VITAE
Academia Biomédica Digital
Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela
Agosto-Octubre 2009 **N°5**
www.vitae.ucv.ve

Artículos

- Introducción
- Oncogenes
- Genes supresores de tumores
- Apoptosis
- Conclusión
- Enlaces de interés
- Bibliografía

Revisión de Fitomedicina

Bases moleculares del cáncer: Oncología molecular

Fecha de recepción: 01/12/08
Fecha de aceptación: 15/12/08

Hernan J. Garbán
hernan@ucv.ve
Inmunología Molecular

Una de las áreas médicas que mas se ha beneficiado de la biología molecular es el área oncológica. Hoy día se puede decir que se conocen con bastante detalle las bases moleculares que determinan las transformaciones malignas que conducen al desarrollo del cáncer. Son muchas las características que deben adquirir las células para que puedan formar un tumor maligno, de ahí que el cáncer se conozca como una enfermedad de origen multifactorial. En general, los tumores son el resultado del desajuste de los mecanismos normales que controlan el crecimiento y la diferenciación de las células. Los genes que forman parte de los mecanismos normales de control se suelen llamar genes supresores de tumores y oncogenes en las empleas cargadas de genes, al proto-oncogen. Tanto los genes supresores de tumores y Genes supresores de tumores y genes mutados que forman parte de los mecanismos de control, se encuentran alterados. La muerte celular programada o Apoptosis también se origen Cinego que significa la caída de las hojas de un árbol) es el mecanismo mediante el cual las células tomaban suicidio cuando ellas ya no son necesarias o cuando ellas son dañadas. Es decir, que cuando ocurren alteraciones en los genes que controlan la muerte celular, y dividen, tiene lugar. Conocer las bases moleculares de este grupo de enfermedades les complejas, ciptonico el diagnóstico a nivel molecular, el pronóstico y la predicción de la respuesta a los tratamientos, así como el desarrollo e intervención y consigo los defectos genéticos que están involucrados en el desarrollo del cáncer, y desde la prevención e intervención farmacológica hasta la terapia genética.

Introducción

El origen del cáncer ha sido motivo de estenso estudio por parte de la ciencia médica. Con la ayuda de las herramientas proveniente de la biología molecular, se ha podido dilucidar las bases moleculares que están involucradas en el desarrollo potenciales o de riesgo a tener cáncer que determinan los cambios que hacen que una célula normal se convierta en una célula cancerosa. "cáncer" se refiere a por lo menos un centenar de enfermedades que pueden originarse de cada tejido u organo del cuerpo humano. Cada tipo de cáncer tiene características que lo distinguen entre sí. Sin embargo, muchas de las bases moleculares responsables de estas mutaciones son comunes a muchos cánceres y pueden ser usadas en favor del paciente en la detección de una mas exacta en las bases genecionales e incluso en la prevención de las mismas.

Los tumores son el resultado de la subversión de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, la localización y la mortalidad de las células. La pérdida de los mecanismos normales de control se produce generalmente mediante cinco grandes categorías de genes:

- **Proto-oncogenes** (cuyos productos en general son componentes de la cascada de señales que controlan el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia celular).
- **Oncogenes**.
- **Genes supresores de tumores** (cuyos productos en general actúan como un cardenal negativo y la pérdida de su función resulta en la inoquietud de regular la proliferación, la diferenciación y la muerte celular).
- **Enzimas reparadoras del ADN** (cuyo mutación determina un grado de inestabilidad genética.

Mutaciones en estos genes también se correlacionan con cambios en la expresión de proteínas de superficie, secreción de centes proteínas y movilidad celular que contribuyen al desarrollo y crecimiento anómalo de células tumorales determinando un patrón de metástasis (figura 1).

Figura 1

La noción de que el cáncer podría ser causado por cambios asociados a los genes surgió al comienzo del siglo dieciseis cuando se notó la predisposición a desarrollar cáncer dentro de ciertas familias (Lynch y Lynch, 1998). Los genes involucrados en la tumorigénesis son los que los cromosomas provenientes de células cancerosas frecuentemente tienen ganancias y formas anormales, en contraste con los provenientes de la células normales. Recientes estudios citogenéticos y moleculares han identificado cientos de genes que están involucrados en la tumorigénesis de las células de mamíferos y ADN humano (aproximadamente estimado).

Estos alteraciones sugieren que el cáncer puede surgir por una falta de regulación en la forma en que las células proliferan, al verse afectadas los genes que controlan dicha función. También se ha determinado que la falta de regulación en los procesos que regulan la muerte celular (Apoptosis) son subvertidos más no necesarios en el desarrollo de tumores.

Otra de las consecuencias de la alteración de oncogenes y de la pérdida de la función de los genes supresores de tumores es la inestabilidad genética que se ha determinado en la senescencia. Normalmente, la senescencia celular se contrasta con la disminución progresiva en el tamaño de los telómeros (Secuencias repetitivas del heterocromatin) 5'-TTAGGG-3' al final de los cromosomas. Los telómeros son necesarios para la estabilidad y la integridad del cromosoma y su acortamiento por un enzima llamada Telomerasa (ribonucleo proteína ADN polimerasa) que suele ser mucho mas activa en células tumorales pero no muy activa en células normales

Los genes involucrados en la tumorigénesis se encuentran en numerosos genes que se sostuvo al cromosomas de los siguientes capítulos de referencia y genes.

Los genes humanos son referidos en letras mayúsculas italizadas y sus productos en mayúsculas no italizadas. (i.e. ABL1=ABL1). Los genes provenientes de otras especies son referidos con solo la primera letra en mayúscula y el resto en minúsculas italizadas y sus productos en mayúsculas no italizadas (i.e. Abl=Abl). Los genes de ratón son referidos con origen and son distinguidos de los celulares por los prefijos c- o v- (i.e. c-Myc y v-Myc). Prefijos "c", "p", "p1", o "P" seguidos del peso molecular en kilodaltons se refiere a las "proteínas". Los genes mutados son referidos con el nombre del gen seguido de "-mut" (i.e. c-Myc-mut) cuando se usan superíndices se para refer los genes que codifican la proteína (i.e. p16^{INK4a}).

Oncogenes

Originalmente los oncogenes (Griego: onkos= masa o tumor) fueron definidos como los genes que codifican para proteínas que transforman células in vitro. Muchos de estos virus poseen genomas basados en ARN y pertenecen a la familia de "retrovirus" los cuales se ven en los genomas de los vertebrados y son llamados "retrovirus endógenos". Los oncogenes portados por estos virus poseen alta homología con genes muy similares en las células animales (Proto-oncogenes) y se piensa que estos genes son adquiridos por los virus a través de una fusión rara en ERI cuando también ocurre un agente tránsito (virus) ers capaz de inducir cáncer en aves. Fue luego de que se pudo demostrar que el oncogen v-Src de el virus del sarcoma de Rous (RSV) Stehelin, Varmus, Bishop y Vogt, Stehelin entonces se han encontrado retrovirus responsables de la transformación maligna de muchas especies, incluso en humanos. Se ha encontrado que los genes que codifican para oncogenes celulares, la correlación también entre retrovirus y cáncer en humanos permanece aún no muy clara.

Por lo general, la identificación de oncogenes, hasta el momento, se ha hecho utilizando un procedimiento experimental llamado transferencia genética. De manera muy breve, este procedimiento consiste en la transfección de genomas de tumores en fibroblastos de ratón malignas o células normales. En condiciones de cultivo in vitro, los fibroblastos crecen en una sola capa con la brazar la una con la otra. Al adquirir el fenotipo maligno, comienzan a crecer en forma de agregados celulares. Mediante el ensayo de la transfección, se ha podido aislar genetico transferido e identificar los genes responsables de los cambios malignos y de dejar menera estar protecciones oncogenes.

Hoy día se conocen un gran número de proto-oncogenes. Su participación en terminos del control del crecimiento celular es bien complejo y puede involucrar la interacción con muchos otros proto-oncogenes. Proteínas clasificadas de acuerdo a su localización:

- **Factores de crecimiento** Moléculas que actúan a través de receptores a promoverel crecimiento y la diferenciación celular. Muchos factores de crecimiento son también en un buen ejemplo de la activación de un Oncogen.
- **Receptores de los factores de crecimiento** Proteínas localizadas en la membrana celular. Su función es la de transmitir la información de los factores de crecimiento dentro de las células provenientes dinedo celular. Cambios mutacionales en estas proteínas son comunes en muchos cánceres.
- **Kinasas** Proteínas encargadas de la activación de la función de otras proteínas mediante la adición de grupos fosfatos. Muchas kinasas están involucradas en la función normal de otras proteínas y modifican la cascada de señales celulares.
- **Transductores de señales** Moléculas encargadas de transferir información dentro de la célula. Muchas de estas moléculas están involucradas en la función normal de otras determina un falto en la transmisión normal de las señales que determinan la función celular.
- **Proteínas nucleares y factores transcriptacionales** Moléculas encargadas de la regulación de expresión genética. Cada uno nos se encontrar mutaciones que dan inte cancerística.

El producto normal de los proto-oncogenes puede ser alterado por muchas vías y generar pérdida en el control de los mecanismos que gobiernan la actividad normal de la célula y producir células cancerosas (Figura 2). Estas alteraciones a nivel molecular se proteínas resulte en lo siguiente:

- **Alteraciones cromosómicas** Cambios en la posición de los oncogenes dentro del genoma que producen cambios en la expresión de los genes involucrados. Ejemplos: Eversión de segmentos completos de un cromosoma (t(9;22) caso de la Leucemia Granulocítica Crónica, implica la translocación del oncogen c-abl desde el cromosoma 9 hasta el cromosoma 22 (cromosoma Philadelphia) y la formación de la cual es bajo retranslocada el cromosoma 9, la proteína codificada por fish-abl es formada p210 y posee actividad kinasa.
- **Amplificación** Aumento en el número de copias de un gen o grupo de genes modificando su función. En el caso particular del cromosoma de oncogen c-myc se ha encontrado amplificado unas 350 veces.
- **Mutaciones puntuales** Cambios de una sola base dentro de la secuencia de ADN que codifica a proteínas involucradas en la transducción de señales determinan la pérdida de la función original. En muchos casos se ha observado mutaciones en los genes que codifican para proteínas Ras.
- **Inserción viral** Rupturas de las funciones normales de los proto-oncogenes pueden ocurrir como consecuencia de la inserción de genomas virales en el genoma celular. En el caso del virus de hepatitis B, siendo un virus de ADN, se replica independientemente del genoma del huésped y su inserción puede activar Ras y generar mutaciones en ella.

Figura 2

Genes supresores de tumores

Solo en un 20% de los tumores se ha podido documentar la existencia de modificaciones de proto-oncogenes que pueden ser condescendientes con el desarrollo de fenotipos malignos. Muchos de los genes que están involucrados en la tumorigénesis son genes que son heredados. Se expresa entonces cómo causa o agonos que permiten explicar el origen de ciertos tumores. El panorama es mucho más complicado ya que usualmente no poderoso genes que están involucrados en general son mutados los factores que intervienen en el desarrollo de células malignas.

Cambios a nivel genético pueden generar efectos estimuladores o inhibidores en la multiplicación y crecimiento celular. Ejemplos de los efectos inhibidores por parte de los oncogenes ya los hemos descrito anteriormente en donde cambios en la estructura de los proto-oncogenes son como consecuencia al proceso una proliferación no controlada de las células afectadas.

Por otra parte tenemos que los tumores también pueden ser originados al perderse la función de genes que son responsables de inhibir el crecimiento celular. Estos genes son los que están asociados con una función inhibidora en el control celular y son llamados genes supresores.

Evidencia de la existencia de este clase de genes supresores de tumores provino al observarse que al fusionar células malignas con células no malignas, el resultado no es no malignos. Al implantar estas células híbridas en animales y al examinar la formación de tumores, se encontró que los tumores no se forman. Es decir, que la función de los genes supresores es proveniente de las células no malignas. Todo esto sugiere la presencia de genes capaces de suprimir el desarrollo de tumores.

Dos de los genes supresores de tumores mas conocidos son los genes de retinoblastoma (RB1) y TP53 (mejor conocido como P53). Retinoblastoma ejemplifica el modelo clásico de genes supresores de tumores. Este gen es el responsable de la herencia de la forma familiar de los genes RB1 proveniente del padre y de la madre tienen que estar mutados para que se desarrolle el tumor. En el caso de P53 y muchos otros genes supresores de tumores, solo basta una mutación en un solo alelo para permitir el desarrollo de un fenotipo maligno.

La función de los distintos genes supresores de tumores difiere ampliamente. Tenendo como ejemplo a los genes RB1 y P53 se puede decir que los genes supresores de tumores están involucrados en: activación de muchos genes a cómo también estos genes son responsables de la inhibición de la transcripción de genes que son necesarios para la proliferación celular y genes que determinan el control de la transcripción del ADN y de la estructura del cromosoma. Recordemos que los telómeros son responsables de la estabilidad genética y también se sabe que el centro de muchos investigadores en busquedas de soluciones para combatir el cáncer.

Fases Radiaciones ionizantes (radioterapia), Radiaciones ultra violeta (Melanoma UV), Radiaciones ionizantes (radioterapia), Radiaciones ultra violeta (Melanoma UV) Muchos genes involucrados en la organización y estructura de las moléculas encargadas de transducir las señales de estímulo celular desencadenadas por estos elementos se ha relacionado con la interrupción de la proliferación celular y la muerte celular. Es decir, que la función de estos genes parece opuestos como el de proliferación celular. Se ha el caso de AKF y BRC genes actúan en el control de proliferación celular y que al ser activados pueden responder ante estímulos que inducen la muerte celular programada (Apoptosis).

Biológicos Receptores en la superficie celular, tales como receptor de la hormona del crecimiento, receptor de factor de crecimiento epidérmico, receptor de factor de crecimiento vul sus ligandos naturales, son capaces de desencadenar muerte celular programada. Muchos de estos receptores están involucrados en la activación de oncogenes como Ras, Grandaiana, Performa-Granzymes, Citoquinas, etc.) La complejidad causada de eventos desde el acoplamiento de los receptores hasta la activación de la apoptosis está siendo actualmente estudiada. Muchos de los genes que están involucrados en la apoptosis son también los genes que están involucrados en la proliferación celular y que al ser activados pueden responder ante estímulos que inducen la muerte celular programada (Figura 3).

Figura 3. Apoptosis / Proliferación

Mientras mejor se conocen las bases moleculares de las enfermedades, es muchos mas facil diseñar medios terapéuticos que permitan controlarlas. Son muchos los avances que han hecho basados en tecnologías relacionadas a la biología molecular, tanto en el mejor entendimiento de la enfermedad como en el desarrollo de terapias mas efectivas.

Sin embargo hay que considerar con frecuencia que la mayoría de estas enfermedades requieren a veces de mas de un solo gen para que se pueda dar el fenotipo maligno y que la activación de un oncogen asociado con un tipo de cáncer no necesariamente significa que esta sea la causa única de la enfermedad. Mas difícil se hace al tener en la substitución, remplazo o reparación de genes mutados involucrados en el desarrollo de tumores. Es por todo esto que las bases moleculares de la enfermedad sirven a primer en estrategias que permitan encontrar rutas alternativas de tratamiento o la potenciación de terapias ya conocidas.

Conclusión

Las muertes debidas a cáncer siguen al tercer lugar de causas de muerte en nuestro país (Venezuela), luego de las enfermedades cardiovasculares y accidentes. Esto no se debe a la falta de conocimiento de las bases moleculares involucradas a la vez de mitores de serie humanos junto al impacto económico y social que ocasiona.

Desde los años setenta y con el desarrollo de la biología molecular, se ha logrado conocer muchas de las elementos fundamentales que contribuyen a naturalezas de las transformaciones celulares que conducen al desarrollo de tumores. Es de esperar que el mayor impacto de todo lo hecho hasta la biología molecular es la Oncología. La naturaleza genética del cáncer ha sido ampliamente documentada y cambios mínimos en las estructuras de los genes que controlan el crecimiento celular, la diferenciación, localización y muerte celular son los que consecuencias con los procesos neoplásicos.

Sin embargo, la mayoría de estos conocimientos provienen de centros de investigación de países desarrollados que luego son exportados para ser aplicados a la medicina diagnóstica y terapéutica, al resto del mundo. La clara consecuencia de este esquema de generación de conocimiento y su posterior aplicación es que muchos de los beneficios que se logran en las condiciones sociales, económicas, ambientales y culturales totalmente distintas de los nuestros, aumenta sinnúmero de enfermedad. Un claro ejemplo de esta situación la tenemos en las enfermedades de origen infeccioso que son el pan de cada día en nuestro país. Los estudios epidemiológicos y moleculares que determinan la enfermedad, Finalmente dan un caso de discrepancia entre los sentidos vistes (paqiloomas) relacionados al cáncer de cuello uterino (Papiloma virus) y los conocimientos adquiridos en los centros de investigación de nuestro país, patrón epidemiológico en la población Latinoamericana. Esto los convierte en excelentes sujetos los estándares diagnósticos y de tratamiento sean basados en lo que se conoce de la población Norteamericana. Es por todo esto que es necesario que los estudios tanto clínicos como epidemiológicos y de corte molecular donde poderos diferencias significativas de manera, y puedes tratamiento desde una realidad mas apegada a las condiciones de cada población.

Es de esperar que el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad ayude en el desarrollo de resistencia al amparo terapéutico disponible hoy día para los pacientes con cáncer. Por la naturaleza misma de la mayoría de las terapias anti-neoplásicas, existe un proceso de selección de las células que sobreviven a los tratamientos. Las características de estas sienda nada resistentes a los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis), dividen como y cuanto morir. Muchas de las estrategias terapéuticas hoy día están enfocadas a tratar de contrarrestar la resistencia a múltiples terapias y hacer "revivir" a estas células resistentes que tener muy.

Nuestro conocimiento sobre la dinámica molecular en el organismo humano ha crecido dramáticamente en los últimos años y con ello mucho de la experiencia de poder controlar enfermedades que nos afectan a todos los niveles de la sociedad. Es de esperar que las herramientas necesarias para la correcta aplicación de la información generada, rápidamente se han utilizado muchas de las mismas estrategias para intervenir a nivel molecular y poder remplazar o reparar genes que están involucrados en el desarrollo de tumores. Es de esperar que muchos nos referimos a terapia molecular, no solo nos referimos al nuevo campo de la terapia genética. También nos referimos a todos los desarrollos donde la biología molecular y la tecnología de punta nos ayuden a la producción de medicamentos que sean mas específicos y de mas rápido disponibilidad para el paciente con cáncer. Desde enfoques y ligandos monoclonales hasta la producción de anticuerpos monoclonales humanizados que pueden bloquear receptores específicos.

Aun nos queda un largo trecho por recorrer en este que llamamos Medicina Molecular. En la próxima entrega hablaremos sobre:

Terapéutica Molecular

- Biotecnología
- Terapia Genética
- Terapia Inmunomolecular
- Vacunas de ADN

Enlaces de interés

- Medicina Molecular (Primera Parte): http://publico.ucv.ve/vitae/files/Dr.Garban/Medicina%20Molecular%20-%20Primera%20Parte.pdf Medicina Molecular (Segunda Parte): http://publico.ucv.ve/vitae/files/Dr.Garban/Medicina%20Molecular%20-%20Segunda%20Parte.pdf
- The Cancer Genome Anatomy Project: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgap
- The National Cancer Institute: http://www.nci.nih.gov
- Cancer Genetics Web: http://www.cancergenetics.com/genetics/index
- Life and Molecular Medicine (Level 1): Mendelian Disorders: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=omim&cmd=search&term=cancer
- Cell Cycle Society: http://www.cellcycle.org/index.htm

Bibliografía

- **Alberts, B.** (1983). Molecular biology of the cell (New York: Garland Pub.).
- **Bishop, J. M.** (1987). The molecular genetics of cancer. Science, 235(4789), 305-11 (1986). Cold-blooded, infectious and the potential for integrated therapies. In Overton, Carlson & T. Tracy, T. Blackett, J. Barek and R. Bast, eds. (Oxford, UK: Ios Medical Publishers, 1996), 1-9.
- **Cooperstown, W.** (1982). Report on the efficacy and prevention of yellow fever. In Public Health Bulletin, D. Mannberg, ed. Washington, DC, pp. 151-156.
- **Cory, S. & Adams, J. M.** (1988). Oncogenes in leukaemia and lymphoma. The Genetic revolution : scientific prospects and public perceptions (Baltimore: Johns Hopkins University Pr).
- **Duke, D., Lowe, J. L., Duke, D. K., Leon-Ponte, M., de Perez, G. E., Benigs, M. L., Ruiz, M. A. & Ramirez, J. L.** (1996). Cervical cancer in Venezuela: a review. Salud pública de México, 38(1), 1-8.
- **Garban, H. J. and Bonavida, B.** (1999). Nitric oxide sensitizes ovarian human cells to apoptosis by monoclonal antibody (2C5). Nitric Oxide, 3(1), 1-12.
- **Hesdorffer, C.** (1987). The oncogene and human tumor formation. Molecular Biology, 2nd Edition (San Diego: Academic Press).
- **Lynch, H. T. & Lynch, J. F.** (1998). Genetics and chemoprevention. Recent advances in hereditary gastrointestinal cancer. Eur J Cancer Prev, 7(5), 383-389.
- **Marquez, D. C., and Garban, H. J.** (2003). Estrogen receptors in plasma membrane and cytosolic fractions of human breast cancer cells. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, 44, 1-5.
- **Mendoza, J. S.** (1987). Aislina Ducléstes: La Gaucherie et deux poèmes (Paris: Publications de la Sorbonne). Revue des sciences humaines, 207, 103-112.
- **Mendoza, J. S.** (1988). Cancer de la mamelle et cancer du col de l'utérus: Les Antilles et la Guyane Françaises (Cahiers d'outre-mer). Cahiers d'outre-mer, 41(163), 271-280.
- **Mendoza, J. S.** (1990). Cancer du sein et cancer du col de l'utérus: Les Antilles et la Guyane Françaises (Cahiers d'outre-mer). Cahiers d'outre-mer, 43(171), 271-280.
- **Mitchell, R. J. and Thompson, C. B.** (1996). The cellular effectors of cell death in the immune system. Annu Rev Immunol 17, 781-828.
- **Nakamura, T., Sakai, R., Ohshima, M. & Ruddle, F.** (1987). Tumor suppression without differentiation or apoptosis by embryonic cells: 21 gene trans. K-1735 melanoma involves induction of p53, p21WAF1 and suprenoide dsmutases. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.
- **Schulte, P. A., and Perera, F. P.** (1993). Molecular epidemiology : principles and practices (San Diego: Academic Press).
- **Sidransky, D., and Sidi, G.** (1996). Advances in cancer detection. In Scientific American Medicine.
- **Tisch, R.** (1997). Molecular medicine : an introductory text (New York: Springer-Verlag).
- **Varmus, H.** (1988). The molecular revolution: a new generation of drugs takes aim at the very heart of cancer – the genetical genes that make cells malignant in the first place. In Time, pp. 46.
- **Zabaleta, M., Pineda, J., Briceño, J., Blanco, N., and Ferrebus, J.** (1989). HTLV-I-associated myelopathy in Venezuela [letter]. J Acquir Immune Defic Syndr 7, 1288-90.

NOTA: Toda la información que se brinda en este sitio es de uso de investigadores y/o free academicos y de educación universitaria. Se prohibe el uso de la información para fines comerciales y/o publicitarios. Se prohibe el uso de la información para fines de lucro. Se prohibe el uso de la información para fines de carácter político o contra la moral y las buenas costumbres.