

Oncogenes
y
Genes
Supresores
de Tumores

BASES MOLECULARES DEL CANCER

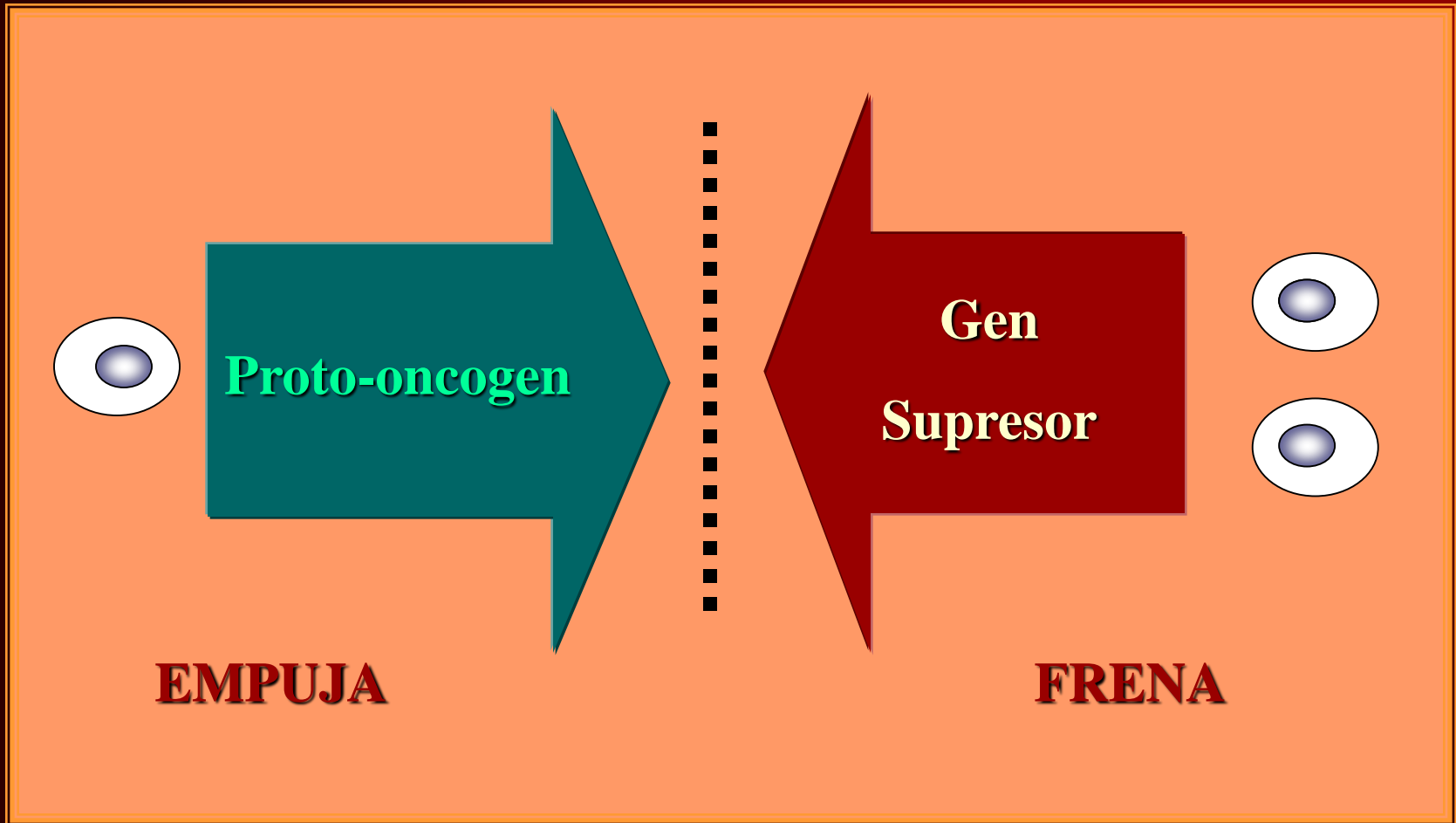
Tres Familias de Genes Involucradas

ONCOGENES

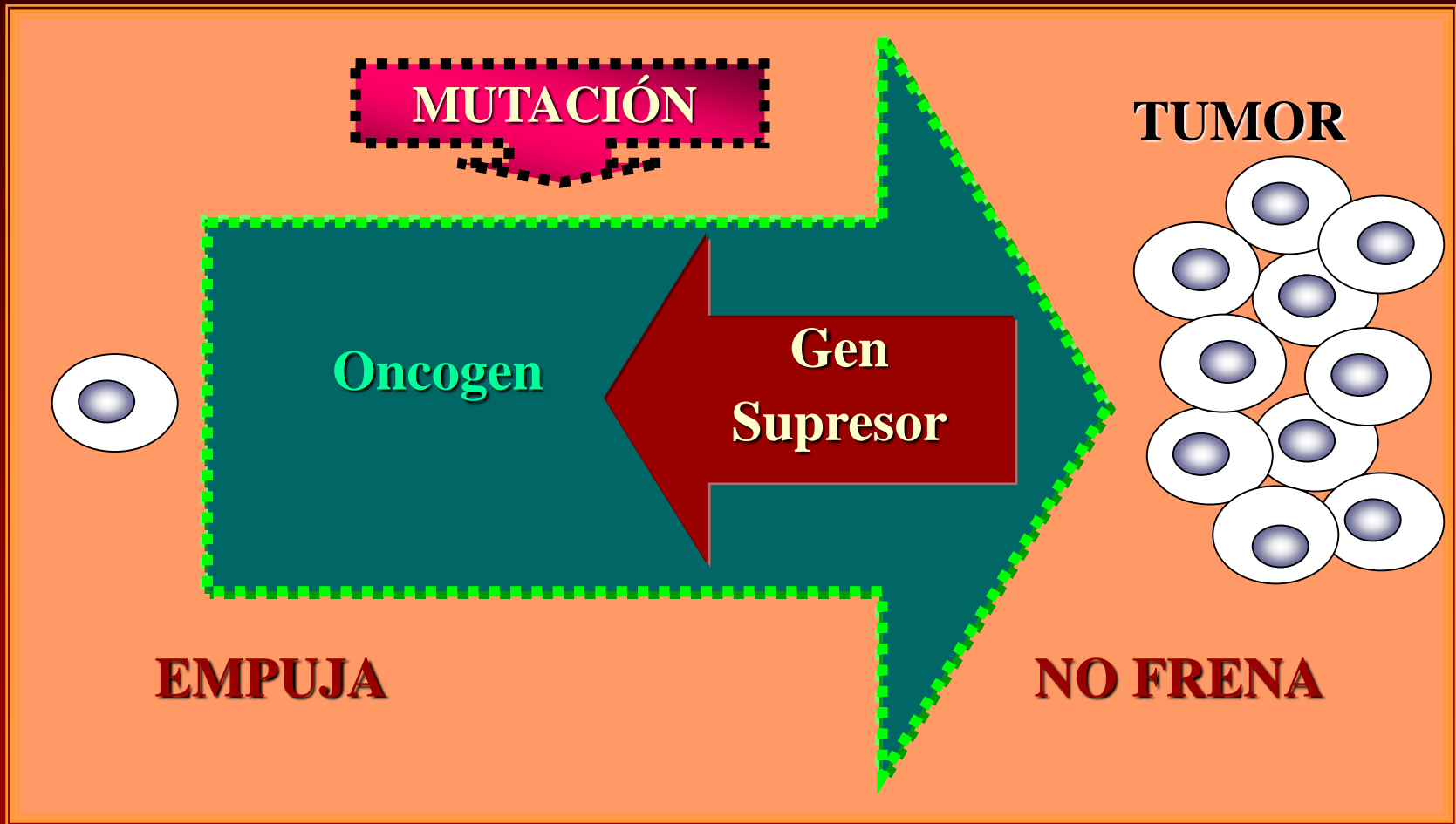
GENES SUPRESORES DE TUMORES

GENES REPARADORES DEL ADN

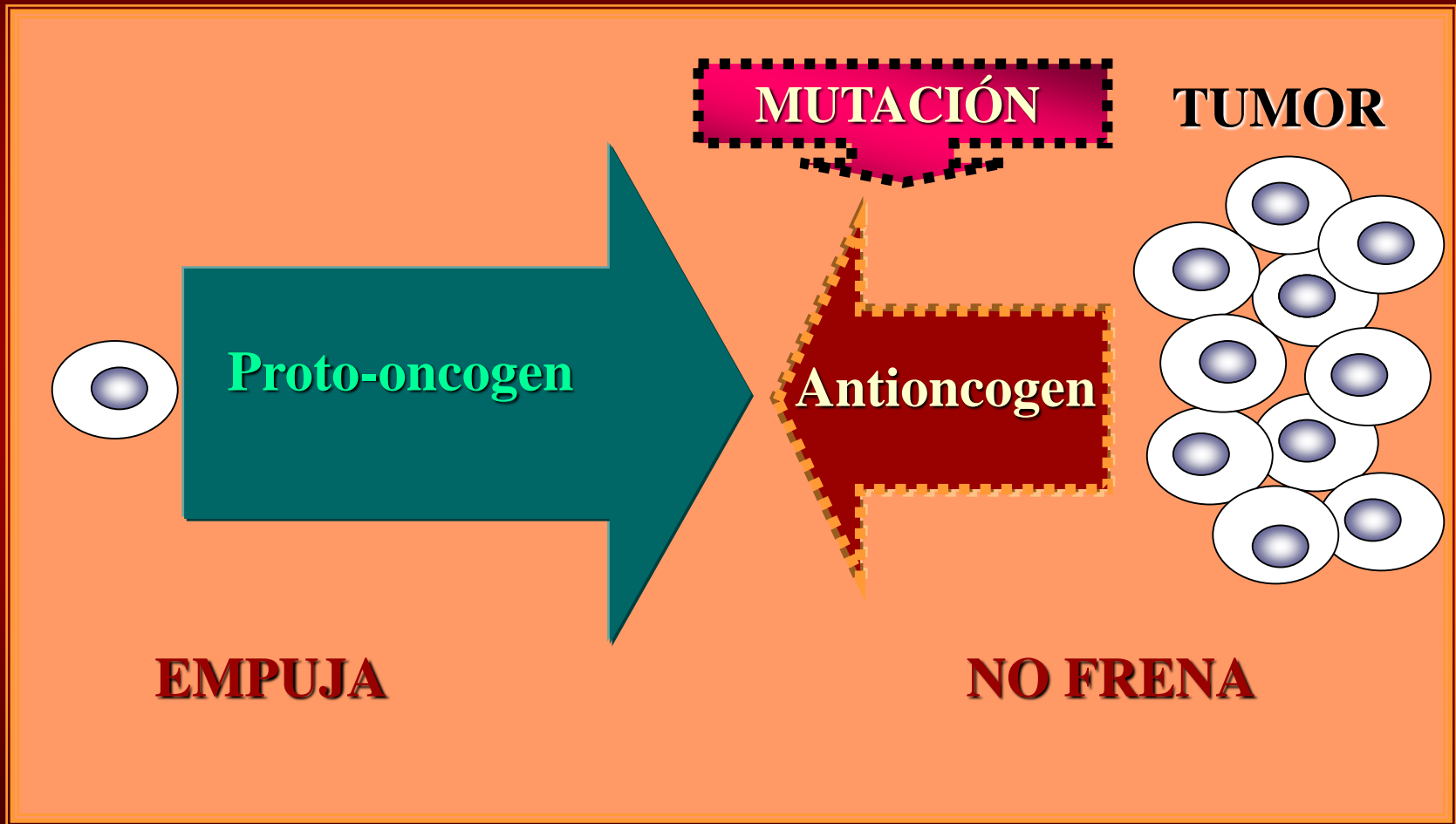
Normalidad: Equilibrio



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

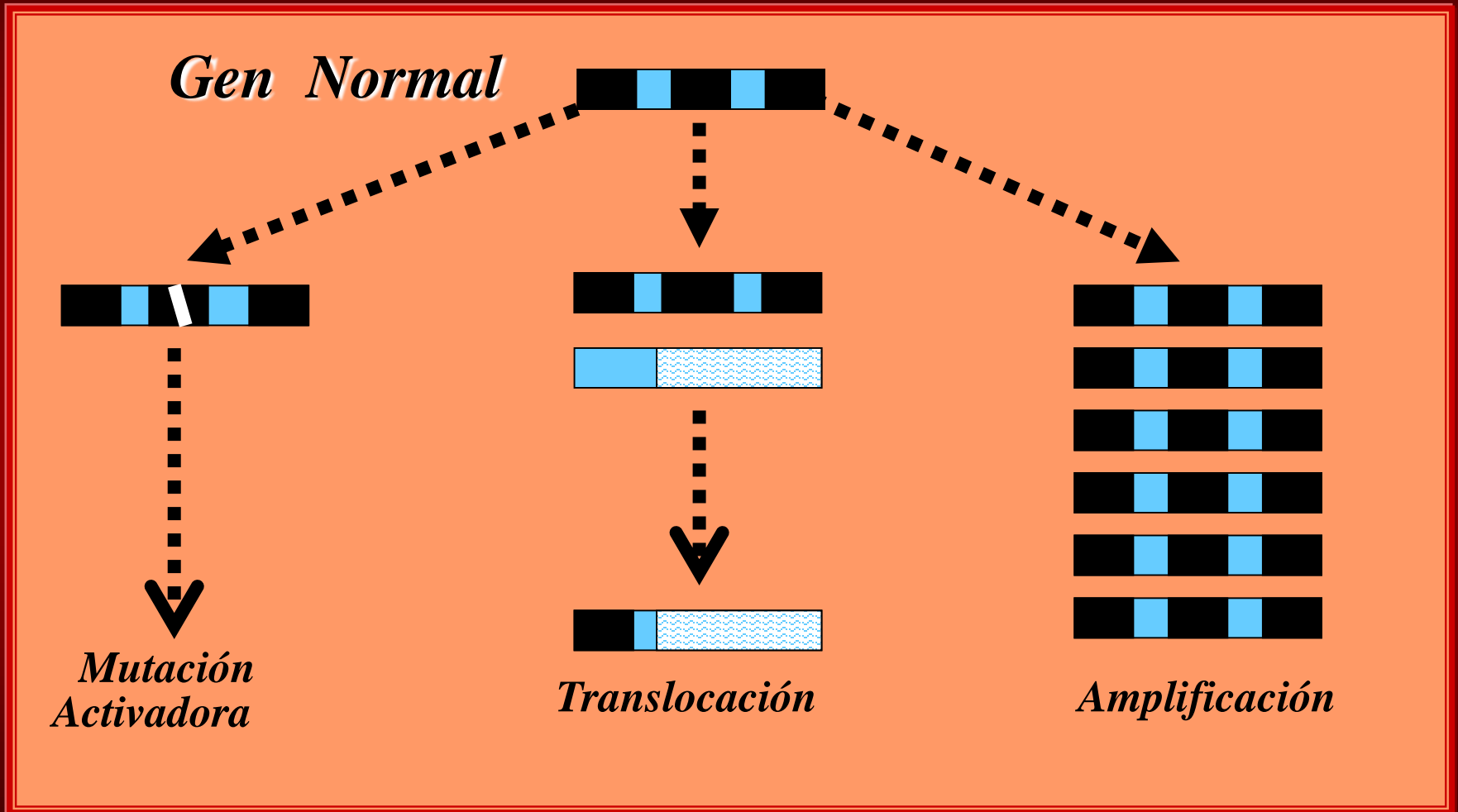
P: poliproteína

p150 *RB1*

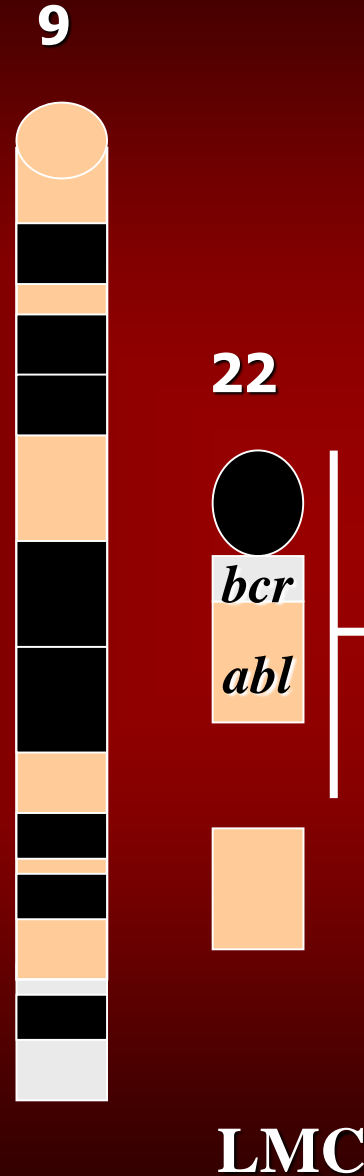
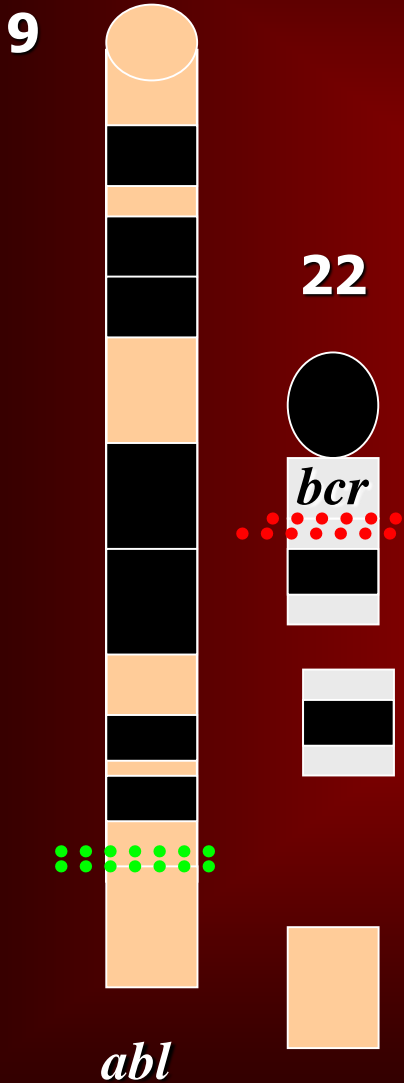
Mecanismo de Activación de Oncogenes

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

Mecanismos de Activación de Oncogenes



*Cromosomas
Normales*



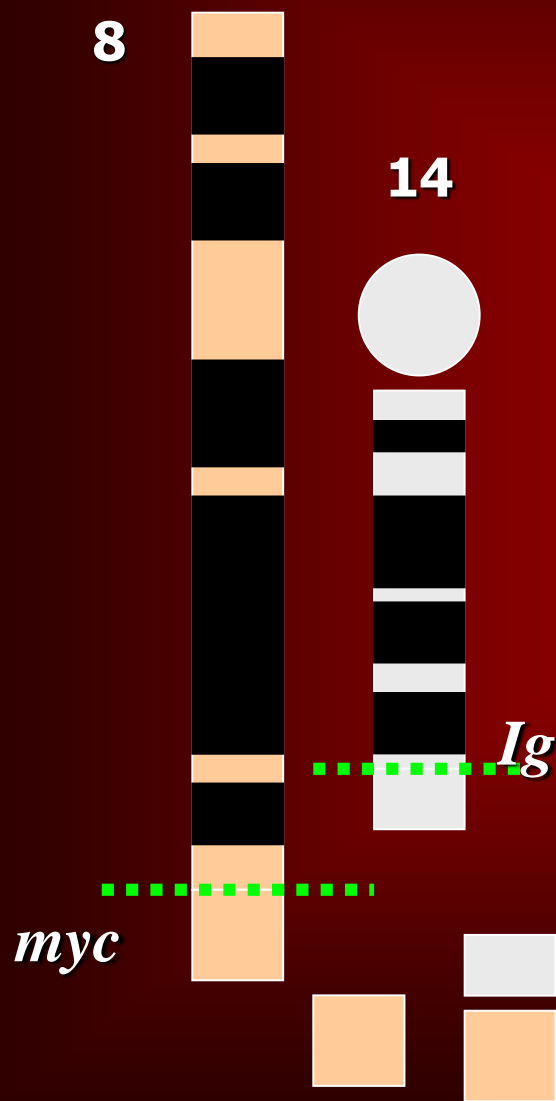
*Cromosoma
Philadelphia*

t (9;22)

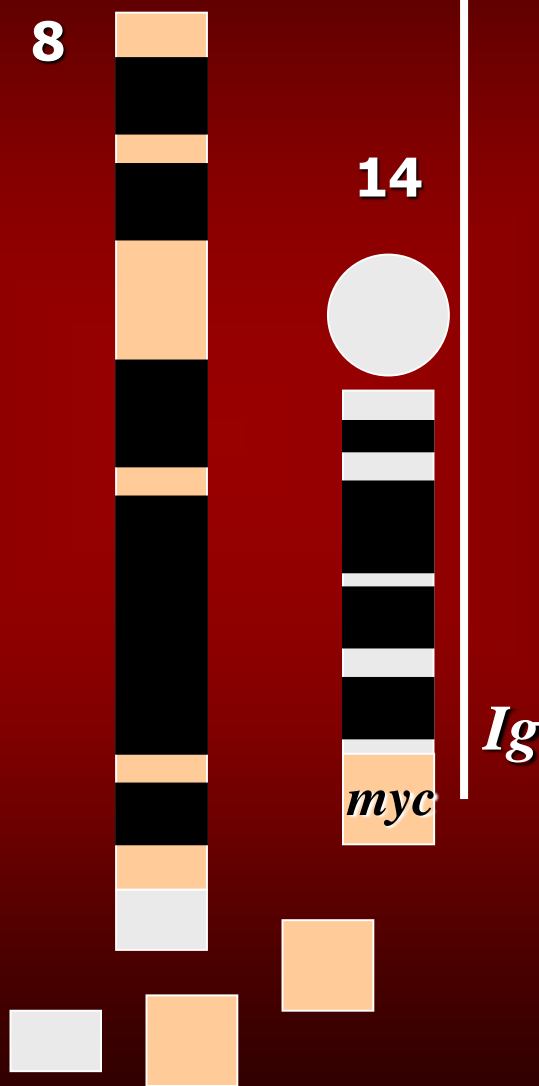
Gen híbrido que codifica
una proteína quimérica
anormal.

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_H (*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.*)

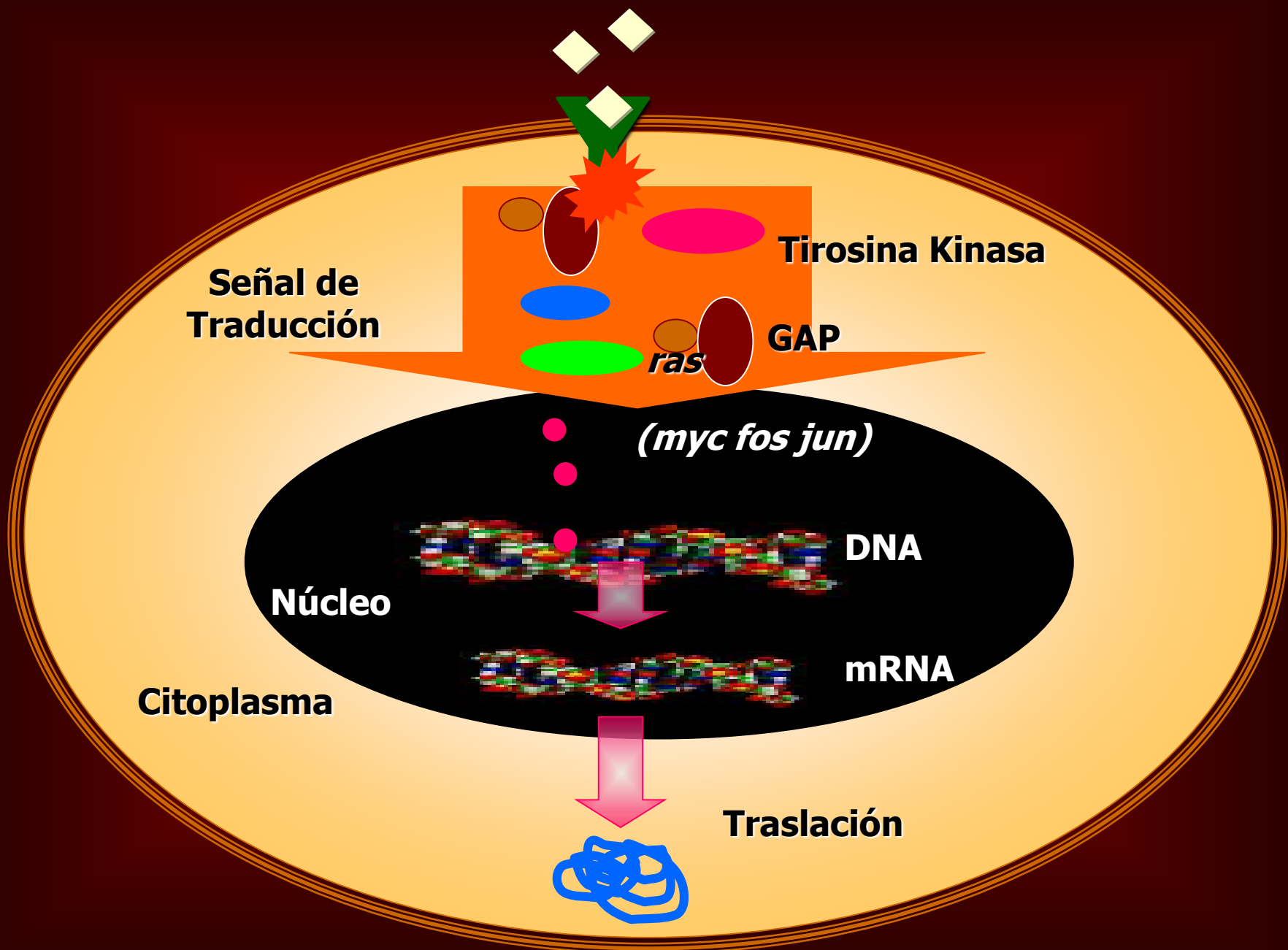


Activadores del Ciclo Celular (ciclinas)

Reguladores (*Rb*)

Controladores del Genoma (*p53*)

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



Medio Extracelular

Receptores monoméricos

Dimerización

Membrana

Sitio Catalítico
para
Tirosinaquinas

ATP

ADP

P

tir

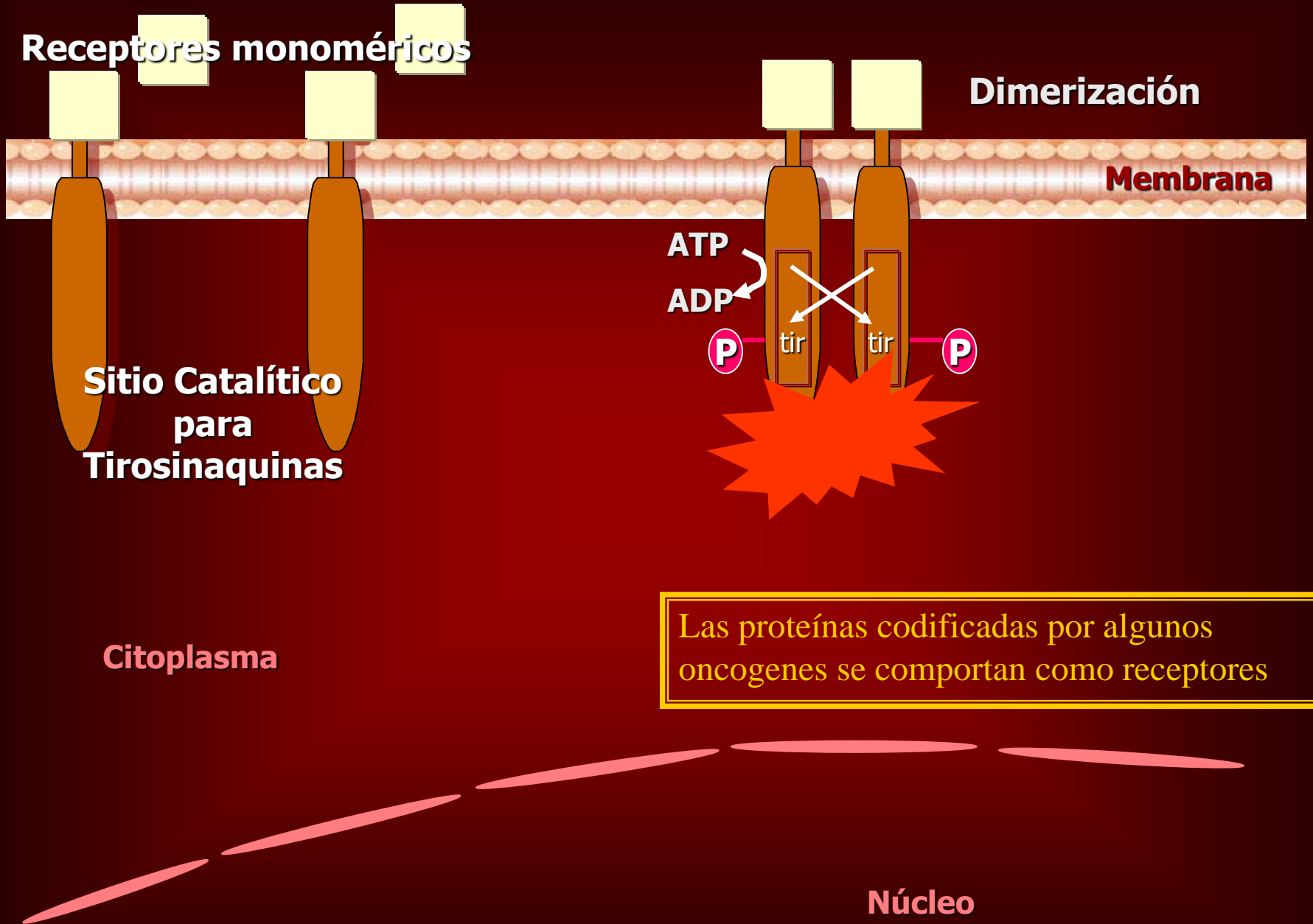
P

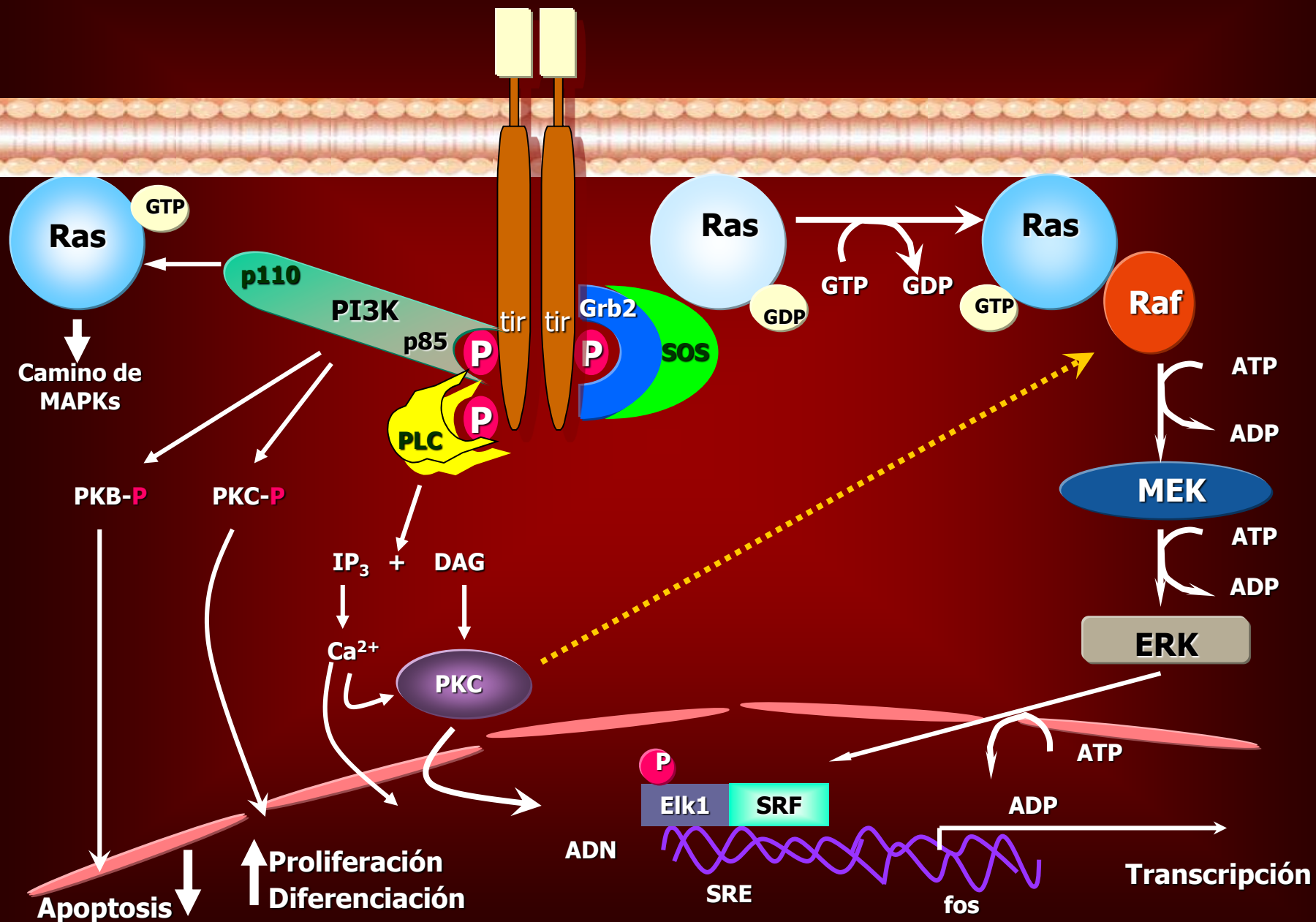
tir

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

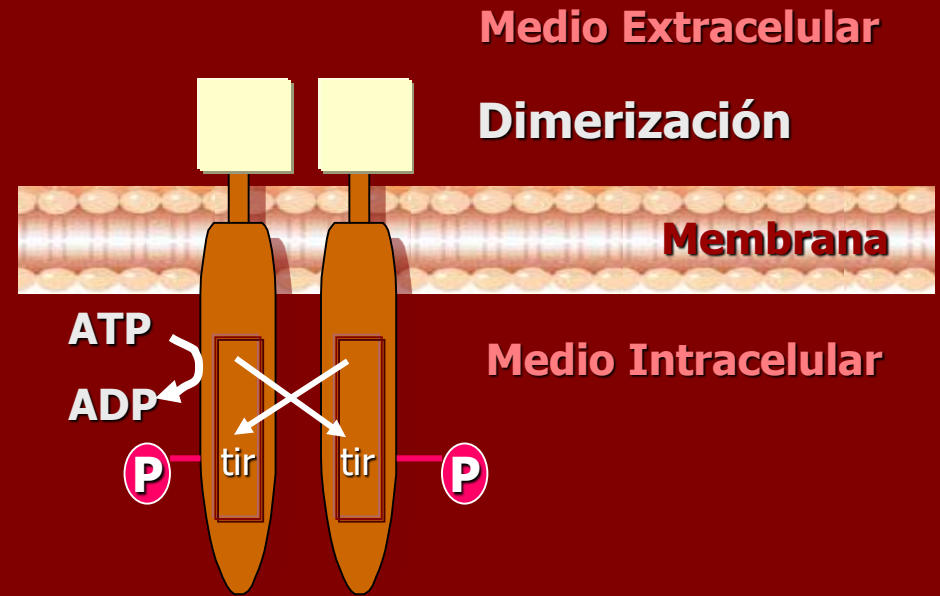
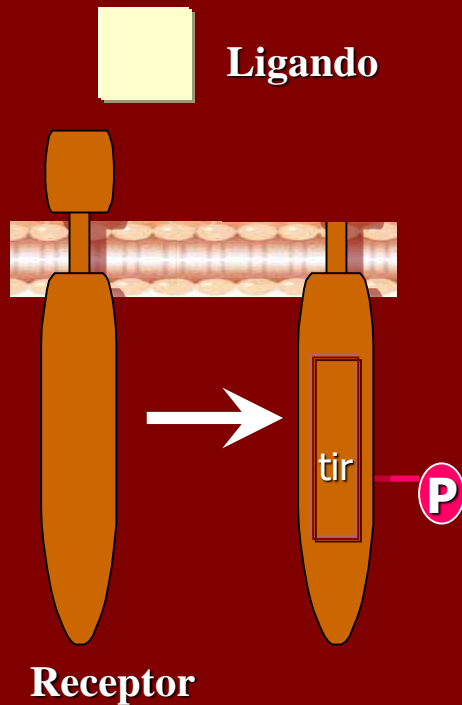
- ❑ La activación de ciertos proto-oncogenes da como resultado productos proteicos que actúan como Factores de Transcripción
- ❑ Son Proteínas Extracelulares de bajo PM
- ❑ Al unirse al Receptor provocan la transmisión de una señal intracelular
- ❑ Cualquier proteína estructural o enzimática que pueda 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*

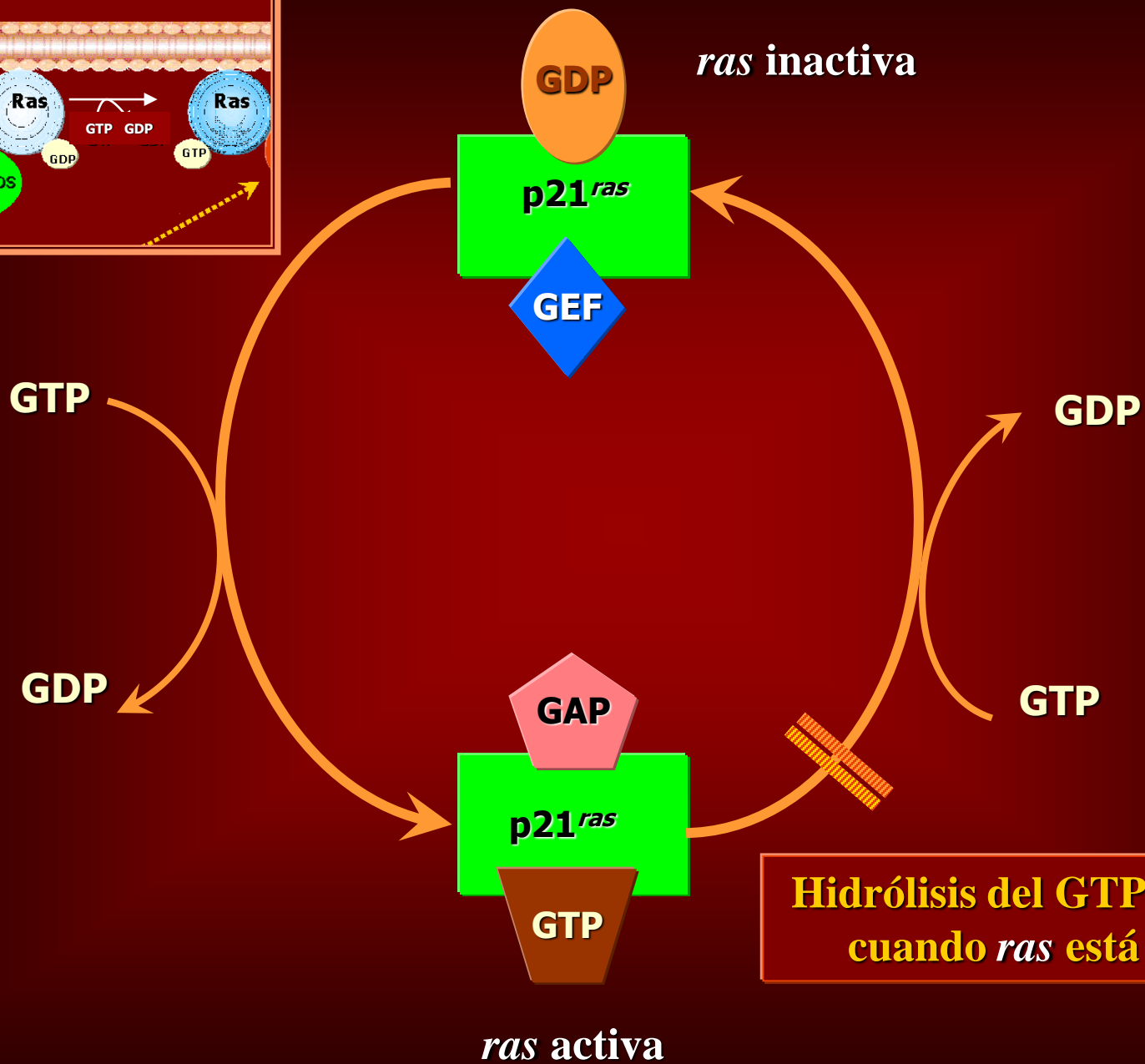
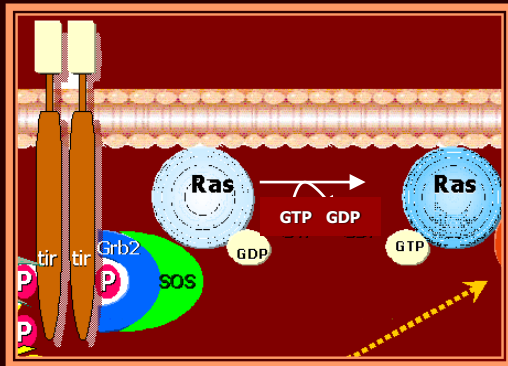


• Los oncogenes activados pueden dar R alterados que prescinden de la acción del ligando. Ej: si *c-erbB* es activado, pierde el dominio extracelular del EGFR. Este cambio produce una activación constitutiva de la TK en el dominio citoplasmático, imitando a un EGFR siempre ocupado por un ligando y estimulando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

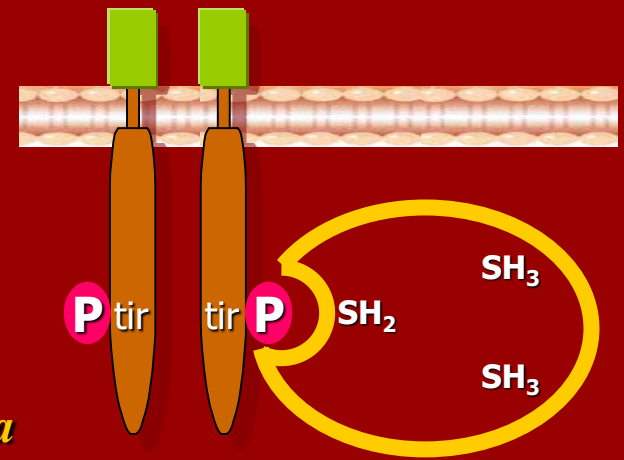
Quinasas Citoplasmáticas

Actividad TK Asociada a Membrana

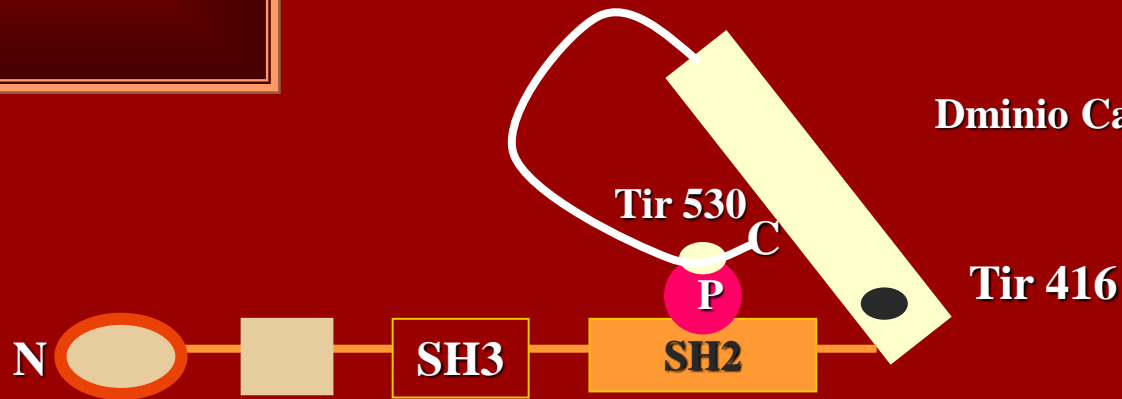
Actividad TK asociada a membrana

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

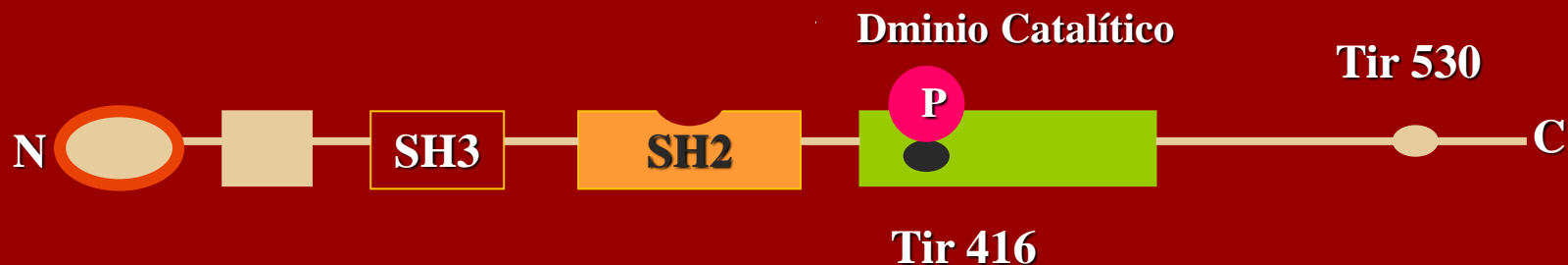
c-src codifica una proteína citoplasmática con actividad TK



INACTIVA



ACTIVA

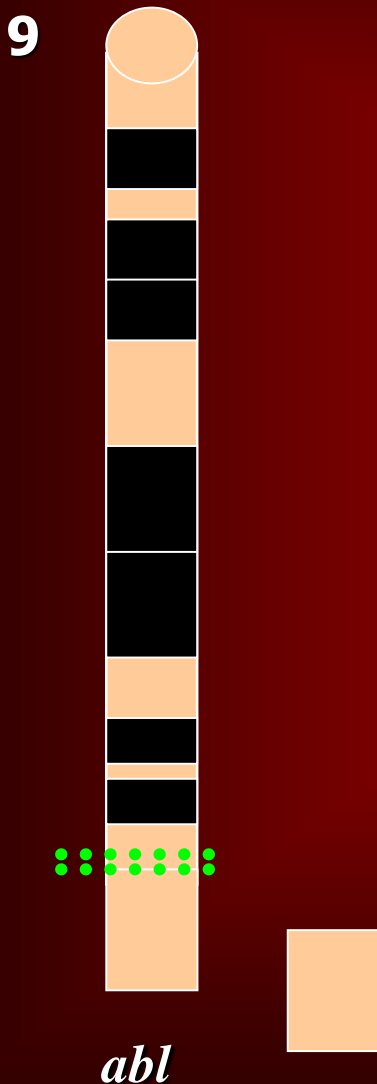


Productos de los Oncogenes y sus Funciones

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

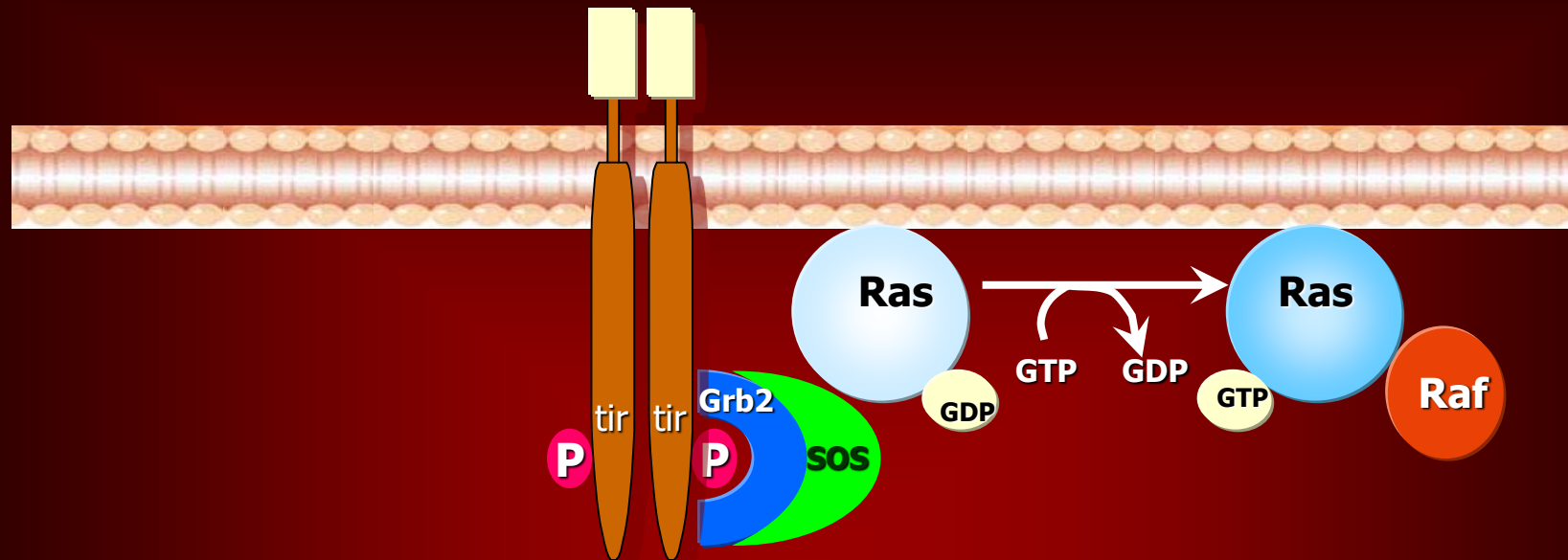
Productos de los Oncogenes y sus Funciones

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

NH₂

COOH

**Región de activación
de la Transcripción**

**Región Básica de
Unión al ADN**

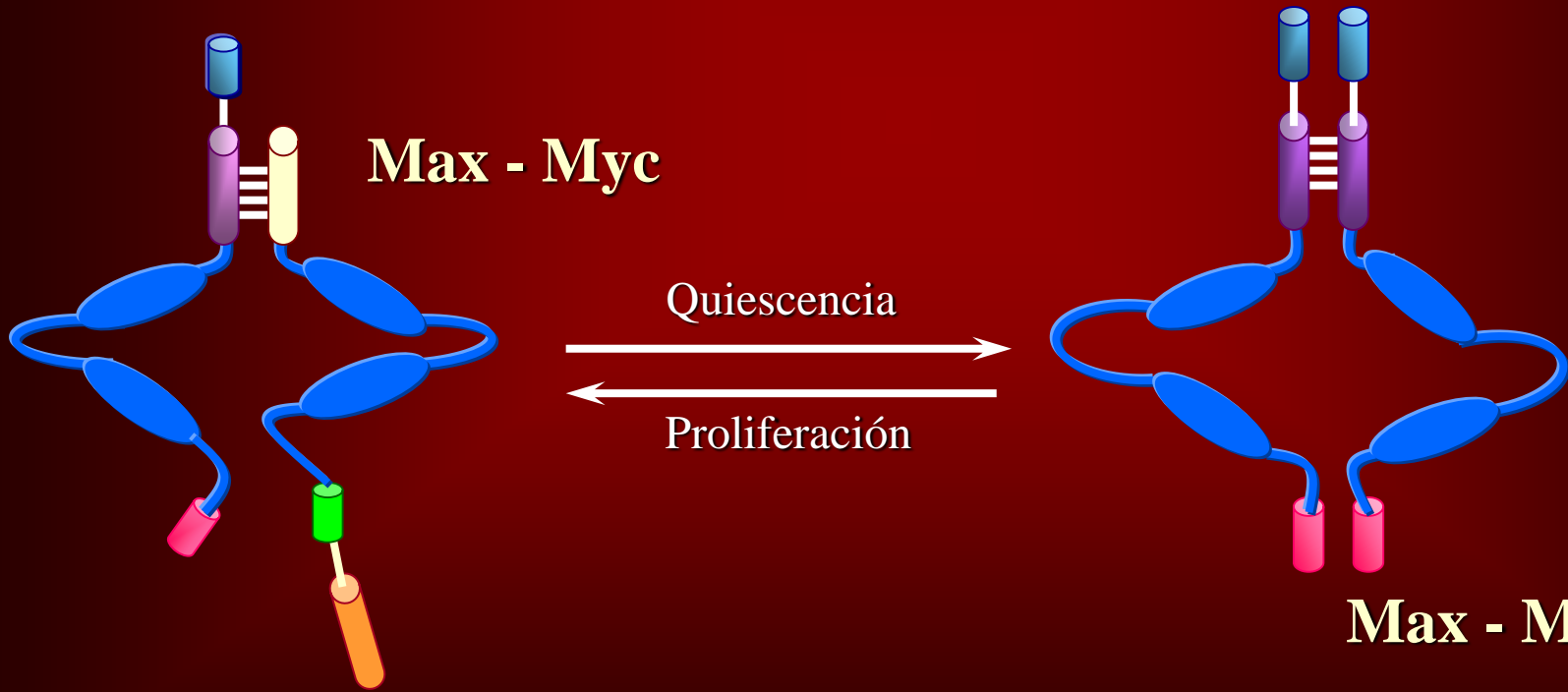
**Cierre de
Leucinas**

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

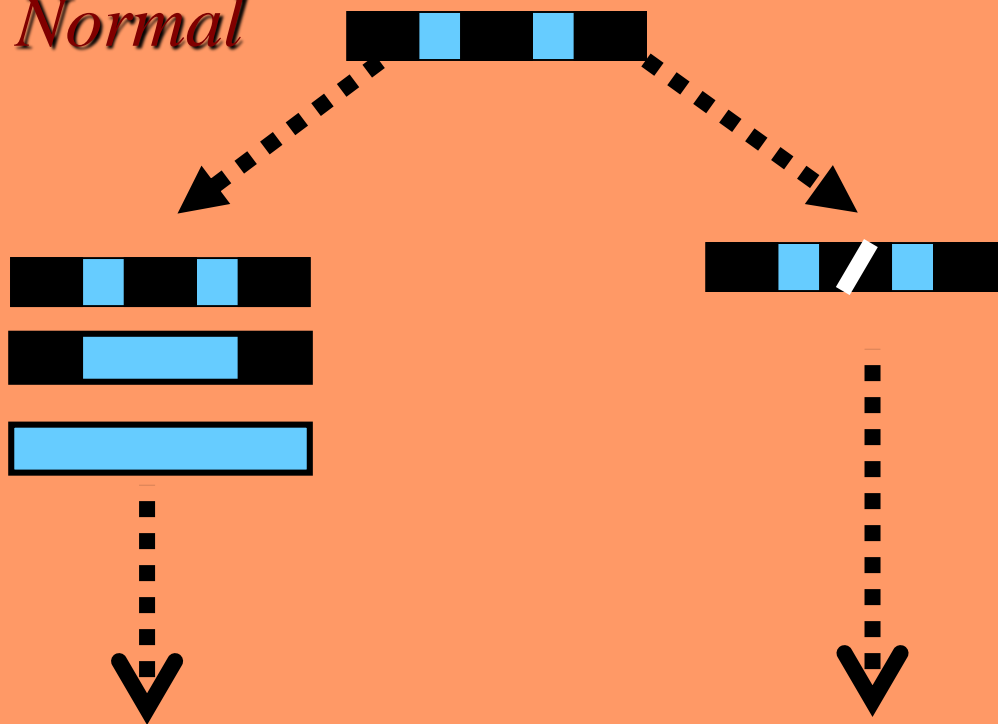
Genes
Supresores
de Tumores

(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 β -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- β .
<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 ^{ras} .
<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

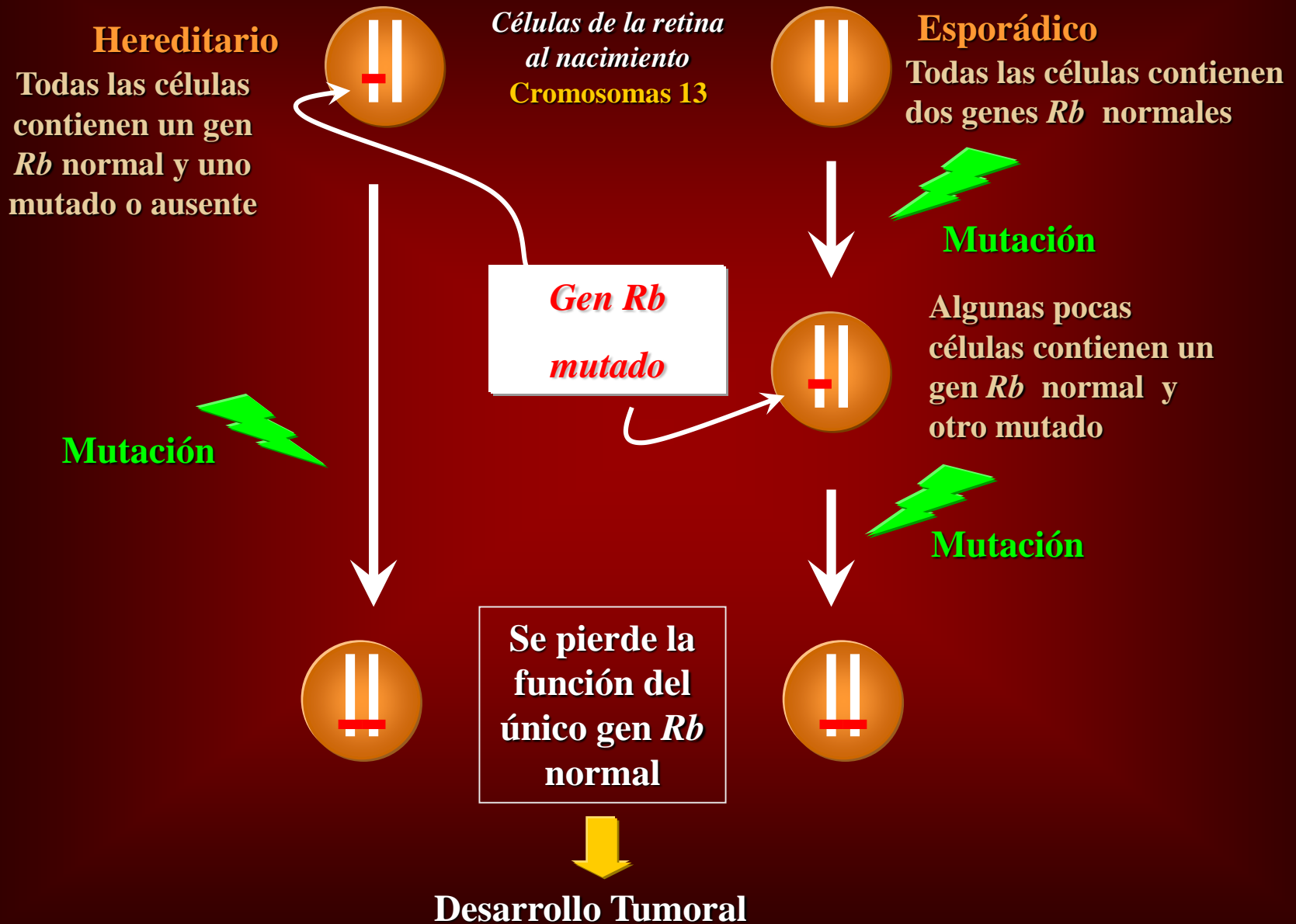
Gen Normal

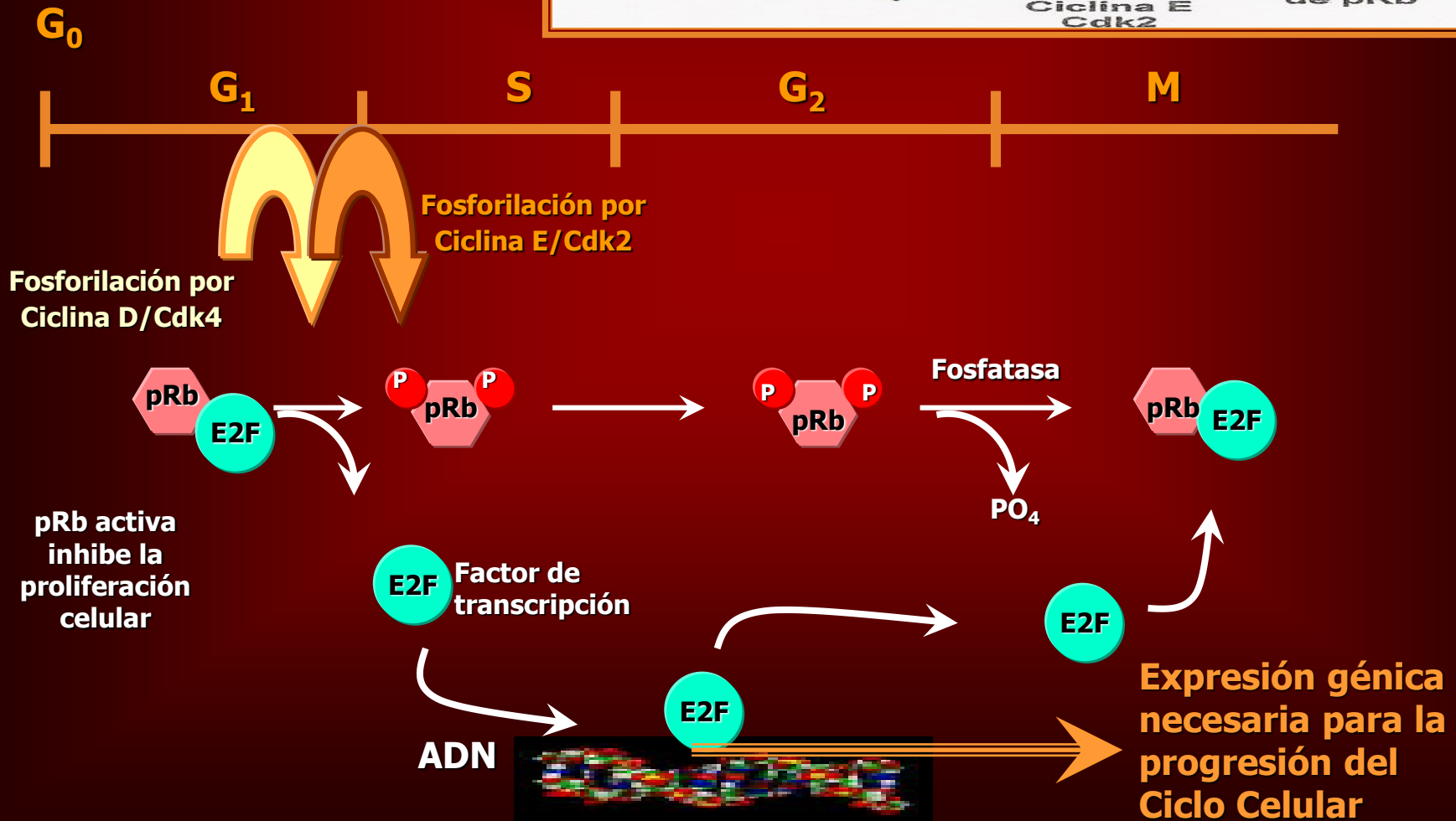
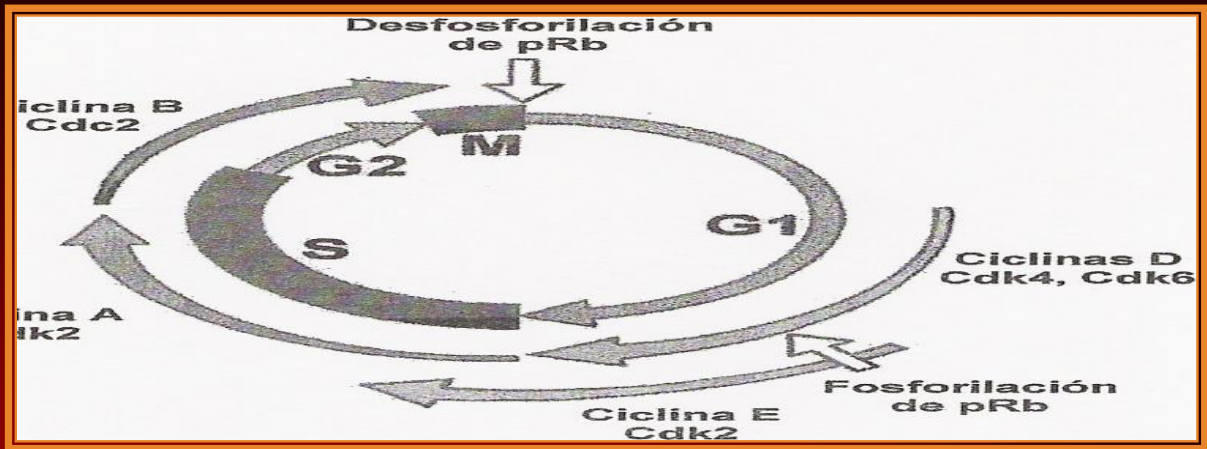


Delección

*Mutación
Inactivadora*

Retinoblastoma





p53 – *Guardián del Genoma*

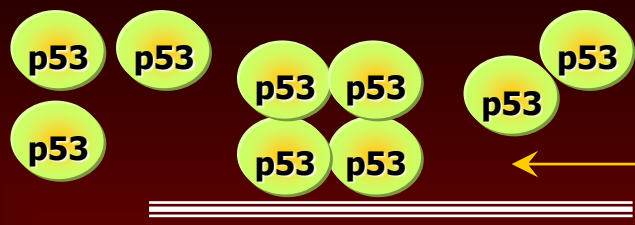
- **p53 se expresa en casi todas las células normales**
- **Se halla (17p13)**
- **Mutado en más de la mitad de todos los tipos de cáncer**
- **Cuando p53 se inactiva, las células además de ganar una ventaja proliferativa, estarán expuestas a alteraciones genéticas adicionales**
- **Las formas mutantes 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**

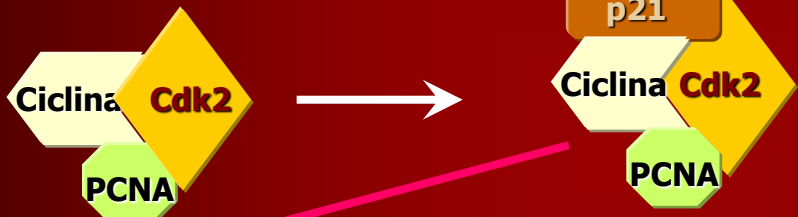
Alteraciones de p53

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

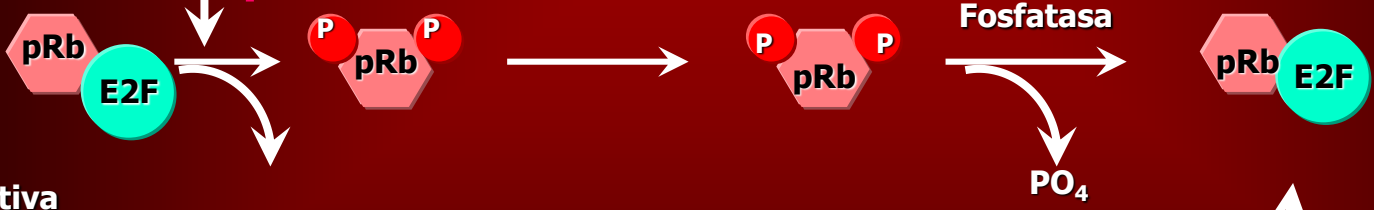


El daño en el ADN promueve la agregación de p53

p21



ADN polimerasa

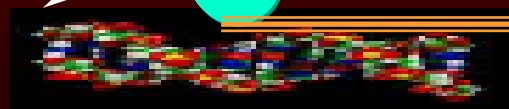


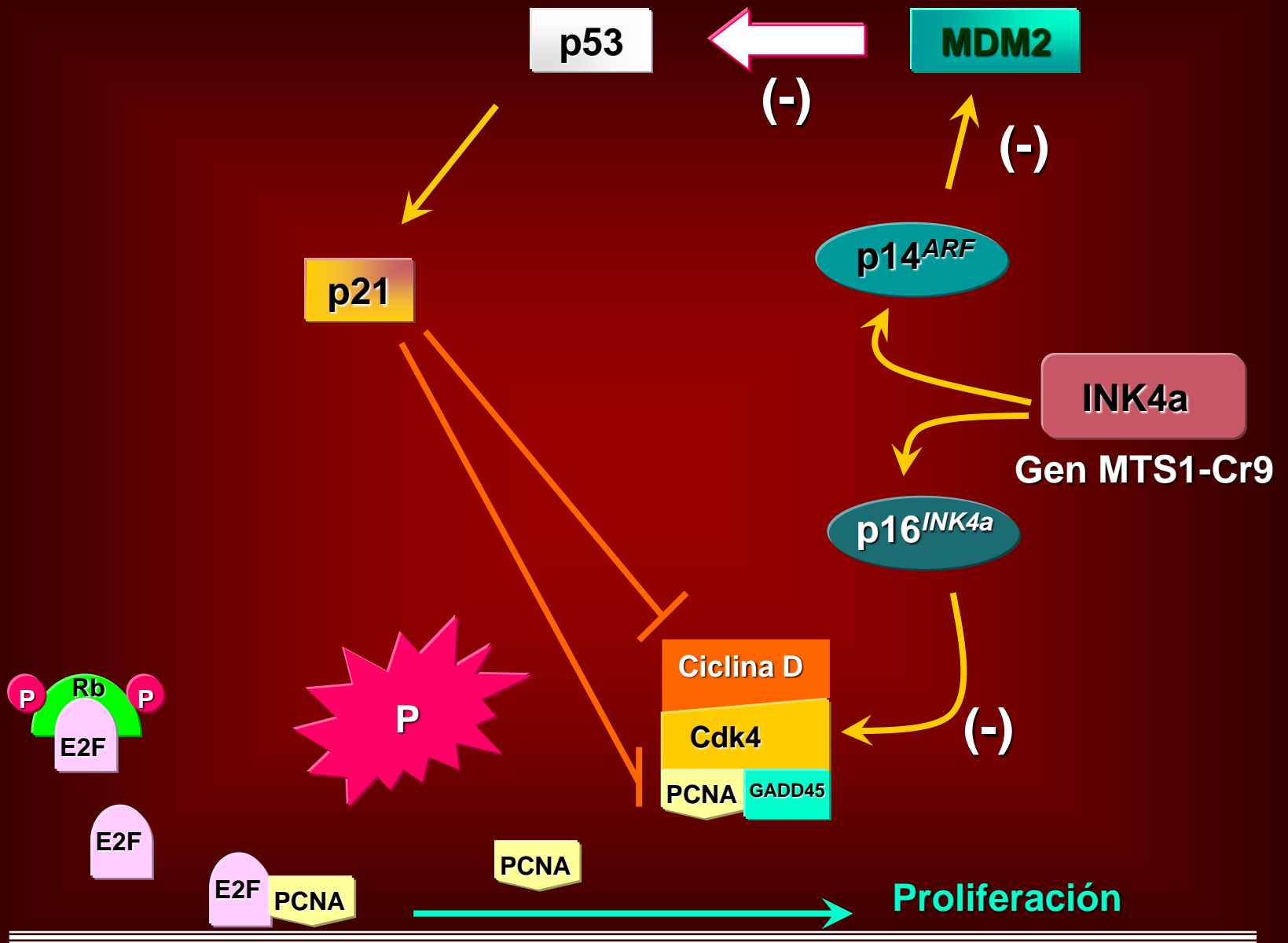
pRb activa
inhibe la
proliferación
celular

E2F Factor de
transcripción

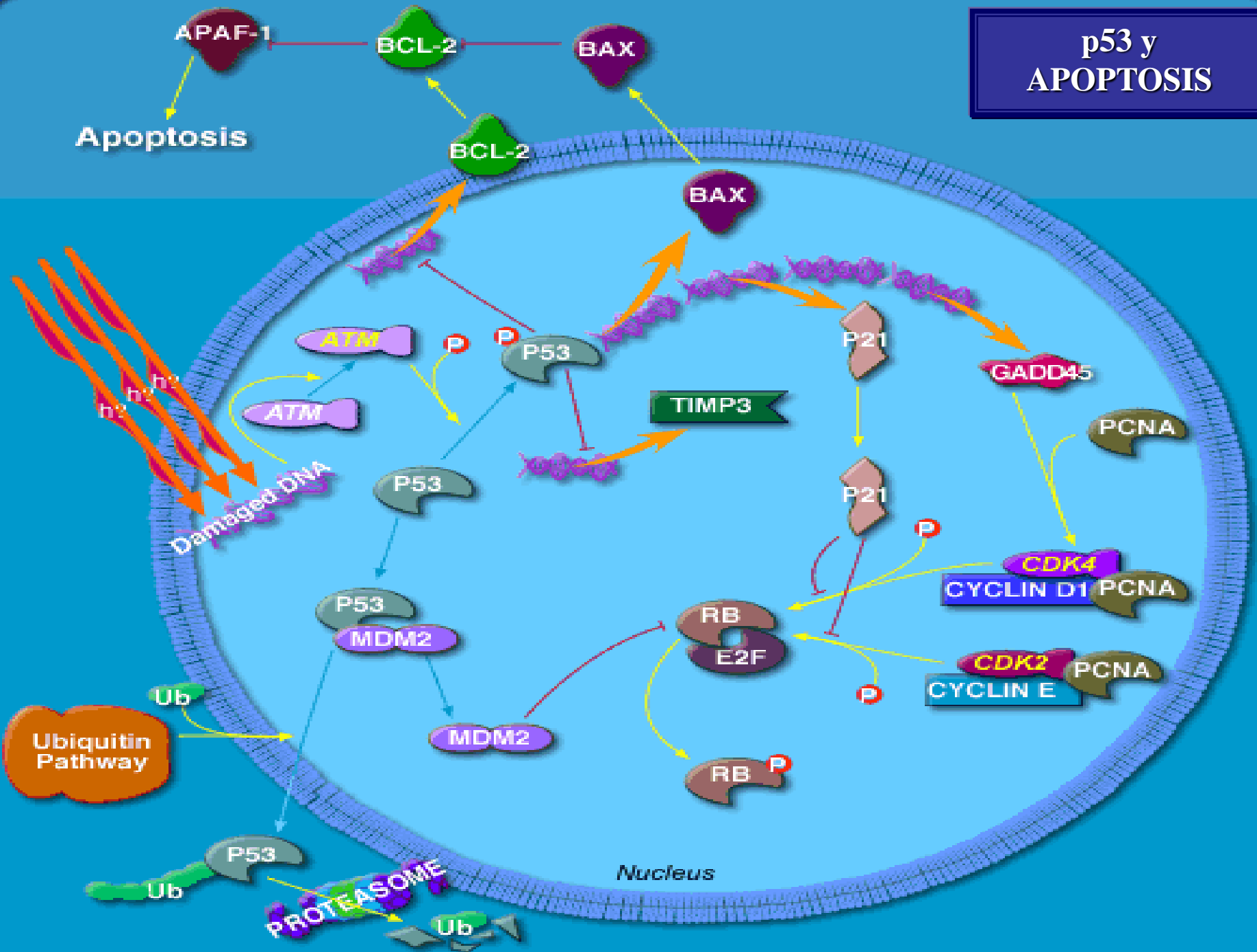
Expresión génica
necesaria para la
progresión del
Ciclo Celular

ADN





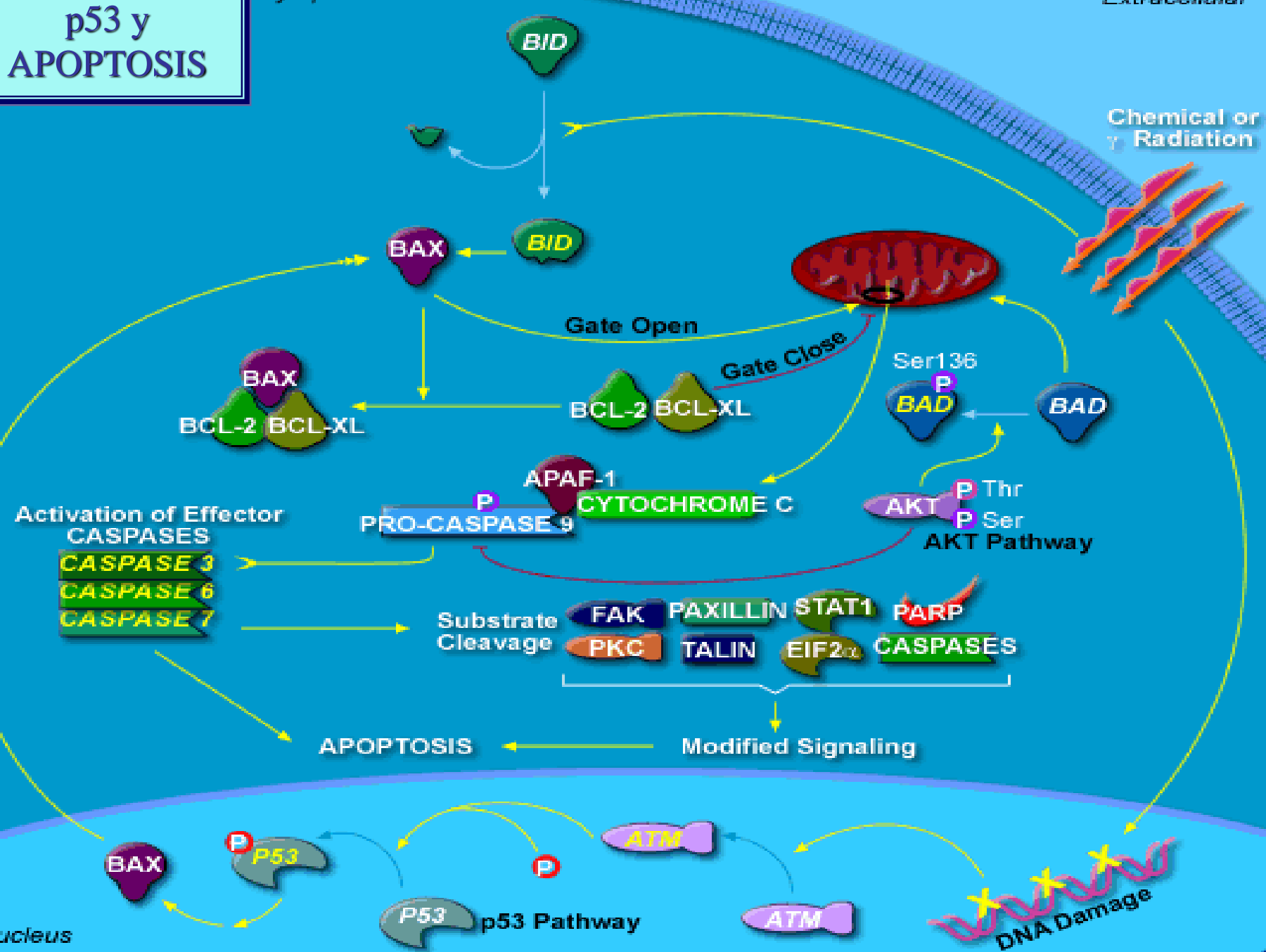
p53 y APOPTOSIS



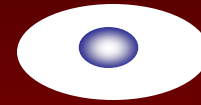
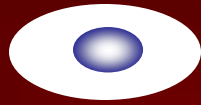
p53 y APOPTOSIS

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 G₁

Apoptosis

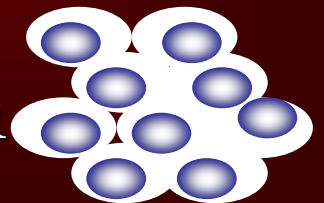
Acumulación de Mutaciones

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*