

UNIVERSIDAD DEL SURESTE "UDS"



"RESUMEN"

DOCENTE: DR. SAMUEL ESAÚ FONSECA FIERRO

ALUMNO: ESTEPHANIA A. FLORES COURTOIS

GENETICA HUMANA

TERCER SEMETRE

MEDICINA HUMANA

Oncogenes y genes de supresión tumoral

Primordialmente enfocándonos en la oncogenes la definiremos como un gen mutante cuya función o expresión alterada da lugar a una estimulación patológica de la división y la proliferación celular, dentro de ello podremos encontrar que inducen un efecto dominante a nivel celular, lo que quiere decir que cuando presentan activación o expresión excesiva es suficiente un alelo mutante para iniciar la transformación maligna del fenotipo normal de una célula, como se había mencionado cuando se activan codifican proteínas que actúan en muchas etapas del mecanismo que controla el crecimiento celular, incluyendo factores de crecimiento que estimulan la división celular, receptores y proteínas citoplásmicas que realizan la transducción de estas señales, factores de transcripción que responden a las señales transducidas y proteínas que contrarrestan la muerte celular programada. Dentro de las formas de activación de los oncogenes podremos apreciar primeramente la activación por amplificación la cual se trata de un aumento del número de copias de un gen en particular, entre 20 a 500 veces, como tal la amplificación es un fenómeno frecuente en cáncer, pero ocurre en etapas avanzadas de progresión tumoral, sugiriendo una utilidad clínica en el pronóstico de la enfermedad. Los mecanismos por los cuales se produce esta amplificación no son del todo conocidos actualmente, postulándose la extrarreplicación o recombinación cromosómica, ejemplificando los oncogenes activados para pronósticos por amplificación están los *cerbB-2* en cáncer de mama o cáncer de ovario y *N-myc* en Neuroblastoma. El oncogen *cóerbóB2* es un receptor de factor de crecimiento, en el cual la amplificación produce un aumento en el número de receptores con el consiguiente aumento de estímulo proliferativo y también de capacidad metastásica. La amplificación de *c-erbB-2* se asocia a otras alteraciones genéticas y permitiría distinguir dos formas de cáncer de mama. Por otra parte, y a partir de la identificación de este receptor se han desarrollado anticuerpos anti *c-erb-B2* como herramienta terapéutica disponible para uso clínico actualmente. Ahora bien el caso de activación por translocación podremos mencionar que los oncogenes no siempre son resultado de una mutación en el DNA. En algunos casos, un protooncogén es activado por una mutación cromosómica, generalmente mediante translocación, dentro de ejemplos de esto mencionado encontramos a las leucemias y linfomas, en este caso mencionaríamos a la leucemia mieloide crónica la cual mantiene una translocación de dos genes en los 22 y 9, en torno a los linfomas son conocidos por la translocación entre los cromosomas 8 y 14 en el linfoma de Burkitt y la translocación que afecta al cromosoma 18 en los linfomas de células B. enfocándome a la última forma de activación: Mutación puntual la cual se trata en el cambio de un nucleótido por otro en la secuencia de DNA, este cambio puede tener distintas consecuencias; puede activar oncogenes al crear secuencias con mayor actividad biológica, o inactivar genes supresores de tumores, al impedir su expresión. El oncogen *ras* es el prototipo de activación de oncogenes por mutación puntual. *Ras* es una familia de genes que codifican para proteínas denominadas proteínas G, es activado por mutaciones puntuales en 3 de los 189 codones (codones 12, 13 y 66). Ahora bien hablando un poco más sobre la inactivación de ellos y la supresión tumoral podremos encontrar que se puede dar por la mutación puntual es uno de los mecanismos de inactivación de genes supresores de tumores. Las mutaciones que inactivan genes supresores de tumores son variadas,

produciendo codones de detención o cambios en marco de lectura¹. A diferencia de los oncogenes, las mutaciones no afectan nucleótidos específicos, sino más bien regiones críticas en la función. p53 es un ejemplo de ello. p53 es una fosfoproteína que regula la replicación del DNA, proliferación y muerte celular. Ubicamos también está la delección, los análisis citogenéticos indican que la delección es frecuente en tumores neuroendocrinos. Uno de ellos, el gen de la susceptibilidad del Retinoblastoma (Rb), es el prototipo de la inactivación por delección pudiendo ser cromosómica o intersticial¹⁹. El producto proteico de Rb es una fosfoproteína que regula el ciclo celular a través de la inhibición del oncogen *cmyc*. De este modo en su forma activa hipofosforilada, actúa como un freno a la transición G0-G1 para la entrada a la fase S del ciclo celular. La pérdida de Rb elimina este freno y por lo tanto permite la entrada a la proliferación celular. De esta manera, la delección del gen Rb tendría implicancia principalmente en las etapas iniciales de una lesión maligna, por último encontramos la inactivación funcional es el mecanismo utilizado por los virus DNA (papilomavirus, adenovirus y SV40) para producir transformación. En el carcinoma de cuello uterino, las cepas oncogénicas del virus papiloma humano (HPV)¹⁶ y HPV se caracterizan por poseer esta capacidad. Esta transformación está relacionada con la integración del genoma viral al ADN de la célula infectada y es acompañada de una sobreexpresión de los genes virales E6 y E7. Enfocándonos a los supresores tumorales podremos encontrar que se tratan de genes que reducen la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena, los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y generalmente inhiben la proliferación celular excesiva. Algunos dan lugar a una supresión real de los tumores mediante la regulación del ciclo celular o a través de la inhibición del crecimiento por los contactos célula-célula; los TSG de este tipo son guardianes debido a que regulan directamente el crecimiento celular. Hay otros TSG, los «cuidadores» o de mantenimiento, que están implicados en la reparación de las alteraciones del DNA y en el mantenimiento de la integridad genómica. La pérdida de los dos alelos de los genes implicados en la reparación de las alteraciones del DNA o de las roturas cromosómicas estimula el cáncer indirectamente al facilitar la acumulación de mutaciones secundarias adicionales en los protooncogenes o en otros TSG. Se han aislado y caracterizado los productos de numerosos TSG. Dado que los TSG y sus productos inducen por su propia naturaleza una protección frente al cáncer, se espera que su conocimiento más detallado permita finalmente mejorar los métodos de tratamiento antineoplásico. Específicamente en los genes guardianes podremos encontrarlos en los síndromes de cáncer hereditario autosómico dominante, como tal en el retinoblastoma, Pérdida de heterocigosidad, síndrome de Li-Fraumeni y Neurofibromatosis tipo 1. Los genes guardianes hacen presencia en el Cáncer mamario y ovárico familiar debido a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y cáncer colonico familiar.