

ONCOGENES

Dr. Delgadillo Villarroel Jonathan Edgar¹
 Colaboración: Ticona Velasco Andrea Daniela²

RESUMEN

El estudio patológico del origen del cáncer ha pasado en las últimas décadas a la comprensión biomolecular y genética de los factores asociados a la aparición de esta patología. La tecnología dio como resultado métodos novedosos para identificar genéticamente proteínas que están involucradas con este fenómeno patológico de tanta importancia en la medicina contemporánea. Términos acuñados por importantes investigadores como J. Michael Bishop y Harold Varmus en la comprensión de la genética del cáncer incorporaron al oncogén como concepto y como objeto de estudios que hoy en día marcan líneas de investigación enmarcadas a la prevención y terapéutica del cáncer. Es así que la relevancia clínica de la genética en la salud humana y en la comprensión de la enfermedad se hace un importante elemento mediante el cual el clínico general así como el especialista puede ser capaz de manejar terapias racional y orientadas al mejor beneficio del paciente oncológico. El objetivo de este artículo es revisar conceptos contemporáneos de patología a nivel genético y sus repercusiones epidemiológicas sobre los oncogenes.

PALABRAS CLAVE

Oncogén, protooncogen, genética, mutación, oncogénesis, carcinogénesis

ABSTRACT

Pathological study of the origin of cancer has been in recent decades to the understanding of biomolecular and genetic factors associated with the occurrence of this disease. The technology resulted to identify novel proteins that are genetically involved with this pathological phenomenon of such importance in contemporary medicine

methods. Terms coined by leading researchers such as J. Michael Bishop and Harold Varmus in understanding cancer genetics incorporated into oncogene as a concept and as an object of study today marked lines of research framed the prevention and therapy of cancer. Thus, the clinical relevance of genetics in human health and in understanding the disease an important element is made whereby the general practitioner and the specialist may be able to handle rational therapies oriented to best benefit the cancer patient. The aim of this article is to review contemporary concept of disease at the genetic level and epidemiological on oncogenes impact.

KEY WORDS

Oncogene, proto-oncogene, genetic mutation, oncogenesis, carcinogenesis

INTRODUCCION

Hablar de oncogenes en el campo de la patología es necesariamente hablar de genética, de la influencia de la carga de ADN celular en la aparición y evolución de los procesos tumorales. Es así que el oncogén debe entenderse como la biomolécula con una expresión importante que desencadena la pérdida del control de los mecanismos de proliferación y diferenciación dentro del ciclo celular lo cual deriva en una célula que no acompaña la estructura y función esperada. Complementariamente, este fenómeno no puede entenderse como un hecho aislado o fortuito que ocurre en algún sitio del organismo, sino como un producto de un conjunto de causas diversas y dinámicas asociadas a genes denominados protooncogenes que cumplen una función necesaria en la célula eucariota.¹

El diagnóstico y las alternativas terapéuticas del primer mundo enfocadas a la prevención centran los estudios diagnósticos en este tipo de análisis genético. Y se han planteado varias alternativas que permiten elevar la esperanza de vida de las personas que pueden desarrollar lesiones tumorales por la herencia, en poca proporción y por la exposición ambiental externa factor

¹Cirujano Odontólogo. UMSA.
²Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

determinante y desencadenante de este tipo de patologías según la investigación que va desde los años 70.

DEFINICION

Se entiende como oncogén a aquel segmento genético que es alterado en su estructura por agentes físicos, químicos o biológicos y cuyo resultado es la alteración estructural o funcional de la célula a la cual pertenece, desencadenando de esta manera el aumento descontrolado de su expresión genética, y cuyo resultado se expresa fenotípicamente en la proliferación descontrolada de la célula o en la variación de la diferenciación celular que le corresponde.

Los oncogenes no pertenecen naturalmente al organismo, se originan a partir de protooncogenes, que si son parte de la estructura genética de la doble hélice de ADN nuclear. Los protooncogenes cumplen funciones en el ciclo celular ya que determinan la proliferación y diferenciación por lo que su expresión genética se asocia a las etapas del ciclo, es decir: G1, S, G2 y M.^{2,3}

ETIOLOGIA

Las causas de la transformación de un protooncogen en oncogén se denominan mutación, alteración cromosómica o amplificación de la expresión, y molecularmente tienen varios caminos o formas de manifestarse. Sin embargo los factores asociados a su aparición son muy diversos y se clasifican en físicos, químicos y biológicos.

La forma de manifestación e identificación del oncogén varía de acuerdo al gen involucrado pues existen genes relacionados con la regulación del protooncogen así como que también pueden ser alterados cambiando la manera en la que se expresa el protooncogen, lo cual conlleva también a la alteración de su función. Es así que la aparición del oncogén está determinado directa e indirectamente según el gen específico que es activado.^{1,4,5}

FACTORES ETIOLOGICOS

Los factores a mencionar son:

- a) **Físicos** Los principales agentes físicos relacionados a la mutación genética son las radiaciones, sean ionizantes como los rayos X, o no ionizantes como los rayos UV, la capacidad de generar cambio en las cadenas de ADN en ambos casos es suficiente para clasificarlos entre los causantes de mutación por su capacidad de formar radicales libres o generar oxidación.
- b) **Químicos:** El grupo de compuestos relacionados a la mutación genética de origen químico ya sobrepasa los 300 tipos capaces de inducir estos efectos ello se expresa tanto a nivel de la doble hélice como a nivel cromosómico. Compuestos como: Benzopireno, imetilbenzoantraceno, PCB, Dietilestilbestrol Aminas Aromáticas, Nitrosaminas Dimetilnitrosamina, Dietilnitrosamina, Compuestos Naturales Dactinomicina, Aflatoxina B1, Alquilantes Ciclofosfamida, Cisplatino, Compuestos Inorgánicos Arsénico, Asbesto, Berilio, Cadmio, Cromo son los más importantes por su relación con algunos tipos de trabajo.¹
- c) **Biológicos** :La relación con virus que son capaces de incorporar su información genética en el ADN nuclear de las células eucarióticas está demostrada, los tipos de virus relacionados a la aparición de oncogenes son: los retrovirus y lo virus ADN. Los más importantes hallados en la aparición de tumores son VIH, VPH, HTLV, VHB, Epstein Barr.^{7,9}

ALGUNOS ONCOGENES Y SU PATOLOGIA

A describir son:

HERB/neu

Este gen codifica el receptor Tirosina quinasa encargado de recibir el factor de crecimiento epitelial, la expresión aumentada del gen se

halla en relación a la formación de tumores de glándula mamaria y mientras más alta su expresión la patología de este tipo de tumor es más agresiva. La acumulación celular deriva en expresiones importantes del gen Ras-MAPK relacionado a la proliferación celular.^{6,8,10}

Ras

Es un gen bastante común en tumores humanos existen tres tipos: H-Ras, K-Ras y N-Ras. La función de Ras es de facilitar la hidrolización de GTP, pero al alterarse alguno de sus alelos (mutación) el gen se deja en la estructura de GTP lo cual facilita el vía MAPquinasa lo cual deriva una vez más en la proliferación celular. K-Ras se halla en casi 90% de carcinomas pancreáticos.^{6,8,10}

Myc

Myc es una proteína codificada por un protooncogen específico, se relaciona a la proliferación celular por lo que un aumento en su expresión desencadena también un incremento proliferativo. En el linfoma de Burkitt la expresión de ARN-m de este gen se incrementa de manera muy importante.^{6,8,10}

Ciclina D

Es un gen involucrado en varios procesos tumorales, se lo halla en tumores de mamas, en adenomas paratiroides y en leucemia linfocítica crónica. Su papel en estos tumores varía de acuerdo a sus relaciones moleculares es decir a su función, en mamas por ejemplo la amplificación de su expresión determina el aumento de proteína E ciclina que junto a HERB/neu se relaciona a la proliferación celular. En paratiroides el aumento en su expresión se relaciona al incontrolado trabajo de supresión de calcio óseo, la diferencia en relaciona a los otros tipos de tumores está en el origen de su alteración que es la inversión cromosómica. En la leucemia se relaciona a una translocación cromosómica que coloca al gen bajo control de la cadena de mando de la transcripción de inmunoglobulinas.^{6,8,10}

Bcl-2

Este gen guarda un función importante en el control de la proliferación celular, control a la apoptosis celular, el aumento de su expresión de halla en malignizaciones linfoides, sin embargo su activación se debe a translocación cromosómica, cuando existe entre los cromosomas 14 y 18.^{6,8,10}

CANCER Y ONCOGENES

Si bien el inicio del proceso patológico de las neoplasias está relacionado íntimamente a los oncogenes activados, estos, por si solos, representan parcialmente el conjunto de agentes relacionados al desarrollo que interactúa con el organismos que conserva características protectoras hasta que la célula madre originaria y portadora de estas alteraciones sobrepasa su propia capacidad e inicia su proliferación descontrolada. Los supresores de tumores, factores de crecimiento, receptores de membrana celular el mismo ciclo celular del linaje al cual pertenece la célula, son también factores contribuyentes y complementarios al oncogén, el progreso y consolidación de la patología y los factores epigenéticos etiológicos y concomitantes participan de esta dinámica manera de alteración del equilibrio que los genes sostienen en cada una de las células del organismo.^{6,8,10}

BIBLIOGRAFIA

1. Brandan, Nora; Juaristi, Julián; Aguirre, Victoria; Romero Benítez, Margarita. Oncogenes y genes supresores de tumores. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica. 2002. URL disponible en: <http://cemat.ist.utl.pt/cancer/suggested/Pierotti,%20Sozzi,%20Croce%20-%20Oncogenes.pdf>. fecha de acceso 29 de mayo del 2014
2. Maite Hernández Menéndez, María de los Ángeles Ríos Hernández. ONCOGENES Y CÁNCER. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Oncol 1999;15(2):131-9 URL Disponible en : http://www.bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/onc09299.pdf. fecha de acceso 29 de mayo del 2014
3. Marc Baker, Samuel Díaz León, PROTONCOGENES, ONCOGENES Y

- GENES SUPRESORES DE TUMOR (Un enfoque evolutivo). UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, FACULTAD DE BIOLOGÍA. 2013. URL Disponible en: <http://www.amglez.webs.ull.es/Protooncogenes,%20Oncogenes%20y%20Genes%20supresores%20de%20Tumor.pdf>, fecha de acceso 29/05/2014
4. American Cancer Society. Oncogenes, Tumor Suppressor Genes, and Cancer. 2011. URL Disponible en <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf>. fecha de acceso 29/05/2014
5. Christiane Dosle P. La Etiología del cáncer, vigencia de cinco paradigmas sucesivos. 2003, Buenos Aires: 63: 757-760. URL Disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v63n6/v63n6a15.pdf>. fecha de acceso 29/05/2014
6. Katherine M. Hyland. Tumor Suppressor Genes and Oncogenes: Genes that Prevent and Cause Cancer (Biochemistry/Molecular Biology Lecture). URL disponible en <http://www.biochemistry.ucsf.edu/programs/pft/m3%20links/TumorSuppressLEC.pdf>. Fecha de acceso 29/05/2014
7. P Uma Devi. BASICS OF CARCINOGENESIS. Health Administrator XVII, 1: 16-24. URL Disponible en <http://www.medind.nic.in/haa/t05/i1/haat05i1p16.pdf>. Fecha de acceso 29/05/2014
8. Marco A. Pierotti, Gabriella Sozzi, Carlo M. Croce. Oncogenes. Cáncer Medicine. Cap 6: 73- 85. URL disponible en: <http://www.cemat.utl.pt/cancer/suggested/Pierotti,%20Sozzi,%20Croce%20-%20Oncogenes.pdf>. fecha de acceso 29/05/2014
9. Oncology Practice Essentials. Oncology Basics. Canadian Association of pharmacology in oncology. URL Disponible en: http://www.capho.org/sites/default/files/page-files/2011OncologyBasics_tutorial1_0.pdf fecha de acceso 29/05/2014
10. Gabriel Capellá, Alberto Villanueva, Germán Reyes, Josefina Mora, Miguel Ángel Peinado, Félix Lluís. Detección de mutaciones en oncogenes: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. Rev. Genética Molecular. 125-140. URL Disponible en http://ruc.udc.es/dspace/bitstream/2183/9463/1/CC_21_art_12.pdf. fecha de acceso 29/05/2014