

Bases genéticas y moleculares del cáncer / *1a. parte*

Cancer: molecular and genetic basis

Luis Ferbeyre Binelfa*, Juan Carlos Salinas García**

*Especialista en Oncología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba, Cirujano de Cabeza y Cuello, Instituto "Gustave Roussy", París, Francia, ** Especialista Cirujano Oncólogo, Hospital "Juárez" de México

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las bases genéticas y moleculares del cáncer. Se conoce que es una enfermedad genética compleja que incluye alteraciones en los genes involucrados en la proliferación, apoptosis, reparación del DNA y envejecimiento celular. La identificación de estos genes y sus productos ha permitido conocer mejor la etiología del cáncer y establecer nuevas estrategias para su diagnóstico, tratamiento y prevención.

Palabras clave. Cáncer, neoplasia, biología molecular

Summary

A review of updated literature concerning cancer genetics and molecular basis was made.

It is well established that cancer is a complex genetic disease which includes alterations in genes involved in cell proliferation, apoptosis, DNA repair and cellular aging. The identification of all these genes and its products eventually lead to improve knowledge on cancer aetiology and establish new strategies on diagnosis, treatment and prevention.

Key words. *Cancer, neoplasm, molecular biology*

Introducción

Hace veinte años el cáncer era considerado una enfermedad maligna de etiología desconocida de carácter invariablemente mortal. Esta concepción fatalista se ha modificado en los últimos dos decenios, gracias a nuevos descubrimientos de la ciencia.

La palabra cáncer es un término genérico que se emplea para designar un grupo de entidades que difieren de forma variable en su histogénesis, morfología, evolución clínica y pronóstico, presentando particularidades morfológicas y biológicas que permiten clasificar e identificar por separado diferentes lesiones. En esencia tiene comportamiento biológico maligno y presenta diferencias fundamentales con las neoplasias benignas.¹ Hoy día, se conocen las diferencias genéticas y su expresión fenotípica entre las lesiones benignas y las malignas donde aparentemente el problema está en el número de mutaciones presentes y en los genes afectados, lo que se denomina "paradigma de las cuatro mutaciones" donde los atributos biológicos de una célula neoplásica, ya sea benigna o maligna (diferenciación y anaplasia, tasa de crecimiento, invasión y metástasis), son mediados por genes mutados.²

Entre la lesión más benigna y la más maligna existe un amplio y disímil espectro de comportamientos biológicos donde los extremos están bien definidos, pero existe una zona intermedia ocupada por lesiones cuya naturaleza es imprecisa y son llamados en ocasiones tumores de bajo grado de malignidad o lesiones benignas atípicas (borderline). Por

último, existen lesiones benignas con tendencia a la malignización cuyos fenómenos a nivel genético se estudian hoy día.³

No existe un límite puntual entre benignidad y malignidad y ambas son muy relativas. Por otra parte, la enfermedad neoplásica debe analizarse como resultado de la interrelación tumor-huésped, ya que así como se dice que "no existen enfermedades sino enfermos" también se puede decir que "el cáncer no existe, sino pacientes enfermos de cáncer". Otro aspecto importante es la participación de células normales del organismo que modifican el desarrollo de una neoplasia, como sucede en los tumores hormonodependientes. Hoy día, existe una explicación genética y molecular para muchas alteraciones que con frecuencia confronta el médico en su práctica clínica.

Para el facultativo resulta difícil asimilar la gran plétora de información disponible y la que se publica a diario en temas relacionados con la biología molecular del cáncer. El lenguaje utilizado en la mayoría de los artículos, en ocasiones imposible de descifrar, resulta cada vez más denso y lleno de tecnicismos de laboratorio. La medicina basada en evidencias, da solución parcial al problema del exceso de información científica disponible y en el campo creciente y cambiante de la oncología es la base fundamental del razonamiento médico. El impacto de las investigaciones preclínicas en cultivos de tejidos y animales de experimentación, así como los ensayos clínicos en humanos, van teniendo mayor influencia en las decisiones clínicas del oncólogo, lo que justifica la

actualización profesional a fin de perfeccionar y desarrollar el lenguaje de la biología molecular y genética.

El propósito del presente trabajo es facilitar al clínico un acercamiento a las bases genéticas y moleculares del cáncer, así como crear un nivel básico de información para el entendimiento de los nuevos métodos biológicos de su tratamiento. Para lograrlo, se realizó una revisión y actualización considerando una nueva definición para el cáncer bajo los conocimientos actuales y, se reflexionó sobre las proyecciones futuras de las ciencias básicas en la práctica clínica oncológica.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información relacionada con el tema a través de las bases de datos biomédicas disponibles en internet, como Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<http://www.medscape.com>), Imbiomed (<http://www.imbiomed.com.mx/>) y Free Medical Journals (<http://www.freemedicaljournals.com/>). Asimismo, se revisaron libros de textos con capítulos afines con la actualización así como gran parte del material disponible en el CNIO (Centro Nacional de Información Oncológica) en La Habana, Cuba.

Se realizó un resumen actualizado de cada párrafo y se incluyeron publicaciones de revisión a partir del año 2000 y artículos relevantes de valor histórico o de referencia de cualquier fecha. Dada la inmensa cantidad de material disponible sólo se hizo referencia a aquellos con relación directa a los diferentes párrafos o de gran impacto en la investigación del cáncer.

Desarrollo

Carcinogénesis. Existe un equilibrio particular en cada órgano en lo concerniente a proliferación y muerte celular. A este estado fisiológico se le denomina cinética celular normal y se regula en cada tejido según su función. La ruptura de este equilibrio a favor de la acumulación de células, ya sea por mecanismos genéticos o epigenéticos, es la esencia del origen de las neoplasias. Este proceso durante el cual las mutaciones sucesivas convierten una célula normal en un clon de células neoplásicas se denomina carcinogénesis y su carácter escalonado (*multistage*) ha sido demostrado en el modelo experimental y epidemiológico.⁴ El desarrollo de la biología molecular ha permitido descubrimientos espectaculares en el esclarecimiento de los procesos que a nivel genético y molecular provocan cáncer. Se conocen gran cantidad de genes y sus productos, así como las funciones de estas moléculas en el complejo engranaje intracelular.⁵

La gran mayoría de las neoplasias se inician por mutaciones o expresiones anormales en genes que cumplen las funciones de proliferación celular, apoptosis, reparación del DNA y envejecimiento celular.^{1,4,5} Después, con las divi-

siones celulares sucesivas de esta población tumoral iniciada, se añaden nuevas mutaciones que alteran otras funciones celulares y otorgan nuevos atributos biológicos como: invasión, angiogénesis, motilidad celular, adhesividad celular, protección inmunológica y metástasis.⁶

La afectación de cada función celular varía con el tipo de tumor. La gran mayoría requiere de inicio cuatro a siete mutaciones en genes claves para que se produzca la progresión neoplásica. El ritmo normal de mutaciones y sus mecanismos de reparación, así como las vías hacia la apoptosis, se ven afectados en el cáncer, ya que de forma habitual las células son capaces de reparar la gran mayoría de sus mutaciones. A esta peculiaridad se le denomina fenotipo mutador y es considerado un elemento crucial en la progresión de una neoplasia.⁷ Otros autores consideran que existe una mutación crucial en un solo gen que mantiene la estabilidad genotípica y fenotípica de la célula, lo que es el inicio del resto de la cascada de mutaciones. Este gen no ha sido identificado aún.⁸ Como se puede evidenciar, existen aún muchos puntos controversiales en el tema de la carcinogénesis, pues quedan escalones pendientes de dilucidar.

Las mutaciones son cambios permanentes en el DNA y pueden ser congénitas o adquiridas. Las congénitas pueden ser hereditarias o inducidas por factores mutagénicos durante el desarrollo embrionario. Las adquiridas son producidas por diversos factores ambientales, destacando los agentes químicos, físicos y biológicos,¹ que actúan de forma continua durante la vida del individuo; su vez, la adquisición de dichas mutaciones depende de factores endógenos que dan susceptibilidad del individuo al cáncer. Algunas mutaciones frecuentes en ciertos tumores se describen en la tabla 1.⁹⁻¹⁴

Las células cancerosas poseen todo tipo de mutaciones incluyendo las puntuales, que representan la pérdida de un pequeño segmento del DNA causal de un cambio mínimo en la estructura de la proteína codificada pero suficiente en ocasiones para alterar su función. Las mutaciones de estructura son las deleciones o pérdida de un segmento grande del cromosoma, la amplificación donde se repiten varias copias del mismo gen dentro del cromosoma, y la translocación, donde hay intercambio de material genético entre dos cromosomas distintos provocando los llamados genes de fusión.

Otra clase de mutaciones son las aneuploidías, que afectan el número de cromosomas y son un fenómeno típico en muchos carcinomas que se considera un fenómeno dinámico de mutación cromosómica asociado a la transformación maligna, ya que se han encontrado mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras de la segregación cromosómica y que provocan inestabilidad del material genético durante la mitosis, lo que convierte al fenómeno en una consecuencia, no en una causa del cáncer.¹⁵

En el proceso de la carcinogénesis las mutaciones se van sucediendo de manera escalonada hasta un punto en el cual la

Tabla 1. Diferentes mutaciones presentes en tumores

Tipo	Cromosoma y genes	Tumores
Traslocaciones	9-22 (cromosoma Philadelphia)	Leucemia Mieloide Crónica
	14-18 (gen Bcl)	Leucemia Linfática Crónica
Delección	13q-14 (gen RB)	Retinoblastoma
	17p (gen p53)	Carcinomas Sarcomas
Amplificación	2p 24 (n-myc)	Neuroblastoma
	c-erb-2	Carcinoma de Mama

proliferación se hace irreversible. La exposición continua a los agentes carcinógenos provoca variaciones genéticas progresivas en las células susceptibles. La mayoría de los carcinógenos no son activos en su forma inicial, pues requieren de una transformación metabólica en el organismo mediada por los citocromos P450, cuya expresión varía en cada individuo. Algunas personas no poseen las enzimas que metabolizan los pro-carcinógenos y esto los protege frente a su efecto mutagénico. Esto explica, en parte, la diferente frecuencia de tumores en individuos con el mismo grado de exposición a agentes químicos.¹⁶

El estudio de carcinógenos ambientales, ocupacionales y de dieta son grandes perfiles en la investigación para la prevención del cáncer.

Proliferación celular

De la misma forma que existen mecanismos normales de estimulación de la proliferación también existe la inhibición. Los mediadores de ambos procesos están regulados de manera fisiológica en los diferentes tejidos. La proliferación excesiva puede producirse de dos formas fundamentales: ya sea aumentando o estimulando los factores proliferativos con la activación de protooncogenes, disminuyendo o bloqueando los factores inhibitorios con la inactivación de genes supresores. Ambos fenómenos pueden estar presentes en el cáncer.¹⁷ Los genes de la estimulación de la proliferación en estado normal inactivo se les llaman protooncogenes y sus versiones mutadas se denominan oncogenes.

Existen múltiples mecanismos para la activación de los protooncogenes. Uno, es la mutación puntual. Este es el caso específico del oncogén *ras*, que resulta ser el más frecuentemente activado en tumores humanos.¹⁸ La proteína *ras* está implicada en la transmisión de señales de proliferación de la membrana al núcleo y su versión mutada no responde a los mecanismos de regulación, manteniendo a la célula en una

constante señal de proliferación.^{1, 17} Tanto las radiaciones UV como determinados compuestos químicos carcinógenos pueden inducir este tipo de mutación.

Otra mutación que con frecuencia activa oncogenes es la translocación responsable de anomalías en el cariotipo que puede encontrarse en muchas células tumorales. La presencia de estas anomalías fue por mucho tiempo uno de los mayores argumentos a favor de la teoría genética del cáncer. Las translocaciones presentes en el linfoma de Burkitt fueron las primeras en ser analizadas molecularmente y el resultado es la activación intensa de *c-myc* cuyo producto impide a la célula salir del ciclo convirtiéndolas en malignas.¹⁹ Otro ejemplo clásico de translocación es la t(9;22) (q34;q11) llamada cromosoma Filadelfia presente en la leucemia mieloide crónica, donde se fusionan una parte truncada del oncogén *c-abl* situada en el cromosoma 9 con el *bcr* situada en el cromosoma 22 resultando en una combinación *abl-bcr* dotada de una fuerte actividad de tipo tirosin-cinasa, que es una proteína transductora de señal de división celular, originando la mieloproliferación.²⁰ También la translocación puede afectar genes de la apoptosis y originar linfomas y leucemias.²¹

La amplificación genética es otra de las mutaciones causantes de activación de oncogenes²² y obedece a la multiplicación en el número de copias de un gen, lo que explica, por ejemplo, la acumulación del producto del gen *myc* que tiene un potente efecto mitógeno en muchos carcinomas de pulmón, ovario y cuello uterino.²³ Otro gen frecuentemente amplificado es el del receptor de factor de crecimiento epidérmico (rEGF), presente en los carcinomas de cabeza y cuello entre otros.²⁴ (véase tabla 1)

La proliferación también puede ser mediada por los llamados mecanismos epigenéticos donde la falta de regulación no es causada por mutaciones en oncogenes o genes supresores sino por alteraciones en otros elementos que indirectamente afectan la función de las proteínas reguladoras. Este es el caso de la pérdida de la neurofibromina (producto del gen *NF-1*) en la neurofibromatosis, donde se describe la aparición de schwannomas malignos, producto de la ausencia de esta proteína implicada en las vías de regulación negativa de la transducción de señales proliferativas. La *p21^{ras}* intacta es activada por la ausencia de esta proteína endógena que condiciona desinhibición de la cascada proliferativa. Otro mecanismo epigenético es causado por proteínas virales como la neutralización de la *p53* y la *RB* por oncoproteínas virales *E7* y *E8* de los papiloma virus tipo 16 y 18, causales del cáncer de cuello uterino.²⁵ También *Helicobacter pylori* puede provocar linfoma gástrico de bajo grado (tipo MALT) sin mutación alguna. En respuesta a la presencia de *Helicobacter* los linfocitos T segregan citocinas estimulantes de la proliferación de linfocitos B, que se multiplican provocando linfoma de bajo grado. La simple erradicación de la bacteria con antibióticos

Tabla 2 Predisposición a cáncer por mutaciones hereditarias

Enfermedad	Gen involucrado	Función	Locus	Referencia
Retinoblastoma	RB-1	Antioncogén	13q14	28
Poliposis familiar	APC	Antioncogén	5q21	29
Síndrome de Lynch	hMSH2	Antioncogén	2p	30
Síndrome de Li-Fraumeni	p53	Antioncogén	17p13	31
MEN2	Ret	Oncogén	10q11	32
Cáncer de mama familiar	BRCA1	Antioncogén	17q21	33
Tumor de Wilms	WT-1	Antioncogén	11p15	34
Enf. von Hippel-Lindau	VHL	Antioncogén	3p25	35

es capaz de provocar regresión de la enfermedad e incluso curación.²⁶

Los fármacos antiproliferativos convencionales actúan “saboteando” de alguna manera la división celular, ya sea por alquilación del ADN o por mecanismos de bloqueo competitivo, perjudicando también a las células normales. La inactivación de genes supresores o también llamados antioncogénicos, se produce por delección o por cualquier otro mecanismo que inactive su función. Los genes supresores son recesivos en su mayoría, por lo que deben afectarse ambos alelos para causar una alteración importante en su función reguladora. Estos genes intervienen frenando, de alguna manera, el ciclo celular.²⁷ El más estudiado es el *RB-1* o antioncogén del retinoblastoma, que codifica una fosfoproteína nuclear capaz de bloquear la progresión del ciclo celular en fase G1 gracias a su capacidad de bloquear los factores de transcripción *E2F* importantes para la replicación del ADN. La mutación en ambos alelos es causa de retinoblastoma y de tumores osteosarcomas y sarcomas de partes blandas. Muchas de estas mutaciones pueden ser adquiridas de forma hereditaria con transmisión de tipo autosómico dominante.²⁸ Otros oncogenes y genes supresores son también responsables de síndromes hereditarios de predisposición al cáncer²⁹⁻³⁵ (véase tabla 2).

La inactivación del gen supresor *p53* es un dato frecuente en muchos tumores. Este gen ha sido estudiado por sus funciones de regulación del ciclo celular, reparación del ADN y apoptosis.^{1,36} Los mecanismos de alteración de la función reguladora pueden ser muy distintos según la neoplasia estudiada. En el caso clásico del síndrome de Li-Fraumeni el individuo nace con una mutación constitucional hereditaria de un alelo y el segundo es inactivado frecuentemente por una delección.³¹ También hay gran variedad de mutaciones puntuales sobre el *p53* que generan un sinnúmero de formas mutantes de esta proteína que se encuentran en forma trunca da o que en muchas ocasiones sólo difieren de la forma silvestre (*wild type*) en un solo aminoácido. El tipo de mutación depende del agente carcinógeno que actúa sobre las células en que se han encontrado mutaciones diferentes del

p53 en células de un mismo tumor, como ha sucedido con los carcinomas de cabeza y cuello.³⁷ Otra forma especial de inactivación de la *p53* es la “mutación dominante negativa”, donde la afectación de un alelo produce una proteína aberrante que forma un complejo con la forma producida por el alelo normal (*wild type*) y la inactiva, adoptando la conformación de la forma mutante.³⁸

El gen *mdm-2*, cuyo producto es la proteína p90, es un regulador endógeno de la *p53* y se encuentra sobreexpresado en muchos tumores humanos como los osteosarcomas, sarcomas de partes blandas y glioblastomas, donde la actividad de la *p53* está bloqueada. De esta forma, la sobreexpresión de un ligando endógeno de la *p53* intacta, inactiva su función normal.³⁹ Por último, así como los mecanismos epigenéticos, la *p53* también puede inactivarse formando complejos con oncoproteínas virales como las del VPH.^{25,40}

Otro gen recientemente descrito parece cumplir funciones simultáneas en la proliferación y muerte celular normal. Se trata de *salvador*, que podría estar involucrado en algún proceso de la carcinogénesis.⁴¹

Apoptosis

Apoptosis es un término introducido en 1980 por Wyllie, Kerr y Curri que representa la muerte celular programada.⁴² Es un vocablo griego que significa la caída de las hojas de un árbol o de los pétalos de una flor. Difiere de la necrosis en dos aspectos fundamentales: 1) es un proceso activo que requiere de síntesis proteica y consumo de energía, y 2) es un mecanismo fisiológico inherente al desarrollo celular.^{1,43}

En los últimos años la apoptosis ha atraído la atención de muchos investigadores por su participación en el origen de muchas enfermedades de tipo autoinmune, infecciones virales (incluyendo SIDA) y algunos tipos de cáncer. Se regula genéticamente y constituye un mecanismo fisiológico utilizado por el organismo para producir a conveniencia células muertas.^{44,45} Gracias al estudio de los genes del cáncer se han descubierto muchas vías normales de crecimiento y muerte celular.

Existen dos vías apoptóticas fundamentales: 1) la extrínseca

mediada por receptores de membrana de superficie como el de citocinas FasL y el resto de la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF), y 2) una intrínseca mediada por las mitocondrias que liberan citocromo c, flavoproteínas inductoras de la apoptosis y activadores de las caspasas (enzimas que inician la autodestrucción celular).^{46, 47} Las vías apoptóticas se regulan por medio de los productos de determinados genes que rigen el destino de la célula. Estos genes pueden sufrir mutaciones y originar desequilibrio en los mecanismos de muerte celular programada.

Existe una gran familia de genes cuyos productos participan de alguna manera en la muerte celular programada. Los genes que estimulan la apoptosis actúan como genes supresores o antioncogénicos, mientras que aquellos que la inhiben se consideran protooncogénicos.^{46, 47} La familia de genes *Bcl-2* codifica inhibidores de la apoptosis. La sobreexpresión de *bcl-2*, producto bloqueador de la apoptosis, es resultado de la translocación t(14;18) (q32;q21) en los linfomas foliculares y en la leucemia linfática crónica, que convierte a los linfocitos en "inmortales" y su acumulación excesiva genera la enfermedad.¹⁰ Sin embargo, puede ocurrir lo contrario, un bloqueo de los inductores de la apoptosis que sucede con la supresión de la función de genes como el *bax*, *bag* y el *p53*.^{48, 49}

Un gen supresor de tumor que ha llamado la atención en los últimos años por su participación en la apoptosis es el *p53* y cuando muta en tumores humanos (pulmón, mama, colon, vejiga entre otros), la célula maligna adquiere un comportamiento biológico particularmente agresivo.^{50, 51} El *p53* normal se expresa cuando la célula es dañada por sustancias químicas mutágenas o radiación, frenando a la célula en la fase presintética del ciclo (G1) para dar tiempo a la acción de los mecanismos reparadores del ADN e induce la transcripción de enzimas reparadoras del ácido. En la célula mutada, si el daño no es reparado, *p53* induce la apoptosis incrementando la transcripción del gen *bax*. Si el *p53* no funciona la célula mutada no muere y continúa dividiéndose y las células hijas nuevas siguen adquiriendo mutaciones que les proporcionan nuevos atributos de malignidad.^{1, 36, 52}

Desde hace poco tiempo, un nuevo gen llamado *survivin*, que se sitúa en la interfase entre la apoptosis y la proliferación, se ha expresado en la mayoría de los cánceres humanos y no en los tejidos normales. El estudio de esta molécula podría revelar nuevas vías de control en el origen de las neoplasias.⁵³

El factor de transcripción E2F1 se involucra tanto en el ciclo celular como en la apoptosis, dos procesos que parecen estar íntimamente relacionados. Este podría ser el punto en que, en dependencia de la disponibilidad de estímulos procedentes de las cascadas de señales, se decide el destino de la célula.⁵⁴

En resumen, las mutaciones en los genes involucrados en la muerte celular programada provocan la inmortalización y permiten que la célula se divida indefinidamente a pesar de

las continuas mutaciones que se transmiten de generación en generación, lo que origina la enfermedad neoproliferativa.

Reparación del ADN

La exposición del ADN a agentes carcinógenos puede ser dañino y se manifiesta en mutaciones que son habitualmente reparadas por enzimas pertenecientes a sistemas biológicos intrínsecos de la célula. Cuando los mecanismos fallan las mutaciones persisten y se transmiten a las células hijas, lo que origina diferentes enfermedades, entre ellas el cáncer.^{1, 6, 7} Debido a la disección molecular de algunas neoplasias se ha logrado identificar genes responsables de la reparación del ADN y de mantener la estabilidad genómica. Las mutaciones son el origen de condiciones que predisponen al cáncer. Revelar los genes implicados en trastornos de la reparación del ADN ha sido difícil; la determinación de sus funciones fisiológicas normales, así como su papel específico en la oncogénesis ha resultado complicado.^{12, 55, 56} Existe evidencia clínica y experimental que prueba el comportamiento de estos genes como supresores o antioncogénicos, cuyas mutaciones pueden ser hereditarias, como es el caso de la xeroderma pigmentosa, donde el individuo padece, desde etapas tempranas de vida, cánceres múltiples en la piel debido a la incapacidad de reparar el daño producido en el ADN por las radiaciones ultravioletas de los rayos solares, como resultado de la transmisión hereditaria de una copia defectuosa de los genes implicados en la reparación del ADN. Los fenómenos moleculares en la inducción del cáncer de la piel por las radiaciones solares están siendo investigados intensamente, y en trabajos recientes se ha señalado el papel de la *p53* en la carcinogénesis cutánea.⁵⁷ La afectación de los genes *XPA* y *XPD* es responsable de la acumulación temprana de mutaciones en las células de la piel de los individuos con xeroderma pigmentosa, aunque también se han visto tumores en órganos internos en el modelo animal con *XPA* mutante.^{58, 59, 60}

Otros tumores del colon con carácter hereditario poseen copias defectuosas de genes reparadores. Este es el caso de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, responsables del cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome con transmisión autosómico dominante con alta penetrancia y el *BRCA-1* y *2* que predisponen al cáncer de mama).^{58, 61} La capacidad de reparar lesiones en el material genético es diferente en cada individuo, lo que hace a unos más susceptibles al cáncer que a otros. La eficacia de este sistema es una de las razones por las cuales el cáncer no aparece en etapas tempranas de la vida y tienen que pasar varias décadas para que la acumulación de mutaciones logre generar un tumor en los tejidos expuestos a carcinógenos. El conocimiento profundo de estos sistemas de reparación puede servir para establecer pautas potenciales en la prevención del cáncer.⁶²

Bibliografía / 1a. parte

- 1- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Patología Humana. Capt 6 pp 195-190. Sexta Edición McGraw-Hill Interamericana, 1997
- 2- Kotten JW, Neijt JP, Zonnenberg BA, Den Otter W. The difference between

- benign and malignant tumours explained with the 4-mutation paradigm for carcinogenesis. *Anticancer Res.* 1993 Jul-Aug;13(4):1179-82.
- 3- Fearon ER. Molecular genetic studies of the adenoma-carcinoma sequence. *Adv Intern Med.* 1994;39:123-47.
- 4- Yokota J, Sugimura T. Multiple steps in carcinogenesis involving alterations of multiple tumor suppressor genes. *FASEB J.* 1993 Jul;7(10):920-5.
- 5- Weinberg RA. How cancer Arises. *Scientific American.* 1996;275:62-6
- 6- Renan MJ: How many mutations are required for Tumorigenesis. Implications for human cancer data. *Mol Carcinog* 1993;7:139-146
- 7- Sarasin A. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003 Nov;544(2-3):99-106.
- 8- Steen HB. The origin of oncogenic mutations: where is the primary damage? *Carcinogenesis.* 2000 Oct;21(10):1773-6.
- 9- Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors in cancer: principles and practice of Oncology. Fifth Edition, edited by Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Lippincott. Publishers Philadelphia 1997, Chapter 29, Section 1.
- 10- Sanz L, Garcia-Marco JA, Casanova B, de La Fuente MT, Garcia-Gila M, Garcia-Pardo A, Silva A. Bcl-2 family gene modulation during spontaneous apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar 12;315(3):562-7.
- 11- Katsumata K, Sumi T, Tomioka H, Aoki T, Koyanagi Y. Induction of apoptosis by p53, bax, bcl-2, and p21 expressed in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2003 Dec;8(6):352-6.
- 12- Pearson PL, Van der Luijt RB. The genetic analysis of cancer. *J Intern Med.* 1998 Jun;243(6):413-7.
- 13- Devereux TR, Risinger JL, Barrett JC. Mutations and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. *IARC Sci Publ.* 1999;146):19-42.
- 14- Murakami Y, Sekiya T. Accumulation of genetic alterations and their significance in each primary human cancer and cell line. *Mutat Res.* 1998 May 25;400(1-2):421-37.
- 15- Sen S. Aneuploidy and cancer. *Curr Opin Oncol.* 2000 Jan;12(1):82-8.
- 16- Tredaniel J, Zalzman G, Douriez E. Genes and enzymes involved in the metabolism of carcinogens. *Bull Cancer.* 1995;82 Suppl 2:77s-84s.
- 17- Grander D. How do mutated oncogenes and tumor suppressor genes cause cancer? *Med Oncol.* 1998 Apr;15(1):20-6.
- 18- Bos JL. Ras oncogene in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-89.
- 19- Croce CM, Erikson J, Tsujimoto Y, Nowell PC. Molecular basis of human B and T cell neoplasia. *Adv Viral Oncol* 1987;7:35-50.
- 20- Lugo T, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247:1079-82.
- 21- Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of c-DNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 1986; 47:19-28.
- 22- Schwab M. Oncogene amplification in solid tumors. *Semin Cancer Biol.* 1999 Aug;9(4):319-25.
- 23- Brison O. Gene amplification and tumor progression BBA 1993; 1155:25-41.
- 24- Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, et al. Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992;14:8.
- 25- Crook T, Wrede D, Tidy JA et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer: association with human papilloma virus negative tumours. *Lancet* 1992; 339:1070-73
- 26- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1993;342:575-77.
- 27- Sherr CJ. Principles of tumour suppression. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):235-46.
- 28- Weichselbaum RR, Beckett M, Diamond A. Some retinoblastomas, osteosarcomas and soft tissue sarcomas may share a common aetiology. *PNAS* 1988;85:2106-09.
- 29- Smith KJ, Johnson KA, B, Bryan TM, et al. The APC gene product in normal and tumor cells. *PNAS* 1993;90:2846-2850.
- 30- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non polyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
- 31- Malkin D, Li PF, Strong LC, Fraumeni JF, et al. Germ like p53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Nature* 1990;250:1233-38.
- 32- Nelkin BD, Baylin SB. *Ret* oncogene responsible for MEN2a. *Current Biology* 1993;3:477-490.
- 33- Miki Y, Swensen J, Shattuck E, et al. Isolation of BRCA-1, the 17q linked breast cancer and ovarian susceptibility gene. *Science* 1994;265:181-86.
- 34- Hastie ND. Wilms tumour gene and function. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3:408-13.
- 35- Richard S, Chauveau D, Beigelman C, Gaudric A, Olschwang S, van Effenterre R, Resche F. La maladie de von Hippel Lindau: aspects actuels. *Le Concours Medical* 1994;116:1537-1542.
- 36- Oren M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death Differ.* 2003 Apr;10(4):431-42.
- 37- Chung YC, Mukhopadhyay T, Kim J, et al. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of upper aerodigestive tract. *Cancer Res.* 1993;53:1676-83.
- 38- Milner J, Medcalf A. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type, drives the wild type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* 1991; 65:765-74.
- 39- Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell* 1992;69:1237-45.
- 40- Crawford L, Tommasino M. Oncogenes and antioncogenes in the development of HPV associated tumours. *Clin Dermatol.* 1997 Mar-Apr;15(2):207-15.
- 41- Rothenberg ME, Jan YN. *Salvador*: the persistence of proliferation. *Cancer Cell.* 2002 Sep;2(3):171-3.
- 42- Wyllie AH, Kerr JFR, Curri AR. Cell death the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251
- 43- Arango Prado MC, et al. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cub Oncol* 1997;13(2):126-134
- 44- Dlamini Z, Mbata Z, Zungu M. Genealogy, expression, and molecular mechanisms in apoptosis. *Pharmacol Ther.* 2004 Jan;101(1):1-15.
- 45- Croker B, Hart A. Cancer and programmed cell death. *Genome Biol.* 2003;4(5):318.
- 46- Schultz DR, Harrington WJ Jr. Apoptosis. programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Jun;32(6):345-69.
- 47- Gastman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck.* 2001 May;23(5):409-25.
- 48- Osborne BA, Schwartz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends in Cell Biol* 1994;4:394-99
- 49- Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 257: 1445,1995
- 50- Cappello F, Bellafiore M, Palma A, Bucchieri F. Defective apoptosis and tumorigenesis: role of p53 mutation and Fas/FasL system dysregulation. *Eur J Histochem.* 2002;46(3):199-208.
- 51- Kho PS, Wang Z, Zhuang L, Li Y, Chew JL, Ng HH, Liu ET, Yu Q. P53-regulated transcriptional program associated with genotoxic stress-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2004 May 14;279(20):21183-92.
- 52- Hollstein M, Sidranski D, Vogelstein B, Harris C. P53 mutations in human cancer. *Science* 1991;253:4953
- 53- Altieri DC. *Survivin* in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Prog Cell Cycle Res.* 2003;5:447-52
- 54- Wyllie AH. *E2F1* selects tumour cells for both life and death. *J Pathol.* 2002 Oct; 198(2):139-41.
- 55- Popescu NC. Comprehensive genetic analysis of cancer cells. *J Cell Mol Med* 2000;4(3):151-163.
- 56- Zhao JJ, Roberts TM, Hahn WC. Functional genetics and experimental models of human cancer. *Trends Mol Med.* 2004 Jul;10(7):344-50.
- 57- Soehnge H, Ouhit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci.* 1997 Nov 1; 2:D538-51.
- 58- Ishikawa T, Zhang SS, Qin X, Takahashi Y, Oda H, Nakatsuru Y, Ide F. DNA repair and cancer: lessons from mutant mouse models. *Cancer Sci.* 2004 Feb; 95(2):112-7.
- 59- Magnaldo T. Xeroderma pigmentosum: from genetics to hopes and realities of cutaneous gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2004 Feb;4(2):169-79.
- 60- Baccarelli A, Calista D, Minghetti P, Marinelli B, Alberti B, Tseng T, Hedayati M, Grossman L, Landi G, Struewing JP, Landi MT. *XPD* gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26; 90(2):497-502.
- 61- Plaschke J, Kruger S, Dietmaier W, Gebert J, Sutter C, Mangold E, Pagenstecher C, Holinski-Feder E, Schulmann K, Moslein G, Ruschoff J, Engel C, Evans G, Schackert HK; German HNPCC Consortium. Eight novel *MSH6* germline mutations in patients with familial and nonfamilial colorectal cancer selected by loss of protein expression in tumor tissue. *Hum Mutat.* 2004 Mar;23(3):285.
- 62- Wang Z. DNA damage-induced mutagenesis: a novel target for cancer prevention. *Mol Interv.* 2001 Dec;1(5):269-81.