

CAPÍTULO 10.

CÁNCER

10.1. INTRODUCCIÓN

En el contexto de la biología celular, el cáncer refleja la perturbación de las reglas más fundamentales del comportamiento celular y de la armonía en un organismo multicelular. Un organismo multicelular es como una sociedad cuyos miembros son las células organizadas en grupos funcionales o tejidos. Las células de un organismo multicelular están programadas para colaborar entre ellas al contrario de los organismos unicelulares que compiten para sobrevivir. El sentido biológico de la vida es proteger al individuo para que pueda dejar descendencia o sea sus genes. Las células cancerosas prosperan individualmente, de manera “egoísta” y en detrimento de sus vecinas, pero al final destruyen todo el organismo y ellas también mueren, y a veces sin que el individuo tenga descendencia.

La proliferación celular no controlada en un organismo multicelular produce un tumor que se llama benigno cuando se queda localizado en el mismo tejido, y un tumor maligno o cáncer cuando invade a los tejidos vecinos o/y produce tumores secundarios en otros órganos, denominados metástasis.

El cáncer se clasifica según el origen celular o del tejido que lo inició. Se denominan carcinomas cuando el origen son las células epiteliales, sarcomas cuando derivan de los tejidos mesenquimales (conectivos o muscular), leucemias de células hematopoyéticas, y linfomas de células del sistema inmune. Existen también cánceres del sistema nervioso como gliomas, retinoblastoma, etc. Melanoma deriva de los melanocitos de la piel o de otros órganos. Adenoma significa tumor benigno de los epitelios glandulares y adenocarcinoma tumor maligno del mismo origen. De la misma manera, condroma y condrosarcoma significa tumores de origen cartilaginoso.

En este capítulo se describen las causas, las etapas y las bases moleculares del cáncer. Se hace énfasis sobre las funciones de las proteínas oncogénicas, los mecanismos de activación de los protooncogenes en oncogenes y la función de los antioncogenes desactivados en la cancerización.

10.2. CAUSAS DEL CÁNCER

Los primeros datos sobre las causas del cáncer vinieron de estudios epidemiológicos: de una parte señalaron la existencia de factores hereditarios que se manifiestan con predominio de ciertos tipos de cáncer en algunas familias; y de otra parte, demostraron la asociación de la exposición a algunas sustancias o radiaciones del ambiente con el desarrollo de ciertos tipos de cáncer. La exposición puede ser de corto tiempo como en casos de radiaciones o de largo tiempo como la inhalación del humo de cigarrillo.

La mayoría de los cánceres son probablemente iniciados por un cambio en la secuencia del ADN celular (cambio genético). Un cambio epigenético (es un cambio en el patrón de la expresión de los genes sin que haya un cambio en la secuencia del ADN) también podría intervenir en la génesis del cáncer como ocurre en casos de teratocarcinomas, pero hay más argumentos en favor de un cambio genético. Generalmente son los cambios genéticos acumulados que inducen cáncer y no solamente uno. Existe una correlación entre las mutaciones (cambio en la secuencia del ADN) y el desarrollo de un cáncer. Las mutaciones se producen espontáneamente o son inducidas por agentes cancerígenos. Los agentes cancerígenos pueden ser de naturaleza química, física y biológica.

Los agentes **cancerígenos químicos** son muy variados y su mecanismo de acción es muy complejo, pero tienen un efecto en común, inducen mutaciones en el ADN. Estos cancerígenos son la causa del 80 % de las muertes por cáncer (Fig. 10.1). El tabaco, que puede evitarse, representa el 30%, mientras que existen otros difíciles de eliminar como los propios de los alimentos o producidos por la forma de prepararlos. Además, la vida actual nos pone en contacto con diferentes cancerígenos químicos difíciles de controlar.

La incidencia de cada tipo de cáncer varía de una raza a otra, y según el estilo de vida del individuo en la misma raza. Por ejemplo, la incidencia de muerte por cáncer en los mormones que viven en Estados Unidos es la mitad de la incidencia en la población general de ese país. Se ha demostrado que la abstención de fumar cigarrillo reduce 30% la muerte por cáncer. Entonces, se puede decir que la génesis de un cáncer depende de la constitución genética, del ambiente y del modo de vida de cada individuo.

Los agentes **cancerígenos físicos** son el calor, los rayos ultravioleta y las radiaciones ionizantes (rayos X y γ , partículas α y β y neutrones) que inducen mutaciones que incluyen generalmente rupturas de cromosomas o translocaciones.

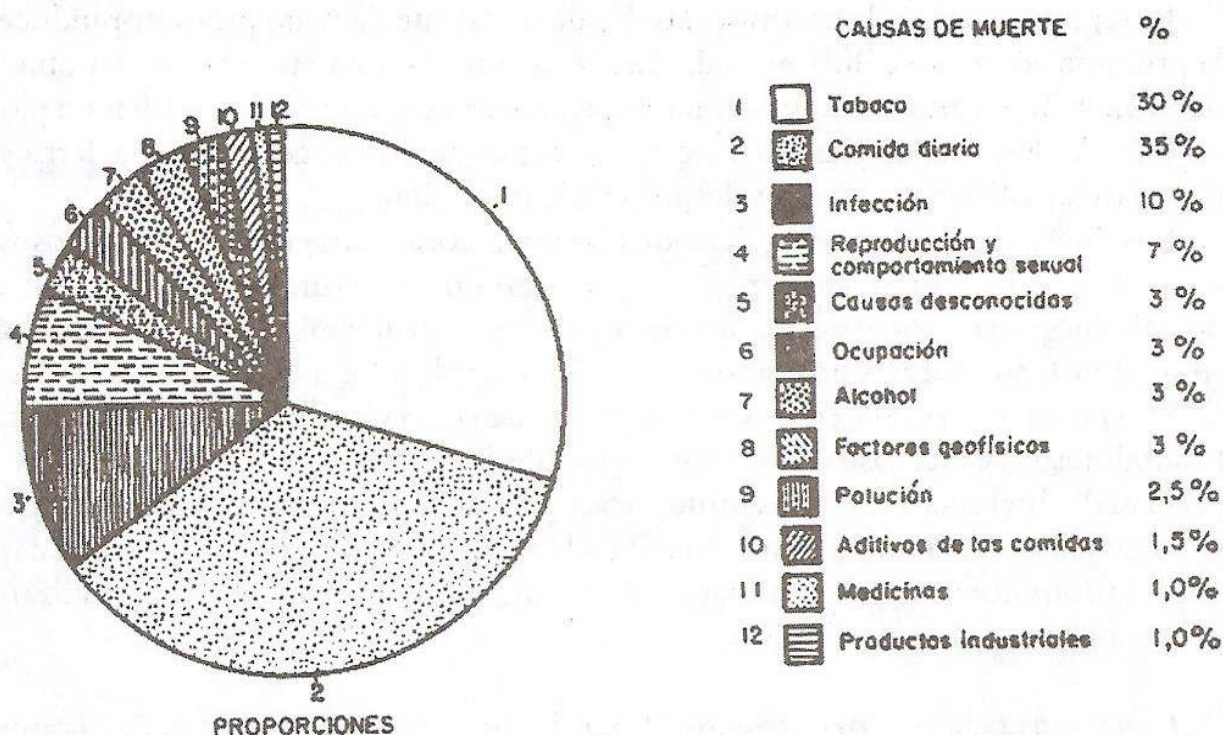


Figura 10.1. Proporción de los diferentes factores que inducen muerte por cáncer.

(Modificado de Chambers, 1985).

Los agentes **cancerígenos biológicos** son algunos tipos de virus. Por ejemplo, en el hombre existe una correlación positiva entre la infección con el virus de Epstein-Barr y el desarrollo de linfoma de Burkitt, entre la infección del virus de la hepatitis B con el desarrollo de hepatoma, y entre la infección con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV) o de SIDA y la aparición del sarcoma de Kaposi. Aunque los virus no son la causa más frecuentes del cáncer en el hombre, han adquirido una gran importancia en la comprensión de la cancerización, porque los experimentos *in vitro* de la infección de células por un virus cancerígeno permitió, por primera vez, transformar células normales en células cancerosas (Ver 10.4.1).

10.3. ETAPAS DE LA CANCERIZACIÓN

La génesis del cáncer es un proceso de múltiples etapas, las cuales son agrupadas en tres, las etapas de: iniciación, promoción y progresión.

En la etapa de **iniciación** ocurren modificaciones genóticas o del ADN (mutaciones) sin que se expresen necesariamente en alteraciones del fenotipo (aspecto morfológico y funcional). Todos los factores mutagénicos son iniciadores de tumores.

La segunda etapa es la **promoción** donde un agente llamado promotor induce la proliferación de la célula iniciada. Esta célula manifiesta entonces su fenotipo de iniciación y forma nódulos celulares precancerosos, que corresponden en patología a las lesiones displásicas. La etapa de la promoción es generalmente larga y puede desarrollarse varios años después de la iniciación.

Los diferentes promotores, llamados también cocancerígenos son numerosos y diversos. Por ejemplo, los estrógenos son promotores naturales para el desarrollo del cáncer mamario y del endometrio; los ésteres de forbol (*tetradecanoyl phorbol acetate* TPO) son fuertes promotores cuando son aplicados a las células iniciadas.

Si la promoción es reiterada y suficientemente constante durante algunos años, los nódulos precancerosos continúan su proliferación y sus células pierden la capacidad de diferenciación y sus multiplicaciones ya no son reguladas, por lo tanto se han vuelto malignas. La estimulación de la proliferación de las células iniciadas por los promotores favorece la aparición de más mutaciones que las independizan del promotor para su proliferación.

La tercera etapa es la **progresión** "donde la situación va de mal en peor", como lo definió Peyton Rous en 1910. Esta etapa se caracteriza por la invasión a los tejidos vecinos, la formación de metástasis y una heterogeneidad celular. Durante la progresión se observan más modificaciones del genoma como las translocaciones y deleciones en los cromosomas, y la amplificación de segmentos del ADN. Existe generalmente un tiempo largo entre la iniciación y la manifestación del cáncer. Por ejemplo, la manifestación de cáncer del pulmón no empieza sino después de 10 o 20 años de una vida de fumador empedernido.

El cáncer se desarrolla después de varias mutaciones independientes ocurridos al azar en una célula "normal". Se ha calculado entre 3 y 7 modificaciones independientes, cada una con poca probabilidad, requeridas para que una célula normal se vuelva cancerosa. Uno de los argumentos es el aumento de la probabilidad de desarrollar un cáncer determinado con la edad. Otro argumento proviene de los experimentos con genes mutados en ratones transgénicos que demuestran la necesidad de múltiples mutaciones para el desarrollo de un cáncer (Ver 10.4.9).

Las mutaciones espontáneas o inducidas por los cancerígenos no conllevan necesariamente a la etapa de iniciación de una célula "sana". Basándose en los resultados de experimentos en animales, se estima que aproximadamente 10^{16} divisiones celulares ocurren en el transcurso de la vida humana. La probabilidad de una mutación por gen y por división celular es estimada en 10^{-6} . Entonces, la probabilidad de mutación de un gen en el lapso de vida de un hombre es del orden de 10^{10} . Desde este punto de vista, el problema no es por qué existe el cáncer, sino ¿por qué no es más frecuente? El organismo humano está organizado de tal manera que de muchas células mutadas muy pocas se vuelven cancerosas. Se sabe que una gran mayoría de mutaciones son corregidas por las enzimas específicas de-

nominadas reparasas. Un argumento consiste en la alta frecuencia de aparición precoz del cáncer en la piel de individuos con *Xeroderma pigmentosum*. Estos individuos tienen mutaciones en 7 de los 12 genes que codifican reparasas que corrigen mutaciones inducidas por los rayos ultravioleta del sol. Existen otras enfermedades genéticas también poco frecuentes con defectos de reparación del ADN como el síndrome de cáncer colorectal hereditario sin poliposis (HNPCC), el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia. En estas enfermedades el defecto en las reparasas es heredada y predispone al desarrollo del cáncer, porque los defectos en las maquinarias que realizan la duplicación, la recombinación, y la reparación del ADN aumentan la tasa de mutaciones que favorece el desarrollo del cáncer. Las mutaciones que aumentan la tasa de mutaciones como ocurre en los síndromes mencionados son factores importantes en el desarrollo del cáncer.

Las células cancerosas de un tumor generalmente derivan de una sola célula que se vuelve anormal. En la leucemia mieloide crónica todas las células cancerosas de una misma persona tienen la misma anomalía. Efectivamente existe una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 originando cromosomas 22 anormalmente pequeños denominados cromosomas de Filadelfia. Esta translocación activa inapropiadamente un gen que induce la leucemia mieloide crónica. Otro argumento en favor del origen monoclonal del cáncer es que en todas las células de un cáncer determinado de una mujer se encuentra inactivado el mismo cromosoma X paterno o materno (Ver 8.2 y 8.5.1.1).

El ejemplo mejor conocido de las diferentes etapas de cancerización es el desarrollo del cáncer del cuello uterino. El estudio de este cáncer es facilitado por las observaciones periódicas de frotis del epitelio del cuello uterino. El desarrollo de este tumor es lento y dura muchos años antes de manifestarse como tumor maligno. El epitelio plano estratificado no queratinizado del cuello uterino se mantiene normalmente por las divisiones celulares de la capa basal y por la diferenciación celular armoniosa de las células de las otras capas. Cuando alguna célula de la capa basal sufre modificaciones del ADN y el agente promotor persiste, la célula empieza a dividirse más de lo necesario y no se diferencia normalmente, lo que lleva a un cambio en la morfología del epitelio que se denomina displasia. Más tarde se manifiestan divisiones celulares en otras capas diferentes a la basal con una proliferación no controlada formando un tumor maligno localizado en el mismo epitelio, denominado carcinoma *in situ*. Las células cancerosas superficiales del carcinoma *in situ* pueden ser observadas en los frotis del cuello uterino, permitiendo el diagnóstico y la operación del cáncer *in situ* aún antes que invada tejidos vecinos o forme metástasis. Las células de este carcinoma pasan a la etapa de la progresión cuando invaden los tejidos vecinos y forman metástasis.

Las células cancerosas no solamente pierden el control de la proliferación sino también estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos para poder crecer y sobrevivir. Se ha detectado que muchas células cancerosas secretan factores angiogénicos específicos que estimulan la formación de vasos sanguíneos.

Para invadir los tejidos vecinos y formar metástasis, las células cancerosas deben ser capaces de atravesar la membrana basal, migrar al tejido vecino y a la circulación sanguínea y/o linfática, e invadir otros tejidos donde proliferan produciendo metástasis. Las células epiteliales cancerosas pierden sus uniones con las células vecinas por la no expresión de moléculas de adhesión como la E-caderina (Ver 2.1.2.2.2). De otra parte, en muchos casos las células cancerosas producen enzimas proteolíticas como colagenasas que degradan la membrana basal facilitando su migración e invasión. La capacidad de invasión y de producir metástasis varía entre las células de un mismo tumor y entre las células de tumores diferentes. Efectivamente existen tumores más malignos que otros, por ejemplo, las células del melanoma forman metástasis rápidamente, mientras que los del carcinoma de próstata crece muy lentamente y muchas veces la persona muere de otra enfermedad y no a causa de este cáncer.

La **vigilancia inmunológica** es otro aspecto complejo contra el desarrollo y la progresión del cáncer. En este trabajo no se describe la complejidad de este tema pero existen suficientes argumentos en favor de que el sistema inmune destruye a muchas células que se vuelven cancerosas antes que puedan proliferar. En otros casos el sistema inmune sigue destruyendo muchas células cancerosas sin alcanzar la destrucción de todas. En casos excepcionales, la defensa inmunológica podría intervenir en remisiones o curaciones "milagrosas" descritas, cuando el oncólogo ha anunciado que el cáncer ya no tiene cura.

Existe una competición y selección natural entre las células cancerosas ante la vigilancia inmunológica para sobrevivir, proliferar y eventualmente producir metástasis. Únicamente las células cancerosas que escapan al control inmunológico podrían sobrevivir y participar en la progresión de un cáncer. Las células cancerosas tendrían varios mecanismos de escape al control inmunológico como no presentar en su superficie ninguna proteína antigénica, o en algunos casos hasta frenar la respuesta inmune normal por secreción de factores específicos como el TGF- β . El desarrollo de una gran heterogeneidad genotípica y fenotípica en las células cancerosas sería también un factor que facilitaría la producción y selección de células para escapar al control inmunológico y para migrar, invadir y colonizar los territorios reservados a otros tipos celulares. Este desarrollo continuo de heterogeneidad puede ser también un factor en las curaciones inexplicables o consideradas milagrosas por algunos.

La **heterogeneidad** en las células cancerosas se manifiesta desde muy temprano durante el desarrollo del cáncer, pero aumenta aún más durante la etapa de progresión. Las células cancerosas muestran una variabilidad anormal en sus diferenciaciones, en sus tamaños (anisocitosis), forma y tamaño de sus núcleos (anisocariosis) y en el número y estructura de sus cromosomas en forma de poliploidías o aneuploidías. Las células cancerosas tienen generalmente una extraordinaria inestabilidad en sus cariotipos durante la etapa de progresión. Se observan más daños del genoma que reflejan defectos en las maquinarias de la duplicación, la reparación, la recombinación o la segregación de los cromosomas. La inestabilidad de los cromosomas que incluye las translocaciones, deleciones y amplificaciones de algunas secuencias específicas juegan un papel importante en la acumulación de mutaciones que favorecen el desarrollo y la progresión del cáncer. Se describe un ejemplo de mutaciones sucesivas de genes diferentes durante la etapa de progresión en la sección 10.4.9.

El aumento de las mutaciones en las células cancerosas interviene también en la adquisición de resistencias contra los efectos de las drogas anticancerosas. Esas drogas utilizadas repetitivamente matan las células que se dividen, entre otras la mayoría de las células cancerosas. Generalmente alguna pequeña proporción de las células cancerosas son resistentes a la droga utilizada y continúan proliferando. Por la razón anterior se utilizan generalmente una combinación de drogas con mecanismos de acciones diferentes esperando destruir la totalidad de las células cancerosas, y a veces se logra.

Para empeorar el asunto, a menudo las células que fueron expuestas a una droga desarrollan una resistencia no solamente contra esta droga, pero también contra otras drogas a las cuales antes no habían sido expuestas. Este fenómeno de resistencia a varias drogas al mismo tiempo (*multidrug resistance*) está frecuentemente correlacionado con un cambio curioso en el cariotipo: las células parecen contener pares adicionales de cromosomas miniaturas, llamados cromosomas miniaturas dobles (*double minute*), o tienen una región coloreada homogéneamente intercalada en el patrón normal de bandeo de uno de sus cromosomas habituales. Estas dos anomalías corresponden a la amplificación masiva de numerosas copias de un pequeño segmento del genoma. El ADN amplificado a menudo contiene un gen específico conocido como el gen de resistencia a varias drogas (*mdr1*) que codifica una proteína denominada proteína de resistencia a varias drogas (MDR). La amplificación de este gen induce la síntesis exagerada de su proteína. La MDR es un transportador ATPásico de la membrana plasmática. Se piensa que esta proteína impide la acumulación intracelular de algunas clases de drogas lipofílicas expulsándolas fuera de la célula. La amplificación de otros tipos de genes puede también dar una ventaja selectiva a la célula cancerosa, como la amplificación del protooncogen *myc* que estimula la proliferación celular.

10.4. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

En 1911, Peyton Rous hizo un descubrimiento fundamental: mostró que el filtrado de macerados celulares de tumores del sarcoma de pollo podía inducir nuevos sarcomas en pollos sanos. Este hecho fue ignorado durante varias décadas, pero a partir de los años cincuenta se demostró que el virus del sarcoma de Rous es el causante de esta inducción del sarcoma en pollos sanos. Gracias al estudio *in vitro* de la transformación celular se descubrieron muchos otros virus capaces de inducir cáncer. El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante combinado con los estudios de la transformación celular *in vitro* permitieron determinar no solamente cuáles son los virus que inducen el cáncer, sino también las secuencias específicas del genoma viral responsables de la cancerización. A estas secuencias específicas encontradas en los virus responsables de la transformación celular *in vitro* se denominaron **oncogenes** (del griego onkos: tumor) o genes del cáncer.

10.4.1. Transformación celular *in vitro*

Los modelos de experimentación *in vitro* permiten observar directamente las células y controlar las condiciones de medio y soporte de cultivo, mientras que los estudios realizados *in vivo*, es decir en un organismo, no permiten estudiar los efectos de los múltiples factores del organismo.

El desarrollo de los cultivos celulares donde se pueden introducir los retrovirus oncogénicos permitieron la transformación de células *in vitro*, las cuales mimetizan las modificaciones observadas en las células cancerosas cultivadas. Además, las células transformadas son capaces de inducir cáncer cuando se inyectan en animales susceptibles. La transformación celular *in vitro* es un modelo que permite inducir una célula normal en una "cancerosa" o sea una célula transformada. Además, las observaciones y los estudios *in vitro* facilitaron también la determinación de muchas características de las células cuando se transforman y de las células cancerosas (Tabla 10.1).

Tabla 10.1. Características de las células transformadas o de células cancerosas.

1. Modificaciones de la membrana plasmática

- Disminución de glicolípidos, principalmente gangliósidos
- Aumento el transporte de metabolitos
- Presentan a veces antígenos diferentes
- Aumento en la degradación de fosfolípidos
- Formación excesiva de repliegues
- Aumento de la movilidad de las proteínas

2. Modificaciones de adhesión celular y del citoesqueleto

- Modificación o disminución de los receptores de la matriz extracelular
- Desorganización de los filamentos de actina
- Pérdida de la interacción entre microtúbulos y filamentos intermedios
- Secretan menos fibronectina
- No se adhieren al soporte de cultivo y se vuelven redondas
- Secretan enzimas que degradan la matriz extracelular como colagenasas, activador de plasminógeno, heparán sulfatasa

3. Modificaciones del crecimiento

- Pierden la inhibición de contacto, crecen en múltiples capas, en grupos o nódulos
- No necesitan suero, ni factores de crecimiento para proliferar
- Pueden proliferar en suspensión
- Pueden proliferar indefinidamente, son inmortales

4. Modificaciones metabólicas

- Aumento de la glicólisis.

Los virus son empleados en la transformación celular *in vitro* y la formación de tumores *in vivo*. Estos estudios han permitido una mejor comprensión no sólo de la cancerización, sino también de la biología normal de la célula. Actualmente, se conoce toda una serie de virus responsables de la inducción del cáncer en diferentes especies animales y también en el hombre. Se piensa que los virus intervienen en el desarrollo del 15% de cánceres humanos en todo el mundo, la mayoría de ellos son virus de ADN (papova, papiloma, heptadna, hepatitis B, herpes y Epstein-Barr) y pocos son retrovirus (virus HIV-1 y virus de la leucemia de células T HTLV-1). Aunque no se conozca con precisión la causalidad entre los virus y el cáncer en el ser humano, se constata una asociación entre ellos. Por ejemplo, en Colombia, los virus del papiloma humano VPH16 y VPH18 se encuentran en el 66% de casos de cáncer del cuello uterino.

10.4.2. Descubrimiento de la primera proteína oncogénica

El virus del sarcoma de Rous tiene genoma de ARN. Los virus de ARN contienen una enzima especial, la transcriptasa inversa, que copia el ARN viral en ADN complementario y bicatenario dentro de una célula huésped (Ver 8.6). Es por ésto que son llamados **retrovirus**. Después, la misma enzima incorpora este ADN complementario viral en el genoma de la célula huésped. El ADN incorporado puede o bien transcribirse en ARN virales y traducirse en proteínas virales para que se formen numerosos virus (Fig. 5.24) o bien este ADN viral se queda incorporado en el genoma celular sin reproducirse.

En 1970 fueron identificadas las mutaciones condicionales termosensibles del sarcoma de pollo de Rous que afectan la capacidad de este retrovirus de transformar las células en cultivo. Por eso, pensaron que una o más proteínas codificadas por el genoma viral deben ser las responsables de la transformación celular. Se identificó la proteína codificada por el oncogen del virus del sarcoma de Rous que se llamó pp60v-*src*, que significa fosfoproteína (pp) de 60 kilodaltons, v por origen viral y *src* por sarcoma de Rous. En 1975 Michael Bishop descubrió que este gen no es verdaderamente viral, sino una copia casi perfecta de un gen presente en todas las células de pollo, que se llamó **protooncogen** o gen normal *src*.

Las investigaciones llevaron a demostrar que la alteración genética que produce cáncer ocurre en las protooncogenes. Los oncogenes fueron detectados en muchas células cancerosas humanas, y en la mayoría de los casos esos oncogenes resultaron ser un alelo mutado de los mismos protooncogenes que habían sido identificados anteriormente. Por ejemplo, alrededor del 25% de cánceres humanos tienen un miembro mutado de la familia de los protooncogenes *ras*, que primero habían sido descubiertos como oncogenes transportados por el retrovirus que causan sarcomas en ratas.

Más tarde se encontró que las células de todos los vertebrados tienen un gen muy similar pero no idéntico al gen *src* del virus. Se denominó *c-src* a este gen celular que corresponde al viral o *v-src*, pero el oncogen viral no tiene las secuencias intrónicas del protooncogen. Se constató que las células cancerosas pueden tener activo su propio *src* sin que sea de origen viral, para diferenciarlos se escriben *c-src* para el oncogen celular y *v-src* el de origen viral y protooncogen *src* al gen normal. Se piensa que el protooncogen *src* fue incorporado de manera accidental en el genoma del retrovirus a partir de una célula pero que sufrió una mutación en este proceso. El resultado de la función del gen mutado fue la inducción del cáncer en los pollos. Un gran número de otros oncogenes fueron identificados en otros retrovirus y analizados de manera similar; cada uno ha llevado al descubrimiento del protooncogen correspondiente que está presente en cada célula normal.

La transformación de las células fue también realizada introduciendo oncogenes de células cancerosas. Los retrovirus fueron empleados en este proceso como vectores de los oncogenes celulares para transformar las células y desde los años setenta varios oncogenes han sido identificados de esta manera.

Luego de aislar la pp60v-*src* se constató que era una proteína quinasa (PK) unida al interior de la membrana plasmática. Este descubrimiento fue fundamental, pues como ya se había dicho, la fosforilación de las proteínas juega un papel

regulador importante en el funcionamiento de las proteínas y también en la proliferación celular (Fig. 3.15 y 9.12). Poco tiempo después, se descubrió, que la pp60v-*src* fosforila la tirosina, pero no la serina ni la treonina como otras PK conocidas hasta ese momento. Posteriormente, se constató que las células normales contienen también proteínas quinasas tirosina específicas (PKT) (Ver 3.3.2.3), pero la concentración de fosfotirosinas es diez veces superior en las células transformadas por los virus con actividad de PKT que en las células normales.

Las investigaciones se orientaron entonces a buscar proteínas fosforiladas sobre sus tirosinas que pudiesen explicar la transformación celular. Se constató que la vinculina de las placas de adhesión al soporte de cultivo es fosforilada sobre sus tirosinas veinte veces más en las células transformadas por el *src* que en las células normales (Fig. 7.21). La fosforilación incrementada de la vinculina y de las integrinas de las células transformadas conlleva a la desorganización de los filamentos de actina como ocurre en las células cancerosas. La desorganización de los filamentos de actina impide la adhesión de las células, a través de la vinculina y de las integrinas, a la matriz extracelular. Además, las células transformadas secretan menos fibronectina y generalmente hay una buena correlación entre la disminución de secreción de esta molécula por las células transformadas y su capacidad de inducir un tumor, de invadir los tejidos y de hacer metástasis cuando son inyectadas en animales susceptibles. Las células cancerosas de origen epitelial tienen menos adhesión con las células vecinas, porque tienen menos expresión de las E-caderinas. Los cambios fenotípicos en las células transformadas y cancerosas en cultivo podrían explicar la capacidad de movilización de las células cancerosas *in vivo* para formar metástasis.

Progresivamente se han descubierto más de treinta oncogenes retrovirales que inducen tumores en varias especies animales. También se descubrió que la gran mayoría de estos oncogenes tienen genes normales homólogos en el genoma de las especies animales y en el hombre. Posteriormente se mostró que no todas las proteínas oncogénicas tienen una actividad PKT específica, como se esperaba con los descubrimientos de la primera proteína oncogénica *src*. En efecto, como se muestra en la Tabla 10.1, los oncogenes codifican proteínas también con otras actividades.

Tabla 10.1. Localización y función de las proteínas oncogénicas

Oncoproteína	Localización	Función
1 : Proteínas quinasas		
<i>src, yes, fgr, frk, yrk</i>	Mp y citosol	PKT
<i>fyn, lck, lyn, hck, blk</i>	Mp y citosol	PKT
<i>fps</i>	Mp y citosol	PKT
<i>ros, fes,</i>	Mp	PKT
<i>abl</i>	Mp y núcleo	PKT
<i>ros</i>	Citosol	PKT
<i>dbl</i>	Citosol	PKser
<i>mos, mil (mht), raf-1</i>	Citosol	PKtre
<i>A raf-1, A raf-2</i>	Citosol	PKser/tre
<i>pim</i>	?	Homóloga a una PK
<i>trk</i>	Mp	PK
<i>tck</i>	?	PK
<i>erb B1</i>	Mp	RTK del EGF
<i>erb B2 (neu)</i>	Mp	Similar al <i>erb B1</i>
<i>fms</i>	Mp	RTK similar al RTK del MSC1
<i>kit</i>	Mp	RTK
<i>mas</i>	Mp	¿PK?
2 : Proteínas G		
<i>Ha-ras 1(bas), Ki-ras 1</i>	Mp, citosol	Proteína G monomérica
<i>N-ras</i>	?	Proteína G monomérica
<i>R-ras</i>	?	¿Proteína G?
<i>ral</i>	Mp	¿Proteína G?
<i>rho, rac, rab</i>	Mp, Citosol	Proteínas G monoméricas
3 : Factores de crecimiento		
<i>sis</i>	Secretada	Agonista del PDGF
<i>hrs, int-2</i>	?	Similar al FGF
<i>K53</i>	?	Homólogo al FGF
4 : Proteínas nucleares		
<i>jun</i>	Núcleo	Factor de transcripción
<i>fos</i>	Núcleo	Factor de transcripción
<i>jun/fos</i>	Núcleo	Proteína reguladora de genes (AP1)
<i>rel</i>	Núcleo	Proteína reguladora de genes similar al NFkB
<i>myc</i>	Núcleo	Factor de transcripción
<i>N-myc</i>	Núcleo	Similar al <i>myc</i>
<i>elk-1</i>	Núcleo	Factor de transcripción
<i>myb</i>	Núcleo	?
<i>fski</i>	Núcleo	?
<i>erb A</i>	Citosol	Receptor de hormonas tiroideas
5 : Desconocidas la localización y la función		
<i>bcl1, bcl2, bcr, ets, fim 1, fim2, int1, L-myc, mel, pks, pro1, pro2, pvt, raf-2, ret, tcl.</i>		

Mp: membrana plasmática; RTK: receptor con actividad de proteína quinasa tirosina específica; PKT: proteína quinasa tirosina específica; PKser/tre: Proteína quinasa serina-treonina específica;

PKser : proteína quinasa serina específica; PK : proteína quinasa; EGF: factor de crecimiento epidérmico; MSC1: factor de estimulación de colonia de macrófagos; GTP: guanosín trifosfato; PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas; FGF : Factor de crecimiento de fibroblastos; NFkB: factor de transcripción que inhibe la apoptosis; ARNm : ARN mensajero.

10.4.3. Oncoproteínas con actividad de proteína quinasa

La mayoría de las proteínas oncogénicas tienen una actividad de PKT (Tabla 10.1). Dentro de esta familia hay al menos dos oncogenes que codifican para receptores de factores de crecimiento conocidos con actividad de proteína quinasa tirosina específica (RTK). El *v-erb-B* codifica un receptor truncado del factor de crecimiento epidérmico (EGF), es decir sin la porción extracelular normal, pero conservando la actividad de proteína quinasa tirosina específica de su dominio citosólico. Se supone, entonces, que la proteína de este oncogen actúa como un receptor del EGF activado de una manera no controlada, sin unirse a su mediador. El oncogen *v-fms* codifica una proteína transmembranosa que es muy similar al receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (R-MSK1).

10.4.4. Oncoproteínas con actividad de proteínas G

Normalmente, las proteínas G monoméricas de la familia de las proteínas *ras* se activan al unirse al GTP y se inactivan por su acción GTPásica. Las proteínas *ras* juegan un papel esencial en el control de la transducción de señales del medio extracelular (Ver 3.3.2.3.2): activan otras proteínas quinasas y quinasas de lípidos; intercambian nucleótidos de guanina (GNRF) para activar proteínas G triméricas (Fig. 3.11). Otra de sus funciones es su intervención en la transducción de señales de factores mitogénicos que llevan a la estimulación de la proliferación celular (Fig. 9.12).

Las proteínas *ras*, que existen normalmente en las células, se vuelven oncogénicas por una mutación puntual, sin intervención de virus. Los genes *ras* con una mutación puntual se encuentran en muchos tipos de cáncer humano. Las proteínas *ras* normales se encuentran en el citosol y en la membrana celular, mientras que las proteínas *ras* mutadas se encuentran únicamente en el citosol. Este grupo de oncogenes *ras* es muy interesante, porque sus proteínas se diferencian de las proteínas normales solamente por uno y a veces por dos aminoácidos.

Una vez conocidas estas propiedades queda por resolver la siguiente pregunta: ¿podría el cambio de un sólo aminoácido en una proteína normal inducir la transformación celular? En este caso ¿cómo lo haría? Este problema ha causado gran polémica entre los investigadores y aunque todavía no hay una respuesta definitiva, se ha avanzado en la comprensión de ciertos mecanismos moleculares.

La mutación puntual hace que la molécula *ras* tenga un aminoácido diferente específicamente en el sitio catalítico GTPásico (Fig. 10.2). En efecto, la disminu-

ción o desaparición de la actividad GTPásica de las proteínas oncogénicas *ras* las mantiene activas más tiempo y estimula de manera prolongada, por ejemplo, a las proteínas G triméricas, la adenilato ciclasa u otras moléculas. Aunque haya evidencias de que las proteínas oncogénicas *ras* inducen indirectamente la síntesis del ADN, hay otros datos que demuestran que si se activan sólo los oncogenes *ras* no inducen un cáncer. Por ejemplo, los oncogenes *ras* inducen la transformación de la línea celular establecida de fibroblastos (3T3), o de los fibroblastos embrionarios, pero no inducen la transformación en muchos tipos de células normales.

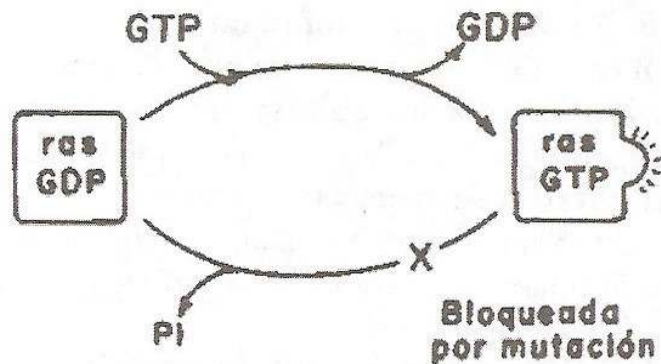


Figura 10.2. Hipótesis de la inactivación de la actividad GTPásica de la proteína oncogénica *ras*.

La disminución o la pérdida de la función GTPásica de la proteína oncogénica *ras*, deja unida la proteína *ras* al GTP más tiempo, y por lo tanto, se quedaría activada de manera prolongada, induciendo modificaciones del control normal de la célula.

GTP: Guanosín trifosfato; GDP: guanosín bisfosfato; Pi: fosfato inorgánico.

La no transformación de las células normales por la *ras* mutada podría explicarse por la presencia de las proteínas GAP (proteína que activa la acción GTPásica de las proteínas G). Se piensa que las GAP de las células normales transfectadas con el gen *ras* mutado podrían unirse a las proteínas *ras* mutadas e inhibir su efecto oncogénico. De otra parte, las mutaciones en *c-ras* se encontraron en los papilomas benignos como también en los carcinomas inducidos por agentes cancerígenos químicos. Todo esto hace pensar en la necesidad de un evento adicional para que la célula que contiene el oncogen *ras* se vuelva una célula cancerosa. Efectivamente, existen evidencias de que dos o más oncogenes cooperan para inducir un cáncer. Ya se había mencionado que sólo un oncogen *ras* activado no induce la transformación de células en cultivo; pero si se introduce en estas células un segundo oncogen como *myc*, *myb*, o el virus SV40, el gen A1E de los adenovirus, o la proteína del antígeno T grande del virus SV40 de los poliomas, se manifiesta una transformación celular. Además, sólo algunas células se vuelven totalmente cancerosas después de la transfección de dos oncogenes *myc* y *ras*, lo que indica la necesidad de otro(s) evento(s) adicional(es). Por ésto, se acepta actualmente, que el desarrollo de un cáncer necesita múltiples mutaciones.

10.4.5. Oncoproteínas que actúan como factores de crecimiento

El tercer mecanismo molecular que interviene en la cancerización es la secreción de factores de crecimiento que autoestimulan a las células que lo secretan o sea una estimulación autocrina. Por ejemplo, la proteína codificada por el oncogen *sis* del virus del sarcoma de mico es secretada y es casi idéntica al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Se sabe que este oncogen viral *v-sis* no puede transformar las células epiteliales, porque no poseen receptores de PDGF. Por otro lado, las moléculas similares al PDGF son secretadas por ciertos cánceres humanos y por muchas células transformadas por diferentes retrovirus, manteniendo su carácter transformado por estimulación autocrina.

El factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- α) y la bombesina son secretados también por otros tipos de cáncer o células transformadas, que tienen receptores para estos factores. Finalmente, por medio de la utilización de anticuerpos dirigidos contra estos dos factores, que bloquean la unión a sus receptores, se comprobó que estas células se estimulan de manera autocrina para su proliferación.

Otros ejemplos de la estimulación autocrina de las células cancerosas han sido reportados más recientemente en las leucemias por el factor de estimulación de la formación de colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y en los fibroblastos transformados por el factor de estimulación de formación de colonia de macrófagos (MSC-1).

10.4.6. Oncoproteínas que actúan como factores de transcripción

Los oncogenes que codifican proteínas localizadas en el núcleo son otra familia de oncogenes. Los protooncogenes como *myc*, *jun* y *fos* codifican proteínas que son factores de transcripción. Estos son transcritos normalmente en las células en división y su expresión es rápidamente estimulada cuando las células quiescentes (en fase G0) son expuestas al PDGF. Entonces, estos tres protooncogenes y el protooncogen *sis* que codifica el PDGF se encuentran en la vía de control de la proliferación. Las proteínas *myc*, *jun* y *fos* tienen una vida media muy corta, del orden de veinte minutos, y tienen funciones de regulación en la expresión de genes incluyendo la estimulación de la transcripción de proteínas como las ciclinas y las Cdk que estimulan la división celular (Fig. 9.12). Además, los factores de transcripción *jun* y *fos* se unen formando la proteína reguladora de genes AP1 que afecta la expresión de otros genes.

El oncogen *rel* codifica una proteína reguladora de genes similar al factor de transcripción que inhibe la apoptosis (NF κ B). Se conoce que el NF κ B activado bloquea el efecto de los mediadores de la apoptosis. Moléculas similares a las

NFKB en las células cancerosas como la proteína *bcl-2* facilitarían la supervivencia de estas células en el organismo (Ver 3.3.2.4). Además, la sobreexpresión del gen *bcl-2* interviene en la cancerización de algunos tipos de células.

Los receptores de las hormonas tiroides y esteroides están en el citosol y migran al núcleo cuando se unen a estas hormonas, y los complejos hormona receptor funcionan como proteínas reguladoras de genes. El oncogen *erb-A* codifica una proteína similar a los receptores de las hormonas tiroides, pero no se conoce aún su función en la transformación celular. También existe cierto grado de homología entre la proteína *erb-A* con los receptores de los glucocorticoides y del estrógeno. La activación inapropiada de estos protooncogenes interviene en el proceso de la cancerización.

En el quinto grupo de oncoproteínas no se conocen todavía la localización ni la función, pero una forma mutada del protooncogen *ret* en el ser humano confiere una predisposición hereditaria a desarrollar tumores en las glándulas tiroideas y suprarrenales, y se desarrolla el síndrome conocido como neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A.

10.4.7. Mecanismos de activación de un protooncogen en oncogen

Hasta ahora se han descubierto alrededor de 60 protooncogenes, y cada uno de ellos puede convertirse en un oncogen que juega un papel dominante en el desarrollo del cáncer. La mayoría de esos genes han sido encontrados reiteradamente, en sus formas variables de mutación y en muchos tipos de cáncer, sugiriendo que la mayoría de los protooncogenes de los mamíferos ya han sido identificados.

Un protooncogen puede volverse oncogénico por varios mecanismos que se describen a continuación:

1. La mayoría de los retrovirus oncogénicos activan los protooncogenes celulares tomándolos, modificándolos, e incorporándolos cerca de su secuencia fuertemente promotora (*enhancer*). La secuencia del gen tomado codifica para una proteína con actividad anormal. Los virus, al incorporar su genoma en la célula huésped, inducen una producción en circunstancias inapropiadas o una superproducción de proteínas oncogénicas virales ligeramente diferentes a las proteínas celulares normales.
2. La alteración genética resultante de la introducción del virus en el genoma celular se denomina mutación por inserción. Hay dos posibilidades de mutaciones por inserción, uno a nivel de la transcripción del protooncogen, y otro a nivel de las secuencias consenso reguladoras del protooncogen. En el primer caso, el genoma viral con o sin oncogen se inserta cerca o dentro de un protooncogen y el fuerte promotor viral altera la expresión del protooncogen,

ya sea activándolo o induciendo una super producción de la proteína. Los protooncogenes *Wnt-1* (*int-1*), *fgf-3* (*int-2*), *Notch-1* (*int-3*), y *lck* son transformados en oncogenes por este proceso. En el segundo caso, los virus con o sin oncogen, insertan su genoma cerca de una secuencia consenso activadora de un protooncogen celular activándolo o aumentando su expresión. Este mecanismo de activación de un protooncogen es poco frecuente pero comprobado en la activación del protooncogen *myc* por el virus de la leucemia aviar y de los protooncogenes *int-1* e *int-2* por el virus del tumor mamario de los ratones.

3. Los protooncogenes *ras* son activados por una sola mutación puntual en muchos cánceres humanos, sin intervención de virus. Estas mutaciones no afectan el nivel de expresión de estos genes, sino la estructura y la función de las proteínas codificadas. Las proteínas *ras* mutadas persisten de manera anormal en su estado activado, transmitiendo una señal intracelular para la proliferación celular.
4. La amplificación de protooncogenes se encuentra en varios cánceres humanos. Por ejemplo, el gen *N-myc* es amplificado 5 a 1.000 veces en los neuroblastomas, en los retinoblastomas o en los carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otro ejemplo es la amplificación del protooncogen *abl* en algunas leucemias mieloides crónicas del hombre. En estos casos, hay argumentos que indican que la amplificación de los protooncogenes es la causa del aumento de su transcripción y de su producto (proteína) que induce la cancerización. El aumento de las proteínas protooncogénicas sin la amplificación del protooncogen es otro mecanismo de activación, como ocurre en algunas leucemias con la proteína *myc*. No se conoce aún la causa de la sobreexpresión de proteínas oncogénicas.
5. Las translocaciones cromosómicas son observadas en algunos linfomas, en muchos mielomas y en las leucemias mieloides crónicas. Por ejemplo, en algunos linfomas de Burkitt, el protooncogen *c-myc* del cromosoma 8 es translocado al cromosoma 14 cerca del promotor de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. La translocación de los promotores de los genes de las inmunoglobulinas localizadas sobre los cromosomas 2 o 22 hacia el protooncogen *c-myc* del cromosoma 8 producen también la activación del protooncogen *c-myc* de manera inapropiada y en consecuencia la proteína es producida en exceso. En la leucemia mieloides crónica, la translocación cromosómica entre cromosoma 9 y 22 produce el cromosoma de Filadelfia. El gen *bcr* del cromosoma 22 translocado al gen *abl* del cromosoma 9 crea un gen y una proteína mosaico cuyo dominio quinasa de la proteína *abl* se vuelve supuestamente hiperactiva estimulando la proliferación celular.
6. La mutación por delección o pérdida de una secuencia del ADN del protooncogen puede convertirlo en un oncogen. El protooncogen *erb-B* codifica el receptor del EGF que es un RTK. La delección de las secuencias del ADN que codifica para el dominio extracelular origina un receptor truncado

sin la región extracelular que se une al EGF. En este caso se supone que el dominio intracelular con actividad de proteína quinasa tirosina específica se activa inapropiadamente, sin unirse al EFG.

En una célula normal hay genes celulares normales, los protooncogenes que tienen un potencial de volverse genes del cáncer u oncogenes. Entonces, ¿por qué tenemos protooncogenes que son potencialmente muy peligrosos?

Los protooncogenes intervienen normalmente en muchos procesos celulares (Figs. 3.11, 3.12, 3.15 y 9.12). Ellos codifican proteínas como hormonas, factores de crecimiento, receptores transmembranosos, proteínas G, proteínas quinasas, proteínas reguladores de genes (Fig. 10.3). Todas estas moléculas se encuentran en muy bajas concentraciones en la célula, pero intervienen en una cadena compleja del control celular. Cuando sus genes sufren mutaciones o activación exagerada alteran las señales intracelulares induciendo la proliferación celular no controlada.

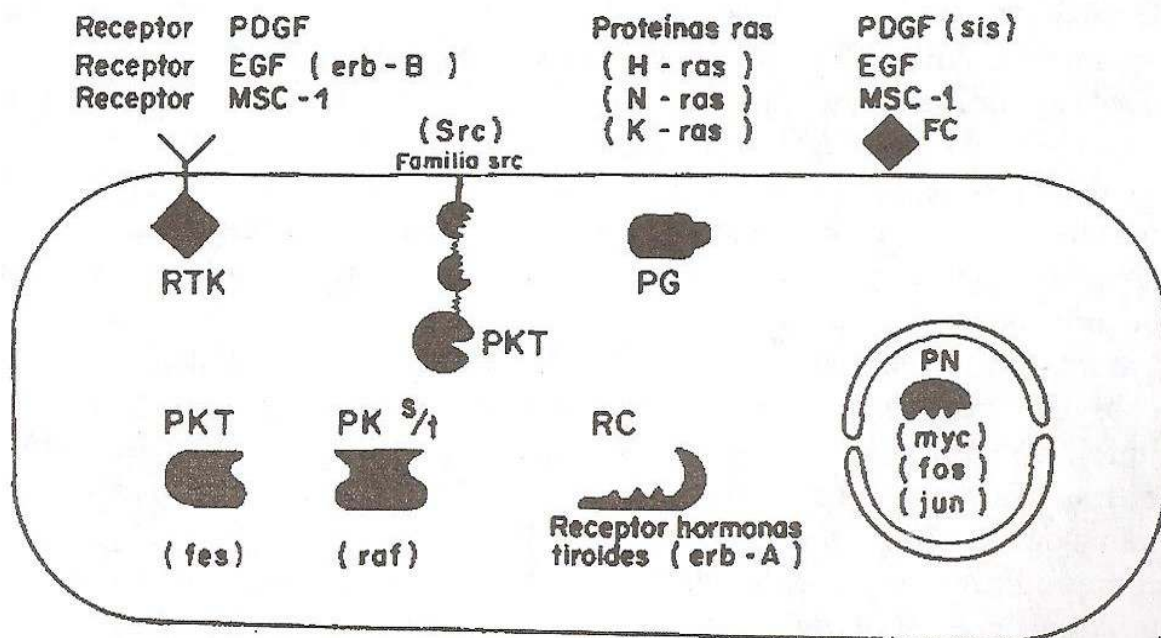


Figura 10.3. Localización y actividad de las proteínas codificadas por los protooncogenes.

Los oncogenes están representados entre paréntesis. (Modificado a partir de Alberts y col. 1994). RTK: receptor con actividad de proteína quinasa tirosina específica; PKT: proteína quinasa tirosina específica; PG: proteína G monomérica; FC: factores de crecimiento; PKs/t: proteínas quinasa serina/treonina específicas; RC: receptor intracelular; PN: proteínas nucleares; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF: factor de crecimiento epidérmico; MSC-1: factor de estimulación de colonia de macrófagos.

Los protooncogenes tienen una gran similitud en las especies que van desde la mosca de la fruta (*Drosophila*) hasta el ser humano, indicando su relación ancestral. Se piensa que los protooncogenes se expresan de una manera importante en ciertos estadios embriológicos, y después se expresan poco o son reprimidos. Se demostró que la proteína del protooncogen *src* se expresa 3 a 8 veces más en el cerebro del feto humano que en el adulto. Se vio que los protooncogenes *myc*, *jun* y *fos* se expresan en las células normales bajo la estimulación de factores mitogénicos. Los protooncogenes parecen constituir un elemento de la red sutilmente equilibrada de la regulación normal del crecimiento, de la diferenciación celular y del desarrollo del organismo. Una actividad anormal de un protooncogen destruiría este equilibrio y provocaría una proliferación celular continua o sea un cáncer.

Enseguida se describe de qué manera los genes que inhiben normalmente la proliferación celular pueden también intervenir en los procesos de cancerización.

10.4.8. Antioncogenes o genes supresores de tumores

En la sección anterior se describieron los diferentes mecanismos de activación de genes normales (protooncogenes) que se vuelven oncogenes. En estos casos la activación del gen tiene un efecto dominante, es decir que el cambio en un solo alelo es suficiente para producir sus efectos. Se descubrió un segundo grupo de genes que intervienen en la cancerización, pero se necesita la alteración del gen en los dos alelos para que se manifiesten sus efectos en la cancerización, es decir que tienen un efecto recesivo. Como la presencia funcional al menos de un alelo de estos genes impide el desarrollo de ciertos tipos de cáncer se les denominaron genes supresores de tumores o antioncogenes.

La pérdida de una copia de un antioncogen puede crear una predisposición hereditaria al cáncer. En estos casos, una sola mutación somática que elimina la copia funcional de este gen en una sola célula puede bastar para iniciar un cáncer. En casos excepcionales, la mutación de las dos copias de un antioncogen en una célula somática induce cáncer.

El antioncogen mejor estudiado es el gen del retinoblastoma, el gen Rb. Cuando las mutaciones de los dos alelos del gen son heredados, se desarrollan rápidamente múltiples tumores en las dos retinas. La proteína Rb normal se expresa en casi todas las células del cuerpo y en condiciones normales ejerce una acción de control de la proliferación celular (Fig. 9.11). La pérdida de la proteína Rb funcional deja libre a la célula de la acción de freno, y la célula prolifera de manera no controlada. La pérdida de la función del gen Rb también se ha encontrado en otros tipos de cáncer humano como el del pulmón, del seno y de la vejiga. En la Tabla 10.3 se resumen los antioncogenes y sus funciones.

Tabla 10.3. Genes supresores de tumores o antioncogenes.

Gen	Localización cromosómica	Función de la proteína
Rb	13q	Regula factores de transcripción
p53	17p	Factor de transcripción
WT-1	11p	Factor de transcripción
NF-1	17q	Proteína GAP
APC	5q	Desconocida
DCC	18q	Similar a proteínas de adhesión de la membrana
HNPCC	2	Reparación del ADN

WT-1: tumor de Wilms o nefroblastoma; NF-1: neurofibromatosis; GAP: proteína que activa la acción GTPásica de las proteínas G; DCC: *deleted in colon carcinoma*; APC: poliposis familiar adenomatosa del colon; HNPCC: *hereditary non-polyposis colorectal cancer*.

El gen de la proteína p53 es otro antioncogen muy estudiado. Las personas que heredan de sus padres solamente una copia funcional del gen p53 tienen predisposición al cáncer, como ocurre con el gen Rb. Las personas con el síndrome denominado de Li-Fraumeni desarrollan diferentes tumores desde muy jóvenes presentando en las células cancerosas el defecto en los dos alelos del antioncogen p53, mientras que sus células no cancerosas lo tienen solamente en una sola copia. Se ha determinado que en el 50% de los cánceres humanos existen mutaciones en el gen p53.

El aumento artificial del nivel de la proteína p53 en las células cultivadas inhibe su proliferación. La proteína p53 se une al ADN y estimula la transcripción de una proteína reguladora de genes de 21 kD. La proteína de 21 kD se une al complejo Cdk2-ciclinaG1 e inhibe la iniciación de la fase S del ciclo celular (Ver 9.4.4).

En contraste con la proteína Rb, la proteína p53, en condiciones normales se encuentra en muy bajas concentraciones en las células del cuerpo. Esto sugiere que la función de la proteína p53 se necesita ocasionalmente o en circunstancias especiales. Por ejemplo, la p53 aumenta en las células sometidas a rayos γ bloqueando el ciclo celular en G1 o induciendo su apoptosis. Se cree que una de las funciones de la proteína p53 es impedir la proliferación de las células con daños en su ADN y la transmisión de mutaciones carcinogénicas a futuras generaciones de células, e indirectamente prevendría la acumulación de estas mutaciones y el desarrollo del cáncer.

Algunos virus oncogénicos inducen cáncer bloqueando la acción de las proteínas antioncogénicas: la proteína E1A de los adenovirus se une a la proteína de 300 kD (codificada por el gen Rb), y la proteína E1B de los mismos virus se une a la p53; el antígeno T grande del virus SV40 se une a las proteínas Rb, de 300 kD y

p53; la proteína E6 del virus del papiloma se une a la p53, y la E7 del mismo virus se une a la proteína Rb. La proteína p53, como la proteína Rb, juega un papel en el desarrollo de muchos tipos de cáncer y no solamente los inducidos por los virus.

En la siguiente sección se describen los efectos de las mutaciones de los antioncogenes APC, DCC y HNPCC.

10.4.9. Múltiples mutaciones en los procesos de cancerización

La acción sinérgica de dos o más oncogenes específicos para inducir un cáncer se denomina la colaboración oncogénica, y fue demostrada *in vitro* e *in vivo*. Generalmente, diferentes combinaciones de oncogenes son necesarias para transformar variados tipos celulares.

Los efectos de los oncogenes pueden comprobarse separadamente o en combinación en **ratones transgénicos**. Un oncogen derivado de un virus o de una célula cancerosa puede ser ligado a una secuencia de un promotor escogido de ADN y ser inyectado en el núcleo del huevo de una ratona. Con frecuencia esta molécula recombinada de ADN será integrada en un cromosoma del huevo, llevando a la formación de una nueva cepa de ratones transgénicos donde todas sus células contienen el oncogen. El oncogen introducido puede expresarse en muchos tejidos o en algunos según la especificidad tisular del promotor escogido. Típicamente, cuando el oncogen transfectado es el *myc* o el *ras*, algunos tejidos lo expresan y crecen de manera exagerada y algunas de sus células sufren otros cambios con el tiempo e inducen cáncer. La incidencia del desarrollo de un cáncer en ratones con los oncogenes *myc* y *ras* inyectados al mismo tiempo es mayor que la de los ratones que tienen solamente *myc* o *ras*, y no todos los ratones que tienen ambos oncogenes desarrollan un cáncer, lo que indica que se necesita otros cambios para el desarrollo de un cáncer (Fig. 10.4).

Las mutaciones o alteraciones de los antioncogenes y protooncogenes se han encontrado en diferentes cánceres. Por ejemplo, en la población de Estados Unidos con cáncer colorectal se ha encontrado en el 75% el antioncogen p53 inactivo; en el 50% la mutación puntual del protooncogen K-*ras*; en el 2% amplificado el protooncogen *myc* y en el 2% se encuentran mutaciones de otros protooncogenes.

En los individuos de las familias con predisposición al cáncer colorectal desarrollan muy temprano cientos de pólipos, denominado síndrome de poliposis familiar adenomatosa del colon (APC). Estos pólipos pueden progresar a un tumor maligno por la delección o inactivación del antioncogen APC. En estas personas se detecta en todas las células del cuerpo la delección o inactivación de este antioncogen APC.

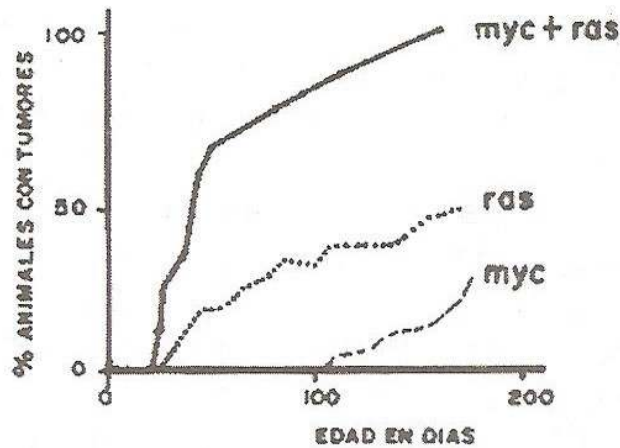


Figura 10.4. Colaboración de oncogenes en ratones transgénicos.

La gráfica muestra la incidencia de tumores en tres tipos de ratones transgénicos: uno transfectado por el oncogen *myc* (curva *myc*); segundo transfectado por el oncogen *ras* (curva *ras*); y tercero transfectado con ambos oncogenes (curva *myc + ras*).

En las personas que desarrollan el cáncer colorectal sin el síndrome APC se encuentra también en el 65% una delección o una inactivación del gen APC únicamente en las células cancerosas pero no en el resto de células. La función normal de la proteína APC no se conoce con precisión, pero se une a la b-catenina que relaciona las caderinas con el citoesqueleto, lo que sugiere que podría estar involucrada en la adhesión entre las células.

La delección o inactivación de otro antioncogen denominado DCC (*deleted in colon carcinoma*) se ha encontrado también en 70% de casos de cáncer colorectal. El antioncogen DCC codifica una proteína transmembranosa y su dominio extracelular es similar al de las N-CAM, lo que sugiere que podría estar involucrada en la adhesión entre las células, entre las células y la matriz extracelular o en la recepción de señales del medio extracelular.

Un ejemplo de progresión de un tumor *in vivo* es el cáncer colorectal, donde los cambios de las estructuras se pueden determinar histológicamente y correlacionarlas con mutaciones específicas. La iniciación comienza con la inactivación del protooncogen APC, formándose pequeños pólipos benignos (Fig. 10.5). En estas células se incrementa la proliferación y se afecta la diferenciación. Algunas células sufren la activación del protooncogen K-*ras* que aumenta el desorden de la diferenciación y las células se vuelven adenomatosas. Las células iniciadas en la progresión sufren más mutaciones: primero la inactivación del antioncogen DCC y luego del antioncogen p53. La acumulación de estas mutaciones conllevan a una mayor proliferación no controlada y al desarrollo del carcinoma que invade y produce metástasis.

No siempre se presentan estas mutaciones en este orden y tampoco existe una única combinación para el desarrollo del cáncer colorectal. Por ejemplo, la

inactivación del antioncogen HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*) se encuentra en el 15% de cáncer colorectal hereditario sin pólipos. El antioncogen HNPCC codifica normalmente una proteína que interviene en la reparación del ADN, su inactivación heredada promueve mutaciones que desarrollan el cáncer colorectal (algunos otros también) en edades muy tempranas.

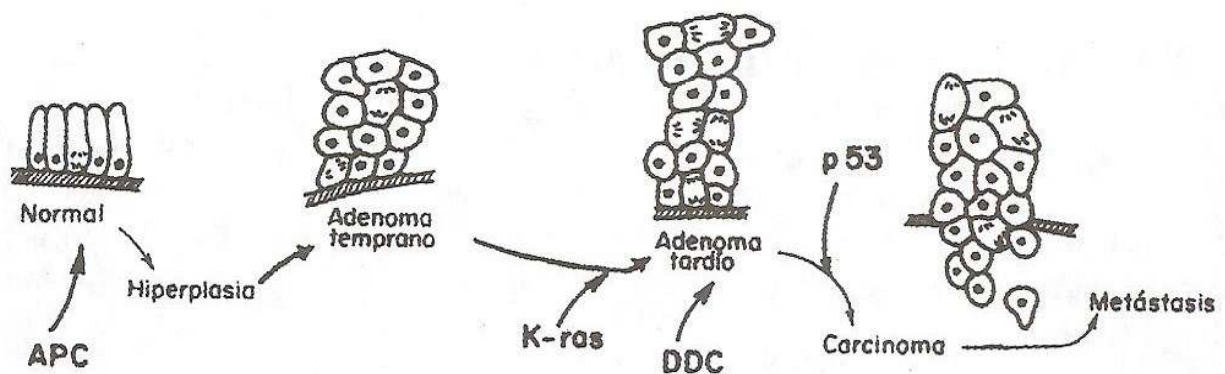


Figura 10.5. Secuencia típica de las mutaciones durante el desarrollo de carcinoma colorectal.

Los cambios mostrados corresponden a un total de siete mutaciones si se toma en cuenta que la desactivación de los antioncogenes APC, DCC, y p53 necesitan dos mutaciones para eliminar las dos copias del gen. El desarrollo del cáncer colorectal toma generalmente entre 10 y 35 años. APC: poliposis familiar adenomatosa de colon; DCC: *deleted in colon carcinoma*; p53: proteína antioncogénica p53.

Se encuentra en cada carcinomas de células pequeñas del pulmón también una combinación diferente de protooncogenes activados como *ras* y *myc* y varios antioncogenes desactivados como el Rb, la p53 y el APC.

Diferentes combinaciones de mutaciones se encuentran en variadas formas de cánceres y aún en un mismo cáncer en diferentes personas, reflejando el azar de las mutaciones que conllevan a un cáncer. Sin embargo, muchos de los mismos tipos de lesiones genéticas se encuentran repetitivamente en los cánceres de los diferentes vertebrados sugiriendo que existe únicamente un número limitado de vías en las cuales la defensa natural contra el cáncer es vencida.

10.5. CONCLUSIONES

La investigación sobre el cáncer es fascinante. Se identificaron los genes que provocan el cáncer y se comienza a entender cómo los productos de estos genes transforman las células sanas en células malignas. Estas investigaciones han permitido también comprender mejor la regulación de una célula normal.

Las grandes causas del cáncer en el hombre son los cancerígenos químicos. Afortunadamente, la gran mayoría de las mutaciones espontáneas o inducidas por agentes químicos o físicos son reparadas por las células. Los cánceres humanos provocados por los virus son poco frecuentes, pero el estudio del mecanismo de la transformación de las células por estos agentes ayuda mucho al avance en el conocimiento de este campo.

Varias etapas son necesarias para desarrollar un cáncer, sobre todo si se tienen en cuenta las mutaciones sin efectos aparentes, transmitidas a la descendencia, así se puede entender mejor por qué ciertos oncogenes o agentes provocan el cáncer en un tipo celular o en ciertas personas únicamente. Entonces, existen personas que han pasado por algunas de estas etapas en su herencia, y son más susceptibles para desarrollar un cáncer determinado, lo que explica la existencia de cánceres hereditarios.

Aunque no se conozcan completamente todos los mecanismos moleculares de la cancerización, se ha determinado que las proteínas oncogénicas modifican muchísimo las células, sin duda porque ellas perturban sus mecanismos fundamentales. Las proteínas de un oncogen y de su protooncogen correspondiente se parecen, pero en general, la diferencia de su función es perceptible.

Como los mecanismos del control de la expresión de los genes es similar en las células cancerosas y en las normales, la elaboración de estrategias terapéuticas sigue siendo difícil. Pero, millares de hombres y mujeres de todo el planeta investigan intensamente para comprender mejor la naturaleza y eventualmente dominarla.

NOTA: Parte de este capítulo fue publicado en: Spinel, C. Bases Moleculares del Cáncer. En: El Maestro de Ciencias. Ed. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional, Santafé de Bogotá, 30 años de la Facultad, 1 - 23, 1996.

10.6. BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, M.L. & D.A. Spandidos. *Onco-suppressor genes and their involvement in cancer (Review)*. Anticancer Res., 8: 873 - 880, 1988.
- Benz, E. J. *The molecular genetics of cancer. introduccion to principles of recombinant DNA technology*. Cancer, 65: 731 - 741, 1990.
- Ben-ze'ev, A. *The cytoskeleton in cancer cells*. Biochem. Biophys, Acta, 780: 197 - 212, 1985.
- Bishop, M. *Les oncogènes*. Pour la science. Mai: 28 - 41, 1982.

- Bishop, M. *Celular oncogenes and retrovirus*. Ann. Rev. Biochem., 52: 301 - 354, 1983.
- Bishop, M. *The molecular genetics of cancer*. Science, 235: 305 - 311, 1987.
- Boon, T. *Teaching the immune system to fight cancer*. Sci. Ame., 269 (3): 32 - 39, 1993.
- Burck, K.B., E.T. Liu & J.W. Larrick. *Oncogenes, an introduction to the concept of cancer genes*. Ed. Springer-Verlag, New York, 1988.
- Cantley, L.C., K.R. Auger, Ch., Carpenter, B. Duckworth, A. Graziani, R. Kapeller & S. Soltoff S. *Oncogenes and signal transduction*. Cell, 64: 281 - 295, 1991.
- Chambers, R. W. *Chemical Carcinogenesis: A Biochemical Overview*. Clin. Biochem, 18: 158 - 176, 1985.
- Croce, C. & G. Klein. *Translocations Chromosomiques et Cancers Humains*. Pour la science, Mai: 42 - 48, 1985.
- David-Pfeute, T. & Y. Nouvian-Dooghe. *Immunolocalization of the cellular src protein in interphase and mitotic NIH c-src overexpresser cells*. J. Cell Biol., 111: 3097 - 3116, 1990.
- Dawkins, R. *El gen egoista. Las bases biológicas de nuestra conducta*. Ed. Salvat, Barcelona, 1985.
- Evans, R. M. *The steroid and thyroid hormone receptor superfamily*. Science, 240: 889 - 895, 1988.
- Fantl, W.J., D.E. Johnson & L.T. Williams. *Signalling by receptor tyrosine kinases*. Annu. Rev. Biochem., 62: 453 - 481, 1993.
- Greenberg, M.E. & E.B. Ziff. *c-fos transcription is activated as an early response to 3T3 cell stimulation cancer*. En: *Cells 3 / growth factors and transformations*. Ed. Cold Spring Harbor Laboratory. New York, 307 - 314, 1985.
- James, R. *Polypeptide growth factors*. Ann. Rev. Biochem., 53: 259 - 292, 1984.
- Hannick, M. & D.J. Donoghue. *Autocrine stimulation by the v-sis gene product requires a ligand-receptor interaction at the cell surface*. J. Cell Biol., 107: 287 - 298, 1988.
- Hatchoh, M., K. Ueda, Y. Inamura, S. Noriki & M. Fukuda. *Qualitative and quantitative changes in nuclear DNA and phenotypic gene expression in human skin tumors during their progression*. Eur. J. Histochem., 36 (3): 289 - 302, 1992.
- Herschman, H. R. *Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters*. Ann. Rev. Biochem., 60: 281 - 319, 1991.
- Hunter, T. *Les protéines des oncogènes*. Pour la Science. (5): 90 - 101, 1984.
- Jordan, M.A. & L. Wilson. *Microtubules and actin filaments: dynamic targets for cancer chemotherapy*. Curr. Opin. Cell Biol., 10:123 -130, 1998.
- Knudson, A. G. Jr. *Hereditary Cancer, Oncogenes, and Antioncogenes*. Cancer Res., 45: 1437 - 1443, 1985.
- Kortenjann, M., O. Thomae & P. Shaw *Inhibition of v-raf-dependent c-fos expression and trnasformation by a kinase-defective mutant of the mitogen-activated protein kinase Erk2*. Mol. Cell. Biol., 14 (7): 4815 - 4824, 1994.
- Land, H., L.F. Parada & R.A. Weinberg. *Celular oncogenes and multisteps carcinogenesis*. Science, 222: 771 - 778, 1983.

- Levine, A. J. *The tumor suppressor genes*. Ann. Rev. Biochem., 62: 623 - 651, 1993.
- Lowy, D. R. *Function and regulation of ras*. Ann. Rev. Biochem., 62: 851 - 891, 1993.
- Marcu, K.B., S.A. Bossone & A. Patel A. *myc function and regulation*. Annu. Rev. Biochem., 61: 809 - 860, 1992.
- Mark, F. *What's new in oncogenes and growth factors?*. Path. Res. Pract., 182: 831 - 848, 1987.
- McIntoch, J.K., J.J. Mulé, J.A. Krosnick & S.A. Rosenberg. *Combination cytokine immunotherapy with tumor necrosis factor alfa, interleukin 2, and alfa-interferon and its synergistic antitumor effects in mice*. Cancer Res., 49: 1408 - 1414, 1989.
- Nakabeppu, Y. & D. Nathans. *A naturally occurring truncated form of fosB that inhibits fos/jun transcriptional activity*. Cell, 64: 751 - 759, 1991.
- Pain, B., C.M. Woods, J. Saez, T. Flickinger, M. Raines, S. Peyrol, C. Moscovici, M.G. Moscovici, H-J. Kung, P. Jurdic, E. Lazarides & J. Samarut. *EGF-R as a hemopoietic growth factor receptor; the c-erb-B product is present in chicken erythrocytic progenitors and controls their self-renewal*. Cell, 65: 37 - 46, 1991.
- Paul, J. *Oncogenes*. J. Pathol., 143: 1 - 10, 1984.
- Polanía, A., O. Orozco & C. Spinel. *Detección por PCR del virus del papiloma humano tipo 16 y 18 en mujeres con carcinoma invasivo de cuello uterino antes y después del tratamiento con radioterapia*. Rev. Asoc. Col. Cienc. Biol., 10 (1-2): 39 - 51, 1998.
- Prodi, G., L.A. Liotta, P-L. Lollini, S. Garbisa, S. Dorini & K. Hellman. *Cancer metastasis. biological and biochemical mechanisms and clinical aspects*. Ed. Plenum Pree, New York, 1988.
- Rennie, J. *Malignant mimicry. false estrogens may cause cáncer and lower sperm count*. Sci. Ame., 269 (3): 15 - 16, 1993.
- Schliwa, M., T. Nakamura, K.R., Porter & U. Euteneuer. *A tumor promoter induces rapid and coordinated deorganización of actin and vinculin in cultured cells*. J. Cell Biol., 99: 1045 - 1059, 1984.
- Spinel, C. *Bases Moleculares del Cáncer*. En: El Maestro de Ciencias. Ed. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional, Santafé de Bogotá, vol. 30 años de la Facultad, 1 - 23, 1996.
- Sporn, M.B. & A.B. Roberts. *Autocrine growth factors and cancer*. Nature, 313: 745 - 747, 1985.
- Stern, D. F., D.L. Hare, M.A. Cecchini & R.A. *Construction of a novel oncogene based on synthetic sequences encoding epidermal growth factor*. Science, 235: 321 - 235, 1987.
- Sturzl, M., H. Brandstetter & W.K. Roth W.K. *Kaposi's sarcoma. A review of gene expression and ultrastructure of KS spindle cells in vivo*. AIDS. Res. Hum. Retroviruses, 8 (10): 1753 - 1763, 1992.
- Surge, J.P., L.K. Surge & P.F. Maness. *pp60c-src is expressed in human fetal and adult brain*. Am. J. Pathol., 119: 151 - 157, 1985.
- Tonini, G.P. *Molecular mechanisms involved en DNA repair in gene rearrangement and in*

- gene amplification may be considered as an integrated system in maintaining cellular homeostasis and cell survival. Anticancer Res., 8: 881 - 884, 1988.*
- Waterfield, M. D. *Growth factors*. Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989.
- Weinstein, I. B. *The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment. Cancer Res., 48: 4135 - 4143, 1988.*
- Wienberg, R. A. *A molecular basis of cancer. Sci. Ame., 5: 102 - 116, 1983.*