuos asociados a síndromes de cáncer familiar
- Poseen también utilidad como marcadores de diagnóstico, pronóstico, etc.
- Varias estrategias terapéuticas basadas en la función de los supresores tumorales ya han mostrado resultados promisorios en modelos animales

# *Oncogenes vs. Supresores Tumoraes (I)*

- Los proto-oncogenes y los supresores tumorales son genes involucrados en la regulación de la proliferación
  
- La desregulación del crecimiento ocurre por:
  - A.- mutaciones de ganancia de función de proto-oncogenes
  - B.- mutaciones de pérdida de función de los genes supresores tumorales

## *Oncogenes vs. Supresores Tumoraes (II)*

- ❑ Las mutaciones de pérdida de función son más comunes que las de ganancia de función, a pesar de que ambos alelos deben estar involucrados
- ❑ El principal mecanismo de pérdida de la supresión tumoral es la pérdida de la heterocigocidad
- ❑ Las mutaciones más comunes en cáncer involucran:
  - A.- oncogen *ras*
  - B.- gen supresor tumoral *p-53*