

# Revisión

## Bases moleculares de la transformación neoplásica: protooncogenes y genes supresores

A. Pellín Pérez

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.*

### INTRODUCCIÓN

El examen clínico e histopatológico de los pacientes con cáncer revela que esta enfermedad es el resultado de alteraciones permanentes de uno de los procesos mejor regulado en el organismo: el crecimiento y la diferenciación celular. Ocasionalmente, se pierde el minucioso control que regula la multiplicación de las células y éstas comienzan a crecer y dividirse, aun cuando el organismo no necesite más células de ese tipo. Cuando los descendientes de una célula heredan la capacidad de crecer y dividirse sin control normal, se forma un clon celular que puede alcanzar un tamaño considerable, originándose un tumor (1). Pero el fenotipo neoplásico es más complejo. No sólo se pierde el control normal de la proliferación, sino que todo el comportamiento biológico normal de la célula se ve profundamente alterado: las células transformadas rompen barreras histológicas, invaden tejidos vecinos, penetran en la sangre, evaden defensas inmunológicas, colonizan territorios extraños, etc. (2).

La capacidad que tienen las células cancerosas de crecer en medios de cultivo definidos permite estudiar su comportamiento en condiciones de laboratorio bien controladas. Como es de esperar, muestran diferencias con las células normales que semejan su situación *in vivo*:

cambian notablemente su morfología, pierden el control normal de su crecimiento y se apilan unas sobre otras al no reconocer las señales de inhibición por contacto, cambia la disposición de sus filamentos citoesqueléticos, se muestran relativamente independientes de los factores de crecimiento, se hacen menos adherentes, etc. (3). Cuando estas células son reintroducidas en animales adecuados (ratones atómicos), crecen y producen tumores. Precisamente estas dos características (la transformación *in vitro* y la formación de tumores *in vivo*) son los criterios experimentales generalmente utilizados para comprobar la naturaleza neoplásica de las células.

### EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD GENÉTICA

El desorden en el crecimiento celular implica una alteración del mecanismo que regula la actividad normal de los genes. Por ello el cáncer puede ser considerado como una alteración que surge en algunas células del organismo debido a cambios genéticos, les da una ventaja de crecimiento sobre las células que las rodean, y es heredada por las células hijas como un rasgo genético estable.

Desde hace tiempo se conocen argumentos que apoyan esta interpretación. Ya en el siglo pasado se advirtió que existían algunas familias que parecían tener predisposición hereditaria a padecer cáncer. Los estudios epidemiológicos del retinoblastoma realizados por Knudson en 1971 (4) sugieren el mecanismo de la doble mutación para explicar el desarrollo de este tipo de tumores. Una mutación se hereda a través de la línea germinal y por lo tanto está presente en todas las células derivadas del cigoto. Se requiere una segunda mutación para que aparezcan células malignas. Deben existir, por tanto, algunos genes cuyos dos alelos estén mutados y pierdan consecuentemente su función, contribuyendo así a la aparición de células malignas.

Las observaciones microscópicas han revelado también desde hace tiempo que las células cancerosas presentan alteraciones mitóticas frecuentes (5). El estudio directo de los cromosomas mediante técnicas citogenéticas demuestra que existen anomalías cromosómicas específicas relacionadas con una enfermedad particular, y que en general las células cancerosas acumulan alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas a medida que aumenta su agresividad (6, 7).

Más recientemente se ha comprobado que hay una conexión entre la susceptibilidad al cáncer y la pérdida de la capacidad de las células de reparar daños en su DNA, y que el potencial mutagénico de una sustancia está relacionado con su capacidad de inducir cáncer (8).

Todas estas observaciones parecían indicar, pues, que el cáncer es una enfermedad genética. Lo que no estaba claro hasta hace poco era la identidad de los genes afectados en una célula cancerosa, y de qué manera se afectan. El avance espectacular que está experimentando la genética molecular ha puesto a nuestra disposición técnicas que permiten el acceso directo a los genes. Podemos "disecar" fragmentos de un gen con herramientas moleculares y estudiar lo que algunos autores denominan la anatomía molecular del genoma humano. Esta poderosa metodología hace que la búsqueda de lesiones genéticas ocupe hoy un lugar central en la investigación sobre el cáncer (9). Las primeras respuestas proceden del campo de la virología.

## **ONCOGENES DE VIRUS TRANSFORMANTES**

Dos pequeños virus DNA, el virus del polio y el SV40, fueron los primeros en sugerir la idea de que la adición de

uno o pocos genes a una célula puede alterar drásticamente su comportamiento. El DNA de estos virus tiene unos 5000 pares de bases, y puede producir tumores en animales y alteraciones semejantes en células cultivadas. Con estos modelos experimentales se pensaba que se podrían estudiar con detalle los mecanismos necesarios para tales cambios, tanto desde el punto de vista genético como bioquímico. El estudio de mutantes aislados durante varios años proporcionó la primera evidencia importante de que genes virales específicos (oncogenes) pueden estar directamente implicados en la iniciación del fenotipo neoplásico. No se conoce cuál puede ser el origen de estos oncogenes, pero se sabe que en unos casos existe cooperación entre varios durante la transformación. En otros casos, la proteína codificada por un solo oncogén desempeña varias funciones, e incluso hay interacciones de las proteínas codificadas por el genoma viral y los genes celulares (10).

Otro tipo de virus oncogénicos (retrovirus) contienen moléculas de RNA como material genético. Fueron utilizados a principios de siglo por Ellerman, Bang y Rous, entre otros (11). Obtenían extractos filtrables de tumores que al inocularlos en animales sanos producían tumores en éstos. La posibilidad de producir tumores a voluntad, mediante un adecuado sistema virus-hospedante, es una herramienta experimental de primera magnitud dada la simplicidad de la organización vírica.

Existen dos tipos de retrovirus: los transformantes crónicos, que transforman las células en un plazo de tiempo muy largo y están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y los transformantes agudos, que producen tumores al poco tiempo de ser inoculados y son poco frecuentes (12).

Actualmente sabemos que el genoma de los retrovirus está compuesto por dos cadenas simples, idénticas, de RNA, con una longitud de 5-10 kb, capaces de codificar 1-10 polipéptidos. Generalmente, tienen tres regiones codificantes: *gag* para proteínas estructurales de la nucleocápside, *pol* para las enzimas de las partículas víricas, y *env* para glucoproteínas de la cubierta. Durante la infección, los genes víricos son convertidos en DNA de doble cadena por la transcriptasa reversa del virus, y este DNA se une covalentemente al DNA de doble cadena del hospedante por un mecanismo de integración codificado por enzimas del virus (13).

El virus del sarcoma de Rous pertenece al grupo de los transformantes agudos y fue uno de los primeros virus

animales que se aislaron. A principios de los años setenta se obtuvieron unos mutantes que eran incapaces de producir sarcomas en pollos. Los análisis genéticos indicaron que éstos carecen de una región situada cerca del extremo 3' del RNA viral. Esa región causante de la transformación maligna se denominó *src* por el tipo de tumores que producía y fue el primer oncogén retrovívico identificado. Esta secuencia oncogénica no existe en los retrovirus transformantes crónicos (14, 15).

Mediante técnicas de hibridación molecular y cromatografía se obtuvo un DNAc exclusivo de esa región *src* que podía ser utilizado como sonda molecular para localizar secuencias homólogas en cualquier otro tipo de células. Así, se pudo comprobar que existen genes homólogos al oncogén *src* en una gran variedad de vertebrados, y que esa homología era más estrecha cuanto mayor era la proximidad evolutiva al pollo, hospedante natural del virus del sarcoma de Rous. Estudios posteriores demostraron que el gen *src* se hallaba muy conservado durante la evolución por cuanto se encontraba en células de insectos, anfibios, peces, aves e incluso del hombre. Por hallarse en células normales de todas estas especies se le denominó *c-src*, y al oncogén vírico, *v-src* (16). El gen *c-src* tenía dos características fundamentales: presenta la estructura de un gen celular normal, y se expresa en muchos tejidos normales y produce una proteína que difiere poco estructuralmente (pero mucho funcionalmente) de la proteína *v-src*. En suma, se demostró que el gen *c-src* forma parte de la estructura del genoma celular, es beneficioso en situación normal para el organismo pero en algún momento de la evolución ha sido capturado por un retrovirus (transducción) y convertido en oncogén. Este proceso introduce algún tipo de cambio en el gen y su expresión se sitúa bajo el control de las secuencias reguladoras del virus.

Estos hallazgos confirmaban la hipótesis propuesta por Huebner y Todaro (17) en 1972, según la cual el genoma de células normales contiene oncogenes silenciosos como parte de provirus endógenos, que se transmiten de padres a hijos a través de la línea germinal y que pueden ser activados por varios agentes carcinógenos.

El ejemplo del *src* hizo pensar que otros retrovirus altamente oncogénicos también portaban genes transducidos desde cromosomas celulares normales. Efectivamente, se pudo comprobar que algunos retrovirus contenían secuencias muy parecidas a secuencias de copia simple muy conservadas en el DNA celular. El clonaje

molecular permitió establecer las relaciones precisas entre los oncogenes víricos (*v-oncs*) y sus homólogos celulares (*c-oncs*). Los oncogenes víricos derivan, en realidad, de secuencias celulares normales que están presentes en prácticamente todas las células del reino animal. Estas secuencias normales se han denominado por esta razón protooncogenes. Los oncogenes, por tanto, serían formas activadas de protooncogenes cuya expresión o regulación alterada les conferiría una función transformante (18, 19).

Los retrovirus transformantes crónicos carecen de oncogén, y producen tumores por otros mecanismos que luego veremos. Nótese también que los oncogenes de los virus DNA no son comparables a los de los retrovirus transformantes agudos que acabamos de referir, por cuanto que no tienen homólogos en el genoma de las células eucarióticas. El origen de estos genes, al igual que el de otros muchos genes víricos, es completamente desconocido (13).

## ONCOGENES EN TUMORES HUMANOS

Si bien los virus constituyen un modelo ideal para el estudio de los oncogenes y los mecanismos de transformación maligna, parece claro que están implicados en el desarrollo de muy pocos cánceres animales y humanos. Había que encontrarlos directamente en tumores humanos para responder a una pregunta fundamental: ¿pueden los protooncogenes presentes en células humanas transformarse en oncogenes en su localización cromosómica originaria sin que medie ningún fenómeno de transducción vírica?

Esta búsqueda fue posible gracias a la puesta a punto de las técnicas de transfección génica, que permiten transferir segmentos de DNA desde una célula transformada a otra no transformada y comprobar si el fenotipo de la célula receptora cambia y se parece al de la célula donante. En 1979 se lograron transformar células normales (fibroblastos 3T3) con DNA procedente de tumores de ratón inducidos químicamente (20).

Al principio de la década de los ochenta, cuatro laboratorios fueron capaces de inducir la transformación maligna de fibroblastos normales por medio de técnicas de transferencia genética a partir de DNA aislado de líneas celulares tumorales (21-24) y de biopsias de tumores humanos (25), demostrando así que existe alguna secuencia en el genoma de células tumorales humanas que

es capaz de inducir la transformación maligna de células normales. El descubrimiento de los oncogenes humanos planteó la cuestión obvia de si existía homología entre éstos y los previamente identificados en los retrovirus. Se comprobó que el DNA tumoral humano transferido a los fibroblastos normales contenía genes que eran precisamente los precursores de los oncogenes de los virus del sarcoma de Harvey y de Kirsten: Ha-*ras* o Ka-*ras* (26-28). Poco después se identificó un tercer miembro de la familia *ras*, el N-*ras*, por transfección a partir de un neuroblastoma humano, y que no está en ningún retrovirus conocido (29). Mediante la técnica de transfección y otras se han descubierto más de un centenar de oncogenes, la mayoría sin su correspondiente homólogo en retrovirus (30).

Todos estos descubrimientos confirman el concepto de que los oncogenes son formas alélicas alteradas de genes normales (protooncogenes) presentes en todas las células, que están presumiblemente implicados en el control del crecimiento y diferenciación celular. El alelo alterado (oncogén) tendría un efecto dominante sobre el alelo normal (protooncogén), que sería recesivo. El extraordinario grado de conservación de los protooncogenes a través de la evolución de los metazoos y la implicación de los alelos mutantes de estos genes en la neoplasia sugieren que los protooncogenes controlan pasos cruciales del crecimiento y desarrollo celular.

### MECANISMOS DE ALTERACIÓN DE LOS PROTOONCOGENES

El descubrimiento de oncogenes y protooncogenes planteó la cuestión obvia de cuál es la diferencia que existe entre ellos. O, dicho de otra forma, ¿cuáles son los mecanismos que alteran el comportamiento normal de los protooncogenes y los convierten en oncogenes inductores del crecimiento tumoral?

Parece claro que no existe un único mecanismo para transformar un protooncogén en oncogén. Entre ellos existen diferencias de tipo cuantitativo, que determinan una síntesis anormalmente elevada del producto génico normal, y diferencias de tipo cualitativo, debidas a lesiones génicas tales como pérdidas terminales, deleciones internas, mutaciones puntuales, etc., que alteran la estructura y función de las proteínas codificadas por estos genes.

### Mutaciones puntuales

En algunos casos, la única alteración que se detecta en el protooncogén es la sustitución de un par de bases en un punto determinado de su secuencia. En algunos casos esta mutación puntual se produce no al azar sino en unos pocos puntos concretos de la secuencia. Éste es el comportamiento típico de los genes de la familia *ras*: H-*ras*, K-*ras* y N-*ras*. A pesar de que su organización genética es diferente, codifican proteínas muy semejantes que son designadas genéricamente p21. La comparación de la secuencia de nucleótidos de los oncogenes *ras* presentes en tumores con la de sus protooncogenes homólogos presentes en células normales, revela que existe una mutación puntual en el codón 12, 13 o 61 que origina la activación maligna de estos oncogenes. Esta mutación determina el cambio de un único aminoácido en la proteína p21, lo cual es suficiente para alterar drásticamente la estructura tridimensional de esta proteína y por consiguiente modificar su función bioquímica (18).

### Mutaciones insercionales

Son producidas fundamentalmente por los retrovirus transformantes crónicos, al infectar una célula e insertar el genoma vírico en las proximidades de un protooncogén celular, de manera que éste pasa a estar controlado por los potentes elementos reguladores del virus. Por ejemplo, los virus de la leucosis aviar (ALV) producen diversos tipos de tumores en aves, varias semanas o meses después de la infección. Estos virus no tienen secuencia oncogénica, pero integran sus genes en el locus *c-myc* del genoma hospedante. La célula en que se produce esta inserción adquiere una ventaja de crecimiento sobre las vecinas. Mutaciones adicionales en el provirus, en el locus *c-myc*, o en otros genes, probablemente contribuyen también al crecimiento neoplásico. La expresión alterada de un protooncogén mediante inserción proviral ocurre en diferentes tipos celulares tras la infección de distintos retrovirus sin oncogenes (transformantes crónicos). Algunos retrovirus causan mutación insercional de genes desconocidos previamente, y han servido para identificar nuevos protooncogenes clonando el DNA celular adyacente al provirus. Los primeros ejemplos son *int-1* e *int-2*, que fueron descubiertos al estudiar el sitio de inserción del virus de los tumores mamarios del ratón (MMTV) (31).

## Translocaciones cromosómicas

Las translocaciones cromosómicas pueden producir reordenaciones en la localización de ciertos protooncogenes y en consecuencia determinar el comportamiento anómalo de los mismos. En el linfoma de Burkitt y algunos linfomas B de ratón se ha comprobado que el oncogén *c-myc*, que en el hombre está situado normalmente en el cromosoma 8, se une por translocación al *locus* IgH del cromosoma 14, o menos frecuentemente al *locus* Igk del cromosoma 2 o al *locus* Igl del cromosoma 22. Aunque no se conocen con detalle los efectos precisos de estas reordenaciones, se acepta generalmente que las translocaciones perturban el control de *c-myc* y potencian el crecimiento oncogénico de las células B (32). Es bien conocido el caso de la leucemia mieloide crónica, en que aparece el cromosoma Philadelphia debido a una translocación entre los cromosomas 9 y 22. Como consecuencia, el gen *abl*, localizado normalmente en el cromosoma 9, se pone en contacto con el gen *bcr* situado en el cromosoma 22, y se sintetiza una proteína quimérica *bcr/abl* con potencial oncogénico (33). Técnicamente no resulta fácil aislar los puntos cromosómicos de rotura. No obstante, se ha conseguido identificar un buen número de posibles oncogenes implicados en translocaciones de tumores sólidos y hemáticos (34, 35).

## Amplificación génica

Desde 1970 se sabía que algunos genes que codifican enzimas sensibles a inhibidores del crecimiento celular experimentan un gran aumento en el número de copias, y esto se traduce en la aparición de DM (cromosomas diminutos) o HSR (regiones homogéneamente teñidas) en el cariotipo de las células resistentes a los fármacos (36). Esto motivó la búsqueda de protooncogenes amplificados en tumores con signos cariológicos evidentes de amplificación génica. En neuroblastomas y tumores microcíticos de pulmón se descubrieron genes amplificados que mostraban homología parcial con el conocido gen *c-myc*. A estos genes se les llamó, respectivamente, *N-myc* y *L-myc* (37, 38). Es importante destacar que en alguno de estos casos existe correlación entre la amplificación y el grado de progresión tumoral, por lo que la determinación de la primera puede servir de base para un pronóstico evolutivo de la enfermedad (39).

## PROTEÍNAS DE ONCOGENES

Numerosas observaciones sugieren que los oncogenes están implicados en el proceso de transducción de señales desde el exterior al interior de la célula, a pesar de que en la actualidad sólo conocemos parcialmente la función de las proteínas que codifican. De hecho, las proteínas oncogénicas se localizan en los diversos compartimientos celulares, e incluso algunas son secretadas al exterior de la célula (40).

El medio ambiente en que se encuentra la célula ejerce una influencia decisiva sobre las funciones internas de la misma a través de un sistema de estímulo y respuesta que asegura una óptima adaptación de toda su actividad metabólica a su entorno. El primer paso para elaborar una respuesta frente al medio ambiente consiste en la unión de moléculas externas a la superficie celular mediante receptores específicos. Esta información es trasladada a sistemas de señales internas que en último término activan la división o diferenciación de la célula. Los oncogenes inducen la transformación maligna debido a que sus productos son componentes alterados de estos sistemas de señales. Algunos codifican hormonas que estimulan el crecimiento celular. Tal es el caso del oncogén *sis*, que codifica la síntesis de la cadena b del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). En algunas células transformadas, los oncogenes activan la expresión de genes normalmente quiescentes, que actúan de manera autocrina estimulando el crecimiento de las propias células transformadas, o bien de manera paracrina estimulando la angiogénesis y vascularización del tumor (41). Otros codifican cinasas de proteínas que transfieren grupos fosfato a residuos de tirosina en las proteínasceptoras. Esta actividad es típica de muchos receptores de los factores de crecimiento situados en la membrana celular. Los oncogenes también pueden afectar uno o más sistemas de segundos mensajeros. Sus productos génicos pueden situarse en la parte interna de la membrana celular. Tal es el caso de los oncogenes *ras*, que son homólogos de las proteínas G, una familia de polipéptidos que sirven para acoplar estímulos externos a segundos mensajeros internos como la adenilciclase, la fosfolipasa C o el fosfatidilinositol. Algunos oncogenes que participan en este sistema de efectores internos codifican tirosincinasas (por ejemplo *src*, *abl*) o bien serincinasas y treonincinasas (por ejemplo *raf*). Los oncogenes también pueden codificar proteínas que actúan en el interior del núcleo

celular. El primero que se descubrió fue el *erb-A*, que codifica una forma mutada del receptor de la hormona tiroidea, y es capaz de unirse a regiones específicas del DNA. Otros oncogenes sintetizan proteínas que actúan como factores de transcripción y activan la síntesis de diversos genes (42).

## GENES SUPRESORES DE TUMOR

Hasta ahora hemos hablado de la activación de protooncogenes que producen formas alélicas alteradas que actúan de manera dominante (oncogenes). Lo que parece claro actualmente es que no podemos describir la transformación maligna únicamente en términos de activación de protooncogenes.

Los estudios sobre la transmisión familiar del cáncer indican que hay alteraciones de genes que implican una pérdida de función (es decir, genes normales dominantes se transformarían en genes anormales recesivos) y que también son importantes en la etiología del cáncer. Esta idea está confirmada por experiencias de fusión celular: cuando ciertas células tumorales se fusionan con células normales, las células híbridas muestran un comportamiento normal. Estos híbridos vuelven a expresar el fenotipo canceroso cuando se pierden determinados cromosomas de la célula normal (43). La naturaleza recesiva del fenotipo tumoral en estos experimentos sugiere que la pérdida o inactivación de ciertos genes celulares específicos puede dar como resultado la transformación maligna. Por ello, a este tipo de genes normales dominantes se les ha denominado genes supresores de tumor (44, 45). Dentro del esquema general de la transmisión de señales mitogénicas desde el exterior de la célula a su núcleo, podemos considerar a los genes supresores implicados en el control negativo de la proliferación celular (46). Aparentemente se requiere la inactivación de los dos alelos para que los genes supresores pierdan su función. La primera mutación, que produce una situación de heterocigosis, puede ocurrir por varias causas: deleciones, mutaciones, etc. La segunda mutación, que produciría la inactivación homocigótica del gen, también puede tener lugar de muchas maneras: translocación, recombinación mitótica, no disyunción, conversión génica, etc. (47).

Es interesante comprobar que la inactivación de un gen supresor como el del retinoblastoma (*RB*) aparece en varios tipos de tumores, además de los oculares. Ello

quiere decir que estaría implicado en algún proceso más general de proliferación y diferenciación. El gen *RB* parece estar implicado en el control negativo de la proliferación celular. Cuando está presente la proteína *RB* normal, bloquea la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular. Si no hay proteína *RB*, o está en una forma mutada inactiva, se produce la transformación maligna (48).

Algo semejante ocurre con el gen *p53*. Incluso estando presente la proteína normal, si también está presente alguna forma mutada de la proteína, ésta ejerce un efecto dominante sobre la proteína normal y finalmente se pierde su función supresora. Se dice que estas proteínas mutadas tienen un efecto dominante recesivo (49). La inactivación homocigótica del gen *p53* se encontró primeramente en leucemias murinas, pero se ha comprobado que es el gen más frecuentemente alterado en tipos muy diversos de cánceres humanos (50). Seguramente existen más genes supresores de tumor que los que ahora conocemos, puesto que la pérdida de material genético es más frecuente que la activación de una función génica, pero como su alteración se manifiesta en estado recesivo resultan más difíciles de aislar y estudiar.

Parece, por tanto, que las rutas implicadas en el control de la proliferación celular requieren tanto oncogenes como genes supresores de tumor, y cualquier perturbación que desregule los primeros o produzca deficiencias en los segundos será necesaria para el desarrollo de un tumor (51).

## CONCLUSIÓN

La implicación de los protooncogenes y genes supresores en procesos de crecimiento y diferenciación encaja perfectamente con la hipótesis de que el cáncer es un proceso multisequencial (52, 53). Aunque en algunos casos un solo oncogén es capaz de provocar la transformación maligna actuando de forma pleiotrópica sobre los diversos rasgos del fenotipo neoplásico, parece que es más frecuente la cooperación entre diversos oncogenes y genes supresores que actuarían en etapas concretas de la progresión tumoral. Fearon y Vogelstein (54), utilizando como modelo el cáncer colorrectal, han detectado mutaciones al menos en cuatro o cinco genes (tanto oncogenes como genes supresores) en la etiología de estos tumores. Un aspecto importante es que lo que determina las pro-

propiedades biológicas del tumor es el número de mutaciones, más que el orden en que éstas se producen.

Tampoco hay que olvidar que en el complejo comportamiento biológico de las células tumorales intervienen otras causas además de las alteraciones genéticas. Defectos en la reparación del DNA pueden causar inestabilidad cromosómica y alterar la expresión de genes relacionados con el cáncer. También son importantes el grado de metilación de ciertas secuencias reguladoras, así como las comunicaciones intercelulares o el efecto de la matriz extracelular sobre las células.

¿Hasta qué punto todos estos descubrimientos de la genética molecular pueden ser útiles para el tratamiento de los pacientes con cáncer? Se están aplicando las técnicas de detección de lesiones génicas moleculares para descubrir los marcadores de la evolución de un determinado tipo de tumor. En algún caso esta aplicación casi se puede considerar ya como rutinaria, en vista de la fiabilidad estadística de los resultados obtenidos. El grado de amplificación del oncogén *N-myc* que se detecta en los neuroblastomas tiene valor pronóstico y puede servir de guía en la selección del régimen terapéutico. La introducción de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha aumentado enormemente la sensibilidad de los métodos de análisis, lo cual supone un avance inestimable en la detección de la enfermedad mínima residual o en la detección de las anomalías cromosómicas que escapan al examen citogenético (55, 56). También se están aplicando algunos protocolos de terapia génica basados en todos estos conocimientos, pero el camino a recorrer en este campo no ha hecho más que empezar (57).

En resumen, el cáncer parece tener muchas causas, pero el elemento común es algún daño al DNA, con el resultado de una expresión génica aberrante. Es un proceso multiseccional, y las investigaciones en curso intentan definir cada una de las etapas individuales. Algunos de los genes implicados son oncogenes, cuyos productos tienen una actividad aumentada en las células tumorales. Otros son genes supresores de tumor, cuya función desaparece en las células tumorales. Tampoco hay que olvidar el contexto ambiental en que se mueve la célula y que puede tener un papel importante en su transformación maligna. En conjunto, los oncogenes y los genes supresores de tumor interactúan en sistemas reguladores comunes que están implicados en la proliferación y diferenciación celular. La detección de sus alteraciones se puede utilizar

en algunos casos como marcador de un determinado tipo de tumor o de su grado de malignidad, y ayudar al régimen terapéutico del enfermo canceroso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nowell PC. *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science 1975; 194: 23-28.
2. Nicolson GL. *Tumor cell instability, diversification and progression to the metastatic phenotype: From oncogene to oncofetal expression*. Cancer Res 1987; 47: 1473-1487.
3. Abercrombie M. *Contact inhibition in tissue culture*. In Vitro 1970; 6: 128-142.
4. Knudson AG. *Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-823.
5. Boveri T. *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Gustav Fisher Verlag, Jena 1914.
6. Nowell PC. *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*. Science 1960; 132: 1497.
7. Mitelman F. *Catalogue of chromosomal aberrations in cancer*. Alan Liss, New York 1991.
8. MacPhee DG. *Mismatch repair, somatic mutations and the origins of cancer*. Cancer Res 1995; 55: 5489-5492.
9. Lacal JC. *Bases moleculares del cáncer: Oncogenes y genes supresores*. Patología 1998; 2: 26-32.
10. Toozé J. *DNA tumor viruses*. Molecular biology of tumor viruses. Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1980.
11. Rous P. *Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate*. J Am Med Assoc 1911; 56: 198.
12. Weiss R, Teich N, Varmus HE, Coffin J. *RNA tumor viruses*. Molecular biology of tumor viruses. Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1982.
13. Varmus HE. *The molecular genetics of cellular oncogenes*. Annu Rev Genet 1984; 18: 553-612.
14. Stehelin D, Guntaka RV, Varmus HE, Bishop JM. *Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses*. J Mol Biol 1976; 101: 349-365.
15. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. *DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA*. Nature 1976; 260: 170-173.
16. Takeya T, Hanafusa H. *Structure and sequence of the cellular gene homologous to the RSV src gene and the mechanisms for generating the transforming virus*. Cell 1983; 32: 881-890.
17. Huebner RJ, Todaro GJ. *Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer*. Proc Natl Acad Sci USA 1969; 64: 1087-1094.
18. Barbacid M. *Oncogenes and human cancer: Cause or consequence?* Carcinogenesis 1986; 7: 1037-1042.
19. Bishop JM. *The molecular genetics of cancer*. Science 1987; 235: 305-311.
20. Shih C, Shilo BZ, Goldfarb MP, Dannenberg A, Weinberg RA. *Passage of phenotypes of chemically transformed cells via transfection of DNA and chromatin*. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 5714-5718.

21. Krontiris TG, Cooper GM. *Transforming activity of human tumor DNAs*. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 1181-1184.
22. Perucho M, Goldfarb M, Shimizu K, Lama C, Fogh J, Wigler M. *Human tumor-derived cell lines contain common and different transforming gene*. Cell 1981; 27: 467-476.
23. Shih C, Weinberg RA. *Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line*. Cell 1982; 29: 161-169.
24. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Robbins KC, Barbacid M. *Oncogenes in human tumor cell lines: Molecular cloning of a transforming gene from human bladder carcinoma cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 2845-2849.
25. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. *Oncogenes in solid human tumors*. Nature 1982; 300: 539-542.
26. Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. *Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses*. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 3637-3640.
27. Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA. *Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene*. Nature 1982; 297: 474-478.
28. Santos E, Tronick SR, Aaronson SA, Pulciani S, Barbacid M. *T24 human bladder carcinoma oncogene is an activated form of the normal human homologue of BALAB- and Harvey-MSV transforming genes*. Nature 1982; 298: 343-347.
29. Shimizu K, Goldfarb M, Suard Y y cols. *Three human transforming genes are related to the viral ras oncogenes*. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 2112-2116.
30. Hesketh R. *The oncogene facts book*. Academic Press, Londres 1995.
31. Nusse R. *The int genes in mammary tumorigenesis and in normal development*. Trends in Genet 1988; 4: 291-295.
32. Leder P, Battey J, Lendir G y cols. *Translocations among antibody genes in human cancer*. Science 1983; 222: 765-771.
33. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. *Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22*. Cell 1984; 36: 93-99.
34. Ladanyi M. *The emerging molecular genetics of sarcoma translocations*. Diagn Mol Pathol 1995; 4: 162-173.
35. Martínez Climent JA. *Aplicaciones de la citogenética molecular al estudio de los síndromes linfoproliferativos*. Hematología 1998; 1: 3-24.
36. Cowell JK. *Double minutes and homogeneously staining regions: Gene amplifications in mammalian cells*. Annu Rev Genet 1982; 16: 21-59.
37. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH y cols. *Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour*. Nature 1983; 305: 245-248.
38. Nau MN, Brooks BJ, Battey J y cols. *L-myc, a new myc related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer*. Nature 1985; 318: 69-73.
39. Seeger RC, Garret MD, Brodeur M y cols. *Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas*. N Engl J Med 1985; 313: 1111-1116.
40. Weinberg RA. *The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus*. Science 1985; 230: 770-776.
41. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. *Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation*. Cell 1991; 64: 327-336.
42. Hunter T. *Cell growth control mechanisms*. Nature 1986; 322: 14-16.
43. Harris H, Miller OJ, Klein G, Worst P, Tachibana T. *Suppression of malignancy by cell fusion*. Nature 1969; 223: 363-368.
44. Sager R. *Tumor suppressor genes: The puzzle and the promise*. Science 1989; 246: 1406-1412.
45. Marshall CR. *Tumor suppressor genes*. Cell 1991; 64: 313-326.
46. Weinberg RA. *Positive and negative controls of cell growth*. Biochemistry 1989; 28: 8263-8269.
47. Hollingswood RE, Lee WH. *Tumor suppressor genes: New prospects for cancer research*. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 91-96.
48. De Caprio JA. *The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element*. Cell 1989; 58: 1085-1095.
49. De la Calle Martín O, Romero M, Yagüe J. *Aspectos biológicos y moleculares del oncogén/antioncogén p53*. Inmunología 1990; 9: 39-49.
50. Hollstein M, Shomer B, Greenblatt M y cols. *Somatic point mutations in the p53 gene of human tumors and cell lines: Updated compilation*. Nucl Acid Res 1996; 24: 141-146.
51. Hunter T. *Oncoprotein networks*. Cell 1997; 88: 333-346.
52. Land H, Parada LF, Weinberg RA. *Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis*. Science 1983; 222: 771-778.
53. Weinberg RA. *Oncogenes and multistep carcinogenesis*. En: Weinberg RA (Ed.). *Oncogenes and the molecular origins of cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1989.
54. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell 1990; 61: 759-767.
55. Pellín A, Boix J, Carpio D y cols. *Molecular alterations of the RB1, TP53, and MDM2 genes in primary and xenografted human osteosarcomas*. Diagn Mol Pathol 1997; 6: 333-341.
56. Fraga M, García Rivero A, Bello JL, Forteza J. *Técnicas de genética molecular en el diagnóstico de los linfomas*. Oncología 1988; 21: 73-78.
57. Martín Duque P, Leonart ME, Sánchez Prieto R, Ramón y Cajal S. *Terapia génica*. Patología 1998; 21: 112-118.