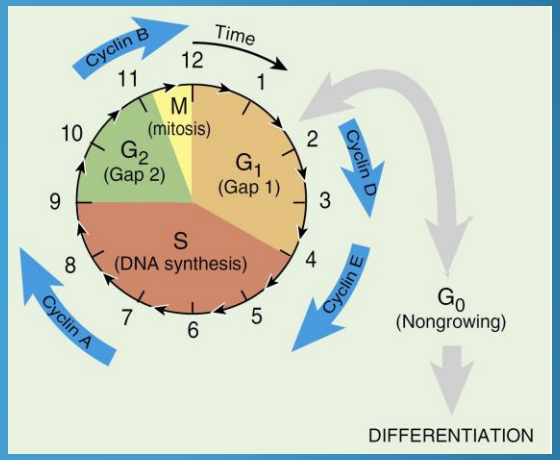
SAU
SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGIA
Fundada en 1923

Curso Biología Tumoral

Oncogenes y Genes Supresores Tumorales

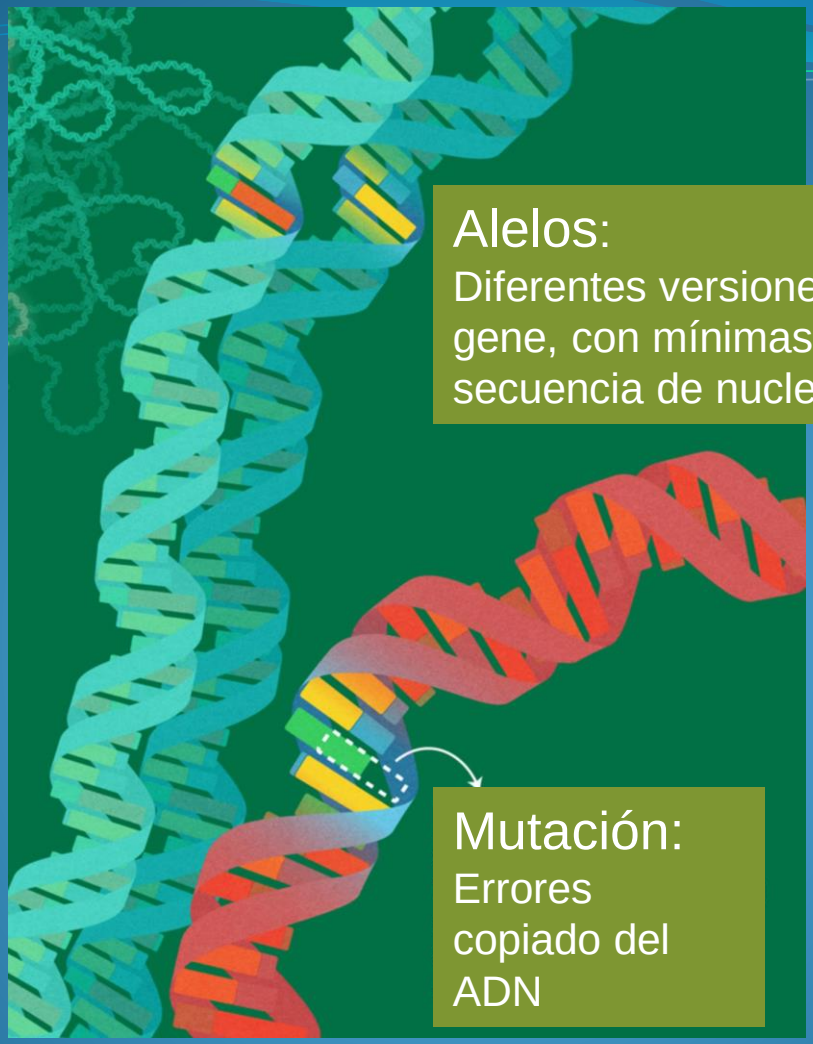
Dr. Pablo Mingote

- Proto oncogene
  - Codifica proteínas que participan en las vías de control del crecimiento celular



- Oncogene
  - Codifica proteínas que generan una célula tumoral

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000



Mutación en sólo uno de los alelos de un proto oncogene es suficiente para la inducción del cáncer

https://learn.genetics.utah.edu

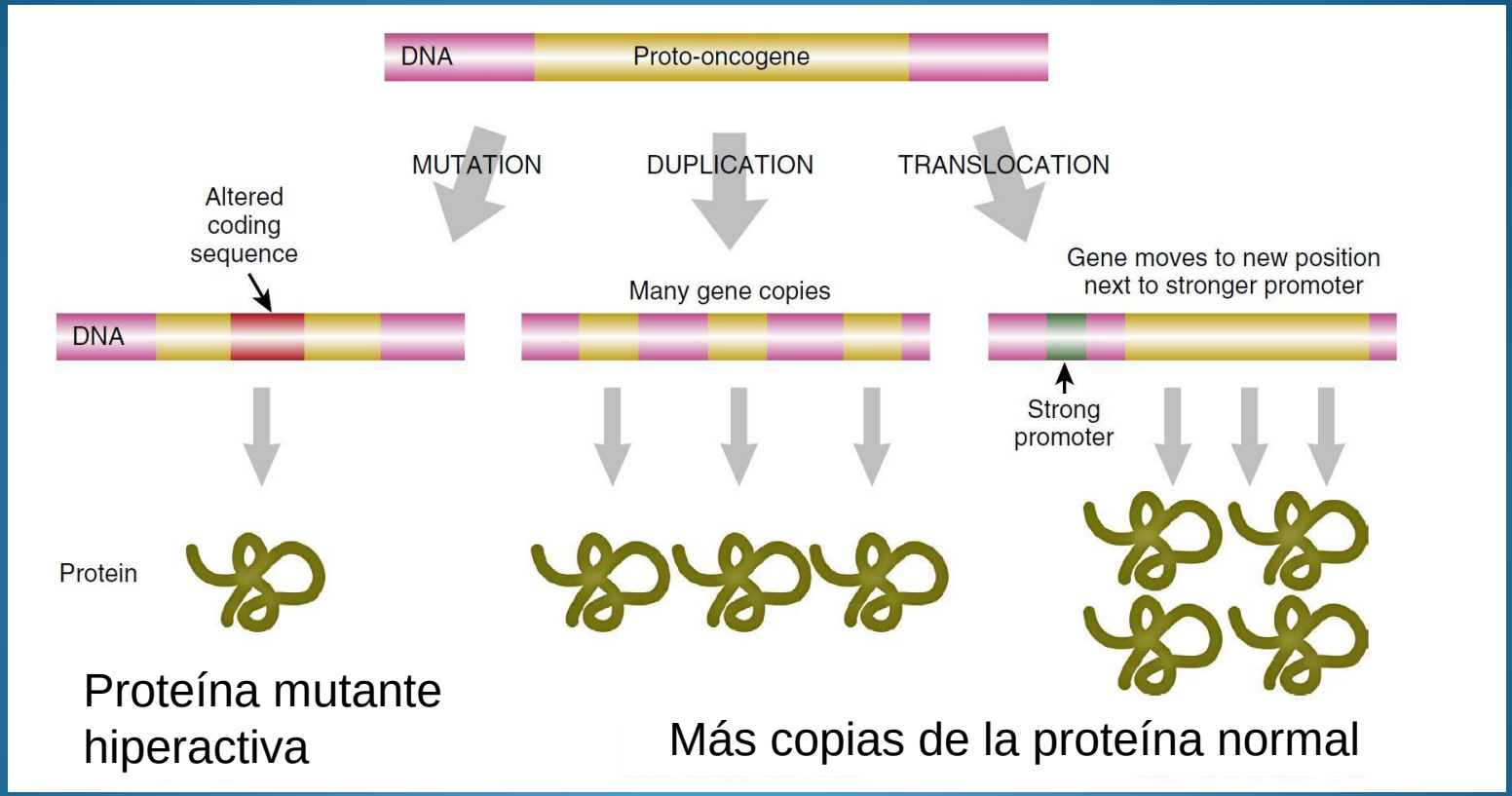
Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

- Oncogene: mutación de un proto oncogene (sólo en células somáticas):
  - Mutación puntual en el proto oncogene

    Proteína levemente diferente al original
  - Amplificación (reduplicación) segmento ADN de un proto oncogene
  - Translocación cromosomal (control de un gene por diferente promotor)

    Sobre expresión de proteína original

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

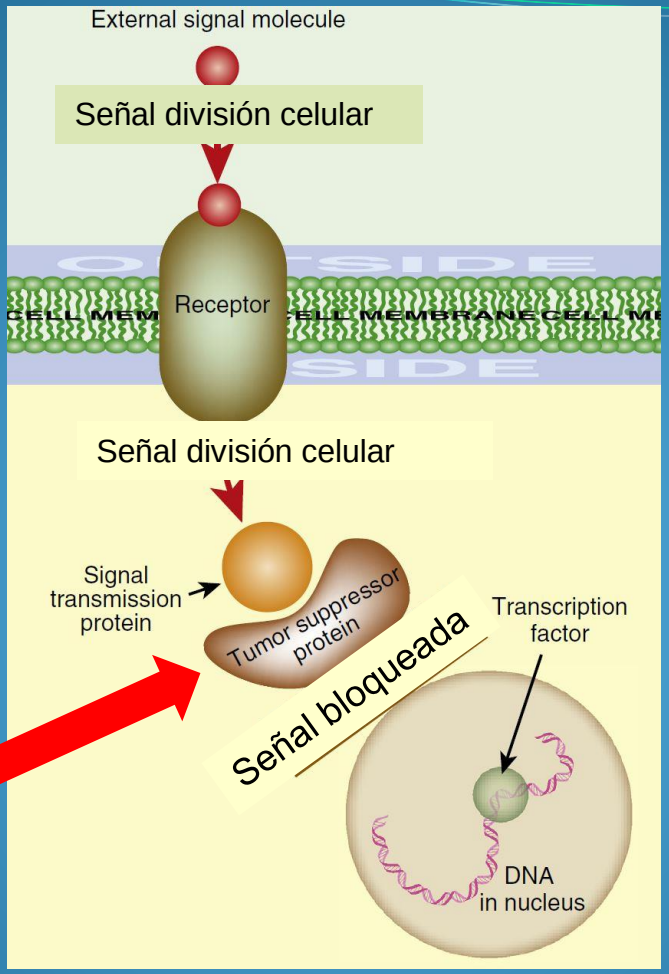


D. Clarke, Biotechnology, 2016

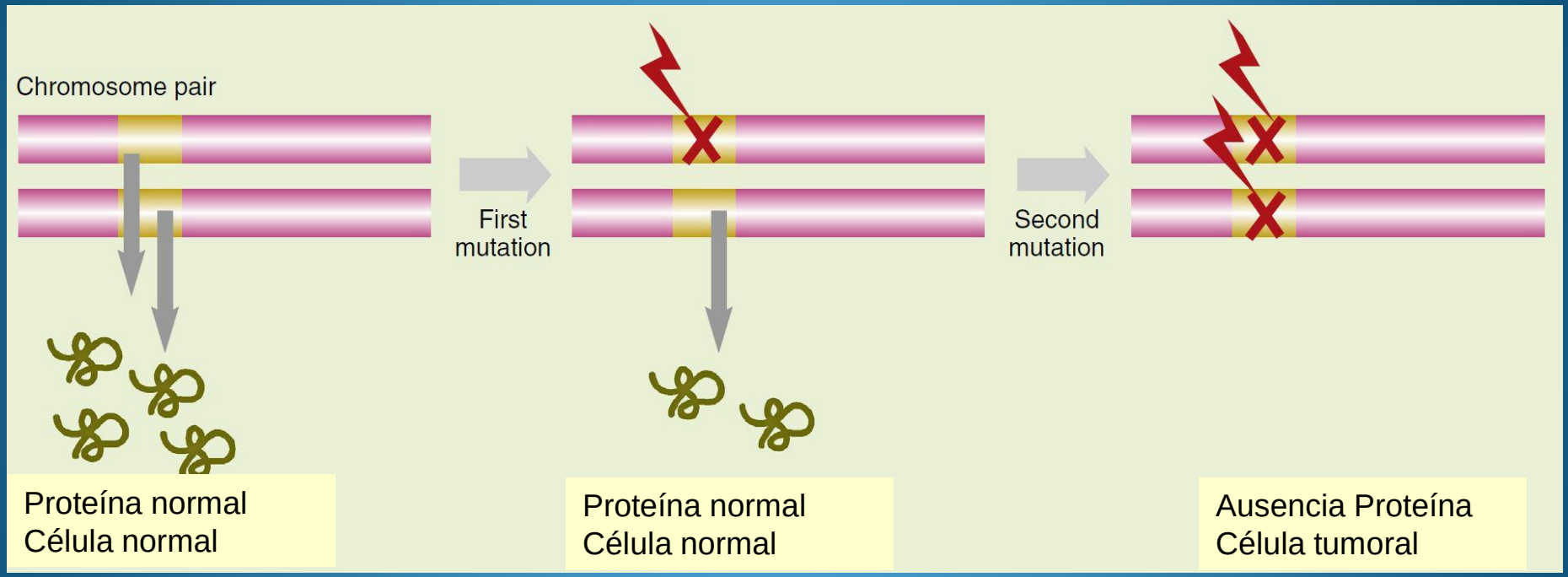
- Genes Supresores Tumorales (GST)
  - Inhiben proliferación celular
  - Mutación provoca ‘pérdida de función’
  - Son ‘recesivos’: mutación debe ser en ambos alelos
  - Pueden mutar en células somáticas y germinales
  - Pérdida de ‘heterocigosidad’ durante mitosis por falla en el ‘punto de control’ mitótico

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

Proteína del Gene Supresor Tumoral

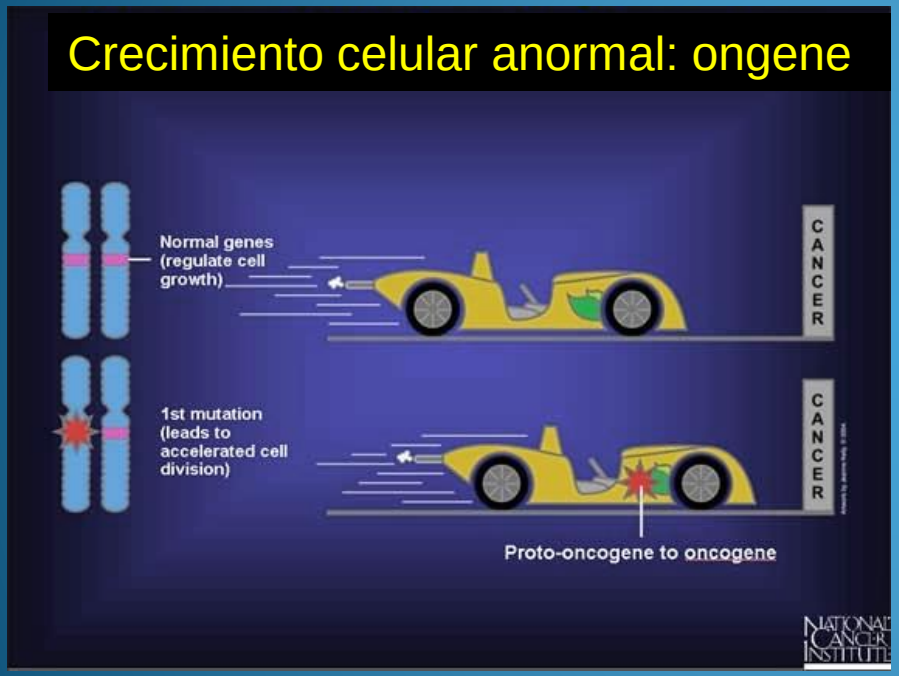


D. Clarke, Biotechnology, 2016

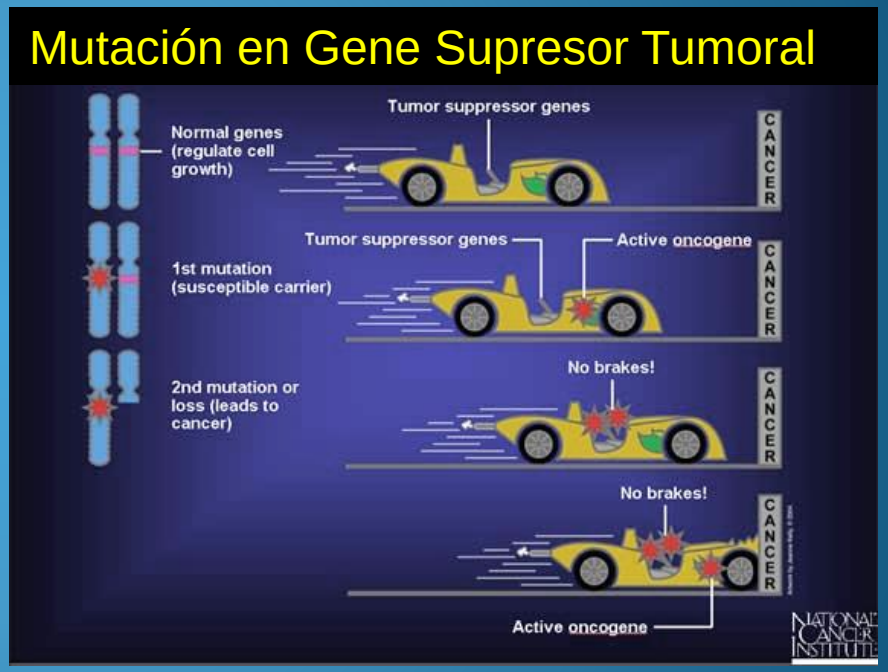


D. Clarke, Biotechnology, 2016

Crecimiento celular anormal: ongene

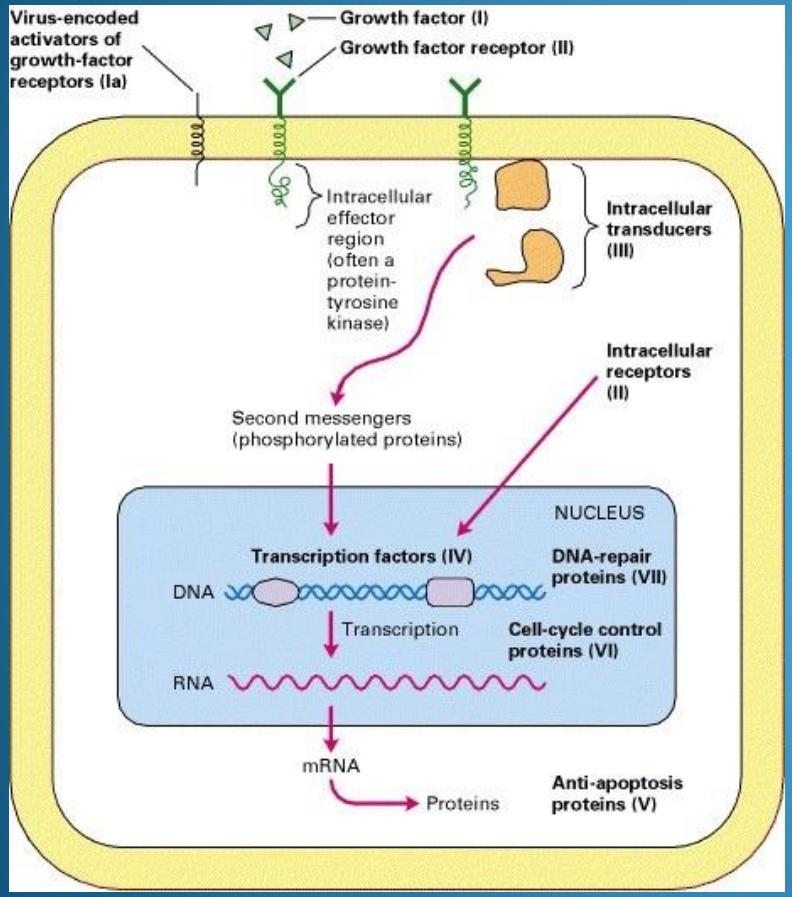


Mutación en Gene Supresor Tumoral



NIH: National Cancer Institute

Proteínas que regulan el crecimiento celular



I. Factores de Crecimiento (GF)
II. Receptor GF (GFR)
III. Transductores y Receptores intracelulares
IV. Factores de Transcripción
V. Pro / Anti Apoptosis
VI. Control Ciclo Celular
VII. Reparadores de ADN

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

Mutación

I. Factores de Crecimiento (GF)

II. Receptor GF (GFR)

III. Transductores y Receptores intracelulares

IV. Factores de Transcripción

Oncogene

V. Pro / Anti Apoptosis → Supervivencia

VI. Control Ciclo Celular → Supresor Tumoral → Cáncer

VII. Reparadores de ADN → Induce mutaciones

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

- Proteínas involucradas en los Genes Supresores Tumorales (GST)

  - Proteínas intracelulares → ciclo celular

  - Receptores hormonales → inhiben proliferación celular

  - Proteínas del 'punto de control' (checkpoint) → detectan daño del ADN y detienen el ciclo celular

  - Proteínas involucradas en la apoptosis

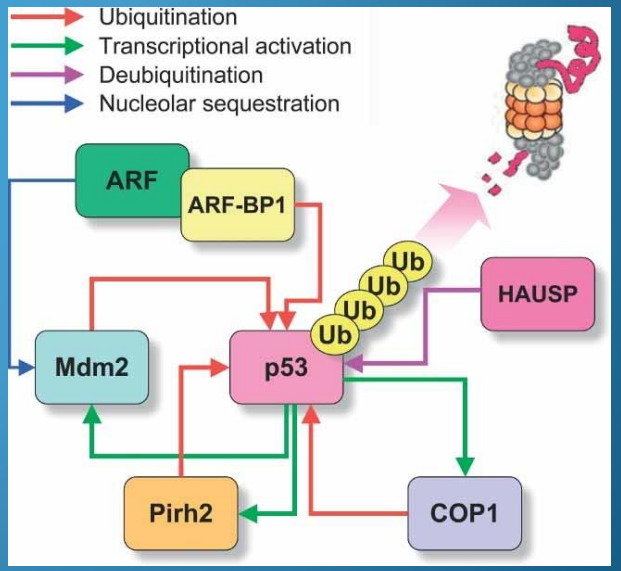
  - Enzimas que reparan ADN

Molecular Cell Biology, H Lodish, 2000

Función del Oncogene	Ejemplo
Factor Crecimiento	Bombesin: péptido en SCLC→ hidrólisis membrana celular → > Ca intracelular → entra ciclo celular
Receptor Factor Crecimiento	ErbB2: receptor TK sobre expresado en cánceres ovario y mama. Mal pronóstico
Transductor de señal intracelular	Ras → cascada kinasa proteína → fosforila Factor de Transcripción Nuclear
Factores de Transcripción	Myc: por estímulo mitogénico induce proliferación celular e inhibición de diferenciación celular. N-myc.
Reguladores del Ciclo Celular	CyclinDI activado por amplificación oncogene PRADI → mueve ciclo celular más allá de G I
Inhibidores Apoptosis	Bclk-2: sobre expresión por translocación cromosomal. Su función normal alterada lleva a reducir los niveles de apoptosis.

N. Haites, Oncogenes: 1270, Academic Press, 2001

- Gene Supresor Tumoral: p53 (guardian del genoma)
  - Regulación altamente compleja con muchos niveles de control
  - Interviene en el control de vida y muerte celular
  - Funciones:
    - Detención del ciclo celular
    - Apoptosis
    - Senescencia celular
    - Angiogénesis
    - Reparación ADN
    - Migración celular



  - Regulador Mdm2 (mouse double minute gene)

M Hollstein, J Pathology, 220: 164, 2009

Muchas Gracias !