

# CÁNCER: BIOLOGÍA DEL TUMOR Y LA METÁSTASIS

*Data de submissão: 31/01/2023*

*Data de aceite: 03/04/2023*

### **Julio César Castañeda-Ortega**

Facultad de Biología, Universidad Veracruzana  
Xalapa, Veracruz México  
Orcid: 0000-0003-2663-9155

### **José Antonio Aguilar-Sandoval**

Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Popular Autónoma de Veracruz  
Xalapa, Veracruz México

### **Benito Hernández-Castellanos**

Facultad de Biología, Universidad Veracruzana  
Xalapa, Veracruz México  
Orcid: 0000-0001-6475-5232

### **Lourdes Cocotle-Romero**

Facultad de Economía, Programa Geografía, Universidad Veracruzana  
Xalapa, Veracruz México  
Orcid: 0000-0002-6763-8856

este padecimiento es la habilidad por parte de las células neoplásicas para mantener un crecimiento celular fuera de control, así como la de adquirir capacidad de proliferar hacia otros tejidos; provocando alteraciones a la salud y como consecuencia la muerte del organismo. El surgimiento de un tumor cancerígeno se da por la acumulación de distintas mutaciones, estas llegan a provocar que la integridad genética de la célula somática se vea alterada al inhibir la capacidad para limitar la proliferación, de este modo la célula adquiere la capacidad de inmortalización, además le permite modificar y mantener un nicho de soporte para sobrevivir y proliferar. Estas mutaciones pueden darse tanto por la exposición a ciertos mutágenos ambientales, como lo es el humo del cigarro, micotoxinas productos industriales, sustancias químicas de la agricultura y la exposición constante a los rayos ultravioleta, así como por factores intrínsecos, los cuales son provocados por errores inherentes en las enzimas que controlan la replicación del ADN.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, ciclo celular, biología, genes, receptores.

**RESUMEN:** El cáncer engloba a un amplio y variado grupo de enfermedades que, en los últimos años, ha llegado a superar a las enfermedades cardiovasculares como la causa con más muertes en seres humanos. Una característica distintiva de

## INTRODUCCIÓN

Ante la necesidad de comprender como surge el cáncer, es indispensable entender la biología elemental del proceso de división de una célula sana; Las células que dan forma a los organismos multicelulares, componen a una sociedad especializada, la cual promueve la supervivencia del organismo, dentro de esta sociedad, la división celular, la proliferación, y la diferenciación, están estrictamente controladas y existe un equilibrio entra el nacimiento de la célula y la tasa de muerte de esta (McDonnell, 1993). En los animales, las células son indispensables para formar los tejidos necesarios para estar con vida; esto conlleva que ante lo cotidiano sufran un desgaste y sea de vital importancia que la reproducción celular se dé para mantener el adecuado funcionamiento de los tejidos que forman al organismo (Morrison & Spradling, 2008).

A las células encargadas de formar los tejidos de todo el organismo, a partir de la fecundación del óvulo y del espermatozoide, se les denomina células somáticas. Para reproducirse y mantener la arquitectura tisular, es necesario que se vea involucrada una secuencia de dos fases, a la primera se le denomina mitosis y a la segunda citocinesis (Morrison & Spradling, 2008). Durante la fase de mitosis, el material genético que se encuentra dentro de los cromosomas se divide en dos núcleos, cada uno con la misma proporción de material genético. Posterior a los núcleos resultantes, se les envuelve y separa de manera individual en un espacio citoplasmático; a esta fase se le denomina citocinesis. Después de la división celular se procede a duplicar el material genético de la célula, a esta etapa se le conoce como interfase; adicional a la duplicación de los cromosomas, existe también una marcada actividad celular que involucra la síntesis de proteínas, lípidos y ARN (Rieder, 2011).

## DIVISIÓN CELULAR, SU CICLO Y SU CONTROL

La interfase está constituida por las las fases G1, S y G2, que constituyen la etapa que más tiempo le lleva al ciclo. Durante esta etapa se puede observar que la cromatina tiene una forma muy alargada y delgada, sin embargo, conforme va progresando la fase, la cromatina se va acortando y compactando (Barnum & O'Connell, 2014). Posterior la interfase sigue la mitosis, cuyo comienzo es dado por la evidente condensación de la cromatina dentro de la profase del núcleo. Aunque siendo más específicos la condensación de la cromatina comienza solo poco después de la fase S a medida que la aurora quinasa comienza la fosforilación de las histonas (Crosio *et al.*, 2002), y ya desde la etapa temprana de G2 se puede observar a la célula en profase. Una vez que se ha superado la etapa G2 solo la muerte de la célula podrá evitar que se dé la división y envoltura del núcleo. Al periodo que transcurre entre el fin de G2 y el comienzo de la mitosis se le ha denominado “antefase” (Rieder, 2011).

La mitosis, está dividida en 4 fases: Profase, Metafase, Anafase y Telofase; Durante la profase se observan a los cromosomas, a medida que la fase avanza, estos muestran su forma más representativa, la de dos pares idénticos de cromátidas unidas en su punto central por el centrómero (Sarkar *et al.*, 2002). A medida que la que membrana nuclear va desapareciendo, se genera un arreglo por parte de los microtúbulos y los dos centrosomas independientes, cuya función es interactuar con los cromosomas y así formar el huso mitótico bipolar. Este huso se encargará de ubicar a los cromosomas opuestamente a cada lado de la célula (Shi *et al.*, 2008). Mientras sucede la metafase, las fibras del huso mitótico atraen a los centrómeros de los cromosomas para que se alineen a la mitad y formen la denominada placa ecuatorial. A medida que se da paso a la anafase, los centrómeros se rompen y las cromátidas gemelas son separadas por la acción de contracción de las fibras del huso. Por último, está la telofase cuya característica a destacar es que se da la formación de la membrana nuclear que envolverá en dos grupos a los cromosomas, dando paso a la separación del citoplasma, lo cual producirá dos células diploides idénticas (Rieder, 2011).

Para que el ciclo pueda avanzar en cada una de las fases, este es mediado por la activación y desactivación de una clase de proteínas llamadas ciclinas dependientes de quinasas (CDKs) (Romanel *et al.*, 2012). Las CDKs son enzimas que agregan grupos fosfato en los sustratos relacionados con el proceso de replicación de ADN, síntesis de proteínas y división celular (Golias *et al.*, 2004). La actividad de las CDK es manejada por subunidades reguladoras conocidas como ciclinas (Romanel *et al.*, 2012). Aunque los niveles de estas enzimas permanezcan constantes a lo largo de todo el ciclo celular, las concentraciones de ciclinas pueden verse alteradas de acuerdo a la fase en la que se encuentre la célula dentro del ciclo (Barnum & O'Connell, 2014).

La actividad de los complejos ciclina/CDK es regulado por la fosforilación. Esta clase de complejos le ordena a la célula que debe entrar en el ciclo, específicamente para el periodo de transición G1/S a través de la fosforilación de la proteína Rb; ocasionando con ello la liberación del factor transcripcional E2F y de este modo dándole la capacidad de superar el punto de restricción y avanzar a la fase S (Bertoli *et al.*, 2013). Después de que sea ha completado la fase S, la actividad del complejo ciclina/CDK se incrementa y ahora comienza a controlar a la célula a través del punto de control G2/M; induciendo a que se dé la condensación del cromosoma y con ello la creación del huso mitótico (Otto & Sicinsky, 2017). Al conocer cómo se dan todos los eventos del control del ciclo, se puede inferir que la pérdida del control de alguno de estos mecanismos puede llevar al desarrollo de cáncer (Recasens & Munoz, 2019).

## **RESPUESTA CELULAR AL DAÑO EN EL ADN**

Día a día los organismos multicelulares se exponen a diversos estresores

ambientales que tienen la capacidad de causar daño en el ADN; pero, gracias a que las células cuentan con varios mecanismos homeostáticos que evitan que se acumulen daños en el material genético, el potencial de que se generen mutaciones que desarrollen cáncer podría considerarse muy raro (Maréchal & Zou, 2013). Cuando las células sin alteraciones son expuestas a factores de estrés (radiación, daño en material genético, bajos niveles de oxígeno, etc.), la mayoría de las células cuentan con la capacidad para detener el ciclo celular en las fases G1, S y G2, o comenzar la muerte celular programada (apoptosis); dependiendo de la alteración pueden someterse a ambos mecanismos (Rieder & Cole, 2000).

Al interior de la célula los puntos de control se encargan de reconocer y responder a los daños producidos en el ADN durante la replicación (Maréchal & Zou, 2013). Estos puntos de control se activan a lo largo de la fase G1 como respuesta ante algún posible daño en el ADN, durante la fase de síntesis de este, y durante el periodo comprendido entre la fase G2 y la fase M; donde se encargarán de revisar el estado del huso mitótico. Para que los puntos de control puedan responder a los posibles daños en el ADN, se encuentran involucradas dos proteínas quinasa, ataxia telangiectasia quinasa mutada (ATM) y ataxia telangiectasia Rad-3 quinasa (ATR), que podrían considerarse los sensores del daño (Mikhailov *et al.*, 2005).

Una vez que han sido activados los puntos de control y se ha detectado que el ADN ha sufrido daño, las proteínas quinasa ATM y ATR se activaran, y como consecuencia, ocurrirá la fosforilación de los blancos de bajada (downstream) involucrados en la progresión del ciclo, la reparación, y la muerte celular. Esto dará inicio a múltiples rutas de señalización que inhibirán el ciclo y estimularán a que se vean expresados los genes encargados de la reparación del ADN (E2F y p53) (Kasthuber & Lowe, 2017). Cabe destacar que otra función que pueden llevar a cabo las proteínas ATM y ATR es la de activar la familia de fosfatasas Cdc25; la cual cuenta con la capacidad de bloquear la actividad de la ciclina-CDK y de esta manera inhibir la progresión del ciclo (Park & Avraham, 2006). Hay que resaltar que las mutaciones en los segmentos involucrados con la respuesta al daño en el ADN, como lo son ATM, ATR y P53, generalmente resulta en un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer (Beltrami *et al.*, 2004).

El gen p53 está íntimamente involucrado con la respuesta por parte de la célula al daño del ADN o al estrés del mismo, por lo que en caso que suceda alguna de las dos circunstancias o ambas, este procederá a inhibir el ciclo. La característica que más atrae la atención por parte del gen supresor de tumores p53, es la de lograr la estabilización y acumulación nuclear después de exponerse a una gran cantidad de señales de estrés. Lo anterior, provoca que sean estimulados más de cien blancos de transcripción que se encargaran de inhibir la progresión del ciclo celular, inducir a apoptosis y regular el metabolismo energético (Vousden & Lane, 2007). El principal regulador de p53 y, de alguna manera, el factor de mayor importancia encargado de las características dinámicas del

gen, es la proteína “mouse double minute 2 oncogene” (MDM2), la cual es mayormente conocida como ubiquitina ligasa E3. Esta proteína tiene como fin la degradación de p53 en las células saludables (Grier *et al.*, 2006). Adicional a MDM2, se ha descubierto que la proteína MDMX interactúa de manera similar a la primera; de modo que su expresión es esencial para detener la actividad de p53 durante la etapa de desarrollo embrionario (Marine & Jochemsen, 2016).

En las células, cuyo funcionamiento no se ha visto comprometido, la proteína p53 se mantiene por una corta duración; sin embargo, la proteína p53 fosforilizada es estabilizada, dándole la capacidad de funcionar como regulador transcripcional y unirse a secuencias específicas de ADN regulador, funcionando como trans-activador de un gran número de genes, incluido a p21 (Brady & Attardi, 2010). El gen p21 presenta una gran afinidad por el complejo G1 CDK/ciclina y actúa como inhibidor de la actividad de CDK1 quinasa, de este modo deteniendo el ciclo en G1 (Levine, 1997). Al detenerse el ciclo en la fase G1, se previene la replicación del ADN dañado, y da oportunidad a que la maquinaria reparadora de ADN, propia de la célula, repare el daño antes de que la célula active el ciclo y esta reentre en él (Bertoli *et al.*, 2013).

En el caso que el ADN de la célula en cuestión presente un daño crítico, este no podrá ser reparado por los mecanismos intracelulares y, por lo tanto, la célula deberá activar la muerte por apoptosis (Golias *et al.*, 2004). La apoptosis se encarga de proveer un mecanismo controlado para eliminar a aquellas células que presentan un daño irreparable (Kaczanowski, 2016). Para que se lleve a cabo, es necesaria la activación de rutas dependientes de ATP, que mueven al calcio del retículo endoplásmico al citoplasma, dando como resultado la activación de endonucleasas (Strasser *et al.*, 2011).

## CARCINOGENÉISIS

Los tumores son reconocidos por la mayoría como tejidos cuyas células presentan patrones anormales de crecimiento y se encuentran fuera del control de los mecanismos de crecimiento homeostático normal. Según Sonnenschein y Soto (2016), a los tumores se les puede clasificar desde la perspectiva clínica, en tres grupos principalmente:

- Tumores benignos: Este tipo de tumores pueden desarrollarse en cualquiera de los tejidos del organismo y cuentan con la característica que crecen solo localmente. La importancia clínica de esta clase de tumores radica en el hecho que pueden causar una obstrucción o formar un espacio que ocupe una lesión, como sucede con los tumores cerebrales benignos. La característica más distintiva de estas clases de tumores es que no causan metástasis.
- Tumores in situ: Este tipo de tumores se desarrollan en el epitelio y son de tamaño pequeño. Histológicamente, el tejido que los forma parece estar formado de células neoplásicas, pero el tumor se mantiene solo dentro del área epitelial y no invade la membrana basal o el tejido mesenquimal.

- Tumor maligno: Comúnmente conocido como cáncer, está formado por células que tienen la capacidad de replicarse infinitamente, así como de invadir a los tejidos locales y producir metástasis a distancia.

Desde el punto de vista histológico (Sonnenschein & Soto, 2016), se pueden clasificar en solo dos grandes grupos.

- Carcinomas: Son aquellas neoplasias que se originan a partir del tejido epitelial.
- Sarcomas: Son aquellas neoplasias que se originaron a partir de tejido conectivo. En este grupo se incluyen a las neoplasias que se desarrollan a partir de las células de la médula ósea (Leucemias).

El cáncer ha sido definido como el resultado de una completa serie de cambios que se han ido desarrollando por un largo periodo de tiempo (Jones *et al.*, 2008). Para que el cáncer pueda desarrollarse requiere de una serie de pasos: Primero se presenta la etapa de iniciación, este es un proceso demasiado rápido y que afecta al material genético de la célula. Posterior a que se da la iniciación por parte un agente carcinógeno, sigue la etapa de promoción. Esta puede ser ocasionada por el mismo agente iniciador o por otras sustancias, como pueden ser los promotores de crecimiento u hormonas (Peters & González, 2018). Si la célula no puede reparar el daño, los factores de promoción harán que la célula presente un fenotipo maligno. Después se presenta la fase de progresión, comparada con la iniciación, es un evento que se da de manera muy lenta y puede que nunca llegue a presentar manifestación clínica en toda la vida del individuo. Durante la progresión ocurre una acumulación de mutaciones genéticas, que darán a las células clones ventajas para sobrevivir y poder alcanzar el estado tumoral (Eguilara *et al.*, 2012).

Cada etapa de la carcinogénesis da como resultado la acumulación de importantes cambios genéticos en la célula, lo que le dará a esta ciertas ventajas que la llevarán hacia un estado celular altamente maligno. La incidencia de cáncer, dependiendo de la edad del individuo, sugiere que se requieren de entre cuatro y siete eventos estocásticos para producir un evento maligno (Gillies *et al.*, 2012). Estos eventos que se dan durante la formación del tumor, se generan a consecuencia de cambios en los genes de la célula o de la regulación de la expresión génica. Dentro de estos cambios en el genoma destacan los oncogenes y los genes supresores de tumores por favorecer a la carcinogénesis. Los primeros ganan funciones gracias a las mutaciones, mientras los segundos las pierden (Stephens *et al.*, 2011).

## ONCOGENES

Los virus ARN causantes de tumores (retrovirus), fueron los encargados de aportar las primeras evidencias que involucraban a los factores genéticos con el desarrollo de cáncer. Las primeras observaciones la realizó Rous en 1910, cuando demostró que un retrovirus, (el virus de la leucosis aviar), era el responsable de causar tumores linfoides

en los pollos (McNagny & Graf, 1996). Los retrovirus poseen tres genes centrales (gag, pol y env), y un gen adicional que le confiere la capacidad de transformar a la célula. Las secuencias retrovirales responsables de la transformación de la célula infectada se denominan oncogenes virales (v-onc) (Vermus, 1990).

Al igual que los oncogenes de origen viral, existen homólogos de origen celular, denominados oncogenes celulares (c-onc) (Montarras & Pinset, 1987). Como parte de estos encontramos a los proto-oncogenes, cuya característica principal no está relacionada con desarrollar tumores de manera nativa, sino que al verse alterados pueden desarrollar esta capacidad. La mayoría de los proto-oncogenes son genes clave en funciones complejas como lo son el control del crecimiento celular y la proliferación (Torry & Cooper, 1991), estos pueden ser clasificados de la siguiente manera:

- Factores de crecimiento. Este tipo de moléculas desarrollan su función en la célula a través de los receptores de superficie de esta. Su contribución a la carcinogénesis se da al producirse en exceso esta molécula o a través de su expresión por parte de otras células que normalmente no la expresan (Witsch *et al.*, 2010).
- Receptores de factores de crecimiento. Esta clase de proto-oncogenes se derivan de proteínas, y forman parte de los receptores que se encuentran en la superficie de la célula. La unión de los factores de crecimiento (ligando) con estos receptores, da inicio a las señales mitogénicas, las cuales son enviadas al interior de la célula. El papel que desempeñan en la carcinogénesis esta dado a través de la alteración estructural de estas proteínas, lo que puede causar que se dé una activación mejorada o que sea constitutiva (Turner & Grose, 2010).
- Proteínas Quinasa. Estas se desempeñan en la superficie interna de la membrana citoplasmática y se ven involucradas con la señal de transducción que se da después de la unión del ligando con el receptor. Los cambios estructurales en estos genes y proteínas provocan que se dé un incremento en la actividad quinasa, lo que puede tener efectos severos en las rutas de transducción de señales (Isakov, 2018).
- Proteínas nucleares y factores de transcripción. Su tarea principal es la de codificar las proteínas encargadas de la expresión génica. Esta clase de proto-oncogenes pueden desempeñar roles dentro de la proliferación celular. Cabe destacar que cualquier tipo de cambio en los factores de transcripción seguramente provocarán que se produzcan genotipos celulares malignos (Pobbati & Hong 2013).

## GENES SUPRESORES DE TUMORES

Las mutaciones que pueden ocurrir en los genes tienen el potencial de desencadenar, tanto efectos estimulatorios como inhibitorios, en el proceso de proliferación celular (Morris & Chan, 2015). Los proto-oncogenes son el componente encargado de proveer los efectos

estimulatorios. Por el contrario, los genes supresores de tumores, al sufrir la pérdida de sus estímulos inhibitorios, contribuyen al desarrollo tumoral. Estos genes fueron descritos por primera vez en algunas neoplasias hereditarias en pacientes infantiles. Fue durante el año de 1971 que Knudson formuló la hipótesis del “two hit”, en la cual se proponía que el cáncer se da como resultado de un número de mutaciones acumuladas en las células. Para ello sus estudios se centraron en el análisis del tumor de Wilms y del Retinoblastoma, lo cual resultó en el descubrimiento de los genes supresores de tumores (Hino & Kobayashi, 2017).

- Retinoblastoma. Este gen, fue el primero de los genes supresores de tumores en ser descubierto. La función que desempeña dentro la maquinaria celular es la de controlar el ciclo en las células que funcionan con normalidad. Haciendo una comparativa con los oncogenes, las mutaciones que se dan en los genes supresores de tumores actúan de manera muy diferente; para el caso de estos las mutaciones son del tipo recesivo, mientras que para los oncogenes son de tipo dominante (Weinberg, 1995). A la familia de proteínas de este gen pertenecen también pRB2/p130 y p107. Un mal funcionamiento del gen RB ha sido asociado con muchas de las neoplasias que sufre el ser humano, y no solo con el retinoblastoma (Du & Searle, 2009).
- P53. Descubierta por Sir David Lane en el año de 1979, a la proteína p53 se le ha conocido como el guardián del genoma, gracias a la habilidad que presenta para enviar a apoptosis a las células que presentan un daño irreparable en el ADN. La responsabilidad de esta proteína es de vital importancia en el desarrollo de neoplasias, ya que evita que se acumulen gran cantidad de mutaciones oncogénicas y de inestabilidad genómica. Al perder la capacidad para llevar a cabo las funciones antes descritas, se incrementará notablemente el riesgo de que exista un crecimiento celular descontrolado, lo que llevará a la transformación neoplásica (Harris, 1996).

## INVASIÓN DEL TEJIDO Y METÁSTASIS

La metástasis se define como la invasión de parte de las células neoplásicas, que forman al tumor primario, hacia otro sitio donde desarrollarán una nueva masa macroscópica con características propias ya que no será una extensión del tumor primario. Hasta donde se tiene entendido, para que la metástasis puede llevarse a cabo, es necesario que ocurran una serie de eventos, los cuales se dan uno después de otro sucesivamente (Mendoza & Khanna, 2009). Para que el evento comience, las células neoplásicas deben salir del tejido que forma al tumor primario, abrirse paso a través de la membrana basal, para después atravesar o pasar entre las células endoteliales y así llegar a la circulación; a esta primera fase se le ha dado el término de extravasación. Ya dentro de la circulación, las células neoplásicas deben de resistir a la anoikis, evitar ser identificadas por las células inmunitarias y resistir las condiciones físicas del medio en el que están transportándose con

el fin de asentarse en algún órgano distante (Suhail *et al.*, 2019).

Ya en el sitio, la célula súper resistente saldrá de la circulación y deberá sobrevivir a las condiciones micro ambientales del tejido. Se cree que los tejidos a donde las células tumorales se dirigen, son preparados directamente por los efectos producidos desde el tumor primario (Fares *et al.*, 2020). El órgano distante que acogerá a las células metastásicas en algunas ocasiones puede funcionar solo como un sitio temporal, donde las células permanecerán inactivas por un tiempo variable y prolongado, antes de trasladarse a la localización donde finalmente desarrollarán la nueva masa tumoral. Para reactivarse, las células deberán recibir señales proliferativas y crear nuevos vasos sanguíneos con el fin de conseguir desarrollar una lesión metastásica de un tamaño considerable (Mathot & Stenninger, 2012).

Para que las células neoplásicas puedan adquirir el fenotipo metastásico, se requiere que ocurra una gran cantidad de eventos genéticos y epigenéticos. Hasta el momento se han descubierto dos clases de genes que contribuyen a este tipo de fenotipo en las células; se han descrito a los genes promotores de la metástasis y a los genes que la suprimen (Steeg, 2004). La clase de genes que contribuyen a la metástasis, tienen como función promover que los tejidos presenten una correcta fisiología y un desarrollo normal; siendo utilizados y alterados por las células tumorales en búsqueda de conseguir el fenotipo metastásico. Con el paso del tiempo, varios de estos genes han podido ser identificados no solo en humanos, sino también en perros y gatos (Mayr *et al.*, 2000). Se piensa que la función de esta clase de genes está relacionada con la regulación del movimiento celular, la invasión y la metástasis. La pérdida de la función no se ha asociado con el desarrollo tumoral hasta el momento, pero sí que contribuye a que se lleven a cabo algunos de los pasos de la cascada de la metástasis (Shoushtari *et al.*, 2011).

## CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad causada por alteraciones en el material genético de la célula, que provocan un desajuste en la maquinaria celular; las cuales pueden darse de manera aleatoria y espontánea, o a causa de factores internos o externos. Las distintas mutaciones adquiridas por las células cancerosas a lo largo de su desarrollo, les permiten evadir a los diferentes puntos de control del ciclo celular, así como a los mecanismos celulares que evitan que las células abandonen el tejido original y proliferen en los tejidos distintos a los que pertenecen.

Estas mutaciones se dan principalmente en los llamados proto-oncogenes, los cuales al verse alterados facilitan la proliferación desmesurada de las células neoplásicas. Y por los genes supresores de tumores, como lo es p53, el cual pierde la capacidad de inducir la apoptosis en las células cuyo material genético se ha visto comprometido. De igual manera durante el desarrollo de la neoplasia las células enfermas adquieren la habilidad de

evadir al sistema de vigilancia del sistema inmune, incluso es tal la capacidad adquirida por parte de estas, que pueden llegar a inducir en las células inmunológicas mecanismos para proveerse de las sustancias necesarias para proliferar a voluntad.

## REFERENCIAS

BARNUM, K., & O'CONNELL, M. Cell cycle regulation by checkpoints. **Methods in molecular biology**, 1170, 29–40. 2014. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0888-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0888-2_2).

BELTRAMI, E., PLESCIA, J., WILKINSON, J., DUCKETT, C., & ALTIERI, D.. Acute ablation of survivin uncovers p53-dependent mitotic checkpoint functions and control of mitochondrial apoptosis. **The Journal of biological chemistry**, 279(3), 2077–2084. 2004. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309479200>.

BERTOLI, C., SKOTHEIM, J., & DE BRUIN, R. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. **Nature reviews molecular cell biology**, 14(8), 518-528. 2013. <https://doi.org/10.1038/nrm3629>.

BRADY, C., & ATTARDI, L. P53 at a glance. **Journal of cell science**, 123(Pt 15), 2527–2532. 2010. <https://doi.org/10.1242/jcs.064501>.

CROSIO, C., FIMIA, G., LOURY, R., KIMURA, M., OKANO, Y., ZHOU, H., SEN, S., ALLIS, C., & SASSONE-CORSI, P. Mitotic phosphorylation of histone H3: spatio-temporal regulation by mammalian Aurora kinases. **Molecular and Cellular biology**, 22(3), 874-885. 2002. <https://doi.org/10.1128/mcb.22.3.874-885.2002>.

DU, W., & SEARLE, J. The rb pathway and cancer therapeutics. **Current drug targets**, 10(7), 581–589. 2009. <https://doi.org/10.2174/138945009788680392>.

EGUIARA, A., ELORRIAGA, K., REZOLA, R., & GARCÍA, A. Células madre tumorales: una diana terapéutica en el cáncer de mama. *Senología y Patología mamaria*. **Journal of Breast Science**, 25(3), 107-115. 2012. [https://doi.org/10.1016/S0214-1582\(12\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S0214-1582(12)70024-5).

FARES, J., FARES, M., KHACHFE, H., SALHAB, H., & FARES, Y. (2020, March 12). Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal transduction and targeted therapy**, 5(1), 28. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>.

GILLIES, R., FLOWERS, C., DRUKTEINIS, J., & GATENBY, R. A unifying theory of carcinogenesis, and why targeted therapy doesn't work. **European journal of radiology**, 81 (1), 48–50. 2012. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(12\)70018-9](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(12)70018-9).

GOLIAS, C., CHARALABOPOULOS, K., & CHARALABOPOULOS, K. Cell proliferation and cell cycle control: a mni review. **International journal of clinical practice**, 58(12), 1134-1141. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.00284.x>.

HARRIS, C. P53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic--an abridged historical perspective. **Carcinogenesis**, 17(6), 1187–1198. 1996. <https://doi.org/10.1093/carcin/17.6.1187>.

HINO, O., & KOBAYASHI, T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. **Cancer science**, 108(1), 5–11. 2017. <https://doi.org/10.1111/cas.13116>.

ISAKOV, N. Protein kinase C (PKC) isoforms in cancer, tumor promotion and tumor suppression. **Seminars in cancer biology**, 48, 36–52. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.012>.

JONES, S., ZHANG, X., PARSONS, D., LIN, J., LEARY, R., ANGENENDT, P., MANKOO, P., CARTER, H., KAMIYAMA, H., JIMENO, A., HONG, S., FU, B., LIN, M., CALHOUN, E., KAMIYAMA, M., WALTER, K., NIKOLSKAYA, T., NIKOLSKY, Y., HARTIGAN, J., SMITH, D., ... KINZLER, K. W. (2008, September 26). Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*, 321(5897), 1801–1806. Recuperado de: <https://doi.org/10.1126/science.1164368>.

KACZANOWSKI, S. Apoptosis: its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging. **Physical biology**, 13(3), 031001. 2016. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/13/3/031001>.

KASTENHUBER, E., & LOWE, S. Putting p53 in Context. **Cell**, 170(6), 1062–1078. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>.

LEVINE A. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. **Cell**, 88(3), 323–331. 1997. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81871-1).

MARÉCHAL, A., & ZOU, L. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, 5(9), a012716. 2013. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012716>.

MARINE, J., & JOCHEMSEN, A. MDMX (MDM4), a Promising Target for p53 Reactivation Therapy and Beyond. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, 6(7), a026237. 2016. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026237>.

MATHOT, L., & STENNINGER, J. Behavior of seeds and soil in the mechanism of metastasis: a deeper understanding. **Cancer science**, 103(4), 626–631. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02195.x>.

MAYR, B., BREM, G., & REIFINGER, M. Absence of S100A4 (mts1) gene mutations in various canine and feline tumours. Detection of a polymorphism in feline S100A4 (mts1). **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, 47(2), 123–128. 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2000.00273.x>.

MCDONNELL T. Cell division versus cell death: a functional model of multistep neoplasia. **Molecular carcinogenesis**, 8(4), 209–213. 1993. <https://doi.org/10.1002/mc.2940080402>.

MCNAGNY, K., & GRAF, T. Acute avian leukemia viruses as tools to study hematopoietic cell differentiation. **Current topics in microbiology and immunology**, 212, 143–162. 1996. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-80057-3\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-80057-3_13).

MENDOZA, M., & KHANNA, C. (2009, July). Revisiting the seed and soil in cancer metastasis. **The international journal of biochemistry & cell biology**, 41(7), 1452–1462. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.01.015>.

MIKHAILOV, A., SHINOHARA, M., & RIEDER, C. The p38-mediated stress-activated checkpoint. A rapid response system for delaying progression through antephasis and entry into mitosis. **Cell cycle**, 4(1), 57–62. 2005. <https://doi.org/10.4161/cc.4.1.1357>.

MONTARRAS, D., & PINSET, C. Proto-oncogenes. **Biochimie**, 69(3), 171–176. 1987. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(87\)90042-3](https://doi.org/10.1016/0300-9084(87)90042-3).

- MORRIS, L., & CHAN, T. Therapeutic targeting of tumor suppressor genes. *Cancer*, 121(9), 1357–1368. 2015. <https://doi.org/10.1002/cncr.29140>.
- MORRISON, S., & SPRADLING, A. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*, 132(4), 598–611. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.038>.
- OTTO, T., & SICINSKI, P. Cell cycle proteins targets in cancer therapy. *Nature reviews Cancer*, 17(2), 93-115. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.138>.
- PARK, I., & AVRAHAM, H. Cell cycle-dependent DNA damage signaling induced by ICRF-193 involves ATM, ATR, CHK2, and BRCA1. *Experimental cell research*, 312(11), 1996–2008. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.02.029>.
- PETERS, J., & GONZALEZ, F. The Evolution of Carcinogenesis. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 165(2), 272–276. 2018. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy184>.
- POBBATI, A., & HONG, W. Emerging roles of TEAD transcription factors and its coactivators in cancers. *Cancer biology & therapy*, 14(5), 390–398. 2013. <https://doi.org/10.4161/cbt.23788>.
- RECASENS, A., & MUNOZ, L. Targeting Cancer Cell Dormancy. *Trends in pharmacological sciences*, 40(2), 128–141. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.12.004>.
- RIEDER, C. Mitosis in vertebrates: the G2/M and M/A transition and their associated checkpoints. *Chromosome research: an international journal on the molecular, supermolecular and evolutionary aspects of chromosome biology*, 19(3), 291-306. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10577-010-9178-z>.
- RIEDER, C., & COLE, R. Microscopy-induced radiation damage, microtubules, and progression through the terminal stage of G2 (prophase) in vertebrate somatic cells. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 65, 369–376. 2000. <https://doi.org/10.1101/sqb.2000.65.369>.
- ROMANEL, A., JENSEN, L., CARDELLI, L., & CSIKASZ-NAGY, A. (2012). Transcriptional regulation is a major controller of cell cycle transition dynamics. *PLoS one*, e29716. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029716>.
- SARKAR, A., EROGLU, S., POIRIER, M., GUPTA, P., NEMANI, A., & MARKO, J. Dynamics of chromosome compacting during mitosis. *Experimental cell research*, 277(1), 48-56. 2002. <https://doi.org/10.1006/excr.2002.5507>.
- SHI, J., ORTH, J., & MITCISON, T. Cell type variation in responses to antimetabolic drugs that target microtubules and kinesin-5. *Cancer research*, 68(9), 3269-3276. 2008. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-6699>.
- SHOUSHTARI, A., SZMULEWITZ, R., & RINKER-SCHAEFFER, C. Metastasis-suppressor genes in clinical practice: lost in translation?. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8(6), 333–342. 2011. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.65>.
- SONNENSCHN, C., & SOTO, A. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. *Progress in biophysics and molecular biology*, 122(1), 70–76. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004>.

STEEG P. Perspectives on classic article: metastasis suppressor genes. **Journal of the National Cancer Institute**, 96(6), E4. 2004. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh107>.

STRASSER, A., CORY, S., & ADAMS, J. (2011, August 23). Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases. **The EMBO journal**, 30(18), 3667–3683. 2011. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.307>.

SUHAIL, Y., CAIN, M., VANAJA, K., KURYWCHAK, P., LEVCHENKO, A., KALLURI, R., & KSHITIZ. Systems Biology of Cancer Metastasis. **Cell systems**, 9(2), 109–127. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003>.

TORRY, D., & COOPER, G. Proto-oncogenes in development and cancer. **American journal of reproductive immunology**, 25(3), 129–132. 1991. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1991.tb01080.x>.

TURNER, N., & GROSE, R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. **Nature reviews Cancer**, 10(2), 116–129. 2010. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>.

VARMUS H. Nobel lecture. Retroviruses and oncogenes. I. **Bioscience reports**, 10(5), 413–430. 1990. <https://doi.org/10.1007/BF01152288>.

VOUSDEN, K., & LANE, D. P53 in health and disease. **Nature reviews. Molecular cell biology**, 8(4), 275–283. 2007. <https://doi.org/10.1038/nrm2147>.

WITSCH, E., SELA, M., & YARDEN, Y. Roles for growth factors in cancer progression. **Physiology** (Bethesda, Md.), 25(2), 85–101. 2010. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2009>.