



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ASPECTOS BIOMOLECULARES DEL CÁNCER:  
RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

URIEL MONTALVO MERINO

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos:**

A Dios por brindarme la oportunidad de vivir todas las buenas y malas experiencias pues la vida es una constante prueba y nada la hace más hermosa que aprender.

A mis Padres Emigdio y Juanita por su apoyo incondicional pues sin ellos esto nunca habría sido posible.

A mis Hermanos Brian, César y Vane por sus consejos, sus ánimos y sus regaños pues me recuerdan lo valioso que es mi profesión.

A todos mis Profesores por guiarme en mi camino y enseñarme a trabajar, a los Doctores: Guillermo Linas, a Rubalcaba por su técnica de anestesia gracias a eso mis pacientes no sufren, a la Doctora Rosina Pineda de Pediatría, a Gustavo Arguello de Endodoncia, a Julián Jardón de Cirugía, a la Doctora Lila y a todos los que me tuvieron paciencia-

A mis amigos por contar con ellos en los malos y en los buenos momentos.

Y a todas las personas que estuvieron conmigo a lo largo de este camino.

## ÍNDICE:

<b>Introducción.</b> ....	<b>4</b>
<b>Propósito.</b> ....	<b>6</b>
<b>Objetivo.</b> ....	<b>6</b>
<b>1. Genes reguladores normales</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 Genes supresores de la inhibición del         crecimiento tumoral</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Genes que regulan la muerte celular         programada apoptosis)</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3 Genes implicados en la reparación del DNA</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4 Protooncogenes promotores del crecimiento</b> .....	<b>15</b>
<b>2. Tirosincinasas</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Oncogenes</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Factores estimuladores del ciclo celular</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2 Proteínas citoplasmáticas transductoras de         señales</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3 Factores de transcripción</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4 Reguladores del ciclo celular</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5 Receptores de factores de crecimiento</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5.1 FMS Receptor del factor estimulante de             macrófagos</b> .....	<b>25</b>
<b>3.5.2 RET Receptor codificador de             tirosincinasa</b> .....	<b>26</b>
<b>3.5.3 PDGF-R Receptor del factor de             crecimiento derivado de plaquetas</b> .....	<b>28</b>

3.5.4 KIT Proteína transmembrana receptora con actividad tirosincinasa.....	30
3.5.5 EGFR erb B 1 Receptor del factor epidérmico de crecimiento.....	33
3.5.6 C-erb B 2 Gen codificador de receptores de la familia tirosincinasa.....	34
4. Conclusiones.....	38
5. Glosario.....	40
6. Referencias Bibliográficas.....	42
6.1 Referencias de Imágenes.....	44

## **Introducción.**

La neoplasia es una anomalía de crecimiento y multiplicación celular que se caracteriza por la proliferación celular excesiva. (7)

El término tumor se aplica a la tumefacción de la masa en crecimiento, mientras que el cáncer se utiliza para los tumores malignos, denominándose oncología al estudio de las neoplasias. (1)

La carcinogénesis es un proceso de pasos a nivel fenotípico y genético.

- Fenotípico. Crecimiento excesivo, invasión local, capacidad de producir metástasis a distancia.
- A nivel molecular la evolución del tumor es el resultado de acumulación de lesiones genéticas.

A nivel molecular, la neoplasia es un trastorno de los genes reguladores del crecimiento (protooncogenes y genes supresores del tumor), muestran cambios genéticos diferentes. (7) Este daño puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, tales como grupos químicos, radiación o virus o puede heredarse en línea germinal. (16)

En los últimos años se han identificado un gran número de oncogenes la mayoría de los cuales no tiene una contrapartida vírica, los protooncogenes tienen funciones múltiples participando en funciones celulares relacionadas con el crecimiento y la proliferación, las proteínas codificadas por los protooncogenes pueden funcionar como ligando y receptor del factor de crecimiento como transductores del ciclo celular las oncoproteínas codificadas por los oncogenes realizan generalmente funciones a las de sus homologas normales.

Sin embargo, dado que se expresan constitutivamente las oncoproteínas dotan a la célula de autosuficiencia de crecimiento. (11)

Los oncogenes suelen producirse como consecuencia de mutaciones de ganancia de función que facilita la transformación maligna por mecanismos como la estimulación de la proliferación, el incremento del aporte sanguíneo al tumor o la inhibición de la apoptosis. (8)

**Propósito:**

Revisar la información del cáncer así como iniciar una compilación de los datos más relevantes de los receptores de factores de crecimiento por lo que los demás oncogenes solo se describirán brevemente.

**Objetivo:**

Especificar los seis receptores de factores de crecimiento más importantes en la frecuencia del desarrollo del cáncer.



## 1. Genes reguladores normales.

La genómica del cáncer es una búsqueda para la recolección completa de genes y mutaciones tanto heredadas como esporádicas que contribuyen al desarrollo de una célula cancerosa.

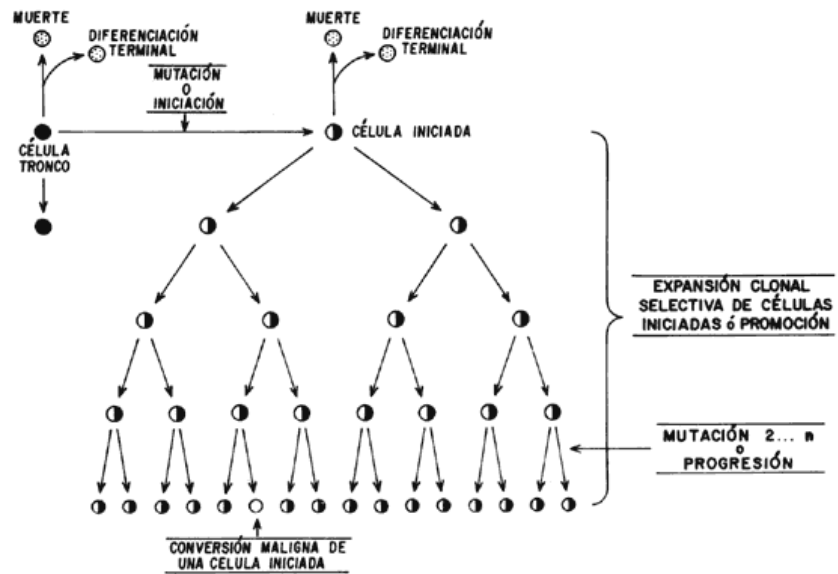
La mayoría de los cánceres se originan en varias mutaciones genéticas que se acumulan en las células del cuerpo durante el periodo de vida de una persona.

Las mutaciones asociadas con el cáncer, ya sean somáticas o de línea germinal, alteran a proteínas clave y a sus funciones en el cuerpo humano. (9)

Un tumor esta formado por la expansión clonal de una única célula precursora que ha sufrido el daño genético es decir son monoclonales como podemos observar en la figura 1. (16)

La teoría de origen de campo menciona un agente carcinogénico que actúa sobre muchas un numero grande de células que produce un campo de células potencialmente neoplásicas. Las neoplasias pueden entonces originarse a partir de una o más células dentro de este campo. (7)

Una respuesta rápida para una lesión o para antígenos extraños exige una división celular controlada. Los organismos multicelulares tienen a su disposición un repertorio extenso de mecanismos regulados por vía genética para controlar la división celular y la proliferación de los tejidos. (1)



**Figura 1.** En la mayoría de los cánceres, las mutaciones se producen en una sola célula somática, que comienza a dividirse y desarrolla un cáncer. Evoluciona con las fases: Iniciación, promoción y progresión del cáncer. (3)

Con menos frecuencia, cuando el cáncer se produce como parte de un síndrome hereditario, las mutaciones que lo originan se heredan a través de la línea germinal y, por tanto, están presentes en todas las células del cuerpo.

Una vez iniciado, el cáncer evoluciona por acumulación de daño genético adicional mediante mutaciones o silenciamiento epigenético de los genes que codifican la maquinaria celular que repara el ADN dañado y mantiene la normalidad citogenética. (8)

El cáncer puede empezar como un nuevo genotipo, es decir, como un cambio en la composición genética de una persona, pero finalmente produce también un nuevo fenotipo. Un fenotipo es la manifestación física de un

genotipo en la forma de un rasgo distintivo o enfermedad. El cáncer es conocido por sus genotipos y fenotipos constantemente cambiantes.

Todos los genotipos no son creados igualmente con respecto a su influencia sobre el fenotipo. Los genes vienen en muchas variedades conocidas como alelos y algunos son más dominantes que otros. En un par de alelos, el efecto de un alelo dominante prevalece sobre el efecto de un alelo recesivo. Y los efectos de un alelo recesivo se vuelven aparentes sólo si el alelo dominante es inactivado o se pierde.

Diferentes mutaciones en el mismo gen pueden resultar en diferentes fenotipos. Un buen ejemplo es el protooncogen RET. Las mutaciones de línea germinal de RET conducen a neoplasia endocrina múltiple (múltiple endocrine neoplasia o MEN) tipo 2. La enfermedad producida varía dependiendo de en cuál parte del gen RET la mutación de línea germinal se localiza, por lo que el fenotipo puede ser MEN-2A, MEN-2B o cáncer medular familiar de la tiroides.<sup>(1,25)</sup>

Los factores epigenéticos son mecanismos fuera del gen, como por ejemplo, la exposición de una célula a carcinógenos u hormonas o variaciones genéticas que modifican a un gen o a su proteína por metilación, demetilación, fosforilación o desfosforilación.

Los individuos que heredan las mutaciones de susceptibilidad al cáncer heredan una predisposición al cáncer, no el cáncer mismo. Algunos portadores de las mutaciones heredan sus genotipos predispuestos de una manera autosómica dominante, sin embargo ellos no desarrollan cáncer.

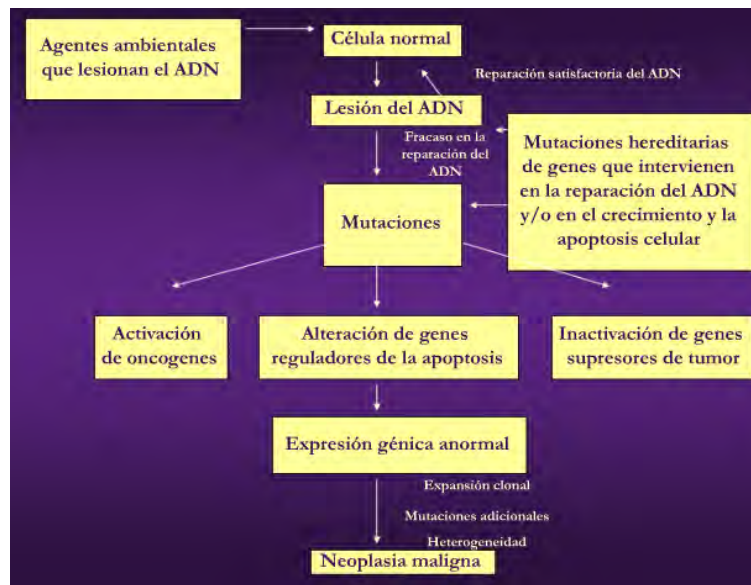
La mayoría de los cánceres tienen mutaciones en los protooncogenes, los genes normales involucrados en la regulación del crecimiento celular controlado. Estos genes codifican a las proteínas que funcionan como factores de crecimiento, receptores de factor de crecimiento, moléculas

transmisoras de señales y factores de transcripción nuclear (proteínas que se unen a los genes para iniciar la transcripción). Cuando el protooncogen es mutado o sobrerregulado, se conoce como un oncogen y resulta en crecimiento y transformación celulares no reguladas. A nivel celular, sólo una mutación en un alelo individual es suficiente para activar un papel oncogénico en el desarrollo del cáncer (figura 2). La probabilidad de que dicha mutación ocurrirá aumenta a medida que una persona envejece.

La mayoría de los genes de susceptibilidad al cáncer son genes supresores de tumor. Los genes supresores de tumor son simplemente un tipo de los muchos genes que funcionan equivocadamente en el cáncer. Estos genes, bajo circunstancias normales, suprimen el crecimiento celular. (23)

Hay cuatro clases de genes reguladores normales:

- Los genes supresores de la inhibición del crecimiento tumoral.
- Los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis).
- Genes implicados en la reparación del DNA.
- Los protooncogenes promotores del crecimiento.(16)



**Figura 2** Genes reguladores y el efecto de la mutación por factores intra y extracorporales. Una gran variedad de mutaciones parecen estar involucradas en regiones no codificadas, como por ejemplo en regiones promotoras o amplificadoras, pueden resultar en sub expresión o sobreexpresión de proteínas necesarias para la normalidad. Otras mutaciones pueden causar que la producción de proteínas importantes de control funcione incorrectamente. Colectivamente, estas mutaciones conspiran para cambiar a un genoma de normal a canceroso. (2)

### 1.1 Genes supresores de la inhibición del crecimiento tumoral.

Los genes supresores de tumores codifican proteínas con función en la regulación del crecimiento o las vías de diferenciación. Su nombre deriva de la observación de que un alelo funcional suprimirá el desarrollo tumoral aun en presencia de una mutación en el otro alelo (o su pérdida). Entonces se

necesita dos episodios mutacionales de un gen supresor de tumor para liberar la función del control de la proliferación. (1)

La primera mutación en un gen supresor de tumor puede estar tanto presente en el cigoto (mutación germinal, es decir, mutación de las células germinales por la transmisión de un padre afectado o por una nueva mutación) como producirse en una sola célula del tejido correspondiente (mutación somática). La pérdida de función de un alelo predispone a la célula al desarrollo tumoral.

A diferencia de los oncogenes celulares, para los que un cambio en un alelo alterara la función normal, ambos alelos de un gen supresor de tumor deben perder su función antes de que se desarrolle un tumor. El primer episodio suele ser una mutación por intercambio de bases o una deleción. El segundo acontecimiento, que afecta al otro alelo también puede ser una mutación pero la pérdida de función mas frecuente parece ser consecuencia de la pérdida de cromosoma luego de una división celular fallida (Falta de disyunción mitótica) u otros mecanismos (Ej. Recombinación mitótica con conversión génica).

- Factores inhibidores del crecimiento celular.
- Receptores de factores inhibidores o de hormonas que frenan el ciclo celular.
- Proteínas citoplasmáticas que intervienen en los sistemas de transducción de señales.
- Factores de transcripción.
- Proteínas que frenan el ciclo celular o producen apoptosis.

(16)

## **1.2 Genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis).**

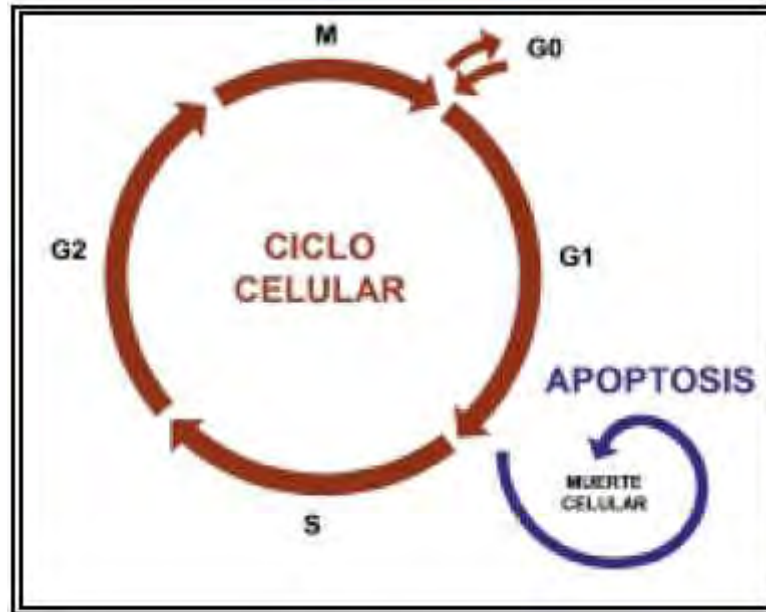
La apoptosis es el proceso de muerte celular por el cual las células son eliminadas en respuesta a diversos estímulos. Este proceso, fundamental en el desarrollo embrionario y en el mantenimiento de la homeostasis, responde a estímulos fisiológicos y patológicos (figura 3).

Morfológicamente se caracterizan por una serie de cambios celulares que consisten, básicamente, en una disminución del volumen celular, condensación de la cromatina y fragmentación del núcleo y citoplasma en pequeños corpúsculos rodeados de membrana (cuerpos apoptóticos). <sup>(18)</sup>

La apoptosis es controlada por proteínas implicadas en varios niveles de señalización celular, y se conocen genes que codifican proteínas reguladoras de la apoptosis y su alteración por mutaciones.

El control positivo consiste en el inicio de la cascada de las caspasas; una de las principales señales inductoras es la liberación del cual se une a la proteína APAF (Factor Activador de las proteasas apoptóticas) y activa a la procaspasa iniciadora, mientras que algunas proteínas como Bax estimulan el inicio. En algunos casos Bax es inactiva y anula su efecto de control positivo.

El control negativo consiste en la inhibición de la activación de las caspasas y esta determinado por las proteínas como Bcl-2 y Bcl-x, cuya función consiste en que el proceso apoptótico permanezca bloqueado en condiciones normales; en el cáncer su sobreexpresión reduce aun mas la apoptosis. <sup>(15)</sup>



**Figura 3** Ciclo celular y apoptosis. En el ciclo celular se distinguen varias fases: G0. Fase de reposo; G1. Fase de pre- síntesis; S. Fase de síntesis; G2. Fase de post síntesis; M. Mitosis. En la apoptosis se produce la activación de las caspasas que inducen la condensación de la cromatina y la fragmentación del ADN, la destrucción nuclear y citoplásmica y, por último, la fagocitosis por macrófagos. (4)

### 1.3 Genes implicados en la reparación del DNA.

Otra línea de investigación que une a los factores genéticos con el proceso de transformación maligna la constituye la presencia de alteraciones cromosómicas en las neoplasias, las células malignas muestran anomalías en el número o la estructura de los cromosomas. Es característico encontrar en estas células hiperploidía (aumento) o hipoploidía (disminución) en el número de cromosomas y la presencia de roturas con fracturas, fragmentos acéntricos, cromosomas marcadores, cromosomas



diminutos, dicéntricos o en anillo y alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias lo cual son muy importantes para establecer el diagnóstico y su pronóstico en su curso. (1)

#### **1.4 Protooncogenes promotores del crecimiento.**

El mecanismo por el cual se produce el descontrol de la multiplicación celular se ha explicado mediante dos teorías principales:

Teoría genética: Plantea alteraciones adquiridas en el genoma de las células somáticas y da origen al cáncer (mutación somática).

Teoría Epigenética: Sugiere que una alteración metabólica induce la expresión de potencialidades neoplásicas, normalmente reprimidas en el genoma.

En el hombre y en otras especies animales se han identificado más de 40 genes, cuya función está relacionada con los complejos sistemas de señales que regulan el crecimiento, proliferación y división de las células.

Para convertirse en oncogenes, los protooncogenes son activados o modificados, ya sea por sustancias químicas, por radiación o por virus. (15)

## 2. Tirosincinasas.

Los receptores de ciertos factores de crecimiento se inician por la activación de proteínas tirosincinasa, enzimas que afectan a la actividad de otras proteínas añadiendo un grupo fosfato a ciertos residuos de tirosina.

Tienen dominios citoplasmáticos que contienen una actividad tirosincinasa intrínseca. Estos dominios enzimáticos están involucrados normalmente, pero cuando se une por el agrupamiento de los receptores son capaces de activarse mutuamente por transfosforilación. Una vez que se han activado, estas tirosincinasas pueden fosforilar y activar otras moléculas de señalización citoplasmática.

Los receptores de antígeno tiene una situación mas compleja, no tienen por si mismos una actividad tirosincinasa intrínseca. Por el contrario, las porciones citoplasmáticas de algunos de los componentes del receptor se unen a proteínas tirosincinasas intracelulares, que son por tanto conocidas como tirosincinasas asociadas a receptor. Cuando los receptores se agrupan, estas enzimas se juntan y actúan sobre cada uno y en las colas citoplasmáticas del receptor para iniciar el proceso de señalización. (21)

Las primeras tirosincinasas asociadas con el receptor son miembros de la familia de tirosincinasa Src. La familia de cinasas Src son componentes comunes de las vías de señalización que afectan al control de la división celular y la diferenciación en vertebrados y otros animales.

El miembro prototipo de la familia Src fue descubierto inicialmente como el oncogén v-Src que es responsable de la capacidad del virus de producir tumores en pollos. Varios otros componentes comunes de las vías de

señalización que regulan el crecimiento celular y la división fueron también descubiertos por primera vez a través de sus acciones oncogénicas al ser mutadas o movidas de sus controles normales.

La familia Src de cinasas asociadas a los receptores tiene un papel clave en la transducción de señales a través de la membrana de los linfocitos; su activación informa al interior celular de que el receptor ha encontrado su antígeno. Pero éste es solo el primer paso de un proceso largo. Cuando una célula es señalada por la unión de un ligando a receptor acoplado a una cinasa, la activación de la cinasa inicia una cascada de señalización intracelular que transfiere la señal a otras moléculas y finalmente la lleva al núcleo.

La fosforilación de enzimas y otras proteínas por proteincinasas es un mecanismo general por el cual las células regulan su actividad bioquímica y presentan muchas ventajas como mecanismos de control: es rápido y no requiere nuevas síntesis de proteína o degradación de proteínas para cambiar la actividad bioquímica de cada célula. También puede ser fácilmente revertida por acción de proteínas fosfatasas, que elimina el grupo fosfato. (21)

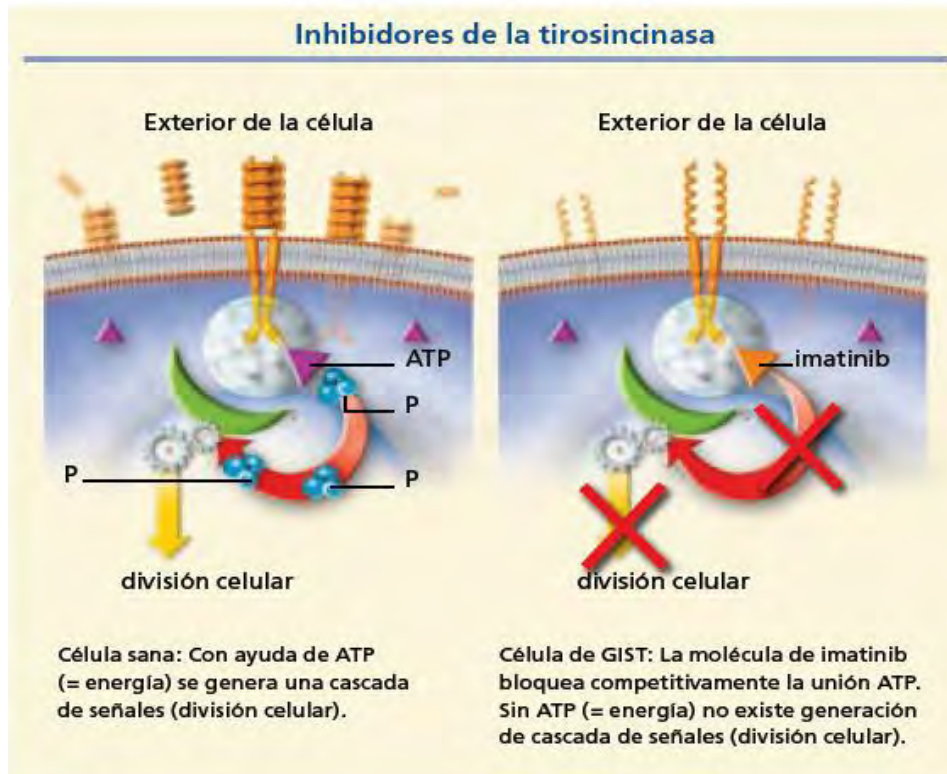
Otra característica e igualmente importante de la fosforilación de proteínas es la creación de sitio de unión para otras proteínas. Esto no altera la actividad intrínseca de las moléculas fosforiladas. En este caso la fosforilación se usa como marca, permitiendo el reclutamiento de otras proteínas que se unen al sitio fosforilado. Muchas enzimas se vuelven activas al ser fosforiladas, e inactivas cuando son desfosforiladas, o viceversa; la actividad de muchas de las proteincinasas implicadas en la señalización se regula de esta manera.

Las proteínas pueden fosforilarse en tres tipos de aminoácidos: Sobre la tirosina, sobre la serina o la treonina, o sobre la histidina. Cada una de éstas requiere una clase diferente de cinasas para añadir el grupo fosfato. Los fenómenos tempranos de la señalización, asociados con el agrupamiento de los receptores de antígeno, implica predominantemente proteínas tirosincinasa; los fenómenos más tardíos también implican proteincinasa de serina/ treonina.

Como un mecanismo de señalización, la fosforilación también tiene la ventaja de que es fácil y rápidamente reversible por las fosfatasas que pueden específicamente eliminar los grupos fosfato añadidos por las cinasas. Es crucial que los componentes de las vías de señalización puedan ser devueltos a su estado no estimulado; esto no solo hace que la vía de señalización este lista para recibir otra señal si no que además establece un límite en el tiempo durante el cual una señal individual esta activa; de este modo se previene que las respuestas celulares estén fuera de control. Según esto, no es sorprendente que las vías de señalización que unen la superficie celular a cambios de la expresión génica empleen la fosforilación y la desfosforilación para regular la actividad de muchos de sus componentes. (20)

Las tirosincinasas receptoras (proteínas) sirven para la transmisión de señales desde afuera de una célula hacia adentro. La transmisión de señales se efectúa a través de la unión de un factor de crecimiento con la parte de la proteína receptora que se encuentra fuera de la célula (una especie de antena). Esta unión lleva a una conexión con un segundo receptor, con lo cual se produce la generación de la cascada de señales dentro de la célula (con ayuda de ATP = energía). Esta señalización es imprescindible para la regulación del crecimiento celular, la diferenciación y la muerte de una célula sana, una vez ha cumplido su ciclo vital. A causa de determinados defectos del gen (mutaciones) la cascada de señales está activada de forma

permanente, sin necesidad de factor de crecimiento ni posibilidad de detenerla por medio de ningún mecanismo natural. La consecuencia es que se produce una división celular permanente y la proliferación de las células tumorales. (22) (Figura 4).



**Figura 4.** Inhibidores de la tirosincinasa y el bloqueo de la unión del ATP para la división celular. Las tirosincinasas receptoras (proteínas) sirven para la transmisión de señales desde afuera de una célula hacia adentro.

### 3. Oncogenes.

Protooncogen: Proteína presente en todas las células en condiciones normales relacionada con el ciclo celular y la apoptosis. <sup>(15)</sup> son predominantemente señales de transducción, la regulación aberrante de estos procesos conduce hacia la transformación celular. <sup>(11)</sup>

Los oncogenes son genes promotores del crecimiento celular, cuando están desregulados, estos genes tienen una acción que predomina sobre la actividad del resto de los genes celulares <sup>(5)</sup>

Son dianas principales del daño genético. Se cree que los alelos mutados de los protooncogenes se consideran dominantes por que transforman las células a pesar de la presencia de una contrapartida normal. <sup>(16)</sup>

Son una forma mutada de un gen normal la cual expresa proteínas anormales. Los oncogenes son el resultado de la mutación de la función normal de los protooncogenes entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Factores estimuladores del crecimiento celular.
- Proteínas citoplasmáticas transductoras de señales.
- Factores de transcripción.
- Reguladores del ciclo celular.
- **Receptores de factores de crecimiento.** <sup>(15)</sup>

Entre los principales receptores de factores de crecimiento se encuentran:

### **3.1 Factores del crecimiento celular.**

Muchas células cancerosas desarrollan autosuficiencia en el crecimiento adquiriendo la capacidad de sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden. (16)

La activación constitutiva de genes de factores de crecimiento puede contribuir a transformación maligna.

En condiciones normales éstos se unen a receptores en la membrana celular que a su vez interaccionan con cinasas citoplasmáticas que transmiten y amplifican un estímulo al interior de la célula. Un ejemplo es el protooncogén c-sis que codifica el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-b) que es un potente agente mitogénico del tejido conectivo. Cuando c-sis está mutado se convierte en el oncogén v-sis, induciendo una proliferación celular incontrolada. (24)

### **3.2 Proteínas citoplasmáticas transductoras de señales.**

Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas que imitan la función de las proteínas normales transductoras de señal en el citoplasma, muchas de las aquellas proteínas se localizan en la cara interna de la membrana citoplasmática, donde recibe señales extracelulares. (16)

La transmisión de la señal en el interior de la célula hasta el núcleo, se realiza mediante una serie de reacciones en cascada en las que

interaccionan proteínas, dando lugar a numerosas fosforilaciones (mediadas por quinasas), desfosforilaciones e hidrólisis de GTP. En esta cascada de reacciones van a intervenir, por tanto, distintas quinasas así como enzimas que generarán segundos mensajeros (cAMP, cGMP, inosítoles fosfatos). Las quinasas dependientes de ciclinas o CDKs son proteínas capaces de fosforilar otras proteínas gracias a su actividad quinasa, favoreciendo la transmisión de la señal al núcleo. Numerosas ciclinas (D, E, B, A) se encuentran elevadas en distintas fases del ciclo y promueven también la progresión del ciclo celular. Niveles elevados de ciclinas y/o sobreexpresión de CDKs se han podido demostrar en numerosos tumores humanos. Diversas proteínas como las derivadas de protooncogenes de la familia ras (K-ras, H-ras, N-ras) actúan como GTPasas bloqueando el paso de GTP a GDP. Cuando aparecen mutadas estas proteínas (v-K-ras por ejemplo) se favorece el crecimiento celular de forma incontrolada al permitirse la hidrólisis de GTP. Numerosos tipos tumorales humanos presentan el gen ras alterado. Otras proteínas que amplifican la señal hacia el núcleo son src y abl, cuyo oncogén activado estimula la proliferación celular incontrolada. (24)

### **3.3 Factores de transcripción.**

Las vías de transducción de señales producen reguladores transcripcionales que penetran en el núcleo y actúan sobre un segundo grupo de genes involucrados en la proliferación celular, entre los que se encuentran los oncogenes nucleares c-myc, c-fos y c-jun. Algunos factores de transcripción son SRF, SIS y NF-kB, que están inactivos en las células quiescentes y tras la activación mitógena se activan uniéndose a c-fos, c-jun y c-myc. La proteína c-myc funciona como un factor de transcripción que cuando está mutada (v-myc) se expresa sin control induciendo una proliferación



persistente. Los factores de transcripción contienen secuencias o grupos aminoácídicos específicos que les permiten unirse al DNA o dimerizarse para unirse al DNA. (1, 16)

### **3.4 Reguladores del ciclo celular.**

En este grupo se encuentran involucradas las ciclinas D E por ej. La cinasa dependiente de ciclina CD4, etc.

Los genes que codifican proteínas ciclinas también pueden comportarse como oncogenes. Los miembros de esta familia activan al ciclo celular. Las ciclinas tipo D, en respuesta a estímulos fotogénicos, promueven la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb), que inicia la transición de la fase G a la fase S del ciclo celular. El oncogen que la codifica, denominado CCND1, se encuentra frecuentemente amplificado en cáncer oral e induce una sobreexpresión de la proteína ciclina D, que se relacionaron un pobre pronostico en tumores poco avanzados. Esta sobreexpresión también se ha observado en lesiones premalignas. Las ciclinas A y B igualmente se sobreexpresan en algunos carcinomas orales.

(20)

### **3.5 Receptores de factores de crecimiento.**

Han recibido especial atención aquellos que codifican los receptores de factores de crecimiento debido a su capacidad inherente para estimular el crecimiento de las células epiteliales.

Los receptores de factor de crecimiento se activan en los tumores humanos por varios mecanismos. Incluyen mutaciones, reordenamientos del gen y sobreexpresión. (16)

Se activan por la unión extracelular específica del factor de crecimiento. El receptor activado a su vez activa una proteína sustrato. (2)

Muchas citocinas receptoras son proteínas transmembrana con un dominio extracelular que contiene el sitio de unión del ligando y un dominio intracelular que codifica una proteína específica de la tirosina quinasa. Los receptores tirosina quinasa ( RTK ) constituyen una familia de más de 60 proteínas diferentes.

El dominio quinasa cataliza la transferencia de los residuos gamma-fosfato del ATP a los residuos de tirosina de otras proteínas después de la unión de un factor de crecimiento ligando al receptor ejemplo: gen fms. La fosforilación del receptor puede ser revertida por fosfatasas específicas. (22)

La actividad de los receptores del dominio tirosincinasa esta modulada por la autofosforilación de la proteína receptora Este proceso se inicia tras la unión al receptor, lo que provocara su dimerización.

La proteína tirosincinasa desempeña un papel fundamental en la respuesta al factor de crecimiento de las señales. La fosforilación de las proteínas del receptor crea sitios de unión para las proteínas que interactúan específicamente con las proteínas de los residuos de fosfotirosina cuya unión a las proteínas del receptor fosforilado genera una cascada de señales que finalmente culmina en la nueva expresión de los genes

Varios inhibidores están disponibles para estudiar la importancia de la fosforilación de la tirosina de receptores y otras proteínas

Las mutaciones que afectan a la actividad cinasa del receptor o la capacidad del receptor para ser fosforilado en residuos de tirosina citoplasmática se ha demostrado que causa la transformación celular, lo que implica proteína tirosincinasas tanto en el control del crecimiento normal y el tumor maligno. (1, 23)

### **3.5.1 FMS Receptor del factor estimulante de macrófagos.**

El gen FMS codifica al receptor del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1) y fue el primero identificado como un onco-gen retroviral.

El oncogén celular *fms* es el homólogo de un virus oncogén llamado v-*fms*, que es codificada por la cepa del sarcoma viral felino.

El gen codifica una proteína transmembrana que consiste en un dominio ligando extracelular de unión: una región transmembrana y un dominio citoplasmático. El citoplasma codifica una proteína específica de tirosincinasa de actividad. Se expresa en las células del linaje de los monocitos y macrófagos. Se ha cambiado el nombre CD115.

Este protooncogén es estimulante de colonias de receptores expresados en monocitos y linfocitos B. Las pérdidas alélicas del gen se producen en pacientes con anemia refractaria y el síndrome 5q-asociadas con los síndromes mielodisplásicos. (24) El tumor humano asociado es la Leucemia Mieloide Aguda y sarcomas. (16)

### **3.5.2 RET. Receptor codificador de Tirosincinasa.**

El gen RET codifica un receptor tirosincinasa que incluye un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosincinasa intracelular. RET está implicado en la migración embrionaria de las células de la cresta neural y normalmente es activado por un complejo formado por el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y un correceptor denominado GFR alfa. La proteína RET interactúa con varias vías de transmisión de señales incluyendo la vía de RAS.

Diferentes alteraciones en el oncogén RET pueden causar enfermedades diversas: Carcinoma papilar de tiroides, MEN2A, MEN2B, Carcinoma medular de tiroides, hiperplasia de paratiroides, hamartomas mucosos (6,10). Las consecuencias de una mutación en RET dependerán del tipo de mutación y del dominio afectado. El gen RET es un excelente modelo para explicar cómo diferentes genotipos en el mismo locus pueden causar fenotipos diferentes aparentemente no relacionados.

Las mutaciones con pérdida de función RET pueden producir la enfermedad de Hirshsprung (ausencia de células nerviosas entéricas que origina estreñimiento crónico grave y distensión intestinal). Las mutaciones con ganancia de función del mismo gen producen un exceso de actividad tirosincinasa y un incremento en la transmisión de señales dando lugar en último término a la proliferación y dependiendo del tipo y localización de la mutación cualquiera de las tres formas de neoplasia endocrina múltiples de tipo 2 (MEN2)

1) MEN2A se caracterizan por carcinoma medular de tiroides, hiperplasia de paratiroides y feocromocitoma (un tumor suprarrenal).

Más del 98% de los casos de MEN2A se deben a mutaciones con cambio de sentido que afectan a residuos de cisterna en el dominio extracelular de RET

2) MEN2B es similar a MEN2A, pero sin hiperplasia de paratiroides y con múltiples neuromas mucosos.

Casi todas las alteraciones en MEN2B son mutaciones de cambio de sentido que afectan al dominio tirosinasa de RET.

3) Un síndrome que cursa sólo con carcinoma medular de tiroides familiar puede ser debido a mutaciones tanto en los dominios extracelular y tirosinasa de RET. RET es uno de los cuatro protooncogenes cuyas mutaciones pueden producir síndromes de cáncer hereditario.

La identificación de mutaciones responsables de cada uno de estos síndromes de cáncer hereditario han proporcionado un método preciso de diagnóstico precoz en más del 98% de los casos de MEN2A. En los niños que heredan una mutación causante de enfermedad se recomienda la tiroidectomía profiláctica antes de los 6 años de edad (la tiroidectomía antes de los tres años puede estar indicada en los tumores más agresivos MEN2B).

Las alteraciones somáticas de RET pueden producir carcinoma papilar de tiroides, el tipo de tumor tiroideo más frecuente. La prevalencia de este tipo de tumor se ha incrementado notablemente en las personas que estuvieron expuestas a radiación durante el accidente del reactor nuclear en Chernóbil, se observan alteraciones somáticas de RET en alrededor del 60% de los carcinomas medulares de tiroides de estos pacientes.

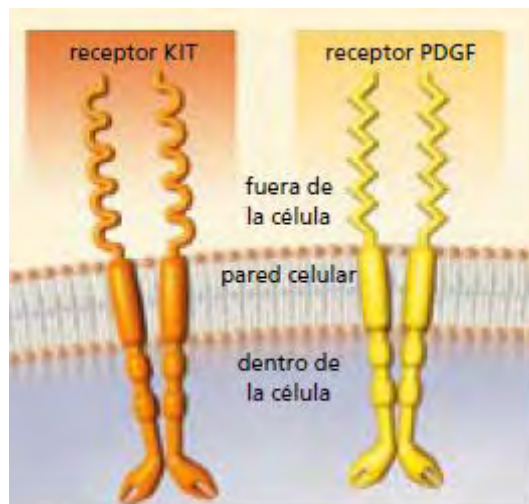
El gen RET constituye un ejemplo de extraordinaria heterogeneidad alélica. Las mutaciones con pérdida de función de este gen producen defectos en el desarrollo embrionario del intestino, mientras que las mutaciones con ganancia de función originan un incremento de la transducción de señales y diversas formas de neoplasia endocrina. (25)

### **3.5.3 PDGF-R. Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.**

El receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), miembro de los receptores tirosincinasa (RTK), constituye otro factor de crecimiento importante en la patogénesis de los astrocitomas. Dicho receptor puede encontrarse en dos isoformas (alfa y beta) y tiene cuatro tipos de ligandos A, B, C y D, los cuales funcionan como dímeros unidos por un disulfuro AA, BB, AB, CC y DD. PDGF- A y C que se unen al receptor alfa; PDGF- D enlaza al PDGFR beta, mientras que el PDGF-B enlaza a los dos receptores, los astrocitomas humanos expresan altos niveles de los PDGF y PDGFR. Según parece, la sobreexpresión de PDGFR-alfa es un evento temprano en la patogénesis, pues se ha observado una sobreexpresión hasta de 50% del gen PDGFR alfa (4q12) en los astrocitomas bien diferenciados, además está presente en los tumores independientemente de su grado, mientras que la sobreexpresión de los ligandos parece más común en los tumores de grado superior. De manera semejante al EGFR, un receptor PDGFR alfa mutante obtenido de un tumor humano demostró tener capacidad autocrina. El gen mutante carece de los exones 8 y 9, los cuales constituyen parte del dominio extracelular y se observó que su transfección en modelos experimentales indujo una cascada de señalización alterada. (28)

En el tejido cerebral los astrocitomas coexpresan el PDGF y su receptor, hecho que no sucede en el tejido cerebral normal. Se ha sugerido que la

isoforma PDGFR-A y sus ligandos juegan un papel capital en las fases iniciales del proceso de carcinogénesis; a favor de esto está el hecho de que la sobreexpresión de este receptor y sus ligandos sucede con igual frecuencia en todos los tipos de astrocitoma, con independencia de su grado de malignidad. La sobreexpresión del PDGFR suele asociarse a la delección del cromosoma 17p (donde reside el locus del gen p53); se ha sugerido que esta alteración cromosómica es incapaz, por sí sola, de desencadenar la transformación maligna; requeriría de la "colaboración" del PDGFR. (29) (Figura 5).



**Figura 5** La mayoría de los Tumores del estroma gastrointestinal (GITS) contienen sus defectos o mutaciones en el gen KIT; unos pocos los tienen en el gen PDGFRA, y en unos pocos GIST no se encuentra ninguna mutación (KIT nativo o tipo salvaje). KIT y PDGFRA son dos miembros de una gran familia de proteínas (5)

### **3.5.4 KIT. Proteína transmembrana receptora con actividad tirosincinasa.**

El gen KIT (c-kit) es una proteína transmembrana (glicoproteína). Funciona como un receptor con actividad tirosincinasa. Es el homólogo celular normal del producto del oncogén vírico v-kit y pertenece a la subclase III de la familia de receptores tirosincinasa. KIT es estructuralmente similar a otros receptores con actividad tirosincinasa con posibilidades oncológicas, como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs) A y B, CSF1R (factor estimulante de colonias) y otros. <sup>(21)</sup> (Figura 5).

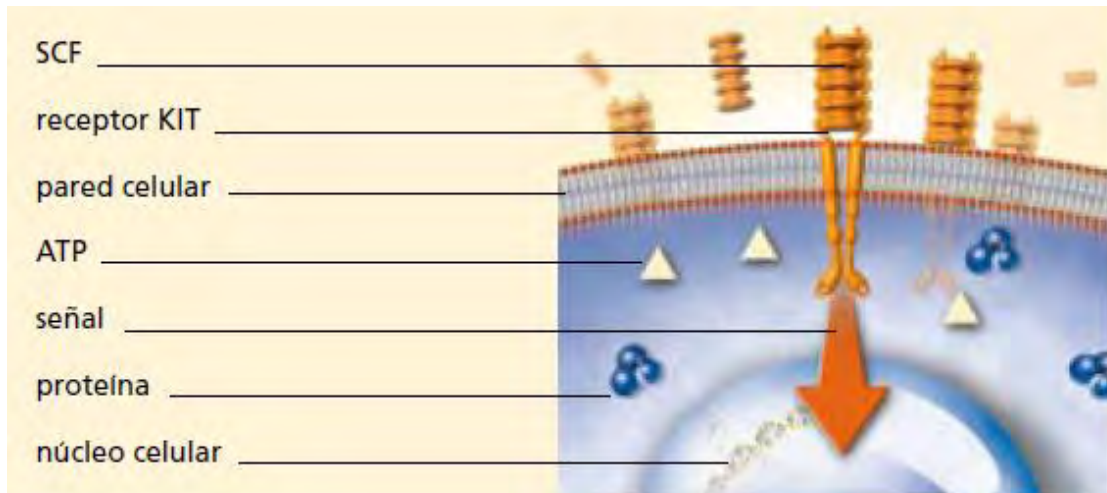
El ligando para KIT se conoce como SCF (stem cell factor). La activación del receptor se produce como consecuencia de un proceso de homodimerización. Este proceso provoca una serie de cambios estructurales en el receptor que determinan una activación del dominio con actividad cinasa de KIT y fosforilación de numerosas proteínas<sup>10</sup>. El resultado final de la activación es la génesis de una serie de señales que actúan sobre procesos cruciales en la génesis del tumor como proliferación celular, mitosis, adhesión, apoptosis y diferenciación. <sup>(25)</sup>

El gen KIT, contiene las disposiciones de construcción y uso que le indican a la célula cómo deben sintetizarse los receptores. Si una célula contiene un gen KIT dañado, la célula sintetizará proteínas (receptores KIT) defectuosas, lo que en última instancia conduce a la expresión neoplásica. <sup>(27)</sup> (Figura 6).

Se ha observado una expresión alta de KIT en células hematopoyéticas progenitoras, células cebadas, melanocitos, células germinales y en las células intersticiales. Estas células forman una red localizada en el plexo regulando la comunicación entre neuronas y fibras musculares lisas, necesarias para regular los movimientos peristálticos intestinales, en líneas



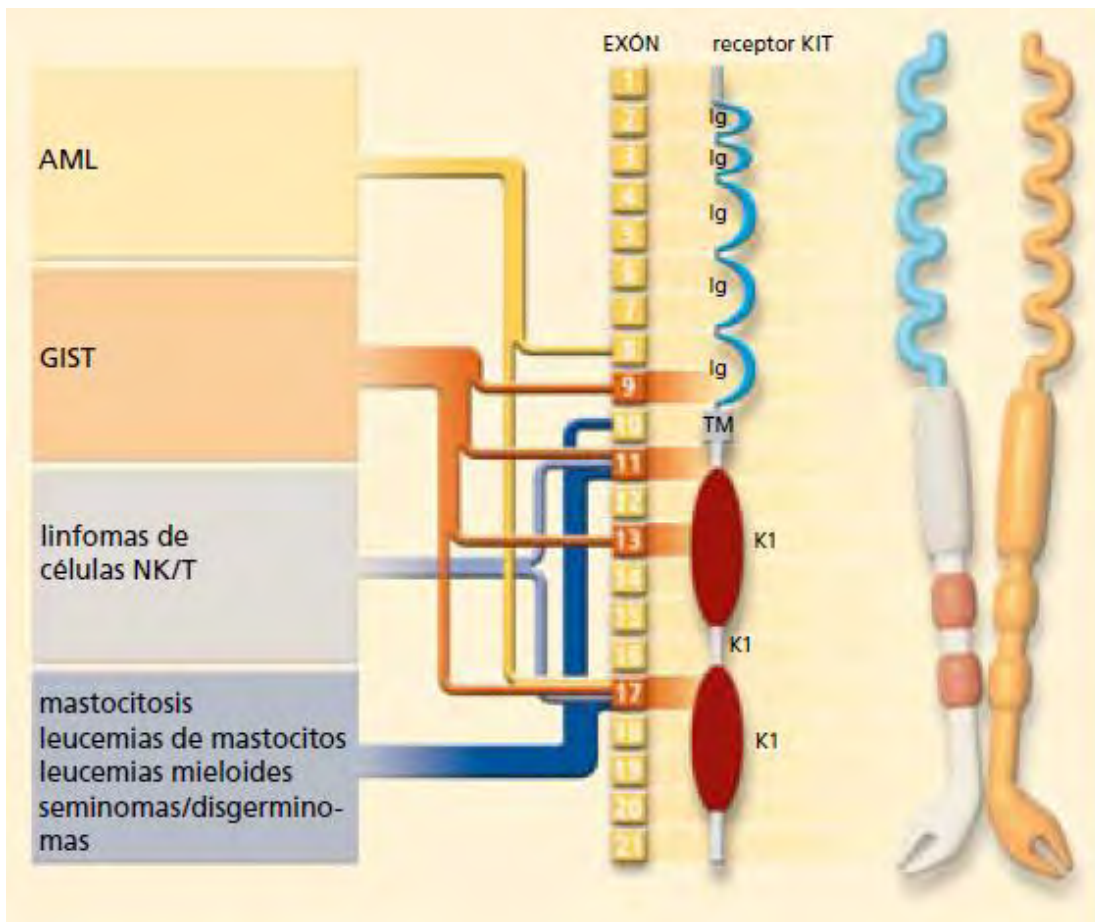
celulares de leucemia de células mastoides (HMC-1), la cual tal mutación se ha encontrado en la región yuxtapuesta al gen *KIT* (V560G). (26)



**Figura 6** En una célula el KIT se encuentra mutado en el 85-90% de los casos. Cuando el gen KIT está mutado, los receptores KIT no han sido ensamblados perfectamente y su funcionamiento es distinto del habitual y deseable. Los receptores KIT mutados forman espontáneamente (sin necesidad de unirse a SCF) pares, lo que lleva a una actividad duradera y ya no controlada de la tirosinasa. Es como si la célula fuese un motor con el acelerador atascado a fondo, obligada a dividirse sin cesar. (5)

Probablemente la célula progenitora tendría la capacidad de diferenciarse hacia una célula muscular lisa o intersticial. La expresión de KIT sería necesaria para la diferenciación y proliferación de células precursoras hacia células intersticiales.

Otros tumores que pueden ser positivos son melanomas, carcinoma pulmonar de célula pequeña, sarcoma de Ewing, linfoma anaplásico de células gigantes, seminoma, leucemia mieloide aguda, gliomas y carcinoma endometrial. (27)



**Figura 7.** En la actualidad se sabe que distintos pacientes pueden tener distintas mutaciones; sin embargo, un paciente sólo puede tener una mutación en el tumor primario. Se la denomina mutación primaria, o sea, la mutación que fue diagnosticada en el primer diagnóstico, antes de cualquier tratamiento. Estas mutaciones primarias en los genes KIT o PDGFRA aparecen en sectores determinados de los genes, denominadas regiones Hot-Spot o puntos calientes. Las regiones Hot-Spot o exones están numeradas como los portales en una calle larga. La ciencia aprovecha este direccionamiento para describir exactamente dónde se encuentra la mutación en el gen (5)

### **3.5.5 EGFR/ erb B1 Receptor del factor epidérmico de crecimiento.**

Este gen codifica para el receptor del factor epidérmico de crecimiento (EGFR). Se trata de uno de los receptores con actividad de tirosincinasa (RTK) que une al EGF. En el humano se localiza en el cromosoma 7p11-12 y desempeña un papel importante en la proliferación y transformación celular. (28)

El EGFR tiene cuatro receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2 (erb-B2/neu), HER3 (erb-B3) y HER-4 (erb-B4). (19) Modo de activación: Sobreexpresión.

Se activa, estimula la proliferación y diferenciación celular, inhibe la apoptosis, aumenta la movilidad celular, estimula la angiogénesis; en síntesis favorece un fenotipo metastásico. (19)

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es una glicoproteína trans-membrana involucrada en los mecanismos implicados en el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular. El EGFR pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento con actividad tirosina-quinasa. El EGFR se expresa en muchos tejidos humanos normales y la activación de este Protooncogen provoca su sobreexpresión en muchos tipos de tumores humanos asociados: Carcinoma escamoso en pulmón, gliomas. (16), carcinomas epidermoides originados en mucosas de cabeza y cuello. (19). Como glicoproteína transmembrana, el dominio extracelular del EGFR es un sitio de ligadura para el factor de crecimiento transformante alfa (TGFa), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros factores.

Tras la unión del ligando, se activa el dominio intracelular del EGFR, lo que desencadena mecanismos celulares que incrementan la proliferación celular, la metástasis y la angiogénesis. Análisis *in vitro* utilizando células que expresan grandes cantidades de EGFR y producen ligandos para esos receptores, han demostrado que el EGFR puede ser activado a través de una vía autocrina, induciendo así la proliferación de células en cultivo<sup>3</sup>. Para inhibir la proliferación de células ricas en EGFR, se han producido antagonistas del EGFR que bloquean el sitio de unión al ligando.

Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales contra el EGFR inhiben la proliferación de las células que producen *TGF $\alpha$*  y EGFR<sup>4</sup>. Un antagonista dirigido contra el sitio de unión al ligando del EGFR ofrece un enfoque interesante para el tratamiento de los cánceres en los que intervienen vías dependientes de aumento de EGFR<sup>5</sup>. Entre los cánceres que sobreexpresan el EGFR se encuentran algunos de los más prevalentes el cáncer colorrectal (72%), el cáncer de cabeza y cuello, (92%), el cáncer pancreático (95%), de ovario (35-70%), de células renales (50-90%), el cáncer pulmonar no microcítico (40-80%) y los gliomas (40-50%).

El pronóstico para muchas de esas neoplasias malignas es malo si no se diagnostican en una etapa temprana y el tratamiento para la enfermedad avanzada es limitado.<sup>(17)</sup>

### **3.5.6 C-erb B 2 Gen codificador de receptores de la familia tirosinasa.**

La amplificación y/o sobreexpresión del oncogen c-erbB-2 ocurre en aproximadamente el 30 % de las neoplasias mamarias y de ovario y se lo correlaciona con un mal pronóstico. Diversos estudios han demostrado la

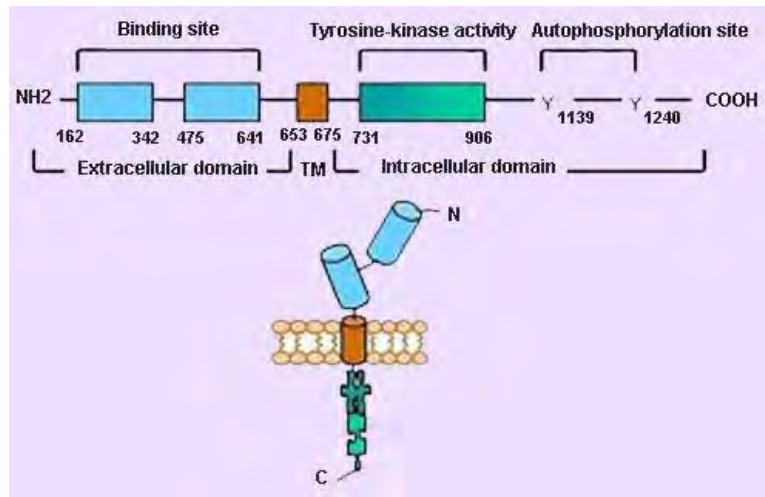
sobreexpresión en tumores de pulmón, tracto gastrointestinal, colon, vejiga (5,16, 30).

La alteración de los receptores de la familia de las tirosincinasas en diversos tipos de neoplasias sugiere una importante participación de los mismos en el mecanismo tumoral. El oncogén c-erbB-2 es uno de los genes que codifican a estos receptores y está amplificado y/o sobre expresado en el 20-30 % de los cánceres de mama.

Posteriormente se hallaron otros genes con relativa homología al c-erbB-2, el HER-3/c-erbB-3, se expresa en tejidos normales de origen epitelial, observándose un incremento de la transcripción en líneas celulares de tumores mamarios <sup>(31)</sup> y el HER4/c-erbB-4, que se expresa en líneas celulares de tumores de mama y en tejidos normales de músculo esquelético, corazón cerebro y cerebelo.<sup>(30)</sup>

La proteína codificada por el oncogen c-erbB-2 pertenece a la familia de los receptores tirosincinasa que incluye a los genes c-erbB-3/HER-3 y c-erbB-4/HER-4 y la proteína que forma el receptor del factor de crecimiento epidérmico. El gen c-erbB-2 se halla en el cromosoma 17 q21.

Posee un dominio extracelular con dos regiones ricas en cisteína, para unión del ligando, una región transmembrana y otro dominio intracelular con actividad de tirosincinasa involucrada en la transducción de la señal luego de la unión con su ligando. (Figura 8)



**Figura 8.** Receptor de la tirosincinasa (RTK) son enzimas de la superficie celular que consisten en:

- a) Un dominio extracelular de unión al ligando (azul).
- b) Una región transmembrana (TM) su dominio tiene una amplia similitud con el receptor epidérmico del factor de crecimiento (marrón)
- c) Un dominio citoplasmático con actividad catalítica (verde) <sup>(6)</sup>

Además de los cánceres mencionados, aparece asociado, con menor frecuencia, a cánceres de: pulmón, tracto gastrointestinal, cervix, colon, vejiga y glándula salival. La sobreexpresión se demostró en ciertas lesiones premalignas de colon, riñón y esófago. No fue hallado en enfermedades mamarias benignas lo cual sugiere que este gen aparecería alterado luego de una sucesión de eventos previos, también se ha podido observar en leucoplasias orales. (20,30, 32)

Dado el elevado porcentaje en que se encuentra este oncogen en carcinomas de mama y de ovario, se ha tratado de vincular su amplificación o sobreexpresión con la probabilidad de supervivencia, sobrevida libre de enfermedad, respuesta a distintos quimioterápicos y terapia hormonal. Existe

una relación de buen pronóstico libre de enfermedad en pacientes con niveles normales de este oncogen así como un mal pronóstico en aquellos que tienen aumento de su expresión.

Una proteína producida en exceso por este gen es el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor). Como oncogen, este gene codifica para receptores (normales o anormales) que terminan inundando el citoplasma celular con señales proliferativas, aun en ausencia de los factores de crecimiento. (5)

Además de los datos clínicos existentes el gen c-erbB-2 produce un incremento del potencial metastásico de células “in vitro” y estimula varios pasos en la cascada metastásica, incluyendo adhesión a las células endoteliales, movilidad celular y actividad invasiva. (30)

## **4 Conclusiones.**

El cáncer es una enfermedad multifactorial que a nivel molecular es un trastorno de los genes reguladores del crecimiento (protooncogenes, genes supresores del tumor, genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y los genes implicados en la reparación del DNA). Este daño puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, tales como grupos químicos, radiación o virus o puede heredarse en línea germinal.

Los Protooncogenes están presentes en todas las células en condiciones normales, predominantemente en señales de transducción, la regulación aberrante de estos procesos conduce hacia la transformación celular.

Los oncogenes se producen como consecuencia de mutaciones de ganancia de función que facilita la transformación maligna por mecanismos como la estimulación de la proliferación, el incremento del aporte sanguíneo al tumor o la inhibición de la apoptosis.

Dentro de los oncogenes se encuentran los receptores de factores de crecimiento que se inician por la activación de proteínas tirosinasa, enzimas que afectan a la actividad de otras proteínas añadiendo un grupo fosfato a ciertos residuos de tirosina. Los receptores se activan en los tumores humanos por varios mecanismos. Incluyendo mutaciones, reordenamientos del gen y sobreexpresión.

Los tumores asociados para los principales genes de los receptores de factores de crecimiento son carcinomas escamosos de pulmón, gliomas, cánceres de mama y ovario, leucemias, Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2A y B, carcinomas medulares de tiroides familiares, tumores gastrointestinales estromales y otros tumores de tejidos blandos.



Existe una relación de buen pronóstico en pacientes con niveles normales de algunos oncogenes así como un mal pronóstico en aquellos que tienen aumento de su expresión.

## 5. Glosario.

**AML:** Acute myeloid leucemia, Leucemia Mieloide Aguda.

**Alelo:** (del griego: ἀλλήλων, allélon: uno a otro, unos a otras) es cada una de las formas alternativas que puede tener un gen que se diferencian en su secuencia y que se puede manifestar en modificaciones concretas de la función de ese gen. Al ser la mayoría de los mamíferos diploides estos poseen dos alelos de cada gen, uno de ellos procedente del padre y el otro de la madre.

**Astrocitomas:** son un grupo de neoplasias intracraneales primarios del sistema nervioso central que aparecen en el parénquima cerebral y rara vez produce metástasis a otros tejidos. La célula predominante en estos tumores deriva de los astrocitos.

**Bax:** Proteína de la familia de genes Bcl-2 que actúa como anti o pro-apoptóticos.

**Célula Somática:** Son aquellas que forman el crecimiento de tejidos y órganos de un ser vivo.

**Citogenética:** Es el campo de la Genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas.

**EGFR:** Epidermal growth factor receptor, El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1; HER1 en los seres humanos)

**Epigenética:** (del griego epi, en o sobre, y -genética) hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia. Se refiere al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos.

**Exones:** Son las regiones de un gen que no son separadas durante el proceso de splicing y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen.

**Fenotipo:** Es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento.

**Genómico:** Conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas.

**Genotipo:** Conjunto de genes de un organismo, es el contenido del genoma específico de un individuo, en forma de ADN.

**GTP:** Guanosín trifosfato (GTP, del inglés «guanosine triphosphate»), también conocido como guanosina-5'-trifosfato, es uno de los nucleótidos trifosfato usados en el metabolismo celular.

**Inositol:** Inositol trifosfato, es un segundo mensajero de la transducción de señal celular.

**Línea germinal:** Al contrario que las células de la línea somática que se dividen por mitosis originando la mayor parte de las células del organismo, esta línea celular es la precursora de las gametos: óvulos y espermatozoides en los organismos que se reproducen sexualmente. Estas células contienen el material genético que se va a pasar a la siguiente generación.

**MEN:** Neoplasia Endocrina Múltiple.

**Monoclonal:** Un grupo de células producidas a partir de una única célula ancestral de la duplicación celular repetida.

**Mutación:** Es una alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

**RTK:** Receptor Tirocinasa.

**Src:** Oncogen activado que procede de la mutación o activación de un protooncogen.

**Transfección:** Consiste en la introducción de material genético externo en células eucariotas mediante plásmidos, vectores víricos (en este caso también se habla de transducción) u otras herramientas para la transferencia.

## 6. Referencias Bibliográficas.

1. J. Jesús Guízar- Vázquez, Genética clínica, Diagnostico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias, 3<sup>a</sup> Edición, Editorial El Manual moderno, 2001. Pp. 297-311
2. Eberhard Passarge, Genética Texto y Atlas, 2<sup>a</sup> Edición, Editorial Médica Panamericana, Pp. 316-317.
3. Bruce Alberts, Biología Molecular de la Célula, 4<sup>a</sup> Edición, Ediciones Omega, 2004 Pp. 1333- 1345.
4. Abulk Abbas, Inmunología Celular y molecular, 6<sup>a</sup> Edición, Editorial Elsevier Saunders, Pp. 412-413.
5. Oscar Rojas Espinosa, Inmunología (De memoria), 3<sup>a</sup> Edición, Editorial Médica Panamericana, México, 2006 Pp. 401-413.
6. Harrison, Medicina Interna, 17<sup>a</sup>. Edición, Mc Graw Hill Interamericana Editores, 2009 Pp. 494.
7. Parakrama Chandrasoma, Patología General, 2<sup>a</sup> Edición, Editorial El Manual Moderno, México, 1998, Pp. 285-301.
8. Eldon John Gardner, Principios de Genética, 4<sup>a</sup> Edición, Limusa Wiley Ediciones, 2007, Pp. 470-476.
9. John Bernard Henry, Diagnostico y tratamiento Clínicos, 9<sup>a</sup>. Edición, Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Masson, 1993, Pp. 293-311.
10. Robert L. Nussbaum, Genética en Medicina, 5<sup>a</sup> Edición, Thompson & Thompson, 2004, Pp. 329-352.
11. John W. Baynes, Marek H. Dominiczak, Bioquímica Médica, 2<sup>a</sup> Edición, Editorial Elsevier, 2006, Pp. 593-608.
12. Stephen J. Mcphee, Fisiopatología Médica Una Introducción a la Medicina Clínica, 4<sup>a</sup> Edición, Editorial El Manual Moderno, Pp. 99-122.
13. Maxine Singer, Genes y genomas una perspectiva cambiante, Ediciones Omega, Barcelona, 1991, pp. 917.

14. Rubén Lisker, Salvador Arrendares, Introducción a la Genética Humana, 2ª Edición, Ediciones El Manual Moderno, 2001, Pp. 181.
15. Leyva Huerta Elba Rosa, Patología General e Inmunología, 1ª Edición, Editorial Trillas México, 2008, Pp. 249- 280
16. Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional, 7ª. Edición, Ediciones Elsevier, 2005, Pp. 297-320.
17. <http://biomed.uninet.edu/2008/n1/claver.html>
18. Ana Ferrer del Álamo, Factores pronósticos Biológicos y Clínicos en el Linfoma de Células del Manto, Facultad de Medicina Universidad de Barcelona, 2008, Pp. 44-45.
19. Sociedad Mexicana de Oncología, Gaceta Mexicana de Oncología, Volumen 9, Num.3, Mayo- Junio 2010, ISSN: 1665-9201, Pp. 114.
20. Charles A. Janeway Jr. Inmunobiología El Sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad, 2ª Edición, Masson Ediciones, 2003, Barcelona España, Pp. 190- 191.
21. Solari, Alberto Juan, Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina, 3ª Edición, Editorial Panamericana, 2007, Pp. 475.
22. [http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN\\_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf](http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf)
23. <http://blogdelcancer.blogspot.com/2007/07/genmica-del-cncer.html>
24. <http://translate.google.com.mx/translate?hl=es&langpair=en%7Ces&u=http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi%3Fkey%3Dfms>
25. Jorde Carey Bamshad White, Genética Médica, 3ª Edición, Ediciones Elsevier Mosby, 2005, Pp.245.
26. <http://www.nietoeditores.com.mx/download/hematologia/julioseptiembre2010/Hematologia%203.8%20MARCADORES.pdf>
27. [http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN\\_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf](http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf)

28. Aguirre Cruz Maria Lucinda, Sotelo Morales Julio, Tumores Cerebrales Tomo I, 1ª Edición, Editorial Médica Panamericana, 2008, Pp. 127-129.
29. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/suple6a.html>
30. Michelin, S.C. y Mayo, J. El oncogen c-erbB-2 (neu/HER-2) y su expresión en el cáncer de mama humano Revista Latinoamericana de Mastología, Vol. 2, N° 3, 1997, Pp. 181-190.
31. Kraus M.H., Issing W., Miki T., et al. Isolation and characterization of ERBB3, a third member of the ERBB/ epidermal growth factor receptor family: Evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 9193-9197, 1989.
32. [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=42509&id\\_seccion=2748&id\\_ejemplar=4327&id\\_revista=50](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=42509&id_seccion=2748&id_ejemplar=4327&id_revista=50)

## 6.1 Referencias de Imágenes.

1. [http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN\\_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf](http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf)
2. <http://www.authorstream.com/Presentation/analisis-472510-genetica-y-cancer2009/>
3. <http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/096/imgs/ca036.gif&imgrefurl=http://bibliotecadigital>
4. [http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://scielo.isciii.es/img/revistas/aue/v29n9/revisionf3.jpg&imgrefurl=http://scielo.isciii.es/scielo.php%3Fpid%3DS021048062005000900007%26script%3Dsci\\_arttext&usq=\\_\\_lywr50zb3m9HrkBkGmZy8HN79M=&h=393&w=508&sz=22&hl=es&start=37&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=qNAeLHc0w4gDQM:&tbnh=101&tbnw=131&prev=/images%3Fq%3Dfms%2Bgen%2Breceptor%2Bfactor%2Bde](http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://scielo.isciii.es/img/revistas/aue/v29n9/revisionf3.jpg&imgrefurl=http://scielo.isciii.es/scielo.php%3Fpid%3DS021048062005000900007%26script%3Dsci_arttext&usq=__lywr50zb3m9HrkBkGmZy8HN79M=&h=393&w=508&sz=22&hl=es&start=37&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=qNAeLHc0w4gDQM:&tbnh=101&tbnw=131&prev=/images%3Fq%3Dfms%2Bgen%2Breceptor%2Bfactor%2Bde)

[%2Bcrecimiento%26start%3D20%26um%3D1%26hl%3Des%26sa%3DN%26rlz%3D1R2SUNC\\_esMX357%26ndsp%3D20%26tbs%3Disch:1](#)

5. [http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN\\_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf](http://www.liferaftgroup.org/docs/Pamphlets/GGN_LH08%20web%20ESP%20Guia%20para%20pacientes%20con%20GIST.pdf)

6. [http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/Images/ERBB2.jpg&imgrefurl=http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/ERBB2ID162ch17q11.html&usg=\\_\\_EwWJnVNnl7SoiaSzEtZzUFRMdAY=&h=320&w=494&sz=64&hl=es&start=12&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=v3mYEE39\\_ViWzM:&tbnh=84&tbnw=130&prev=/images%3Fq%3DC-erb%2BB%2B2%26um%3D1%26hl%3Des%26sa%3DN%26rlz%3D1W1SUNC\\_es%26tbs%3Disch:1](http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/Images/ERBB2.jpg&imgrefurl=http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/ERBB2ID162ch17q11.html&usg=__EwWJnVNnl7SoiaSzEtZzUFRMdAY=&h=320&w=494&sz=64&hl=es&start=12&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=v3mYEE39_ViWzM:&tbnh=84&tbnw=130&prev=/images%3Fq%3DC-erb%2BB%2B2%26um%3D1%26hl%3Des%26sa%3DN%26rlz%3D1W1SUNC_es%26tbs%3Disch:1)