



Los genes del cáncer

Raúl Peralta-Rodríguez,^a Alejandra Valdivia,^a Mónica Mendoza,^a
 Jade Rodríguez,^a Daniel Marrero,^a Lucero Paniagua,^a Pablo Romero,^a
 Keiko Taniguchi,^a Mauricio Salcedo^a

Genes associated to cancer

In 2010, in a cancer genes census, 291 genes were enumerated. These represent near to the 1 % of the total genes, for which there is enough biological evidence that they belong to a new genes classification, known as the cancer genes. These have been defined as the causal genes for sporadic or familiar cancer, when they mutate. The mutation types for these genes includes amplifications, point mutations, deletions, genomic rearranges, amongst others, which lead to a protein over-expression, muting, production of chimeric proteins or a *de novo* expression. In conjunction these genomic alterations or those of the genetic expression, when they affect specific genes which contribute to the development of cancer, are denominated as cancer genes. It is possible that the list of these alterations will grow longer due to new strategies being developed, for example, the genomic analysis.

Hace una década justamente se publicó el primer borrador del genoma humano. En él se enumeraron cerca de 28 000 genes.^{1,2} Sin duda ese fue un hecho trascendente obtenido gracias a la carrera tecnológica que hubo que desarrollar para culminar con este borrador. Del catálogo de genes identificados cerca del 1 % (291 genes) muestra suficiente evidencia biológica de que pertenece a una nueva clasificación de genes, los genes del cáncer. Estos se han definido como los genes involucrados en la susceptibilidad, el desarrollo y la progresión de los distintos tipos de cáncer, cuando no funcionan de manera normal.³

Los estudios publicados por los doctores H. Varmus y M. Bishop en la década de los ochenta generaron el punto de partida para una clasificación de los genes que se asociaban al cáncer. Gracias al conocimiento de los retrovirus fue posible determinar que dichos virus contenían secuencias similares a las humanas, las cuales eran capaces de generar un crecimiento tumoral. Gracias a esto fueron acuñados con el término *oncogenes* (lo cual quiere decir *genes activos*). En su contraparte humana, se determinó que dichas secuencias se encontraban funcionando de manera normal, por lo que se les denominó *protooncogenes*. Posteriormente se sabía que dichos protooncogenes podrían sufrir distintos tipos de mutaciones, lo que provocaba su activación molecular, por lo que se convirtieron así en los famosos *oncogenes celulares*. De manera casi similar sucedió con los llamados antioncogenes, los cuales “supuestamente” regulaban de manera negativa a los oncogenes; sin embargo, al sufrir un daño genético, como las mutaciones, en especial mutación puntual o las deleciones, estos se inactivaban y perdían así dicho freno molecular. Posteriormente, estos fueron considerados, dadas sus características, como los famosos *genes supresores de tumor*.⁴

Durante muchos años se han realizado considerables esfuerzos para la identificación de genes específicos, o “marcadores”, involucrados en el desarrollo del cáncer. Tal es el caso de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que fueron descritos en la década de los noventa como genes del cáncer de mama y ovario en casos hereditarios y que en la actualidad se han incorporado a la práctica clínica cotidiana en el diagnóstico molecular en oncología.⁵ Lo mismo sucede con el gen *ERBB2* (Her2-neu), que se reportó en los ochenta como un gen del cáncer de mama.⁶ Desde entonces, se han realizado

Keywords	Palabras clave
Genes	Genes
Mutation	Mutación
HER2/neu	HER2/neu
CRBP1	CRBP1

^aLaboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Mauricio Salcedo-Vargas
 Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22706
 Correo electrónico: maosal89@yahoo.com

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 15/05/2015

En el año 2010, en un censo de genes del cáncer, se enumeraron 291 genes humanos que representan cerca del 1 % de los genes totales, para los cuales existe suficiente evidencia biológica de que pertenecen a una nueva clasificación de genes: los genes del cáncer. Estos se han definido como los genes causales de cáncer esporádico o cáncer familiar, cuando mutan. El tipo de mutaciones para estos genes del cáncer incluye las amplificaciones, las mutaciones puntuales, las deleciones, los rearrreglos genómicos,

entre otros, los cuales conducen a una sobreexpresión proteica, silenciamiento, producción de proteínas quiméricas o una expresión *de novo*. Cuando afectan genes específicos que contribuyen al desarrollo de un cáncer, estas alteraciones genómicas o de la expresión génica son denominadas en conjunto como genes del cáncer. Es posible que esta lista crezca más debido a las nuevas estrategias que se están desarrollando, como, por ejemplo, las de análisis genómico.

Resumen

múltiples estudios que apoyan la evidencia biológica de la sobreexpresión de este gen como factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama; mas aún, se ha desarrollado una inmunoterapia que mejora significativamente el pronóstico en dichos pacientes.⁷ De la misma manera, en los años recientes se han realizado una gran cantidad de estudios en la identificación de nuevos genes del cáncer; dichos estudios se han incorporado cada día más en el diagnóstico molecular del cáncer. Tal es el caso de la expresión aberrante del gen *CRBPI*, que se reportó en el año 2002 como asociado a diferentes tipos de cáncer, y para el año 2010, a partir de la aplicación de metodologías de análisis genómico, se le asoció con la sobrevida en pacientes con cáncer de laringe.^{8,9}

En el año 2010 en un censo de genes del cáncer se enumeraron 291 genes humanos que representan cerca del 1 % de los genes totales, para los cuales existe suficiente evidencia biológica de que son causales de cáncer esporádico o cáncer familiar cuando mutan. El tipo de mutaciones para estos genes del cáncer incluye los rearrreglos genómicos, las mutaciones puntuales, las deleciones y las amplificaciones, entre otras (figura 1).³

Amplificación génica o ganancia de copias génicas extras

Por ejemplo, en mutaciones de tipo amplificación (o ganancia en copias extras del gen) únicamente se han identificado seis genes del cáncer, es decir, que se encuentran alterados por un mecanismo de amplificación génica y como consecuencia hay una sobreexpresión de los genes *AKT2*, *ERBB2*, *MYC*, *MYCL1*, *MYCN* y *REL*. Esta pequeña lista no se debe a que la amplificación génica sea un mecanismo poco frecuente en el cáncer, sino, por el contrario, en prácticamente todos los estudios citogenéticos que se han realizado en células cancerosas, se han observado regiones ampli-

ficadas (anteriormente conocidas como DM o dobles minutos). Más bien, esta lista corta de genes amplificados refleja la dificultad para identificar los genes específicos asociados con el cáncer, localizados en amplicones (fragmento de DNA amplificado), debido principalmente a que en estos se suele localizar una gran cantidad de genes. El término de amplificación génica se refiere al incremento en el número de copias adquirido somáticamente de una región específica del genoma y que resulta regularmente en una sobreexpresión

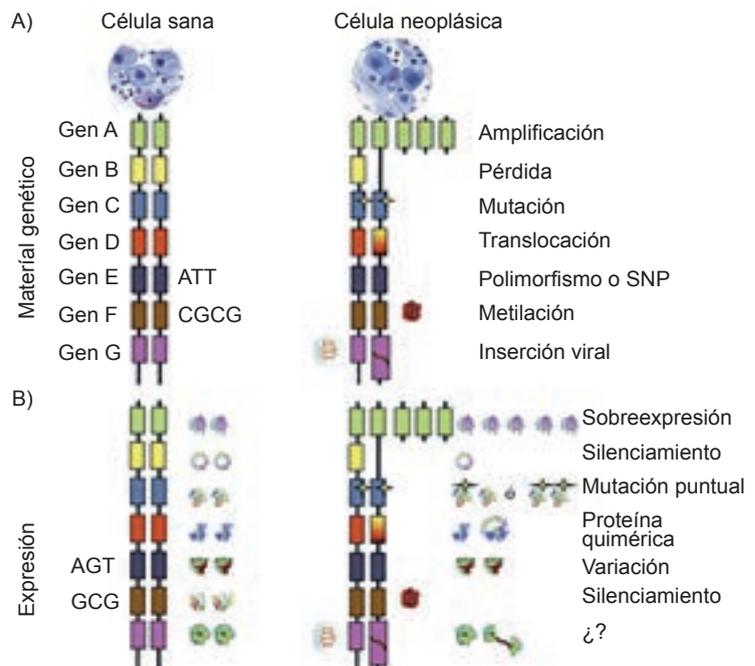


Figura 1 Alteraciones génicas y cambios de la expresión en la célula del cáncer. En A se observan algunas de las alteraciones más frecuentes en el material genético en la célula del cáncer, como la amplificación, la pérdida, la mutación puntual, la translocación, los polimorfismos, la metilación y la inserción viral. En B se observan los cambios en la expresión génica de la célula del cáncer, entre los que se encuentran: sobreexpresión, silenciamiento, mutación proteica, proteína quimérica y variación de la proteína

sión de los genes localizados en esta región. El mecanismo de amplificación es complejo; entre algunos de estos tipos de mecanismo se encuentran el corte y la fusión de fragmentos de cromosomas, la formación y la re inserción de cromosomas DM o la formación de agrupamientos de pequeños fragmentos genómicos.¹⁰ Los eventos de amplificación génica incluyen múltiples genes a lo largo de todo el genoma. Sin embargo, la identificación dentro del amplicón de un gen del cáncer es insuficiente únicamente con la amplificación génica, pues además se requiere evidencia de una sobreexpresión en los tumores que tienen algún amplicón en específico, así como la correlación de la amplificación o la sobreexpresión con las características clínicas de los pacientes y, en algunos casos, la investigación biológica de la función y la eficiencia de drogas contra estas proteínas sobreexpresadas. La interpretación de estos datos también puede ser difícil si más de un gen pudiera estar contribuyendo al efecto biológico de un amplicón o si la identidad de los genes que promueven el tumor en un amplicón definido genéticamente es diferente en distintos tipos de cáncer.

Para identificar a los genes que promueven el desarrollo del tumor dentro de un amplicón, es necesario analizar si diferentes tipos de tumores comparten lo que se conoce como una región mínima de amplificación. Por ejemplo, en el amplicón 2p24, que es común

para todos los neuroblastomas, se ha identificado al gen *MYCN* como un gen del cáncer que actúa por un mecanismo de amplificación génica.¹¹ Sin embargo, no se puede excluir la contribución biológica de los genes adyacentes que son coamplificados; por ejemplo, el gen *DDX1* en el amplicón 2p24 que sugiere ser, al igual que *MYCN*, un gen del cáncer en este mismo amplicón.¹²

Otro ejemplo claro de este fenómeno se presenta en el cáncer de mama esporádico. En este cáncer se encuentra el amplicón 11q13, que contiene los genes *CCND1*, *EMSY* y *PAK1* como genes del cáncer. La actividad de la ciclina D1 (*CCND1*) es requerida para la transición G1/S en el ciclo celular, de tal manera que al sobreexpresarse se promueve la proliferación celular; la proteína *EMSY* suprime la actividad de *BRCA2* que es crucial para la reparación del DNA; y la cinasa *PAK1* regula la movilidad celular y en proceso de apoptosis su actividad debe ser inhibida, por lo que al ser sobreexpresado las células dañadas no pueden llevar a cabo la apoptosis de manera normal. La sobreexpresión de estas proteínas conduce a una transformación celular que tiene el amplicón 11q13 en el cáncer de mama esporádico.¹³ Algunas pruebas moleculares para identificar especialmente genes amplificados que contribuyan al desarrollo de un cáncer son efectivas cuando se dirigen fármacos específicos contra estas proteínas sobreexpresadas. Esto ha

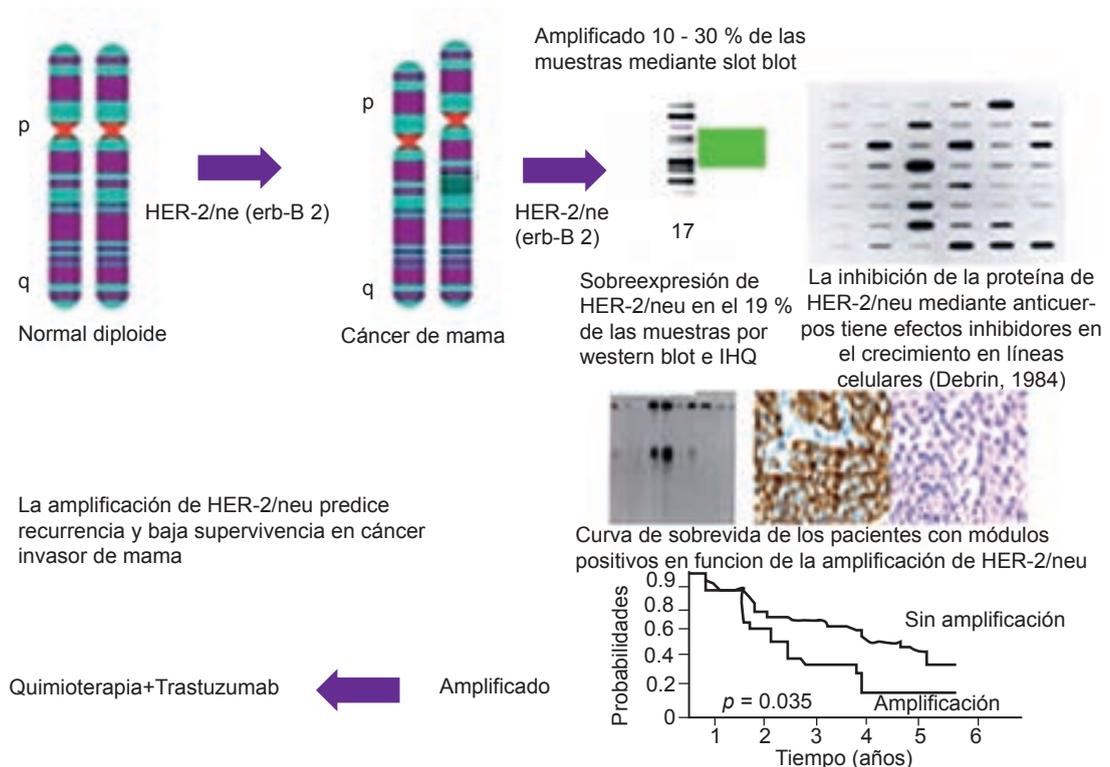


Figura 2 Amplificación de *HER-2/neu* en cáncer de mama. La amplificación y sobreexpresión de este gen ha permitido el diseño de anticuerpos dirigidos que mejoran el pronóstico del paciente

sidó demostrado con la administración del anticuerpo trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama metastásico en aquellas pacientes que sobreexpresan el receptor ERBB2. El trastuzumab, combinado con quimioterapia, mejora sustancialmente el pronóstico de las pacientes, comparado con la quimioterapia únicamente. La efectividad de este tratamiento depende de la identificación del gen *ERBB2* amplificado, mediante un ensayo de inmunohistoquímica o hibridación *in situ* fluorescente y de esta forma se selecciona a las pacientes para la administración de este fármaco, llevando a un tratamiento más individualizado (medicina genómica) (figura 2).²⁸

Este ejemplo demuestra la importancia en la identificación de los genes del cáncer, dado que de esta forma es posible diseñar tratamientos dirigidos que mejoren sustancialmente la calidad de vida de los pacientes oncológicos, para lo cual resulta esencial, además de identificar los genes del cáncer, describir sus mecanismos de acción.

La correlación entre genes amplificados y el pronóstico del paciente no es a menudo llevada a cabo, debido principalmente a la dificultad para darle seguimiento. Sin embargo, tales correlaciones pueden ser utilizadas para determinar si un evento de amplificación está implicado en el futuro clínico del paciente. Con la introducción de los microarreglos de CGH ahora es posible delimitar genes específicos dentro de un amplicón y realizar un mejor pronóstico del paciente (tiling array). Por ejemplo, un análisis de muestras en tumores de Wilms identificó al amplicón 1q25.3 asociado a un mal pronóstico en estos pacientes.²² Existen diferentes técnicas en citogenética, utilizadas para el estudio de regiones amplificadas o desbalances cromosómicos. Una de estas metodologías es la hibridación genómica comparativa (CGH, de comparative genomic hybridization). Esta técnica de citogenética molecular se desarrolló a principios de los noventa y ha sido ampliamente utilizada para el análisis de desbalances cromosómicos en diversos tipos de tumores. Con esta metodología se puede analizar en un solo experimento todo el genoma del tumor y conocer los cambios a nivel cromosómico en relación con pérdidas, ganancias o amplificaciones de material cromosómico. Sin embargo, esta técnica presenta algunos problemas al limitar su resolución a 10 Mpb (10 millones de pares de bases) y no detectar alteraciones a nivel génico, aunque esto ha sido resuelto con el desarrollo de una técnica denominada CGH en microarreglos. En ella no se utilizan metafases, sino una formación de clonas arregladas en superficies de vidrio o silicón. La resolución de esta técnica puede llegar a nivel génico e incluso en la secuencia de DNA y el análisis final no requiere del cariotipado convencional, sino de un análisis directo mediante el uso de

un escáner especial para el microarreglo que se utilice acoplado a un programa informático.^{14,15} El desarrollo de la tecnología de microarreglos ha servido como una herramienta útil para el estudio molecular del cáncer. Con esta tecnología ha sido posible identificar genes específicos que sufren de cambios en su número de copias dentro de un amplicón, con lo que ahora es posible identificar posibles genes del cáncer.¹⁶

Sobreexpresión proteica

Cabe mencionar que los genes que contribuyen al desarrollo del tumor también pueden estar sobreexpresados por diferentes mecanismos en la ausencia de amplificación de DNA. Un ejemplo lo tenemos en el gen *MDM2* en los sarcomas humanos. Este gen codifica para la proteína MDM2, la cual actúa como un regulador negativo de *P53*, de tal manera que al encontrarse sobreexpresado inhibe la acción del gen supresor de tumor *P53*.¹⁷ Otro ejemplo se presenta en el gen *KIT* (4q12), que puede ser activado al igual que *MDM2* por mutaciones puntuales en el tumor de las células germinales testiculares. Este gen codifica para un receptor de factor de crecimiento de células progenitoras, por lo que su sobreexpresión en células germinales conduce a una proliferación.¹⁸ Las mutaciones y amplificaciones representan mecanismos diferentes para la activación de los genes y generalmente son dos eventos excluyentes.

Mutaciones puntuales

Las mutaciones puntuales son ampliamente encontradas en el gen *P53* (gen maestro o guardián del ciclo celular, denominado así por la revista *Science* en 1993), en una gran cantidad de cánceres humanos.¹⁹ Este gen se localiza en la región 17p13 y codifica para un factor de transcripción nuclear que resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño al DNA, por lo que desempeña un papel importante en la apoptosis y el ciclo celular. Un *P53* defectuoso permite que las células dañadas proliferen, dando como resultado el cáncer o, de otra manera, marcando a las células para su muerte celular. Por ejemplo, se ha descrito que hasta el 50 % de los cánceres humanos presentan mutaciones en este gen; tal es el caso de las mutaciones G>T en los codones 157, 158, 245, 248, 249 y 273.²¹

Un interés especial y afortunadamente poco frecuente son las mutaciones puntuales heredadas que pueden predisponer al cáncer y como ejemplo tenemos las mutaciones heredadas en la cinasa 4 dependiente de ciclina (*CDK4*). Otro ejemplo que en mucho rompe la regla “un gen, una enfermedad” lo encon-

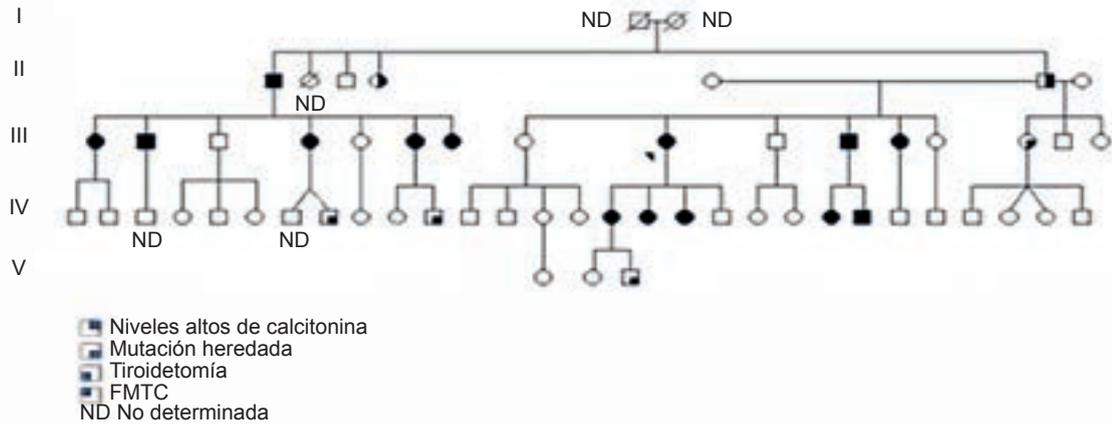


Figura 3 Penetrancia de la mutación C634Y RET. Seguimiento de una familia con mutación heredada en el oncogeno RET. El cambio en un solo aminoácido predispone al cáncer medular de tiroides (tomado de Beatriz González *et al.*)²⁰

tramos en el clásico oncogeno *RET*, relacionado con el cáncer medular de tiroides esporádico y hereditario; sin embargo, alteraciones en este gen, como las translocaciones, también pueden asociarse a cáncer papilar de tiroides. En un estudio de seguimiento de una familia afectada por cáncer hereditario medular de tiroides se confirmó la mutación de C634Y *RET*, que predisponía a una alta penetrancia de la enfermedad a temprana edad (figura 3).²⁰

Rearreglos genómicos

En cuanto a las mutaciones de tipo *rearreglo genómico*, la más común es la translocación cromosómica. En este tipo de mutación, parte de dos cromosomas intercambian sus posiciones, lo cual da como resultado la producción de una proteína quimérica, la sobreexpresión de un gen y la pérdida de la función de otro gen. El ejemplo clásico ampliamente documentado es el cromosoma Filadelfia, también llamado *translocación Filadelfia*, que se encuentra hasta en el 95 % de los casos de leucemia mieloide crónica. Esta anomalía afecta a los cromosomas 9q34 y 22q11, es decir que la región q34 del cromosoma 9 se fusiona con la región q11 del cromosoma 22. El resultado es la fusión del gen *BCR* del cromosoma 22 con el gen *ABL* del cromosoma 9 (figura 4). Dado que la función de *ABL* es unir grupos fosfatos a residuos de tirosina, la fusión resultante de *BCR-ABL* permanece activa continuamente, sin necesidad de otras proteínas reguladoras, lo que a su vez activa otras proteínas controladoras del ciclo celular, además de inhibir la reparación del DNA, causando inestabilidad genómica. Este fenómeno fue descubierto y descrito en 1960 por Nowell y Hungerford, un par de investigadores de Filadelfia (origen del nombre de la alteración genética), y más tarde la doctora Janet Rowley identificó la trans-

locación genética como el origen de la anomalía.²⁶

Deleciones o pérdidas

Una mutación de tipo deleción es frecuente encontrarla en el gen *DCC* hasta en un 70 % del cáncer de colón. Este gen se localiza en la región 18q21 y codifica una proteína que tiene propiedades de adhesión celular, por lo que al estar alterado aumenta su capacidad de adhesión o invasión (figura 5). Las pérdidas alélicas se asocian a una mayor tasa de metástasis y a una menor esperanza de vida.²⁷

Criterios utilizados para identificar los genes del cáncer

Existen diferentes criterios utilizados para hacer una clasificación de los genes del cáncer. Una de las clasificaciones moleculares se basa en el tipo de mutaciones que presentan: mutaciones dominantes (esto es, que se necesita que un solo alelo sea mutado) o mutaciones recesivas (es decir que se necesita que los dos alelos estén mutados). En este sistema se clasifica a los genes a partir de su capacidad para promover o inhibir el crecimiento celular y el tipo de mutación requerido para la activación o inhibición de estos genes. De esta manera se denominó como *oncogenes* a los genes que tenían la capacidad de promover el crecimiento celular descontrolado, una vez que se activaban estos genes por diferentes tipos de mutaciones. La activación de estos genes se genera de manera dominante; es decir, la mutación únicamente puede afectar a un alelo para afectar la expresión. El otro grupo de genes del cáncer se denominó como *genes supresores de tumor*, los cuales tienen la capacidad de inhibir el crecimiento

celular y son activados por mutaciones recesivas; es decir, ambos alelos tienen que mutar para inhibir la expresión de estos genes.²⁹ Recientemente se ha realizado una clasificación de los genes del cáncer en cuatro clases (I-IV) y a partir de los siguientes criterios:

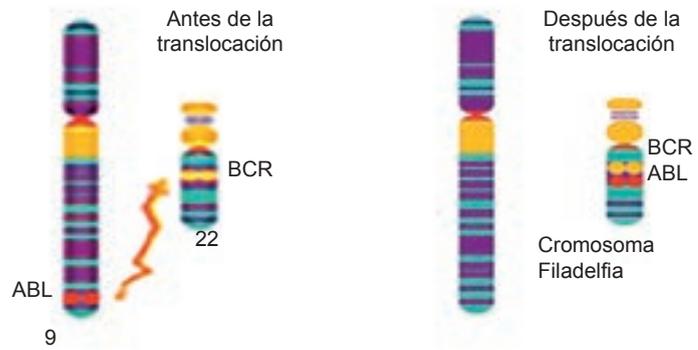
- Que exista una correlación clínica, es decir, que la expresión del gen mutado se asocie con el resultado clínico.
- Que se tenga el conocimiento de los genes que participan en sus vías de control y que estos sean afectados por la acción del gen del cáncer.
- Que se tenga la evidencia biológica, es decir que experimentos *in vivo* o *in vitro* demuestren el efecto biológico del gen mutado al ser bloqueado mediante diferentes mecanismos, como el uso de siRNAs, fármacos específicos u otros.
- Que se cuente con estudios en animales, es decir, que existan experimentos en modelos animales en los que se controle el efecto de la sobreexpresión de los genes mutados.

Con base en estos criterios se han definido aproximadamente 200 genes dentro de la clase IV, que corresponden esencialmente a resultados de estudios genómicos; 62 genes dentro de la clase III; 12 genes en la clase II, y seis genes en la clase I.³ Los análisis genómicos, como los microarreglos de expresión génica, el análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y los microarreglos de CGH han ampliado el número de genes potenciales del cáncer; por ejemplo, Nikolosky *et al.* identificaron 1747 genes amplificados, organizados dentro de 30 amplicones en muestras de cáncer de mama. De esta lista se buscaron los genes que han sido reportados por sufrir alteraciones por otros mecanismos (mutaciones puntuales, translocaciones, etcétera) en el mismo tipo de cáncer. Este estudio identificó nueve genes pertenecientes a la clase III con los criterios antes mencionados.³⁰ Dados estos resultados, es de esperar que en los próximos años aumente el número de genes del cáncer.

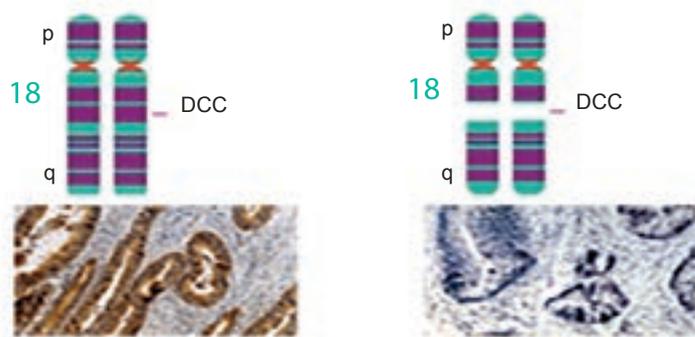
Formas de adquisición de las mutaciones en los genes del cáncer

Existen dos vías de adquisición de mutaciones en los genes del cáncer: las mutaciones somáticas, adquiridas por exposición a factores ambientales y las mutaciones transmitidas a través de la línea germinal, que dan como resultado susceptibilidad al cáncer. Por fortuna, aproximadamente el 90 % de los genes del cáncer muestra mutaciones somáticas, mientras que el resto presenta mutaciones de la línea germinal.³¹

A) Transformación de los cromosomas 9q34-22q11 en leucemia



B) Delección del gen DCC en cáncer de colon



Las pérdidas del gen se asocian a metástasis y menor esperanza de vida en cáncer de colon

Figura 4 Translocación y delección en la célula del cáncer. A) Translocación del cromosoma 9q34-22q11 en leucemia (cromosoma Filadelfia). Esta translocación conduce a una proliferación celular. B) Delección del gen DCC en cáncer de colon. La pérdida de este gen promueve la metástasis e invasión. Ambos tipos de alteraciones conducen a un mal pronóstico de supervivencia en los pacientes

Cuando las mutaciones somáticas ocurren en genes que regulan la proliferación, la diferenciación, la muerte celular o la reparación del DNA, la célula es transformada y puede conducir a un cáncer. Se sabe que las mutaciones somáticas suceden aleatoriamente en las células normales; sin embargo, la mayoría se presentan como mutaciones pasajeras o que no le confieren a la célula ninguna ventaja de crecimiento clonal y además el sistema de reparación actúa, de manera que la mayoría de estas mutaciones no conducen a un fenotipo canceroso. Sin embargo, cuando se incrementa la tasa de mutaciones somáticas, se incrementa la probabilidad de que estas mutaciones no puedan ser reparadas o que el sistema de reparación también sea afectado, lo que conduce a una transformación de la célula.³¹

En general, el espectro de neoplasias que se encuentran asociadas a mutaciones en la línea germinal de un gen en particular es similar al reportado con mutaciones somáticas. Sin embargo, hay notables excepciones a esta regla; por ejemplo, las mutaciones

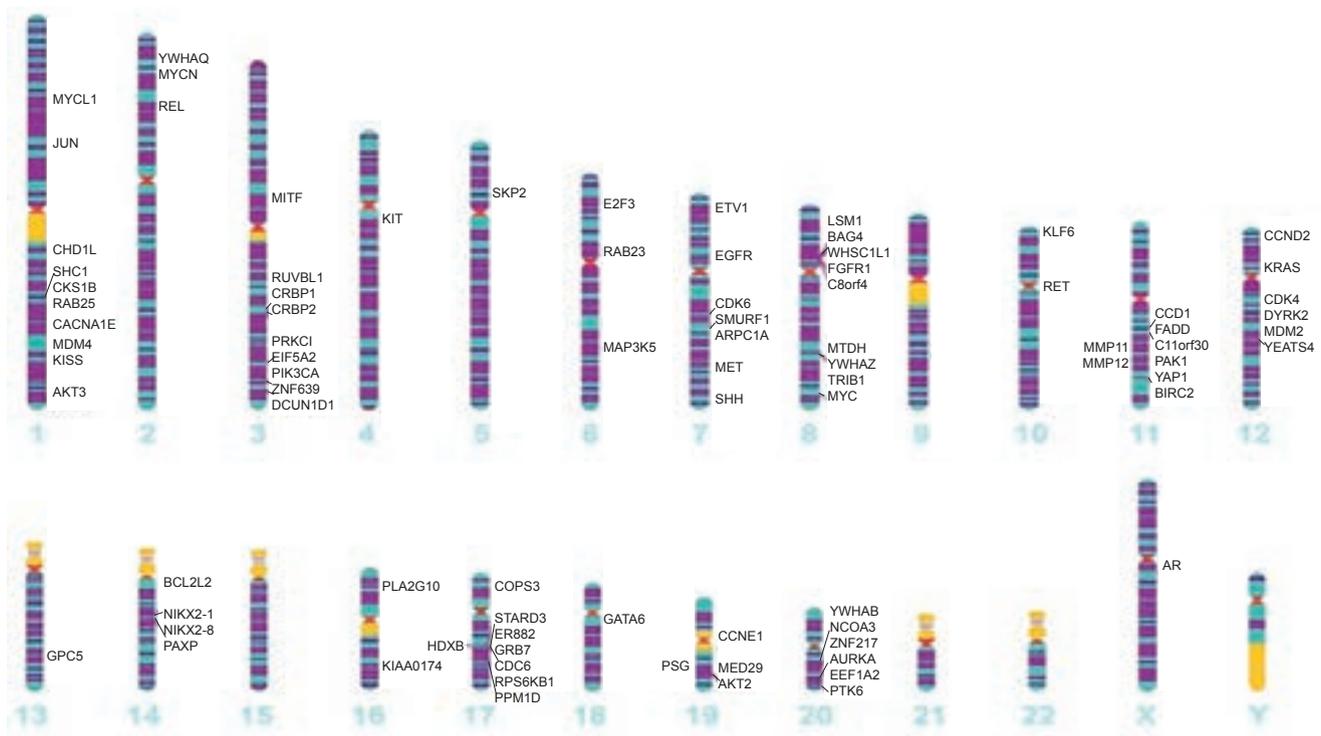


Figura 5 Genes del cáncer. Los genes del cáncer se encuentran distribuidos en prácticamente todo el genoma (modificado de Santarius *et al.*)³

somáticas en el gen *TP53* se encuentran en más de la mitad de los cánceres colorrectales, en los que las mutaciones en la línea germinal no parecen ser una causa de predisposición a este tipo de cáncer. Los genes con mutaciones en la línea germinal que causan predisposición a cáncer muestran muy poca tasa de mutación somática en cánceres esporádicos, como en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en cáncer de mama. La razón de estas diferencias entre los tumores con mutaciones somáticas y los tumores que se encuentran asociados a mutaciones de la línea germinal son desconocidas.³¹

Estrategias metodológicas para identificar genes del cáncer

Originalmente (en las décadas de los ochenta y los noventa) se identificaban los genes del cáncer mediante la metodología molecular de clonación posicional sin ninguna hipótesis previa de su función biológica; esta metodología es lenta y laboriosa. Con esta estrategia, los genes del cáncer son localizados como una pequeña parte del genoma y se determina si tienen mutaciones. Las primeras pistas posicionales han sido diversas e incluyen los rearrreglos en los cromosomas que son visibles en la metafase de células neoplásicas. El cambio en el número de copias en el DNA de las células tumorales y la susceptibilidad

de los genes al cáncer se han estudiado mediante análisis genético de ligamiento, en familias con muchos casos de cáncer.³²

Asimismo, los genes del cáncer han sido detectados a través de ensayos biológicos. El ejemplo más notable ha sido el ensayo de transformación de la línea celular NIH-3T3, en el que el DNA humano que ha sido transformado es introducido en una línea de fibroblastos de ratón. Esta línea incorpora algunos genes del cáncer humano que están mutados y adquieren el fenotipo transformado.³⁴ El resto de las mutaciones en los genes han sido identificadas a través del análisis de posibles candidatos basados en los patrones biológicos conocidos de las células tumorales. Sin embargo, esto solo ha sido en un pequeño número de genes del cáncer.

Determinar el posible papel de un gen en un tipo de cáncer se hace sin duda alguna mediante el uso de diversas metodologías. Así, algunas metodologías son utilizadas para dilucidar la importancia biológica de genes específicos que son importantes para el desarrollo tumoral. El RNA corto de interferencia (siRNA) es utilizado para bloquear la expresión de genes amplificados y sobreexpresados en líneas celulares.²³ Tales experimentos proveen los resultados funcionales de los genes involucrados en el desarrollo del cáncer *in vitro*, por lo que suelen ser cuidadosamente interpretados. Estudios de siRNA en líneas celulares de cáncer de mama con el amplicón 17q12 muestran que el

gen *ERBB2* y los genes adyacentes coamplificados *G GRB7* y *STARD3* contribuyen de la misma manera al efecto biológico de este amplicón.²⁴ Experimentos análogos *in vitro*, mediante el uso de drogas dirigidas específicamente a los productos génicos amplificados, han demostrado para el caso del gen *MET* que únicamente inhiben el crecimiento en líneas celulares de cáncer gástrico que contienen el amplicón 7q31, que es donde se encuentra este gen.²⁵

Este problema pudiera explicar en mayor medida el “cuello de botella” para definir la asociación de un gen con un cáncer. Es decir, cada vez se hace mas evidente que en el cáncer no existe un marcador específico. Hay excepciones, por ejemplo, el cromosoma Filadelfia en leucemias de tipo mieloide crónica (95 % de los casos), el oncogén *RET* en cáncer medular de tiroides (100 %) y el gen supresor *DCC* en cáncer de colon (70 %). Otra posible explicación es que las actuales metodologías no son tan eficaces para definir un nuevo gen del cáncer.^{26,27}

Dominios de proteínas codificadas por los genes del cáncer

Actualmente existen más de 2600 clases de dominios de proteínas reportadas en *Pfam* (una base de datos de las familias de dominios de proteínas) que están codificadas por genes en el genoma humano. De esos dominios, 221 son de proteínas codificadas por genes del cáncer. Un análisis posterior reveló que al menos 11 dominios de la base de datos *Pfam* están claramente sobreexpresados entre las proteínas que son codificadas por genes del cáncer. Estos incluyen los dominios de cinasas de proteína, dominio bromo, asa de doble hélice (hélix-loop-helix), homeobox, proteína de unión a DNA carboxilo terminal, *PAX*, hidrolasa de prolina, *MMR*, *ATPasa*, amino terminal *MYC* y *AF-4*.³³

El dominio más común que está codificado por los genes del cáncer es la cinasa de proteínas y también es el dominio para el que existe mayor evidencia de sobreexpresión. Existen 27 genes del cáncer que codifican para estos dominios, en lugar de los seis que serían de esperar en una selección al azar en el mismo número de genes del conjunto de genes humanos. La mayoría de genes que codifican para estas proteínas muestran mutaciones somáticas en cáncer; sin embargo, también existen algunas que presentan las mutaciones en la línea germinal y que tienen asociación con el cáncer, como sucede con los genes *MET*, *KIT*, *STK11* y *CDK4*. Otra característica de estos genes es que presentan mutaciones dominantes a nivel celular. Sin embargo, también existe una minoría que actúa de manera recesiva a nivel celular,

como los genes del cáncer *ATM*, *STK11* y *BMPR1A*, que son inhibidos por mutación. Las mutaciones en estos genes se encuentran principalmente en los tumores epiteliales y en menor medida en leucemias, linfomas y tumores mesenquimales. Las mutaciones que actúan de forma dominante en estos genes son del tipo de amplificación génica, sustitución de bases y deleciones; por ejemplo, en los genes *FTL3* y *EGFR*. Las dos principales cinasas de proteínas que se sobreexpresan en los genes del cáncer son las cinasas de tirosina y las cinasas de treonina-serina, de las cuales las cinasas de tirosina se encuentran en un cuarto de todas las cinasas de proteína conocidas y dos tercios de las cinasas de proteína codificadas por los genes del cáncer.³⁴

Después de las cinasas de proteínas, los dominios *Pfam* más sobrerrepresentados son los que se expresan de manera constitutiva en las proteínas que están implicadas en la regulación transcripcional, como los dominios *HLH*, *ETS*, *PAX*, *homeobox*, *MYCN*, *bromo-domain*, *AF-4* y *PHD*.

El último grupo de dominios que están sobreexpresados entre los genes del cáncer están asociados con el mantenimiento y la reparación del DNA (dominios *MMR* y de *ATPasa*). Estos genes del cáncer generalmente actúan en forma recesiva a nivel celular y frecuentemente se presentan como mutaciones germinales que resultan en la predisposición al cáncer. Por lo tanto, una gran proporción de genes mutados en la línea germinal que causan la predisposición al cáncer están involucrados en el mantenimiento y la reparación del DNA.

Existen otros dominios *Pfam* que están frecuentemente codificados por genes del cáncer y que no necesariamente están sobreexpresados. Por ejemplo, 10 genes del cáncer codifican los dominios de dedos de zinc (*C2H2*), los cuales están implicados en la unión al DNA y la regulación transcripcional. Sin embargo, los dedos de zinc son un motivo común y es este el número que se espera en una selección al azar. Ciertos dominios *Pfam* están poco representados entre los genes del cáncer, por ejemplo, solo un gen del cáncer codifica para un dominio transmembranal parecido a la rodopsina, la cual forma parte de una gran familia de receptores acoplados a proteínas G (*GPCR*), que responden a una gran variedad de señales. Su baja representación entre los genes del cáncer es sorprendente, dada la sobrerrepresentación de las cinasas de proteínas, como dos grupos de proteínas que están involucradas en la transducción de señales. Sin embargo, los resultados indican que las conexiones metabólicas normales de muchos *GPCR* no influyen sustancialmente en el proceso de proliferación celular, diferenciación y muerte, que son la base del cambio neoplásico.³⁵

Conclusiones

Existen anomalías recurrentes en el número de copias en prácticamente todos los tipos de tumores humanos, para los cuales el gen blanco ya ha sido identificado y podría haber genes con variantes en la secuencia germinal que confieran un riesgo adicional de cáncer (genes de susceptibilidad a cáncer). Las estrategias convencionales, como la clonación posicional, podrían pasar por alto muchos genes mutados del cáncer, simplemente porque no tienen el panorama general de las mutaciones en el genoma completo. En cambio, con nuevas estrategias de análisis global, ahora se han identificado desde genes con cambios en su número de copias, hasta genes con cambios en la expresión. Entonces, es probable que aún falten genes del cáncer por identificar, los cuales podrían ser identificados ahora con la disposición del genoma humano completo.

A la fecha se tiene identificado aproximadamente 1 % de los genes del genoma humano como genes del

cáncer (figura 5). Aplicando diferentes criterios en la identificación de estos genes, se han identificado menos de 300 candidatos. Es posible que esta lista aumente debido a las nuevas estrategias que se están desarrollando, como la pirosecuenciación, la secuenciación SNaPShot, etcétera.

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido parcialmente apoyado por los proyectos de fondos sectoriales CONACyT 69719 y 87244.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291 (5507):1304-1351.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431(7011):931-945.
- Santarius T, Shipley J, Brewer D, Stratton MR, Cooper CS. A census of amplified and overexpressed human cancer genes. *Nature* 2010(1);10:59-64.
- Bishop JM. *Oncogenes*. *Sci Am*. 1982;246(3):80-92.
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):665-676.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-726.
- Esteller M, Guo M, Moreno V, Peinado MA, Capella G, Gaim O, et al. Hypermethylation associated inactivation of the Cellular Retinol-Binding Protein 1 Gene in Human Cancer. *Cancer Res* 2002;62:5902-5905.
- Peralta R, Baudis M, Vazquez G, Juárez S, Ortiz R, Decanini H, et al. Increased expression of cellular retinol-binding protein 1 in laryngeal squamous-cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(6):931-8.
- Bignell GR, Santarius T, Pole JC, Butler AP, Perry J, Pleasance E, et al. Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution. *Genome Res* 2007;17(9):1296-1303.
- Fix A, Lucchesi C, Ribeiro A, Lequin D, Pierron G, Schleiermacher G, et al. Characterization of amplicons in neuroblastoma: high-resolution mapping using DNA microarrays, relationship with outcome, and identification of overexpressed genes. *Genes Chromosom Cancer* 2008;47(10):819-34.
- Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(3):185-92.
- Ormandy CJ, Musgrove EA, Hui R, Daly RJ, Sutherland RL. Cyclin D1, EMS1 and 11q13 amplification in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78(3):323-35.
- Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization: a rapid new method for detecting and mapping DNA amplification in tumors. *Semin Cancer Biol* 1993;4(1):41-6.
- Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic diseases and cancer. *Hum Mol Genet* 2003;12 Suppl 2:145-52.
- Alloza E, Al-Shahrour F, Cigudosa JC, Dopazo J. A large scale survey reveals that chromosomal copy-number alterations significantly affect gene modules involved in cancer initiation and progression. *BMC Med Genomics* 2011;4(1):37.
- Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, Oliva MR, Pollack D, Woodruff JM, et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1994;54(3):794-9.
- McIntyre A, Summersgill B, Grygalewicz B, Gillis AJ, Stoop J, van Gurp RJ, et al. Amplification and overexpression of the KIT gene is associated with progression in the seminoma subtype of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. *Cancer Res* 2005;65(18):8085-9.

19. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* 2003;22(20):3053-62.
20. González B, Salcedo M, Medrano ME, Mantilla A, Quiñónez G, Benítez-Bibriesca L, et al. RET oncogene mutations in medullary thyroid carcinoma in Mexican families. *Arch Med Res* 2003;34(1):41-9.
21. Agoff SN, Hou J, Linzer DI, Wu B. Regulation of the human hsp70 promoter by p53. *Science* 1993;259(5091):84-7.
22. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am* 2006;86(2):469-87.
23. Vázquez-Ortiz G, Piña-Sánchez P, Salcedo M. Great potential of small RNAs: RNA interference and microRNA. *Rev Invest Clin* 2006;58(4):335-49.
24. Kao J, Pollack R. RNA interference-based functional dissection of the 17q12 amplicon in breast cancer reveals contribution of coamplified genes. *Genes Chromosom Cancer*. 2006;45(8):761-9.
25. Comoglio PM, Giardano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors, targeting oncogene addiction and expedience. *Nature Rev Drug Discov*. 2008;7(6):504-16.
26. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian M. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999; 341(3):164-72.
27. Mehelen P, Fearon R. Role of dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3420-8.
28. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(5):854-63.
29. Huff V. Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and chamaleon gene. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):111-21.
30. Nikolsky Y, Sviridov E, Yao J, Dosymbekov D, Ustyansky V, Kaznacheev V, et al. Genome-wide functional synergy between amplified and mutated genes in human breast cancer. *Cancer Res* 2008;68(22):9532-40.
31. Coate L, Cuffe S, Horgan A, Hung RJ, Christiani D, Liu G. Germline genetic variation, cancer outcome, and pharmacogenetics. *J Clin Oncol* 2010;28(26):4029-37.
32. Erickson RP. Somatic gene mutation and human disease other than cancer: an update. *Mutat Res* 2010;705(2):96-106.
33. Boehm T. Positional cloning and gene identification. *Methods* 1998;14(2):152-158.
34. Krontiris TG, Cooper GM. Transforming activity of human tumor DNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(2):1181-4.
35. Finn RD, Mistry J, Tate J, Coggill P, Heger A, Pollington JE, et al. The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(Database issue):211-222.