



Acta Universitaria

ISSN: 0188-6266

actauniversitaria@ugto.mx

Universidad de Guanajuato

México

Raya Pérez, Juan Carlos

Las Bases Moleculares del Cáncer

Acta Universitaria, vol. 16, núm. 1, enero-abril, 2006, pp. 40-49

Universidad de Guanajuato

Guanajuato, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41616105>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

 redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Las Bases Moleculares del Cáncer

Juan Carlos Raya Pérez*

RESUMEN

El estudio del cáncer a nivel molecular ha permitido el descubrimiento de gran cantidad de genes mutados relacionados con esta enfermedad. Estos genes son supresores de tumores u oncogenes, que tienen con ver la proliferación celular, la metástasis y/o la capacidad de las células para inducir la vascularización del tejido. La búsqueda de terapias ha llevado al descubrimiento de muchas moléculas capaces de inhibir el crecimiento de las células cancerosas, aunque la mejor opción sigue siendo la revisión periódica y la prevención. Al parecer, pese a los avances, los marcadores moleculares fallan en un alto porcentaje al tratar de diagnosticar un cáncer, así como al tratar de dar un pronóstico. Esto podría deberse al hecho de que se esta abordando el problema a nivel de célula.

ABSTRACT

Cancer research has allowed us to discover many genes implied in development of this disease. These genes are suppressors or oncogenes that participate in cellular proliferation, metasis and/or capacity of cell to induce vascularization of the tissue. Also, it has allowed the discovery of molecules able to inhibit the growth of cells cancerous. However, periodic check ups continues to be the best prevention against cancer. At molecular level is difficult to diagnose it, perhaps because is necessary to go to the tissue level. Molecular markers are not yet a reliable method in order to obtain a diagnosis or forecast cancer, maybe because one forgets the tissue level.

Recibido: 2 de Junio de 2005
Aceptado: 6 de Marzo de 2006

INTRODUCCIÓN

Los defectos genéticos hereditarios explican una limitada morbilidad del cáncer. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 explican menos del 20 % de cáncer de mama que incide en las familias. El polimorfismo en H-RAS es uno de los pocos genes cuya importancia en los procesos cancérigenos se ha mantenido vigente. Otro gen, el LMYC, presenta una sustitución en sólo un nucleótido en una región no codificante, lo mismo que H-Ras, lo que reta a los investigadores para explicar satisfactoriamente su relevancia funcional. La familia de proteínas Ras incluye a las proteínas Harvey, Kirsten (A y B) y N-Ras; las proteínas sólo difieren en el carboxilo terminal, que es por donde se anclan a la membrana plasmática. N-Ras tiene un grupo palmitoil, H-Ras dos y K-Ras tiene una región de aminoácidos polibásicos (Ramírez de Molina *et al.*, 2004; Kranenburg *et al.*, 2004). En el estudio del cáncer se han establecido algunas premisas como que las células cancerosas derivan de una sola célula que ha acumulado mutaciones a lo largo del tiempo (Hirschmann-Jax *et al.*, 2004). Se ha concluido también, que las células de los organismos multicelulares están en reposo en ausencia de estímulos. Y que las mutaciones ocurren en genes que controlan la proliferación y/o el ciclo celular. Esto ha llevado a que los investigadores busquen las causas del cáncer “dentro” de la célula y en especial, mutaciones en los llamados oncogenes y supresores de tumores. En cierto modo, los biólogos moleculares se olvidaron que además de la acumulación de células, los neoplasmas tienen la organización del tejido alterado, a tal grado que los patólogos,

con un microscopio de luz, diagnostican una neoplasia con un alto grado de certeza (Soto y Sonnenschein, 2004). En la búsqueda de los factores que intervienen en la aparición y desarrollo del cáncer, se ha tratado de medir la diferencia entre individuos en cuanto a su capacidad para destoxicificar cancerígenos ambientales. Las deficiencias de la glutatión-S-transferasa, los citocromos, las N-acetil-transferasas, mieloperoxidasa y epoxidohidrolasas microsómicas han tratado de ser usadas como medio de diagnóstico para prevenir el cáncer (Bignold, 2004).

Palabras clave:
Cáncer; Oncogenes; Cancerígenos; Tumor; Estroma.

Keywords:
Cancer, Oncogenes; Carcinogen; Tumours; Stroma.

* Instituto Tecnológico Superior de Uruapan. Carretera Uruapan-Carapan 5555 Col. La Basilia.CP 60015. Correo electrónico: jcraya2001@yahoo.com.mx

La capacidad individual para reparar el daño al DNA ha arrojado resultados consistentes entre pacientes con cáncer y aquellos no afectados. Los genes que predisponen a cánceres agresivos (BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, ATM, p53) participan en la respuesta celular cuando hay daño en el DNA. En algunos casos la mejor defensa del organismo, cuando el daño es severo, es la inducción de la muerte celular para eliminar a las células potencialmente peligrosas (Imyanitov *et al.*, 2004).

Los desórdenes relacionados con la edad como la obesidad, la diabetes, arterosclerosis y otras pueden influir sobre la aparición de neoplasias. El abuso de substancias como el alcohol, las drogas, la sal, también parecen influir sobre su incidencia, aunque además existe un componente genético (Bignold, 2004). Debe recordarse que en biología las relaciones son continuas, no discretas. Así, puede haber individuos con predisposición alta, mediana y baja a sufrir cáncer, más que decir que se tiene o no predisposición.

SNP's

En cuanto a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP's) en la secuencia de un fragmento determinado de DNA, se cree que las sustituciones no conservativas pueden ser más importantes que las conservativas en cuanto a alterar el funcionamiento de la proteína, sin mencionar las delecciones, cambio de marco de lectura, codones prematuros de terminación. En cuanto a los SNP's, aunque las más comunes sean las más fáciles de estudiar y acaso las más importantes por ser las que afectan a más personas, los más raros podrían ser los más peligrosos y por esto ser raros. Se calcula que existen unos diez millones de SNP's en el genoma humano, por lo cual localizar aquellos que difieren entre personas sanas y saludables, aquellas con diabetes o sin ella, con cáncer o sin él, es una tarea enorme. Vale la pena mencionar que se está formando un banco para tener a disposición de los investigadores estos SNP's y poder comparar más fácilmente aquellas ya reportadas y presentes o ligadas a alguna enfermedad con las que se vayan detectando (Altshuler y Clark, 2005; Melton, 2003).

LA CONTRIBUCIÓN AMBIENTAL

La epidemiología molecular está intentando esclarecer la contribución que pueden tener para el desarrollo del cáncer factores que a la vez pueden inducir a confusión, como la manera en que son reclutados los sujetos sometidos a estudio, la manera en que éste se

lleva a cabo, la etnia, edad, género, herencia, características antropométricas, historia reproductiva, exposición ambiental, dieta, estilo de vida, ocupación. Una manera de disminuir los costos y el número de individuos sería tratando de enriquecer el grupo experimental; por ejemplo, eligiendo sujetos que padecen cáncer en edad temprana, los que padecen tumores múltiples primarios en relación a los que presentan un solo tumor, los que aún expuestos a bajas dosis de cancerígenos desarrollan tumores (Imyanitov *et al.*, 2004).

Se ha observado que los tumores de individuos con cánceres múltiples primarios presentan inestabilidad genómica inducida por mutágenos, algo menos frecuente en sujetos con un único tumor. Como controles en estos estudios sobre cáncer se proponen sujetos maduros sin tumores que han rebasado la edad probable de desarrollar cáncer (Imyanitov *et al.*, 2004). El estudio de los cánceres hereditarios ha revelado que los defectos en el DNA transmitidos a la descendencia son delecciones específicas. A diferencia de los oncogenes, las delecciones implican una pérdida de función en los llamados supresores de tumores, de los cuales el primero en ser descubierto fue el retinoblastoma. A la fecha se han descubierto más de 100 oncogenes y más de 30 genes supresores de tumores (Soto y Sonnenschein, 2004). Los protooncogenes son genes celulares muy conservados que bajo ciertas condiciones pueden causar crecimiento neoplásico. Algunos pueden "adquirir" esta capacidad al darse, por ejemplo, la inserción de un retrovirus junto a uno de estos protooncogenes, pueden sufrir traslocación a regiones cromosómicas que se regulan de manera diferencial o sufrir mutaciones puntuales (Bishop, 1987).

En esta búsqueda sobre qué ocasiona el cáncer y cómo curarlo se estableció desde los años treinta que algunos cancerígenos químicos son mutágenos. Aunque hay mutágenos que no necesariamente inducen cáncer. Se intentó generalizar respecto a los compuestos y se halló que, por ejemplo, el 3,4 benzopireno es un potente cancerígeno, mientras que el 1,2, benzopireno, tiene un efecto muy débil. De modo similar, el 3'-metil-N,N-dimetil-4-aminoazobenceno es muy potente, pero el 4'-metil-dimetilaminoazobenceno es muy débil. La diferencia entre éstos dos últimos compuestos es la posición de un grupo metilo. No se hallado una relación general entre la estructura y la capacidad cancerígena de los compuestos. En cuanto a los blancos, estos compuestos se pueden unir a la mayoría de las biomoléculas, incluyendo proteínas nucleares y citosólicas (Bignold, 2004). Uno de los hallazgos importantes fue el descubrimiento de que podían romper la doble hebra de DNA; pero en hepatocitos,

no obstante que se verificaba el rompimiento, algunos compuestos inducían tumores y otros no. Esto parece tener que ver con el estado de la célula, la progresión en el ciclo celular. Se supone que la rapidez con que se repare el daño influye el proceso neoplásico. No se ha encontrado tampoco una relación general entre la potencia del cancerígeno y su tendencia a causar un tipo particular de mutación (Bignold, 2004).

En estudios con ratones que fueron expuestos a la contaminación presente en una zona del oeste del lago Ontario, en Canadá, se observó que estos presentaban una mayor tasa de mutaciones que otros que fueron mantenidos en zonas rurales. Y que las mutaciones se transmitían a la descendencia. Si el aire se filtra, disminuyen el número de mutaciones. Y esto sucede no obstante que los tóxicos arrastrados por el aire deben respirarse, pasar por los pulmones, a la sangre, al hígado, probablemente ser metabolizados y dar origen a moléculas capaces de dañar el DNA, especialmente de los testículos, para que así aparezcan las mutaciones en la descendencia (Samet *et al.*, 2004).

Para ser cancerígena la molécula debe alterar la fidelidad en la replicación del DNA sin impedir la replicación misma. Es decir, la replicación del material genético continúa, pero se introducen mutaciones. Las mutaciones en componentes de vías de señalización que se activan en respuesta a mitógenos, pueden producir células que no responden a factores de control externos, dando como resultado la activación constitutiva de vías de sobrevivencia y crecimiento, como en las que participan Wnt y AKT/PKB (Kuznetsov *et al.*, 2004). Los cánceres poco diferenciados suelen ser muy agresivos, en tanto que aquellos con mayor grado de diferenciación lo son menos (Rhodes *et al.*, 2004).

Otra observación, fue que las células de un tumor único tenían variabilidad en cuanto a su capacidad de metástasis. Luego se vio que mostraban variabilidad en todo: crecimiento, capacidad de invasión, producción de pigmentos (melanomas), marcadores de superficie, variantes cromosomales, secreción de hormonas y otros productos y resistencia a las drogas. Las células cancerosas presentan también heterogeneidad para sacar drogas o fármacos de su interior y así evitar ser dañadas por estos (Hirschmann-Jax *et al.*, 2004).

LA RADIACIÓN

La exposición a la radiación es otra causa conocida de cáncer. La exposición al ultravioleta provoca cáncer en la piel. Las radiaciones recibidas para tratar un cáncer pueden provocar atrofia del tejido o cánceres secun-

darios. La radiación provoca muerte celular, altera las vías de señalización de la célula, la respuesta inflamatoria e hipertrofia del tejido remanente. El síndrome de radiación aguda (acute radiation syndrome) ocurre después de la exposición corporal completa a dosis mayores de 1 Gy (Bonner, 2003; Coleman *et al.*, 2004).

Una partícula alfa α es más efectiva para generar especies reactivas de oxígeno que un rayo γ . El Sievert (Sv) multiplica la dosis absorbida en grays (Gy) por la efectividad relativa de la partícula o rayo para ocasionar daño. Así, la radiación natural de fondo es de aproximadamente 0,01 mSv/día. Más de 150 mSv tienen frecuentemente efectos serios e inmediatos en los humanos. Un viaje redondo Nueva York-Londres eleva la dosis a 0,1 mSv y una mastografía a 3 mSv (Bonner, 2003; Coleman *et al.*, 2004).

Una de las primeras respuestas de la célula a la rotura de las cadenas de DNA es la fosforilación de la histona H2AX. A dosis bajas de radiación se observa que las cadenas rotas permanecen sin reparar por varios días, en contraste a las roturas provocadas por dosis altas de radiación que se reparan rápidamente, sin embargo a más largo plazo, en general, los sistemas de reparación funcionan eficientemente, pues se eliminan las células dañadas (Rothkamm y Löbrich, 2003; Bassing *et al.*, 2003).

EL RETINOBLASTOMA

En el caso del retinoblastoma no se sospecha de ningún cancerígeno ambiental. Los individuos afectados lo heredan o se debe a mutaciones espontáneas que se presentan en los tejidos cuyas células se dividen rápidamente (Bignold, 2004). Hay una primer mutación que puede ser germinal o somática. Una segunda mutación es siempre somática y su alta incidencia está determinada por la tasa de mutación espontánea, independientes del ambiente (Knudson *et al.*, 1975).

Los individuos con un gen RB mutado tienen una alta incidencia de osteosarcomas y retinoblastoma. Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias secundarias, particularmente osteosarcoma. La falta de expresión del gen RB en osteosarcomas y sarcomas de tejido blando puede ser la causa común para el desarrollo del tumor (Weichselbaum *et al.*, 1988). El antígeno SV40 de un virus de DNA, interfiere con la actividad de Rb; después, se supo que la proteína pequeña *t* también era necesaria para la transformación. Esta última interfiere con la actividad de la fosfatasa 2A. Además de lo anterior, en ratones se encontró que era

necesaria la inactivación de Rb y p107 para el desarrollo de retinoblastomas. Y no todos los animales con los dos genes mutados lo desarrollaban. La proteína de RB es de localización nuclear y pesa 110 kDa (Soto y Sonnenschein, 2004).

El tejido epitelial es el origen de más del 80 % del cáncer, el melanoma es el cáncer de la piel más peligroso y causa más de 7 000 muertes al año en los EE. UU., Una trayectoria de exposición al sol y al UV, especialmente en los primeros años, promueve el desarrollo del cáncer; la exposición provoca tumores que tienen amplificada la CDK6 (Kannan *et al.*, 2003). La activación de la vía de Ras parece ser un denominador común en melanoma humano. La pérdida del locus INK4a/ARF es encontrada en el 50 % de los melanomas humanos y junto con la activación de B-Raf son las lesiones genéticas más comunes en este tipo de cáncer. Otras mutaciones, como en la β -catenina, predisponen a tumores en folículo piloso, las del gen CYLD a tumores en cabeza y cuello; las del gen que codifica para el colágeno VII da como resultado piel frágil y, en un alto porcentaje, el desarrollo de cáncer muy agresivo (carcinoma de células escamosas) en el que se ha implicado también a p53, p16^{ink4}, mayor actividad de colagenasa y aumento del factor de crecimiento de fibroblastos en la sangre de algunos pacientes (Boumilk *et al.*, 2004; Yuspa y Epstein, 2005). El locus INK4a codifica para dos proteínas distintas que participan en las vías supresoras de tumores; en la del retinoblastoma una y en la de p53. La pérdida de una de estas proteínas, un inhibidor de una cinasa dependiente de ciclina permite la hiperfosforilación de RB y la subsiguiente desrepresión de los genes regulados por el retinoblastoma. La otra es un regulador de MDM2, una ubiquitin ligasa (E3) importante en la degradación de p53 (Kannan *et al.*, 2003). La pérdida de la proteína reguladora puede impedir la estabilización de p53 ante ciertos tipos de estrés. El gen p53 es un factor de transcripción que regula un grupo de genes que pueden "arrestar" (parar) el ciclo celular y llevar a apoptosis, facilitar la reparación del DNA o alterar otros procesos celulares (Chipuk *et al.*, 2004).

LA APOPTOSIS

La proteína p53 promueve la expresión de ciertos genes involucrados en la apoptosis, incluyendo receptores de muerte y miembros proapoptóticos de la familia BCL-2; p53 se activa, cuando hay DNA dañado, a través de vías de señalización que incluyen oncogenes. Una vez activados, p53 induce la liberación mitocondrial de citocromo C, lo cual lleva a la activación de caspasas, aunque p53 puede inducir directamente la

apoptosis cuando se acumula en el citosol al activar a Bax análogamente a como lo hace BH3, un subgrupo de las proteínas BCL-2 (Chipuk *et al.*, 2004). Las caspasas son cistein-proteasas con especificidad por residuos de ácido aspártico. Las caspasas activas rompen una gran variedad de proteínas, desensamblando importantes componentes celulares y participando en la apoptosis. Esta es una forma morfológica y bioquímicamente distintiva de muerte celular llevada a cabo por un programa suicida de la célula (Baptiste y Prives, 2004).

La caspasa-3 es activada por dos eventos secuenciales de proteólisis que rompen al precursor en un residuo de ácido aspártico para generar un heterodímero activo de 20 kDa y 12 kDa. La vía puede ser autocatalítica o proceder por la cascada de activación de las caspasas. La caspasa-9 inicia la cascada al romper la pro-caspasa-3. La pro-caspasa-9 es convertida a su forma activa después de interactuar con Apaf-1. Esta interacción no ocurre si no hay citocromo C y ATP/dATP. En presencia de estos nucleótidos el citocromo C se une a Apaf-1 e induce un cambio conformacional en ésta para que pueda reclutar a la procaspasa-9 (Li *et al.*, 2004).

Aún después de que el citocromo C es liberado, las células usan a x IAP como un segundo regulador para apagar la activación indeseada de la caspasa-9, x IAP es una proteína antiapoptótica que se une e inhibe a la caspasa-9 después de que ésta se activó por auto catálisis. La inhibición de la caspasa puede ser impedida por la liberación, desde la mitocondria, de las proteínas smac/diablo y omi/HtrA2, con lo que se desencadena la muerte celular (Li *et al.*, 2004).

La vía intrínseca de apoptosis, disparada por eventos tales como daño al DNA, controla la activación de las caspasas a través de la familia de genes BCL-2. El sensor de daño induce la transcripción de proteínas con dominios que tienen homología a BCL-2 (vg, puma, noxa, bim, Bmf); éstas activan a proteínas relacionadas a BCL-2 (Bax, Bak) que así superan la señal antiapoptótica dada por otros miembros de la familia (BCL-2, BCL-xL). Estas proteínas disparan la liberación mitocondrial de factores que promueven la activación de caspasas. El citocromo C con Apaf 1 activa a la caspasa-9; ésta a su vez activa a las caspasas 3, 6, 7, causando muerte celular. Las proteínas mitocondriales smac/Diablo y omi/HtrA2 impiden que se inactiven a la caspasa (Li *et al.*, 2004).

Las señales extracelulares que inducen apoptosis son el factor de necrosis de temor (TNF) y otros relacionados, como fasL y Apo 2L (TRAIL); éstos dan la señal

a través de fas y DR4 o DR5, respectivamente. Los receptores de muerte se unen al adaptador FADD, que recluta y activa las caspasas 8 y 10; estas caspasas causan muerte celular siguiendo la misma vía que las caspasas de la vía intrínseca. (Li *et al.*, 2004).

Para convertirse en malignas, las células deben evadir esta cascada apoptótica. Estas células que evaden la apoptosis se vuelven resistentes incluso a la radiación; por ello la búsqueda de moléculas que restauren la vía apoptótica es tan intensa. El α -(triclorometil)-4 piridinoetanol promueve la formación del apoptosoma. Las proteínas PHAP promueven la activación de la caspasa-9 y son de los posibles agentes terapéuticos futuros (Li *et al.*, 2004).

Por ejemplo, los melanomas avanzados no tienen activa la vía de muerte celular. Esto se debe al silenciamiento del gen FAS, a tráfico aberrante o a la muy baja expresión del factor activante 1 de proteasa apoptótica (Bhounik *et al.*, 2004). La interferencia con la función del factor activador de la transcripción 2 (ATF2) sensibiliza a estas células a tratamientos físicos y químicos. De hecho, se ha observado que cuando el ATF2 se localiza en citoplasma, y no en núcleo, el pronóstico de los pacientes mejora. Este factor es fosforilado por la MAPK/extracelular y está involucrado en la respuesta de la célula a estrés; el ATF2 se une al elemento de respuesta ATF/cAMP como heterodímero con c-Jun y activan un grupo de genes que incluyen al factor de necrosis de tumor α , al factor de crecimiento transformante β , IL-6, IFN γ , IFN β , ciclina A y selectina E (Bhounik *et al.*, 2004).

La proteína p53 funciona como un integrador de señales y actúa como un nodo central en la red que interviene para minimizar mutaciones y otros errores que pueden desembocar en cáncer. Los tumores producidos por SV40 se deben a que el virus inactiva a p53. Los virus de RNA de latencia larga se integran enseguida de o cerca de un gen celular que debido a esto, es sobreexpresado y entonces provoca el tumor. Los virus de DNA llevan sus propios genes esenciales para iniciar la transformación y el mantenimiento de las células tumorosas. Estas proteínas son reconocidas como extrañas por el animal y desarrolla anticuerpos contra ellas (Soto y Sonnenschein, 2004).

Los cánceres de colon en humanos llevan mutaciones puntuales en una copia de p53 en tanto que el otro alelo se ha perdido. El 55 % de los cánceres en humanos, presentan mutaciones en p53 y se han identificado ya consanguíneos que llevan el p53 mutado y desarrollan cáncer (Chipuk *et al.*, 2004).

El daño al DNA, la hipoxia, choque térmico, daño al huso mitótico, tamaño del pool de nucleótidos trifosfato, el señalamiento por óxido nítrico o la activación de un oncogene son señales que llegan a p53 y ocasionan una respuesta (Chipuk *et al.*, 2004; Baptiste y Prives, 2004). Cuando MDM2 está muy activo suprime la actividad de p53. Una droga llamada nutlins inhibe la unión de MDM2 a p53 y sólo trabaja o tiene efecto (suprime tumores) cuando las células tienen a p53 activo. Muchos sarcomas presentan altos niveles de MDM2, lo mismo que algunos cánceres de pulmón, lo que los convierte en blancos potenciales de esta droga (Marx, 2004). Otro de los genes mutados en cánceres humanos es el supresor de tumores PTEN, una fosfatasa que regula la señalización a través de la cinasa PI3/Akt, mutado principalmente en glioblastomas, próstata y tumores del endometrio. El substrato fisiológico de PTEN es el fosfatidil-inositol-3, 4, 5, trifosfato y en menor extensión el fosfatidil-inositol 3, 4, difosfato. La fosfatidil-inositol-3-kinase (PI3K) tiene papeles importantes durante el desarrollo celular y controlan el tamaño de la célula, el crecimiento y la sobrevivencia. La pérdida de PTEN ocasiona un incremento en el fosfatidil-inositol 3, 4, 5 trifosfato, estimulándose el crecimiento y la sobrevivencia celular. PTEN también interviene en regular la migración celular. Una mutación que se presenta de manera natural hace que PTEN pierda su actividad de fosfatasa de lípidos pero no la de protein fosfatasa. La de lípido fosfatasa no parece requerirse para inhibir la migración celular, pero si se requiere la actividad de protein-fosfatasa (Raftopoulou *et al.*, 2004; Neshat *et al.*, 2001).

RAS

Otro gen frecuentemente mutado en los cánceres es Ras. Las mutaciones en una forma ras, K-Ras2 son frecuentes en carcinomas de colon, pulmón y páncreas, las mutaciones en N-Ras son halladas en melanomas y cánceres hematológicos, mientras que las mutaciones en H-Ras son poco comunes en tumores humanos (Kranenburg *et al.*, 2004).

Ras participa en las vías de transducción de señales de receptores tirosin-cinasa y receptores acoplados a proteínas G. La activación de Ras ocurre a través del intercambio del GDP que tiene unido por GTP. Ras interviene en la proliferación, diferenciación sobrevivencia y capacidad de invasión de la célula. Las mutaciones de Ras, encontradas en tumores, impiden que hidrolice el GTP por lo que la vía se activa de un modo constitutivo. La prenilación es requerida para la asociación de Ras con la membrana plasmática.

Se han investigado posibles inhibidores (estatinas) de esta reacción como agentes anti-tumor. Algunos han mostrado resultados promisorios *in vitro*, en ratón e incluso en ensayos clínicos (Kranenburg *et al.*, 2004).

Además de la participación que tiene Ras en los procesos señalados es importante su papel para estimular la formación y crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), que suplan de oxígeno y nutrientes al tumor. Los cánceres hematológicos que crecen en médula ósea también requieren de la angiogénesis. El factor de crecimiento endotelial-vascular es un estimulador potente de la angiogénesis y ha sido blanco de la terapia anticancerígena. Los tumores con Ras mutado frecuentemente expresan altos niveles de este. El factor de transcripción que regula la expresión de VEGF es el factor 1, inducible por hipoxia, (HIF-1). Este factor normalmente está unido al supresor de tumores VHL. La hipoxia provoca que HIF-1 se libere desde VHL y se expresen los genes que incluyen el de VEGF. Ras controla la expresión de VEGF a través de las vías clásicas Ras → Raf → MEK → ERK y Ras → PI3K → PDK → PKB. Además el mRNA de VEGF es de 3 a 5 veces más estable en células humanas tumorales llevando a H-Ras y N-Ras activos. La tumorogénesis está asociada no sólo a cambios en la expresión genética, sino también a una mayor traducción de los mRNAs. La estimulación en la síntesis de VEGF parece ser esencial para el crecimiento del tumor y la angiogénesis estimuladas por Ras. Una mayor síntesis de VEGF no es suficiente para mantener o iniciar el crecimiento de un tumor sin Ras activo. Interesantemente, la hipoxia activa a Ras; los tumores no sólo tienen al interior una baja presión de oxígeno, también tienen un pH bajo (acidosis). Y la acidosis induce a la activación de Ras para promover la producción de VEGF (Kuznetsov *et al.*, 2004; Kranenburg *et al.*, 2004).

Los tumores con Ras activado también muestran una disminución en TSP1 y TSP2 (tromboespresa 1 y 2). Éstas son proteínas de la matriz extracelular que son reguladores negativos de la angiogénesis. Una de las vías prendidas por el Ras oncogénico (Ras → Rac → MEKK1 → JNKK → JNK) lleva a la fosforilación del factor de transcripción C-Jun por la cinasa Jun (JNK) (Varfolomeev y Ashkenazi, 2004).

Parece que la activación de C-jun, mediada por Ras, contribuye a la represión del gen TSP-1. La activación de TSP-1 promueve la iniciación y el crecimiento del tumor en adenoma intestinal (Varfolomeev y Ashkenazi, 2004).

La inflamación crónica se ha asociado con el desarrollo de varios tipos comunes de cánceres. La aspi-

rina, un anti-inflamatorio puede inhibir el desarrollo de algunos tipos de cánceres y aun revertirlos. Esto se debe a que inhibe a la ciclooxygenasa (cox 1 y cox2) que convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H₂, que a su vez se convierte en mediadores de la respuesta inflamatoria. Cox1 controla la síntesis de prostaglandinas bajo condiciones fisiológicas como para controlar el flujo de sangre renal y el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica. Cox2 es inducible por factores de crecimiento y es expresada conspicuamente en muchos tumores sólidos y hematológicos. La actividad de Cox es esencial para la producción de factores pro angiogénicos y la estimulación de la angiogénesis *in vivo* (Clevers, 2004).

LA MATRIZ EXTRACELULAR

Las mutaciones en Ras pueden ser detectadas en tejidos pre-malignos. La sobreexpresión de Cox2 también puede ser detectada en hiperplasias premalignas de colon y pulmón. Ras estimula la expresión de varias proteasas que degradan la matriz extracelular como las metaloproteasas MMP-2 y MMP-9 y la urocinasa activadora de plasminógeno. Ésta convierte el plasminógeno a su forma activa, plasmina. La plasmina es una serin-proteasa que degrada fibrina en los coágulos, pero también la matriz extracelular. Además de activar a la plasmina, la urocinasa activa vías de señalización, estimulando la migración y la proliferación celular. Cuando las células pierden el contacto con la matriz mueren en un proceso conocido como anoikis (del griego: sin casa), pero las células cancerosas son capaces de sobrevivir a esto. Lo anterior parece deberse a la expresión de la proteína TrKB, que une al ligando BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro) promoviendo la diferenciación, la proliferación y la supervivencia celular de células gliales y retinales en el tejido nervioso. Al parecer, TrKB dispara la activación de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K), que estimula a la AKT/PKB, provocando el bloqueo de las caspasas (Liotta y Kohn, 2004). Algunos de los componentes de la matriz extracelular involucrados en la protección contra tumores se han aislado y entre ellos están la endostatina, un péptido de 20 kDa derivado del colágeno XVIII y la tunstatina, un antiangiogénico y pro-apoptótico de 28 kDa derivado del colágeno IV. La sobreexpresión de la metalo-proteína-3, una enzima que degrada matriz extracelular, es suficiente para inducir tumores de mama. Si se expone estroma a cancerígenos y luego se mezcla con células epiteliales normales se provoca la aparición de neoplasmas. Si se hace lo inverso, no. Esto sugiere que el estroma es el que está siendo dañado por los cancerígenos (Soto y Sonnenschein, 2004).

ALGUNAS ESTRATEGIAS CONTRA EL CÁNCER

Los microarreglos han sido ya lanzados como herramientas para diagnosticar cáncer y prever su malignidad, por ejemplo, capacidad de metástasis. Un estuche que se basa en la actividad genética del tumor para determinar su capacidad de metástasis está ya en el mercado (Oncotype DX). Otro estuche similar (Agendia) permite monitorear 250 genes que presumiblemente influyen sobre la progresión del cáncer y en especial 16 de ellos son usados para indicar metástasis. En otro estudio se revisaron 25 000 genes de un grupo de 117 mujeres alemanas cuyo cáncer no se había diseminado a los nodos y se identificaron 70 genes como indicadores de un pronóstico bueno o malo. Con todo, hay controversia al respecto y parecen no funcionar todo lo bien que se quisiera (Gayber, 2004). Las estrategias modernas para combatir el cáncer incluyen moléculas pequeñas para inhibir las señales oncogénicas, anticuerpos dirigidos contra la superficie de las células cancerosas o contra las moléculas que usan para comunicarse y vacunas moleculares. El imatinib (nombre comercial gleevec) está ya en uso clínico; se sabe que inhibe tirosin-cinasas y su aplicación a un tipo de sarcoma gastrointestinal da resultados espectaculares. Con el análisis del genoma y el proteoma se han encontrado un gran número de genes que se expresan sólo en testículo y gametos; estos los convierte en blancos para casos de cáncer en testículo. El anticuerpo monoclonal Herceptina está dirigido contra un receptor parecido al del factor de crecimiento epidermal, que es sobreexpresado en 20 % - 30 % de los cánceres de mama. Otro anticuerpo, Avastin, un agente anti-angiogénesis, está aprobado contra cáncer de colon metástatico.

Zevalin es un derivado de Rituxan ligado a un radioisótopo 90Y, sometiendo así a radiación al tumor. Mylotarg está dirigido contra CD33 y está acoplado a la toxina calicheamicin, que inicia la apoptosis. También se han "fabricado" virus que se replican sólo en células cuyo gen p53 no funciona. (Strausberg *et al.*, 2004). Otra aproximación es la inserción de genes suicidas en las células que se dividen rápidamente. A este respecto la toxina de la difteria es un buen prospecto; inhibe la síntesis de proteína, provocando muerte celular, lo que permitiría usarla contra tumores agresivos (como melanoma) y otros que se dividen lentamente (tumor de próstata). Para usar esta estrategia, la expresión de los genes codificando para las toxinas se regulan fuertemente a través del uso de recombinasas sitio-dirigidas (Anderson *et al.*, 2004).

Se registran 160 000 defunciones de estadounidenses cada año debido al cáncer de pulmón. Una

droga llamada Gefitinib inhibe el desarrollo del cáncer en el 10 % de los pacientes norteamericanos, pero en un porcentaje más elevado de pacientes japoneses. Revisando este hecho se encontró que los pacientes que responden a la droga llevan mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidermal. De 58 tumores de japoneses revisados, 15 tenían el receptor mutado pero sólo 1 de 61 estadounidenses, lo que explica la diferencia en eficacia de la droga entre poblaciones (Minna *et al.*, 2004).

El producto de los genes Id previenen la unión de los factores de transcripción bHLH a los elementos reguladores específicos sobre el DNA y su expresión constitutiva inhibe la diferenciación de varios tejidos. Id regula diferentes aspectos del cáncer de mama, como la expresión de genes que controlan la progresión del ciclo celular, la invasión y también de genes que codifican proteínas involucradas en la interacción célula-célula. Estos y otros estudios sugieren que Id-1 puede servir como un marcador de la progresión, invasión y metástasis del cáncer de mama. También se ha observado que su expresión indica un mal pronóstico para la progresión del cáncer cervical en sus primeros estadios; una mayor expresión en tumores de ovarios se asocia con una pobre diferenciación y un comportamiento más agresivo (Fong *et al.*, 2003). La proteína Id también regula positivamente la expresión de una metaloproteína MT1_MMP, que ha sido reportada como muy importante en la remodelación de la matriz extracelular relacionada con una mayor capacidad de invasión (Fong *et al.*, 2003).

El TGF- β (factor de crecimiento transformante β) es un polipéptido (citocina) involucrado en procesos de diferenciación, desarrollo, cierre de heridas, angiogénesis y puede suprimir o promover la formación de tumores dependiendo del contexto. Los receptores RI y RII (T β RI y T β RII) son los que responden a TGF- β 1 en células de mamíferos. Es el inhibidor más potente de la proliferación de células mieloides, mesenquimales, epiteliales, linfoides, endoteliales y de varios tipos de células malignas. Pero puede promover la proliferación de fibroblastos normales, de células no epiteliales y algunos tipos de células del mesenquima. Además, estimula fuertemente la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. La pérdida de T β RII en fibroblastos del estroma lleva rápidamente a la formación de carcinomas epiteliales (Peralta Zaragoza *et al.*, 2001).

En cáncer de colon y glioblastoma se ha observado que no hay respuesta a la inhibición de la proliferación celular por parte de TGF-B1, produciendo las células gran cantidad de esta citosina, lo que les confiere ventajas, pues concomitantemente se induce

la angiogénesis y se provoca un estado de inmunosupresión, incluyendo la respuesta antitumoral de las células del sistema inmune llamadas "asesinas naturales" (Peralta Zaragoza *et al.*, 2001). La expresión de los genes Id es también requerida para la angiogénesis y la neovascularización, aunque no es expresado en la mayor parte de los tejidos maduros, lo que los convierte en un blanco para combatir los tumores. En respuesta a citocinas la cinasa p38, de la familia de las MAPKs, es capaz de fosforilar a PCG-1 α , permitiendo la transcripción de genes que llevan a la biogénesis mitocondrial, lo que le permitiría a las células cancerosas suplir sus demandas extra de energía (Kuznetsov *et al.*, 2004).

DEMANDA ENERGÉTICA DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

La AMPK (protein cinasa activada por AMP) es el regulador primario de la célula cuando ésta detecta niveles bajos de ATP. Se estimula por daño oxidativo, choque osmótico e hipoglucemia; así como por otros estímulos como la leptina y adiponectina. La fosforilación de AMPK por LKB1 estimula a la célula para revertir su estado de baja energía inhibiendo las vías anabólicas y estimulando el catabolismo (Shaw *et al.*, 2004).

Las cinasas LKB1/AMPK protegen a la célula de la apoptosis en respuesta a agentes que incrementan la relación AMP/ATP. La protección consistiría en ofrecer a la célula oportunidad para revertir la relación aberrante de AMP/ATP. Si no la puede revertir, la célula sufriría apoptosis. Cuando esta vía no trabaja, como en células deficientes en LKB1, la muerte celular se induce rápidamente. LKB1 parece ser un regulador negativo de mTOR, lo que podría explicar el papel de LKB1 como supresor de tumores.

La protein cinasa mTor, con una Km muy alta para el Mg-ATP (1 mM), funciona en el mecanismo que tiene la célula para vigilar los niveles de nutrientes y regula la respuesta de esta a condiciones de inanición. Los blancos de mTOR son la cinasa S6, que tiene un papel fundamental en la biogénesis de ribosomas, y la 4E-BP1, que es muy importante en la traducción del mRNA dependiente del capuchón ("cap"). Además, mTOR participa en la regulación de la proliferación y el ciclo celular. La señalización dependiente de PI3K (fosfatidilinositol-3-cinasa) resulta en la fosforilación y activación de S6K y la fosforilación e inactivación de 4E-BP1, esto cuando la vía de mTOR está completamente funcional, como cuando la célula tiene suficiente energía (ATP) y nutrientes (Neshat *et al.*, 2001). Flujo abajo de la fosfoinositido-3-cinasa (PI3K) y Akt/PKB (protein cinasa B) se halla el complejo de

tuberina-hamartina; y flujo abajo de estas se encuentra la S6K. Otro de los blancos de Akt es la proteína proapoptótica Bad, la cual después de ser fosforilada es secuestrada en el citosol, previniendo su interacción con Bcl-XL. Akt también podría inhibir de manera directa la apoptosis interactuando con la caspasa 9. Además, se ha demostrado que Akt fosforila *in vivo* a la tuberina. Esta proteína de 200 kDa es codificada por el gen TSC1. El gen TSC2 codifica para la hamartina de 130 kDa; estos genes se encuentran mutados en el complejo de tuberosis esclerosa, un desorden genético autosómico dominante que provoca la formación de tumores benignos en riñón, cerebro, corazón, ojos y piel (Teet *et al.*, 2002).

La PI3K y Akt fosforilan a la hamartina inactivándola, e impiden que inhiba a mTOR. La AMPK, por el contrario, une y fosforila a TSC2 reforzando su papel. Con esto, mTOR estimula el crecimiento celular y la progresión de las células a través de la fase G₁/S. Cuando no se regula a mTOR se daría un mayor crecimiento de los tejidos de los pacientes con complejo de tuberosis esclerosa (Tee *et al.*, 2002; Kuznetsov *et al.*, 2004).

CÁNCER DE COLON Y CÉLULAS MADRE

El cáncer esporádico colorectal, histológicamente, sigue una secuencia diferente al cáncer colorectal asociado a colitis ulcerativa, pero los estudios moleculares indican que el proceso de transformación es similar en ambos. En una de sus formas hay una delección que provoca la síntesis de una proteína truncada, codificada por el gen APC. La región central de APC se une a β -catenina, una proteína relacionada con las interacciones célula-célula y con la vía de señalización wnt (Clevers, 2004). Cuando los receptores wnt no están activados la proteína supresora de tumores de poliposis adenomatosa (APC) y la axina unen a la β -catenina, que es fosforilada por CKI y GSK3, seguida reclutada por una E3 ligasa y enviada a degradación en el proteosoma. Cuando los receptores se activan, por la unión del ligando, se inhibe la actividad de las cinasas, la β -catenina se acumula y viaja al núcleo, donde se une a proteínas que se unen a su vez al DNA. La unión con la β -catenina permite la activación de genes que en su ausencia están reprimidos. Aunque 15 % de los cánceres presentan la proteína APC completa, lo que indica que deben presentarse otros eventos para propiciar el cáncer. En algunos cánceres la proteína mutada es axin2, de las que unen a la β -catenina. Casi invariablemente inicia con mutaciones que activan la cascada wnt en células madre (stem cell) del intestino, de las que permiten la regeneración

del epitelio intestinal (Reya y Clevers, 2005). El orden en el cual las mutaciones de los genes APC, p53, SMAD4, o K-Ras se presentan puede diferir pero su frecuencia es comparable. Se ha encontrado que la pérdida de la barrera epitelial, en la colitis ulcerativa, lleva al contacto directo entre la microflora intestinal y el sistema inmune. Esto provoca la liberación de mediadores de la inflamación, como COX-2, lo que puede crear un ambiente propicio para la sobrevivencia de las células transformadas, a través de la activación de la vía NF- κ B, que se ha encontrado que está activada en muchas líneas celulares de tumores sólidos. Lo que se ha encontrado es que esta vía provee señales antia apoptóticas a las células epiteliales, al parecer a través de la supresión de la vía apoptótica mitocondrial (Clevers, 2004).

Son tantos los genes y vías participantes que se ha dicho que en buena medida, debido a esto, el problema ha escapado a nuestra comprensión. Sin embargo, de acuerdo con Soto y Sonnenschein (2004) la complejidad de los organismos multicelulares requiere el uso de controles negativos sobre las células para impedir la proliferación descontrolada de estas. Cuando se pierden o fallan estos controles, las células reasumen su estado “primario” y proliferan. De acuerdo con ellos, datos recientes indican que los factores de crecimiento son más bien factores de sobrevivencia, o como en el caso de las hormonas, actúan indirectamente al neutralizar inhibidores específicos, más que inducir a las células (G_0/G_1) a reasumir el ciclo celular. Son tantos los genes a los que se les ha implicado en el inicio, desarrollo y mantenimiento del cáncer que resulta difícil tener una visión clara y amplia del problema. Quizás sea tiempo de buscar en otros niveles de organización, además del celular, las causas y posibles tratamientos para esta enfermedad.

REFERENCIAS

Altshuler, D., A.G. Clark (2005). Harvesting medical information from the human family tree. *Science* 307:1052-1053.

Anderson, D.G., W. Peng, Akinc A., N. Hossain, A. Kohn, R. Padera, R. Langer, J.A. Sawicki (2004). A polymer library approach to suicide gene therapy for cancer. *Proceedings Natural Academy Science* 101:16028-16033.

Baptiste, N., C. Prives (2004). p53 in the cytoplasm: a question of overkill? *Cell* 116:487-489.

Bassing, C.H., H. Suh, D.O. Ferguson, K.F. Chua, J. Manis, M. Eckersdoff, M. Gleason, R. Bronson, C. Lee, F.W. Alt (2003). Histone H2AX: a dosage-dependent suppressor of oncogenic translocations and tumors. *Cell* 114:359-370.

Bhoulmik, A., N. Jones, Z. Ronai (2004). Transcriptional switch by activating transcription factor 2-derived peptide sensitizes melanoma cells to apoptosis and inhibits their tumorigenicity. *Proceedings Natural Academy Science* 101:4222-4227.

Bignold, L.P. (2004). Carcinogen-induced impairment of enzymes for replicative fidelity of DNA and the initiation on tumours. *Carcinogenesis* 25:299-307.

Bonner, W.M. (2003). Low-dose radiation: thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proceedings Natural Academy Science* 100:4973-4975.

Chipuk, J.E., T. Kuwana, L. Bouchier-Hayes, N.M. Droin, D.D. Newmeyer, M. Schuler, D.R. Green (2004). Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 303:1010-1014.

Clevers, H. (2004). At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 118:671-674.

Coleman, C.N., H.B. Stone, J.E. Moulder, T.C. Pellmar (2004) Modulation of radiation injury. *Science* 304:693-694.

Fong, S., Y. Itahana, T. Sumida, J. Singh, J.P. Coppe, Y. Liu, P.C. Richards, J.L. Bennington, N.M. Lee, R.J. Debs, P.Y. Desprez (2003). Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis. *Proceedings Natural Academy Science* 100:13543-13548.

Hirschman-Jax, C., A.E. Foster, G.G. Wulf, J.G. Nuchtern, T.W. Jax, U. Gobel, M.A. Goodell, M.K. Brenner (2004). A distinct “side population” of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proceedings Natural Academy Science* 101:14228-14233.

Imyanitov, E.N., A. V. Togo, K.P. Hanson (2004). Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Letters* 204:3-14.

Gayber, K. (2004). Gene expression tests foretell breast cancer's future. *Science* 303:1754-1755.

Kannan, K., N.E. Sharpless, J. Xiu, R. C. O'Hagan, M. Bosenberg, L. Chin (2003). Components of the Rb pathway are critical targets of UV mutagenesis in a murine melanoma model. *Proceedings Natural Academy Science* 100:1221-1225.

Knudson, A.G., H.W. Hethcote, B. W. Brown (1975). Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proceedings National Academy Science* 72:5116-5120.

Kranenburg, O., M.F.B.G. Gebbink, E.E. Voest (2004). Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochem. Biophys Acta* 1654:23-37.

Kuznetsov, A.V., M. Janakiraman, R. Margreiter, J. Troppmair (2004). Regulating cell survival by controlling cellular energy production: novel functions for ancient signaling pathways? *FEBS Letters* 577:1-4.

Liotta, L.A., E. Kohn (2004). Cancer and the homeless cell. *Nature* 430:973-974.

Li Pen, D. Nijhawan, X. Wang (2004). Mitochondrial activation of apoptosis. *Cell* 116:57-59.

Marx, J. (2004). Drug candidate bolsters cell's tumor defenses. *Science* 303:23-24.

Melton, Lisa (2003). On the trail of SNPs. *Nature* 422:917-923

Minna, J.D., A.F. Gazdar, S.R. Sprang, J. Herz (2004). A bull's eye for targeted lung cancer therapy. *Science* 304:1458-1461.

Neshat, M.S., I.K. Mellinghoff, C. Tran, B. Stiles, G. Thomas, R. Petersen, P. Frost, J.J. Gibbons, H. Wu, C. L. Sawyers (2001). Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. *Proceedings Natural Academy Science* 98:10314-10319.

Peralta Zaragoza, O., Lagunas Martínez, A., Madrid Marina, V. (2007). Factor de crecimiento beta-1:estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Pública de México* 43:340-351.

Raftopoulou, M., J. Etienne-Manneville, A. Self, S. Nicholls, A Hall (2004). Regulation of cell migration by the C2 domain of the tumor suppressor PTEN. *Science* 303:1179-1181.

Ramirez de Molina, A., A. Rodríguez González, J.C. Local (2004). From Ras signalling to ChoK inhibitors: a further advance in anticancer drug design. *Cancer Letters* 206:137-148.

Reya, T., Clevers H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 434:843-850.

Rhodes, D.R., J. Yu, K. Shanker, N. Deshpande, R. Varambally, D. Ghosh, T. Barrette, A. Pandey, A.M. Chinnaiyan (2004). Large-scale meta-analysis of cancer microarray data identifies common transcriptional profiles of neoplastic transformation and progression. *Proceedings Natural Academy Science* 101:9309-9314.

Rothkamm, K., M. Löbrich (2003). Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proceedings Natural Academy Science* 100:5057-5062.

Samet, J.M., D.M. DeMarini, H.V. Malling (2004). Do airborne induce heritable mutations? *Science* 304:971-972.

Shaw, R.J., M. Kosmatka, N. Bardeesy, R.L. Hurley, L.A Witters, R. A DePinho, L.C. Cantley (2004). The tumor supresor LKB1 kinase directly activates AMP-activates kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proceedings Natural Academy Science* 101:3329-3335.

Soto, A.M., C. Sonnenschein (2004). The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *BioEssays* 26:1097-1107.

Strausberg, R.L., A. J.G. Simpson, L.I. J. Old, G.J. Riggins (2004). Oncogenomics and the development of new cancer therapies. *Nature* 429:469-473.

Tee, A.R., D.C. Fingar, B. D. Manning, D.J. Kwiatkowski, L.C. Cantley, J. Blenis (2002) Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proceedings Natural Academy Science* 99:13571-13576.

Varfolomeev, E.E. y A. Ashkenazi (2004). Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie? *Cell* 116:491-497.

Yuspa, S.H., E.H. Epstein jr. (2005). An anchor for tumour cell invasion. *Science* 307:1727-1728.