

ONCOGENS I CÀNCER. INICI D'UNA ERA DE TERAPÈUTICA MOLECULAR

RICARD GUERRERO i JOAN-ALBERT VERICAT

Departament de Microbiologia, Facultat de Ciències i Institut de
Biologia Fonamental «Vicent Villar Palasi»
Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

Els avenços aconseguits recentment en el camp de l'enginyeria genètica permeten afirmar que ens trobem en una de les èpoques més excitants de la història de les ciències de la vida. La marxa accelerada de la recerca biològica està subministrant una profunditat sense precedents a l'estudi dels processos genètics dels organismes. Uns dels aspectes més estudiats en aquests processos són les possibles causes de l'oncogenicitat, així com els mecanismes pels quals les cèl·lules normals creixen i es multipliquen. Diferents àrees de recerca estan convergint ajudades per les tècniques més modernes de la genètica molecular. Els descobriments realitzats sobre els virus tumors, els carcinògens químics, les alteracions cromosòmiques i els factors cel·lulars de creixement, aspectes que pocs anys enrera semblaven inconexos, apareixen ara com els fils d'una trama harmònica, tot constituint una gran teoria unificada i unificadora.

El principal impuls per a aquest desenvolupament ha estat l'estudi dels retrovirus, especialment el virus del sarcoma de Rous (aviari), els virus dels sarcomes de Harvey, Kirsten i Moloney (murins), el virus de la mielocitomastosi i eritroblastosi aviàries, i els virus dels sarcomes felins i de simis. Aquests virus tenen RNA unicatari com a material genètic en el viriò, però es repliquen mitjançant un DNA intermediari que s'integra en el material genètic de la cèl·lula hoste. Són capaços d'induir neoplàsies en animals sencers, així com de transformar cèl·lules en cultiu. El desenvolupament inicial per la dècada dels 70 en no poder relacionar directament la patogènia oncològica humana amb els virus d'aquest tipus, s'ha fet fonedís a les envistes dels descobriments dels 80.

Els investigadors que tractaven de comprendre els mecanismes de la transformació cel·lular utilitzant els retrovirus com a sondes moleculars han estat recompensats més enllà dels seus dissenys. En determinar les regions del genòfor viric responsables de la propietat transformant (oncogens) hom va trobar seqüències semblants en el genoma de les cèl·lules normals (no transformades). L'aplicació de la tecnologia de seqüenciació i clonatge del DNA va permetre d'establir comparances directes

d'aquests gens, que pertanyen a organismes aparentment tan allunyats en l'escala evolutiva. Ans al contrari, existeix una estreta relació entre alguns gens cel·lulars (els protooncogens) i certs gens vírics, la qual cosa pot estar implicada en l'origen evolutiu, com a mínim, dels virus transformants.

El desenvolupament d'un tumor es caracteritza pel creixement indiscriminat d'una cèl·lula que ha adquirit l'anomenat «fenotip transformant», o de la que es diu que ha sofert una «transformació». En aquesta cèl·lula es genera tota una sèrie de modificacions, com poden ésser la pèrdua de la inhibició de contacte, l'aparició de nous antigens de membrana, la incorporació d'informació genètica d'origen víric i el mateix creixement indiscriminat (Guerrero, 1981). La multiplicació anormal de les cèl·lules en un teixit de l'animal sencer es denomina tumor. Els tumors malignes, o càncers, són conseqüència de la proliferació de cèl·lules amb la capacitat d'inviar altres teixits o de comunicar la seva capacitat proliferativa a cèl·lules d'altres òrgans. Les cèl·lules oncogèniques estan transformades, situació a la que han arribat mitjançant diferents mecanismes inductors, o desencadenats, entre els quals coneixem alguns virus, substàncies químiques i radiacions.

Els mecanismes subjacents, ara com ara, no són fàcils d'explicar. Sabem d'una forma molt clara quins són els seus efectes més aparents, però n'ignorem les causes. El càncer presenta unes característiques que el fan diferent d'altres malalties. En primer lloc, en els casos en que s'ha proposat l'existència d'un virus d'acció oncogènica, és necessari un mecanisme molecular complex que permeti la integració de la informació genètica vírica en el DNA cel·lular. Aquest mecanisme és inexistent en les malalties causades per virus no oncogènics (o àdhuc per virus oncogènics que per qualsevulla causa no indueixen la transformació cel·lular), per bacteris, o per protists o altres paràsits.

D'altres processos tumorals no presenten un agent etiològic conegut. En aquests casos es necessària l'activació d'algun gen cel·lular (oncogen cel·lular o protooncogen) per a que s'estableixi el fenotip transformant. Tal com ja hem vist, existeix una gran similitud entre els oncogens dels retrovirus i aquests gens cel·lulars activables. Així mateix, trobem possibles i addicionals orígens del càncer en fenòmens com ara la mutagènesi o la inhibició dels sistemes de reparació del DNA (Guerrero i Vericat, 1984) i també les deficiències en l'operativitat del sistema immunològic per a rebutjar les cèl·lules transformades (les quals han adquirit nous determinants antigènics).

Tots aquests factors, junts o per separat, tenen un paper determinant en l'aparició dels fenòmens de carcinogènesi.

De la lectura de les línies precedents podria deduir-se un cert escepticisme pels darrers avenços de la ciència. Res més lluny de la realitat. El fet, plenament i fermament establert, de l'existència d'estretes relacions entre els oncogens vírics i llurs homònims cel·lulars, així com la trobada de gens similars en diferents organismes eucariòtics, fa pensar que una estructura tan repetitiva al llarg de l'escala evolutiva ha d'ésser força transcendental per a l'enteniment del problema del càncer.

Oncogens vírics

Per oncogens vírics (*v-onc*) es coneixen uns conjunts de seqüències del genòfor dels retrovirus que són absolutament indispensables per a l'expressió del fenotip transformant o tumorigènic en la cèl·lula infectada.

Fins ara han estat descrits uns 20 oncogens vírics (Bishop, 1983; Rapp et al., 1983), però és molt probable que aquest nombre es vagi incrementant en el futur. Cada cop són més els oncogens que, trobats en cèl·lules d'origen diferent, presenten una gran semblança uns amb els altres. Els oncogens propis dels retrovirus s'anomenen col·lectivament com a *v-onc* i es designen amb el nom del virus on s'han trobat; així, el *v-src* és l'oncogèn responsable de la transformació cel·lular portat pel virus aviari del sarcoma de Rous (Taula 1).

Els retrovirus tenen en el seu genòfor tres gens indispensables per a la replicació. Són el gen *gag*, responsable de la proteïna estructural del viriò; el gen *pol*, que codifica la transcriptasa inversa («DNA-polimerasa depenent de RNA»); i el gen *env*, responsable de la glucoproteïna de la coberta vírica. L'oncogèn víric no és necessari per a la replicació o supervivència viriques. L'ordenació d'aquests gens no té perquè ésser la mateixa en els diferents virus coneguts, i de fet varia d'un virus a l'altre. El producte del gen *pol*, o transcriptasa inversa, és una DNA polimerasa que utilitza RNA com a motllo per a la seva funció.

El descobriment de la transcriptasa inversa va despertar un gran interès, ja que hom va creure que era un enzim propi i característic dels retrovirus. Els retrovirus tenen RNA com a portador de la informació genètica. Per a poder utilitzar la maquinària replicativa de l'hoste i eludir l'acció de les RNAases cel·lulars, els virions dels retrovirus contenen algunes molècules de transcriptasa inversa, que copia el RNA en forma de DNA. Hom va pensar que la utilització d'algun inhibidor d'aquest enzim podria ésser un bon sistema per a impedir la replicació dels retrovirus i, per consegüent, poder curar el càncer o prevenir-lo. Posteriorment, es va comprovar que aquest enzim tam-

TAULA 1. *Origens dels principals oncogens vírics i exemples dels tumors en els que es troben implicats*

Oncogèn víric	Origen del virus	Tumor
<i>v-src</i>	Sarcoma de Rous	Sarcoma
<i>v-fes</i>	Sarcoma feli de Snyder-Theilen	Sarcoma
<i>v-yes</i>	Sarcoma de Yamaguchi	Sarcoma
<i>v-ros</i>	Sarcoma 2 de Rochester	Sarcoma
<i>v-myc</i>	Mielocitomatosi	Carcinoma, sarcoma, mielocitoma
<i>v-erbA</i>	Eritroblastosi aviària	Eritroleucèmia
<i>v-erbB</i>	Eritroblastosi aviària	Sarcoma
<i>v-myb</i>	Mieloblastosi aviària	Lucèmia mieloblàstica
<i>v-rel</i>	Reticoendoteliosi	Leucèmia limfàtica
<i>v-mos</i>	Sarcoma de Moloney	Sarcoma
<i>v-abl</i>	Leucèmia d'Abelson	Linfoma de cèl. B
<i>v-Ha-ras</i>	Sarcoma de Harvey	Sarcoma, eritroleucèmia
<i>v-Ki-ras</i>	Sarcoma de Kirsten	Sarcoma, eritroleucèmia
<i>v-N-ras</i>	?	Carcinoma, leucèmia
<i>v-fms</i>	Sarcoma del gat	Sarcoma
<i>v-mil</i>	Sarcoma aviari	Sarcoma
<i>v-raf</i>	Sarcoma del gat	Sarcoma
<i>v-sis</i>	Sarcoma de simis	Sarcoma

bé es troba en les cèl·lules eucariòtiques, encara que en quantitats molt petites, essent indispensable per al funcionament correcte de la multiplicació cel·lular.

Tal com s'ha indicat abans, els oncogens vírics no són indispensables per a la replicació vírica. Àdhuc, en ocasions poden integrar-se en altres gens vírics, tot produint partícules viriques defectives, amb incapacitat per a donar descendència vírica normal. Tanmateix, aquestes partícules viriques defectives tenen capacitat de transformar i de desenvolupar una resposta cancerígena.

Una de les característiques principals dels oncogens vírics és la seva elevada especificitat d'hoste, de manera que alguns oncogens poden ésser actius en una determinada cèl·lula solament quan aquesta es troba en certs estats de desenvolupament o de diferenciació, i no en d'altres (Müller et al., 1982).

Aquesta mateixa característica ha estat identificada en línies cel·lulars, fent que el problema esdevingui molt complex. Així doncs, un mateix oncogén víric pot causar diferents tipus de càncer en funció de la cèl·lula que infecta i de l'estat de diferenciació en que estigui aquesta (Bishop, 1982). Àdhuc, els oncogens s'expressen de forma diferencial en funció de l'òrgan i del procés tumoral desenvolupat (Slamon et al., 1984).

Encara, però, manca molt per estudiar d'aquests virus, en particular les característiques estructurals i funcionals de les proteïnes codificades pels oncogens (Taula 2). Potser, l'exemple més conegut és el gen *v-src* (oncogen del virus del sarcoma de Rous), que codifica una proteïna d'un pes molecular d'uns 60 000 dàltons (pp60^{v-src}). La funció d'aquesta proteïna és fosforilar la tirosina (Hunter i Sefton, 1980), amb una activitat quinàsica que és independent del nivell cel·lular d'AMP cíclic (Collet i Erickson, 1978; Erickson et al., 1979). Un mecanisme d'aquest tipus és molt suggerent per a explicar la forma en què es genera el fenotip transformant en la cèl·lula eucariòtica. Nishizuka (1984), en una molt ben documentada revisió, ha descrit la importància de la proteïna-quinasa C com a missatger intern per tal d'activar diferents funcions cel·lulars.

Per una altra banda, s'ha demostrat que algunes substàncies tumorigèniques d'acció indirecta, que no interfereixen amb el DNA, actuen sobre aquest enzim, modificant la seva activitat. En aquests casos, el resultat de l'alteració de l'activitat enzimàtica és la proliferació cel·lular. Finalment, per tal d'esbrinar el paper que juguen les quinases en els processos oncogènics, fora interessant l'estudi de les interrelacions existents entre les quinases cel·lulars i les quinases produïdes pels oncogens.

La proteïna pp60^{v-src} fosforila només un petit percentatge (1 %) de la seva proteïna diana, la vinculina (Sefton et al., 1981). (La vinculina és una proteïna que participa en els fenòmens d'adhesió cel·lular i d'inhibició del creixement deguda al contacte entre cèl·lules). No obstant això, la proteïna pp60^{v-src} en alguns casos, com són els de certs enzims relacionats amb el metabolisme de la glucosa en la glucolisi (enolasa, fosfoglicerat mutasa i lactat deshidrogenasa), pot arribar a fosforilar un 10 % de les molècules d'aquests enzims (Cooper et al., 1983).

D'altres oncoproteïnes viriques sembla que actuen en altres nivells. Exemples demostrats són els gens *v-myc* i *v-myb*, que interfereixen les activitats del nucli cel·lular (Bishop, 1983). Per consegüent, poden establir-se diferents categories entre els oncogens vírics en funció de la localització diana de llurs productes (vegeu la Taula 2). En el terreny dels treballs pel futur, seria interessant conèixer si les dianes dels oncogens que actuen sobre activitats cel·lulars nuclears estan relacionades amb les funcions cel·lulars interferides pels oncogens d'acció indirecta.

D'altres oncogens (*erbB*, *fms*, *mil*, *mos* i *sis*) sembla que actuen mitjançant una

imitació dels enzims que regulen la fosforilació de les proteïnes que participen en el creixement epitelial, tal com s'esquematitza en la Figura 1 (Cooper i Hunter, 1983).

Finalment, les proteïnes codificades pels oncogens de la família *ras* també actuen a nivell de fosforilació, però amb consum de GTP (en lloc de l'ATP) i sobre elles mateixes. No s'ha establert amb claredat quin és el seu funcionament, però semblen estar relacionades amb un nivell d'activitat de GTPasa (hidròlisi de GTP) diferent del que es troba en la cèl·lula normal (Bishop i Varmus, 1982).

Oncogens cel·lulars

Els estudis moleculars realitzats per a comparar retrovirus complets amb virus en els que mancava la regió sencera del oncogèn, ha permès l'aïllament de fragments de DNA específics per als oncogens vírics. Utilitzant aquests fragments de DNA com a sondes, s'han detectat seqüències homòlogues als oncogens vírics en el DNA cel·lular. Aquestes seqüències homòlogues s'han anomenat oncogens cel·lulars (*c-onc*) o protooncogens, per a diferenciar-les de llurs homònims d'origen víric.

L'homologia, però, no és total. Sembla adhuc que no existeixen relacions de localització entre els oncogens vírics integrats en el DNA de la cèl·lula hoste i els protooncogens cel·lulars. Els dos tipus d'oncogèn no acostumen a trobar-se units en el

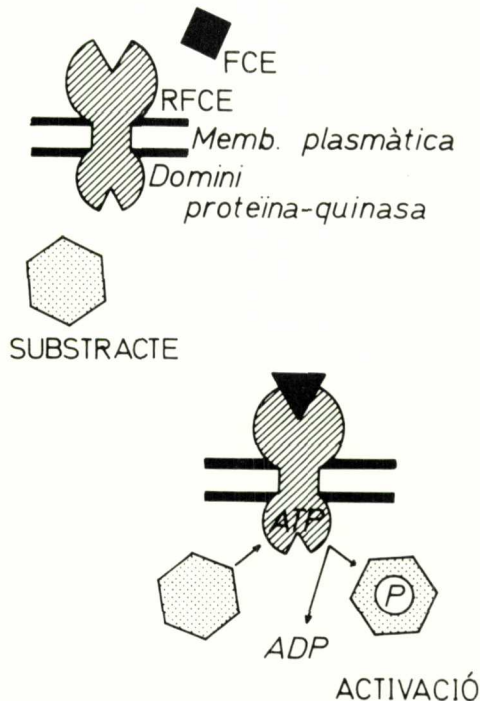


Figura 1. Mecanisme d'acció de les proteïnes receptores dels senyals moleculars relacionats amb el creixement cel·lular. El factor de creixement epitel·lial (FCE) interacciona amb el seu receptor (RFCE) de forma que el domini proteïna-quinasa esdevé actiu i amb capacitat de fosforilar el seu substrat específic. Els oncogens *erbB*, *mil*, *fms*, *sis* i *mos* (vegeu la Taula 2) podrien imitar el funcionament d'aquestes proteïnes, interferint el seu paper regulador.

TAULA 2. *Proteïnes codificades pels oncogens amb indicació de llur localització cel·lular i funció específica*

Oncogén	Localització	Funció
<i>src</i>	Membrana plasmàtica	Quinases específiques de proteïnes
<i>yes</i>	Membrana plasmàtica (?)	
<i>abl</i>	Membrana plasmàtica	
<i>fes</i>	Citoplasma	
<i>ros</i>	?	
<i>erbB</i>	Membrana plasmàtica i citoplasmàtica	Receptors de les proteïna-quinases
<i>fms</i>	Membrana plasmàtica i citoplasmàtica	Receptors del factor de creixement epidèrmic
<i>mil</i>	Citoplasma	
<i>raf</i>	Citoplasma	
<i>mos</i>	Citoplasma	
<i>sis</i>	Secreció	
<i>Ha-ras</i>	Membrana plasmàtica	Unió a GTP
<i>Ki-ras</i>	Membrana plasmàtica	
<i>N-ras</i>	Membrana plasmàtica	
<i>myb</i>	Nucli	Unió al DNA
<i>myc</i>	Nucli	
<i>rel</i>	?	?
<i>erbA</i>	?	

mateix cromosoma. Ensenys alguns oncogens cel·lulars són incomplets amb relació als vírics.

S'han trobat seqüències oncogèniques a *Drosophila* (Bishop, 1983) i en llevats (DeFeo-Jones, et al., 1983; Lörinz i Reed, 1984), amb un grau molt elevat de conservació en les seqüències homòlogues. Sens dubte, aquest fet obre una munió de possibilitats per a estudiar l'origen dels oncogens i el seu paper durant la diferenciació cel·lular i el desenvolupament dels organismes. Així mateix, aquestes homologies entre ambdós tipus d'oncogens ha permès el disseny d'algunes hipòtesis per a explicar com els retrovirus poden haver incorporat els protooncogens en el seu genoma mitjançant diferents processos de transducció o per recombinació il·legítima (Bishop, 1983; Swannstrom et al., 1983). Si fa uns anys era acceptable la idea de que els oncogens cel·lulars podien ésser gens vírics incorporats a les cèl·lules, el fet de que es tracti de gens que codifiquen proteïnes molt necessàries per a la diferenciació dels organismes, fa pensar que la hipòtesi contrària és la que té més possibilitats d'ésser la correcta. No obstant això, encara que es pugui aconseguir alguna prova de com

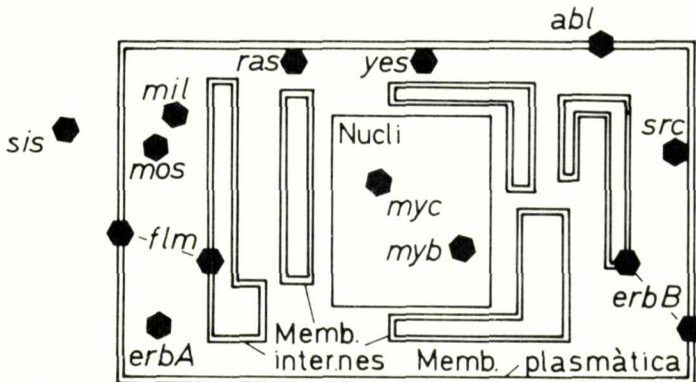


Figura 2. Esquema simplificat d'una cèl·lula eucariòtica a on s'indica la localització de les dianes dels principals oncogenes coneguts. La procedència i funció específica d'aquests gens es troben a les Taules 1 i 2.

s'han incorporat els oncogenes cel·lulars als retrovirus, queda per contestar quin pot ésser l'avantatge evolutiu que ha representat l'adquisició d'aquesta característica pels retrovirus.

Ja s'ha indicat que els protooncogenes cel·lulars acostumen a mostrar certes diferències en relació als oncogenes vírics. Duesberg (1983) ha assenyalat que aquestes modificacions solen ésser deleccions, mutacions, fusions i addicions de seqüències víriques específiques. Tots els resultats permeten afirmar que tant els oncogenes vírics com els cel·lulars estan altament relacionats, encara que no són isogènics. Si bé no està plenament establert, les dades fins ara obtingudes (per exemple, les de Santos et al., 1984) semblen apuntar cap al fet de que aquestes petites modificacions, quan es produeixen en un protooncogén cel·lular, poden ésser les responsables de l'aparició de certs tipus de tumors. Tanmateix, manca encara una clara demostració de la semblança que pugui existir entre els oncogenes cel·lulars activats i els oncogenes vírics capaços de produir transformació cel·lular.

Una altra diferència notòria entre els protooncogenes i els oncogenes dels retrovirus és el nombre de còpies. Així, mentre d'oncogenes vírics en el genoma d'un retrovirus només n'hi ha una còpia per genoma, en el genoma humà, considerat de forma haploide, es poden trobar diferents còpies de cada oncogén. Així, el gen *c-myc* està repetit quatre cops (Dalla-Favera et al., 1982); de *c-Ha-ras* i de *C-Ki-ras* (Chang et al., 1982), i de *c-src* (Bishop, 1983) n'hi ha dues còpies de cadascú. Àdhuc protooncogenes que pertanyen a la mateixa família poden trobar-se en localitzacions cromosòmiques diferents. En aquest sentit, Yunis (1983) ha indicat que els protooncogenes *c-abl*, *c-fps/fes* i *c-src* (tots ells codifiquen quinases de proteïnes), es troben en els cromosomes 3, 15 i 20 respectivament.

Un fet, potser relacionat amb la localització cromosòmica dels oncogenes, és que el nivell de transcripció de diferents protooncogenes no presenta cap tipus de relació amb la transformació cel·lular. Així, mentre els gens *c-fos* i *c-abl* de rata fluctuen entre diferents nivells de transcripció al llarg del creixement, el *c-Ha-ras* s'està expressant continuament a grans taxes (Müller et al., 1983). D'altres, però, al menys aparentment, sembla que no es transcriuen mai; es tracta, doncs, de gens silenciosos.

En el referent a la localització de les proteïnes oncogèniques en la cèl·lula, pot dir-se que es poden trobar en qualsevol estructura cel·lular, sempre en funció del tipus de reacció enzimàtica en la que participen. Així doncs, donat que la major part de proteïnes oncogèniques descrites participen en processos de fosforilació, d'habitud es troben associades a membranes (Figura 2). Evidentment, aquesta localització també es donarà en els *v-onc*.

Mecanismes d'activació dels protooncogens

Els gens capaços de donar lloc a la transformació cel·lular es deriven dels protooncogens per unes etapes d'activació que originen canvis quantitatius i qualitius en el producte gènic corresponent. S'han descrit diferents mecanismes d'activació. Alguns s'han pogut demostrar en tumors humans, mentre que d'altres només s'han pogut estudiar en línies cel·lulars.

En primer lloc trobem les mutacions puntuals. Aquí es poden esmentar els treballs de Barbacid i els seus col·laboradors (Santos et al., 1984). Amb tècniques fines d'anàlisi molecular han demostrat que un únic canvi d'una guanina per una adenina és suficient per a activar l'oncogén *c-Ki-ras*. Precisament, aquesta diferència ha estat trobada pels mateixos autors en dos malalts de càncer pulmonar, mentre que mai s'ha observat en persones sanes (Santos et al., 1984). Resultats similars (canvi de guanina per timina) han estat descrits pels investigadors de Genentech estudiant tumors de còlon (Capon et al., 1983).

S'ha assumit que aquestes modificacions poden produir canvis conformacionals en el producte del gen *ras* (proteïna p2), de forma que s'alteraria la seva especificitat de reacció. Malauradament, tots aquests assaigs s'han portat a terme amb protooncogens de la família *ras*. Per tant, fora molt interessant estudiar si aquest fet no és més que una característica pròpia d'eixa família vírica o si es pot extrapolar a d'altres o a tots els oncogens.

Per una altra part, ens trobem la unió de promotors forts als protooncogens. Aquests promotors són els que tenen o regulen una elevada taxa de transcripció. En aquest sentit, s'han lligat seqüències de retrovirus (no oncogèniques) a protooncogens cel·lulars. En quasi tots els casos s'ha aconseguit l'activació dels oncogens (Blair et al., 1981). No obstant això, aquest mecanisme no sembla ésser molt generalitzat en l'activació dels oncogens cel·lulars, havent-se citat resultats que indiquen la no existència de relació entre la incorporació d'aquest tipus de promotors i l'aparició de fenòmens de carcinogènia (Watson et al., 1982; Duesberg, 1983).

En una interessant revisió, Yunis (1983) ha descrit tota una sèrie de translocacions cromosòmiques relacionades amb diferents tipus de processos cancerosos. El cas més estudiat és el del limfoma de Burkitt. El protooncogén humà *c-myc* es troba en el cromosoma 8. Quan es desenvolupa la malaltia, es detecta una translocació al 14. En aquest cas concret, Nishikura (1983) ha descrit la existència d'un increment en la taxa de transcripció en el gen translocat. La qüestió que resta per contestar és si la translocació és la causa o l'efecte de la transformació cel·lular.

Finalment, ens trobem amb l'amplificació o repetició de protooncogens. Amb línies cel·lulars s'ha demostrat que una amplificació de 10 cops en el gen *c-myc* està relacionada amb el creixement indiscriminat de les cèl·lules transformades (Collins i Groudine, 1982; Alitalo et al., 1983). Fins i tot, s'han trobat amplificacions de 60 cops en el gen *c-Ki-ras* (Schwab et al., 1983).

Totes aquestes possibilitats apunten cap a la hipòtesi de la dosi. Sigui quina sigui la funció de les proteïnes codificades pels oncogens cel·lulars, és possible pensar que una desregulació d'aquests gens resulta suficient per desencadenar el procés cancerós. Fins i tot, es fàcil creure que una variació determinada en l'expressió d'un gen pot ésser la responsable de l'aparició d'alguns tipus de tumor, mentre que una altra desregulació pot donar lloc a un altre tipus de càncer. A més a més, la repetició d'oncogens cel·lulars en diferents cromosomes pot ésser la causa de l'aparició de diferents tipus de càncers originats per un mateix oncogén, doncs segons en quin cromosoma es produeixi la desregulació, podrà apareixer un càncer o un altre.

Així, els resultats descrits per Klein (1981) en l'estudi de l'amplificació gènica en els processos oncològics semblen suggerir que una amplificació podria ésser suficient per a superar la barrera d'algun repressor cel·lular. Adhuc, les aberracions cromosòmiques podrien desregular un gen que està regulat en posició *cis*. O, ademés, aquestes translocacions podrien permetre l'expressió de la cromatina.

Activació externa dels oncogens i reparació de les alteracions espontànies o induïdes del DNA

Hem indicat que n'hi ha prou amb un canvi en una base del DNA per a activar un determinat oncogén cel·lular. Tot i això, manca conèixer quin ha estat el mecanisme que ha generat aquest canvi en el DNA. Evidentment, tota mutació pot ésser espontània. No hi ha dubte que la modificació d'una guanina (per a que en lloc d'aparellar-se amb la citosina ho faci amb la timina), encara que presenti una probabilitat molt baixa, constitueix un factor d'aparició de càncer que s'ha de tenir en compte. No obstant això, mentre es tracti d'un procés que depengui de l'atzar, és a dir, del que no es conegui la causa originària, no es podrà excloure la seva intervenció.

És clar que l'aspecte primordial de l'activació d'oncogens per mutació es troba en la inducció ambiental. Especialment s'ha demostrat que agents mutagènics com ara la metil-nitrosourea són capaços d'activar el gen *Ha-ras-1* mitjançant una sola mutació puntual (el canvi d'una guanina per una altra base) en el gen de la proteïna p21 (Sukumar et al., 1983).

En front de la mutagènesi i les alteracions del DNA, totes les cèl·lules tenen uns mecanismes de defensa que, bé de forma constitutiva o bé de manera induïble, tendeixen a reparar aquestes alteracions i a evitar l'excessiva pèrdua d'informació genètica (Guerrero i Vericat, 1984). Hom ha demostrat que certes funcions de reparació del DNA no són induïdes quan es tracten les cèl·lules amb dosis elevades de productes alquilants del tipus de la metil-nitrosoguanidina (Foote i Mitra, 1984; Vericat et al., 1984). Precisament, aquesta és una substància que actua sobre la guanina, donant lloc a canvis de la guanina per una altra base. Ensenys, es tracta d'un dels compostos més mutagènics i carcinogènics que existeixen. ¿Serà la guanina una base transcendental per a la regulació dels protooncogens? Ho sigui o no, sabem que la inhibició d'un sistema de reparació del DNA és molt important per a l'aparició dels processos cancerosos. Relacionat amb aquest fet, i amb la constància de les seqüències dels oncogens en l'escala evolutiva, en bacteris s'han trobat altres fenòmens similars (Guerrero i Barbé, 1982; Barbé et al., 1983).

Queda molt encara per conèixer sobre la funció dels sistemes de reparació del DNA en l'aparició dels càncers. Tanmateix, l'important paper que juga la mutació, així com els canvis estructurals, en el desenvolupament del càncer, fa pensar que, si

més no, les cèl·lules amb sistemes de reparació molt actius i fiables mostren una probabilitat molt més baixa d'ésser transformades.

Conclusions i perspectives

Sens dubte, encara queda molt per estudiar sobre el problema del càncer. Els camins estan oberts i, de segur, s'en trobaran de nous. En quin d'ells estarà la resposta definitiva només ho sap el temps. Uns quants fets, però, estan plenament demostrats. En primer lloc està clar que els oncogens cel·lulars són els responsables de la transformació, si bé encara no coneixem perfectament quines són les etapes moleculars que conformen aquest procés. Després, se sap que els oncogens vírics són molt similars als cel·lulars i que, probablement, aquests segons han originat els primers. Un altre punt comprovat és que els oncogens cel·lulars han d'ésser activats per a que s'iniciï la transformació de les cèl·lules. Un quart aspecte és que una mutació en una sola base d'un protooncogén és capaç d'activar-lo, tot generant la resposta oncogènica.

Si més no, de tot el que ha estat descrit en les pàgines anteriors s'en pot treure una conseqüència. Es tracta de que un dels objectius de la lluita contra el càncer (a part de la investigació de nous fàrmacs, tècniques quirúrgiques, i la pròpia recerca dels fenòmens moleculars subjacents) ha d'ésser el control ambiental, per tal d'evitar al màxim el lliurament de productes mutagènics a l'entornament. Bruce Ames, el científic més notori en la detecció mitjançant microorganismes de productes potencialment genotòxics, ha indicat que el gran increment experimentat per la indústria química mundial durant els anys 30-50 quedaria reflectit en l'aparició d'un gran nombre de processos tumorals durant els anys 60-80. I així està succeint.

Bibliografia

- ALITALO, K., SCHWAB, M., LIN, C.C., VARMUS, H.E. i BISHOP, J.M. 1983. *Homogeneously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene (c-onc) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 1707-1711.
- BARBE, J., VERICAT, J.A. i GUERRERO, R. 1983. *Discriminated induction of SOS functions in Escherichia coli by alkylating agents*. J. Gen. Microbiol. 129: 2079-2089.
- BISHOP, J.M. 1982. *Retroviruses and cancer genes*. Adv. Cancer Res. 37: 1-32.
- BISHOP, J.M. 1983. *Cellular oncogenes and retroviruses*. Annu. Rev. Biochem. 52: 301-324.
- BISHOP, J.M. i VARMUS, H.E. 1982. *Functions and origins of retroviral transforming genes*. A: «RNA Tumor Viruses». Weiss, R., Teich, N., Varmus, H. i Coffin, J. (eds.) Cold Spring Harbor.
- BLAIR, D.G., OSKARSSON, M.K., WOOD, T.G., McCLEMENTS, W.L., FISCHINGER, P.J. i VANDE WOUDE, G.F. 1981. *Activation of transforming potential of a normal cell sequence: a molecular model for oncogenesis*. Science 212: 941-943.
- CAPON, D.J., SEEBURG, P.H., McGRATH, J.P., HAYFLICK, J.S., EDMAN, U., LEVINSON, A.D. i GOEDDEL, D.V. 1983. *Activation of Ki-ras-2 gene in human colon and lung carcinoma by two different point mutations*. Nature 304: 507-513.
- CHANG, E.M., GONDA, M.A., ELLIS, R.W., SCOLNICK, E.M. i LOWY, D.R. 1982. *Human genome contains four genes homologous to transforming genes of Harvey and Kirsten murine sarcoma virus*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 4848-4852.
- COLLET, M.S. i ERICKSON, R.L. 1978. *Protein kinase activity with the avian sarcoma virus src gene product*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75: 2021-2024.

- COLLINS, S. i GROUDINE, M. 1982. *Amplification of endogenous myc-related DNA sequences in a human myeloid leukemia cell line*. Nature 298: 679-681.
- COOPER, J.A. i HUNTER, T. 1983. *Regulation of cell growth and transformation by tyrosine-specific protein-kinases: The search for important cellular substrate protein*. Curr. Topics Microbiol. Immunol. 197: 125-161.
- COOPER, J.A., REISS, N.A., SCHWARTZ, R.J. i HUNTER, T. 1983. *Three glycolytic enzymes are phosphorylated at tyrosine in cells transformed by Rous sarcoma virus*. Nature 302: 218-223.
- DALLA-FAVERA, R.D., GELLMANN, E.P., MARTINOTTI, S., FRANCHINI, G., PAPAS, T.K., GALLO, R.C. i WONG-STAAAL, F. 1982. *Cloning and characterization of different human sequences related on the onc gene (v-myc) of avian myelocytomatosis virus (MC29)*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 6497-6501.
- DeFEO-JONES, D., SCOLNICK, E.M., KOLLER, R. i DHAR, R. 1983. *ras-Related gene sequences identified and isolated from Saccharomyces cerevisiae*. Nature 306: 707-709.
- DUESBERG, P.H. 1983. *Retroviral transforming genes in normal cells?* Nature 304: 219-226.
- ERICKSON, R.L., COLLET, M.S., ERICKSON, E. i PURCHIO, A.F. 1979. *Evidence that the avian sarcoma virus transforming gene product is a cyclic AMP-independent protein kinase*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76: 6260-6264.
- FOOTE, R.S. i MITRA, S. 1984. *Lack of induction of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in mammalian cells treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine*. Carcinogenesis 5: 277-282.
- GUERRERO, R. 1981. *Virus i càncer: Més que una hipòtesi i menys que una solució*. A: «Biologia del Càncer», Vol. III. pp. 93-108. Acadèmia de les Ciències Mèdiques. Barcelona.
- GUERRERO, R. i BARBE, J. 1982. *Expression of recA-gene dependent SOS functions in Salmonella typhimurium*. Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. 48: 159-167.
- GUERRERO, R. i VERICAT, J.A. 1984. *Sistemas de reparación del DNA. Base fisiológica y genética*. A: Rodríguez-Torres (ed.) «Aspectos actuales en Biología y Medicina», pp. 21-27. Sever-Cuesta, Valladolid.
- HUNTER, T. i SEFTON, B.M. 1980. *Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77: 1311-1315.
- KLEIN, G. 1981. *The role of gene dosage and genetic transposition in carcinogenesis*. Nature 294: 313-318.
- LÖRINZ, A.T. i REED, S.I. 1984. *Primary structure homology between the product of yeast cell division control gene CDC28 and vertebrate oncogenes*. Nature 307: 183-185.
- MÜLLER, R., SALMON, D.J., TREMBLAY, J.M., CLINE, M.J. i VERMA, I.M. 1982. *Differential expression of cellular oncogenes during pre- and postnatal development of the mouse*. Nature 299: 640-644.
- MÜLLER, R., VERMA, I.M. i ADAMSON, E.D. 1983. *Expression of c-onc genes: c-fos transcripts accumulate to high levels during development of mouse placenta, yolk sac, and amnion*. EMBO Journal 5: 679-684.
- NISHIKURA, K., RUSHIDI, A.A., ERICKSON, J., WATT, R., RAVENA, G. i GROCE, C.M. 1983. *Differential expression of the normal and of the translocated human c-myc oncogenes in B-cells*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 4822-4826.
- NISHIZUKA, Y. 1984. *The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion*. Nature 308: 693-698.
- RAPP, U.R., GOLDSBOROUGH, M.D., MACK, G.E., BRUNNER, T.I., GROFFEN, J., REYNOLDS, E.M. i STEPHENSON, J.R. 1983. *Structure and biological activity of v-raf, a unique oncogene transduced by a retrovirus*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 4218-4222.
- SANTOS, E., MARTIN-ZANCA, D., PREMUKUMAR REDDY, E., PIEROTTI, M.A., DELLA PORTA, G. i BARBACID, M. 1984. *Malignant activation of a k-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient*. Science 223: 661-664.
- SCHWAB, M., ALITALO, K., VARMUS, H.E., BISHOP, J.M. i GEORGE, D. 1983. *A cellular oncogene (c-Ki-ras) is amplified, overexpressed and located within karyotype abnormalities in mouse adenocortical tumor cells*. Nature 303: 497-501.
- SEFTON, B.M., HUNTER, T., BALL, E.M. i SINGER, S.J. 1981. *Vinculin: a cytoskeletal target of the*

- transforming protein of Rous sarcoma virus*. Cell 24: 165-174.
- SLAMON, D.J., DeKERNION, J.B., VERMA, I.M. i CLINE, M.J. 1984. *Expression of cellular oncogenes in human malignancies*. Science 224: 256-262.
- SUKUMAR, S., NOTARIO, V., MARTIN-ZANCA, D. i BARBACID, M. 1983. *Induction of mammary carcinoma in rats by nitrosomethylurea involves malignant activation of H-ras-1 locus by single point mutations*. Nature 306: 658-661.
- SWANSTROM, R., PARKER, R.C., VARMUS, H.E. i BISHOP, J.M. 1983. *Transduction of cellular oncogene. The genesis of Rous sarcoma virus*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 2519-2523.
- VERICAT, J.A., BARBE, J. i GUERRERO, R. 1984. *Expression of the SOS response following simultaneous treatment with methyl-nitrosoguanidine and mitomycin C in Escherichia coli*. Mutat. Res. 132: 15-20.
- WATSON, R., OSKARSSON, M. i VANDE WOUDE, G.F. 1982. *Human DNA sequences homologous to the transforming gene (mos) of Moloney murine sarcoma virus*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 4078-4082.
- YUNIS, J.J. 1983. *The chromosomal basis of human neoplasia*. Science 221: 227-236.