

Oncogenes en oftalmología. Su importancia en la interpretación de las neoplasias. Revisión del tema

Gabriel González-Almaraz ^{1,2}, Ma. A. Araceli Pineda-Cárdenas ¹

RESUMEN

Los oncogenes son un sistema de proteínas que explican los mecanismos de producción de algunos cánceres de origen viral o por inactivación de genes supresores. Se relacionan con los mecanismos inhibidores de la apoptosis y se comportan como rasgos dominantes o recesivos. Constituyen un sistema complejo que incluye los receptores de membrana y sus sistemas enzimáticos. En oftalmología existen importantes ejemplos de estas neoplasias como el retinoblastoma, la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel Lindau, el síndrome de Gorlin-Goltz, el melanoma familiar y el síndrome de Cowden.

Palabras clave: Oncogenes, genética, biología molecular, facomatosis, oftalmología, oncología, cáncer.

SUMMARY

Oncogene is a protein system related to the mechanism of production of cancer produced by virus infections or suppressed genes inactivation. They are related with the inhibitors mechanisms of the apoptosis and they behave as dominant or recessive trait. They constitute a complex system that includes the membrane receptors and their enzymatic systems. In ophthalmology important examples of such tumors are retinoblastoma, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Von Hippel Lindau disease, Gorlin-Goltz syndrome, familiar melanoma syndrome and Cowden syndrome.

Key words: Oncogenes, genetic, molecular biology, phakomatosis, ophthalmology, oncology, cancer.

INTRODUCCIÓN

En la literatura internacional la denominación "tumor" se toma como sinónimo de neoplasia, no obstante, tumor sólo indica un aumento de volumen. Las neoplasias, en su mayor parte, producen aumento de volumen, las infiltraciones aumentan de volumen a los órganos afectados, aunque en ocasiones una infiltración leucémica puede presentarse como un cloroma o un sarcoma granulocítico. Por lo anterior, es conveniente utilizar el término de neoplasia sólo en aquellas proliferaciones celulares que han escapado a los mecanismos que regulan su reproducción bajo características normales. Las neoplasias o neoformaciones pueden ser benignas o malignas, estas últimas por sí mismas producen la muerte. El término neoplasia también se considera como sinónimo de cáncer, pero esta designación debe limitarse a las de comportamiento maligno. Existe un grupo muy pe-

culiar al cual ya nos hemos referido en publicaciones anteriores (1-3) y que corresponde a los disontogénomas o tumores disontogénicos que traducen alteraciones proliferativas neoplásicas derivadas de una alteración en la diferenciación y maduración celular, o la dislocación de los anlagen o gérmenes embrionarios (primordios), sin embargo, se han descrito algunas formas malignas en los teratomas, los tumores embrionarios derivados del saco vitelino o senos endodérmicos.

El cáncer es un término que reúne a las entidades que exhiben como características comunes las siguientes: 1. Un crecimiento incontrolado de las células. 2. La habilidad para invadir y dañar a los tejidos normales ya sea de manera local o a distancia. ¿Cómo se desarrolla el cáncer?, es una pregunta todavía sin una respuesta absoluta y válida en forma universal. Algunos aspectos se conocen y pueden explicarse sobre la base de la acción del ADN génico que se altera de tal manera que no es capaz de instruir a la célula donde reside para producir ciertas proteínas de forma normal. Tal alteración puede presentarse cuando el gene es

¹Consultorio de Patología. Av. Chapultepec # 236 Col. Roma C.P. 06700. México D. F. E-mail: conspat@prodigy.net.mx.

²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ortopedia. Centro Nacional de Rehabilitación.

expuesto a radiación, drogas, agentes químicos, parásitos o cuando ocurren signos internos todavía no explicables. El concepto del origen hereditario del cáncer, descrito por Johannes Müller, data del siglo XIX; dicho concepto ha ido desplazando paulatinamente la teoría infecciosa postulada por Peyton Rous en 1911 tras su descubrimiento del virus del sarcoma que lleva su nombre. En 1960, las teorías virales y genéticas del cáncer emergieron con la genética viral que condujo al descubrimiento de los genes involucrados en la oncogénesis. Los oncogenes consituyen una clave en la guerra contra el cáncer que se ha ocultado dentro de los mecanismos fundamentales de la célula y su núcleo. Los oncogenes forman un tema importante de la genética molecular, pero es difícil definir hasta este momento, cuánto han contribuido al diagnóstico práctico y tratamiento del cáncer. Estos factores pueden causar cambios en el ADN de los genes promoviendo la recombinación incorrecta o una mutación. Cuando suceden estos cambios, algunos genes pueden transformarse en oncogenes, mientras que otros que juegan un papel supresor (anti-oncogenes) (*vide infra*) pueden inactivarse. Si el gene se convierte en oncogene, la célula donde se encuentra puede comenzar a producir una forma alterada de proteína. Si un anti-oncogen se inactiva, no puede producir la proteína normal cuya función suprime el cáncer. En casos extraordinarios puede producirse una proteína aberrante por la acción de un virus oncogénico y así se introduce un nuevo oncogen. En cualquier forma que se produzca, las células alteran sus dimensiones, su morfología, sus características de superficie y su comportamiento; se forma así una célula cancerosa (oncocito) que se diferencia de una célula normal.

Oncogenes

Un oncogen es un gene que, cuando sufre una mutación o se expresa a niveles anormalmente altos, contribuye a convertir una célula normal en una célula cancerosa. La mayoría, sino es que todas las células cancerosas, contienen daño genético que parece ser el responsable de la oncogénesis. El daño genético está presente en las células madres tumorigénicas, por lo que se manifiesta como un rasgo hereditario de todas las células de sus generaciones subsecuentes.

Proto-oncogen

La distinción entre proto-oncogen y oncogen depende de la actividad de un producto proteínico del gen. Un proto-oncogen es un gen cuya proteína tiene la capacidad de inducir transformación celular dando sustento a un daño genético. Un oncogen es un gen que fundamenta un daño genético y, por lo tanto, produce una proteína capaz de inducir la transformación celular. El proceso de activación de un proto-oncogen a oncogen puede incluir transducción retroviral o integración retroviral, puntos de mutación, inserción de mutaciones, amplificación de genes, translocación cromosómica y/o interacción de proteína a proteína. Los proto-oncogenes pueden ser clasificados en diferentes

grupos con base en su función normal dentro de las células o en la secuencia homóloga de otras proteínas conocidas. Los proto-oncogenes han sido identificados a todos los niveles de la transducción que controlan el crecimiento celular, proliferación y diferenciación. La lista de proto-oncogenes identificados a la fecha es demasiado larga. Los proto-oncogenes que fueron originalmente identificados como de origen transformante retroviral se designan con **v-** (*v.gr.* papovavirus, adenovirus, virus del sarcoma de Rous y otros.), como un indicativo de su origen viral, mientras que **c-** se refiere a su origen celular.

Anti-oncogenes

También se conocen como oncogenes recesivos, genes supresores tumorales, supresores de crecimiento. Es probable que los genes que codifican el crecimiento celular, los receptores de los factores de crecimiento y/o las proteínas de señales de transducción conduzcan a la transformación celular. Esta sospecha puede ser cierta con la identificación de numerosos genes, cuyos productos tienen acción sobre las señales celulares con las que están involucrados de alguna manera.

Estado tumorigénico

La mayoría de estos proto-oncogenes se han identificado mediante transformación de genes (oncogenes), transformación de retrovirus o a través de la transferencia del ADN de la línea de células tumorales a líneas celulares no transformadas y que dan como resultado la tumorigénesis. El mecanismo de producción de los tumores condicionado por los oncogenes se explica brevemente a continuación.

Mecanismos generales de la oncogenesis

La mayoría de las células cancerosas (aunque quizás en un futuro sean todas) tienen daño genético, el cual puede ser la explicación de la aparición de la oncogénesis. El daño genético puede presentarse en forma de lesiones parciales o totales de cromosomas, pérdida o desactivación de anti-oncogenes o aparición o modificación de proto-oncogenes u oncogenes. En algunos casos, los oncogenes pueden ser transmitidos en forma dominante o recesiva, obedeciendo así a la herencia familiar para padecer ciertos tumores, o bien, transmitirse y permanecer latentes, recordando que una herencia recesiva requiere de dos alelos para manifestarse fenotípicamente. En otras palabras, si ambos genes son portadores del gen recesivo, existe 25% de posibilidades en cada embarazo de producirse un homocigoto y consecuentemente portar el rasgo de la enfermedad, la cual dependerá de su penetrancia para su expresión. Por el contrario, si el gen es dominante, la enfermedad se producirá aun con un solo alelo heredado del padre afectado; cuando ambos padres son portadores del mismo rasgo puede suceder que la penetración y expresión aumente, ocasionando el denominado homocigotismo letal.

Los cambios genéticos pueden aparecer en las células de los progenitores y permanecer en ellas sin corregirse, por lo que la herencia se transmitirá a las generaciones subsecuentes. Los daños genéticos encontrados en las células

las cancerosas son de dos tipos. 1. Dominante (proto-oncogenes) y 2. Recesivos (supresores tumorales, supresores del crecimiento, oncogenes recesivos o anti-oncogenes) (*vide supra*). La clasificación de los proto-oncogenes no está aún completa, hay numerosos ejemplos, pero cada día se descubren nuevos genes con la capacidad de producir tumores, por lo consiguiente los siguientes párrafos resumen los conocimientos más importantes hasta el momento actual.

Factores de crecimiento

Los **c-Sis genes** (c= celular, Sis=sarcoma simiano, a diferencia de **v-sis genes** que es el oncogene en el virus del sarcoma simiano) codifican la cadena de PDGF B. El v-sis gene es el primer oncogene que se identificó poseedor de un gene homólogo celular conocido. El **int-2 gene** (denominado así por el hecho de que es un sitio común de **integración** del virus del tumor mamario del ratón) codifica un FGF-relacionado con el factor de crecimiento. El gene KGF (también llamado Hst), también codifica un FGF-relacionado con el factor de crecimiento y fue identificado en el carcinoma gástrico y en las células del sarcoma de Kaposi.

Receptor de tirosina kinasa

El **c-Fms** (fms) gene codifica el receptor del factor-1 estimulante de la colonia, y fue el primero identificado como un oncogene retroviral. El FLG/flag) gene (denominado así por tener un homólogo al gene Fms [(film), aquí fms-like-gene] codifica una forma de receptor FGF. El gene Neu fue identificado como un receptor EGF relacionado, en un gene inductor de neuroblastoma por la etil-nitrosurea. La conversión de proto-oncogene a oncogene Neu requiere únicamente el cambio de un aminoácido en el dominio transmembrana.

El gene Trk codifica el receptor NGF parecido a las proteínas. El primer gene Trk se encontró en un cáncer pancreático y subsecuentemente se descubrieron dos genes adicionales Trk-relacionados. Estos tres se identifican como TrkA, TrkB, TRC. El c-kit gene codifica el receptor del factor crecimiento de las células cebadas.

Áreas de la membrana asociada a “no receptores de tiroxina kinasa”

El gene v-src fue el primer oncogene identificado. El gene c-Src es el arquetipo de proteína tirosina kinasa. El gen Lck fue aislado de la línea de células tumorales T (*Lystra cell kinase*) y se ha mostrado para ser asociado con antígenos CD4 y CD8 de las células T.

Los receptores de proteína G

El **gene Mas** fue identificado en un carcinoma mamario y ha sido mostrado como receptor de angiotensina.

Asociado a las proteínas de membrana-G

Hay tres diferentes homólogos de los **genes c-Ras**, cada uno de los cuales fue identificado en un tipo diferente de células tumorales. El gene Ras es uno de los genes más frecuentes en el carcinoma de colon y recto.

Serina/treonina kinasas

El **gene Raf** está involucrado en los caminos de señalización de la mayoría de los RTKs. Es responsable de la fosforilación de la treonina de la MAP kinasa que siguen a los receptores de activación.

Factores nucleares unidos a la transcripción del ADN

El **gene Myc** fue originalmente identificado en el virus de la **myelocytomatosis**. Un gene humano c-Myc se ha encontrado involucrado en numerosas neoplasias hematopoyéticas. La Disrupción de **c-Myc** ha mostrado ser el resultado de la integración retroviral y transducción también como re-arreglo cromosómico. El **gene Fos** fue identificado en el virus del **osteosarcoma felino**. La proteína interactúa con una segunda proteína proto-oncogénica Jun para formar un complejo regulador transcripcional.

El gene p53 fue originalmente identificado como un antígeno nuclear mayor en las células transformadas. El gene p53 es la proteína mutante más aislada en los tumores humanos. Las formas mutantes de la proteína p53 interfieren con los efectos supresores del crecimiento celular de los tipos salvajes p53, indicando que el gene p53 produce actualmente un supresor tumoral.

Los mecanismos de inducción y regulación del crecimiento celular, y la proliferación y diferenciación son muy complejos. Parecen estar relacionados con el daño genético a los genes que codifican los factores de crecimiento, los receptores de los factores de crecimiento y/o a las proteínas que actúan como señales en las secuencias que conducen a la transformación celular. Esto se ha fundamentado en la identificación de numerosos genes marcadores (proto-oncogenes) celulares involucrados en la producción del estado oncogénico. Dichos proto-oncogenes pueden identificarse por la transformación a oncogenes o la transformación a retrovirus por la transfección viral.

No obstante que el lector está familiarizado con los mecanismos de proliferación celular, conviene recordar muy brevemente estos aspectos más sobresalientes (Fig. 1). La fase G1 se caracteriza por la expresión de los genes y la síntesis de proteína. Esta es la única parte del ciclo celular que es regulada por estímulos extracelulares. Facilita el crecimiento celular y produce la proteína necesaria para la síntesis del ADN, lo que permitirá que la célula entre a la fase de síntesis (S). Durante esta fase la célula replica el ADN, lo que le permite entrar a la fase G2, durante la cual se lleva a cabo el crecimiento y la síntesis de proteínas que se requerirán para las dos células hijas resultantes. En la fase M o fase de mitosis, se lleva a cabo la escisión de la célula madre (citocinesis) en dos células hijas, a través de los mecanismos de profase, metafase, anafase y telofase. Las dos células hijas pueden entrar a la fase G1 o entrar en un periodo de inactividad G0. Estos eventos se relacionan con cuatro factores que permiten el control de la entrada a la fase M: 1. Factor de masa, es la acumulación de la masa específica celular; 2. Factor de grado de crecimiento, cuando algunas células requieren de un grado de crecimiento específico para que se inicie la mitosis; 3. Factor de tiempo

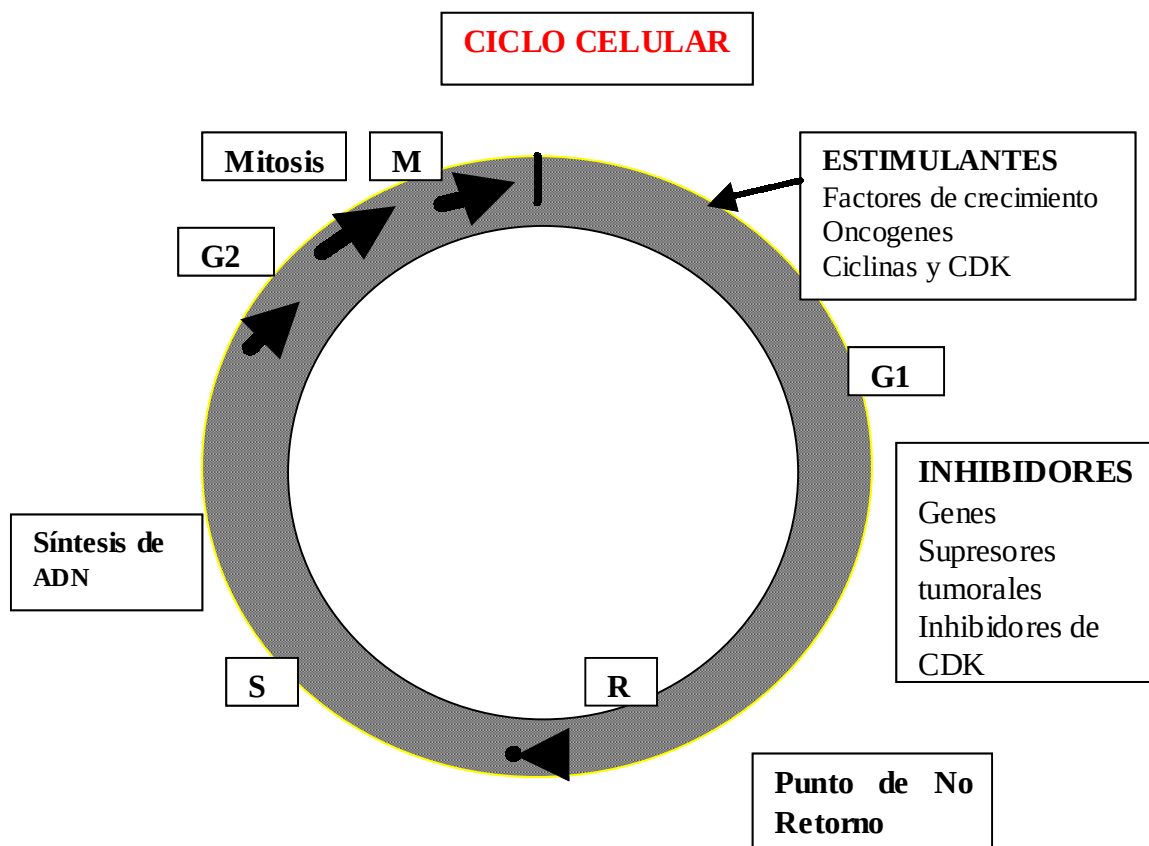


Fig. 1. Ciclo celular.

po, lapso entre las sucesivas mitosis que se llevan a cabo por genes osciladores y 4. Factor de replicación, que es la duplicación total del ADN.

Los mecanismos que tienen un papel importante en la regulación del ciclo celular son: 1. Proteínas denominadas ciclinas, especialmente las tipo D y E y menos la A. Las vías de las ciclinas son complejas y escapan de las intenciones de este artículo; 2. La proteína cinasa (p34), que forma un complejo que se describe como Factor Promotor de la Maduración (MPF), el cual podría ser un iniciador de la mitosis.

Un aspecto sobresaliente por la relación con uno de los tumores más importante en el campo oftalmológico, es la interacción entre virus y cáncer.

Virus y cáncer

Las células tumorales pueden originarse por medios no genéticos a través de la acción de los virus. Los virus tumorales (oncógenos) son de dos tipos: ADN-virus (adenovirus, virus del papiloma humano, virus del grupo herpes), y los ARN-virus que corresponden a retrovirus, y que son productores de tumores característicos de los animales, rara vez de los humanos (virus del sarcoma de Rous, que puede afectar aves, roedores y felinos). En el hombre se reconoce la leucemia de células T como producida por virus (HTLVs) y la directamente producida por retrovirus (virus de la inmunodeficiencia humana [HIV]). Los

retrovirus pueden inducir transformación en las células infectadas por los siguientes mecanismos: 1. Efecto de transcriptasa inversa y 2. Efecto de LTRs.

1. Efecto de transcriptasa inversa. Cuando un retrovirus infecta a una célula, su genoma ARN se convierte en ADN por la codificación viral del ARN dependiente de la ADN polimerasa (transcriptasa inversa). De esta forma el ADN se integra en el genoma de la célula huésped, al ser copiado con el genoma de la célula huésped durante la división celular. En la secuencia del genoma del retrovirus hay promotores transcripcionales poderosos de la secuencia, lo que se denomina repeticiones terminales largas (LTRs). Éstas promueven la transcripción del ADN viral conduciendo a la producción de partículas virales. Al mismo tiempo, el proceso de integración conduce al arreglo del genoma viral y la consecuente incorporación de una porción del genoma del huésped dentro del genoma viral. Este proceso se denomina transducción. Ocasionalmente este proceso de transducción conduce a los virus a adquirir un gene de la célula huésped que normalmente está involucrado en el control del crecimiento celular. Las alteraciones del gene de la célula huésped durante la transducción, al igual que el gene que había sido transcrito en alto grado por su asociación con el LTRs retroviral, el gen transducido, confiere una ventaja de crecimiento a las células infectadas. El resultado final de este proceso no se restringe a la proliferación celular, lo que conduce a

Cuadro 1. Síndromes neoplásicos en oftalmología

Síndrome	Gene	Función	Cromosoma	Tumor
Retinoblastoma familiar (trioocular, segundas neoplasias en sobrevivientes)	RB1 Supresor tumoral	Regulación del ciclo celular	13q14	Retinoblastoma, sarcoma osteogénico
Neurofibromatosis NF1	NF1 Proteína Neurofibromin 1 Supresor tumoral	Catálisis de la inactivación del RAS	17q11,2	Neurofibromas, sarcomas, gliomas
Neurofibromatosis NF2	NF2 Proteína Neurofibromin 2 Supresor tumoral	Unido a la superficie celular y citoesqueleto	22q12,2	Schwannomas, astrocitomas meningiomas
Esclerosis tuberosa 1	TSC1 proteína hamartin Supresor tumoral		9q34	Angiofibromas faciales
Esclerosis tuberosa 2	TSC2 proteína tuberín supresor tumoral	Activación de GTPasa	16	Hamartomas, astrocitomas, rabdomiomas
Von Hippel-Lindau	VHL supresor tumoral	Regulación de la elongación de la transcripción	3p26-p25	Cáncer renal, hemangioblastomas, feocromocitoma
Gorlin Síndrome del nevo basocelular (NBCCS)	PTCH proteína patched supresor tumoral	Receptor de transmembrana para la hedgehog Proteína señaladora	9q22.3	Carcinoma basocelular múltiple
Xeroderma pigmentosum (XP) Grupo 7 complementation	XPA - XPG	Reparación del ADN Nucleótido helicasas, excisión, reparación	XPA = 9q22.3 XPC = 3p25 XPD=19q13.2-q13.3 XPE=11p12-p11 XPF=16p13.3-p13.13	Cáncer de la piel, córnea y conjuntiva
Melanoma familiar	CDKN2A ciclina dependiente del supresor tumoral 2A	Células inhibidoras	9p21	Melanoma, cáncer pancreático, otros cánceres
Síndrome de Cowden	PTEN Supresor tumoral	3-fosfatasa fosfoinosítide de fosfatasa tirosinasa	10q23.3	Cáncer de mama, de tiroides, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Síndrome de Gorlin Goltz: Síndrome de nevo basocelular (NBCCS)	Proteína reparadora del supresor tumoral	Receptor transmembrana de la proteína señaladora del final	9q22.3	Carcinoma basocelular y otros cánceres de piel

la oncogénesis. El gene transducido se denomina oncogene. El gene normal celular no se modifica, no se transduce y se constituye como proto-oncogene ya que persiste la capacidad para transformar a la célula si en alguna forma se altera o su expresión es incontrolada. Numerosos oncogenes se han descubierto en los genomas de los retrovirus transformantes.

2. Efecto de LTRs. El segundo mecanismo por el que los retrovirus pueden transformar a la célula se relaciona con la capacidad poderosa de promover la transcripción del LTRs cercano al gene que codifica una proteína reguladora

del crecimiento. Si la proteína se expresa en forma anormalmente elevada puede promover la transformación celular. Esto se denomina integración retroviral inductora de la transformación. Recientemente se ha mostrado que el HIV induce ciertas formas de cánceres en individuos infectados por su proceso de integración inductora de la transformación. La transformación celular por los virus ADN oncogénicos, en la mayoría de los casos, son el resultado de la interacción de proteína-proteína. La proteína codificada por los ADN virus oncogénicos se denomina antígeno tumoral o T antígenos y puede

interactuar con proteínas celulares. La interacción efectivamente secuestra la proteína celular alejada de la localización normal y funcional dentro de la célula. Los tipos predominantes de proteínas que son secuestrados por los T antígenos, como se ha demostrado, son de tipo supresor. Esto es la pérdida de su función supresora normal que resulta en la transformación celular. El siguiente cuadro enlista las neoplasias oftalmológicas más frecuentemente relacionadas con los oncogenes (cuadro 1).

DISCUSIÓN

Los aspectos sobresalientes de utilidad práctica en el momento actual pueden resumirse de la siguiente manera. Los oncogenes son genes que provocan la aparición de una proteína que promueve la transformación maligna de las células. Tienen un precursor que es el proto-oncogene el cual, en algunas de sus variantes, se relaciona con la proliferación y diferenciación celular. Los cambios (mutaciones) o rearrreglos de los proto-oncogenes modifican el crecimiento

celular por medio de los oncogenes activos. Sin embargo, algunos oncogenes pueden tener acción apoptótica y supresora del crecimiento. En la figura 2, en forma simple, se recuerda que las células, en su ciclo vital, tienen una muerte programada (apoptosis) como parte del envejecimiento y una muerte como resultado de un periodo patológico. En la muerte ocasionada por un daño que se presenta en el periodo patológico, la infección de un virus citopático (virus del Herpes simplex) activa proto-oncogenes los cuales determinan modificaciones en la síntesis de proteínas y consecuentemente de la función celular. Por el contrario, en la apoptosis, la activación de los oncogenes está programada dependiendo de la diferenciación celular por los genes operones, así las células transdutoras o ganglionares retinianas están programadas para ser permanentes, mientras que el epitelio corneal está programado para la renovación constante. Dicho de otro modo, la apoptosis depende de la diferenciación celular. Al mismo tiempo, la supresión de algunos anti-oncogenes o la activación de oncogenes conduce a la proliferación celular y modificaciones en la diferenciación celular. Los factores (oncogenes) sobresalientes que se relacio-

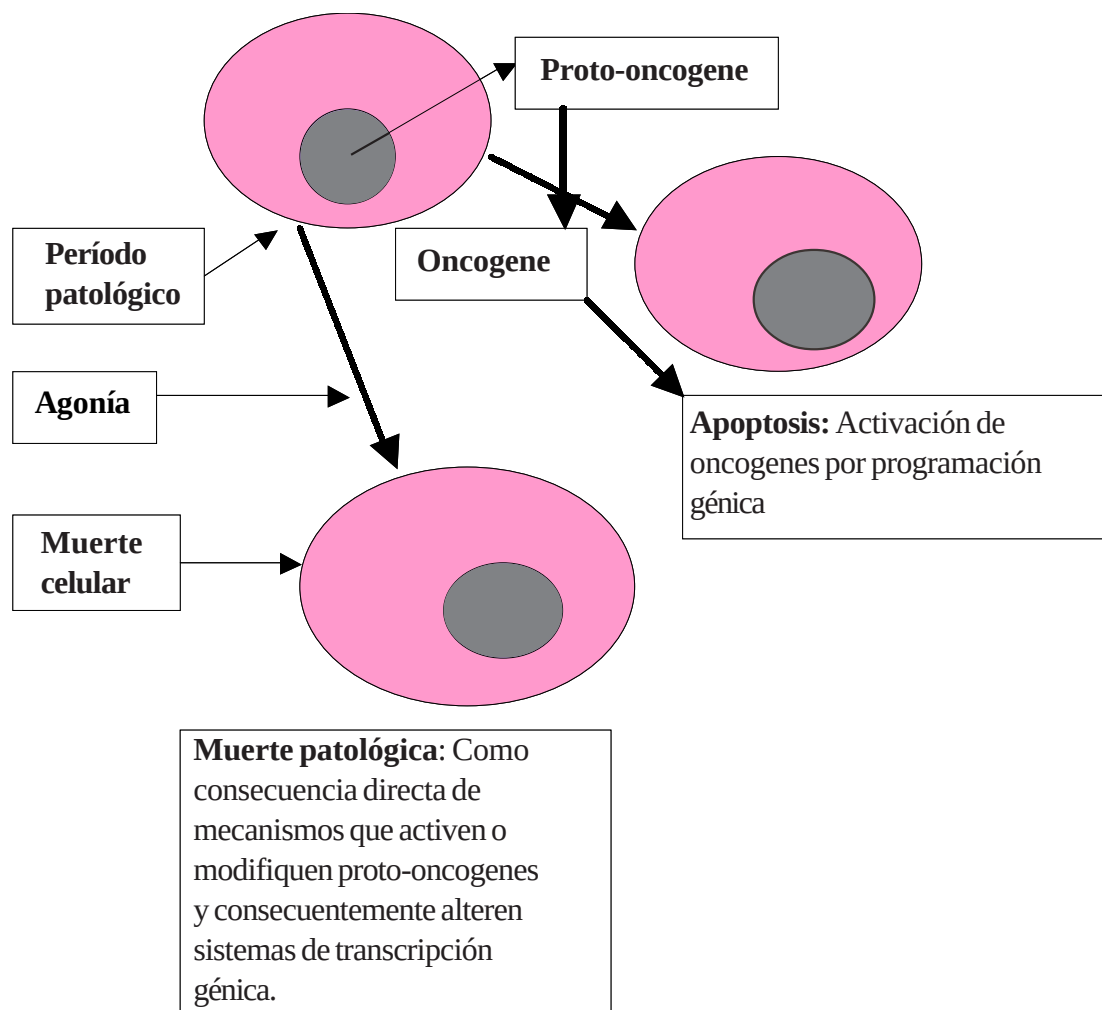


Fig. 2. Muerte celular y oncogenes.

nan con la transcripción del ADN es el Myc y el p53, los cuales intervienen en el complejo ciclo de la apoptosis y el primero, a su vez, induce la proliferación celular.

El p53 es un antígeno tumoral con amplia distribución en las células transformadas y las proliferativas no transformadas, está constituido por 393 aminoácidos con una porción central de 100 a 300 aminoácidos que es el dominio para el ADN (4, 5). En 1992, Vogelstein and Kinzler (4) propusieron como modelo del p53 un tetrámero con un dominio que activa la expresión de los genes para inhibir el crecimiento o la invasión. Pavlevitch y col. (6) establecen que la tetramerización ocurre por interacción de los monómeros del p53 a través del dominio terminal C. Jeffrey col. (7) definieron la estructura cristalina del dominio. Reisman y col. (8, 9) identificaron promotores del gen p53 y se designaron como p53p1 y p2.

Se han propuesto cinco mecanismos de inactivación del p53 activando la expresión de genes adyacentes que inhibien el crecimiento e invasión: 1. La lesión de uno o ambos alelos del p53 reduce la expresión del tetrámero, resultando en la expresión disminuida de los genes inhibidores; 2. Mutaciones resultando en un efecto negativo dominante. Estos mecanismos se han encontrado en varios tipos de tumores en colon, encéfalo, pulmón, mama, piel, vejiga, etc.; 3. Este mecanismo es común en el cáncer del cervix uterino donde la expresión del gene E6 del virus del papiloma humano resulta en la inactivación funcional del p53. La vía del p53 puede ser alterada por el gene celular MDM2. Esto tiene importancia, en oftalmología, puesto que el virus del papiloma humano afecta la conjuntiva y de esta forma provoca oncogénesis en la córnea y conjuntiva. El gene MDM2 también puede demostrarse en algunos sarcomas humanos y la sobreproducción puede interferir con el p53. Shieh y col. mostraron que este evento puede conducir a la reducción de la interacción del p53 con su regulador negativo (oncoproteína MDM2) y proponen un posible mecanismo potencial para involucrar al p53 en el daño del ADN. El-Dairy y col. (10) (1993) identificaron un gen llamado WAF1 cuya inducción estuvo asociada con la forma silvestre expresada del gene p53, en una línea de células de un tumor cerebral. Este gen es similar al CIP1 (Harper y col.) que se une a los complejos de ciclina para inhibir las ciclinas dependientes de la kinasa. El p53 puede tener un papel im-

portante en la reparación del ADN y alterar en esta forma a las células afectadas, como parece suceder en una genodermatosis que afecta de manera importante al territorio oftalmológico como es el xeroderma pigmentoso. También esto tiene importancia en cuanto a que las células afectadas por mutaciones del p53 se vuelven sensibles a las radiaciones gamma, y puede ser la explicación para la asociación de carcinoma de glándula de Meibomio en los sobrevivientes a retinoblastoma.

REFERENCIAS

1. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MAA. Tumores disontogénicos del globo ocular y sus anexos. I. Introducción, aspectos básicos y hamartomas. *Rev Mex Oftalmol* 1997; 71(1):24-32.
2. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MAA. Tumores disontogénicos del globo ocular y sus anexos. II. Coristomas. *Rev Mex Oftalmol* 1997; 71(2):75-85.
3. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MAA. Tumores disontogénicos del globo ocular y sus anexos. III. *Rev Mex Oftalmol* 1997; 71(3).
4. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70:523-526.
5. Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 1994; 265:346-355.
6. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358:80-83.
7. Jeffrey PD, Gorina S, Pavletich NP. Crystal structure of the tetramerization domain of the p53 tumor suppressor at 1.7 angstroms. *Science* 1995; 267:1498-1502.
8. Reisman D, Balint E, Loging WT, Rotter V, Almon E. A novel transcript encoded within the 10-kb first intron of the human p53 tumor suppressor gene (D17S2179E) is induced during differentiation of myeloid leukemia cells. *Genomics* 1996; 38:364-370.
9. Reisman D, Greenberg M, Rotter V. Human p53 oncogene contains one promoter upstream of exon 1 and a second, stronger promoter within intron 1. *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85:5146-5150.
10. El-Dairy WS, Tokino T, Velculescu VE y cols. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993; 5:817-825.

Cita histórica:

El diseño y la aplicación clínica del cilindro cruzado se deben a **Edward Jackson** (Denver, Colorado 1856-1942), médico oftalmólogo e ingeniero, pionero de la retinoscopia cilíndrica (*Jackson E. A trial set of small lenses and a modified trial size frame. Trans Am Ophthalmol Soc* 4:595, 1887).