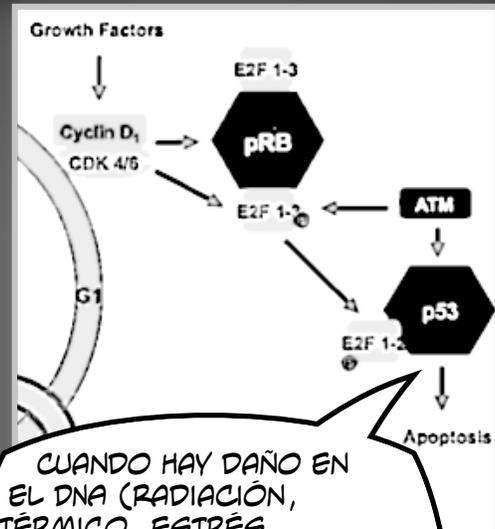
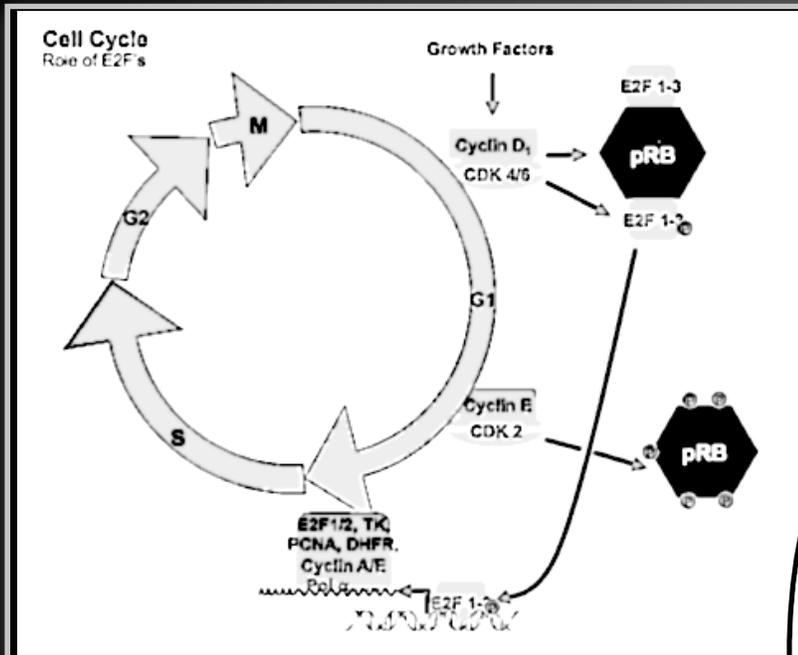


# MOL-BIOL MELANOMA

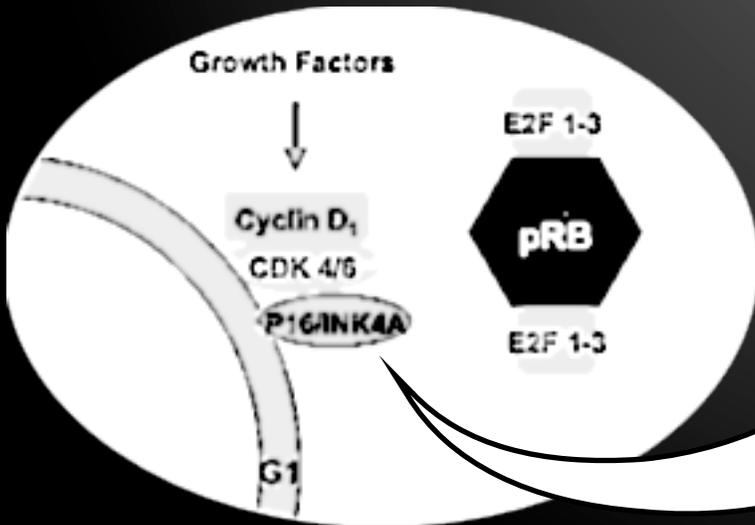
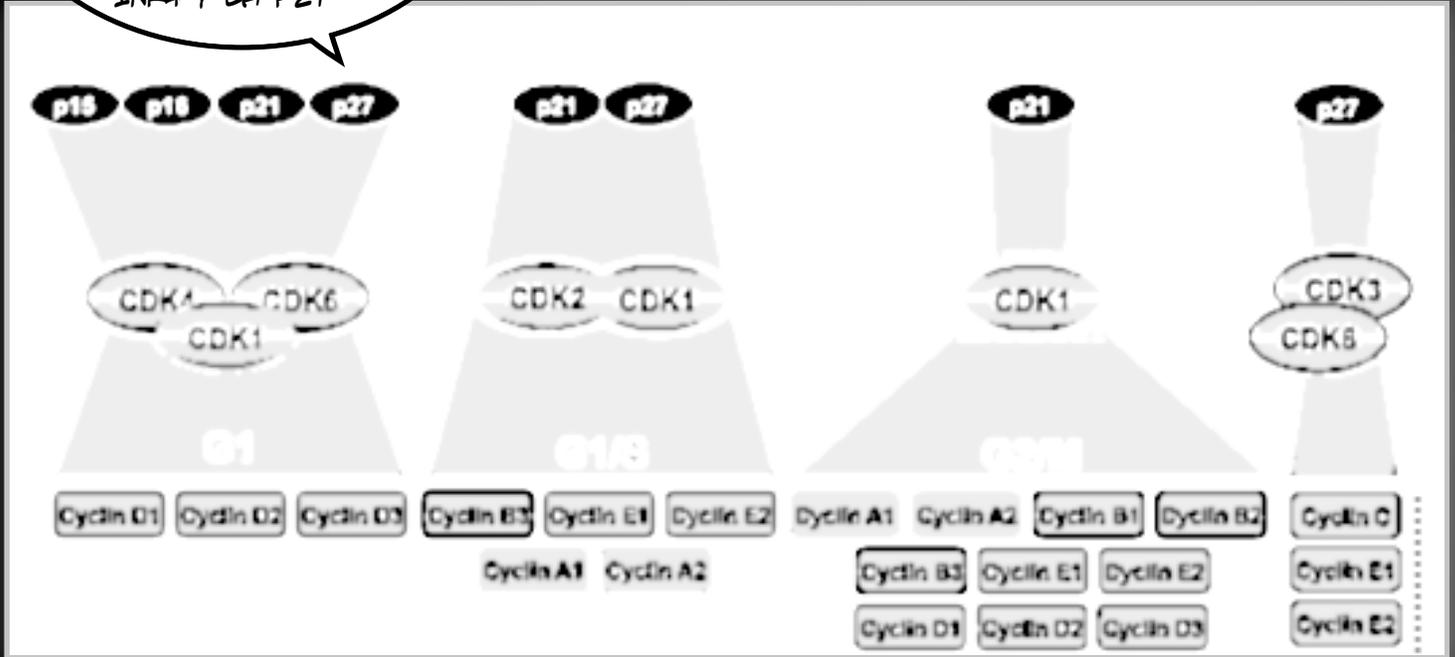


CUANDO HAY DAÑO EN EL DNA (RADIACIÓN, TÉRMICO, ESTRÉS OXIDATIVO, ETC), SE ACTIVA LA PROTEINA P53 (QUE TRABAJA JUNTO CON VARIAS OTRAS PROTEÍNAS COMO LA ATM ILUSTRADA). LA P53 SE ENCARGA DE INACTIVAR EL E2F DETENIENDO EL CICLO CELULAR EN G1 Y DESENCADENANDO LA CADENA DE APOPTOSIS

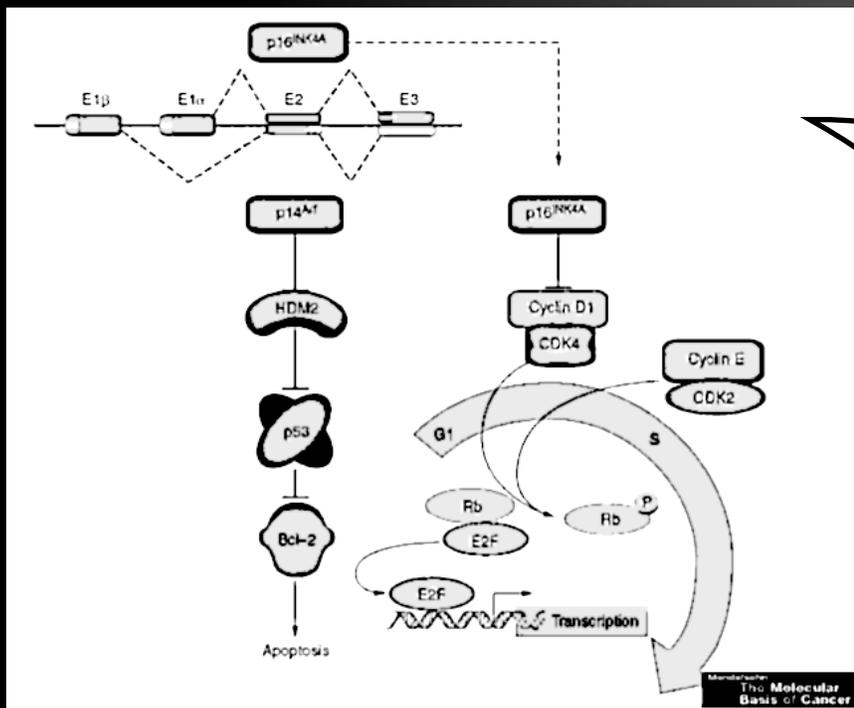
PARA PROLIFERAR, LAS CÉLULAS TIENEN QUE PASAR POR EL CICLO CELULAR. EN LA FASE G1 DE ÉSTE, SE ESTABLECE SI LA CÉLULA PERMANECE EN QUIESCENCIA (G0) O PROGRESA A LA FASE S DE REPLICACIÓN CELULAR. TODAS LAS CÉLULAS QUE LLEGAN A LA FASE S ESTÁN COMPROMETIDAS A PROGRESAR HASTA LA MITOSIS QUE ES LA CARACTERÍSTICA DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR. LA UNIÓN DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN E2F AL DNA ES ESENCIAL PARA LA TRANSCRIPCIÓN DE LOS ELEMENTOS NECESARIOS PARA INICIAR LA REPLICACIÓN DE DNA QUE ES NECESARIA PUES CONSTRUYE EL DNA QUE VA A SER DIVIDIDO ENTRE LAS CÉLULAS HIJAS. LOS MITÓGENOS DE DIFERENTES TIPOS - TAMBIÉN CONOCIDOS COMO FACTORES DE CRECIMIENTO - SE UNEN A SUS RECEPTORES DE MEMBRANA CELULAR Y DESENCADENAN DIFERENTES CASCADAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES QUE CULMINAN CON ESTE MECANISMO FUNDAMENTAL QUE SE ILUSTRADA EN LA DIAPOSITIVA. EN AUSENCIA DE MITÓGENOS EXÓGENOS, EL E2F ESTÁ LIGADO A LA PROTEÍNA RETINOBLASTOMA (pRB). CUANDO HAY SEÑALES MITOGENICAS, LA pRB ES FOSFORILADA LIBERANDO EL E2F PERMITIENDO QUE SE UNA AL DNA. PARA QUE SE LIBERE EL E2F, EL pRB DEBE SER FOSFORILADO Y ESO ES REALIZADO POR LAS CDK4 Y CDK6 (KINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA 4 Y 6, RESPECTIVAMENTE). LAS CDK4/CDK6 REQUIEREN DE LA CICLINA D PARA FUNCIONAR. LAS CICLINA D/CDK4/CDK6 SON ACTIVADAS A SU VEZ COMO RESULTADO DE ESTÍMULOS DE FACTORES DE CRECIMIENTO

EL P53 ES UN FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN AL QUE TAMBIÉN LO LLAMAN EL "GUARDIÁN DEL GENOMA". SU ACTIVACIÓN ES ESENCIAL PARA INACTIVAR LA PROLIFERACIÓN CELULAR DE CÉLULAS DEFECTUOSAS. SU INACTIVACIÓN ES MUY FRECUENTE EN MUCHOS CÁNCERES. EL MELANOMA NO ES UNO DE ELLOS

CON LA ACTIVACIÓN DEL P53 QUE ES A SU VEZ UN FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN, SE TRANSCRIBEN PROTEÍNAS QUE INACTIVAN LAS CDK4/6 COMO LA P16/INK4 Y LA P21

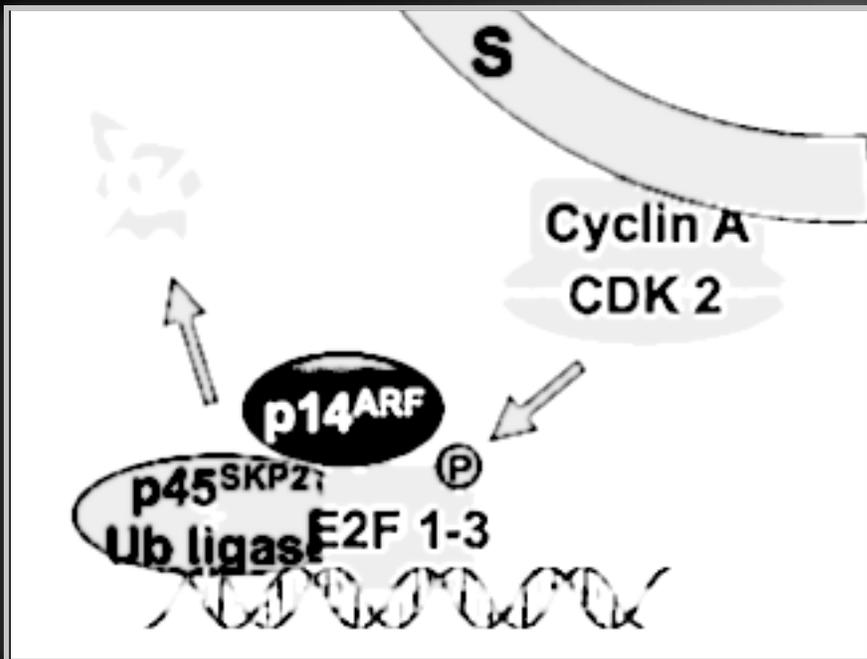


LA P16 ENTONCES, DETIENE LA FOSFORILACIÓN DEL PRB, CAUSANDO PARO EN G1



EL GEN CDKN2A QUE CONTIENE EL P16/INK4 TAMBIÉN TRANSCRIBE EL P14/ARF POR UN MECANISMO COMPLEJO. TANTO EL P16 COMO EL P14 SON ANTIPROLIFERATIVOS. EL P16 INACTIVANDO LA CICLINA D/ CDK4/6 QUE YA MENCIONAMOS

Y EL P14/ARF INACTIVA EL P53 POR UN MÉTODO DISTINTO ASÍ COMO LA FAVORECIENDO LA DESTRUCCIÓN PROTEOSÓMICA DEL COMPLEJO E2F



... EL E2F ES INACTIVADO POR CUALQUIERA DE LAS PRODUCTOS DEL GEN P16-INK4/P14-ARF... POR DIFERENTES MECANISMOS

# E2F / RB / p53

## Elementos importantes

### Retinoblastoma

- RB
- E2F
- Ciclin D
- CDK4/6
- p16/INK4a
- p14/ARF
- CDKN2A

- P53
- ATM
- Bcl-2
- E2F

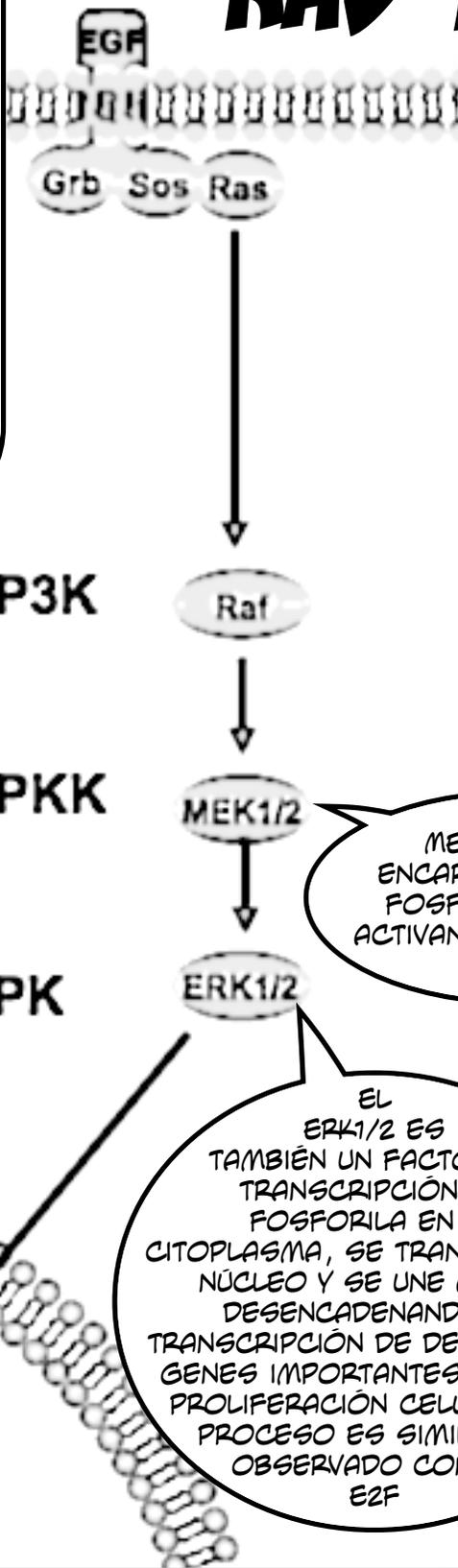
p53

LOS  
ELEMENTOS  
IMPORTANTES PARA  
LA VÍA

RETINOBLASTOMA /  
E2F / P53 INCLUYEN: RB,  
E2F, CICLINAS D Y E,  
CDK4/6, CDK2, P53, P16, ATM,  
P16/INK, P14/ARF Y CDKN2A.  
LOS ELEMENTOS DE CONTROL  
DE ESTA VÍA ESTÁN  
INACTIVADOS EN MELANOMA  
POR MUTACIONES EN EL CDKN2A  
QUE CAUSA DISMINUCIÓN DEL  
P16/INK Y P14/ARF. PARA  
EFECTOS PRÁCTICOS, LA  
ALTERACIÓN DE ESTE GEN CAUSA  
UN FENOTIPO SIMILAR A LA  
INACTIVACIÓN DEL P53 QUE SE  
OBSERVA EN MUCHOS OTROS  
TUMORES, Y QUE ES  
RELATIVAMENTE RARO EN  
MELANOMA. DE HECHO, LA  
MUTACIÓN EN LA LÍNEA  
GERMINAL DEL CDKN2A ES  
UNA DE LAS CAUSAS DEL  
SÍNDROME DE NEVOS  
DISPLÁSICO, QUE ES  
UNA CAUSA RARA  
DE MELANOMA  
FAMILIAR

# RAS-RAF-MEK

Y ES QUE LA VÍA QUE ESTAMOS DESCRIBIENDO PERTENECE A LA SUPERFAMILIAS DE LAS MAPKINASAS QUE SON ESENCIALES PARA MUCHOS PROCESOS BIOLÓGICOS. EN ESTAS CASCADAS HAY UNA MAP3K QUE FOSFORILAZA LA MAPKK QUE A SU VEZ FOSFORILA LA MAPK



MAP3K

MAPKK

MAPK

Raf

MEK1/2

ERK1/2

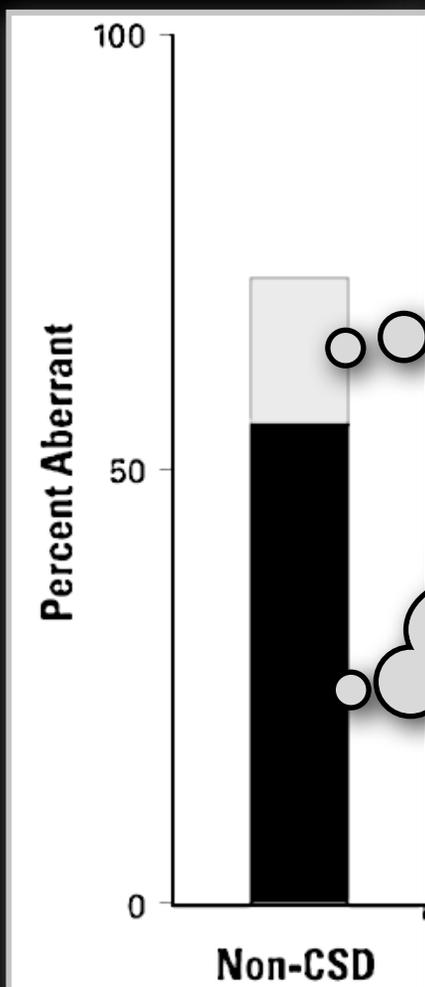
LA MANIPULACIÓN DE LA VÍA RAS/RAF/MEK NOS HA DADO UNA DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS MÁS IMPORTANTES PARA EL MANEJO DE MELANOMA METASTÁSICO

CONCENTRÁNDONOS EN LA VÍA QUE NOS INTERESA VEMOS QUE EL ERK1/2 ES LA MAPK Y EL MEK1/2 ES LA MAPKK, ASÍ COMO EL RAF ES LA MAP3K

MEK1/2 ES EL ENCARGADO DE LAS FOSFORILACIONES ACTIVANTES DEL ERK1/2

EL ERK1/2 ES TAMBIÉN UN FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN SE FOSFORILA EN EL CITOPLASMA, SE TRANSLOCA AL NÚCLEO Y SE UNE AL DNA DESENCADENANDO LA TRANSCRIPCIÓN DE DECENAS DE GENES IMPORTANTES PARA LA PROLIFERACIÓN CELULAR. EL PROCESO ES SIMILAR AL OBSERVADO CON EL E2F



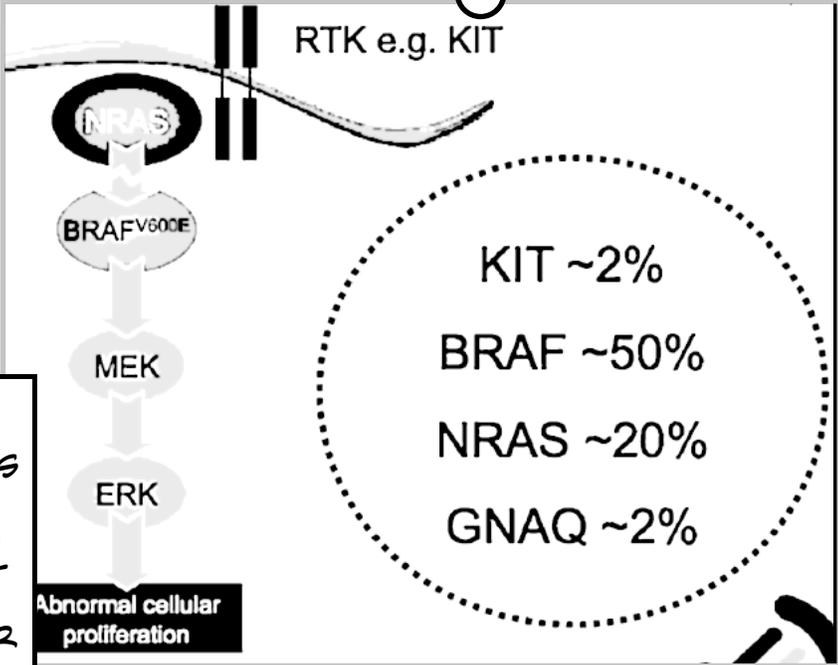


20% EXHIBEN MUTACIÓN DEL N-RAS

40-50% EXHIBEN MUTACIÓN DEL B-RAF

LAS MUTACIONES DE C-KIT SON COMUNES EN LOS MELANOMAS ACRALES.. Y DE MUCOSAS (NO MUY COMUNES EN CAUCÁSICOS, PERO RELATIVAMENTE COMUNES EN OTRAS RAZAS

NON-CSD SE REFIERE A ÁREAS QUE NO ESTÁN CONTINUAMENTE EXPUESTAS AL SOL. ESPECIALMENTE EL TRONCO



LA MUTACIONES EN ESTA CASCADA EXPLICAN LA MAYOR PARTE DE LOS MELANOMAS: BRAF EXPLICA EL 50%, NRAS EL 20%, GNAQ (QUE ES LA MUTACIÓN INACTIVANTE DE LAS GEF QUE INACTIVAN EL RAS) EXPLICA EL 2%, ASÍ COMO EL C-KIT QUE SÓLO EXPLICA EL 2% DE LOS MELANOMAS. ES IMPORTANTE CLARIFICAR QUE CADA UNA DE ESTAS MUTACIONES ES DOMINANTE (DRIVER); ES DECIR, QUE ELAS PARECEN SER LAS FUNDAMENTALES PARA EL DESARROLLO DEL FENOTIPO ONCOLÓGICO. LAS MUTACIONES DRIVERS SON MUTUAMENTE EXCLUYENTES ENTRE SÍ: LA COEXISTENCIA DE MBRAF CON MNRAS O M-CKIT ES VIRTUALMENTE