

Relación de los genes supresores de tumores y los oncogenes en el desarrollo del Cáncer

Relação entre genes supressores de tumores e oncogenes no desenvolvimento do Câncer

DOI:10.34119/bjhrv6n3-320

Recebimento dos originais: 10/05/2023

Aceitação para publicação: 13/06/2023

Paulette Analía Fajardo Lucero

Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional
Institución: Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
Dirección: Cdla. Primero de Mayo Portoviejo, Manabí
Correo electrónico: pauletefajardo3@gmail.com

Ninoska Kimberlyn Mateo Terán

Licenciado en Medicina
Institución: Universidad de Guayaquil
Dirección: Av. Delta, S/N, y Av. Kennedy
Correo electrónico: ninokimmt@gmail.com

Daniel Fernando Ganchozo Peralta

Magíster en Salud Ocupacional egresado en Universidad del Pacífico, Magíster en Gerencia en Instituciones de Salud egresado
Institución: Universidad Técnica Particular de Loja
Dirección: San Cayetano Alto - Loja
Correo electrónico: dfganchozop@gmail.com

Jessica Vanessa Tapia Angamarca

Licenciado en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca
Institución: Clínica Alcívar
Dirección: Av. 16 de Abril y Ernesto Che Guevara
Correo electrónico: jessivane19@hotmail.com

Mauricio Gustavo Guañuna Loachamin

Licenciado en Medicina
Institución: Universidad Central del Ecuador
Dirección: Av. América y Av. Universitaria
Correo electrónico: g.mauriciog@hotmail.com

María Isabel Rivadeneira Zambrano

Licenciado en Medicina por la Universidad de Guayaquil
Institución: Clínica Sánchez Villalta
Dirección: Av. Delta, S/N, y Av. Kennedy
Correo electrónico: marisa.rivadeneiraz@gmail.com

Ángel Kevin Conga Ramón

Licenciado en Medicina por la Universidad de Guayaquil
Institución: Clínica Sánchez Villalta
Dirección: Av. Delta, S/N, y Av. Kennedy
Correo electrónico: crak_3926@hotmail.com

Medina Guevara Antonio Joaquín

Licenciado en Medicina por la Universidad de Guayaquil
Institución: Hospital Delfina Torres de Concha
Dirección: Av. Delta, S/N, y Av. Kennedy
Correo electrónico: antonio.m_10@hotmail.com

RESUMEN

La relación entre los genes supresores de tumores y los oncogenes en el desarrollo del cáncer ha sido objeto de numerosas investigaciones y revisiones bibliográficas en la literatura científica. Se sabe que los genes supresores de tumores son aquellos que regulan el crecimiento celular y evitan la aparición de células anormales que pueden dar lugar al cáncer. Estos genes pueden ser inactivados o mutados, lo que permite el crecimiento celular descontrolado y la formación de tumores. Los oncogenes son genes que promueven el crecimiento celular y que, cuando están activados de manera anormal, pueden contribuir al desarrollo del cáncer. Estos genes pueden estar activados por mutaciones o por factores externos como el tabaco o la radiación.

Palabras clave: Cáncer, genes supresores, oncogenes, mutaciones.

RESUMO

A relação entre os genes supressores de tumor e os oncogenes no desenvolvimento do câncer tem sido objeto de inúmeras investigações e revisões da literatura científica. Sabe-se que os genes supressores de tumor são aqueles que regulam o crescimento celular e evitam o surgimento de células anormais que podem levar ao câncer. Esses genes podem ser inativados ou sofrer mutação, permitindo o crescimento descontrolado das células e a formação de tumores. Oncogenes são genes que promovem o crescimento celular e, quando ativados de forma anormal, podem contribuir para o desenvolvimento do câncer. Esses genes podem ser ativados por mutações ou por fatores externos, como o tabaco ou a radiação.

Palavras-chave: Câncer, genes supressores, oncogenes, mutações.

1 INTRODUCCIÓN

Se considera al cáncer como una enfermedad genética, en algunos casos, ya que existen varios factores tanto internos como externos para que un individuo desarrolle enfermedades neoplásicas a lo largo de su vida. Las mutaciones genéticas heredadas tienen una relación bastante importante sobre la incidencia del cáncer, aproximadamente entre el 5 al 10 % de todos los cánceres guardan estrecha relación con alteraciones genéticas.

Aquellos genes tienen una gran influencia en el funcionamiento celular, dichos materiales genéticos llevan instrucciones específicas para las células, como evadir controles

normales del crecimiento y que se malignicen, esto quiere decir que las proteínas ordenarán el crecimiento excesivo de células malignas, otro de los mecanismos por los cuales se podría formar un cáncer asociado a las órdenes de algunos genes sería una proteína desfigurada que no está apta para reparar el daño celular. (1)

Las personas que han heredado un cambio genético relacionado con el cáncer necesitan menos cambios adicionales para desarrollar cáncer. A medida que las células cancerosas se dividen, adquieren más cambios de ADN con el tiempo. Dos células cancerosas en el mismo tumor pueden tener diferentes cambios en el ADN. Un cambio genético, llamado mutación de ADN o variante genética, es un cambio en el código de ADN, como un error tipográfico en la secuencia de letras de ADN. Algunas variantes afectan solo una letra del nucleótido. Puede faltar un nucleótido o puede ser reemplazado por otro nucleótido, estas se llaman mutaciones puntuales. (2)

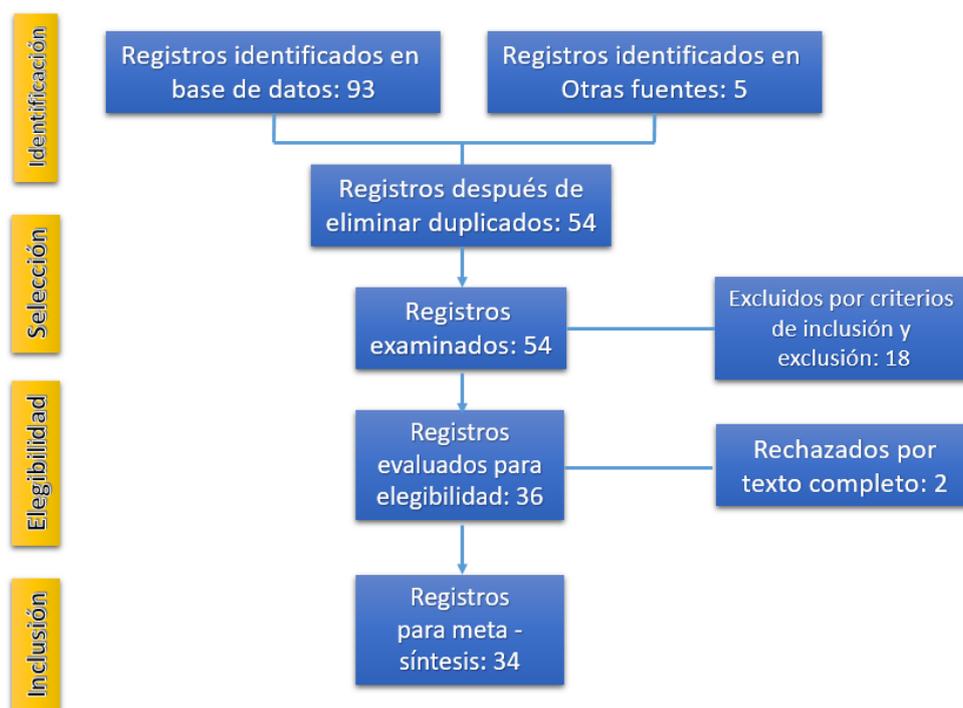
Algunos cambios en el ADN que causan cáncer ocurren fuera de los genes, en secciones de ADN que actúan como interruptores de "encendido" o "apagado" para los genes cercanos.

2 METODOLOGÍA

La metodología empleada fue mediante una exhaustiva investigación en la cual se aplicó el Flujograma de Prisma, para la selección de fuentes bibliográficas que respalden la investigación. La investigación corresponde a la búsqueda de artículos y libros que respalden el tema de investigación. Las tomadas de referencia fueron artículos de revistas en idiomas inglés y español: SciELO, Elsevier, Medigraphic. El intervalo que se tomó en cuenta por actualización comprendió desde el año 2016 hasta el 2022.

La identificación de información compatible como el tema de investigación se basó en la lectura de 98 artículos identificados en varias fuentes, una vez seleccionados los artículos mediante los criterios de inclusión y exclusión; se excluyeron 18, la información no era relevante con el tema. Dos textos fueron rechazados por completos, quedando de referencia 34 fuentes de investigación.

Figura 1. Flujograma de PRISMA



3 EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el cáncer es la primera causa de muerte a nivel mundial. Acorde a la OMS, durante el año 2020 el cáncer causó aproximadamente 10 millones de defunciones a nivel mundial. Entre los cánceres más comunes se encuentran, cáncer de mama, pulmón, colon, recto y de próstata. En el caso del cáncer del pulmón está relacionado a la alta incidencia del tabaco, otros tipos de cáncer están relacionados a la mala alimentación, elevado índice de masa corporal (3), consumo excesivo de alcohol y sedentarismo. (4)

La hepatitis y el papiloma humano se consideran como infecciones oncogénicas que causan aproximadamente 30% de cánceres en países en vías de desarrollo, pero si son detectados a tiempo, tienen una alta probabilidad de curarse. (5) La era de las primeras grandes secuencias genómicas se denominó “fin del principio” de la genómica. Se considera oportuno llamar la conclusión de The Cancer Genome Atlas (TCGA) el final del comienzo de la genómica del cáncer. TCGA ha sistematizado investigación a gran escala del cáncer basada en la genómica, se recolectaron datos sobre 11.000 tumores de 33 tipos de cáncer que han llevado a enormes avances. (6)

3.1 INFORMACIÓN SOBRE LAS ALTERACIONES DE LA LÍNEA GERMINAL Y SOMÁTICAS

El PanCancer Atlas Aneuploidy AWG cuantificó sistemáticamente aneuploidía, y correlacionó su grado con características genómicas, como el estado de TP53, la carga mutacional, el nivel de infiltrado linfocitario, a su vez, aquello proporcionó evidencia considerada como experimental, la cual confirma algunas predicciones. (7)

La fusión AWG (Actionability Working Group) fusiones sistemáticamente caracterizadas, encontrando que son recurrentes y definatorios de enfermedad en algunas neoplasias, como ejemplo está las fusiones SS18/SSX1 o SSX2 en el sarcoma sinovial. Otros dos AWG caracterizaron sistemáticamente la línea germinal y variantes somáticas en 33 tipos de cáncer. Ellos generaron y analizaron 1500 millones de línea germinal y 3,6 millones somáticos. (8) El grupo de la línea germinal destacó la hipótesis de los dos aciertos a través de la pérdida de heterocigosidad (LOH) y heterocigosidad compuesta, eventos raros de número de copias y evidencia adicional apoyando la patogenicidad variante (9)

3.2 GENES RELACIONADOS AL DESARROLLO DEL CÁNCER

El crecimiento celular está controlado por las acciones de diferentes genes que se encuentran dentro de la célula. (10) Se da cuando existe un crecimiento celular descontrolado, lo cual modificará los genes que regulan el crecimiento normal.

Los principales tipos de genes que juegan un papel en el cáncer son:

- Genes supresores de tumores
- Oncogenes
- Genes reparadores de ADN

3.3 FACTORES DE RIESGO

El cáncer es una enfermedad cuya característica principal es el crecimiento celular anormal, puesto que las células se dividen sin control, no existe un mecanismo mediante el cual pueda regular la capacidad de infiltración celular, lo que causará la destrucción del tejido corporal normal. (11)

Existen factores de riesgo modificables que podrían producir cáncer:

- Infecciones crónicas causadas por agentes externos: cáncer de hígado (hepatitis B y C), cáncer de cuello uterino (VPH), cáncer de estómago (H. pylori).
- Consumo de tabaco (cáncer de pulmón, esófago).

- Consumo excesivo de alcohol (enfermedad hepática alcohólica)
- Inactividad física y sedentarismo
- Dieta baja en nutrientes

El cáncer producido por factores de riesgo modificables se puede prevenir mediante la detección temprana y el tamizaje para cada enfermedad para su correcto tratamiento. (12)

3.4 GENES SUPRESORES DE TUMORES

Los genes supresores de tumores son aquellos genes que tienen un papel muy importante en la prevención del desarrollo de neoplasias, codifican proteínas, las cuales tienen la función de regular el crecimiento y la división celular, otra tercera función es la de controlar la formación de células anormales que pueden convertirse en cancerosas. Cuando los genes supresores de tumores sufren lesiones o mutaciones, pueden perder la capacidad para controlar la división celular, esto conlleva a la formación de tumores. (13)

Existen varios genes supresores de tumores. El gen TP53 (también conocido como gen p53); siendo este el gen con mayor influencia en la formación de neoplasias, otros genes que pueden desarrollar células cancerosas son: el gen BRCA1, el gen BRCA2, el gen APC y el gen RB1. Son responsables de controlar diferentes aspectos del ciclo celular, como la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. (14)

Las mutaciones en los genes supresores de tumores pueden ser heredadas o pueden ocurrir de forma espontánea durante la vida de una persona. (15)

Mecanismo mediante los cuales suprime la formación de tumores:

- La proteína tiene la función de inhibir la mitosis.
- Cuando se produce una mutación, el alelo modificado, adquiere un comportamiento **recesivo**; quiere decir que, mientras la célula aún tiene un alelo normal, la supresión tumoral continúa. A diferencia de los oncogenes, tienen comportamientos dominantes; significa que, ante la presencia de un alelo mutante, o muy activo, puede producir formación de tumores. (14)

3.5 GEN P53

El cáncer es una enfermedad que es causada por la presencia de células anormales en el cuerpo humano. Estas células anormales se multiplican y crecen descontroladamente de manera que se convierten en tumores (16) El gen p53 es un gen fundamental para la prevención del cáncer. Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica el factor de

transcripción nuclear de 43.7 KDa, forma parte de la familia de factores de transcripción, los genes p63 y p73 también pertenecen a esta familia. Este gen actúa como un supresor de tumores, cuya función principal es suprimir el crecimiento y la proliferación de las células que pueden dar lugar a tumores. (17)

Específicamente, se estima que alrededor del 50% de todos los tumores humanos tienen mutaciones en el gen p53. Dicha mutación hace que el gen no funcione correctamente y, por lo tanto, se pierde el control sobre el crecimiento de las células, lo que lo convierte en un gen clave en la iniciación y desarrollo del cáncer. (18)

La importancia del gen p53 en el cáncer radica en su papel fundamental en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis, y en la capacidad de las mutaciones en este gen para contribuir a la aparición y progresión del cáncer. La comprensión de sus mecanismos de acción y las mutaciones asociadas podría llevar a nuevas estrategias para el diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. (19)

3.6 ESTRUCTURA DEL GEN P53

El gen codificador de la proteína p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p1.3), el cual está constituido por 11 exones, de los cuales se distribuyen: el exón 1 tiene una secuencia no-codificante; en el exón 2 existen dos puntos para el principio de la transcripción y el exón 11 está formado por el codón de terminación y más una secuencia no codificante. (19) Este gen da origen a una proteína de 393aa, la cual puede dividirse en tres dominios:

- **Dominio amino-terminal**
- **Dominio central: Este dominio contiene la zona de unión al ADN**
- **Dominio carboxilo-terminal**

3.7 ACTIVACIÓN DEL GEN P53

Existen unas vías conocidas como “puntos de control”, las cuales tienen la función de monitorear la integridad estructural de los cromosomas y de esta manera, estabilizar y activar el gen p53 como mecanismos de respuesta al daño del ADN, este sistema de control sirve para proteger a los organismos de los efectos potencialmente dañinos de las células afectadas. Tras la activación, el gen p53 induce la expresión de una variedad de productos génicos, que causan una detención prolongada del ciclo celular en G1, evitando la apoptosis, eliminando las células dañadas. (20)

La activación del punto de control requiere el reconocimiento del daño del ADN. Dos serinas/treonina quinasas, ATM y ATR, se cree que actúan en una etapa temprana en la detección de daños. Las células AT, que se derivan de pacientes con ataxiatolangiectasia, son propensas al cáncer, puesto que carecen de una quinasa ATM funcional y presentan inestabilidad cromosómica y radiosensibilidad. (21)

Estas células muestran un retraso importante en la regulación positiva de p53 en respuesta a la radiación ionizante, y este defecto se correlaciona con un retraso en la fosforilación de una serina residuo (serina 15) dentro del dominio de transactivación aminoterminal de p53. (22) Mientras que las células A-T son aberrantes en su respuesta a las radiaciones ionizantes, muestran sensibilidad UV normal y activación de p53 en respuesta a daño del ADN inducido por los rayos UV. (23) (24)

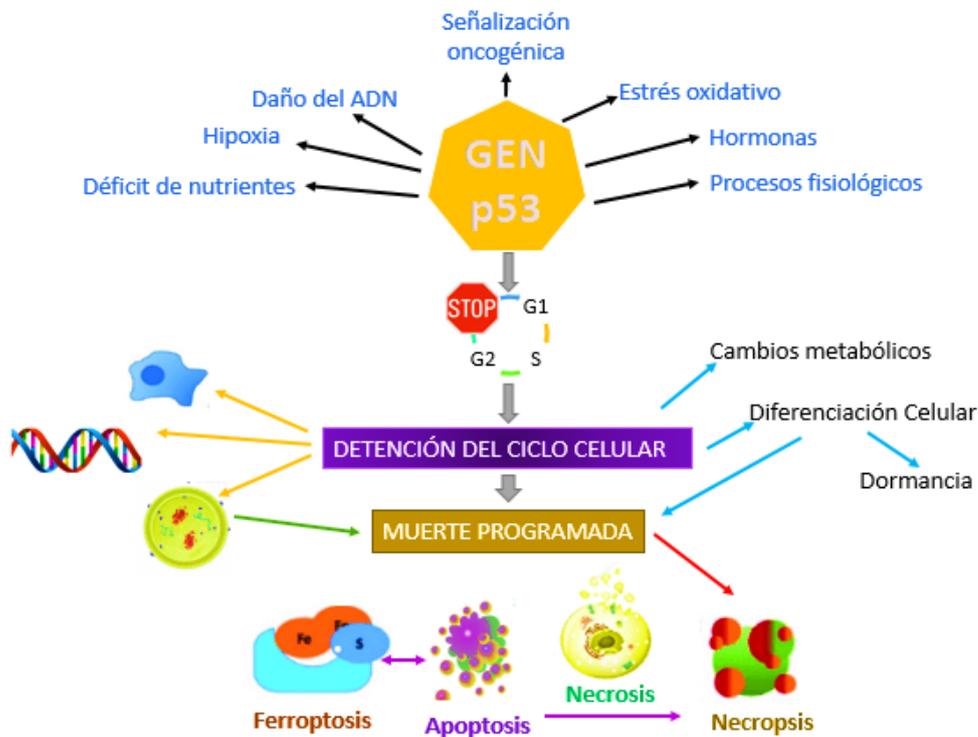
El mecanismo por el cual la serina 15 contribuye a que la activación de p53 implique una mejor unión de p53 fosforilada al activador transcripcional CBP/p300, en vez de desarrollar una disociación del complejo p53-MDM2. La serina 20 de p53 se encuentra directamente dentro del dominio MDM2-p53 de interacción, y el reemplazo de este residuo por alanina podría provocar la estabilización de p53 en respuesta, tanto a la radiación ionizante como a la luz UV. (25)

ATM es necesario para activar p53 en respuesta a la radiación ionizante, tanto ATM como ATR tienen una fosforilación insuficiente de p53 residual serina 20 *in vitro*, lo que podría significar que este residuo es el objetivo de otras quinasas que actúan aguas abajo de ATM y ATR. En estos casos, las quinasas Chk1 y Chk2, podrían reparar el daño celular ya que se fosforilan en respuesta a diversas formas de daño en el ADN. (26)

3.8 EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL GEN P53

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del cuerpo para contrarrestar o neutralizar sus efectos nocivos a través de antioxidantes. En respuesta a los bajos niveles de estrés oxidativo, p53 exhibe actividades antioxidantes para eliminar el estrés oxidativo y asegurar la supervivencia celular; El P53 exhibe actividades prooxidativas que aumentan aún más los niveles de estrés, lo que lleva a la muerte celular. (27) Si no se siente como si la célula fuera lo suficientemente fuerte o saludable como para satisfacer las necesidades del cuerpo, estimulará más daño celular, lo que llevará a la muerte celular. (9)

Figura.2 Procesos del gen p53. Funciones supresoras tumorales canónicas y no canónicas de p53.



El gen p53 se activa por una gama de señales de estrés celular. Las respuestas clásicas o canónicas de p53 incluyen, transcripcional y traduccionalmente, la detención del ciclo celular y el daño de reparación al ADN, que coloca a la célula en un estado de senescencia o induce la apoptosis. Las funciones de muerte celular programada no canónicas y controladas incluyen vías de autofagia, necrosis, necroptosis y ferroptosis.

3.9 GEN RB

El gen RB (Retinoblastoma) es un gen supresor de tumores que juega un papel clave en la regulación del ciclo celular y la prevención de la formación de tumores. La segunda causa más común de neoplasma asociada al gen RB es el osteosarcoma. Cuando el gen RB está mutado o ausente, la pRB no puede desempeñar su función correctamente y la célula puede entrar en la fase S sin estar debidamente preparada, lo que puede llevar a errores en la replicación del ADN y la formación de células anormales que pueden convertirse en cancerosas. (4) El gen RB codifica una proteína llamada “proteína del retinoblastoma” (pRB), que regula la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase. En la fase G1, la célula se prepara para la replicación del ADN en la fase S. En la fase G2 se producirán mayores cambios metabólicos para la mitosis celular y, por último, la fase M se producirá más mitosis acompañado de

citoquinesis. La pRB actúa como un "freno" en esta transición, asegurándose de que la célula se haya preparado adecuadamente antes de comenzar la replicación del ADN.

La mutación del gen Rb se produce en el brazo largo del cromosoma 13. Gen Rb tiene dos dominios principales; Dominio A y B. En el dominio A tendrá la función de actuar como receptor para la unión de factor transcripcional (E2F) y también para el Dominio B. Este gen permanece activado en el estado desfosforilado donde puede unirse a E2F. La desfosforilación del gen Rb se realiza por una enzima llamada proteína fosfatasa 1. Cuando debe inactivarse en la fase G1 del ciclo de llamada, se inhibe la replicación del ADN en la fase S, se fosforila a un estado llamado PRb. Esta fosforilación es realizada por ciclinas y algunas enzimas (quinasas dependientes de ciclina). PRb no puede enlazar con E2F. Cuando hay un defecto en la fosforilación del gen Rb, permanece en su forma desfosforilada, y puede unirse a E2F y promover la replicación del ADN, resultará un crecimiento celular incontrolable que conduce al crecimiento de un tumor (28)

Se ha demostrado que las mutaciones en el gen RB están presentes en muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, pulmón y próstata, entre otros. La pérdida de la función del gen RB puede ser causada por mutaciones heredadas.

3.10 BASES MOLECULARES DEL GEN RB

El RB hipofosforilado en el complejo junto con factores de transcripción E2F se unen al DNA, posterior a aquello, van a reclutar factores de remodelación de la cromatina como la histona desacetilasa e histona metiltransferasa, estos factores inhibirán la transcripción de genes y los resultados de los mismos se requieren para la fase S del ciclo celular. Cuando RB es fosforilado por los 2 complejos ciclina; D-CDK4 y ciclina E-CDK2, libera E2F, la ciclina E-CDK2 se encarga de la transcripción de genes de fase S. La fosforilación de RB es inhibida por los CDKI, ya que estos inactivan los complejos ciclina-CDK. Las células neoplásicas muestran desregulación del punto de control G1-S, que da como resultado la mutación de uno de cuatro genes que regulan la fosforilación de RB; dichos genes son RB1, CDK4, los genes que codifican las proteínas de ciclina D y CDKN2A.

3.11 GEN BRCA-1 Y BRCA-2

Los genes BRCA-1 y BRCA-2 fueron descubiertos durante un estudio sobre el cáncer de mama. Se detectaron mediante análisis, en donde se encontraron relaciones causales asociadas al ligamiento con marcadores polimórficos de ADN, los cuales detectaron un vínculo entre enfermedades genéticas y loci genómicos específicos. Se descubrió que un marcador de

repetición en tándem como lo es D17S74, reveló que el gen candidato al cáncer de mama familiar se encuentra en el cromosoma 17q21. Desde ahí se conoce a este locus como "cáncer de mama, inicio temprano" o *BRCA-I*.

3.12 SIMILITUDES FUNCIONALES Y DIFERENCIAS ENTRE BRCA1 Y BRCA2

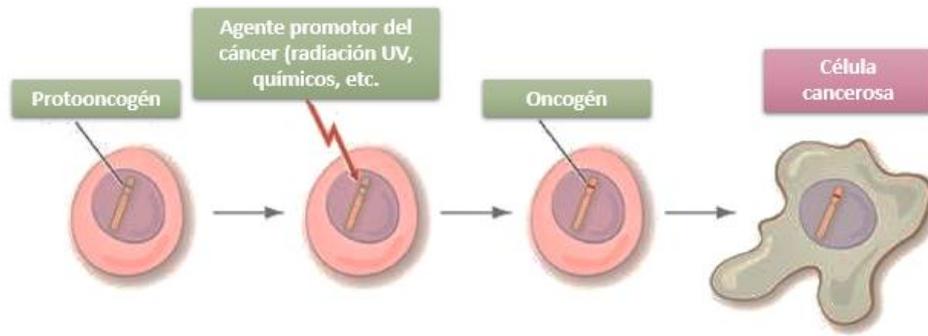
Tanto BRCA1 como BRCA2 son genes grandes, que consisten en ~100 y 70 kb, respectivamente; el exón más grande de ambos genes BRCA es el exón 11. Aunque estas características genéticas se asemejan a la prueba de la familia de genes predisponentes al cáncer de mama y ovario a primera vista, no existe una homología entre BRCA1 y BRCA2. BRCA1 contiene una secuencia de localización nuclear (NLS) y tres dominios funcionales; Los dominios RING, bobina enrollada y BRCT interactúan con la proteína de dominio RING asociada a BRCA1 (BARD1), el socio y localizador de BRCA2 (PALB2) y varias otras proteínas que incluyen abraxas (ABRA1), proteína interactiva CtBP (CtIP) y proteína C-terminal 1 que interactúa con BRCA1 (BRIP1).

Estas interacciones conducen a funciones versátiles de BRCA1: detección de daños en el ADN, regulación del ciclo celular, actividad de la ubiquitina ligasa E3, remodelación de la cromatina y recombinación homóloga (HR). En contraste, BRCA2 tiene NLS, ocho repeticiones BRC (14) y un dominio de unión al ADN. A diferencia de BRCA1, los dominios funcionales de BRCA2 están asociados principalmente con las proteínas relacionadas con HR, incluyendo RAD51 y eliminadas en la proteína 1 de mano dividida/pie dividido (DSS1). (29) Como función común entre BRCA1 y BRCA2, HR es un sistema esencial de reparación del ADN que permite la recuperación sin errores de roturas de doble cadena (DSB) (17). Los DSB son el daño más grave del ADN. (18).

3.13 ONCOGÉN

Los oncogenes son las llaves conductoras del crecimiento tumoral. se han identificado varios mecanismos que impulsan el cáncer, el papel de los oncogenes en la formación de patrones metabólicos en las células cancerosas apenas es un campo que recién se está investigando. Estudios recientes muestran que los oncogenes regulan directamente las enzimas metabólicas críticas y las vías de señalización metabólica. (18) El impacto de las alteraciones metabólicas dirigidas por oncogenes puede ser generalizado y múltiples vías metabólicas pueden alterarse simultáneamente, incluso en tipos de cáncer únicos. (29)

Figura. 3 Mecanismos de malignización del protooncogen



El protooncogén es modificado debido a agentes externos que inducen al cáncer: químicos, radiación UV. El protooncogén se transforma en oncogén, cuya función de regulación de apoptosis estará afectada y se formará una célula cancerosa.

En casi todas las neoplasias, las vías metabólicas involucradas en la producción de energía o la biosíntesis de carbohidratos, lípidos, aminoácidos o nucleótidos son secuestradas para cumplir con los requisitos nutricionales y de crecimiento específicos del organismo. Estas alteraciones favorecen el crecimiento de células cancerosas que se dividen rápidamente e inhiben la señalización metabólica y atenúa la progresión del tumor y la metástasis. (15)

Existen tres mecanismos que convierten los protooncogénes en oncogenes:

- La mutación del gen que influye en la presentación del producto genético final.
- Una mutación en una secuencia reguladora, provocando la alteración de la expresión del gen, con la producción de cantidades de dichas expresiones genéticas
- Una redistribución del cromosoma, se incorpora una secuencia de ADN de un sitio distante del genoma a la proximidad del protooncogén, como resultado, se presentará una alteración de la expresión de la proteína.

Esto producirá un deficiente control del crecimiento ya que los oncogenes son dominantes, pueden producir copias, pero basta sólo una copia para causar que la célula exprese el fenotipo alterado. Los protooncogenes tienen como función: codificar proteínas funcionales estables, controlar la progresión celular y controlar el crecimiento de la célula.

Varios oncogenes se encuentran involucrados en; la adhesión celular, la regulación de la actina del citoesqueleto y de la matriz extracelular. La falta de regulación de estas vías, cuando se activan a oncogenes, produce la migración celular y la independencia de sustratos, los mismos que sirven para la invasión y la metástasis. Sin embargo, diferentes oncogenes pueden tener un papel en la angiogénesis. Se han identificado alrededor de 100 oncogenes distintos, la mayoría se muestran como genomas de virus tumorales de ARN. (12)

Cuadro 1: Oncogenes y su función

Oncogén	Función del producto	Ejemplo de tumor
<i>Abl/bcr</i>	Nueva proteína por fusión	Leucemia mielógena crónica
<i>Af4/hrx</i>	Fusión afecta producto del factor de transcripción hrx	Leucemia aguda
<i>Akt-2</i>	Proteín quinasa serina/treonina	Cáncer de ovario
<i>alk</i>	Receptor tirosín quinasa	Linfoma
<i>Aml1/mtg8</i>	Nueva proteína de fusión	Leucemia aguda
<i>Bcl-2,3,6</i>	Bloquea la apoptosis	Leucemia y linfoma de células B
<i>erbB-2</i>	Tirosín quinasa	Mama, ovario, glándula salival
<i>Ets-1</i>	Factor de transcripción de promotores	Linfoma
<i>gip</i>	Proteína G asociada a membrana	Carcinoma de ovario
<i>Hox 11</i>	Sobreexpresión de proteína de unión al ADN	Leucemia aguda de célula T
<i>Int-2</i>	Factor de crecimiento de fibroblastos	Carcinoma de mama
<i>jun</i>	Factor de transcripción para API	Sarcoma
<i>KS3</i>	Factor de crecimiento	Sarcoma de Kaposi

3.14 AF4/HRX

La telomerasa es la enzima que permite la replicación indefinida de las células cancerosas, esta enzima cumple la función de mantener los telómeros de los extremos de los cromosomas. Los telómeros de las células neoplásicas no se acortan por lo que no existirá el envejecimiento y sin este proceso, las células replica su ADN y se dividen. El gen que codifica el componente activo de la telomerasa es el oncogén hTERT. (30)

El oncogén Af4/HRX es un gen que juega un papel clave en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, como la leucemia linfoblástica aguda. Este gen se encuentra en el cromosoma 11 humano y codifica una proteína que está involucrada en la regulación de la transcripción génica. Las mutaciones y las translocaciones que afectan al gen Af4/HRX pueden provocar una expresión anómala de la proteína, lo que conduce a la proliferación celular incontrolada y la formación de tumores. (31)

El gen MLL es una histona metiltransferasa que se considera como regulador global positivo en el proceso de la transcripción genética, generalmente se lo relaciona con mal pronóstico y se ubica en el cromosoma 11q23; está compuesto por 38 exones y tiene una extensión de 90 kb; produce un mRNA de 12 kb, lo que a su vez codifica una proteína de 3969 aminoácidos, de 430 kDa de peso molecular. Los reordenamientos del gen MLL (MLLr) son una causa común de leucemias linfoblásticas agudas (LLA) agresivas e incurables en bebés y niños, la mayoría de las cuales se originan en el útero. El MLLr más común produce una proteína de fusión MLL-AF4. MLL-AF4 promueve la leucemogénesis mediante la activación de genes diana clave, principalmente a través del reclutamiento de DOT1L y el aumento de la metilación de la histona H3 lisina-79 (H3K79me2/3). Un gen diana clave de MLL-AF4 es PROM1, que codifica CD133 (Prominin-1).

El CD133 es una glicoproteína transmembrana pentaspán que representa un objetivo potencial para el cáncer ya que se encuentra en múltiples células madre cancerosas. Aquí demostramos que la expresión aberrante de PROM1/CD133 es esencial para el crecimiento de las células leucémicas, mediada por la unión directa de MLL-AF4. La activación está controlada por un elemento potenciador intragénico H3K79me2/3 (KEE) que conduce a un aumento de las interacciones potenciador-promotor entre PROM1 y el gen cercano TAPT1. (4) Esta regulación del locus dual se refleja en una fuerte correlación de expresión en la leucemia. Encontramos que en las células que no expresan PROM1/CD133, el locus PROM1 es reprimido por la unión del complejo represivo 2 (PRC2) polycomb, asociado con una expresión reducida de TAPT1, en parte debido a la pérdida de interacciones con el locus PROM1. (30)

3.15 BCR-ABL1

El oncogen BCR-ABL1 es un gen que se encuentra en el cromosoma 22 humano y es el principal responsable del desarrollo de la leucemia mieloide crónica (LMC). Este gen surge a partir de una translocación cromosómica entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22, que se conoce como el cromosoma Filadelfia (Ph). El oncogen BCR-ABL1 codifica una proteína anómala que tiene actividad tirosina-quinasa, lo que provoca una señalización celular aberrante y un crecimiento celular incontrolado. (32)

LMC se caracteriza por una expansión clonal de células mieloides inmaduras en la médula ósea, lo que causa una ampliación del bazo y una leucocitosis persistente. Los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITK) específicos para BCR-ABL1, como imatinib, dasatinib y nilotinib, han demostrado ser altamente efectivos en el control de la enfermedad y han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes.. (33) (9)

3.16 C-MYC

El oncogén C-Myc es un factor de transcripción, el cual está implicado en las funciones celulares como la regulación del ciclo celular, procesos de diferenciación, biosíntesis de nucleótidos y metabolismo. Cuando este oncogén sufre una alteración, regula positivamente la división celular, manteniendo un metabolismo eficaz lo que producirá la proliferación e inmortalidad de las células afectadas.

MYC es una familia de 3 productos génicos relacionados (c-MYC, n-MYC y l-MYC; en esta revisión, sin embargo, MYC se referirá a c-MYC a menos que se especifique lo contrario) (31). MYC regula la expresión de productos génicos a través de la activación o inhibición directa de la transcripción génica, amplificación transcripcional, la inducción de

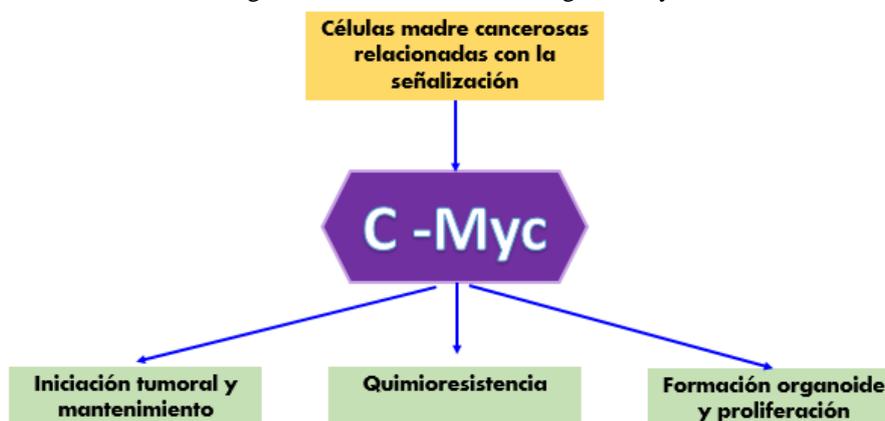
microARN y reguladores de la cromatina, y/o la regulación global de la biogénesis de proteínas y ARN.16 la desactivación de MYC es letal para el embrión, y la desactivación en células maduras impide su supervivencia, crecimiento y diferenciación.

La sobreexpresión de MYC es común en muchos tipos de cáncer humano. MYC puede activarse genéticamente directamente a través de la translocación cromosómica, la amplificación genómica, la integración retroviral y la mutación, así como activarse a través del aumento de la expresión génica. y/o la estabilidad de la proteína mediante la activación de otros oncogenes, incluidos RAS, SRC, NOTCH, o la inactivación de genes supresores de tumores como APC. (34) Algunos estudios han demostrado que la supresión de la expresión de MYC en modelos de ratones condicionales da como resultado una pérdida rápida y sostenida de un fenotipo neoplásico, que se ha descrito como "adicción al oncogén".

3.17 C – MYC Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

Este oncogén tiene un rol importante en la regulación global de la respuesta inmune a los cánceres. La sobreexpresión de MYC da como resultado que los tumores evadan la respuesta inmunitaria, un "sello distintivo del cáncer" esencial. la respuesta inmune, “mecanismos inmunodependientes del huésped”. Por lo tanto, tras la inactivación de MYC, las células tumorales experimentan un arresto proliferativo y apoptosis independientemente de la respuesta inmunitaria del huésped, pero puede surgir la eliminación completa del tumor debido a la activación del sistema inmunitario esto, a su vez, puede conducir a la eliminación directa de las células tumorales, pero también a la inducción de la senescencia de las células cancerosas restantes y al cierre de la angiogénesis. (31) (34)

Figura. 4 Mecanismos del oncogén C-Myc



4 CONCLUSIÓN

Se reconoce que la comprensión de la relación entre los genes supresores de tumores y los oncogenes es crucial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y para la prevención del cáncer. Los genes supresores de tumores, incluyendo el gen p53, son esenciales para prevenir la aparición de cáncer en nuestro cuerpo. Estos genes actúan como guardianes de la integridad del ADN y regulan la división celular, evitando la proliferación de células dañadas o mutadas. Sin embargo, cuando estos genes presentan mutaciones o están inactivados, la célula pierde su capacidad de controlar la división celular, lo que puede llevar al desarrollo de cáncer. Por tanto, la preservación de la función de los genes supresores de tumores, en especial el gen p53, es fundamental para prevenir la aparición y progresión de la enfermedad.

Oncogenes como el BCRL/ALB1, algunos aspectos de la patogénesis de la LMC, como los mecanismos responsables de la transición de la fase crónica a la crisis blástica, las causas de la inestabilidad genómica y la reparación defectuosa del ADN, el fenómeno de la inactividad de las células madre, el papel de los supresores tumorales en la resistencia a los ITC y la progresión de la LMC, o la diafonía entre BCR-ABL1 y otras vías de señalización oncogénicas, siguen siendo poco conocidos al igual que los mecanismos de otros oncogenes que producen diferentes tipos de leucemias.

REFERENCIAS

Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2020 [cited 2023 02 22. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.

Carrasco-G Miguel NMCEa. Representación de la incidencia y de la mortalidad por cáncer en los medios de comunicación chilenos. *Rev. méd. Chile*. 2021; 149(5): p. 716-723.

OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Ferlay J EMLFCMMLPMea. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. International Research on Cancer. 2021.

Martel C GDBFFJCG. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2018; 8(2): p. e180-e190.

Lee A. Cooper EDea. PanCancer insights from The Cancer Genome Atlas: the pathologist's perspective. *The Journal of Pathology*. 2017; 244(5): p. 512-524.

Henry Rodriguez SP. Revolutionizing Precision Oncology through Collaborative Proteogenomics and Data Sharing. *Science Direct*. ; 173(2): p. 535-539.

Strausberg RL. The Cancer Genome Anatomy Project: New resources for reading the molecular signatures of cancer. *The Journal of Pathology*. 2016; 224(10): p. 322-335.

Carolyn Hutter JCZ. The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value beyond Its Data. *Science Direct*. 2018; 173(2): p. 283-285.

Sánchez María SFea. Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. *Rev. Finlay*. 2022; 12(2): p. 208-220.

Brenda Herrera ELEa. Comparación entre incidencia y factores de riesgo de cáncer oral en diferentes países de América Latina. *Revista de Salud Pública*. 2020; 24(2): p. 49-63.

Díaz María Consuelo GA. Relación entre consumo de alimentos procesados, ultraprocesados y riesgo de cáncer: una revisión sistemática. *Rev. chil. nutr.*. 2020; 47(5): p. 808-821.

Martín Dorta L. Relaciones intercelulares en tumores: una aproximación desde la teoría de juegos evolutivos. *Repositorio institucional de la Universidad de La Laguna*. 2020.

Okio Hino TK. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Journal of the Japanese Cancer Association*. 2016.

Pérez-Cabeza CCea. Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Rev Esp Med Quir*. 2017; 22(4): p. 171-181.

Wasim Feroz AAS. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020; 21(49).

Illuzzi J VCKE. Modifications of P53 and the DNA damage response in cells expressing mutant form of the protein Huntingtin. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2016; 26(3).

Abdullah Al Maruf SS. iRSpot-SF: Prediction of recombination hotspots by incorporating sequence based features into Chou's Pseudo components. *Genomics*. 2019; 111(4): p. 966-972.

Martha L. Slattery a LEMea. The p53-signaling pathway and colorectal cancer: Interactions between downstream p53 target genes and miRNAs. *Genomics*. 2019 Julio; 111(4): p. 762-771.

Yen-Ting Chiang YCCea. The Function of the Mutant p53-R175H in Cancer. *MPD Journal*. 2021; 13(16).

Nguyen TTea. Revealing a human p53 universe. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46.

Kang R,KG&TD. he tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network. *Free Radic. Biol. Med*. 2019; 133: p. 162–168.

Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene*. 2017; 36: p. 3943–3956.

Younger S, Rinn J. p53 regulates enhancer accessibility and activity in response to DNA damage. *Nucleic Acids Res*. 2018;: p. 9889–9900.

Antonina Hafner MBea. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* volume. 2019; 20: p. 199–210.

Yang Zhao ea. Chk1 inhibition-induced BRCAness synergizes with olaparib in p53-deficient cancer cells. *Cell Cycle*. 2023; 22(2).

Sullivan KD,Gea. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death Differ*. 2018; 25: p. 133–143.

Nan Zhou ea. Retinoblastoma in Adults: Clinical Features, Gene Mutations and Treatment Outcomes: A Study of Six Cases. *Front. OncoL*. 2022 Aug; 12.

National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risks and Management (PDQ®)–Health Professional Version. [Online]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-genes-hp-pdq>.

Hiroshi Okuda ea. RNA-binding proteins of KHDRBS and IGF2BP families control the oncogenic activity of MLL-AF4. *Nature Communications*. 2022; 13(6688).

Dang CV ea. Drugging the ‘undruggable’ cancer targets. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(8): p. 502-508.

Gonzalo Vásquez P ea. Detección de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de BCR-ABL1 en pacientes colombianos con leucemia mieloide crónica LMC, resistentes al imatinib. *Rev Col Cancerología*. 2018; 22(1).

F. Lussana TTea. Mechanisms of Resistance to Targeted Therapies in Chronic Myeloid Leukemia. In. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2018; 249.

Nussinov R TCea. Oncogenic KRAS signaling and YAP1/ β -catenin: Similar cell cycle control in tumor initiation. *Semin Cell Dev Biol.* 2016; 58(1): p. 79-85.