

## ORIGEN MOLECULAR DEL CÁNCER

Arturo Valle-Mendiola  
Benny Weiss Steider

### RESUMEN

El proceso por el cual las células normales se transforman en células malignas, requiere la adquisición secuencial de mutaciones, las cuales acarrearán como consecuencia el daño al genoma. Este daño puede ser el resultado de un proceso endógeno, por ejemplo por errores en la replicación de DNA, la inestabilidad inherente de ciertas bases o por el ataque de radicales libres, o por ataque exógeno, como las radiaciones ionizantes o exposición a agentes cancerígenos químicos. Las células tienen mecanismos de reparación, pero pueden ocurrir errores introduciendo mutaciones permanentes.

Algunas mutaciones por inactivación ocurren en genes importantes para el mantenimiento de la integridad genómica, facilitando la adquisición de mutaciones adicionales que finalmente darán como resultado el proceso de transformación maligna.

**Palabras Clave:** Cáncer, mutación, genes, DNA, carcinogénesis.

### Molecular origin of cancer

### ABSTRACT

The process by which normal cells become progressively transformed to malignancy is now known to require the sequential acquisition of mutations which arise as a consequence of damage to the genome. This damage can be the result of endogenous processes such as errors in replication of DNA, the intrinsic chemical instability of certain DNA bases or from attack by free radicals. DNA damage can also result from interactions with exogenous agents such as ionizing radiation or chemical carcinogens. Cells have evolved means to repair such damage, but, for various reasons errors occur and permanent changes are introduced. Some inactivating mutations occur in genes responsible for maintaining genomic integrity facilitating the acquisition of additional mutations that lead to malignant transformation.

**Key Words:** Cancer, mutation, genes, DNA, carcinogenesis.

ARTÍCULO RECIBIDO EN ABRIL DEL 2003 Y ACEPTADO EN MAYO DEL 2003.

El humano adulto está compuesto por aproximadamente  $10^{15}$  células, muchas de las cuales requieren dividirse y diferenciarse para reponer las células que se pierden en los tejidos y órganos. Algunos ejemplos los tenemos en las células de la capa basal de la piel, en las células epiteliales en general y las células de la médula ósea. Se ha calculado que existen en promedio unas  $10^{12}$  divisiones de células tallo por día, pero a pesar de esta enorme producción de células nuevas, el cuerpo humano mantiene un peso constante por décadas, es de resaltar que la obesidad no es debida directamente a un aumento en el número de células, sino que es debida a un aumento del volumen y masa de los adipocitos.

El control de la proliferación celular es logrado a través de una red de mecanismos moleculares que gobiernan el crecimiento celular por un lado y la muerte celular (apoptosis) por el otro. Cualquier factor que altere el balance entre el nacimiento y la

muerte puede ser capaz, si no es corregido, de alterar el número total de células en un órgano o tejido. Después de muchas generaciones celulares este incremento en el crecimiento celular puede ser clínicamente detectable como una neoplasia, la cual es, de manera literal, un nuevo crecimiento (de células).

Si una mutación al azar da una ventaja selectiva a un individuo, justo como en la evolución darwiniana, ese individuo será capaz de crecer mejor; algo similar sucede con las células cancerosas, las mutaciones en los genes que controlan la proliferación o la apoptosis son responsables del cáncer; si estas mutaciones en genes individuales originan células capaces de evadir los mecanismos homeostáticos normales, estas pueden detectarse en lo sucesivo en las células cancerosas. Los sucesos dentro de este escenario pueden ser vistos desde dos perspectivas, la de la célula individual y la del organismo en su conjunto. Desde el punto de vista celular, este fenómeno es ventajoso, ya que inmortaliza a la célula, que de otra forma tendría un tiempo de vida media corto, aunque a la larga sea capaz de matar a su hospedero. Este fenómeno a nivel de un organismo completo, es terrible, ya

que significa la pérdida sobre el control del crecimiento de un grupo celular, lo cual acarrea consecuencias nefastas, y en el peor de los casos, la muerte.

Las mutaciones, en el contexto de la carcinogénesis podrían definirse como los cambios en el genoma de una célula particular, esto incluye las mutaciones puntuales (las cuales causan sustituciones de aminoácidos); mutaciones dentro del marco de lectura (frameshift) o dentro de los codones de terminación (crean proteínas truncadas o cambios en su secuencia); inestabilidad cromosómica (la cual resulta en amplificación, sobreexpresión o expresión inapropiada de ciertos genes); pérdida de genes o su fusión con otros (resultando una proteína quimérica con funciones alteradas); modificaciones epigenéticas del DNA (la más importante es la metilación de la citosina en las islas CpG, llevando al silenciamiento de genes). Las células cancerosas en desarrollo seleccionan dos tipos de mutaciones: las que incrementan la actividad de las proteínas que son codificadas por los genes modificados (son llamados oncogenes, por ejemplo STAT3, Ras, etc.); o mutaciones que disminuyen o inactivan un gen funcional (son llamados genes supresores de tumores, por ejemplo p53, pRB, etc.).

#### **LAS MUTACIONES PUEDEN SER PRODUCIDAS POR DAÑO QUÍMICO DIRECTO AL DNA**

Un daño químico al DNA no es mutagénico en sí mismo, es necesaria la replicación y subsecuente división celular para convertir este cambio en heredable y poderlo llamar mutación; la proliferación es un factor vital en la formación de mutaciones y en la expansión de los clones de células que acarrean estas mutaciones<sup>1</sup>.

Las células humanas malignas pueden acumular múltiples mutaciones en genes cruciales, permitiendo su replicación autónoma e invasión. A pesar de todo esto, una mutación en un gen particular es un evento relativamente raro, e incluso después de un daño químico deliberado, la frecuencia de mutación en un gen particular es de  $10^{-6}$ , o sea, solo una célula en un millón está mutada. La frecuencia de mutación en las células tallo humanas es de aproximadamente  $10^{-10}$ /división celular, a pesar de esta probabilidad tan baja, y debido al gran número de divisiones celulares, es muy probable que todos los adultos presenten muchas células mutadas. Afortunadamente, un suceso como el cáncer requiere de al menos mutaciones en cinco genes; un ejemplo de esto se ha demostrado en el carcinoma de colón, en el que cada mutación crea una célula cada vez mejor adaptada para el crecimiento autónomo en el organismo<sup>2,3</sup>. Debido a que la probabilidad de que una sola célula adquiera simultáneamente estas mutaciones es muy pequeña, se requiere de un proceso secuencial de adquisición de mutaciones; este proceso puede ser llevado a cabo por células que portan la mutación inicial, las cuales son llamadas células iniciadas, estas pueden expandirse hasta formar una población de millones, en la cual la probabilidad de una segunda mutación en un locus crítico es mayor. Este proceso de expansión clonal puede ser repetido

hasta que las mutaciones subsecuentes sean fijadas y las células progresivamente se adapten mejor a la vida independiente.

#### **EL DNA PUEDE SUFRIR DAÑOS QUÍMICOS**

El DNA constantemente sufre daños químicos, algunos a consecuencia de efectos termales espontáneos, otros como consecuencia de ataque químico por moléculas reactivas. Se ha estimado que aproximadamente el 30% de los casos de cáncer en la población occidental puede ser atribuida al estilo de vida con exposición al tabaco<sup>4</sup>. Sin embargo, un gran porcentaje de riesgo de desarrollar cáncer parece estar asociado con deficiencias en ciertos factores en la dieta, principalmente frutas y verduras, los cuales ejercen un papel protector ya que proporcionan factores antioxidantes, que protegen al DNA del daño provocado por radicales libres.

Cuando ocurre un daño químico como consecuencia de la exposición a agentes exógenos, el tipo de daño y las mutaciones que ellos inducen pueden actuar como huella digital molecular, indicando la exposición a esos agentes carcinógenos (por ejemplo, la aflatoxina B concentra su efecto transformador en el hígado)<sup>5,6</sup>. Es claro, sin embargo que algunos cánceres humanos ocurren en individuos sin una exposición obvia a carcinógenos ambientales y algunos otros ocurren en órganos para los cuales todavía no se identifican causas genéticas o ambientales; o sea, puede ocurrir un daño al DNA de manera espontánea, dando como resultado mutaciones carcinogénicas.

Las mutaciones espontáneas del DNA pueden ocurrir como consecuencia directa de errores en la replicación, o de manera indirecta como consecuencia de un daño químico que puede llevar a errores en la lectura correcta del DNA dañado por la DNA polimerasa.

Sin embargo, las células poseen mecanismos altamente eficientes para controlar errores durante este proceso; como consecuencia de estos controles la frecuencia de error directo durante la replicación normal del DNA es de  $1.3 \times 10^{-10}$  mutaciones/par de bases/célula.

Las mutaciones como resultado del daño químico aparecen como el mayor factor iniciador de una cascada de eventos, uno de los cuales es el incremento del radio de mutaciones, llamado fenotipo mutador, dando como posible resultado el daño a genes cuya función es asegurar la fidelidad de la replicación del DNA<sup>7,8</sup>.

El daño espontáneo del DNA es un evento frecuente, es resultado de la inestabilidad inherente de la molécula; el daño de depurinización por rompimiento del enlace N-glicosídico que conecta las purinas a la desoxirribosa ocurre en una frecuencia de  $10^4$  eventos/célula/día<sup>9</sup>; la desaminación de la citosina a uridina ocurre alrededor de 20 veces/células/día mientras que la desaminación de metilcitosina a timidina es probablemente el evento químico más frecuente con potencial mutagénico<sup>10</sup>.

El DNA también puede sufrir daño debido a los productos del metabolismo oxidativo; aunque los estimados varían, la producción de 8-hidroxiguanosina (el más peligroso de estos productos mutagénicos)<sup>11</sup>, ocurre de  $2 \times 10^4 - 10^5$  lesiones/célula/día<sup>12</sup>. Afortunadamente la evolución ha desarrollado enzimas de reparación del DNA que rápidamente pueden restaurar la secuencia del DNA.

### CARCINOGENESIS QUÍMICA

El DNA también está sujeto a daño por agentes externos (químicos o físicos). Para ambos tipos de daño, la reacción química más frecuente que puede dañar al DNA es un ataque electrofílico. El nucleófilo más importante que puede ser dañado por ese tipo de ataque es la guanina, y los cambios químicos inducidos son conocidos por interferir con el reconocimiento entre pares de bases durante la replicación.

Quizás el primer ejemplo de carcinogénesis ambiental fue reportado en 1775 e involucra la inducción de tumores en trabajadores expuestos al alquitrán de carbón.

Esto llevo finalmente a la identificación del compuesto aromático policíclico 3,4-benzopireno y de otros compuestos en el alquitrán de carbón y el descubrimiento de su acción en la carcinogénesis de la piel en el laboratorio. De manera similar, el descubrimiento de una alta frecuencia de carcinoma de vejiga en los trabajadores de la goma y de la industria química llevó a la identificación de la 2-naftilamina como un carcinógeno de la vejiga.

Con el descubrimiento de que algunos cánceres humanos tienen un origen ambiental que puede ser ligado directamente a la exposición química, la lista de carcinógenos químicos creció rápidamente<sup>4</sup>. Lo que es muy evidente es la gran diversidad de estructuras químicas, y para muchas de ellas, como en el caso de los compuestos aromáticos policíclicos, la gran estabilidad química, pero, ¿cómo explicar sus acciones similares en la inducción de cáncer y su habilidad de causar cambios profundos en el desarrollo celular?

La principal respuesta vino del trabajo de Miller & Miller en los 70's, con el descubrimiento de que estos carcinógenos químicos estables pueden sufrir un proceso de activación metabólica por enzimas normalmente involucradas en la detoxificación de compuestos extraños, produciendo especies químicas altamente reactivas, los electrófilos mencionados antes<sup>13</sup>.

La dimetilnitrosamina es un agente carcinógeno que actúa a nivel del hígado, este compuesto ha sido usado como disolvente. De manera alarmante, las n-nitrosaminas han sido encontradas en una gran variedad de objetos, desde cerveza y humo de tabaco, hasta cosméticos<sup>14</sup>.

También se ha encontrado que las nitrosaminas pueden ser formadas en el ambiente ácido del estómago después de la ingestión de aminas primarias o secundarias y nitrito de sodio, los cuales se encuentran en altos niveles en el pescado salado;

esta ingestión de nitrito de sodio y aminas primarias y secundarias también puede darse con los embutidos, ya que en ellos se utiliza el nitrito de sodio como conservador y para dar un color atractivo al producto. Esta producción endógena de nitrosaminas puede explicar la particularmente alta incidencia de cáncer gástrico en Japón e Islandia donde el pescado salado es una parte importante de la dieta<sup>15</sup>. La transformación metabólica de las nitrosaminas genera un electrófilo, el ión metilcarbonio, que produce O-6-metilguanosa después de reaccionar con el DNA; esta base, si no es reparada, puede introducir mutaciones puntuales con potencial carcinogénico.

La conversión metabólica de los compuestos aromáticos policíclicos produce diol-epóxidos; posteriormente, el epóxido inestable puede reaccionar con la posición N-2 de la guanina, produciendo una lesión con un alto potencial mutagénico<sup>16</sup>.

Sin embargo, no solo los compuestos químicos son capaces de producir mutaciones, los agentes físicos, como la radiación, son capaces de inducir transformación. Las radiaciones ionizantes pueden causar un daño directo al DNA provocando rompimientos de cadena sencilla de DNA e incluso de la doble hélice como tal; también puede producirse daño indirecto por la radiólisis del agua, la cual produce radicales libres altamente reactivos<sup>17</sup>. La radiación ultravioleta es lo suficientemente energética para inducir la formación de dímeros de timidina entre dos timinas adyacentes, esto constituye un enorme obstáculo para la DNA polimerasa, si este daño no es reparado puede producir una mutación. Debido a lo anterior, no es de sorprender que aproximadamente el 90% de los cánceres en la piel se produzcan en zonas expuestas al sol.

La demostración de que la luz UV provoca daño al DNA y que el fallo en su reparación resulta en carcinogénesis, fue la primera evidencia inequívoca de que el daño al DNA está directamente implicado en el desarrollo del cáncer.

Sabemos que el DNA está expuesto constantemente a estrés físico y químico de manera natural, y que para proteger al material genético de los efectos dañinos a largo plazo y evitar una tasa excesiva de mutación, ciertos genes, como p53, tienen como único propósito proteger al genoma del daño y/o reparar este daño; además de estos genes, existen otros cuya función es reparar los errores introducidos durante el proceso de replicación.

Los mecanismos de reparación varían de acuerdo al tipo de daño, por ejemplo, la remoción de los dímeros de timina formados por la exposición a luz UV, involucra la eliminación de un tramo completo del DNA seguido por una re-síntesis utilizando la cadena opuesta como molde; las bases alquiladas pueden ser eliminadas de manera directa sin romper el enlace de fosfato; los rompimientos de una sola hebra del DNA a causa del efecto de las radiaciones ionizantes pueden ser reparados directamente<sup>18</sup>. El único tipo de daño al DNA que no puede ser reparado es el rompimiento de la doble cadena; dependiendo del sitio donde se

realizó este corte, este tipo de daño puede llevar a la muerte celular, o, de manera muy significativa para la carcinogénesis, el rompimiento de cromosomas y la recombinación, lo cual podría resultar en la activación o inactivación de genes cruciales. Pero no siempre los sistemas de reparación funcionan de manera correcta, algunas enfermedades hereditarias predisponen al desarrollo del cáncer, debido a que tienen defectos en su capacidad de reparación del DNA. Entre estas enfermedades tenemos a la ataxia telangiectasia, en la cual las células son sensibles a la radiación X<sup>19</sup> y la xeroderma pigmentosum cuya característica principal es la hipersensibilidad a la radiación UV<sup>20</sup>. El gene de susceptibilidad al cáncer de seno BCRA1 parece ser esencial para la reparación del DNA al daño al mismo; la inactivación de este gene en células de ratón resulta en un incremento de la sensibilidad celular a agentes que dañan al DNA<sup>21</sup>.

El gene que se encuentra mutado más frecuentemente en tumores sólidos humanos es p53. Esta proteína ha sido llamada el guardián del genoma, ya que tiene entre sus funciones el monitorear la integridad del genoma y tiene la capacidad de demorar la replicación hasta que las reparaciones hayan sido completadas, o, si el daño es muy extenso, induce una serie de eventos que llevan a la apoptosis de la célula dañada<sup>22</sup>.

Mutaciones en un alelo de p53, resultan en el síndrome de Li-Fraumani, en el cual las personas afectadas tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer. p53 puede verse afectado de diferentes maneras, por ejemplo, el virus de papiloma humano es capaz de inducir la ubiquitinación y posterior degradación de esta proteína a través de la proteína E6, permitiendo de esta manera un desarrollo no controlado de la célula afectada.

Otro ejemplo de inactivación de p53 se puede observar en el caso del cáncer de seno; en este caso la sobre-expresión del receptor HER-2, (un miembro de la familia de receptores de EGF) que es un fenómeno común es este tipo de cáncer lleva a la sobre-activación de Akt (hiperfosforilación) debido a que la PI-3 cinasa se encuentra en un estado de “encendido constante”, y el supresor tumoral PTEN no puede inactivar a todo el fosfatidilinositol-trifosfato (PIP<sub>3</sub>), este exceso es capaz, por si mismo, de mantener activada a Akt, la cual fosforila a MDM2, cuya función es inactivar a p53 en el núcleo, impidiendo así la inducción de apoptosis por p53.

### **LAS CÉLULAS CANCEROSAS NO DEPENDEN DE SEÑALES EXTERNAS**

Las células normales proliferan en respuesta a una serie de señales externas, la mayoría producida de manera local. Estas señales externas son factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidermal (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), diversas interleucinas (IL-2, IL-6, etc.) entre otros. Estos factores de crecimiento ejercen sus acciones proliferativas después de unirse a un receptor apropiado e inducen cascadas de respuesta, las cuales involucran eventos de fosforilación. Las células tumorales han encontrado

mecanismos para activar estas señales de proliferación de manera constante. Estos mecanismos difieren de cáncer a cáncer, dependiendo del tipo celular, e incluso puede cambiar dentro del mismo tumor, pero el resultado es el mismo, una constante estimulación mitogénica.

Algunos mecanismos de este tipo son la expresión inapropiada de receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, Erb-B (Her-2) se encuentra sobreexpresado en aproximadamente 30% de los carcinomas de seno y se asocia con un mal pronóstico clínico. Esta sobre-expresión se debe a una amplificación genética (incremento en el número de copias). Cuando el receptor de erb-B es activado por su ligando (heregulina), este receptor sufre fosforilación en tirosina (Tyr), la cual estimula eventos posteriores que resultan en una activación mitótica<sup>23</sup>. Además, como ya se comentó anteriormente, este tipo de receptor es capaz de inactivar a p53.

Es de interés que el oncogen ras, el cual no es muy frecuente hallar mutado en cáncer de seno, está activado cuando se sobre-expresa erbB, haciendo la mutación de ras innecesaria<sup>24</sup>.

Existen otras posibles consecuencias de la transformación maligna, como pueden ser la expresión de receptores para factores de crecimiento que normalmente no se expresan en un tipo celular particular. Por ejemplo, se ha demostrado que las líneas celulares de carcinoma de cérvix, establecidas a partir de biopsias de pacientes mexicanas, CALO e INBL expresan las tres subunidades del receptor de IL-2 (interleucina-2); estas líneas celulares responden al estímulo con IL-2; con dosis bajas, aumenta su proliferación, pero a dosis altas, las células mueren<sup>25-27</sup>. Este efecto es debido a la activación de la vía JAK-STAT, en particular de JAK3 y de las STATs 1, 3 y 5<sup>28</sup>. En este caso podemos observar otra forma de mantener una mitosis constante: la activación de vías de transducción de señales. Este tipo de células no expresan de manera normal el IL-2R (expresión inapropiada de receptores de factores de crecimiento); la IL-2 es conocida por inducir proliferación celular en las células que lo expresan de manera normal como las células T, epitelio de intestino, entre otros. Este receptor activa la vía JAK-STAT, en particular activa a JAK3, JAK1 y a los factores de transcripción STAT3 y 5. Pero en el caso de las células CALO e INBL, el efecto proliferativo, se debe solo a JAK3 (al parecer JAK1 no es activada), la cual es capaz de autofosforilarse y activar a las STATs 1, 3 y 5, las cuales a su vez pueden inducir crecimiento celular después de traslocarse al núcleo y unirse a los genes activados por citocinas (datos no publicados). Este es un ejemplo de la activación de vías de transducción de señales acopladas a un receptor de factor de crecimiento, las cuales son utilizadas por células cancerosas para mantener su independencia en cuanto a crecimiento.

Otra vía de transducción de señales que es activada de manera importante en muchos tipos de cánceres es la vía de Ras; el descubrimiento de un gen ras mutado fue importante por dos razones: representa el primer oncogen en ser descubierto en

células cancerosas humanas y es el oncogene más ampliamente activado en los cánceres humanos con rangos de incidencia que van desde el 90% en cáncer de páncreas, 50% en el colon, hasta un 30% en pulmón, se presentan niveles comparables en otros tipos de tumores sólidos<sup>29</sup>.

Estudios recientes han indicado que la transformación por ras es dependiente de una proteína llamada Rho (la cual es una GTPasa). Estos estudios han demostrado que un mutante dominante negativo de Rho fue capaz de bloquear la transformación por ras en cultivos celulares, mientras que la forma activada de Rho reforzó la transformación por ras<sup>30</sup>.

En contraste con la activación mutagénica por oncogenes, donde, debido a la naturaleza dominante de este paso de activación, la mutación de un solo alelo es suficiente para inducir algunos aspectos del fenotipo neoplásico, las mutaciones en los genes supresores de tumores resulta en una pérdida de función. Estas diferencias tienen dos importantes consecuencias: en la mayoría de los casos, un alelo de un gen supresor de tumor puede funcionar en presencia de un alelo dañado o no funcional, ambas copias deben ser inactivadas antes de que la pérdida de función se manifieste; en contraste con los oncogenes cuyos efectos dominantes pueden evitar el crecimiento embrionario normal, la pérdida de un alelo de un gen supresor de tumor es generalmente silenciosa.

Uno de los genes supresores de tumores más importantes es el gen de retinoblastoma, cuyo producto es pRB, la cual es una proteína nuclear, y actúa en el control de entrada al ciclo celular. pRB se encuentra normalmente no fosforilada y se asocia con el factor de transcripción E2F; esta combinación actúa como un complejo silenciador<sup>31</sup>, este complejo mantiene el núcleo de histonas en una forma no acetilada y restringe el acceso de los factores de transcripción, la mutación de pRB o la inactivación de la misma puede llevar a que los factores de transcripción no tengan restricción de acceso, por lo cual pueden activar a sus respectivos genes de manera constante.

De manera análoga a p53, pRB también puede ser inactivada por el HPV, en particular por proteína la E7, que en conjunto con la inactivación de p53, pueden crear clones de células epiteliales con un radio de proliferación mejorado y resistentes a la apoptosis, asegurando así la replicación viral.

Debido a la relevancia de las vías de transducción es muy importante en la actualidad su estudio para el desarrollo de fármacos eficientes que inhiban las vías activadas o se corrijan mediante terapia génica las alteraciones en proteínas clave de estas vías de señalización.

## REFERENCIAS

1. Ames BN, Shiegenaga MK, Gold LS. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: Three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1993; 101(suppl 5):35-44.
2. Cahill DP, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C. Genetics

instability and Darwinian selection in tumors. *Trends Cell Biol* 1999; 9: M57-M60.

3. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1990; 70: 1727-1731.

4. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.

5. Greenblatt MS, Bennet WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-4878.

6. Multani AS, Ozen M, Narayan S, Kumar V., Chandra J, McConkey DJ, Newman RA, Pathak S. Caspase-dependent apoptosis induced by telomere cleavage and TRF2 loss. *Neoplasia* 2000; 2: 339-345.

7. Jackson AL, Loeb LA, The mutation rate and cancer. *Genetics* 1998; 148: 1483-1490.

8. Loeb LA, Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 3075-3079.

9. Lindahl T, Nyberg B. Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* 1972; 11: 3610-3618.

10. Jones PA, Rideout III WM, Shen JC, Spruck CH, Tsai YC. Methylation, mutation and cancer. *Bioassays* 1992; 14: 33-36.

11. Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. 8-hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitution. *J Biol Chem* 1992; 267: 166-172.

12. Shiegenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9697-9701.

13. Miller JA, Miller EC. Metabolic activation and reactivity of chemical carcinogens. *Mutat Res* 1975; 33: 25-26.

14. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 181-191.

15. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 1995 93: 17-48.

16. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J. Med* 1988 ; 318: 76-81.

17. Hall J, Angele S. Radiation, DNA damage and cancer. *Mol Med Today* 1999; 5: 157-164.

18. Frosina G. Overexpression of enzymes that repair endogenous damage to DNA. *Eur J Biochem* 2000; 267: 2135-2149.

19. Lavin MF, Khanna KK. ATM: the protein encoded by the gene mutated in the radiosensitive syndrome ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1999; 75: 1201-1214.

20. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today* 1999; 5: 86-94.

21. Chen Y, Lee WH.. Emerging roles of BRCA1 in transcriptional regulation and DNA repair. *J. Cell Physiol.* 1999; 181: 385-392.

## VERTIENTES

22. Lakin ND, Jackson SP. Regulation of p53 in response to DNA damage. *Oncogene* 1999; 18: 7644-7655.
23. Neve RM, Sutterluty H, Pullen N, Lane HA, Daly JM, Krek W, Hynes NE. Effects on oncogenic ErbB2 on G1 cell cycle regulators in breast tumor cells. *Oncogene* 2000; 19: 1647-1656.
24. von Linting FC, Dreilinger AD, Varki NM, Wallace AM, Casteel DE, Boss GR. Ras activation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 51-62.
25. Alvarado Moreno J.A. Tesis para obtener el título de Biólogo. Presencia de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor de interleucina-2 (RIL-2) en células tumorales de carcinoma cervico-uterino (CaCu) y el efecto proliferador inducido por interleucina-2 en estas células tumorales: un posible mecanismo de escape inmunológico. Antonio Alvarado. México, D.F. 1997.
26. Soto-Cruz I, Navarrete-Marquez V, Reyes-Vega C, Rangel-Corona R, Legorreta-Herrera M, Mendoza-Rincon JF, Weiss Steider B. Inhibition of tyrosine phosphorylation by anti-IL-2 $\gamma$  receptor in cervical cancer cells in Proceedings of the 17<sup>th</sup> International Cancer Congress, M. Moraes, R. Brentani and R. Bevlacqua editors, Monduzzi Editore, Italy, pp 1229-1233.
27. Rangel-Corona R, Rodriguez-Cruz L, Flores-Flores G, Gomez-Ruiz C, Soto-Cruz I, Mendoza-Rincon JF, Weiss-Steider B. Differential expresión of the two componentes of the interleukin-2 receptor in cervical cancer cells in Proceedings of the 17<sup>th</sup> International Cancer Congress, M. Moraes, R. Brentani and R. Bevlacqua editors, Monduzzi Editore, Italy. Pp 1239-1243.
28. Valle Mendiola A. Tesis para Obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Estudio de las proteínas activadas por la unión de IL-2 a su receptor en las líneas de carcinoma de cervix Calo e INBL en comparación con linfocitos normales. México, D.F. 2001.
29. Bos JL. ras Oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-4689.
30. Prendergast GC, Khosravi-Far R, Soslki PA, Kurzawa H, Lebowitz PF. Critical role of Rho in cell transformation by oncogenic Ras. *Oncogene* 1995; 10: 2289-2296.
31. Weintraub SJ, Chow KN, Luo RX, Zhang SH, He S, Dean DC. Mechanism of active transcriptional repression by the retinoblastoma protein. *Nature* 1995; 375: 812-815.