

# Oncogenes, genes y cáncer:

## Algunos conceptos básicos para aplicaciones y tratamientos personalizados

**Especial para Galenus**

Adaptado de NIH y de CDC  
(US National Cancer Institute)

**I**nvestigaciones en genética y oncología vienen ayudando a identificar factores importantes en el desarrollo de tumores malignos y en las opciones terapéuticas. Es un campo muy prometedor en el cual ya existen algunas aplicaciones clínicas concretas.

### Oncogén, protooncogén y cáncer

Un oncogén es un gen anormal que procede de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogén. Este oncogén –o gen mutado– es, a su vez, responsable de la transformación de una célula normal a una maligna que podrá desarrollar un determinado tipo de cáncer. En el ser humano se han identificado y secuenciado más de 60 oncogenes en los diferentes cromosomas del genoma, formando un conjunto muy heterogéneo de genes. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser heredadas o pueden resultar de la exposición a sustancias del ambiente que causan cáncer.

### Genes supresores de tumores

Por otro lado, los genes supresores de tumores –antes llamados "antioncogenes"– están implicados en el proceso de la proliferación celular normal como reguladores negativos. Estos son capaces de frenar el proceso cuando es necesario –mediante las proteínas que codifican el ciclo celular– para dar tiempo a la reparación del ADN dañado. Como inhiben la mitosis, se les llama genes supresores de tumores.

### Ejemplo resumido en tumores colorrectales

Aún no se sabe cuál es el número de genes, tanto protooncogenes como genes supresores de tumores, que han de ser alterados para que una célula se transforme en cancerosa, aunque, por ejemplo, en el modelo de cáncer colorrectal se han de producir entre 5 y 6 alteraciones genéticas (se trata en realidad de múltiples pasos que incluyen alteraciones genéticas, cambios cromosomales, mutaciones y modificaciones epigenéticas sobre algunos genes que regulan la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis).

Desde la década del 2000 se considera la importancia de las mutaciones KRAS en el tratamiento con algunos anticuerpos monoclonales (anti-EGFR; panitumumab y cetuximab) para cáncer colorrectal.

Cerca del 30% al 50% de los tumores colorrectales tienen un gen KRAS mutado (anormal). Los estudios clínicos han demostrado que es poco probable que estos pacientes se beneficien de una terapia anti-EGFR. Por otro lado, aquellos con gen KRAS no mutado podrían responder a una terapia de anticuerpos EGFR. Como un porcentaje significativo de estos pacientes no responde a la terapia, se postula que un gen BRAF mutado – presente en el 5% al 10% de los tumores– puede afectar la respuesta al tratamiento con anti-EGFR. Sobre esto se siguen desarrollando investigaciones iniciadas ya en la década de 1990.

Los pacientes con metástasis por cáncer colorrectal deberían ser estudiados para detectar mutaciones de KRAS y BRAF antes de iniciar terapia ya que algunos medicamentos tienen impacto favorable cuando está presente el gen no mutado KRAS.

### Pruebas para definir KRAS/BRAF

Desde 2012 se aprobaron las pruebas genéticas para detectar varias mutaciones del gen KRAS en cáncer colorrectal. Ya hay pruebas para detectar sobre 50 mutaciones. Esto ayuda a identificar a los pacientes que no se beneficiarían de algunos anticuerpos monoclonales. La información sobre el genotipo KRAS/BRAF puede ser útil para seleccionar el fármaco a utilizar, más aún en el caso de pacientes con cáncer colorrectal avanzado o recurrente.

Como los valores de referencia dependen de muchos factores –edad del paciente, el sexo, las características de la población y el método utilizado– los resultados deben ser evaluados por el médico especialista.

## Terminología relacionada (del National Cancer Institute)

### Oncogén

Gen que participa en el crecimiento de las células normales, pero cuya forma ha tenido una mutación (cambio). Los oncogenes pueden hacer crecer las células cancerosas. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser heredadas o pueden resultar de la exposición a sustancias del ambiente que causan cáncer.

### Protooncogén

Gen que participa en el crecimiento normal de las células. Las mutaciones (cambios) en un protooncogén pueden hacer que este se convierta en un oncogén, que puede hacer que se formen células cancerosas.

### Gen supresor de tumores

Tipo de gen que elabora una proteína que se llama proteína supresora de tumores, la cual ayuda a controlar el crecimiento celular. Las mutaciones (cambios en el ADN) en genes supresores de tumores pueden conducir al cáncer. También se llama antioncogén.

### Gen KRAS

Gen que produce una proteína llamada KRAS, que participa en las vías de señalización celular que controlan el crecimiento, la maduración y la muerte de las células. La forma natural inalterada del gen se llama KRAS natural. Las formas mutadas (cambiadas) del gen KRAS se encuentran en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (*NSCLC* o *CPCNP*), el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas. Es posible que estos cambios estimulen el crecimiento de las células y su diseminación por el cuerpo. Saber si el tumor de un paciente tiene una forma mutada o natural del gen KRAS puede ayudar a planificar el tratamiento del cáncer. También se llama gen K-RAS.

### Gen BRAF

Gen que elabora la proteína B-RAF, que participa en el envío de señales en las células y en el crecimiento de estas. Este gen puede haber mutado (cambiado) en muchos tipos de cáncer y provocar un cambio en la proteína B-RAF. Esto

puede aumentar el crecimiento y diseminación de las células cancerosas. (Se han identificado más de 30 mutaciones del gen BRAF asociadas a cáncer, las cuales pueden variar desde cerca del 80% en melanomas al 5% en cáncer colorrectal o al 1-3% en cáncer pulmonar.)

### Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (epidermal growth factor receptor - EGFR)

Proteína que participa en el crecimiento normal de las células. Se encuentra en algunos tipos de células cancerosas, como las de la mama y los ovarios. Las células cancerosas que se extraen del cuerpo se pueden someter a pruebas para verificar la presencia del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano para ayudar a decidir el mejor tipo de tratamiento. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano es un tipo de receptor de la tirosina cinasa. También se llama c-erbB-2, HER2/neu, y receptor 2 del FCE humano.

### Referencias

- Kranenburg O (November 2005). "The KRAS oncogene: past, present, and future". *Biochimica et Biophysica Acta*. 1756 (2): 81-2.
- Chiosea SI, Sherer CK, Jelic T, Dacic S (December 2011). "KRAS mutant allele-specific imbalance in lung adenocarcinoma". *Modern Pathology*. 24 (12): 1571-7.
- Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Walters RJ, Pearson S, Paviuk E, Nagler B, Pakenas D, Jass JR, Jenkins MA, Win AK, Southey MC, Parry S, Hopper JL, Giles GG, Williamson E, English DR, Buchanan DD (June 2013). "Colorectal carcinomas with KRAS mutation are associated with distinctive morphological and molecular features". *Modern Pathology*. 26 (6): 825-34.
- Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, Hirth P (November 2012). "Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer". *Nature Reviews Drug Discovery*. 11 (11): 873-886.
- Espinosa AV, Porchia L, Ringel MD (2007). "Targeting BRAF in thyroid cancer". *British Journal of Cancer*. 96 (1): 16-20.
- Parsons BL, Myers MB. Personalized cancer treatment and the myth of KRAS wild-type colon tumors. *Discov Med*. 2013 Apr;15(83):259-67.