

GENETICA HUMANA

DR: JOSE MIGUEL CULEBRO RICALDI

ALUMNA : YARI KARINA HERNANDEZ CHACHA

3ER SEMESTRE MEDICINA HUMANA

Realizar un ensayo de la Unidad 4 con
los siguientes temas: 4.Genética del
cáncer



Los proto-oncogenes son genes incluidos en el genoma humano que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son imprescindibles para su regulación. En principio, el término proto-oncogén puede ser confuso, ya que implica de forma errónea que estos genes existen con el único fin de expresar un fenotipo tumoral, cuando realmente su función es esencial para la regulación del ciclo celular.

Determinados cambios estructurales y/o funcionales en los proto-oncogenes 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 invasividad tumoral.

Los oncogenes sólo precisan estar mutados en un alelo, para que se produzca la sobreexpresión de una proteína dada y esta ejerza su acción promotora. En cambio, en los genes supresores es necesario que estén mutados los dos alelos, de forma que el gen no se exprese de ninguna manera (si uno de los alelos permaneciera inalterado podría producir la proteína supresora normal). Este es el motivo por lo que a los primeros se les conoce como oncogenes dominantes y a los últimos oncogenes recesivos.

Mecanismos de activación oncogénica

El paso/activación de protooncogén a oncogén se puede producir por diferentes mecanismos:

S Translocación: cuando una parte de un cromosoma se liga a otro. El resultado es un híbrido de cromosoma, detectable en el cariotipo. Esto da lugar a una alteración en la transcripción del DNA.

S Mutaciones puntuales: sustitución de un par de bases por otro par en una

secuencia de DNA, por ejemplo G:C por A:T. S Amplificación: las células eucariotas están formadas por un genoma diploide, es decir, tienen dos copias de cada gen. En determinadas circunstancias una de las copias puede multiplicarse miles de veces, aumentando su tasa de expresión, dando lugar a la amplificación del gen. Es uno de los mecanismos más habitualmente implicados en la carcinogénesis.

La alteración de la función de pRB la podemos encontrar en pacientes con retinoblastoma, osteosarcoma, tumores de vejiga, próstata, mama, microcítico de pulmón, cérvix y algunas leucemias. El porcentaje es diferente según la localización tumoral, lo que nos indica que en algunos tumores en los que está presente casi en el 100% de los casos (retinoblastomas y microcíticos) su papel es primordial, mientras que en otros en los que sólo aparece en un 30% (mama, vejiga) la alteración de la función de pRB es sólo parte del complejo proceso de carcinogénesis.

Gen P53

Se trata de un gen supresor que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 banda 13, y codifica una proteína nuclear de 53 Kd. La función del P53 en estado normal es la de regulación del ciclo celular ante un daño del DNA, por lo que se le ha denominado "guardián del genoma". Cuando el DNA se daña, el P53 se acumula en el núcleo, y es capaz de detener el ciclo celular en G1 (check point) antes que se duplique el DNA e iniciar su reparación. P53 va a inducir la síntesis de proteínas inhibitoras de los complejos ciclina-CDKs, bloqueando el ciclo celular. Si se repara la lesión el ciclo continúa, pero si no se repara se induce la apoptosis de la célula mediante la expresión de genes como bax. La alteración de la proteína P53 produce inestabilidad genómica, siendo las células incapaces de evitar la proliferación o activar la apoptosis, cuando está comprometida la integridad del ADN, de manera

que son capaces de acumular las mutaciones para completar la carcinogénesis

Las mutaciones del P53 se encuentran en aproximadamente la mitad de los tumores humanos malignos. Son fundamentalmente mutaciones por sustitución, en las que se cambia un aminoácido. El P53 aparece mutado en el 70% de los carcinomas colorrectales, el 50% de los carcinomas de pulmón y el 40% de los carcinomas de mama. Es signo de mal pronóstico y se suele relacionar con diseminación y metástasis.

La mayoría de los genes que contribuyen al desarrollo del cáncer pertenecen a las siguientes categorías amplias:

Los genes supresores de tumores son genes protectores. Normalmente, limitan el crecimiento celular monitoreando qué tan rápido las células se dividen en nuevas células, reparando el ADN mal emparejado y controlando la muerte celular. Cuando un tumor supresor muta, las células crecen sin control y pueden eventualmente generar una masa llamada tumor. BRCA1, BRCA2 y p53 son ejemplos de genes supresores de tumores. Las mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 incrementan el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama o de ovario hereditario. El gen mutado más común en las personas con cáncer es el gen p53. La mayoría de las mutaciones en el gen p53 son adquiridas. Las mutaciones germinales en el gen p53 son poco frecuentes.

Los oncogenes convierten a una célula sana en una célula cancerosa. Las mutaciones en estos genes no se heredan.