

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

ONCOGENES Y CÁNCER

Lic. Maite Hernández Menéndez¹ y Lic. María de los Ángeles Ríos Hernández²

RESUMEN

En el siguiente trabajo de revisión, se exponen los aspectos más relevantes acerca de los oncogenes y el papel que éstos juegan en la aparición y desarrollo del cáncer. Para abordar esta novedosa temática, se comenzó definiendo los novedosos conceptos de protooncogen y oncogen, así como una clasificación de los productos proteicos de éstos y las funciones que desempeñan dentro de la célula, en el control de los procesos de proliferación y diferenciación. A continuación se explica de forma breve, los mecanismos mediante los cuales ocurren cada una de las alteraciones que tienen lugar en los oncogenes y las asociaciones establecidas entre éstos con las diferentes patologías. Finalmente se explica con detalles las aplicaciones del conocimiento de los oncogenes en el diseño de nuevas terapias que actúen de forma específica y dejen atrás los efectos indeseables de las terapias convencionales.

Descriptores DeCS: ONCOGENES/genetics; PROTO-ONCOGENES/genetics; NEOPLASMS/genetics; CELL TRANSFORMATION, NEOPLASTIC.

Uno de los componentes más importantes del desarrollo, es el crecimiento celular, el hombre puede llegar a tener 10^{15} células aproximadamente a partir de las sucesivas divisiones que tienen lugar en un simple huevo fertilizado.¹ Mientras es joven, la multiplicación celular predomina sobre la muerte celular, lo cual se traduce en un aumento de tamaño, en el adulto, el proceso de división celular y el de muerte celular se encuentran en equilibrio dando

lugar a un estado estacionario, donde el número de células permanece relativamente constante.

En el organismo adulto, no todas las subpoblaciones celulares se comportan de la misma manera, existen células que abandonan el ciclo celular para diferenciarse y su renovación es escasa o nula, como sucede con las neuronas, otras como las de la piel son de manera constante sustituidas pasando de un proceso de mitosis al otro.

¹ Licenciada en Bioquímica.

² Licenciada en Microbiología. Investigadora Agregada.

Un tercer grupo de células se encuentran en un estado quiescente o período G₀ del cual ellas pueden salir y volver a tomar parte del ciclo celular si fuese necesario, esto le ocurre a las células encargadas de restablecer los linajes hematopoyéticos, o las células hepáticas. Todos éstos, constituyen ejemplos concretos del riguroso control al que se encuentra sometido el crecimiento celular, el cual responde siempre a las necesidades específicas del organismo.

Si estos controles que regulan la multiplicación celular no funcionan de manera adecuada, la célula comienza a crecer y a dividirse aunque no sea necesario. Cuando la descendencia de éstas heredan la tendencia proliferar sin control, el resultado es un clon que se expande indefinidamente y se forma el tumor. Estos tumores pueden ser benignos o llegar a malignizarse si son capaces de invadir y diseminarse hasta llegar a la metástasis.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva acerca de las bases moleculares del cáncer, el papel de los oncogenes en el desarrollo de esa enfermedad, los últimos reportes acerca de las asociaciones entre los oncogenes y la aparición de diferentes patologías. También se investigó lo referente a las posibles aplicaciones prácticas que puede tener el conocimiento de los mecanismos mediante los cuales operan estos oncogenes, la enorme utilidad que tienen en el diagnóstico y en el desarrollo de nuevas terapias. Para todo lo anterior se empleó las bases de datos *medline*, *lifescience* y *cancer.net*, de los últimos 5 años.

MECANISMOS CELULARES QUE CONTROLAN LA PROLIFERACIÓN

El ácido de desoxirribunucleico (DNA) celular está sometido a la acción de dife-

rentes agentes que pueden dañarlo.³ En la actualidad ya se conocen más de 300 compuestos químicos con efectos carcinogénicos los cuales pueden reaccionar con importantes compuestos como puede ser la molécula de DNA celular. Un ejemplo lo constituye el benzo(a)pireno, el cual luego de activarse, puede interactuar con las bases nitrogenadas de ésta y modificar sus estructuras.^{2,4}

Los agentes físicos también pueden constituir un peligro para la molécula de DNA. Radiaciones no ionizantes y las radiaciones ionizantes, causan fundamentalmente roturas en sus cadenas.^{2,4}

La célula, cuenta con genes muy importantes cuyos productos proteicos vigilan la secuencia normal de acontecimientos que permiten su proliferación y diferenciación, éstos son los denominados genes supresores de tumores o anti-oncogenes. Entre los más estudiados se encuentran el p53 y el Rb. El primero, está implicado en el control del ciclo celular, ante la presencia de daños en el DNA, bloquea el proceso de división celular hasta tanto la maquinaria de reparación sea capaz de corregir los daños y la célula pueda replicarse sin errores tras desbloquearse el proceso de división. El producto del gen Rb mantiene secuestrado el factor de la transcripción E2F y por tanto, arresta el ciclo celular en la fase G₁.⁵

En el caso de que el daño no pueda ser reparado entonces la célula activa un proceso de suicidio celular programado o apoptosis que elimina la célula dañada y de esta forma evita que ésta transmita los errores genéticos a su descendencia. Cuando los productos de estos genes supresores de tumores no son funcionales o están ausentes, la célula pierde la protección que los mismos brindan normalmente, lo cual conduce a la aparición y desarrollo de tumores malignos.

Otra familia importante de genes que juegan un papel destacado en el surgimiento y crecimiento de tumores malignos está integrada por los oncogenes.

PAPEL DE LOS ONCOGENES EN EL CÁNCER

Los protooncogenes son los genes celulares que controlan los procesos de proliferación y diferenciación. La ocurrencia de mutaciones en éstos pueden resultar en variantes alteradas u oncogenes que codifican para proteínas que desencadenan señales positivas de proliferación que mantienen a la célula estimulada para pasar de una mitosis a otra.⁶

CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LOS ONCOGENES

Los productos proteicos de los protooncogenes tienen diferentes funciones dentro de la célula, ellos pueden ser facto-

res de crecimiento como es el caso del EGF, el PDGF entre otros. También pueden funcionar como receptores de membrana como es el caso del EGF-R. Además, existen receptores intracelulares que responden a las hormonas esteroideas. En ambos casos, la célula interpreta la señal y envía segundos mensajeros que pueden alterar la transcripción, ya sea permitiendo que se expresen nuevos genes o modificando los niveles de expresión de genes ya activados, para lo cual se vale de los factores de la transcripción^{3,4,7} (figura).

Estos protooncogenes pueden encontrarse en la célula en un número de copias elevado, lo cual resultará en una gran concentración de sus productos proteicos. pero también pueden presentar alteraciones en sus secuencias nucleotídicas de modo que codifiquen para proteínas alteradas. Ambos casos traen como resultado la pérdida de importantes mecanismos de control celular por lo cual aumenta el proceso de proliferación.

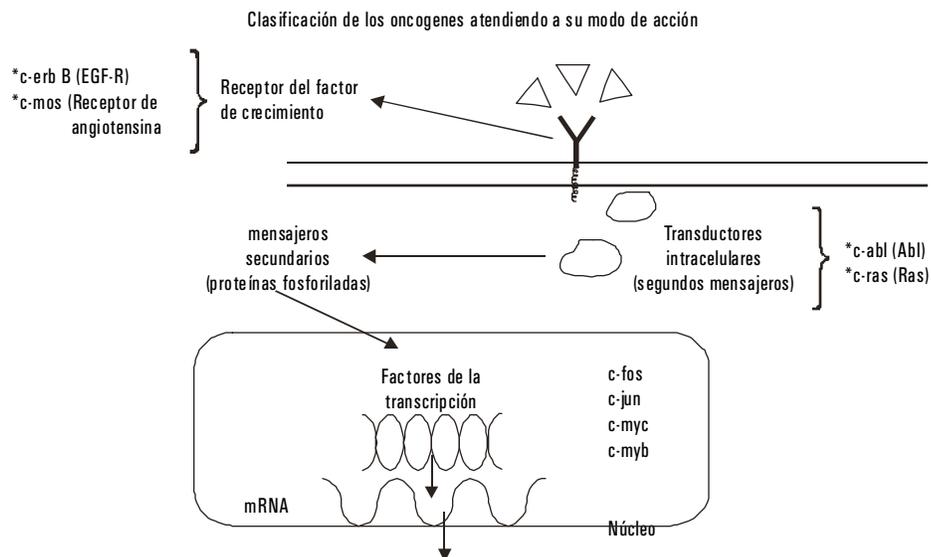


Fig.1. Clasificación de los oncogenes atendiendo al papel que desarrollan en la célula. Los productos de los oncogenes pueden actuar a nivel extracelular (factores de crecimiento), a nivel de membrana (receptores de membrana) y a nivel intracelular (receptores citosólicos, segundos mensajeros y factores nucleares).

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS PROTOONCOGENES. ASOCIACIÓN DE LOS ONCOGENES CON LOS TUMORES HUMANOS

ACTIVACIÓN DE PROTOONCOGENES POR MUTACIONES

Los protooncogenes pueden ser activados por mutaciones puntuales como es el caso del oncogen *ras*. En su estado normal codifica para una familia de proteínas de 21 kD aproximadamente, conocidas colectivamente como p21^{ras} que juegan un papel importante en el proceso de transmisión de señales en la célula, cuyo resultado pueden ser cambios en el fenotipo celular, el cual varía de división a diferenciación. También el eslabón final de la cadena pueden constituirlo ciertas proteínas del citoesqueleto que podrían influir de manera directa en la estructura de la célula. Este es el caso de *ras* (proteína monomérica que une nucleótidos de guanina). Las mutaciones que ocurren en su aminoácido número 12 afectan su actividad GTPásica y la activan constitutivamente. En este caso, *ras* permanece en su forma activa y su acción continuada sobre la proteína blanco es la responsable de la actividad oncogénica.^{6,7}

ACTIVACIÓN DE PROTOONCOGENES POR INSERCIONES, TRANSLOCACIONES Y AMPLIFICACIONES

Algunos protooncogenes son activados por eventos que cambian su expresión pero que mantienen la secuencia codificante inalterada. El mejor caracterizado es el *c-myc*, cuya expresión es elevada por varios mecanismos.

El más común es la inserción de un genoma retroviral en la vecindad del gen a lo cual se le atribuye la pérdida de su control normal y por tanto, su expresión incrementada.⁶

Otro mecanismo por el cual los oncogenes pueden ser activados es la

translocación a una nueva localización cromosomal. El *c-myc* es un oncogen que se encuentra normalmente en el cromosoma 8, cuando se transloca al *locus* Ig en las células B o al *locus* TCR en las células T, los cuales se expresan activamente, su nivel de expresión aumenta desde 2 hasta 10 veces, manteniendo a las células en un estado indiferenciado y de ahí su gran potencial oncogénico.^{1,3,5,7,8}

En muchos casos las translocaciones pueden originar un gen híbrido, como sucede en el cromosoma *filadelfia* presente en pacientes con leucemia mielógena crónica y leucemia linfoblástica aguda⁹ (tabla).

Otras de las anomalías cromosomales es la amplificación de genes. En los tumores humanos hay varios oncogenes celulares amplificados. El protooncogen *c-myc* es amplificado en la leucemia promielocítica, tanto en el tumor primario como en la línea celular derivada de éste. La amplificación de *erbB2* es un factor pronóstico en cánceres de mama y ovarios y el gen *c-erbB* es amplificado en glioblastoma y carcinoma escamoso.³ (ver anexos).

IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO DE LOS ONCOGENES PARA EL DISEÑO DE NUEVAS TERAPIAS

La aplicación de los tratamientos adecuados que combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia han permitido mejorar sobremano la calidad de vida de los pacientes de cáncer y abatir la mortalidad.

Aunque la cirugía continúa siendo la principal arma terapéutica, en nuestros días se ha logrado que sea menos radical y esto se debe en gran medida al empleo de la radioterapia, la cual, puede eliminar la masa tumoral con gran precisión y una

TABLA. Algunos ejemplos de translocaciones cromosomales y genes involucrados

Tipo	Gen afectado	Proteína de fusión Tumores hematopoyéticos	Enfermedad
t(X;11)(q13;q23)	MLL(11q23) ENL(19p13)	A-T hook + (Ser-pro)	ALL-T
t(8;21)(q22;q22)	AML1/CBF α (21q22) ETO/MTG8 (8q22)	dominio de unión al DNA + dedos de zinc	AML
t(3;21)(q26;q22)	AML 1(21q22) EVI-1(3q26)	dominio de unión al DNA + dedos de zinc	CLM
t(4;16)(q26;13)	IL-2(4q26) BCM(16p13.1)	IL-2 + dominio trans- membrana	Linfoma de células T
t(5;12)(q33;p13)	PDGF β (5Q33) tel(12P13)	kinasa + dominio de unión al DNA	CMML
t(2;5)(2p23;q35)	NPM(5q35) ALK(2p23)	amino terminal de la fosfonucleoproteína nu- clear + actividad quinasa	NHL
Tumores sólidos			
inv 10(q11.2;q21)	RET(10Q11.2) D10S170(Q21)	no caracterizado + Tirosina quinasa	Carcinoma papilar de tiroides
t(12;16)	CHOP(12q13) FUS(16p11)	Gln-Ser-Tyr + unión al DNA/ZIP	Liposarcoma
t(2;13)(q35;q14)	PAX3(2q35) FKHR(13q14)	caja apareada + + homeodominio	Rhabdomiosarcoma

potencia antes impensable. No obstante, esa forma de terapia es local y solo tiene efecto si las células malignas se encuentran localizadas dentro del campo irradiado, es ineficaz para combatir metástasis. Aquí entra a jugar su papel la quimioterapia, que es la tercera arma con que se cuenta para combatir el cáncer. Los fármacos antitumorales actúan sobre la división celular, inhibiéndola u obstaculizándola, pero estos preparados tienen como inconveniente que no actúan de forma selectiva ya que no interactúan solo con las células neoplásicas sino atacan a las sanas en división, como pueden ser los glóbulos rojos, las plaquetas, los folículos pilosos, las mucosas etcétera. Por esta razón los pacientes sometidos a la

quimioterapia pierden el pelo, sufren inmunodepresiones, inflamación de las mucosas y úlceras en la boca. Encapsular estos fármacos en liposomas y tratar de dirigirlos a las zonas afectadas ha sido otro de los intentos de eliminar los indeseables efectos tóxicos que estos presentan sobre el tejido sano. Aún así el gran caballo de batalla de los quimioterapeutas está en la capacidad que tienen las células cancerosas para hacerse invulnerables a los fármacos que interfieren en la división celular. Se ha encontrado una proteína p, codificada por el gen MDR, en la superficie de tejidos destoxificadores como es el caso del hígado y el intestino, que es capaz de bombear al exterior de la célula

cualquier sustancia tóxica antes de que pueda dañarla. En vano han sido los intentos de bloquear esta proteína en humanos.

Aunque se continúa en la búsqueda de un fármaco capaz de vencer a los tumores, los biólogos estudian con detenimiento todos los eventos moleculares que acontecen en la descontrolada célula cancerosa, con el fin de encontrar los blancos específicos hacia los cuales dirigir la terapia. Las alteraciones en los genes que controlan la proliferación y diferenciación han demostrado ser el primer eslabón del proceso de malignización, y por tanto, intentar repararlos son las nuevas expectativas del tratamiento contra el cáncer.^{10-12,23} La terapia génica vendrá a terminar con los efectos indeseables que la radio y la quimioterapia tienen sobre los teñidos sanos.¹⁴⁻¹⁷

Los principales objetivos de la transferencia de genes terapéuticos contra el cáncer son:

- Incrementar la respuesta inmune celular contra el tumor.
- Introducir un gen activador de la droga dentro del tumor.
- Normalizar el ciclo celular inhibiendo oncogenes o transfiriendo genes supresores de tumores.¹⁰

Las ribozimas son moléculas de ácido ribonucleico (RNA) catalíticas que actúan específicamente sobre los genes proliferativos de las células, como son los oncogenes *ras*, *bcr-abl*, *c-fos*, etcétera y se estima que no tardarán en jugar un papel importante en la terapia génica humana.^{13,19}

El empleo de oligodeoxinucleótidos antisentido (ASODNs) complementarios a los oncogenes inhiben la expresión de las oncoproteínas.^{24,25} En líneas celulares de

cáncer de células no pequeñas de pulmón la aplicación de ASODNs contra el oncogen *c-myc* reducen de manera considerable la expresión de dicha proteína.^{14,18} Algo semejante sucede en el cáncer de colon, donde se ha logrado reducir los niveles de mRNA y la expresión de las proteínas *c-myb*, lo cual induce un arresto en la fase G1 del ciclo celular.^{20,21}

Estudios recientes hacen hincapié en el uso simultáneo de 2 blancos, un ejemplo de ellos es el fuerte efecto sinérgico antiproliferativo obtenido cuando se tratan conjuntamente los oncogenes *bcr-abl* y *c-myc* en la leucemia filadelfia.^{9,11,22,23}

La terapia génica abre las puertas a un sin fin de posibilidades todos encaminados a corregir las anomalías genómicas responsables del fenotipo maligno.

CONCLUSIONES

Los oncogenes son versiones alteradas de genes que codifican para proteínas cuya función es controlar los procesos de proliferación y diferenciación celular.

Agentes químicos, físicos y biológicos son los responsables de las diferentes alteraciones que pueden tener lugar en estos genes y cuya consecuencia es la pérdida de las funciones de sus productos proteicos. El conocimiento de los mecanismos moleculares mediante los cuales ellos operan abre las puertas a una nueva forma de terapia. La terapia génica tiene como ventaja su gran especificidad, lo cual elimina los efectos adversos de las terapias convencionales.

ANEXO 1. *Ongogenes amplificados en tumores humanos*

Oncogen	Tumor
C-myc	Leucemias, mama, estómago, pulmón y carcinomas de colon, neuroblastomas y glioblastomas.
N-myc	Neuroblastomas, retinoblastomas y carcinoma de pulmón.
L-myc	Carcinomas de pulmón.
erb-B	Glioblastomas, carcinoma de células escamosas.
erb-B2	Mama, glándulas salivales y carcinoma de ovario.
Int-2	Mama y carcinoma de células escamosas.
hst	Mama y carcinoma de células escamosas.
PRAD-1	Mama y carcinoma de células escamosas.
abl	Leucemia crónica de la línea celular mielógena K562.
myb	Carcinoma de colon y leucemias.
ets-1	Linfoma
rash	Carcinoma de vejiga
rask	Pulmón, ovario y carcinoma de vejiga.
rasn	Línea celular de carcinoma de mama.
mdm-2	Sarcomas.

ANEXO 2. *Ejemplos de algunos oncogenes y enfermedades humanas asociadas*

Gen	Enfermedad humana	Función
Receptor tirosina quinasa		
erb-B/her	Deleteado y amplificado en carcinoma de células escamosas, glioblastoma.	EGF/TGF- α /anfirregulinaa/receptor betacelulina
erb-2/neu/her-2	Amplificado en mama, ovario y cánceres gástricos	Regulado por NDF/heregulina y factores relacionados al EGF
ret	Cáncer esporádico de tiroides, cáncer medular, familiar de tiroides, neoplasias endocrinas múltiples 2A y 2B	Receptor tirosina quinasa
receptor PDGF	Leucemia mielomonocítica crónica	TEL (parecido al factor de transcripción/gen de fusión del receptor de PDGF)
Tirocinas quinatas no receptoras		
abl	Translocación en la Leucemia mielógena crónica con bcr.	Interacción con el Rb, RNA Polimerasa, CRK, CBL.
Misceláneos de superficie celular		
TAN-1	Leucemia linfocítica aguda de células T	Se piensa que funcione en la señalización
bcl-2	Misceláneos de señalización Linfoma de células B	Apoptosis

continuación del anexo 2

	Intercambiadores de nucleótidos de guanina y proteína de unión	
bcr	Translocado con el abl en la leucemia mielomonocítica crónica	Intercambiador, proteína quinasa
H, K, N-ras	Mutaciones puntuales en muchos tumores humanos	Cascada de señalización
Proteínas nucleares y factores de transcripción		
gli ml1/hrx + ell/men	Amplificado en el glioma Leucemia mieloide aguda	Proteína en dedos de zinc Gen de fusión de la metiltransferasa de unión al DNA (MLL) con el factor de elongación ELL de la RNA Pol II.
myc	Linfoma de Burkitt	Unión al DNA, regulación de ciclinas etc.
N-myc L-myc wt-l	Amplificado en el neuroblastoma Cáncer de pulmón Tumor de Wilm	Factor de transcripción
Ciclo celular/respuestas a daños en el DNA		
bcl-2 PRAD1/BCL1	Linfoma folicular Adenoma de paratoroides, leucemia linfocítica crónica de células B	Apoptosis Ciclina D

SUMMARY

The most important aspects connected with oncogenes and the roles they play in the appearance and development of cancer are dealt with in this paper. To approach this topic, the new concepts of protooncogene and oncogene were defined, as well as a classification of the protein products and the functions they have in the cell in the control of proliferation and differentiation processes. The mechanisms by which each of the alterations that takes place in the oncogenes occur, as well as the associations established between them and different pathologies are explained here. Details are given about the application of the knowledge of oncogenes in the design of new therapies that act in a specific way and leave behind the undesirable effects of therapy.

Descriptores DeCS: ONCOGENES/genética; PROTOONCOGENES/genética; NEOPLASMAS/genética; TRANSFORMACIÓN CELULAR NEOPLASICA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baserga R. Principles of molecular cell cancer biology of cancer: the cell cycle: En: De Vita VT. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia:1993:
2. De Vita, VT. Molecular biology of cancer: Oncogenes. En: Cancer: principles and practice of Oncology. Philadelphia:1997:

3. Rennie J, Rusting R. What you need to know about cancer. *Sci Am* 1996;
4. Lewin B. *Oncogenes and cancer*. En: *Gene VI*. Oxford: University, 1997:
5. *Oncogenes and cancer*. En: *Gene VI*. Oxford: University, 1997:
6. Signal transduction. En: *Gene VI*. Oxford: University, 1997:
7. Rabbits TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994;372(10):143-9.
8. Tomasz S, et al. Treatment of Philadelphia Leukemia in Severe Combined Immunodeficient Mice By Combination of Cyclophosphamide and bcr-abl Antisense Oligodeoxynucleotides. *J Nat Cancer Inst* 1997;89(2):124-33.
9. Baserga R. Oncogenes and the strategy of growth factors. *Cell* 1994;79:927-30.
10. Kahn A. Gene therapy of cancer. *Rev Prat* 1995;45(15):1927-321.
11. Descamps V, et al. Strategies for cancer gene therapy using adenoviral vectors. *J Mol Med* 1996;74(4):183-9.
12. Kijima H, Ishida H, Ohkawa T, Kashani SM, Scanlon KJ. Therapeutic applications of ribozymes. *Pharmacol Ther* 1995;68(2):247-67.
13. Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, Kaay HD, Mountjoy CP, Pirruccello SJ. C-myc antisense oligodeoxynucleotide combination therapy of primary chronic myelogenous leukemia blast crisis in SCID mice. *Blood* 1995;88(3):1005-12.
14. Sakamaki S, Niitsu-Y. Gene therapy for cancer. *Hokkaido-Igaku-Zasshi*. 1996;71(1):15-20.
15. Sikora K. Genetic approaches to cancer therapy
16. Zhang WW. Antisense oncogene and tumor suppressor gene therapy of cancer. *J Mol Med* 1996;74(4):191-204.
17. Jae Yong Cho. Correlation between K-ras gene mutation and prognosis of patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Am Cancer Soc*. 462-467, 1997.
18. Janes AE Anlering TE. Use of anti-ras ribozyme to alter the malignant phenotype of a human bladder cancer cell line. *J Urol* 1996;159:1186-8.
19. Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer II: cyclin D and CDK. Inhibitors come of age. *Cell* 1994;79:573-82.
20. Bufalo D del et al. Effect of cisplatin and c-myc antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides combination on a human colon carcinoma cell in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 1996;74(3):387-93.
21. Hakim J. Pharmacologic control of intracellular signaling pathways: from research to therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 5106-13. 1995;
22. Alessandro R, Spoonsster J, Wersto RP, Kohn EC. Signal transduction as a therapeutic target. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;213(pt3):167-88.
23. Skorski T, Nieborowska SM, Wlodarski P, Zon G, Iozzo RV, Calabretta B. Antisense oligodeoxynucleotide combination therapy of primary chronic myelogenous leukemia blast crisis in SCID mice. *Blood* 1996;88(3):1005-12.
24. Funato T. Reversal of drug resistance in human cancer cells by anti-oncogenes. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24(4):395-400.
25. Geraghty PJ, Chang AE. Basic principles associated with gene therapy of cancer. *Surg Oncol* 1995;4(3):125-37.

Recibido: 3 de febrero de 1999. Aprobado: 9 de febrero de 1999.

Lic. Maite Hernández Menéndez. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.