

Alteraciones moleculares implicadas en la fisiopatología del cáncer y su utilidad para la investigación en medicina.

Molecular changes involved in physiopathology of cancer and their utility for research in medicine

David Esteban Rebellón Sánchez¹, Tania Julieth Parra Morales², Juan Sebastián Moreno Alba², Juan Sebastián Castro Guerrero², Bibiana Matilde Bernal Gómez³.

¹ Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Semillero de Investigación del Grupo de Investigación Biomédica y Patología (GIBP) - UPTC, Coordinador de la sublínea de Investigación en Oncología e Investigación clínica GIBP-UPTC.

² Escuela de Medicina de la UPTC, Semillero de Investigación del GIBP - UPTC.

³ M.D. Patóloga. PH.D. Profesora Asistente Escuela de Medicina UPTC. Directora GIBP-UPTC

Correspondencia a:

Grupo de Investigación Biomédica y de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, gibpuptc@outlook.com, emperipolis@gmail.com DERS david.rebellon@uptc.edu.co, y BMBG bibiana.bernal@uptc.edu.co.

Palabras clave: Cáncer, Oncogenes, proto-oncogenes, genes supresores de tumor, carcinogénesis.

Keywords: Cáncer, oncogenes, proto-oncogenes, tumor suppressor genes, carcinogenesis

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

26 de septiembre de 2014

Aceptado para publicación:

7 de diciembre de 2014

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2014; 17(2): 44-52

RESUMEN

La neoplasia es una enfermedad genética que usa mecanismos de progresión e invasión similares a los de los tejidos normales cuando proliferan. Su aparición se debe a la suma de alteraciones genéticas que facilitan la progresión tumoral por fallos en los mecanismos de senescencia celular y apoptosis. Dentro de las principales alteraciones moleculares destacan la expresión aberrante de oncogenes, genes supresores tumorales, enzimas y factores de transcripción que promueven un ciclo celular anómalo. El objetivo de esta revisión es el de conocer algunos de los cambios moleculares implicados en el inicio, promoción y progresión de las neoplasias, con el fin de tener información de los genes útiles para realizar diagnósticos más tempranos del cáncer, que favorezcan el pronóstico de la enfermedad y que sean útiles para la investigación en biotecnología diagnóstica y en terapia génica.

ABSTRACT

Neoplasia, considered as a genetic disease that uses progression mechanisms similar to the normal tissues' when proliferates. Its presence is due to genetic alterations that facilitate tumor progression by failures in the mechanisms of cellular senescence and apoptosis. Within the main molecular alterations the most important are: aberrant expression of oncogenes, tumor suppressor genes, enzymes and transcription factors that promote abnormal cell cycle. The main objective of this paper is to review some of the molecular changes involved in the initiation, promotion and progression of neoplasms, in order to have genes useful information for earlier diagnosis of cancer, favoring the prognosis of genes disease, for diagnostic research in biotechnology and gene therapy.

INTRODUCCIÓN

Neoplasia, nombre científico del cáncer, significa "nuevo tejido" y se trata de un crecimiento anómalo y sin control de células diferenciadas que proceden de uno o varios tejidos básicos del cuerpo humano. Cuando se forman tejidos y órganos, hay tres actividades esenciales que deben llevarse a cabo: la comunicación celular por medio de *vías de señalización molecular*, usadas para el control de la proliferación celular en los tejidos; la *capacidad de formar vías para migración celular* semejantes a la capacidad 'invasiva' de un tejido y que se utilizan para la organogénesis; y el *metabolismo celular*, la base de todo proceso biológico que tiene a su cargo generar la energía y depurar metabolitos bioquímicos y estructurales. Estos tres acontecimientos son tanto de tejidos normales como del crecimiento neoplásico y su progresión maligna¹.

Existen dos ejes fundamentales que se alteran en la fisiopatología del cáncer y que promueven los procesos de transformación, crecimiento y malignidad

tumoral: la regulación del ciclo celular y el metabolismo normal de las células. La alteración de estos ejes se relaciona con cambios en el microambiente celular como la hipoxia, ambientes proinflamatorios, déficit de nutrientes, incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO), entre otros² y se producen como un reflejo a condiciones de estrés del macroambiente que incluyen exposición a la luz excesiva, productos químicos genotóxicos, agentes infecciosos y algunos hábitos de vida clasificados como no saludables que incluyen, el consumo de alcohol, cigarrillo, dietas ricas en grasa sin nutrientes, antioxidantes y la falta de ejercicio³.

La biotecnología ha generado una creciente cantidad de datos OMICs (neologismo en inglés que se refiere al estudio de la proteómica, genómica, transcriptómica, entre otros) que proveen información importante sobre los componentes moleculares y biológicos implicados en la fisiopatología de enfermedades como el cáncer, sin embargo, el crecimen-

to desmesurado y desorganizado de la información plantea un desafío para el investigador ya que dificulta el acceso a datos novedosos de una manera comprensible y ordenada. Este artículo tiene como objetivo plantear los hallazgos más recientes relacionados con la fisiopatogenia de la iniciación del cáncer de forma ordenada y resumida a fin de facilitar una comprensión más globalizada de las bases moleculares relacionadas con esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en el período Marzo - Agosto de 2014 utilizando los buscadores médicos PubMed, Embase, SciELO y Redalyc con los criterios de búsqueda: artículos publicados entre 2000 y 2014 que incluyeran los términos "Pathophysiology AND Cancer", "Carcinogenesis", "Genetics AND Cáncer", "Oncogenes AND cáncer", "Suppressor tumoral genes AND Cancer", "Biomolecular markers AND Cáncer" y sus respectivas traducciones en los buscadores médicos en español.

Se encontraron 800 956 artículos en PubMed, 455 495 artículos en Embase, 61 460 en SciELO y 923 en Redalyc. Posteriormente se descartaron los artículos que no cumplieran con alguna de las siguientes características: Meta análisis, Artículo original o Revisiones de Tema realizadas de acuerdo a las recomendaciones del grupo Cochrane. Se seleccionaron 420 artículos, de los cuales se descartaron 315 que contenían información no relevante para las preguntas de investigación y se descartaron algunos genes de la familia del BCL2 por ser su acción ampliamente conocida. Se resumieron 105 artículos de los cuales se seleccionaron, en relación a las preguntas establecidas, un total de 74 artículos que incluyen 3 meta análisis, 56 artículos originales y 15 artículos de revisión. Adicionalmente fueron incluidas 3 referencias clásicas (2 artículos de mediados del siglo pasado y un artículo de la década de 1990) dado que su información se considera de relevancia para la investigación.

La información se distribuyó en cinco capítulos, de acuerdo a las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la importancia de la genética en la iniciación del cáncer?; ¿El ambiente puede modificar los genes para el inicio del cáncer?; ¿Qué alteraciones se producen en el metabolismo celular de las células del cáncer y dónde radica su importancia?; ¿Son útiles estas listas de genes y productos génicos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer?

PAPEL DE LA GENÉTICA EN LA FISIOPATOGENIA DEL CÁNCER

Clásicamente la genética de los procesos de malignización de las neoplasias se ha descrito en la carci-

nogénesis química, la cual ha sido dividida artificialmente en tres procesos, un inicio de los fenómenos de alteración genética, una segunda etapa de escape de los mecanismos de control celular de células anormales junto con la promoción de la mitosis en dichas células y en tercer lugar, una etapa de progresión maligna, que es cuando existe una proliferación mayor y hay expresión de proteínas propias de invasión vascular y de rotura e invasión a la matriz extracelular.

De acuerdo al modelo de carcinogénesis química, la iniciación de una neoplasia maligna se puede clasificar en tres procesos: el primero es la inestabilidad genética que predispone al cáncer y que puede ser heredada en cada generación, el segundo es el desarrollo de mutaciones y alteraciones en el entorno químico de la célula que facilitan un incremento en la proliferación, y el tercero se basa en las alteraciones epigenéticas que favorecen la activación o inactivación de genes encargados de la regulación del ciclo celular⁴.

El cáncer puede considerarse una enfermedad genética de acuerdo a la evidencia de encontrar una acumulación de mutaciones en el genoma⁵. Para la iniciación de una célula neoplásica son alterados dos grandes grupos de genes: los protooncogenes (llamados oncogenes en condiciones de desregulación), y los genes supresores tumorales, los cuales tienen a su cargo controlar la proliferación celular y la regulación del crecimiento respectivamente⁶ (Ver tabla 1). Éstos genes a su vez se dividen de acuerdo a su frecuencia de mutación: unos con una muy alta frecuencia denominados genes conductores (drivers), y los denominados genes pasajeros (passengers) que son aquellos que mutan con menor frecuencia⁷.

La importancia de estos dos grupos de genes (protooncogenes y supresores tumorales) radica en su papel en el control de la carcinogénesis, control que se logra a través de dos grandes sistemas de regulación: la reparación del DNA junto a la senescencia celular y la apoptosis⁸. Estos mecanismos se activan en cuanto existe una alteración del funcionamiento normal de los oncogenes, y por lo tanto una sobreexpresión de factores promotores de la proliferación celular. La activación de la senescencia dará lugar a una detención irreversible del ciclo celular es aún cuando la célula tenga las condiciones óptimas para proliferar (nutrientes, oxígeno, viabilidad celular, estímulos moleculares). Este mecanismo está controlado en su mayoría por factores de transcripción y proteínas codificadas por los genes supresores tumorales⁹. La apoptosis o "muerte celular programada" consiste en el desencadenamiento auto inducido del fin del ciclo celular cuando se ha fallado en la supresión tumoral

Abreviaturas utilizadas en este Artículo

AND = puerta AND o compuerta AND es una puerta lógica digital que implementa la conjunción lógica
BCL2 = Genes bcl-2
HAT = Histonas de acetiltransferasas
HDAC = Deacetilasas de Histonas
PDK = Piruvato deshidrogenasa quinasa
HIF-1 α = Factor inducible por hipoxia 1 α

Tabla 1: Oncogenes y genes supresores de tumores asociados a cáncer.

TIPO DE GEN	GEN	CLASIFICACIÓN	TUMOR ASOCIADO A SU DESREGULACIÓN	REFERENCIA
ONCOGENES	C-myc	Proteína reguladora nuclear	Leucemias, mama, estómago, pulmón y carcinomas de colon, neuroblastomas y glioblastomas	11 12
	N-myc	Proteína reguladora nuclear	Neuroblastomas, retinoblastomas y carcinoma de pulmón	11
	L-myc	Proteína reguladora nuclear	Carcinomas de pulmón.	11
	ERB-B	Receptor de factores de crecimiento	Glioblastomas, carcinoma de células escamosas	11
	ERB-B2	Receptor de factores de crecimiento	Mama, glándulas salivales y carcinoma de ovario	11
	FGF3 (INT-2)	Factor de crecimiento fibroblástico	Mama y carcinoma de células escamosas	11
	HST	Factor de crecimiento fibroblástico	Mama y carcinoma de células escamosas	11
	HGF	Factor de crecimiento	Cáncer de tiroides	13
	HER-2	Factor de crecimiento	Cáncer de mama	14
	PRAD-1 (ciclina D1)	Regulador del ciclo celular	Mama y carcinoma de células escamosas	11
	ABL	Regulador del ciclo celular (tirosin quinasa)	Leucemia crónica de la línea celular mielógena K562.	11
	MYB	Regulador del ciclo celular (Factor de transcripción).	Carcinoma de colon y leucemias	11
	ETS1	Reguladores del ciclo celular (Factor de transcripción)	Linfoma	11
	H-RAS	Proteínas implicadas en procesos de señalización celular mediante la unión a GTP (Guanosín trifosfato).	Carcinoma de vejiga	15
	K-RAS		Pulmón, ovario y carcinoma de vejiga	16
	N-RAS		Línea celular de carcinoma de mama	11
	BRAF	Proteína implicada en señalización celular. (Transducción de la señal de RAS)	Melanomas	17
β -catenina	Proteína implicada en señalización celular. (Transducción de la señal de WNT)	Cáncer de colon	18	
GENES SUPRESORES TUMORALES	p53	Factor de transcripción " <i>Guardián del genoma</i> "	Asociado a la mayoría de los cánceres, dentro de los principales destacan: Cáncer nasosinusal, Cáncer de mama, Cáncer pulmonar de células pequeñas, Glioblastoma multiforme, Cáncer de vejiga, cáncer colorrectal.	19 20 21 22
	BCRA1 y BCRA2	Proteínas reguladoras del ciclo celular, detienen la proliferación.	Cáncer de Mama, Cáncer de Ovario	23 24
	Rb	Proteína encargada de inhibir la progresión del ciclo celular antes de la entrada en mitosis.	Retinoblastoma Cáncer de mama Cáncer pulmonar de células pequeñas.	25 26
	DPC4	Proteína encargada de bloquear los procesos de señalización inhibiendo la división celular	Cáncer pancreático	27
	miR-148b	ARN no codificante que están involucrados en la regulación post-transcripcional de la expresión génica en los organismos multicelulares.	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	28
	miR 101	ARN no codificante que regula la expresión de genes	Glioblastoma	29
	WT-1	Factor de transcripción	Tumor de Wilms	30
	APC	Proteínas reguladoras del ciclo celular, detienen la proliferación	Cáncer Colorrectal y poliposisadenomatosa familiar.	30
	NF-1	Codifican para proteínas encargadas de la inhibición de la proteína estimuladora Ras.	Neurofibroma, feocromocitoma y leucemia mieloide	31
	NF-2		Meningioma, ependimoma y schwannoma	31
	MTS1	Codifica para la proteína p16, un componente del reloj del ciclo celular.	Cáncer de próstata, cáncer oral	31
	VHL	Este complejo actúa como un E3-ubiquitina ligasa y dirige la degradación del proteosoma dependiente de proteínas específicas.	Cáncer de células renales	31

En condiciones normales, los protooncogenes favorecen la proliferación celular y su acción es regulada por las proteínas codificadas por los genes supresores tumorales. Las mutaciones en cualquiera de estos dos grupos de genes producen una pérdida en la regulación del ciclo celular y favorece los procesos de carcinogénesis.

o en la reparación del DNA, y esta mediada por ligandos inductores de apoptosis asociados a TNF (TRAIL del inglés *TNF-related apoptosis-inducing ligand*), y a nivel mitocondrial por granzimas, particularmente la granzima B en células transformadas, y relacionada con la posterior eliminación de los residuos celulares a cargo del sistema inmune (Ver tabla 2).

EPIGENÉTICA Y CÁNCER

El papel de la epigenética es de vital importancia para la regulación del ciclo celular, áreas emergentes de investigación sugieren que las modificaciones epigenéticas del DNA y las histonas podrían controlar la división asimétrica del cáncer. Esta hipótesis es evidenciable en estudios con levaduras, donde huellas epigenéticas se heredan de forma asimétrica promoviendo nuevas alternativas de diferenciación celular³⁰.

Se conoce que la cromatina es la estructura de orden superior en la organización del DNA, dependiendo de la manera en la que se encuentre conformada favorece la expresión o la represión genética, siendo la eucromatina la forma descondensada con una mayor tasa de expresión genética y la heterocromatina la forma condensada, en la cual la expresión genética tiende a la nulidad³¹. La unidad por excelencia de la cromatina es el nucleosoma, una estructura conformada por octámeros de histonas en las cuales se agrupan largas secuencias de DNA que almacenan la información genética, su expresión se encuentra controlada fundamentalmente por dos procesos epigenéticos: la acetilación y la metilación. La acetilación de las histonas, induce un cambio conformacional de la cromatina a eucromatina, mientras que la metilación se asocia más con el silenciamiento génico por condensación de la heterocromatina³².

La acetilación y desacetilación de proteínas se logran mediante la acción antagónica de dos familias de enzimas: las histonas acetiltransferasas (HAT) y las deacetilasas de histonas (HDAC). La acetilación aberrante de histonas por mutaciones de las HAT o la sobreexpresión y/o mutación de las HDAC se encuentra asociada al desarrollo de una gama amplia de cánceres que incluyen: linfomas, leucemias, cánceres de mama, gástrico, hepático, renal, prostático, entre otros³³.

Por su parte, la metilación del ADN también parece producir cambios importantes en las células cancerígenas, que se relacionan con inestabilidad del genoma y una alteración en la expresión de proteínas necesarias para el adecuado funcionamiento celular. Un ejemplo de estas alteraciones es el que ocurre con el HAND2, un gen que frecuentemente se encuentra

hipermetilado (silenciado) en el cáncer de endometrio, hallazgo que sugiere una alteración molecular crucial para el desarrollo de este cáncer³⁴. Nuevas investigaciones están siendo orientadas a la identificación de los sitios de metilación del ADN con el objetivo de sentar nuevas bases que sean de utilidad en el campo de la terapia génica. Algunos de los genes relacionados a esta función incluyen: SMPD3, VASH1, TACC1, RIPK3, TNFSF9, CLDN1, NELL1, ROBO1, ENG, PLEKHC1, FERMT2³⁵.

Los factores ambientales asociados a cáncer son investigados por la epidemiología epigenética, estableciendo las alteraciones que se presentan como consecuencia de la exposición a un irritante ambiental, y los principales cambios en los procesos de acetilación o metilación que ocurren a nivel celular. Ésto para definir factores de riesgo asociados a cáncer³⁶. Por ejemplo, estudios en modelos de cultivos celulares de roedores y de humanos han establecido que los componentes específicos de la dieta pueden influir en los patrones de metilación del ADN que favorecen el desarrollo de cáncer³⁷.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO CELULAR EN LA FISIOPATOGENIA DEL CÁNCER

Además de las implicaciones genéticas y epigenéticas del cáncer, se han observado alteraciones importantes del metabolismo celular que favorecen los procesos de carcinogénesis. Warburg identificó la diferencia entre la captación de oxígeno entre las células normales y las células del cáncer, y como menos de la mitad de la obtención de energía de las células neoplásicas proviene del ATP de la fosforilación oxidativa. Postuló el denominado efecto Warburg, en el cual se reprime la fosforilación oxidativa en las células tumorales independientemente de las concentraciones de oxígeno intracelular y se obtiene ATP a partir del catabolismo del lactato, simulando un ambiente hipóxico^{38, 39, 40, 41}. Estudios recientes han demostrado que la inanición celular y la deficiencia de nutrientes inducen y potencian el efecto Warburg⁴².

En la actualidad, se denomina a este fenómeno del cáncer "*fenotipo glucolítico*"⁴³, y se correlaciona con una disfunción de la mitocondria, en la cual hay una hiperactividad de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), enzima que inhibe la vía del piruvato y subsecuentemente la fosforilación oxidativa^{44, 45} (Ver figura 1).

Uno de los fenómenos adaptativos de las células del cáncer a esta condición es la resistencia a los microambientes ácidos, facilitando así el crecimiento tumoral en presencia de ácido láctico y el incremento

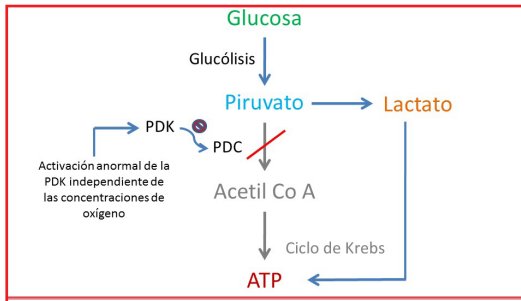


Figura 1: EL EFECTO WARBURG: es la principal alteración metabólica observada en las células del cáncer. Consiste en la formación de un microambiente ácido por incremento de la producción de lactato y que ocurre de manera independiente de las concentraciones de oxígeno. PDK = Piruvato deshidrogenasa quinasa, PDC = Complejo piruvato deshidrogenasa. Adaptada de Novoa N, 2014⁴⁵.

en la obtención de energía a partir del mismo⁴⁶. La hipoxia y el medio ácido se relacionan con la formación de "invadópodos", prolongaciones de membrana celular ricas en actina y cadherinas, que se extienden a lo largo de la matriz extracelular y dan las propiedades invasivas del cáncer⁴⁷.

HIF-1 A Y CÁNCER

Algunos estudios describen que la acción de la PDK está relacionada con un incremento en la expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), un factor transcripcional de vital importancia en la fisiopatogenia del cáncer, cuya interacción con el DNA celular da lugar a varios procesos promotores del crecimiento tumoral⁴⁸.

Al parecer, la acción del HIF-1 α sobre el ADN celular favorece la expresión de oncogenes promotores de la proliferación celular, actúa como regulador de la angiogénesis tumoral⁴⁹, da lugar a un incremento de especies reactivas de oxígeno genotóxicas que mitigan la función protectora del p53, favorece la síntesis de proteínas y factores de transcripción necesarios para la carcinogénesis, inactiva proteínas proapoptóticas y brinda las condiciones necesarias para la carcinogénesis^{50, 51, 52, 53} (Ver figura 2). La evidencia actual ha encontrado una estrecha relación del HIF-1 α con el cáncer gástrico⁵⁴ y la participación de esta molé-

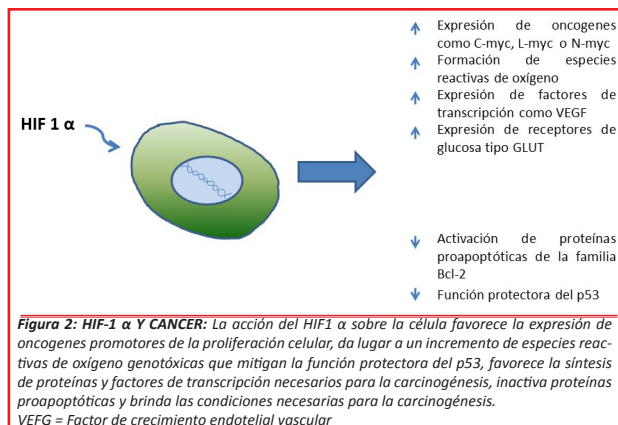


Figura 2: HIF-1 α Y CÁNCER: La acción del HIF1 α sobre la célula favorece la expresión de oncogenes promotores de la proliferación celular, da lugar a un incremento de especies reactivas de oxígeno genotóxicas que mitigan la función protectora del p53, favorece la síntesis de proteínas y factores de transcripción necesarios para la carcinogénesis, inactiva proteínas proapoptóticas y brinda las condiciones necesarias para la carcinogénesis. VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular

cula en la diseminación metastásica del peritoneo⁵⁵.

UTILIDAD EN INVESTIGACIÓN DEL ESTUDIO MOLECULAR DEL CÁNCER

La investigación genética y epigenética, es decir genómica del cáncer es muy importante para la detección precoz de ésta enfermedad, al igual que el momento de realizar un tratamiento oportuno y efectivo, mejorando el pronóstico y la evolución natural de la enfermedad abriendo un nuevo horizonte hacia el campo de la terapia génica⁵⁶. En este sentido, la comprensión de los aspectos moleculares implicados en la fisiopatogenia del cáncer abre una posibilidad variada de dianas terapéuticas y cobra relevancia entonces para la investigación encaminada al desarrollo de alternativas terapéuticas que sean más selectivas para cada tipo de cáncer en particular y menos nocivas para los pacientes.

En referencia a lo anterior, actualmente se han logrado algunos avances en el campo de la oncología mediante el uso de biomarcadores moleculares de utilidad diagnóstica para algunos tipos de cáncer. En la tabla 3 se resumen los hallazgos más relevantes en este sentido.

CONCLUSIONES

La importancia de la genética se manifiesta en la descripción de una gran cantidad de genes predisponentes al cáncer e íntimamente relacionados con su fisiopatogenia, los cuales se han comprobado experimental y epidemiológicamente, y cada año tenemos nuevos genes asociados a ésta enfermedad gracias al uso de tecnologías modernas como la lectura del genoma de las neoplasias malignas por medio de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS del inglés *Genome-wide association studies*).

La influencia del ambiente en la modificación genética y sus implicaciones en el inicio del cáncer es ampliamente reconocida. Existe una gran cantidad de agentes genotóxicos que favorecen el desarrollo de mutaciones pre neoplásicas y una disminución en la expresión de moléculas protectoras del ciclo celular como los antioxidantes. Dentro de los principales estresores destacan las radiaciones, algunos agentes infecciosos, varios productos químicos y los malos hábitos de vida como el consumo de alcohol, el tabaquismo, la falta de ejercicio y las dietas ricas en grasas y azúcares complejos.

Se han descrito algunas alteraciones en el metabolismo de las células del cáncer cómo lo son el Efecto Warburg y el fenotipo glucolítico, las cuales son la base para la producción de energía en estos tipos ce-

lulares. El reconocimiento y la descripción de estos mecanismos abren una nueva posibilidad terapéutica ya que facilita la investigación en nuevos tratamientos que actúen en este punto sin afectar los tejidos sanos.

El desarrollo de listas que contengan los genes y las moléculas implicadas en la fisiopatología del cáncer son de gran utilidad ya que resumen en gran medida los nuevos avances científicos en este campo y sirven como punto de partida para el desarrollo de nuevas investigaciones de este tipo.

REFERENCIAS

1. Tripaldi R, Stuppia L, Alberti S. **Human height genes and cancer.** *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1836(1): 27–41. Acceso 20 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X13000073>
2. Ralph S, Enríquez S, Neuzil J, et al. **The causes of cancer revisited: “Mitochondrial malignancy” and ROS-induced oncogenic transformation – Why mitochondria are targets for cancer therapy.** *Molecular Aspects of Medicine* 2010; 31(2): 145–70. Acceso 08 de Julio de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299710000099>
3. Sankpal U, Pius H, Khan M, Shukoor M et al. **Environment factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis.** *Tumor Biol* 2012; 33(5): 1265–74. Acceso 12 de Julio de 2014. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-012-0413-4>
4. Vineis P, Schatzkin A, Potter J. **Models of carcinogenesis: an overview.** *Carcinogenesis* 2010; 31(10): 1703–9. Acceso 25 de Junio de 2014. Disponible en: <http://carcin.oxfordjournals.org/content/31/10/1703.long>
5. Vogelstein B, Kinzler K. **Cancer genes and the pathways they control.** *Nat. Med* 2004; 10(1): 789–99. Acceso 14 de Julio de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/nm/journal/v10/n8/full/nm1087.html>
6. Tourvas AD, Frangos C. **Towards an extension of the two-variable model of carcinogenesis through oncogenes and tumor suppressor genes.** *Medical Hypotheses* 2011; 77(6): 956–8. Acceso 19 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987711004099>
7. Parmigiani G, Boca S, Lin J, Kinzler KW, Velculescu V, Vogelstein B. **Design and analysis issues in genome-wide somatic mutation studies of cancer.** *Genomics* 2009; 93(1): 17–21. Acceso 25 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754308001699>
8. Lowe S, Cepero E, Evan G. **Intrinsic tumour suppression.** *Nature* 2004; 432(1): 307–15. Acceso 20 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v432/n7015/full/nature03098.html>
9. Gunnar Larsson L. **Oncogene - and tumor suppressor gene-mediated suppression of cellular senescence.** *Seminars in Cancer Biology* 2011; 21(6): 367–76. Acceso 20 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X11000794>
10. Campisi J, D'Adda F. **Cellular senescence: when bad things happen to good cells.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(1): 729–40. Acceso 12 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/nrm/journal/v8/n9/full/nrm2233.html>
11. Hernandez M, Ríos M. **Oncogenes y Cáncer.** *Rev Cubana Oncol* 1999; 15(2): 131–9. Acceso 2 de Junio de 2014. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/onc09299.pdf
12. He X, Tan X, Wang X, Jin H, Liu L, Ma L, et al. **C-Myc-activa-**

Tabla 2: Genes y proteínas implicados en la inducción de la apoptosis celular:

GEN	PROTEINA	CÁNCER ASOCIADO	REFERENCIAS
BCL2L11	Bim	Leucemia linfoblástica aguda	57 58
BBC3	Puma	Adenocarcinoma ductal pancreático	59 60
BIK	Bik	Carcinoma de células renales	61 62
HRK	Hrk	Cáncer de próstata Cáncer epitelial ovárico.	64 64 65
PMAIP1	Noxa	Carcinoma de pulmón no microcítico	66 67

Se descartaron algunos genes de la familia de genes del BCL2. Se incluyeron estudios originales en los que se hubiera confirmado experimentalmente la regulación del ciclo celular mediante la inducción de la apoptosis. Se han identificado numerosas mutaciones que producen supresión o silenciamiento en estos genes, originando una replicación descontrolada de células, lo cual se relacionará con la aparición de cáncer. Parte de la información contenida en esta tabla fue consultada en la base de datos BCL2DB⁶⁸.

Tabla 3: Marcadores moleculares de utilidad diagnóstica en el cáncer

MARCADOR	SITIO DE EXPRESIÓN	SITIO DE DETECCIÓN	CÁNCER ASOCIADO	REFERENCIA
Péptido 2331 Da fragmento del PSA	Próstata	Orina	Cáncer de Próstata	69
DKK-1	Pulmón	Sangre	Cáncer de pulmón no microcítico	70
Precursor de la glicoproteína-Alpha-2-HS	Hígado	Sangre	Cáncer colorrectal	71
B-tubulina	-----	Sangre	Cáncer gástrico	72
Autoanticuerpos contra glicoproteína-alpha-2-HS	-----	Sangre	Cáncer de mama.	73
RASEF	Pulmón	Sangre	Cáncer de pulmón	74
Colágeno XXIII	Pulmón	Orina	Cáncer de pulmón no microcítico	75
CA125	Ovario	Suero	Carcinoma ovárico	76
CA19-9	Mucosa gástrica	Suero	Cáncer gástrico	77
N-glycome	Ovario	Suero	Cáncer epitelial de ovario	78
Alfa-metilacil COA racemase (AMACR)	Próstata	Orina	Cáncer de próstata	79
SPON2	Próstata	Suero	Cáncer de próstata	80
S100P	Pulmón	Pulmón	Cáncer pulmonar	81

Se resumen los principales biomarcadores séricos con utilidad diagnóstica comprobada en ensayos clínicos y que pueden ser de utilidad para mejorar el pronóstico en la enfermedad neoplásica.

ted long noncoding RNA CCAT1 promotes colon cancer cell proliferation and invasion. *Tumor Biology* 2014; 1:1-8. Acceso 05 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-014-2526-4>

13. SeokKoo B, Man Kim J, Tae Seo S, HoonYoon Y, Ryun Kwon K, Ha Kim S, et al. **Upregulation of HGF and c-MET is Associated with Subclinical Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma.** *Ann Surg Oncol* 2014; 21(7): 2310–7. Acceso 04 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-014-3553-5>

14. Slamoan D, Leyland B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Pharm D, et al. **Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2.** *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–92. Acceso 20 de Julio de 2014. Disponible en: http://www.iscort.org.il/upload/infocenter/info_

images/0309200294404NEJM.pdf

15. Unterberger E, Eichner J, Wrzodek C, Lempiäinen H, Luisier R, Terranova R, et al. **Ha-ras and b-catenin oncoproteins orchestrate metabolic programs in mouse liver tumors.** *Int. J. Cancer* 2014; 135: 1574-85. Acceso 17 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28798/pdf>
16. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild P, Caduff R, Von Teichman A, Fink D, et al. **TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type.** *Exp. Mol. Pathol* 2013; 95(2): 235-41. Acceso 17 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014480013001007>.
17. Dellinger WR, Feng Liu-Smith, Meyskens FL Jr. **Continuing to illuminate the mechanism underlying UV-mediated melanomagenesis.** *Journal of Photochemistry and Photobiology B. Biology* 2014; 138: 317-23. Acceso 03 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134414001973>
18. Keerthivasan S, Aghajani K, Dose M, Molinero L, Khan MW, Venkatesvaran V. **Wnt/ β -catenin signaling in T-cells drives epigenetic imprinting of pro-inflammatory properties and promotes colitis and coloncancer.** *SciTransl Med*, 2014; 6(225). Acceso 01 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020714/pdf/nihms573792.pdf>
19. Holmila R, Bornholdt J, Suijala T, Cyr D, Dicor M, Steiniche T, et al. **Profile of TP53 gene mutations in sinonasal cancer.** *Mutation Research*, 2010; 686(1-2): 9-14. Acceso 22 de Julio de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510709003741>
20. McDade SS, Patel D, Moran M, Campbell J, Fenwick K, Koza-rewa I, et al. **Genome-wide characterization reveals complex interplay between TP53 and TP63 in response to genotoxic stress.** *Nucleic Acids Res* 2014; 42(10): 6270-85. Acceso 25 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://nar.oxfordjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24823795>
21. Sharma SV, Settleman J. **Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy.** *Genes and Development* 2007; 21: 3214-31. Acceso 13 de Julio de 2014. Disponible en: <http://genesdev.cshlp.org/content/21/24/3214.long>
22. Morales G, Encalada J, Maldonado R, Solares M et al. **Gen supresor de tumor p53 como factor de recurrencia y progresión en cáncer de vejiga.** *Rev Mex Urol*, 2005; 65(3): 183-91. Acceso 25 de Junio de 2014. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=85&IDARTICULO=7001&IDPUBLICACION=811>
23. Walsh T, Casadei S, Hale CK, Swisher E, Stray S.M, Higgins J, et al. **Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in Families at High Risk of Breast Cancer.** *JAMA* 2006; 295(12):1379-88. Acceso 17 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=202583>
24. Secord AA , Barnett JC , Ledermann JA , Peterson BL , Myers ER , Havrilesky LJ. **Cost - Effectiveness of brca1 and brca2 mutation testing to target parp inhibitor use in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer.** *International Journal of Gynecological Cancer* 2013; 23(5): 846-52. Acceso 18 de Julio de 2014. Disponible en: <http://journals.lww.com/ijgc/pages/articleviewer.aspx?year=2013&issue=06000&article=00013&type=abstract>
25. Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Aguayo-Gonzales A. **Bases moleculares del cáncer.** *Rev. invest. Clín* 2006; 58(1): 56-70. Acceso 20 de Junio Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v58n1/v58n1a8.pdf>
26. Witkiewicz A.K, Knudsen E.S. **Retinoblastoma tumor suppressor pathway in breast cancer: prognosis, precision medicine, and therapeutic interventions.** *Breast Cancer Research* 2014; 16: 207. Acceso 20 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://breast-cancer-research.com/content/pdf/bcr3652.pdf>
27. Hernández Ríos M.A, Hernández Menendez M. **Los genes supresores de tumores y el cáncer.** *Rev Cubana Oncol* 2001; 17(1): 65-71. Acceso 12 de Junio de 2014. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/onc/vol17_1_01/onc12101.pdf
28. Liu G, Liu X, Lv X, Wang X, Fang X, Sang Y. **miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen (CEA).** *Int J ClinExpMed* 2014; 7(8): 1990-9. Acceso 10 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161539/>
29. Yao Y.L, Ma J, Wang P, Xue Y.X, Li Z, Zhao L, et al. **miR-101 Acts as a Tumor Suppressor by Targeting Kruppel-like Factor 6 in Glioblastoma Stem Cells.** *CNS Neurosci Ther* 2014; 21(1):40-51. Acceso 05 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230316>
30. Yu C, Bonaduce MJ, Klar AJ. **Defining the epigenetic mechanism of asymmetric cell division of Schizosaccharomyces japonicus yeast.** *Genetics* 2013; 193(1): 85-94. Acceso 12 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527257/>
31. Bannister A.J, Kouzarides T. **Regulation of chromatin by histone modifications.** *Cell. Res* 2001; 21(1): 381-95. Acceso 25 de Abril de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/cr/journal/v21/n3/full/cr201122a.html>
32. Haberland M, Montgomery RL, Olson ES.Nat. **The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy.** *Rev Genet* 2009; 10(1): 32-42. Acceso 24 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3215088/>
33. Barneda-Zahonero B, Parra M. **Histone deacetylases and cancer.** *Molecular Oncology* 2012; 6(6): 579-89. Acceso 21 de Junio de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574789112000750>
34. Jones A, Teschendorff A, Li Q, Hayward JD, Kannan A, Mould T, et al. **Role of DNA Methylation and Epigenetic Silencing of HAND2 in Endometrial Cancer Development.** *PLoS Med* 2013; 10(11). Acceso Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265601>
35. Ogoshi K, Hashimoto S, Nakatani Y, Qu W, Oshima K, Tokunaga K, et al. **Genome-wide profiling of DNA methylation in human cancer cells.** *Genomics* 2011; 98(4): 280-287. Acceso 15 de Mayo de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754311001765>
36. Barrow T, Michels K. **Epigenetic epidemiology of cáncer.** *Biochem. Biophys Res Commun* 2014; 455(1-2): 70-83. Acceso 03 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X14014089>
37. Wakeling LA, Ions LJ, Ford D. **Could Sirt1-mediated epigenetic effects contribute to the longevity response to dietary restriction and be mimicked by other dietary interventions?** *Age (Dordr)* 2009; 31(4): 327-41. Acceso 12 de Julio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813047/>
38. Warburg O. **On the origin of cancer cells.** *Science* 1956; 9: 123(3191): 309-14 Acceso 12 de Febrero de 2014. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/content/123/3191/309.long>
39. Warburg O. **On respiratory impairment in cancer cells.** *Science* 1956; 124(3215): 267-72 Acceso 13 de Marzo de 2014. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/content/124/3215/267.full.pdf>
40. Yijun, C. Cairns, Papandreou R, Koong I, Denko AN. **Oxygen Consumption Can Regulate the Growth of Tumors, a New Perspective on the Warburg Effect.** *Plos ONE* 2009; 4(9): 1-9. Acceso 19 de Julio de 2014. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007033>
41. Van Horssen R, Buccione R, Willemsse M, Cingir S, Wieringa B, Attanasio F. **Cancer cell metabolism regulates extracel-**

- lular matrix degradation by invadopodia.** *European Journal of Cell Biology* 2013; 92(3): 113-21. Acceso 20 de Junio de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171933512001872>
42. Wu C, Chao Y, Shiah S, Lin W. **Nutrient deprivation induces the Warburg effect through ROS/AMPK-dependent activation of pyruvate dehydrogenase kinase.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2013; 1833(S): 1147-56. Acceso 14 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488913000402>
43. Barbosa I, Machado N, Skildum A, Scott P, Oliveira P. **Mitochondrial remodeling in cancer metabolism and survival: Potential for new therapies.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2012; 1826(1):238-54. Acceso 24 de Junio de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X12000315>
44. Pokorný J, et al. **Mitochondrial Metabolism – Neglected Link of Cancer Transformation and Treatment.** *Prague Medical Report* 2012; 113(2): 81–94. Acceso 04 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://pmr.cuni.cz/file/5620/PMR2012A0010.pdf>
45. Novoa N, Rebellón D, Bernal B. **El Dicloroacetato: medicamento huérfano con un posible uso en oncología.** *Rev. Farmacol. Chile* 2014; 7(2): 50-6. Acceso 25 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sofarchi.cl/medios/revistas/nanofarmacologia/bibianabernal.pdf>
46. Gatenby R, Gillies R. **Glycolysis in cancer: a potential target for therapy.** *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(7-8): 1358–66. Acceso 26 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135727250700115X>
47. Koppenol W, Bounds P, Dang C. **Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism.** *Nat. Rev. Cancer* 2011; 11: 325–37. Acceso 26 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n5/full/nrc3038.html>
48. Finlay D, Rosenzweig E, Sinclair L, et al. **PKD1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8+ T cells.** *JEM* 2012; 209(13): 2441-53. Acceso 27 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526360/>
49. Biswas S, Charlesworth PJ, Turner GD, Leek R, Thamboo PT, Campo L, Harris AL. **CD31 angiogenesis and combined expression of HIF-1 α and HIF-2 α are prognostic in primary clear-cell renal cell carcinoma (CC-RCC), but HIF α transcriptional products are not: implications for antiangiogenic trials and HIF α biomarker studies in primary CC-RCC.** *Carcinogenesis* 2012; 33(9): 1717-25. Acceso 30 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777959>
50. Rastogi S, Banerjee S, Chellappan S, Simon G. **Glut-1 antibodies induce growth arrest and apoptosis in human cancer cell lines.** *Cancer Letters* 2007; 257(2): 244-51. Acceso 25 de Julio de 2014. Disponible en: [http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(07\)00342-4/abstract](http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(07)00342-4/abstract)
51. Clambey E, McNamee E, Westrich J, et al. **Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa.** *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109(34): 2784–93. Acceso 07 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478644/>
52. Rosenberg P, Schwab J, Mirakaj V, et al. **Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia.** *Nat Immunol* 2009; 10: 195-202. Acceso 09 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/ni/journal/v10/n2/full/ni.1683.html>
53. Zepeda A, Pessoa A, Castillo R, et al. **Cellular and molecular mechanisms in the hypoxic tissue: Role of HIF- 1 and ROS.** *Cell Biochemistry and Function* 2013; 31(6): 451-9. Acceso 20 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbf.2985/abstract;jsessionid=E0ESA4EE02D9FE49F>
- DSD104C71DF39D7.f04t02
54. Wang J, Ni Z, Duan Z, Wang G, Li F. **Altered expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and its regulatory genes in gastric cancer tissues.** *PLoS one* 2014; 9(6): e99835. Acceso 20 de Marzo de 2014. Disponible en: <http://www.readcube.com/articles/10.1371%2Fjournal.pone.0099835>
55. Miyake S, Kitajima Y, Nakamura J, Kai K, Yanagihara K, Tanaka T, Noshiro H. **HIF-1 α is a crucial factor in the development of peritoneal dissemination via natural metastatic routes in scirrhous gastric cancer.** *Int J Oncol* 2013; 43(S): 1431-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970191>
56. Newsheer S, Aziz K, Panayiotidis M, Georgakilas A. **Molecular markers for cancer prognosis and treatment: Have we struck gold?.** *Cancer Letters* 2012; 327(1–2): 142-52. Acceso: Diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120674>
57. O'Connor L, Strasser A, O'Reilly LA, Hausmann G, Adams JM, Cory S, Huang DCS. **Bim: a novel member of the Bcl-2 family that promotes apoptosis.** *EMBO J* 1998; 17(2): 384-95. Acceso Junio de 2014. Disponible en: <http://emboj.embopress.org/content/17/2/384.long>
58. Gagné V, Rousseau J, Labuda M, Shariff-Askari B, Brukner I, Laverdière C, et al. **Bim polymorphisms: influence on function and response to treatment in children with acute lymphoblastic leukemia.** *Clin Cancer Res* 2013; 19(18): 5240-9. Acceso Abril de 2014. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/18/5240.long>
59. Han J-W, Flemington C, Houghton A, Gu Z, Zambetti G, Lutz RJ, et al. **Expression of bbv3, a pro-apoptotic BH3-only gene, is regulated by diverse cell death and survival signals.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(20):11318-23. Acceso Marzo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11572983>
60. Du QH, Zhang HJ, Jiao KL, Zhang M, Yan BM, Xu YB. **Prognostic Significance of PUMA in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.** *J Int Med Res* 2012; 40(6): 2066-72. Acceso Junio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321162>
61. Han J, Sabbatini P, White E. **Induction of Apoptosis by Human Nbk/Bik, a BH3-Containing Protein That Interacts with E1B 19K.** *Mol Cell Biol* 1996; 16(10): 5857-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816500>
62. Sturm I, Stephan C, Gillissen B, Siebert R, Janz M, Radetzki S, et al. **Loss of the tissue-specific proapoptotic BH3-only protein Nbk/Bik is a unifying feature of renal cell carcinoma.** *Cell Death Differ* 2006; 13(4): 619-27. Acceso Julio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322756>
63. Inohara N, Ding L, Chen S, Núñez G. **Harakiri, a novel regulator of cell death, encodes a protein that activates apoptosis and interacts selectively with survival-promoting proteins Bcl-2 and Bcl-XL.** *EMBO J* 1997; 16(7): 1686-94. Acceso Junio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1169772/>
64. Chang I, Majid S, Saini S, Zaman M, Yamamura S, Chiyomaru T, et al. **Hrk Mediates 2-Methoxyestradiol-Induced Mitochondrial Apoptotic Signaling in Prostate Cancer Cells.** *Mol Cancer Ther* 2013; 12(6): 1049-59. Acceso Marzo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580416>
65. Li H, Cai Q, Wu H, Vathipadiakal V, Dobbin Z.C, Li T, et al. **SUZ12 Promotes Human Epithelial Ovarian Cancer by Suppressing Apoptosis via Silencing HRK.** *Mol Cancer Res* 2012; 10(11): 1462-72. Acceso Junio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964433>
66. Puthalakath H, Strasser A. **Keeping killers on a tight leash: transcriptional and post-translational control of the pro-apoptotic activity of BH3 only proteins.** *Cell Death Differ* 2002; 9(5): 505-12. Acceso Marzo de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973609>
67. Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Kikuchi J, Kikuchi E, Mizugaki

- Hidenori, Kinoshita I. **Expression of Bim, Noxa, and Puma in non-smallcell lung cancer.** *BMC Cancer* 2012; 12: 286. Acceso Julio de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788963>
68. Rech de Laval V, Deléage G, Aouacheria A, Combet C. **BCL-2DB: database of BCL-2 family membersand BH3-only proteins.** *Database* (Oxford) 2014: bau013. Acceso Septiembre de 2014. Disponible en: <http://database.oxfordjournals.org/content/2014/bau013.long>.
69. Nakayama K, Inoue T, Sekiya S, Terada N, Miyazaki Y, Goto T, et al. **The C-terminal fragment of prostate-Specific Antigen, a2331 Da Peptide, as a New Urinary Pathognomonic Biomarker Candidate for Diagnosing Prostate Cancer.** *PLOS One* 2014; 9(9):1. Acceso Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0107234>
70. Dong L, Qu L, Zhang X, Liu Y. **Serum level of DKK-1 and its prognostic potentialin non-small cell lung cancer.** *DiagnPathol* 2014; 9:52. Acceso Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.diagnosticpathology.org/content/pdf/1746-1596-9-52.pdf>
71. Fan N, Kang R, Ge X, Li M, Liu Y, Chen H, et al. **Identification alpha-2-HS-glycoprotein precursor and tubulin beta chain as serology diagnosis biomarker of colorectal cancer.** *Diagn Pathol* 2014; 9:53. Acceso Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.diagnosticpathology.org/content/pdf/1746-1596-9-53.pdf>
72. Fan N, Li K, Liu Q, Wang X, Hu L, Li J, Gao C. **Identification of tubulin beta chain, thymosin beta-4-like protein 3, and cytochrome b-c1 complex subunit 1 as serological diagnostic biomarkers of gastric cancer.** *Clin Biochem* 2013; 46(15): 1578-84. Acceso 25 de Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912013002737>
73. Yi JK, Chang JK, Han W, Lee JW, Ko E, Kim DH, et al. **Autoantibody to Tumor Antigen, Alpha 2-HS Glycoprotein: A Novel Biomarker of Breast Cancer Screening and Diagnosis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5): 1357-64. Acceso Junio de 2014. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/5/1357.full.pdf+html>
74. Oshita H, Nishino R, Takano A, Fujimoto T, Aragaki M, Kato T, et al. **RASEF is a Novel Diagnostic Biomarker and a Therapeutic Target for Lung Cancer.** *Mol Cancer Res* 2013; 11(8): 937-51. Acceso 20 de Septiembre de 2014. Disponible en: <http://mcr.aacrjournals.org/content/11/8/937.full.pdf+html?sid=53ef753d-e258-4bf8-8ead-0895d4984a6d>
75. Spivey K, Banyard J, Solis L, Wistuba I, Barletta J, Ganhi L, et al. **Collagen XXIII: A Potential Biomarker for the Detection of Primary and Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 19(5): 1362-72. Acceso 21 de Julio de 2014. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/19/5/1362.full.pdf+html?sid=b40d70d6-01a5-4375-91fc-0f0f6b03a410>
76. Köbel M, Kalloger S, Huntsman D, et al. **Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies.** *Plos Medicine* 2008; 5(12): e232. Acceso Abril de 2014. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050232>
77. He C, Zhang K, Li Q, Liu X, Hong Y, Lv N. **Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer.** *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 87. Acceso Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-230X-13-87.pdf>
78. Biskup K, Iona E, Sehouli J, Tauber R, Blanchard V. **The Serum Glycome to Discriminate between Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer and Benign Ovarian Diseases.** *Disease Markers* 2014. Acceso Agosto de 2014. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2014/238197/>
79. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran S, Varambally S, Barrete T, Sanda M, et al. **Alpha-methylacyl CoA racemase as a Tissue Biomarker for prostate cancer.** *JAMA* 2002; 287 (13): 1662-70. Acceso 12 de Junio de 2014. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194790>
80. Xiaolong Q, Changling L, Bo P, Meng X, Jian W, Jianguang Z. **Spondin-2 (SPON2), a More Prostate-Cancer-Specific Diagnostic Biomarker.** *Plos ONE* 2012; 7(5): 1-10. Acceso 10 Junio de 2014. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0037225>.
81. Chung L, Shibli S, Baxter R, et al. **Tissue biomarkers of breast cancer and their association with conventional pathologic features.** *British Journal Of Cancer* 2013; 108(2): 351-60. Acceso Septiembre de 2014. Disponible en: <http://www.nature.com/bjc/journal/v108/n2/full/bjc2012552a.html>.