



Bases moleculares del cáncer: Oncología molecular

Hermes J. Garbán¹.

¹Inmunólogo Molecular hgarban@ucla.edu

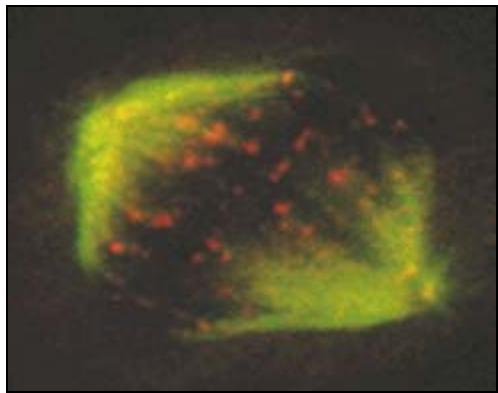
Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Una de las áreas médicas que mas se ha beneficiado de la biología molecular es el área oncológica. Hoy día se puede decir que se conocen con bastante detalle las bases moleculares que determinan las transformaciones malignas que conducen al desarrollo del cáncer. Son muchos los elementos que participan y se relacionan entre si para poder generar estos cambios, de ahí que el cáncer se conozca como una enfermedad de origen multifactorial. En general, los tumores son el resultado del desajuste de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, la localización y la mortalidad de las células. Esta pérdida en los mecanismos normales de control se sucede a nivel genético cuando hay cambios o mutaciones en tres amplias categorías de genes: a) proto-oncogenes; b) Genes supresores de tumores y Genes reparadores del ADN. Toda célula posee en sí los elementos que determinan su propia destrucción. La muerte celular programada o Apoptosis (palabra de origen Griego que significa la caída de las hojas de un árbol) es el mecanismo mediante el cual las células cometen suicidio. Si este mecanismo normal de muerte celular cambia o se hace defectuoso, la célula se hace resistente a los procesos que controlan la muerte natural y olvidan como morir. Conocer las bases moleculares de este grupo de enfermedades tan complejas, optimiza el diagnóstico a tiempo y su tratamiento. El futuro ofrece mucha esperanza al desarrollarse terapias orientadas a intervenir y corregir los defectos genéticos que están involucrados en el desarrollo del cáncer, desde la prevención e intervención farmacológica hasta la terapia genética.

INTRODUCCION



El origen del cáncer ha sido motivo de extenso estudio en las últimas dos décadas. Con el uso de las herramientas provenientes de la biología molecular, se ha podido dilucidar las bases moleculares del cáncer y determinar los elementos potenciales o de riesgo a nivel molecular que determinan los cambios que hacen que una célula normal se transforme o "malignice". El término "cáncer" es referido a por lo menos una centena de enfermedades que pueden originarse de cada tejido en el organismo humano. En tal sentido cada tipo de cáncer tiene características muy

particulares que los distinguen entre si. Sin embargo, muchas de las bases moleculares responsables de estos distintos tipos de cáncer son compartidas entre ellos y pueden ser usadas en favor del paciente en la obtención de una mejor respuesta a las terapias convencionales e incluso en la prevención de los mismos.

Los tumores son el resultado de la subversión de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, la localización y la mortalidad de las células. La pérdida de los mecanismos normales de control se producen al generarse mutaciones en tres amplias categorías de genes:

- **Proto-oncogenes** cuyos productos en general son componentes de la cascada de señales que regulan la proliferación celular y sus mutaciones determinan potenciales Oncogenes.
- **Genes supresores de tumores (Anti-oncogenes)** los cuales, en general exhiben un carácter recesivo y la pérdida de su función resulta en la incapacidad de regular la progresión del ciclo ,adhesión y muerte celular.
- **Enzimas reparadoras del ADN** cuya mutación determina un alto grado de inestabilidad genética.

Mutaciones en estos genes también se correlacionan con cambios en la expresión de proteínas de superficie, secreción de ciertas proteínas y movilidad celular que contribuyen al desarrollo y crecimiento ectópico de células tumorales determinando un patrón de metástasis (Figura 1).

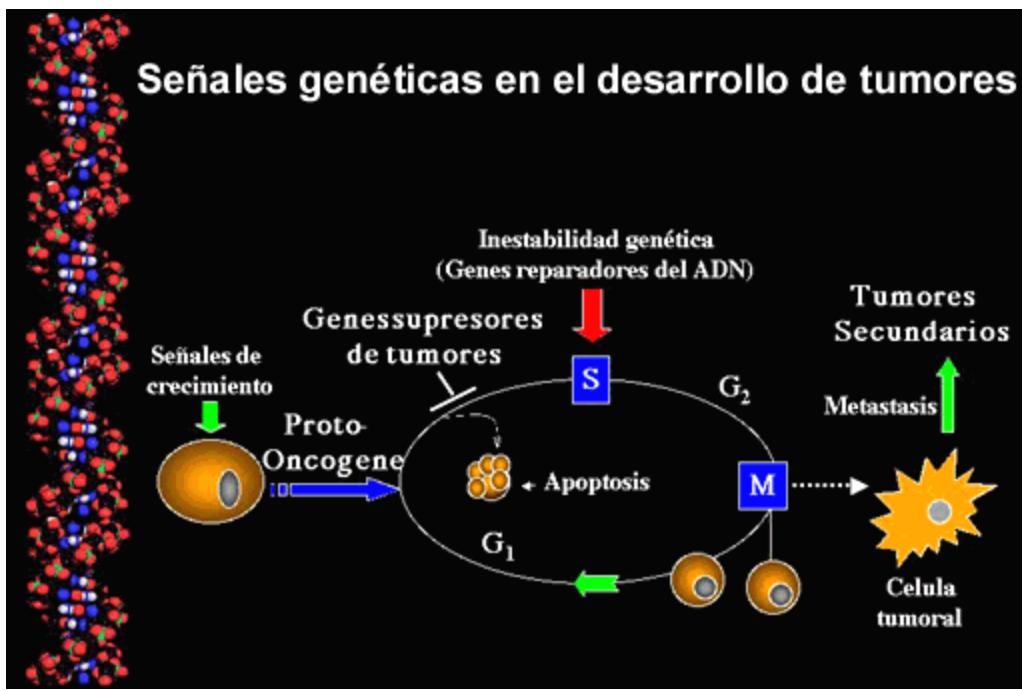


Figura 1

La noción de que el cáncer podría ser causado por cambios asociados a los genes surgió al comienzo del siglo diecinueve cuando se notó la predisposición a desarrollar cáncer dentro de las familias. Al comienzo del siglo veinte se había podido observar ,usando microscopía de luz, que los cromosomas provenientes de células cancerosas frecuentemente tenían tamaños y formas anormales, en contraste con los provenientes de la células normales. Recientes hallazgos han encontrado relación entre la susceptibilidad a cáncer y la pérdida de la habilidad de las células de reparar el ADN dañado por múltiples estímulos.

Estas observaciones sugieren que el cáncer puede surgir por una falta de regulación en la forma en que las células proliferan, al verse afectados los genes que controlan esta función. También se ha determinado que la falta de regulación en los procesos que regulan la muerte celular (Apoptosis) son suficientes mas no necesarios en el desarrollo de tumores.

Otra de las consecuencias de la activación de oncogenes o de la pérdida de la función de los genes supresores de tumores es el interferir con el proceso normal de envejecimiento celular o senescencia. Normalmente, la senescencia celular se correlaciona con la disminución progresiva en el tamaño de los telómeros (Secuencias repetitivas del hexanucleótido 5'-TTAGGG-3' al final de cada cromosoma, la cual confiere estabilidad estructural al mismo). Los telómeros son sintetizados por un enzima llamada Telomerasa (ribonucleo-proteína ADN polimerasa) que suele ser mucho mas activa en células tumorales pero no muy activa en células normales

Por sugerencias del Comité Internacional Permanente en nomenclatura para genes se acordó el uso de las siguientes reglas al referirse a genes:

Los genes humanos son referidos en letras mayúsculas italicizadas y sus productos en mayúsculas no italicizadas. (i.e. *ABL1*->ABL1). Los genes provenientes de otras especies son referidos con solo la primera letra en mayúscula y el resto en minúsculas italicizadas y sus correspondiente proteínas en mayúsculas no italicizadas (i.e. *ErbA*-> ERBA). Oncogenes de origen viral son distinguidos de los

celulares por los prefijos v- ó c- (i.e. v-Myc o c-MYC). Prefijos "p", "gp", "pp" o "P" seguidos del peso molecular en kilodaltons se refiere a las "proteínas", "glicoproteínas", "fosfoproteínas" y "poliproteínas" respectivamente (i.e. gp130). En ocasiones, cuando se usan superíndices italicizados es para referir los genes que codifican la proteína (i.e. p150^{*Rb1*})

ONCOGENES



Francis Peyton Rous
1879-1970

Inicialmente los oncogenes (Griego: onkos= masa o tumor) fueron identificados en virus capaces de inducir tumores en animales o transformar células *in vitro*. Muchos de estos virus poseen genomas basados en ARN y pertenecen a la familia de "retrovirus" los cuales se replican a través de la síntesis intermediaria de ADN en las células infectadas. Los oncogenes portados por dichos virus poseen alta homología con genes muy similares en las células animales (Proto-oncogenes). La observación inicial que implicaba la correlación entre virus y cáncer la hizo Rous en 1910 cuando demostró que un agente filtrable (virus) era capaz de inducir cáncer en aves. Fue luego de cincuenta y seis años cuando su trabajo fue reconocido con el premio Nobel. Desde entonces se han encontrado muchos retrovirus responsables de la transformación maligna de muchas especies, incluso en mamíferos, sin embargo no muy frecuentes en humanos. A pesar de todas estas evidencias, la correlación directa entre retrovirus y cáncer en humanos permanece aún no muy clara.

Por lo general, la identificación de oncogenes, hasta el momento, se ha hecho utilizando un procedimiento experimental llamado transferencia genética. De manera muy breve, este procedimiento se basa en la transfección (transferencia) del ADN proveniente de células malignas a células normales. En condiciones de cultivo *in vitro*, las células normales crecen en una sola capa sin tocarse la una con la otra. Al adquirir el fenotipo maligno, comienzan a crecer una encima de la otra formando cúmulos de células en cultivo. Se puede recuperar el material genético transferido e identificar los genes responsables de los cambios malignos y de esta manera aislar potenciales oncogenes.

Hoy día se conocen un gran número de proto-oncogenes. Su participación en términos del control del crecimiento celular es bien complejo y puede involucrar la interacción con muchos otros proto-oncogenes. Podemos clasificarlos de acuerdo a su localización y función en:

- **Factores de crecimiento** Moléculas que actúan a través de receptores y promueven división celular. Su expresión en tejidos donde normalmente no ejercen una función es un buen ejemplo de la activación de un Oncogen.
- **Receptores de los factores de crecimiento** Proteínas localizadas en la membrana celular capaces de unir los factores de crecimiento y transducir señales mitogénicas dentro de las células promoviendo división celular. Cambios estructurales en estas proteínas pueden estimular el desarrollo de tumores.
- **Kinasas** Proteínas encargadas de la activación de la función de otras proteínas asociadas por medio de fosforilación. Cambios estructurales pueden afectar la función normal de estas proteínas y modificar la cascada de señales intracelular.
- **Transductores de señales** Moléculas encargadas de transferir información dentro de la célula. Modificación de estas moléculas (estructura, localización o cantidad) determina un fallo en la transmisión normal de las señales que determinan la función celular.

- **Proteínas nucleares y factores transcripcionales** Moléculas encargadas de la regulación de expresión genética. Cada vez mas se identifican proto-oncogenes con esta característica.

El producto normal de los proto-oncogenes puede ser alterado por muchas vías y generar pérdida en el control de los mecanismos que gobiernan la actividad normal de la célula y transformarla en células cancerosas (Figura 2). Estas alteraciones a nivel molecular la podemos resumir en lo siguiente:

- **Alteraciones cromosómicas** Cambios en la posición de los oncogenes dentro del genoma humano pueden alterar su función. Una manera de hacer esto es mediante la translocación de segmentos completos de un cromosoma a otro. El caso de la Leucemia Granulocítica Crónica, implica la translocación del oncogen c-abl desde el cromosoma 9 al cromosoma 22 en una región llamada bcr (breakpoint cluster region) la cual es luego retranslocada al cromosoma 9. La proteína codificada por bcr-abl es llamada p120 y posee actividad kinasa.
- **Amplificación genética** Incremento en el número de copias de un gen o grupos de genes modificando su función. En el caso particular del neuroblastoma, el oncogen c-myc se ha encontrado amplificado unas 300 veces.
- **Mutaciones puntuales** Cambios en una sola base dentro de la secuencia de ADN que codifica a proteínas involucradas en la transducción de señales, determina la pérdida de la función original. En muchos casos se ha observado mutaciones en los genes para RAS asociados al desarrollo de cáncer.
- **Inserción viral** Muchas de las funciones normales de los proto-oncogenes pueden ser alteradas por la inserción de elementos virales. Un ejemplo claro es ilustrado en el caso del virus de hepatitis B, siendo un virus de ADN, se replica independientemente del genoma del huésped y su inserción puede activar N-myc o generar mutaciones en P53.

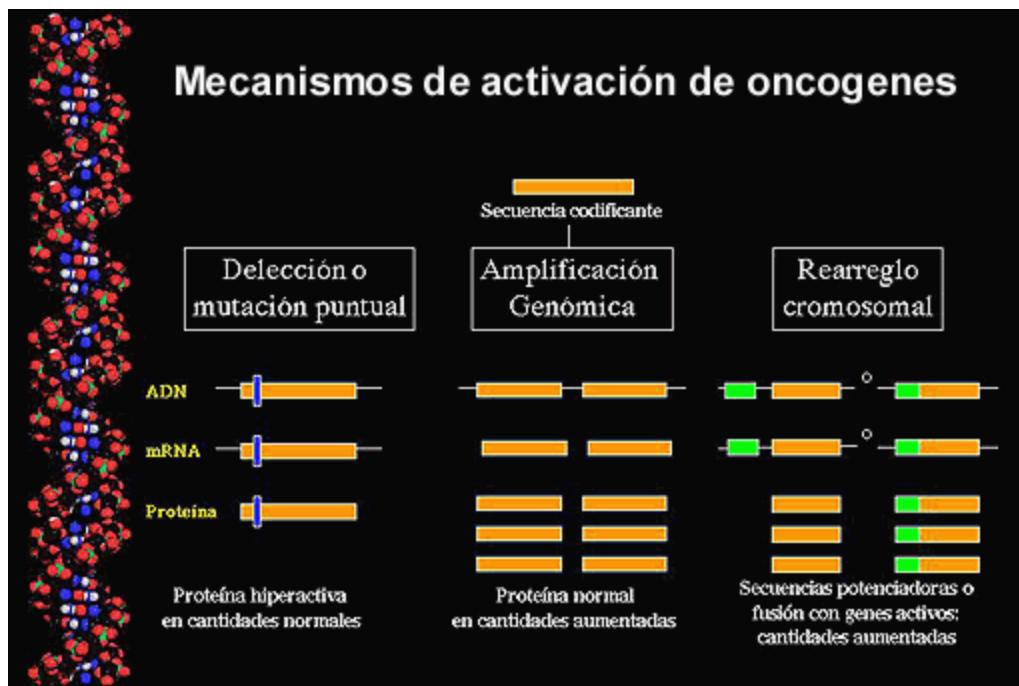


Figura 2

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Solo en un 20% de los tumores se ha podido documentar la existencia de modificaciones de proto-oncogenes que puedan ser correlacionadas con el desarrollos de fenotipos malignos. Tampoco estos elementos se han podido encontrar relacionados a ciertos cáncer con patrón hereditario. Se requiere entonces otras causas o razones que permitan explicar el origen de ciertos tumores. El panorama es mucho mas complicado ya que usualmente no podemos adjudicar una sola causa, por lo general son múltiples los factores que intervienen en el desarrollo de células malignas.

Cambios a nivel genético pueden generar efectos estimuladores o inhibidores en la multiplicación y crecimiento celular. Ejemplos de los efectos estimuladores por parte de los oncogenes ya los hemos descrito anteriormente en donde cambios en la estructura de los proto-oncogenes tienen como consecuencia el propiciar una proliferación no controlada de las células afectadas.

Por otra parte tenemos que los tumores también pueden ser originados al perderse la función de inhibición sobre los factores que controlan la proliferación celular. Este grupo de genes asociados con una función inhibidora son conocidos como genes supresores de tumores.

Evidencia de la existencia de esta clase de genes supresores de tumores provino al observarse que al fusionar células malignas con células no malignas, el resultado era un híbrido no maligno. Al implantar estas células híbridas en animales y al examinar la formación de tumores, se determinó que las células provenientes de los tumores habían perdido el cromosoma proveniente de las células no malignas. Todo esto sugirió la presencia de genes capaces de suprimir el desarrollo de tumores.

Dos de los genes supresores de tumores mas conocidos son los genes de retinoblastoma (RB1) y TP53 (mejor conocido como P53). Retinoblastoma ejemplifica el modelo clásico de genes supresores de tumores que se segregan de manera recesiva en el cual, ambas copias de los genes RB1 provenientes del padre y de la madre tienen que estar inactivos para que se desarrolle el tumor. En el caso de P53 y muchos otros genes supresores de tumores, solo basta una mutación en un solo alelo para permitir el desarrollo de un fenotipo maligno.

La función de los distintos genes supresores de tumores difiere ampliamente. Tomando como ejemplo los antes mencionados, RB1 funciona como una molécula encargada de transducir señales, conectando el control del ciclo celular con la maquinaria encargada del control transcripcional. P53, codifica un factor transcripcional que regula el ciclo normal de crecimiento y proliferación celular mediante la activación de transcripción de genes que controlan el progreso a través del ciclo celular y de otros genes que detienen el ciclo celular en la fase G1 cuando el genoma es dañado por cualquier causa, en algunos grupos celulares promueve apoptosis.

Existen otros genes supresores de tumores con una diversidad funcional muy amplia, tanto en el origen de los tejidos donde son expresados como en el rango funcional que determinan su carácter tumorigénico en el caso de fallar su función primaria.

APOPTOSIS

La muerte celular puede ocurrir en muchas formas. Necrosis es una de las formas de muerte celular que usualmente es iniciada accidentalmente, de manera desorganizada, con consecuencias inflamatorias severas producto del daño celular y de los tejidos circundantes. Contrariamente, las células pueden morir por apoptosis lo cual suele ocurrir como parte del mecanismo normal de equilibrio celular. Involucra muchos procesos organizados donde no se genera una respuesta inflamatoria y requiere de la integración de varios eventos genéticos.

Toda célula posee en si los elementos que determinan su propia destrucción. La muerte celular programada o Apoptosis (palabra de origen Griego que significa la caída de las hojas de un árbol) es el mecanismo mediante el cual las células cometan suicidio.

La primera observación de un proceso apoptótico en células humanas fue descrito por William Councilman (1890), como la formación de cuerpos vacuolados acidófilos en tejido hepático de pacientes con fiebre amarilla. No fue sino hasta 1972 cuando Kerr y colegas propusieron llamar apoptosis a este proceso organizado de muerte celular.

El proceso ordenado de muerte celular por apoptosis es caracterizado por diversas fases morfológicas:

- Las células que inician su muerte comienzan por perder contacto con sus células vecinas y se desprenden del tejido.
- Condensación del núcleo y de la cromatina.
- Condensación del citoplasma con marcada reducción del volumen celular.
- Las mitocondrias liberan citocromo c al citoplasma y pierden potencial de membrana.
- Fragmentación internucleosomal del ADN por parte de endonucleasas dependiente de Mg²⁺.
- Burbujeo de la membrana celular y vesicularización del contenido celular (cuerpos apoptóticos).
- Señalización a células vecinas y atracción de fagocitos.

El procesos de apoptosis juega un papel fundamental en el desarrollo normal de los tejidos. Recientemente se ha relacionado la inhibición de la apoptosis con mecanismos que pueden resultar en cáncer. Son muchos los elementos a nivel molecular que pueden ser alterados para inducir a las células normales a "olvidar como y cuando morir", perpetuándolas como tumores. Varios de los proto-oncogenes y genes supresores de tumores también están involucrados en el control de los mecanismos que gobiernan la apoptosis celular. En tal sentido no es sorprendente que la perdida en la función normal de los productos de estos genes determinen la progresión neoplásica por perdida de los mecanismos normales de muerte celular.

La cascada de eventos que resulta en la activación de la muerte celular es bastante compleja y puede ser desencadenada por varios estímulos. Estos se han dividido de acuerdo a su naturaleza:

- Químicos Actualmente se conoce que la forma en que actúan varias drogas usadas en el tratamiento del cáncer (quimioterapia) es estimulando apoptosis. Muchas de ellas inducen daño a nivel del ADN activando productos genéticos como p53 quien se encarga de inducir la expresión de genes que detienen la progresión del ciclo celular generando apoptosis. En

muchos casos la célula cancerosa aprende a como evadir estos mecanismos (activación de oncogenes o inhibición de anti-oncogenes) haciéndose resistente a los agentes quimioterapéuticos. Reconstitución normal de los elementos alterados en el proceso apoptótico es el centro de muchos investigadores en búsqueda de soluciones para controlar el cáncer.

- **Físicos** Radiaciones ionizantes (radioterapia), Radiaciones ultra violeta (fototerapia-UV), Radicales libres, etc. Son estímulos comunes en la activación de apoptosis. Cambios en la organización o estructuras de las moléculas encargadas de transducir las señales de estrés celular desencadenadas por estos elementos se ha relacionado con la interrupción del proceso apoptótico y resistencia a muerte celular e incluso desencadenar efectos opuestos como el de proliferación celular. Tal es el caso de *RAF* o *SRC* quienes actúan en el control de proliferación celular y que al ser activados pueden responder paradójicamente inhibiendo apoptosis y promoviendo proliferación.
- **Biológicos** Receptores en la superficie celular, tales como los miembros de la superfamilia del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR, Fas (CD95/Apol), TRAIL, etc.) al unir sus ligandos naturales, son capaces de desencadenar muerte celular programada. Otras moléculas del sistema inmunológico también actúan estimulando apoptosis (i.e. Granulisina, Perforina-Granzymes, Citoquiinas, etc.). La compleja cascada de eventos desde el acoplamiento de los receptores hasta la activación de la apoptosis está rigurosamente controlada y cualquier cambio en algunas de las moléculas participantes en esta cascada puede implicar el desarrollo de resistencia a los mecanismos inmunológicos de muerte celular (Figura 3).

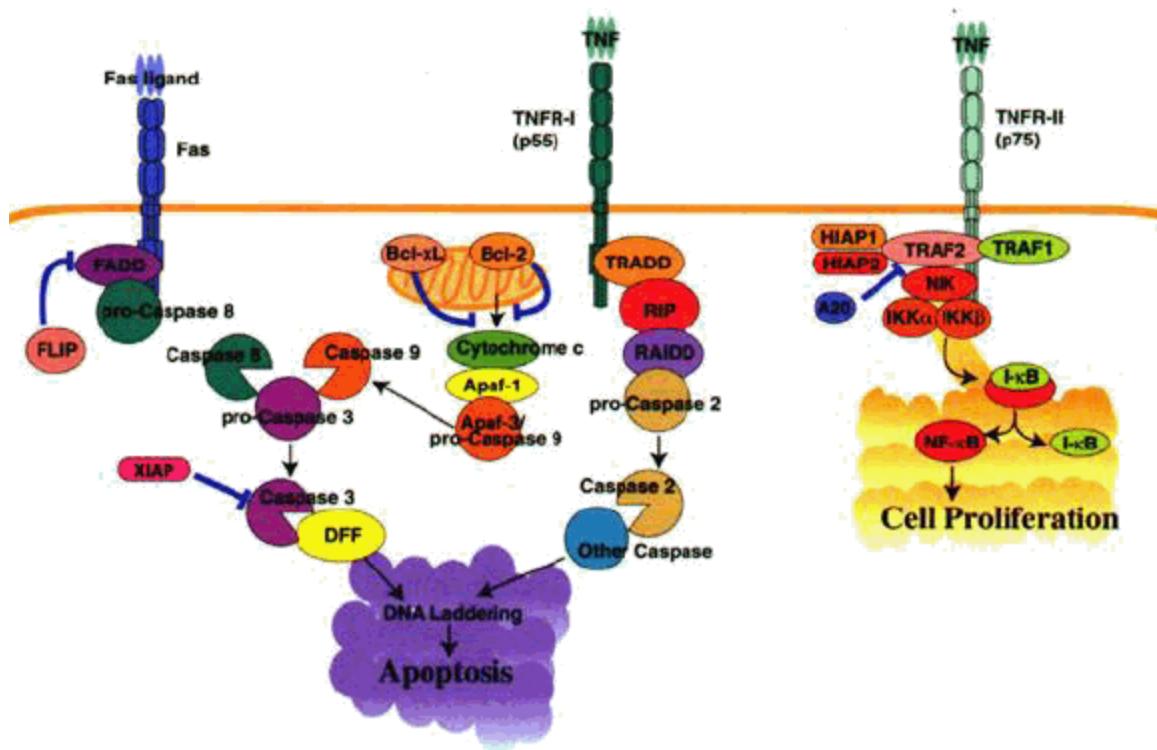


Figura 3. Apoptosis / Proliferación

Mientras mejor se conozcan las bases moleculares de las enfermedades, es mucho más fácil diseñar medios terapéuticos que permitan controlarlas. Son muchos los avances que se han

hecho basados en tecnologías relacionadas a la biología molecular, tanto en el mejor entendimiento de la enfermedad como en el desarrollo de terapias más efectivas.

Sin embargo hay que considerar con frecuencia que la mayoría de estas enfermedades responde a múltiples factores que se entrelazan entre sí. Si determinamos una mutación que explique la activación de un oncogen asociado con un tipo de cáncer no necesariamente significa que esta sea la causa única de la enfermedad. Mas difícil se hace al pensar en la substitución, remplazo o corrección de estos genes involucrados en el desarrollo del cáncer. Sin embargo, el conocer las bases moleculares de la enfermedad ayuda a pensar en estrategias que permitan encontrar rutas alternativas de tratamiento o la potenciación de terapias ya conocidas.

CONCLUSIÓN

Las muertes debidas a cáncer ocupan el tercer lugar de causas de muerte en nuestro país (Venezuela), luego de las enfermedades cardiovasculares y accidentes. Esto no se aleja de la situación global, donde el cáncer sigue cobrando la vida de millones de seres humanos junto al impacto económico y social que le acompaña.

Desde los años setenta y con el desarrollo de la biología molecular se han logrado conocer muchas de los elementos fundamentales que constituyen la naturaleza de las transformaciones malignas que conducen al cáncer. Una de las áreas del conocimiento médico donde mayor impacto ha tenido la biología molecular es la Oncología. La naturaleza genética del cáncer ha sido ampliamente documentada y cambios mínimos en las estructuras de los genes que gobiernan las funciones de crecimiento, localización y muerte celular han sido bien correlacionados con los procesos neoplásicos.

Sin embargo, la mayoría de estos conocimientos provienen de centros de investigación de países desarrollados que luego son exportados, junto a la consecuente estrategia diagnóstica y terapéutica, al resto del mundo. La clara consecuencia de este esquema de generación de conocimiento implica que siempre se extrapolan resultados obtenidos en otros países con condiciones sociales, económicas, ambientales y culturales totalmente distintos de los nuestros, asumiendo similitud de enfermedad. Un claro ejemplo de esta situación la tenemos en las neoplasias debidas a infecciones virales donde hay una clara diferencia entre los factores epidemiológicos y moleculares que determinan la enfermedad. Podemos citar el caso de la discrepancia entre los serotipos virales (papillomavirus) relacionados al cáncer de cuello uterino que ha sido analizado en la población Norteamericana y que no necesariamente refleja el mismo patrón epidemiológico en la población Latinoamericana. Esto trae como consecuencia que todos los estándares diagnósticos y de tratamiento sean basados en lo que se conoce de la población Norteamericana. Por este motivo es necesario enfatizar en la aplicación local de estudios epidemiológicos y de corte molecular donde podamos identificar factores etiológicos, de riesgo y posibles tratamiento desde una realidad más ajustada a las condiciones de cada población.

Quizás uno de los elementos críticos en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas es el desarrollo de resistencia al arsenal terapéutico disponible hoy día para los pacientes con cáncer. Por la naturaleza misma de la mayoría de las terapias anti-neoplásicas, existe un proceso activo de selección de células resistentes al tratamiento. Estas células terminan proliferando y siendo más resistentes a los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis), olvidando como y

cuando morir. Muchas de las estrategias terapéuticas hoy día están enfocadas a entender los mecanismos de resistencia a múltiples terapias y hacer "recordar" a estas células resistentes que deben morir.

Nuestro conocimiento sobre la dinámica molecular en el organismo humano ha crecido dramáticamente en los últimos años y con ello mucha de la esperanza de poder controlar enfermedades tan debastadoras como el cáncer. La biología molecular no solo ha aportado las herramientas necesarias para la mejor caracterización de la enfermedad, recientemente se han utilizado muchas de las mismas estrategias para intervenir a nivel molecular y poder remplazar o corregir la función del gen o genes defectuosos que inducen el desarrollo del cáncer. Cuando nos referimos a terapia molecular, no solo nos referimos al nuevo campo de la terapia genética. También nos referimos a todos los desarrollos donde la biología molecular y la tecnología de ADN recombinante han jugado un papel importante. Son muchos los productos que hoy día están disponible para el paciente con cáncer, desde linfoquinas y ligandos recombinantes hasta la producción de anticuerpos murinos humanizados que puedan bloquear receptores específicos.

Aun nos queda un largo trecho por recorrer en esto que llamamos Medicina Molecular. En la próxima entrega hablaremos sobre:

Terapéutica Molecular

- Biotecnología
- Terapia Genética
- Immunología Molecular
- Vacunas de ADN

ENLACES DE INTERÉS

- Medicina Molecular (Primera Parte)
<http://caibco.ucv.ve/vitae/VitaeDos/Articulos/Medicina%20Molecular/vitae.htm>
- Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- The Cancer Genome Anatomy Project: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/hcicgap>
- The National Cancer Institute: <http://www.nci.nih.gov>
- Human Genome Resources: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide>
- Life and Molecular Medicine (Juan C. Mendible, Ph.D.):
http://www.i5ive.com/welcome.cfm/molecular_medicine
- Cell Death Society: <http://www.celldeath-apoptosis.org/openingframes.htm>

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts, B. (1983). Molecular biology of the cell (New York: Garland Pub.).
- Bonavida, B., Garbán, H., Uslu, R., Morimoto, H., and Mizutani, Y. (1998). Cytokine-drug interactions and the potential for integrated therapies. In Ovarian Cancer 5, F. Sharp, T.

- Blackett, J. Berek and R. Bast, eds. (Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd.), pp. 373-384.
- Councilman, W. (1890). Report on the etiology and prevention of yellow fever. In Public Health Bulletin, G. Sternberg, ed. Washington, DC, pp. 151-159.
 - Davis, B. D., and American Academy of Arts and Sciences. (1991). The Genetic revolution : scientific prospects and public perceptions (Baltimore: Johns Hopkins University Press).
 - Dube, S., Love, J. L., Dube, D. K., Leon-Ponte, M., de Perez, G. E., Baroja, M. L., Bianco, N., and Poiesz, B. J. (1999). The complete genomic sequence of an HTLV-II isolate from a Guahibo Indian from Venezuela. *Virology* 253, 181-92.
 - Garban, H. J., and Bonavida, B. (1999). Nitric oxide sensitizes ovarian tumor cells to Fas-induced apoptosis. *Gynecol Oncol* 73, 257-64.
 - Hesketh, R. (1997). The oncogene and tumour suppressor gene factsbook, 2nd Edition (San Diego: Academic Press).
 - Kerr, J. F., Wyllie, A. H., and Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26, 239-57.
 - Márquez, D. C., and Pietras, R. J. (2000). Estrogen receptors in plasma membrane regulate growth of human breast cancer cells. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, 140.
 - Mendible, J. C. (1997). Ácidos Nucléicos: La Guía/Desde el descubrimiento del DNA hasta nuestra amiga DOLLY. In Cátedra de Bioquímica. Escuela "Luis Razetti". Facultad de Medicina (Caracas: Universidad Central de Venezuela), pp. 133.
 - Mueller, R. F., Young, I. D., and Emery, A. E. H. (1998). Emery's elements of medical genetics, 10th Edition (Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone).
 - Pietras, R. J., Marquez, D., Chen, C., Li, D., and Lin, T. (1999). Antitumor effects of peptide antiestrogens that block estrogen receptor binding to steroid receptor coactivator-1 and to DNA in human breast cancer cells. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 40, 637.
 - Rathmell, J. C., and Thompson, C. B. (1999). The central effectors of cell death in the immune system. *Annu Rev Immunol* 17, 781-828.
 - Rieber, M., and Strasberg Rieber, M. (2000). Tumor suppression without differentiation or apoptosis by antisense cyclin D1 gene transfer in K1735 melanoma involves induction of p53, p21WAF1 and superoxide dismutases. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, 8.
 - Schulte, P. A., and Perera, F. P. (1993). Molecular epidemiology : principles and practices (San Diego: Academic Press).
 - Sidransky, D., and Stix, G. (1996). Advances in cancer detection. In *Scientific American*, pp. 104.
 - Trent, R. J. (1997). Molecular medicine : an introductory text, 2nd Edition (New York: Churchill Livingstone).
 - Wallis, C. (1998). Molecular revolution; a new generation of drugs takes aim at the very heart of cancer - the abnormal genes that make cells malignant in the first place. In *Time*, pp. 48.
 - Weinberg, R. A. (1996). How cancer arises. In *Scientific American*, pp. 62.
 - Zabaleta, M., Peralta, J., Birges, J., Bianco, N., and Echeverria de Perez, G. (1994). HTLV-I-associated myelopathy in Venezuela [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7, 1289-90.