

The Precise Mechanism for Oncogene Addiction in the Sustained Survival

Alfieri Ginestre¹, Maritza Luigi², Virginia Martínez³

¹Departamento de ciencia medica, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Peru

²Facultad de ciencias clinicas, Instituto del Mar del Peru, Peru

³Departamento de ciencia medica, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Peru

Abstract

A rapidly growing body of evidence now supports a role for oncogene addiction in the sustained survival and proliferative capacity of many if not all tumor cells. Multiple theories have been put forth, including genetic streamlining, signaling network dysregulation, synthetic lethality, and oncogenic shock. However, experimental evidence to prove or disprove these models is generally lacking. This research work proposes a new precise mechanism for oncogene addiction in the sustained survival

Keywords: Oncogene Addiction, Cancer Therapy, Tumor Cells, Clinical Implications

El Mecanismo Preciso para la Adicción al Oncogén en la Supervivencia Sostenida

Resumen

Un cuerpo de evidencia en rápido crecimiento ahora apoya el papel de la adicción al oncogén en la supervivencia sostenida y la capacidad proliferativa de muchas, si no todas, las células tumorales. Se han presentado múltiples teorías, incluidas la racionalización genética, la desregulación de la red de señalización, la letalidad sintética y el shock oncogénico. Sin embargo, generalmente no existe evidencia experimental para probar o refutar estos modelos. Este trabajo de investigación propone un nuevo mecanismo preciso para la adicción al oncogén en la supervivencia sostenida

Palabras clave: adicción al oncogén, terapia del cáncer, células tumorales, implicaciones clínicas.

1. Introducción

Cáncer es, dice un viejo adagio, en realidad cien enfermedades. enmascarándose como uno. En nuestra lucha contra este temido Las enfermedades, las bajas abundan y los éxitos son pocos y lejanos[1]. Entre. Dada la desconcertante diversidad de causalidad, Es gratificante darse cuenta de que la investigación minuciosa En los últimos 50 años ha resaltado algunas Temas en la génesis y progresión del cáncer. Estos puntos en común ofrecen una rayo de esperanza de que puedan existir objetivos potenciales dentro de La célula cancerosa que puede ser explotada en la lucha contra estos. Enfermedades[2]. El primer tema unificador es que el cáncer es causada por un puñado de genes celulares corruptos "deshonestos", oncogenes designados, que secuestran la célula, causando que Sobrevive indefinidamente y prolifera aberrantemente[3]. El segundo tema unificador es que la génesis y progresión de un tumor se rige por la activación de oncogenes específicos e inactivación de los genes supresores de tumores, y La acumulación estocástica de estas alteraciones genéticas. Impulsa progresivamente la evolución del cáncer de una forma benigna[4]. Expansión de las células a una forma invasiva y metastásica. tumor. Esto está bien ilustrado por el ejemplo de colorectal. Cancer[5].

A primera vista, esto sugeriría que el cáncer es un "Objetivo en movimiento" que puede ser imposible de destruir. Sin embargo, recientemente, un tercer tema común ha comenzado a Surge lo que ofrece motivo de optimismo cauteloso[6]. Este fenómeno, referido como "adicción oncogénica", un término acuñado por primera vez en 2000 por Bernard Weinstein, revela una posible "Talón de Aquiles" dentro de la célula cancerosa que puede ser explotados terapéuticamente[7]. En su encarnación más simple, el oncogén adicción se refiere a la curiosa observación de que una célula tumoral, a pesar de su gran cantidad de alteraciones genéticas, puede Aparentemente exhiben dependencia de un solo oncogénico Vía o proteína para su proliferación sostenida y / o

supervivencia[8]. A primera vista, el hecho de que una célula tumoral pueda Mostrar dependencia de una sola proteína que contribuyó[9]. Al fenotipo maligno en algún punto de su historia. Puede parecer trivial. Sin embargo, el hecho de que la inactivación la contrapartida normal de tales proteínas oncogénicas en Los tejidos normales a menudo son tolerados sin consecuencias obvias. Destaca el estado único de adicción que aparece. Surgir en el cáncer. Una profunda implicación de esto[10]. La hipótesis es que apagar esta vía crucial. de que las células cancerosas se han vuelto dependientes tienen efectos devastadores en la célula cancerosa mientras se ahorra Células normales que no son igualmente adictas. Esto, de Por supuesto, es la actividad discriminatoria requerida para cualquier Cáncer terapéutico eficaz.

2. Revisión de literature

Modelos de adicción al oncogén. Mucho antes de su articulación en 2000, la retrospectiva revela Que varios hallazgos experimentales reportados en la literatura. Podría explicarse invocando la adicción al oncogén. Estos se originan en una variedad de entornos, incluyendo humanos líneas celulares de cáncer, modelos de tumores de ratón y clínica estudios de cancer[11]. En retrospectiva, la evidencia más temprana de la adicción al oncogén se remonta a los estudios utilizando líneas celulares derivadas de tumores humanos. Que tal El fenómeno se puede observar en líneas celulares en absoluto es notable en sí mismo, ya que las líneas celulares, que a menudo son Mantenido en la cultura por periodos prolongados, presumiblemente acumular alteraciones genéticas y sufrir deriva genética sobre tiempo, resultante de la inestabilidad genómica inherente a cáncer. Además, las líneas celulares están sujetas a lo artificial. Presiones impuestas por el crecimiento en condiciones no fisiológicas. Condiciones[12]. A pesar de tales presiones y el bagaje mutacional colateral, muchas líneas celulares de tumores humanos aparecen Para mantener la dependencia de la misma activada oncogenes como el tumor del que se derivaron, y someterse fielmente a arresto proliferativo, senescencia, diferenciación, o apoptosis tras la inactivación de La señal oncogénica miscreant. Además, la genética Lesión que hace que un tumor sea susceptible a un objetivo. inhibidor, si está presente en una línea celular, a menudo confiere la mismo grado de sensibilidad a ese inhibidor[13]. La manifestación de la adicción al oncogén en líneas celulares tumorales Implica fuertemente una respuesta de células cancerosas autónomas. a la inactivación aguda de la oncoproteína, al menos en algunos casos, que es en gran medida independiente de factores externos tales como interacciones estromales. Esto sugiere además que el oncogén La adicción es un rasgo que debe ser beneficioso, si no esencial para la supervivencia de la célula tumoral, y por lo tanto es Mantenido frente a la deriva genética en la cultura. En De hecho, probablemente no sea descabellado postular que La mayoría, si no todas, las respuestas dramáticas de la "contracción del tumor" resultado de la terapia de orientación molecular siguiente de la Inactivación aguda de una oncoproteína activada al Las células tumorales se hicieron dependientes[14].

MYC fue uno de los primeros oncogenes en identificarse, y su expresión desregulada está muy extendida en humanos. cáncer. Interrupción de MYC por ARN antisentido en líneas celulares humanas derivadas de tumores, que conduce a la inhibición de la proliferación y la inducción de diferenciación, sirve como una de las primeras demostraciones experimentales[15]. de la adicción al oncogén, aunque el término En sí mismo no entró en existencia hasta más de una década. luego. El hecho de que la inactivación aguda de MYC en Modelos condicionales de ratón de linfoma inducido por MYC y la leucemia conduce a la rápida inducción de la apoptosis. y / o senescencia celular, aunque en un modo dependiente del contexto, apoya un rol para MYC desregulado en oncogene adicción. Este hallazgo experimental fue uno de los primeros para ser directamente atribuido a la adicción al oncogén.

3. Metodología

Mutaciones en los genes RAS (H-RAS, Ki-RAS y N-RAS) Ocurren en el 30% de los cánceres humanos, y en ratones transgénicos. Los modelos apoyan su papel causal en la neoplasia (Schubbert et al. 2007). El uso de H-RAS inducible y Ki-RAS oncogenes en modelos tumorales de ratón de melanoma y adenocarcinoma de pulmón, respectivamente, ha proporcionado evidencia que la adicción a los resultados oncoproteína RAS en apoptosis de células tumorales tras la inactivación aguda de la oncoproteína RAS Estas observaciones están respaldadas por estudios similares[16]. utilizando líneas celulares derivadas de tumores humanos, Destacando el significado de la vía de señalización RAS. Como una oportunidad terapéutica.

Mientras que la dependencia del tumor en el bien estudiado "clásico" oncogenes, como MYC y RAS, ahora ha sido demostrado en una variedad de modelos experimentales, más estudios recientes han comenzado a revelar clases adicionales de Genes que también pueden conferir un estado de dependencia en los cánceres. cuando se desregula[17]. Por ejemplo, los microRNAs oncogénicos ("oncomirs") han surgido recientemente como importantes Jugadores en cáncer. los Se destaca el papel aparente de los oncomires en la adicción al oncogén. por la demostración de que la inhibición antisentido de miR-17-5p y miR-20a conducen a la apoptosis del

cáncer de pulmón células que sobreexpresan el microARN miR-17-92. Por lo tanto, "adicción oncomir" puede ser todavía Otra manifestación de la adicción al oncogén. Sin embargo, La acción potencialmente pleiotrópica de oncomirs puede probar para limitar sustancialmente la oportunidad terapéutica que tal adicción podría presentar de otra manera[18].

Las proteínas quinasas parecen representar particularmente importante objetivos para la terapia del cáncer. El hecho de que sean Activado frecuentemente por mutación y / o amplificación génica. destaca su papel en una variedad de cánceres humanos Y, en consecuencia, ocupan un lugar destacado en el cáncer. Líneas de desarrollo de fármacos de muchas biotecnologías. y empresas farmacéuticas. El éxito clínico de El inhibidor multikinase imatinib en el tratamiento crónico. leucemia mielógena (LMC) y estroma gastrointestinal Los tumores (GIST) esencialmente llevaron a un cambio de paradigma en estrategias de tratamiento del cáncer, y representó algunas de las Primeros ejemplos de adicción al oncogén en el contexto de terapia del cáncer. El factor de crecimiento derivado de plaquetas y ABL[19]. tirosina quinasas receptoras (PDGFR), que son dianas de imatinib, a menudo se activan por translocaciones cromosómicas (BCR-ABL, TEL-ABL, TEL-PDGFR). Tumor Líneas celulares que albergan estos alelos ABL y PDGFR activados volverse adictos a ellos por su supervivencia y, Consecuentemente, se someten a apoptosis tras la inactivación aguda. de las oncoproteínas ABL o PDGFR utilizando ARN interferencia (RNAi) (Skorski et al. 1994; Smetsers et al. 1994) o inhibidores dirigidos como imatinib y SKI-606. Imatinib, que también ataca El receptor KIT tirosina quinasa, causa apoptosis de líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) adictas a la bucle autocrino creado por la expresión de KIT, así como su ligando, factor de células madre (SCF) en estas células en cultivo o crecido como xenoinjertos. Además, mutaciones en KIT, frecuentemente encontradas. en GIST (Hirota et al. 1998) hace que estas células adicto a la oncoproteína KIT, y su inactivación por imatinib, SU11248 / Sunitinib o OSI-930 conduce a la apoptosis de las células tumorales. Curiosamente, el 35% de los GISTs. carecer de mutaciones KIT albergan mutaciones en PDGFR, y estas células tumorales, que aparecen Para ser dependiente de la PDGFR activada, sufrir apoptosis. después del tratamiento con imatinib. El bucle autocrino con PDGFR también tiene ha sido implicado en la etiología de los gliomas, y adicción a este camino. Es sugerido por la inhibición de células tumorales observada en el tratamiento. con inhibidores de molécula pequeña como SU101 / leflunomida, SU6668 y STI571 / Imatinib, y GFB-111. La actividad clínica del imatinib. en múltiples situaciones de enfermedad, junto con numerosos Estudios de líneas celulares de cáncer que demuestran una respuesta apoptótica. al tratamiento farmacológico, sugiere que las respuestas clínicas Es probable que reflejen una célula cancerosa autónoma. Dependencia de quinasas activadas específicas para su supervivencia.

La adicción al oncogén también puede contribuir a la clínica. El éxito de los agentes que se dirigen al receptor de la familia ErbB, ErbB2 / HER2. El oncogen erbB2 / HER2 se amplifica en 25% -30% de los cánceres de mama, sugiriendo que estos tumores pueden ser adictos a HER2. Consistente con tal dependencia, cáncer de mama. Células en cultivo o crecidas como xenoinjertos en ratones desnudos. son inhibidos preferentemente por el crecimiento de anticuerpos específicos contra HER2, oligonucleótidos antisentido. y Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidas a HER2, como lapatinib, HKI-272 y BMS-599626. Estos hallazgos formaron La base para el tratamiento de pacientes con HER2 amplificado. cáncer de mama metastásico con el HER2 dirigido Anticuerpos, Trastuzumab / Herceptin and Pertuzumab.

El uso del receptor selectivo del factor de crecimiento epidérmico. Los inhibidores de la quinasa (EGFR) en el tratamiento del cáncer de pulmón representan otro ejemplo más de adicción oncogénica que ha dado éxito clínico en un subconjunto de pacientes con Enfermedad avanzada que de otro modo es refractaria a la convencional. tratamiento de quimioterapia. Mutaciones en la quinasa El dominio de EGFR se encuentra en un subconjunto (10% -20%) de cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y dramático Respuestas clínicas al tratamiento con la molécula pequeña. Los inhibidores de la quinasa EGFR gefitinib y erlotinib han sido bien correlacionado con tales mutaciones. Los glioblastomas albergan frecuentemente la amplificación del gen EGFR, así como Mutaciones por delección de EGFR en el dominio de unión a ligando (EGFRvIII), y estos tumores parecen ser igualmente adictos a Mutaciones activadoras de EGFR. Un papel para la adicción al oncogén. En estos entornos clínicos se apoya in vitro. Estudios utilizando líneas de células tumorales, así como en transgénicos. Modelos de ratón.

Además de los éxitos clínicos que han sido Observado con unos pocos inhibidores de las quinasas a los que se refiere tumor. Las células se han vuelto adictas, se está acumulando preclínicas. Datos que sugieren que este fenómeno puede ser aplicable a un gran número de otras quinasas, subrayando La gran importancia potencial de la adicción al oncogén. en la terapia del cáncer dirigida molecularmente. Por ejemplo, Uno de los hallazgos seminales del genoma del cáncer. proyectos de secuenciación fue la identificación de recurrentes activando mutaciones de quinasa BRAF (predominantemente V600E) en el 70% de los melanomas, el 40% de los cánceres

de tiroides, y 20% de los cánceres colorrectales. los hecho de que la inhibición de BRAF oncogénico (V600E) por RNAi (Hingorani et al. 2003; Sumimoto et al. 2004) o inhibidores de molécula pequeña del objetivo corriente abajo BRAF MEK, como el CI-1040 y su derivado PD0325901 da como resultado una detención del crecimiento seguida de apoptosis de células cancerosas que albergan mutaciones oncogénicas BRAF, y sugiere que tales tumores son adictos a BRAF. Del mismo modo, los inhibidores de BRAF como el sorafenib / BAY 43-9006 Causa la detención del crecimiento y la apoptosis de células tumorales humanas Líneas y xenoinjertos que albergan la variante oncogénica de BRAF.

La acumulación de datos derivados en gran parte del genoma del cáncer Resecuenciación e hibridación comparativa del genoma. Los estudios también han puesto de relieve el posible papel de la "quinasa adicción" en una variedad de cánceres humanos. Por ejemplo, Amplificaciones del gen MET, así como mutaciones. y expresión aberrante de la vía de señalización HGF / MET Se han observado en una fracción significativa de gástrico. cánceres, cánceres de pulmón, glioblastomas, cánceres colorrectales, cánceres de esófago y cáncer de próstata. El fibroblasto el receptor del factor de crecimiento 3 (FGFR3) se activa en 15% de los mielomas múltiples por traslocación cromosómica. t (4; 14) (p16.3; q32.3). Un cromosómico translocación que resulta en la generación de una Transcripción de la fusión entre nucleoplasmina (NPM) y anaplásico. linfoma quinasa (ALK) de manera similar conduce a quinasa Activación en aproximadamente el 60% de los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL). Estudios recientes que implican La oncoproteína de fusión EML4-ALK en la etiología de NSCLC indica otro escenario potencial para la adicción ALK en cáncer humano. Kinasas de aurora Frecuentemente se amplifican en una amplia gama de humanos Cánceres como leucemias y colon y pancreático. tumores. Por último, el oncogén RET Es frecuentemente mutado en carcinomas medulares de tiroides. y un subconjunto de cánceres papilares de tiroides. Subrayando el La importancia de la adicción al oncogén es el hecho de que en todos los casos antes mencionados (BRAF, MET, FGFR3, ALK, Aurora quinasa y RET), inactivación aguda de la mutada quinasa por una variedad de métodos en diferentes sistemas Por lo general, resulta en la inhibición del crecimiento o la muerte de células tumorales. Estos ejemplos también resaltan el hecho de que oncogenes activados mutacionalmente, especialmente quinasas, parecen representar a los culpables de cáncer que frecuentemente contribuyen a un estado de dependencia oncogénica.

Así como la inactivación aguda de las oncoproteínas adictivas con frecuencia lleva a la muerte de células cancerosas, evidencia reciente puntos A resultados similares engendrados por la reintroducción de Versiones de tipo salvaje de los genes supresores de tumores que son Frecuentemente inactivado en células cancerosas. Este fenómeno, Denominado "hipersensibilidad supresora de tumores", puede representar otra dimensión. de la adicción al oncogén, ya que es probable que en el Establecimiento del estado adicto al oncogén, un requisito previo puede implicar la eliminación de sistemas de apoyo tales Como supresores de tumores que refuerzan la supervivencia celular normal. En ninguna parte es este fenómeno más evidente que en el caso de la vía supresora de tumores p53, que está inactivada en la mayoría de los cánceres humanos. Consistente con "adicción a la falta de genes supresores de tumores," reintroducción de tipo salvaje p53 en líneas celulares de cáncer que albergan p53 o p53 mutante células cancerosas deficientes o la estabilización de p53 de tipo salvaje por inhibidores de moléculas pequeñas, o incluso la "conversión" de p53 mutante a una forma estructuralmente similar a p53 de tipo salvaje, puede resultar en la ablación de células cancerosas o senescencia en una manera específica del contexto. Estos hallazgos formaron la base Por la propuesta de que la reintroducción sistémica de p. en pacientes con cáncer podría resultar en una toxicidad selectiva para células tumorales. Mientras que la traducción de este concepto a pacientes con cáncer aún no se ha concretado, reciente estudios en ratones transgénicos proporcionan prueba de concepto y Prestarle validez a la restauración de p53 como agente terapéutico contra el cáncer. estrategia. Estudios similares sugieren que este concepto puede se extenderá a otros supresores de tumores, como LKB1, que se muta frecuentemente en el síndrome de Peutz-Jeghers y cáncer de pulmón, DLC-1 (eliminado en el cáncer de hígado), FHIT (Gen de la tríada de histidina frágil), ARLTS1 (ADP-Ribosilación supresor de tumores tipo factor 1), IRF1 (interferón Factor regulador 1), WWOX (WW que contiene el dominio Oxidorreductasa), TESTIN y PTEN (Fosfatasa y Tensina homóloga), entre otros.

Se han propuesto varias hipótesis para dar cuenta de El fenómeno de la adicción al oncogén. En lo genético hipótesis de racionalización, Selección natural, alimentada por la inestabilidad genómica del cáncer. células, se cree que resulta en el deterioro, a través de Desuso, de ciertas vías de señalización operativas en condiciones normales. células, y la aparición y preeminencia de la Vía de señalización oncogénica. Del mismo modo, se ha sugerido que las anomalías de la red de señalización pueden conducir a Supresión extragenética e interacciones letales sintéticas. con oncogenes activados. Así, dos genes son sintéticamente letales si la inactivación De cualquier gen, pero no ambos, es compatible. con supervivencia celular. Así, en la célula cancerosa, el activador. Se cree que el oncogén está en una relación letal sintética Con otro gen que se inactiva en el cáncer. célula. De ello se deduce que en estas circunstancias la eliminación del oncogén conduciría a la muerte del cáncer pero no

afectaría de manera similar a otras células normales en el que tal relación letal sintética no lo hace existe. En su propuesta original, Bernard Weinstein postuló. que "debido a su extraño circuito, las células cancerosas sufren de "adicción a los genes" y "hipersensibilidad a los genes" Trastornos que podrían ser explotados tanto en la prevención del cáncer. y quimioterapia ". Mientras que cada uno de Estas hipótesis proporcionan una explicación teórica para La respuesta de la célula cancerosa adicta a la inactivación aguda. del oncogén adictivo, lo que lleva al colapso de la "casa de naipes molecular" en la célula cancerosa, La evidencia experimental para apoyarlos carece en gran medida.

Recientemente propusimos un modelo denominado "oncogénico shock "para tener en cuenta el resultado apoptótico observado resultante de la inactivación aguda de las oncoproteínas en células cancerosas adictas. Según este modelo, Tanto las señales proapoptóticas como las señales de supervivencia son ambas salidas. emanando de la misma oncoproteína adictiva, y las tasas de decaimiento diferencial asociadas con estos dos Amplias clases de señales después de la inactivación de oncoproteínas, Conduce a un desequilibrio de señal que contribuye a la célula. muerte. De hecho, como se detalla en la siguiente sección, Evidencia que apoya tal dualidad de salida de señalización. de muchas oncoproteínas activadas, incluyendo RAS, MYC, SRC y EGFR, han sido bien establecidos. Además, Numerosos estudios indican que los tumores a menudo exhiben Mayor actividad apoptótica, y se ha sugerido. que las células tumorales pueden estar tambaleándose en el umbral de un resultado apoptótico.

Implícito en el choque oncogénico, la racionalización genética / Supresión de la red de señalización y letalidad sintética. Los modelos es el requisito paradójico que activan las oncoproteínas. Simultáneamente se genera tanto la supervivencia como la Señales proapoptóticas. Mientras que la función prosurvival de Las oncoproteínas son reconocidas desde hace mucho tiempo, sus proapoptóticas. Los roles apenas están comenzando a ser apreciados. los La evidencia más temprana de tal dualidad antagónica en la oncoproteína La función provino de estudios del oncogén MYC. Lcia funón proapoptótica del sobreexpresado. MYC se manifestó en condiciones de reducido. concentración sérica, un experimento experimental común Tratamiento que, en retrospectiva, probablemente limitado. Todos los otros insumos de supervivencia y sirvió para enfocar oncogene adicción / dependencia en una vía de supervivencia crítica, descubriendo así la función proapoptótica de oncoproteínas que operan a lo largo de ese camino. Esta inferencia Es apoyado por estudios posteriores que demuestran que la apoptosis inducida por MYC es inhibida por citoquinas específicas a través de la activación del Vía PI-3 cinasa / Akt. La muerte celular inducida por MYC está mediada por la apoptosis, como se evidencia por su inhibición por BCL-2. Además, la apoptosis inducida por MYC juega un papel fisiológico papel en la selección negativa inducida por antígeno de desarrollo Células T que sugieren que no es Una rareza del cultivo celular. La función proapoptótica de c- MYC, y su regulación negativa por BCL-2, también han demostrado en vivo usando modelos de ratón. Tal dualidad funcional antagónica es una Característica esencial de las oncoproteínas que engendran la adicción.

El factor de transcripción E2F1 es una pro-supervivencia establecida. Molécula que también exhibe actividad proapoptótica. eso depende de la presencia de p53 / p73 de tipo salvaje y la ausencia del supresor de tumores pRb. E2F1-mediada Apoptosis resulta de la entrada prematura de las células en la fase S del ciclo celular seguido de apoptosis muerte celular que requiere su compañero de unión DP-1, y es antagonizado por el p53. regulador, MDM2. Sobreexpresado y endógeno. E2F1 participa en la apoptosis, como lo demuestra la supresión de apoptosis y defectos de entrada en la fase S en E2F1- ratones deficientes. Así, E2F1 expone Funciones duales "opuestas" que probablemente dependan del contexto En las células cancerosas.

4. Discusión

Estudios previos han demostrado de manera similar que el v-JUN La oncoproteína es proapoptótica en ausencia de factores de crecimiento. y, como MYC, requiere BCL-2 para esta actividad. Similar oposición dependiente del contexto dual las funciones son exhibidas por la quinasa JUN, (JNK), y proteína quinasa activada por estrés, p38 (Xia et al. 1995). UNA También se ha informado la función proapoptótica para c-FOS (Preston et al. 1996, 2000) y esta actividad juega un papel importante papel en el desarrollo normal del ratón (Smeyne et Alabama. 1993). Además de los factores de transcripción oncogénicos. discutido hasta ahora, los roles proapoptóticos también han sido descubierto para las oncoproteínas citoplásmicas como RAF y RAS. Expresión sostenida de alto nivel de oncogénicos. RAF en células humanas primarias conduce a la detención del ciclo celular y senescencia prematura a través de la inducción de la inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina p16 (Ink4a) y / o p21 (Cip1). La preeminencia de los oncogenes RAS en humanos. El cáncer puede parecer a primera vista algo parecido a probabilidades con un papel proapoptótico para esta oncoproteína. Sin embargo, Las funciones proapoptóticas de RAS activadas y Los MYC son los mejor caracterizados entre los numerosos oncoproteínas identificadas (Arber 1999). El primer indicio de un papel proapoptótico para RAS oncogénico

surgió de experimentos Descrito hace más de 20 años, y posteriores. Los estudios demostraron que esta actividad requería. PKC, BCL-2, p53, p16INK4a, p19ARF, NF- κ B, y ocurrió de una manera independiente de la caspasa.

Tirosina quinasas oncogénicas como SRC, ABL y EGFR también demuestra una doble función pro y anti-muerte, Aunque esto no se ha caracterizado tan bien en Los dos últimos casos. A diferencia de las otras oncoproteínas descritas. Hasta este punto, la función proapoptótica de la oncoproteína. tirosina quinasas se manifiesta principalmente sobre Inactivación aguda. Al igual que MYC, las funciones proapoptóticas. de v-SRC se revelan en condiciones de suero bajo y puede ser abrogado por la provisión de crecimiento sérico factores o BCL-2. Las principales vías de supervivencia activadas. por v-SRC son el MEK / ERK y la quinasa PI-3 / Vías de AKT y apoptosis después de la inactivación aguda de la oncoproteína conduce a la atenuación de estos Vías y la activación de p38 MAP (mitógeno activado proteína) quinasa vías proapoptóticas inmediatamente muerte celular anterior. Una respuesta similar se observa después de aguda Inactivación del BCR-ABL y activado mutacionalmente. Quinasas EGFR. Este antagonista La dualidad incluso se extiende a las oncoproteínas virales como el adenovirus. E1A y papilomavirus E7. Por lo tanto, es muy posible que muchas, si no todas, las oncoproteínas están igualmente dotadas de La doble capacidad de "vida y muerte". El reto para Los investigadores radica en nuestra capacidad para establecer lo particular Contexto que permitirá descubrir estos roles opuestos. El hecho de que las células cancerosas exhiben notablemente altos niveles de muerte celular espontánea (además de sus capacidad proliferativa aumentada) es un testimonio de esto dualidad antagónica de la señalización y subraya el potencial La universalidad de este fenómeno en el cáncer. En este aspecto, es muy probable que en el contexto de activados Los oncogenes, la proliferación celular y la apoptosis son. estrechamente acoplados, proporcionando así un potencial "Aquiles" talón "de la célula cancerosa que puede ser explotada terapéuticamente.

Una característica importante y terapéuticamente relevante del oncogén. adicción se refiere a la inducción específica de células tumorales de la apoptosis, que plantea la pregunta: ¿Por qué inactivación de los protooncogenes correspondientes no ¿Conducir a un resultado similar en células normales? Esta pregunta es particularmente pertinente a la luz del hecho de que la mayoría inhibidores de la quinasa dirigidos clínicamente utilizados, por ejemplo, no son completamente específicos para proteínas oncogénicas, y, con toda probabilidad, también inhibir sus contrapartes normales. Aunque la activación de los mutantes EGFR son bioquímicamente más sensible a la inhibición de EGFR, Las proteínas EGFR de tipo salvaje y mutantes son eficientes inhibido a concentraciones de fármaco clínicamente relevantes, lo que sugiere que esta sensibilidad bioquímica diferencial es poco probable que explique las respuestas clínicas en mutante EGFR tumores Si bien una respuesta definitiva a esta pregunta. espera un análisis más profundo, una posibilidad es que la atenuación de señales que emanan de una quinasa de señalización activa, por ejemplo, es un proceso bien orquestado en cual la salida apoptótica se equilibra con una suficiente Salida anti-apoptótica. Lo excesivo, ya veces Señalización alterada cualitativamente aguas abajo de un activado La oncoproteína, por otro lado, puede resultar en una interrupción. de una atenuación de la señal cuidadosamente orquestada Proceso que normalmente ocurre en las células no malignas.

Alternativamente, es posible que el exceso de apoptosis Señales derivadas de oncoproteínas activadas en cáncer. Las células cambian el "equilibrio de poder" de tal manera que la más mínima Interrupción de la señalización de supervivencia después de la oncoproteína. La inactivación conduce rápidamente a un resultado apoptótico. Por lo tanto, en una célula tumoral viable, es probable que la prosurvival predominan las señales que emanan de una oncoproteína activa y mantenga las señales proapoptóticas "bajo control". Mientras señales de supervivencia excesivas, así como señales de muerte, son Probablemente se está transduciendo dentro de muchas células cancerosas, la El equilibrio entre estas señales favorece claramente la supervivencia. de la célula tumoral. Sin embargo, tras la inactivación oncoproteína aguda Tras la exposición a un inhibidor de la adicción. oncoproteína, se observan señales de prosurvival para Se descompone rápidamente, mientras que los resultados proapoptóticos, que aparecen para tener una vida más larga, persistir durante muchas horas. Así, por un breve período de tiempo después de agudo Inactivación de oncoproteínas, resultados de desequilibrio de señalización En el predominio de las señales proapoptóticas en la célula. Este "decaimiento de señal diferencial" conduce a un temporal predominio de salidas proapoptóticas establece la apoptótica cascada en movimiento, cometiendo así la célula cancerosa Irrevocablemente a la apoptosis. Tal señal diferencial La descomposición constituye la esencia del shock oncogénico. modelo y es igualmente consistente con la racionalización genética / Supresión de la red de señalización y letalidad sintética. Aunque nos apresuramos a añadir esa rigurosa prueba de esto. El mecanismo aún no se ha establecido, y en este sentido, estos modelos son en gran parte teóricos. Sin embargo, es Importante tener en cuenta la adicción oncogénica y oncogénica. El shock como fenómeno interdependiente, con adicción al oncogén. describiendo el estado de la célula cancerosa antes de la Inactivación aguda de la

oncoproteína y oncogénica. shock que describe la posible consecuencia de la inactivación aguda de la oncoproteína adictiva.

Como se describió anteriormente, la inactivación de oncoproteína aguda en Las células cancerosas a menudo resultan en apoptosis. Por lo tanto, los factores que influyen en la apoptosis pueden influir en la respuesta a inactivación de oncoproteínas en oncogenes adictos tumores Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que los disregulados La proliferación celular y la supresión de la apoptosis son características distintivas. de cáncer. De hecho, las células cancerosas despliegan una gran variedad de mecanismos. para evitar la apoptosis, como la inhibición de la muerte celular proteínas mediadoras y / o sobreexpresión de proteínas inhibitoras de la muerte celular de la familia BCL-2 o IAP (inhibidores de la apoptosis). Uno de esos miembros de la familia IAP, survivin, que se expresa con frecuencia en los cánceres humanos Proporciona un vínculo entre la progresión del ciclo celular y la apoptosis. Al inhibir la proteína proapoptótica Caspasa-3. Del mismo modo, la transcripción. regulador Id3 acopla estrechamente la progresión del ciclo celular en la etapa G1 y apoptosis.

La constitución genética de la célula tumoral, aparte de un solo oncogén adictivo, casi seguramente influirá La respuesta a la inactivación de oncoproteínas. Por ejemplo, mutaciones en la vía ARF / p53 de manera potente Atenuar las propiedades proapoptóticas y / o prosenescentes. de oncogénicos BCR-ABL, y tumores que albergan tales mutaciones parecen ser particularmente resistentes a imatinib. Esto podría ayudar Para explicar el fracaso de las terapias dirigidas en ciertos tumores a pesar de la presencia de mutaciones activadoras en Oncogenes que de otro modo podrían conferir un estado de adicción.

También es importante tener en cuenta que las células cancerosas son bajo la influencia de señales tanto desde dentro de la célula, así como desde el microambiente externo en el que Ellos existen. La relación de un tumor con su microentorno. Es una persona muy compleja y simbiótica en que las células tumorales influyen en el microambiente, que a su vez influye en el tumor al proporcionar un nicho para el crecimiento óptimo del tumor. Componentes del microambiente que existen en tales una relación de "toma y daca" con el tumor incluye La matriz extracelular en la que crecen los tumores y La vasculatura que los nutre y sustenta. Atrayendo La vasculatura (angiogénesis) es particularmente importante. en la transición de un tumor benigno a malignidad, Un fenómeno denominado "interruptor angiogénico". Oncoproteínas adictivas tales como RAS y MYC tienen una propensión a activar esta Conmutador angiogénico induciendo la expresión de matriz. metaloproteinasas (MMP), especialmente MMP-9, y la inhibición de MMP-9 bloquea la metástasis. Capacidad de tales tumores (Hua y Muschel 1996). Los tumores que albergan RAS activados son capaces de activarse El interruptor angiogénico mediante la regulación ascendente del endotelio vascular. factor de crecimiento (VEGF) y MMP (Arbiser et al. 1997). Del mismo modo, tanto el EGF como el EGFR activado, ambos, inducir la expresión de VEGF a través de la quinasa PI3 en glioblastomas. Consistente Con esto, la inhibición dual de EGFR y VEGFR induce Potentes efectos antitumorales en modelos de tumores de ratón. y proporciona la Justificación de las pruebas clínicas en curso de varios multitargeted inhibidores de la quinasa, como ZD-6474, AEE 788 y XL647. Oncogénico H-RAS o Ki-RAS así como SRC oncogénico y RAF, todos regulan una variedad de citoquinas y factores de crecimiento que, ya sea directamente o inducir indirectamente la angiogénesis. Del mismo modo, el ligando del receptor MET, el crecimiento de hepatocitos factor, también induce la expresión de VEGFR, que puede servir para aumentar la angiogénesis tumoral en tumores adictos a MET.

Otro mecanismo por el cual los tumores pueden tirar. El interruptor angiogénico se relaciona con la arquitectura de la tumor en sí mismo. El interior hipóxico del tumor puede ser suficiente para desencadenar la angiogénesis a través de la inducción de hipoxia Factores inducibles (HIF), una familia de proteínas cuyas Los diversos objetivos incluyen una multitud de mediadores proangiogénicos. como la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), VEGF, EGF, PDGF y FGF básico. Esta interdependencia de los tumores con la vasculatura. forma la base para la terapia anti-angiogénica usando agentes como el bevacizumab (Avastin), un humanizado anticuerpo monoclonal anti-vascular dirigido a VEGF o inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a VEGF como BAY- 43-9006 / Sorafenib, SU11248 / Sunitinib. Sin embargo, cabe señalar que la actividad clínica de Los medicamentos dirigidos a VEGF podrían simplemente reflejar la "inanición" del tumor A diferencia de la adicción oncogénica. Además, La contribución del entorno tumoral al estado. de la dependencia del oncogén implica células tumorales no autónomas Mecanismos en al menos algunos casos de oncogén. adicción.

La sorprendente correlación entre la presencia de activadores. Mutaciones y / o amplificaciones genéticas de la diana. quinasas de varios inhibidores clínicamente eficaces y la Respuesta al tratamiento con los inhibidores destacados. La importancia potencial de la adicción al oncogén en molecularmente. terapia dirigida contra el cáncer. De hecho, la doble supervivencia ... salida de señalización de apoptosis de tales quinasas, como descrito anteriormente, parece haber proporcionado un explotable Oportunidad terapéutica en la que la oncoproteína

puede ser Básicamente se volvió contra la célula tumoral por la interrupción aguda El equilibrio entre estas señales. Aunque esto fenómeno ha sido limitado hasta el momento, en entornos clínicos, a algunas de las quinasas oncogénicas conocidas, incluyendo EGFR, HER2, BCR-ABL, PDGFR y c-KIT, es Es probable que los esfuerzos de la secuenciación del genoma del cáncer proyectos actualmente en curso dará muchos más quinasas oncogénicas candidatas a las cuales las células cancerosas potencialmente exhibir adicción, y por lo tanto puede constituir Objetivos importantes para el desarrollo de fármacos. A lo largo de estos líneas, es notable que los estudios preclínicos basados en células sugieren que la adicción al oncogén también puede proporcionar una terapéutica oportunidad en el establecimiento de cánceres gástricos y NSCLCs con un gen de quinasa MET amplificado, y melanomas, cánceres de tiroides y colorrectales que albergan el mutación BRAF V600E recurrente, y los estudios clínicos son en curso para examinar la eficacia de los agentes que se dirigen estas quinasas.

El modelo de shock oncogénico también puede tener implicaciones. En cuanto a la estrategia óptima para el tratamiento de pacientes. con inhibidores dirigidos. Por lo tanto, es posible que el "pulso" Tratamiento que involucra ciclos de administración de medicamentos, A diferencia del tratamiento continuo estándar, Podría resultar beneficioso al proporcionar más oportunidades para la activación de la atenuación de la señal diferencial, lo que lleva a una mayor probabilidad de shock oncogénico Y de ahí un resultado apoptótico. Sin embargo, puede probar Difícil de extrapolar los hallazgos cinéticos en las células. estudios de cultivo para el momento de la administración de drogas en vivo El modelo de shock oncogénico también puede tener implicaciones. Para el uso de combinaciones de fármacos en el cáncer. terapia. Por ejemplo, muchos de los cánceres de uso común Los fármacos quimioterapéuticos inhiben la progresión del ciclo celular. y, en consecuencia, podría impedir la capacidad de las células para se someten a apoptosis dependiente del ciclo celular cuando se trata Con tales agentes junto con inhibidores de la adicción. oncoproteínas.

Un papel potencial para la letalidad sintética en el oncogén. La adicción también puede conducir a nuevas estrategias terapéuticas. Por lo tanto, la identificación de los ajustes de adicción que implican La codependencia en dos productos oncogene diferentes puede conducir a una estrategia de tratamiento de combinación racional que implica Interrupción simultánea de ambos genes. En teoría, la fenómeno de hipersensibilidad supresor de tumores (descrito arriba) también podría conducir a una oportunidad terapéutica en el que se reintroduce un supresor de tumores Células cancerígenas. Sin embargo, las tecnologías permiten una eficiente La entrega de genes exógenos a células tumorales in vivo permanece Un desafío sustancial. Un papel potencial para la letalidad sintética en el oncogén. La adicción también puede conducir a nuevas estrategias terapéuticas. Por lo tanto, la identificación de los ajustes de adicción que implican La codependencia en dos productos oncogene diferentes puede conducir a una estrategia de tratamiento de combinación racional que implica Interrupción simultánea de ambos genes. En teoría, la fenómeno de hipersensibilidad supresor de tumores (descrito arriba) también podría conducir a una oportunidad terapéutica en el que se reintroduce un supresor de tumores Células cancerígenas. Sin embargo, las tecnologías permiten una eficiente La entrega de genes exógenos a células tumorales in vivo permanece Un reto sustancial.

Adquisición de la resistencia farmacológica y adicción al oncogén. El fenómeno de la adicción al oncogén ha revelado potencialmente importantes oportunidades terapéuticas que pueden Conduce a la eliminación selectiva de las células tumorales que presentan Dependencia estricta de una proteína que puede ser dirigida. farmacológicamente Como se describió anteriormente, esto está bien ejemplificado por la experiencia con varios de los inhibidores de tirosina quinasa clínicamente aprobados, incluyendo imatinib, erlotinib y trastuzumab, que se dirigen a las quinasas oncogénicas de las cuales las células tumorales se han vuelto dependientes de supervivencia. Sin embargo, una limitación importante de estos agentes es que las respuestas clínicas, en la mayoría de los casos, son relativamente efímero. Esto se ilustra más claramente en el caso de NSCLC sensibles a erlotinib, un entorno en el que Respuestas clínicas, incluso cuando son dramáticas, típicamente promedio. solo 6–9 meses de duración, y son casi invariablemente seguido por la progresión de la enfermedad. Tales hallazgos parecen reflejar la adquisición de drogas resistencia de las células tumorales, y algunos de los moleculares Los mecanismos subyacentes a tal resistencia están comenzando a ser elucidado Por ejemplo, dominio de quinasa secundaria Mutaciones que afectan al llamado residuo "guardián". de las quinasas BCR-ABL y EGFR se han identificado En tumores de pacientes con resistencia adquirida a inhibidores. de estas quinasas. Estas mutaciones confieren reducción Unión del fármaco conservando la quinasa oncogénica. actividad, proporcionando así un producto bioquímico sencillo mecanismo de resistencia farmacológica adquirida.

En otros casos de resistencia farmacológica adquirida, células tumorales. Puede participar una vía de supervivencia alternativa o redundante. Por ejemplo, un informe reciente reveló que una subgrupo de pacientes con CPNM con resistencia adquirida a EGFR TKIs albergan tumores que exhiben amplificación de el gen que

codifica la MET tirosina quinasa. La amplificación del gen MET en estos casos no fue Detectable en las biopsias de pretratamiento, pero fue adquirido. durante el tratamiento farmacológico. En estos casos, aparece. que MET, que puede promover la activación de aguas abajo las vías de supervivencia que se superponen con las comprometidas por EGFR pueden proporcionar señales de supervivencia redundantes, aliviando así la celda de un requisito específico para la oncoproteína inicialmente adictiva, EGFR. Tal tumor células, que se pueden considerar como "coaddicted" a dos vías de señalización convergentes, podrían ser efectivamente Tratada con una combinación de EGFR y MET quinasa. Inhibidores para superar tales señales de supervivencia redundantes.

Como mecanismo alternativo de adquisición de farmacoresistencia. En una célula tumoral adicta al oncogén, es concebible que las células tumorales tratadas con drogas podrían llegar a ser completamente dependiente de una segunda vía de supervivencia. A pesar de que Tal mecanismo aún no se ha demostrado en pacientes con resistencia farmacológica adquirida, es posible que tal "cambio de adicción" subyace a la resistencia en algunos casos, y que tales pacientes se beneficiarían del tratamiento con un inhibidor de la vía o quinasa para que las células tumorales han cambiado de adicción durante Tratamiento con el fármaco inicial. Dado que muchos de los receptores Las quinastas que han sido implicadas en el cáncer pueden transducir señales a un conjunto superpuesto de aguas abajo mediadores de la supervivencia y la proliferación, es fácil de imaginar la contratación de redundantes o alternativas upstream componentes de estas vías de señalización como una mecanismo de cambio de adicción de la resistencia a las drogas.

5. Conclusión

Los ejemplos de resistencia farmacológica adquirida en células adictas. a la actividad quinasa oncogénica descrita anteriormente involucra Mecanismos mutacionales estables. Presumiblemente, tal Las mutaciones están presentes a muy baja frecuencia dentro de la Población de células tumorales, que surge de forma aleatoria o de tratamiento. mutagénesis inducida y posteriormente se seleccionan durante la terapia con medicamentos. Sin embargo, la resistencia adquirida. No necesariamente requiere mecanismos mutacionales. Por ejemplo, se ha reportado que un subconjunto de NSCLC Pacientes que inicialmente responden al tratamiento con EGFR. Los TKI y las recaídas subsiguientes pueden retirarse con éxito con EGFR TKIs después de un "feriado contra las drogas". Tales hallazgos implican una reversibilidad, y presumiblemente mecanismo no genético por el cual Puede desarrollarse resistencia farmacológica adquirida.

En este contexto, la distinción entre tolerancia a fármacos. y la resistencia a los medicamentos en este contexto merece consideración. Por lo tanto, es posible que la capacidad de tolerar una la exposición a la droga implica mecanismos distintos de Los que permiten a la célula mantener una proliferación normal. y funciones de supervivencia en la presencia continua de fármaco. Un mecanismo reversible de resistencia a los medicamentos podría reflejar la presencia de un pequeño subconjunto de células dentro de la población tumoral que existe en una función distinta Estado caracterizado por una capacidad de tolerancia externa. El estrés como la exposición a drogas. Este estado tolerante a las drogas. podría permitir que estas células resistan un ataque inicial de estrés para promover su supervivencia por un tiempo suficiente Período para permitir una resistencia más estable, o incluso permanente. Mecanismos a establecer.

Tal estado tolerante a las drogas puede ser análogo a un estado descrito para varias cepas bacterianas después de la exposición a antibióticos. Varios estudios han Demostrado la existencia de bacterias bacterianas tolerantes a antibióticos. subpoblaciones, conocidas como "persistentes" o "centinelas" que son capaces de soportar potencialmente tóxicos El estrés a través del compromiso de la supervivencia epigenética. Mecanismos. Persistentes bacterianos Generalmente son células de crecimiento más lento, y su supervivencia. dentro de una población en rápido crecimiento, que consiste predominantemente de no peritos, se logra porque los persistentes son capaces de revertir a un estado que no sea de registro. A través de este mecanismo de conmutación, la "carga" impuesta. sobre los persistentes para "proteger" a la población como Todo desde la potencial erradicación por estrés externo es Compartido entre la población.

Un mecanismo de conmutación estocástico análogo puede Del mismo modo ser operativo en los cánceres humanos. Así, es posible. Que una subpoblación de células tumorales con aspecto similar propiedades están presentes dentro de los tumores, con supervivencia de aquellas células acopladas a vías de transducción de señales distintas De los que determinan la supervivencia de la mayoría. de células tumorales dentro de la población. Tal heterogeneidad, involucrando un pequeño subconjunto de células que pueden sobrevivir frente a insultos potencialmente tóxicos, puede, como con Bacterias tolerantes a los antibióticos, también deben mantenerse a través de un mecanismo epigenético, y podría igualmente contribuir a tolerancia a los medicamentos, seguida de una resistencia estable a los medicamentos, para asegurar La supervivencia a largo plazo del tumor. A este respecto, Es interesante considerar la población de células tumorales como un solo

"organismo" cuyo potencial de supervivencia es mayor Por el hecho de que las células no se han acoplado todas. Su supervivencia a las mismas vías. Por lo tanto, puede haber heterogeneidad con respecto al estado adicto de la población. La naturaleza de los supuestos mecanismos epigenéticos. Eso podría contribuir a tal heterogeneidad. entre las células dentro de una población tumoral se desconoce. Teóricamente, podría implicar la regulación al alza de un activador aguas arriba de la señalización de supervivencia distinta a partir de la cual la población de células tumorales en masa Es adicto, aunque existe una variedad de mecanismos distintos. son concebibles Tal heterogeneidad es algo reminiscente de células madre del cáncer, una subpoblación de crecimiento más lento que también parece mantenerse en baja Frecuencia dentro de una población de células tumorales y que, además, Se ha sugerido que es resistente a varios terapias contra el cáncer. Por lo tanto, persistentes y las células madre del cáncer pueden constituir una sola entidad, Ambos compuestos de células que exhiben dependencias de supervivencia. Distintos de los de la población tumoral masiva.

Un cuerpo de evidencia en rápido crecimiento ahora apoya un papel Por la adicción al oncogén en la supervivencia sostenida y proliferativa. Capacidad de muchas si no todas las células tumorales. Recomendaciones a partir de modelos de cultivo celular, genéticamente manipulados. ratones, y las pruebas clínicas de medicamentos dirigidos apoyan una Papel generalizado para la adicción al oncogén en células tumorales Mantenimiento y respuesta a la inactivación aguda de oncoproteínas. El mecanismo preciso por el cual las células adquieren. la dependencia de una sola vía o proteína activada no está clara en la mayoría de los casos. Se han puesto múltiples teorías. cuarto, incluyendo la racionalización genética, la red de señalización desregulación, letalidad sintética y shock oncogénico. Sin embargo, evidencia experimental para probar o refutar. estos modelos son generalmente faltantes. Además, es poco probable que un solo mecanismo da cuenta de los numerosos hallazgos experimentales reportados que parecen representar ejemplos de dependencia oncogénica, y por lo tanto, Esto todavía representa un área importante para una mayor investigación. Teniendo en cuenta la terapéutica potencialmente importante oportunidad presentada por la adicción oncogénica, Indudablemente, habrá más ideas mecanicistas. en el horizonte.

Referencias

- [1] García, D.M.J., Hernández, R.L., Ramírez, M.T.G., Bernal, L.J. (2016) "Diurnal cortisol variation and its relationship with stress and coping strategies in women with breast cancer", *Acta Colombiana de Psicología*, 19(1), pp. 103-112.
- [2] Lahoz, C., Valdivielso, P., González-Alegre, M.T., García-Iglesias, M.F., Estirado, E., Mostaza, J.M. (2015) "Cancer and cardiovascular disease", *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 27(5), pp.221-225.
- [3] De Ponce, D.P. (2018) "Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018: New beginning in cancer therapy", *Gaceta Medica de Caracas*, 126(4), pp. 287-290.
- [4] Faria, A., Coriat, J., Rueda-Rodriguez, M.C., Castañeda-Cardona, C., Rosselli, D. (2017) "Nutritional supplements as modifiers of morbidity and mortality in cancer patients", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 67(3), pp. 169-177.
- [5] Basterreche, N., Arrúe, A., Arnaiz, A., Erkoreka, L., Peralta, D., Zumárraga, M. (2017) "Mania and pancreas cancer", *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 45(1), pp. 43-46.
- [6] Crovetto, M., Uauy, R. (2014) "Analysis of the recommendations for cancer prevention given by the global fund for research on cancer (FMIC) and the situation in Chile", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 64(2), pp. 83-90.
- [7] Dusso, A.S. (2014) "Normal vitamin D levels prevent/atenuate cardiovascular aging, autoimmune diseases and cancer: Fact or fiction?", *Actualizaciones en Osteologia*, 10(2), pp. 144-146.
- [8] Rondón-Mercado, R., Mogollón, N., Bonfante-Cabarcas, R., Pérez-Aguilar, M.C. (2014) "Incomplete O-Glycosylation parasite antigens: An immunotherapeutic approach against cancer", *Boletin de Malariologia y Salud Ambiental*, 54(1), pp. 8-19.
- [9] Villero, O., Macaerag, I., Burke, N.J. (2014) "Pakikisama: Lessons learned in partnership building with Filipinas with breast cancer for culturally meaningful support", *Global Health Promotion*, 21(1), pp.68-72.
- [10] Lecumberri, R. (2016) "Search for occult cancer in patients with venous thromboembolism: A dilemma to resolve", *Angiologia*, 68(6), pp. 456-458.
- [11] Villares, A.M. (2015) "Educational intervention to increase the level of knowledge in adolescent males about the self testicular examination, early diagnosis and prevention of testicular cancer", *Adolescencia e Saude*, 12, pp. 29-34.
- [12] Flores-Balcázar, C., Rosales-Pérez, S., Caro-Sánchez, C.H.S., Gallardo-Alvarado, L., Gordillo-Bastidas, D. (2015) "Dietary nutrients and apoptosis as regulatory mechanisms of cancer", *Archivos de Medicina*, 11(1), pp. 184-192.

- [13] Padín López, S. (2015) “Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in cancer patients: A retrospective study”, *Enfermería Clínica*, 25(2), pp. 98-99.
- [14] Nubiola, A., Ferrer, M., Remolins, I. (2015) “The association of hyperinsulinemia with cardiovascular risk and cancer poses new challenges in the treatment of the insulin resistance type 2 diabetes patient”, *Hipertension y Riesgo Vascular*, 32(1), pp. 21-26.
- [15] González-Lara, M.F., Robles-Vidal, C., Estrada-Lobato, E., Vilar-Compte, D. (2015) “Chest wall osteomyelitis after breast cancer surgery. A case series”, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Monografías*, 33(3), pp. 210-211.
- [16] Adrianza De Baptista, G., Murillo Melo, C. (2014) “Cancer-vitamins-minerals: Complex relation”, *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 64(4), pp. 220-230.
- [17] Burgos-Félix Cybell, Rodríguez-Gómez José, Matos-Román Maribel. (2014) “[Psychological and resilient characteristics of a sample of Puerto Rican women who had undergone breast cancer reconstruction]”, *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 106(3), pp. 5-13.
- [18] Flórez-Garay, A., Caro-Pacheco, F.L., Pérez-Ureña, M., Forgiony-Santos, J., Rivera-Porras, D. (2018) “Coping and the family as protective and therapeutic factors in adherence to the treatment of patients with breast cancer”, *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 38(5), pp. 523-527.
- [19] Robotin, M.C., Kansil, M.Q., Porwal, M., Penman, A.G., George, J. (2014) “Community-based prevention of hepatitis-B-related liver cancer: Australian insights”, *Bulletin of the World Health Organization*, 92(5), pp. 374-379.