



## COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11  
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza  
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica  
Artículo 31, Junio 2025

### En cáncer, es posible hacer terapia dirigida gracias al conocimiento del locus cromosómico inestable

Vet. Martina Caliri  
Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción  
Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas  
mcaliri@profesores.umaza.edu.ar

El cáncer es una proliferación clonal de células que se produce como consecuencia de una serie de mutaciones y expresiones génicas anormales que afectan a oncogenes y genes supresores de tumores. A modo de recordatorio, los protooncogenes son genes que, en condiciones normales, codifican productos que estimulan el crecimiento y la división celular. Cuando estos genes tienen mutaciones, se convierten en oncogenes, ganan una nueva función que consiste en una activación anormal y persistente de las señales proliferativas, favoreciendo una división celular continua e incontrolada. Por otro lado, los genes supresores de tumores producen proteínas que regulan los puntos de control del ciclo celular y activan la apoptosis (muerte celular programada) para eliminar las células mutadas. Si estos genes se encuentran mutados o inactivos, la célula pierde una función, la capacidad de detener su ciclo en respuesta a daños en el ADN o de iniciar la apoptosis cuando el daño es irreparable.

A esta tendencia a acumular mutaciones se la llama inestabilidad genómica y puede contribuir al desarrollo, progresión y metástasis tumoral. La inestabilidad cromosómica (CIN) es un tipo de inestabilidad genómica, que está dada por variaciones en la estructura y/o número de cromosomas, la cual puede ser causa y/o consecuencia de errores en la replicación del ADN. Como resultado, pueden producirse pérdidas o ganancias de segmentos cromosómicos o cromosomas completos, así como reordenamientos de fragmentos entre regiones de un mismo cromosoma, entre cromosomas homólogos o entre cromosomas no homólogos, lo que genera una desregulación en la cantidad de material genético presente en la célula.

Algunos reordenamientos cromosómicos corresponden a translocaciones equilibradas simples, que resultan en una única fusión entre cromosomas, conservando la totalidad del



## COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11  
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza  
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica  
Artículo 31, Junio 2025

material genético, aunque puede alterarse la regulación de la expresión de los genes involucrados. Otros reordenamientos son más complejos, con múltiples fusiones en un mismo locus, que pueden involucrar a más de dos cromosomas, y no conservan la dotación genética normal. Estos reordenamientos pueden inducir la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores, contribuyendo así al desarrollo del cáncer. Además, estos reordenamientos pueden favorecer la heterogeneidad tumoral y la evolución clonal, facilitando procesos como la metástasis.

Existen reordenamientos cromosómicos específicos que son característicos y recurrentes en determinados tipos de tumores, y que pueden servir como biomarcadores diagnósticos, y posibles blancos terapéuticos. El cromosoma Filadelfia es un ejemplo de ello. Esta anormalidad cromosómica es característica de la leucemia mieloide crónica (LMC) en humanos. Es un cromosoma que se genera a partir de una translocación, es decir intercambio de material genético entre el cromosoma 9 y cromosoma 22 t (9; 22), lo que produce una fusión entre esa región específica del cromosoma denominada región de ruptura (*breakpoint cluster region*, BCR) y el protooncogén *ABL1*, que codifica una proteína tirosina quinasa. Esta translocación da lugar al gen de fusión *BCR-ABL*, cuyo producto es una tirosina quinasa activa de forma permanente. Esta proteína tiene la capacidad de transformar células y de inhibir la apoptosis inducida por diversos estímulos. Para tratar la LMC se realiza terapia dirigida al producto de este rearrreglo cromosómico puntual. El medicamento **imatinib** es un inhibidor de la tirosina quinasa que actúa bloqueando el lugar donde la quinasa se une al ATP, necesario para su actividad enzimática. Otro ejemplo en humanos es la translocación entre los cromosomas 2 y 5 t (2;5) que produce la fusión de los genes *ALK-NPM1*, que potencia la actividad de una enzima tirosina quinasa en el linfoma anaplásico de células grandes y para el cual actualmente se usa un inhibidor de *ALK* denominado **crizotinib**, inhibiendo la producción de la enzima.

En el perro se han estudiado diversos tipos de rearrreglos cromosómicos puntuales como: las ganancias del cromosoma 13 en linfoma, que favorece la proliferación descontrolada de las células a partir de la amplificación del oncogén *c-MYC*. Además, las translocaciones que involucran los cromosomas 11 y 13 en el perro, t (11;13) que también favorecen la proliferación a través de la desregulación de los genes *BCL6* y *FOXP1*. Por otro lado, las deleciones en el cromosoma 14 en linfoma, es decir pérdida de segmentos cromosómicos, sugiere la pérdida de función de genes supresores de tumores. En el caso de los



## COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza  
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica  
Artículo 31, Junio 2025

osteosarcomas en perro, se observan amplificaciones, es decir ganancias, en los cromosomas 13 y 31 y deleciones en el cromosoma 11, región que incluye a genes supresores de tumores como *TP53*. Otros ejemplos son: las ganancias en el cromosoma 9 en tumores mamarios, que involucra genes que regulan el ciclo celular y el crecimiento tumoral. Las translocaciones complejas entre los cromosomas X, 4 y 5 en mastocitoma, deleciones en cromosoma 11 en fibrosarcomas. Estos locus cromosómicos específicamente inestables en algunos cánceres en perros pueden ser blancos perfectos para el desarrollo terapéutico.

En caninos, el desarrollo de fármacos contra rearrreglos puntuales es muy reciente; sin embargo, existen algunos aprobados como el **toceranib** para mastocitomas con rearrreglos cromosómicos que involucren al oncogén *c-KIT* involucrado en la proliferación celular. Por otro lado, actualmente, se investiga activamente el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a las vías de reparación del ADN, las cuales actúan como mecanismos compensatorios frente a la inestabilidad genómica. Estas vías constituyen un blanco terapéutico atractivo, ya que su inhibición permitiría atacar al tumor desde múltiples frentes, potenciando la eficacia del tratamiento y reduciendo la probabilidad de resistencia. Debido a la alta homología genética y a la elevada sintenia entre humanos y caninos, el estudio de los rearrreglos cromosómicos en esta especie representa una valiosa herramienta para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas aplicables también en medicina humana. Esta similitud favorece la sinergia entre la medicina veterinaria y la humana, impulsando avances en medicina traslacional que contribuyen al crecimiento en ambos campos de estudio y a la salud de ambas especies.

---

*Vet. Martina Caliri*