



Oncogenes y genes de supresión tumoral

ROLANDO DE JESUS PEREZ MENDOZA

DR SAMUEL ESAU FONSECA FIERRO

GENETICA HUMANA

UDS UNIVERSIDAD DEL SURESTE

SAN CRISTOBAL DE LAS CASAS CHIAPAS

RESUMEN

ONCOGENES Un oncogén es un gen mutante cuya función o expresión alteradas dan lugar a una estimulación patológica de la división y la proliferación celulares. La mutación puede ser una mutación de ganancia de función en la secuencia de codificación del oncogén en sí mismo, una mutación en sus elementos reguladores o un incremento en el número de copias en su genoma, todo lo cual da lugar a la pérdida de regulación de la función heterocrónica o ectópica del producto del oncogén.

Los oncogenes 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. Los oncogenes activados 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 (apoptosis)

Oncogenes activados en el cáncer esporádico

Mucho antes del descubrimiento de los síndromes neoplásicos hereditarios debidos a la transmisión autosómica dominante de protooncogenes activados, ya se habían identificado en los cánceres esporádicos muchos oncogenes mutados (incluyendo RET y MET) mediante estudios moleculares de las líneas celulares derivadas de estos tumores. Un gen mutante RAS derivado de una línea celular de carcinoma vesical fue uno de los primeros oncogenes activados descubiertos. RAS codifica una proteína perteneciente a una gran familia de proteínas pequeñas de unión a guanosina trifosfato (GTP, guanosine triphosphate) (proteínas G).

Las proteínas G actúan como dispositivos moleculares de «encendido-apagado» que activan o inhiben moléculas en dirección 3' cuando se unen a la GTP, pero que finalizan su efecto cuando la GTP a la que se han unido es convertida en guanosina difosfato por efecto de una actividad enzimática GTPasa intrínseca. De manera notable, el oncogén activado y su protooncogén correspondiente sólo diferían en un único nucleótido. La alteración, una mutación puntual en una célula somática, daba lugar a la síntesis de una proteína Ras anómala que era capaz de emitir señales de manera continuada, incluso en ausencia de unión a GTP. El gen RAS mutante estimulaba el crecimiento de la línea celular, convirtiéndola en un tumor. Las mutaciones puntuales en RAS se observan en muchos tumores y se ha demostrado experimentalmente que los genes RAS representan el objetivo mutacional de carcinógenos bien conocidos, un hallazgo que apoya la función de los genes RAS mutados en el desarrollo de muchos tumores malignos. Hasta el momento, se han identificado más de 50 oncogenes humanos (y, por tanto, también sus protooncogenes normales). Sólo una pequeña proporción de estos protooncogenes es heredada en alguna de las formas de los síndromes neoplásicos hereditarios.

Activación de los oncogenes mediante translocación cromosómica 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

Se han descrito más de 40 translocaciones cromosómicas oncogénicas, principalmente en leucemias y linfomas de carácter esporádico, aunque también en algunos pocos sarcomas del tejido conjuntivo infrecuentes

Gen supresor tumoral

Modelos de supresor tumoral.

Un gen supresor tumoral es un gen que reduce 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. Una mutación o una delección de un gen supresor tumoral, aumentará la probabilidad de que se produzca un tumor, al perder su función. De esa manera, un gen supresor tumoral alterado es similar a un oncogén.

En las células normales, las proteínas codificadas por los genes supresores de tumores detienen la progresión del ciclo celular en respuesta a un daño en el ADN o a señales de supresión del crecimiento provenientes del medio extracelular. Cuando los genes supresores de tumores están mutados o son inactivos, las células no pueden responder normalmente a los puntos de control del ciclo celular, o son incapaces de realizar muerte celular programada si el daño del ADN es demasiado importante. Esto conduce a un incremento en las mutaciones y a la incapacidad de la célula de dejar el ciclo celular cuando debería convertirse en quiescente. Cuando los dos alelos de un gen supresor de tumores son inactivos, y hay otros cambios en la célula que la mantienen creciendo y dividiéndose, las células pueden convertirse en tumorigénicas.

En muchos tumores, estos genes están ausentes o inactivados, por lo que no intervienen reguladores negativos de la proliferación celular, lo que contribuye a la proliferación anormal de las células tumorales.

Los primeros datos acerca de estos genes se obtuvieron a partir de experimentos de hibridación de células somáticas. La fusión de células normales con células tumorales dio como resultado células híbridas, que contenían los cromosomas de ambos progenitores. En muchos casos, las células híbridas no eran capaces de formar tumores en animales. Por lo tanto, parecía que había genes procedentes del progenitor celular normal que suprimían el desarrollo del tumor, pero la caracterización bioquímica de genes a nivel molecular se hizo a partir del análisis de formas hereditarias poco frecuentes de cáncer en humanos.

El modelo de funcionamiento de los genes supresores de tumores fue propuesto en primer lugar por Alfred Knudson en la década de 1970, para explicar el mecanismo hereditario del retinoblastoma, una enfermedad autosómica dominante.

Genes supresores de tumores “guardianes” (gatekeepers)

Se encuentran en los síndromes de cáncer hereditario autosómico dominantes. Su función es regular directamente el crecimiento celular. Bloquean el desarrollo de tumores al regular la transición de las células a través de los puntos de control existentes en el ciclo celular o mediante la estimulación de la muerte celular programada, con control de la división y la supervivencia celulares. Las mutaciones con pérdida de función en los genes guardianes dan lugar a una mutación celular incontrolada.

Los genes supresores de tumores guardianes codifican:

Los reguladores de diversos puntos de control del ciclo celular.

Los mediadores de la muerte celular programada

El retinoblastoma es el prototipo de las enfermedades debidas a la mutación en un gen de supresión tumoral; es un tumor infrecuente que se origina en la retina de los lactantes y que tiene una incidencia de aproximadamente 1/20.000 recién nacidos.

Puede ser hereditario en el 40% de los casos; estos niños heredan un alelo mutante (primer evento o hit) en el locus retinoblastoma (RB1) a través de las células germinales. Una mutación somática o cualquier otra alteración en una única célula de la retina da lugar a la pérdida de la función del alelo normal restante, lo que inicia el desarrollo de un tumor. Este trastorno se hereda de manera dominante debido a la presencia de un elevado número de retinoblastos primordiales y su rápida tasa de proliferación, lo cual hace que sea muy probable que se produzca una mutación somática (segundo hit) en uno o más de los retinoblastos existentes. Dado que las posibilidades del segundo evento en la en la forma hereditaria son tan elevadas, este evento ocurre con frecuencia en más de una célula, de manera que los heterocigotos para esta enfermedad sufren a menudo tumores múltiples que afectan a ambos ojos. Por otro lado, la aparición del segundo evento es un fenómeno de tipo casual y no ocurre en todos los casos; por lo tanto, la penetrancia del gen del retinoblastoma es elevada aunque incompleta.

Hay “cánceres familiares” infrecuentes en los que existe una historia de muchas formas diferentes de cáncer, con afectación de diversos familiares a edades tempranas, y con transmisión hereditaria mediante un patrón autosómico dominante. Este fenotipo de gran variabilidad recibe el nombre de síndrome de Li-Fraumeni (LFS, Li-Fraumeni syndrome). Se ha comprobado que los miembros afectados de las familias con LFS son portadores de una forma mutante del gen TP53 en forma de una mutación en las células germinales.

Dado que el gen TP53 queda inactivado en las formas esporádicas de muchos de los cánceres que aparecen en el LFS, se considera que es un candidato al gen defectuoso causante del LFS.

La NF1 es una enfermedad autosómica bastante frecuente que afecta al sistema nervioso periférico y se caracteriza por la aparición de un elevado número de neurofibromas benignos. También hay algunos tumores malignos poco frecuentes que presentan una mayor incidencia en una minoría de pacientes con NF1. Entre los tumores malignos se pueden destacar: el neurofibrosarcoma, el astrocitoma, los tumores malignos originados en las células de Schwann y la leucemia mieloide crónica infantil; estos tumores son infrecuentes en los pacientes sin NF1. El crecimiento celular anómalo observado en la NF1 sugiere que el gen normal puede actuar en la regulación de la división celular en el tejido neural.

Se encuentran en los síndromes de cáncer autosómico dominante. Están implicados en la reparación de las alteraciones del ADN y en el mantenimiento de la integridad del genoma. La pérdida de función de los genes cuidadores permite la acumulación de mutaciones en los oncogenes y en los genes guardianes, lo que da lugar, en conjunto, a la iniciación y la promoción del cáncer.

Los genes supresores de tumores cuidadores codifican:

Las proteínas responsables de la detección y la reparación de las mutaciones.

Las proteínas implicadas en las disyunciones cromosómicas normales durante la mitosis.

Los componentes del dispositivo de muerte celular programada.

El cáncer de mama tiene un fuerte componente genético; el riesgo de cáncer de mama en una mujer aumenta hasta 3 veces si se tiene un familiar afectado en primer grado y hasta 10 veces si se tiene más de un familiar en primer grado afectado por esta enfermedad.

Estudios de ligamiento genético efectuados en familias con cáncer de mama familiar y de inicio en edades tempranas dieron lugar al descubrimiento de mutaciones en dos genes que incrementan la susceptibilidad frente al cáncer de mama, BRCA1 en el cromosoma 17 y BRCA2 en el cromosoma 13. En conjunto, ambos loci explican aproximadamente la mitad y la tercer parte de los casos de cáncer de mama familiar con transmisión dominante. Las mutaciones en estos genes también se asocian a un incremento en el riesgo de cáncer ovárico en los heterocigotos de sexo femenino.

BIBLIOGRAFIA:

[file:///C:/Users/Oportunidades/Downloads/Genetica en Medicina Thompson 7ed%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Oportunidades/Downloads/Genetica%20en%20Medicina%20Thompson%207ed%20(1).pdf)