

Mecanismos oncogénicos

Dr. Enrique Pimentel

Los mecanismos celulares y moleculares relacionados con el origen y desarrollo de tumores son complejos e incluyen cuatro aspectos fundamentales: activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores (genes onco-supresores), inestabilidad genética y activación de telomerasa.

1. Activación de proto-oncogenes

Los proto-oncogenes son la contrapartida celular de los oncogenes presentes en retrovirus transformantes agudos, los cuales transducen estas secuencias en forma estructuralmente alterada. Las secuencias completas de nucleótidos de los oncogenes y la de amino-ácidos de sus respectivos productos proteicos (proto-oncoproteínas) han sido determinadas. Las proto-oncoproteínas desempeñan funciones importantes en procesos relacionados con la proliferación y diferenciación de diversos tipos de células y están también involucradas en una variedad de procesos metabólicos. Ellas pueden estar localizadas prominentemente en la membrana celular (Ras, Src, Erb B, Kit), en el citoplasma (Raf, Mos, Rel) o en el núcleo (Myc, Fos, Jun, Myb, Erb-A). Varias proto-oncoproteínas tienen actividad de quinasa específica para residuos de tirosina y pueden funcionar como receptores para factores de crecimiento en la superficie celular. Otras proto-oncoproteínas tienen actividad de quinasa para residuos de serina y treonina. Las proto-oncoproteínas nucleares actúan como factores de transcripción, regulando la expresión de genes en el núcleo.

La activación de proto-oncogenes en células neoplásicas puede ocurrir por cuatro tipos de mecanismos: expresión aumentada, amplificación, translocación y mutación. Numerosos tipos de células tumorales muestran expresión aumentada de varios proto-oncogenes.

La amplificación de estos genes es menos frecuente pero ocurre en algunos tumores y está generalmente acompañada de aumento de la producción del producto proteico respectivo. Los neuroblastomas, que son tumores relativamente frecuentes en niños, contienen con frecuencia amplificación del proto-

oncogene N-myc, sobre todo en las etapas avanzadas de su desarrollo. Los carcinomas mamarios pueden tener amplificación del proto-oncogene Erb-B2 y pueden expresar cantidades elevadas del respectivo producto proteico, lo cual se asocia con frecuencia a un pronóstico desfavorable. La translocación de secuencias correspondientes a proto-oncogenes se observa sobre todo en leucemias y linfomas. El proto-oncogene *abl* se encuentra translocado del cromosoma 9, donde está normalmente ubicado, al cromosoma 22, el cual a su vez transfiere material genético al cromosoma 9 (translocación recíproca), resultando un cromosoma 22 de tamaño más pequeño que lo normal (cromosoma Filadelfia). El proto-oncogene *myc* está translocado en linfomas de células B tipo Burkitt de su posición normal en el cromosoma 8 al 14, al sitio de los genes para cadenas pesadas de inmunoglobulinas, lo cual altera la síntesis de estas proteínas. Ello ocurre en el 80% de estos linfomas; en el 20% restante *myc* se transloca a los cromosomas 2 ó 22 donde están los genes para las cadenas livianas de inmunoglobulinas. Mutaciones de proto-oncogenes afectan sobre todo a *ras* y ocurren en una gran variedad de tumores sólidos.

2. Inactivación de genes onco-supresores

Inactivación por delección o mutación de genes onco-supresores se ha observado en diversos tipos de tumores humanos y puede contribuir, junto a la activación de proto-oncogenes, para el desarrollo de estos tumores. El más frecuentemente afectado de estos genes es el p53, que codifica una proteína nuclear involucrada en la regulación de procesos de transcripción a nivel del núcleo celular. De hecho, el gene p53 es el que se encuentra alterado con mayor frecuencia en una gran variedad de tumores humanos y hay evidencias de que su inactivación tiene gran importancia para el desarrollo de estos tumores. Otros genes onco-supresores que están inactivados por delección o mutación en tumores humanos son el RB1 (retinoblastoma), el WT1 (tumor de Wilms o neuroblastoma), el NF1 (neurofibromatosis de von Recklinghausen), el APC

(poliposis adenomatosa del colon), el BRC (cáncer de mama y ovario), el DCC (cáncer colorectal), el VHL (enfermedad de Von Hippel-Lindau asociada a carcinomas renales y otros tumores) y el MTS1 (varios tipos de tumores). Otro gene, el nm23, puede tener importancia por su probable papel como supresor de metástasis. La coexistencia en una célula de activación de proto-oncogenes e inactivación de genes onco-supresores puede resultar en la expresión de un fenotipo altamente maligno.

3. Inestabilidad genética

Las células malignas se caracterizan por la presencia de numerosas mutaciones y alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas, lo cual es un reflejo de su inestabilidad genética. La fidelidad de la replicación del ADN en células neoplásicas puede ser menor que la normal y puede contribuir al origen de las alteraciones genéticas que ocurren en células malignas o predispuestas a la malignidad.

Al menos algunas de estas alteraciones se deben a la activación de genes mutadores, que aumentan la identificación del proceso de replicación del ADN.

4. Activación de telomerasa

Los telómeros, que son secuencias de ADN y proteínas presentes en el extremo de los cromosomas, contribuyen a la estabilidad de éstos y sufren de un acortamiento progresivo durante los procesos normales de envejecimiento celular, lo cual determina el cese de la división celular y la muerte de las células. En células neoplásicas tales como las de tumores ováricos humanos se ha encontrado activación de telomerasa, una enzima compuesta por ARN y proteínas involucradas en el alargamiento de secuencias teloméricas. En caso de comprobarse la presencia de actividad de telomerasa en células tumorales y la falta de esta actividad en células normales, el uso de inhibidores específicos de la enzima puede ser útil para un tratamiento selectivo de tumores malignos.

Alimentación y diabetes

Dr. Alfredo Planchart

La alimentación del diabético siempre ha aparecido como un problema central en su tratamiento. La enfermedad se conoce desde la antigüedad egipcia. Aparece señalada en el papiro de Ebers, 1500 años antes de Cristo. Diabetes significa en griego fontana o fuente. Los antiguos pensaba que los enfermos diabéticos eliminaban, por la orina como en una fuente, el fluido vital, en tan gran cantidad que morían (1). El descubrimiento del "azúcar" en la orina desde hace varios siglos, por la simple observación de que las hormigas se aglomeran en las gotas de orina que caen al suelo, de los pacientes diabéticos, llevó a los médicos a probar su sabor, de ahí el nombre de diabetes mellitus. El descubrimiento de la glucosa de la sangre y del glucógeno del hígado por el gran Claude Bernard (2) a mediados del siglo pasado, que se puede considerar como el inicio de la química fisiológica, produjo un impacto tal, tanto en los clínicos como en los investigadores, que

hizo que el pensamiento se centrara en la glucosa. La demostración por Minkowsky y su ayudante von Mehring (3) a finales del siglo XIX, que la supresión del páncreas provocaba la diabetes, así como el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1922 (4) tenían como control la glucemia y glucosuria de los animales de experimentación. Todos estos importantes descubrimientos han contribuido a que todavía en la actualidad la etiopatogenia de la afección sea concebida sólo como las alteraciones causadas por la hiperglucemia, ocasionada por la insuficiencia de la acción insulínica. Esta insuficiencia sería producida por la disminución o supresión de la secreción de la hormona por las células beta del páncreas de los pacientes diabéticos, causada a su vez, por la disminución en la cantidad o por la desaparición de estas células. La insuficiencia de la acción insulínica en un momento dado, es la causa de la hiperglucemia, la cual a su vez, ocasionaría las