

Introducción

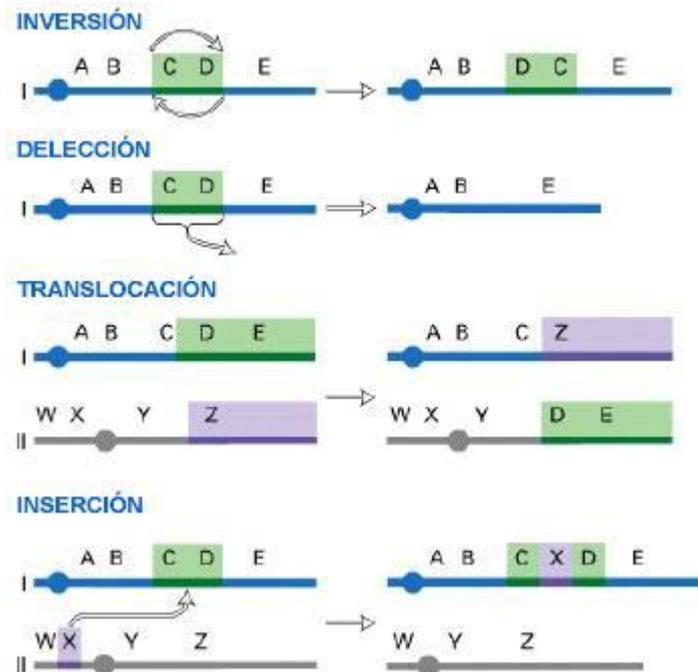
- ⇒ **MUTACIÓN:** modificación hereditaria permanente de la secuencia de nucleótidos del ADN. Se suele producir un cambio en la función normal de la proteína codificada.
- ⇒ Causas:
 - ⇒ Errores en la maquinaria molecular que lleva a cabo los distintos procesos que comprometen el manejo del ADN. Error en la copia → heredada por las células hijas.
 - ⇒ Factores ambientales:
 - ⇒ Rayos ultravioleta
 - ⇒ Alteraciones químicas producidas por sustancias tóxicas.
- ⇒ Tipos:
 - ⇒ **Mutaciones puntuales**
 - ⇒ Cambio de un solo nucleótido
 - ⇒ A veces puede no tener efecto
 - ⇒ Si se produce en ADN basura
 - ⇒ Codifica el mismo aminoácido en la proteína.
 - ⇒ **Anomalías cromosómicas**
 - ⇒ Trisomías
 - ⇒ Deleciones de brazos de cromosomas
 - ⇒ Monosomías
 - ⇒ Polisomías
- ⇒ **Mutaciones puntuales:** implican el cambio de un solo nucleótido del ADN
 - ⇒ **Cambio** de un nucleótido por otro distinto
 - ⇒ **Mutaciones silenciosas**
 - ⇒ **Mutaciones de cambio de sentido**
 - ⇒ **Mutaciones sin sentido**
 - ⇒ **Inserción** o adición de un nucleótido
 - ⇒ **Delección**
 - ⇒ Las inserciones y deleciones causan un desplazamiento del marco o punto de lectura en la traducción.

Código genético

- ⇒ **Sustitución**
 - ⇒ **Silenciosa:** la sustitución de un nucleótido por otro genera un triplete que se traduce por el mismo aminoácido, con lo que la proteína es funcional.
 - ⇒ **De cambio de sentido:** la sustitución de un nucleótido por otro genera un triplete que codifica para un aminoácido diferente y que genera una proteína no funcional o poco funcional → P. Ej. Receptores nucleares de hormonas esteroideas.
 - ⇒ **Sin sentido:** la sustitución de un nucleótido por otro genera un triplete de STOP y la traducción se para, dejando incompleta la proteína.
 - ⇒ La gravedad de la mutación dependerá de la posición del error (principio de la traducción o al final).
- ⇒ **Inserción**
 - ⇒ Se añade un nucleótido y cambia todos los tripletes, alterando la proteína. Cambia la pauta de lectura del ADN.
- ⇒ **Delección**
 - ⇒ Se elimina un nucleótido y cambian todos los tripletes, alterando la proteína. También provoca un cambio de lectura.
- ⇒ **CARCINÓGENO:** cualquier agente químico o físico capaz de producir cáncer cuando las células u organismos se exponen a ellos.

Anomalías cromosómicas

- ⇒ **Translocación:** genera una proteína nueva o una expresión más alta debido al posible cambio de promotor.
- ⇒ **Inversión:** se detecta por medio del bandeo del cariotipo y la obtención del patrón de bandas.
- ⇒ **Delección:** eliminación de parte de una secuencia de bases de un cromosoma.
- ⇒ **Inserción:** conjugación de una secuencia de bases de un cromosoma en otra parte de otro cromosoma.



- ⇒ **CICLO CELULAR:** cuatro fases de hasta doscientos pasos. Los genes implicados en la fase S mutan ocasionando cáncer.
- ⇒ **ANEUPLOIDE:** célula cuyo número cromosómico difiere del número de cromosomas normal de una especie. Exceso o pérdida de uno o más cromosomas. (P. Ej. Trisomía)
- ⇒ **POLIPLOIDE:** célula que posee tres o más dotaciones cromosómicas.
- ⇒ **HAPLOIDE:** célula que posee una sola dotación cromosómica.
- ⇒ **DIPLOIDE:** célula que contiene dos dotaciones cromosómicas, formadas por parejas de cromosomas homólogos (todas las células humanas excepto las germinales).

Bioquímica de oncogenes, protooncogenes y genes oncosupresores

- ⇒ El ciclo celular es una serie ordenada de eventos que conduce a la replicación celular:
 - ⇒ El ciclo celular está cuidadosamente regulado y responde a las necesidades del organismo.
 - ⇒ El cáncer es el resultado de una replicación celular que no responde a los mecanismos de control de la replicación.
- ⇒ **ONCOGÉN:** Gen que codifica una proteína que favorece la aparición del cáncer. La mayoría de los oncogenes son genes normales **mutados**. Los genes normales que pueden dar lugar a los oncogenes se dividen en **protooncogenes** y **genes oncosupresores**.
- ⇒ **PROTOONCOGEN:** son genes normales que codifican proteínas que controlan y facilitan la proliferación o división celular. Una mutación hace que el protooncogen se transforme en oncogén. Las proteínas que codifican los oncogenes resultantes muestran una **ganancia de función**.
- ⇒ **GENES ONCOSUPRESORES:** son genes normales que codifican proteínas que frenan o inhiben el progreso del ciclo celular. Una mutación hace que el gen oncosupresor se transforme en oncogén. Las proteínas que codifican los oncogenes resultantes muestran una **pérdida de función**.

Protooncogenes codifican proteínas normales que participan en el control de la división celular.

- ⇒ Entre las proteínas codificadas por protooncogenes hay:
 - ⇒ **Factores de crecimiento** de acción positiva y sus receptores
 - ⇒ **Proteínas de transducción** de señales
 - ⇒ **Factores de transcripción**
 - ⇒ **Proteínas de control del ciclo celular**
 - ⇒ Genes como los que codifican ciclinas que influyen en el ciclo celular.

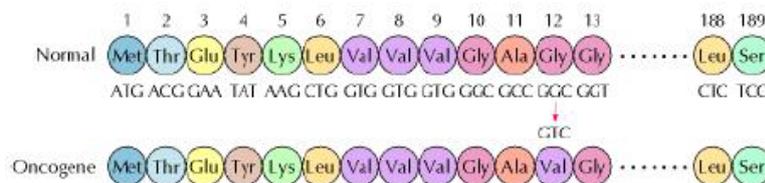
- ⇒ Las mutaciones activadoras en protooncogenes generan oncogenes
 - ⇒ Estos genes mutados (oncogenes) originan proteínas defectuosas que alteran el crecimiento celular.
- ⇒ Factores de crecimiento producidos en exceso: (plaquetas)
 - ⇒ P. Ej. **Sis** → resultado de la mutación de **PDGF**. El protooncogen que codifica la **PDGF** muta a oncogén **Sis**.
- ⇒ Receptores de factores de crecimiento siempre activos (en ausencia del factor de crecimiento de señal de división).
 - ⇒ P. Ej. **ErbB** → resultado de la mutación **EGFR** (epitelio).
- ⇒ Proteínas de transducción de señal descontroladas
 - ⇒ **Proteínas G** alteradas. P. Ej. **Ras**
 - ⇒ **Proteínas-quinasas** alteradas. P. Ej. **Src, Raf**
- ⇒ Factores de transcripción alterados (siempre activo, sin necesidad de señal)
 - ⇒ P. Ej. **Fos, jun** → **Myc** → ciclinas
- ⇒ Proteínas de control del ciclo celular (pueden mover el ciclo independientemente de la señal que las activa).
 - ⇒ P. Ej. Ciclinas

Tres tipos de mutaciones que se suelen presentar

- ⇒ **Mutaciones puntuales:** en un protooncogen que genera un producto proteico constitutivo activo.
- ⇒ **Amplificación génica** (puede repetirse hasta veinte veces por gen): de un segmento de ADN que incluye un protooncogen, lo que conduce a la expresión excesiva de la proteína codificada.
- ⇒ **Translocación cromosómica:** que ubica un gen regulador del crecimiento bajo el control de factores diferentes que inducen la expresión inadecuada del gen.

Ejemplo de transformación protooncogen Ras a oncogén RasH

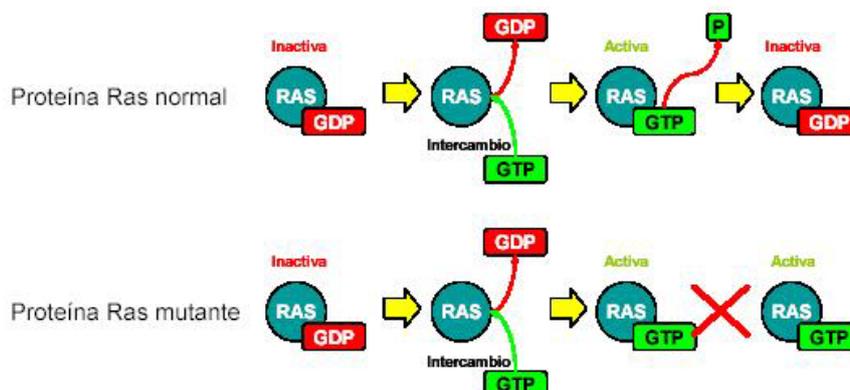
- ⇒ La mutación del oncogén Ras a RasH produce cáncer de próstata.



Una mutación puntual origina el oncogén *ras*.

Un cambio de un solo nucleótido, que altera el codon 12 de GGC (Gly) a GTC (Val), es responsable de la actividad carcinogénica del oncogén *rasH* que se detecta en el DNA del cáncer de próstata.

Ras es un protooncogén que codifica una proteína transductora de señales intracelulares; el gen *ras* mutante es un *oncogén*, cuya *oncoproteína* proporciona una señal estimulante de crecimiento excesivo o descontrolado



Genes oncosupresores

Ejemplo: el gen oncosupresor p53

Factor de transcripción → activa genes para detener el ciclo y otros que inducen apoptosis.
Se busca un fármaco que induzca la apoptosis sólo en células cancerosas.