

# VINCULOS DEL ANTIONCOGEN P53 CON ALGUNOS PROCESOS Y ENFERMEDADES. REVISION BIBLIOGRAFICA.

*Dr. Ibrahim Ganén Prats<sup>1</sup>, Dr. Eligio Martínez Núñez<sup>2</sup>*

## RESUMEN

En el trabajo de revisión se exponen los aspectos más relevantes acerca del antioncogén p53 y su función en la supresión de los tumores. Se definen los conceptos de antioncogén, y se realiza un análisis de su producto proteico y las funciones que desempeñan éstos en la célula, en el control de los procesos de diferenciación y proliferación. Se expone el vínculo que se establece entre el p53 y procesos como el estrés oxidativo, la apoptosis y las enfermedades del sistema hemolinfopoyético (linfomas, leucemias, anemias y síndrome mielodisplásico). Finalmente, se explican las aplicaciones del conocimiento de esta proteína antioncogénica en el diseño de diagnóstico de enfermedades como el SIDA y leucemias causadas por virus oncogénicos.

**Palabras clave: GENES SUPRESORES DE TUMOR; NEOPLASMAS/diagnóstico.**

## INTRODUCCION

La célula cuenta con genes muy importantes, cuyos productos proteicos vigilan la secuencia normal de acontecimientos que permiten su proliferación y diferenciación; éstos son los denominados genes supresores de tumores o antioncogenes. Entre los más estudiados se encuentran el p53 y el Rb. El primero, está implicado en el control del ciclo celular. Ante la presencia de daños en el ADN bloquea el proceso de división

---

*1 Especialista de II Grado en Bioquímica. Asistente FCM Guantánamo.*

*2 Especialista de I Grado en Bioquímica. Instructor FCM Guantánamo.*

celular hasta tanto la maquinaria de reparación sea capaz de corregir los daños y la célula pueda replicarse sin errores tras desbloquearse el proceso de división. El producto del gen Rb mantiene secuestrado el factor de la transcripción E2F y, por tanto, detiene el ciclo celular en la fase G1.

La proteína p53 es una fosfoproteína que detiene a las células en la fase G1 del ciclo celular ante una mutación del ADN. Actúa como regulador negativo del ciclo en células normales y promueve la apoptosis. Se han encontrado alteraciones en el locus 17p, que codifica para esta proteína; se desconocen todos los procesos que suceden en las células con la pérdida del mismo. En estudios inmunitarios, que miden la concentración de esta proteína en muestras de pacientes con neoplasias intraperitoneales prostáticas y adenocarcinomas prostáticos, se ha encontrado una elevación en los valores de esta proteína en individuos con adenocarcinomas metastatizantes; por esta razón se propone a esta proteína como un posible marcador biopotencial.

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13,1, el cual posee actividad transcripcional con supresión de la proliferación celular e inhibición de la transformación neoplásica mediada por oncogenes. Esta proteína es un péptido de 24 aminoácidos.

## **DESARROLLO**

### **P53 Y APOPTOSIS**

Los mecanismos que regulan la muerte celular son esenciales para el normal desarrollo y mantenimiento de la homeostasia. Las células crecen controladamente gracias a la expresión de nuevos genes que inducen señales de muerte en estadios definidos de diferenciación y en respuesta a estímulos fisiológicos determinados.

En los años 80 se introduce el término griego *apoptosis*, que significa "caída de las hojas de un árbol o de los pétalos de una flor", para definir las características morfológicas particulares de un tipo de muerte celular fisiológica, programada genéticamente, que difiere de la muerte celular patológica o necrosis celular.

Se considera la apoptosis como un mecanismo fisiológico de muerte (inherente al desarrollo celular) que se desencadena por diversas señales, las cuales pueden ser fisiológicas o por estimulaciones exógenas ambientales. Estas situaciones pueden actuar sobre receptores de superficie y causar la activación en cascada de proteínas citoplasmáticas; ello trae como consecuencia la activación de un programa genético que conduce, generalmente, a la nucleólisis por la acción de las endonucleasas.

Este mecanismo de muerte celular interviene en importantes fenómenos fisiológicos como: embriogénesis, mantenimiento de la homeostasia, renovación hística y desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario.

Los trastornos de la regulación de la apoptosis, por diferentes vías, están presentes en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas, y también se sugiere su participación en el SIDA.

Debido a que la apoptosis puede considerarse como un proceso de eliminación de células defectuosas, la desregulación de los genes que codifican las proteínas relacionadas con la apoptosis puede ser la causa del desarrollo de diversos tumores.

Las características de la célula apoptótica difieren de las que sufren necrosis. Este último proceso "pasivo", que no requiere de la síntesis de proteínas y es causado por la pérdida de la homeostasia, se caracteriza por daño mitocondrial, rotura de la membrana, lisis celular y liberación de su contenido al medio extracelular.

Contrariamente, la apoptosis es un proceso activo, que implica síntesis proteica, en el cual la célula sufre una condensación nuclear y citoplasmática. Sus características morfológicas revelan condensación de la cromatina nuclear, desintegración nuclear, disminución del tamaño nuclear, compactación del citoplasma y organelo (excepto mitocondrias y ribosomas), alteraciones del citoesqueleto y aspecto de burbuja de la membrana, aunque no se rompa. Durante el proceso final ocurre fragmentación del ADN y se forman fragmentos nucleares recubiertos de membrana (cuerpos apoptóticos), que son fagocitados sin evidencia de reacción inflamatoria.

Los mecanismos bioquímicos involucrados en la apoptosis actualmente se encuentran en investigación; se conocen por los linfocitos, y la mayoría de las células nucleadas experimentan ruptura internucleosómica del ADN mediante endonucleasas, calcio y magnesio dependiente, entre las que se encuentran la NUC-18, el ADNs1 y el ADNs2.

Sin embargo, existen múltiples evidencias de apoptosis en células enucleadas, por tanto, el mecanismo apoptótico puede no interesar al núcleo. Ciertos experimentos realizados en células enucleadas de nematodos que sufren apoptosis han evidenciado la existencia de más de una vía de apoptosis, donde los cambios citoplasmáticos pueden ser decisivos. En esta especie se han definido varios genes que codifican proteínas citoplasmáticas relacionadas con la apoptosis, como la Ced-3 (ICE -enzima convertidora de IL 1 b), la Ced-4 y la Ced-9. En los mamíferos existe la proteasa "ICE like" que forma una familia de proteasas suicidas y es homóloga a la proteína Ced-3 de nematodos; también se observa homología entre los genes Ced-8 de nematodos y bcl-2 de mamíferos, ambos inhibidores de la apoptosis.

Es evidente la participación de los genes en la producción de la apoptosis; entre ellos el bcl-2 (Bcells leukemia \ Lymphoma 2 genes) el primer proto-oncogén descubierto y asociado con procesos malignos de las células B. La sobre expresión de este gen en linfomas inducidos experimentalmente se asocia con la proliferación neoplásica por los efectos inhibitorios del bcl-2 sobre las vías de la apoptosis, lo que facilita la supervivencia de las células transformadas y, de este modo, aumenta la posibilidad de futuras aberraciones génicas que pueden conducir a la progresión maligna; la expresión de este gen en algunos tipos de cáncer es un marcador de mal pronóstico.

Está demostrado que ciertos oncogenes y genes supresores de tumores influyen en el mecanismo de la apoptosis, entre ellos el gen p53, cuyo requerimiento se produce en caso de daño genómico; la expresión de estos genes puede conducir, en algunos tipos de cáncer, a la apoptosis. Esto sugiere que la muerte celular programada es un mecanismo de defensa contra la transformación maligna.

El gen p53 ha sido llamado guardián del genoma, por ser encargado de bloquear la división celular cuando las células han sufrido daño en su material genético. Este bloqueo lo lleva a cabo deteniendo las células en la fase G1 del ciclo celular, con el objetivo de que se produzca la reparación del ADN antes de que se replique. Este gen mantiene la integridad del genoma, ya que estimula la apoptosis en las células en las que el daño en el ADN ha sido sustancial; en diversos tipos celulares, incluyendo los linfocitos, la sobre expresión de p53 conduce directamente a la apoptosis.

La pérdida de la función normal del gen p53 puede conducir al desarrollo de neoplasias malignas; de hecho, son muy frecuentes las alteraciones de este gen en una gran variedad de cánceres humanos (más del 50% de los tumores humanos están asociados a mutaciones en el p53). Hay evidencias que hacen pensar que el alto riesgo de la transformación maligna en ausencia de p53 funcional, probablemente origina la reducción de la oportunidad para reparar el ADN y la incapacidad de eliminar por apoptosis las células dañadas no reparadas, aunque se desconoce la base real de la apoptosis inducida por este gen.

Los timocitos de ratón, que pierden copias funcionales del p53, son incapaces de desarrollar apoptosis luego de ser irradiados, aunque responden normalmente al tratamiento con glucocorticoides.

## **P53 Y ESTRES OXIDATIVO**

Los radicales libres de oxígeno causan daño oxidativo, y éste se ha visto implicado en la patogenia de más de 100 enfermedades diferentes, entre las que se encuentran distintos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas y vasculares, diabetes y trastornos neurovegetativos.

Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones sin aparear. En las células aeróbicas existen diversas vías que conducen a la producción de radicales libres, derivados del oxígeno. Las fuentes principales son las enzimas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico, como la ciclooxigenasa y la citocromo P-450.

La presencia y ubicuidad de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasas), que eliminan productos secundarios de la vía univalente en las células aeróbicas, sugieren que los aniones superóxidos y el peróxido de hidrógeno son los productos secundarios importantes del metabolismo oxidativo. Las especies de oxígeno reactivo pueden lesionar macromoléculas como ADN, los glúcidos y las proteínas. Estas especies de oxígeno citotóxico pueden clasificarse en dos tipos: a) Los radicales libres, como el radical superóxido y el radical hidróxilo, y b) Las especies de oxígeno no radicales, como el peróxido de hidrógeno, el oxígeno "singlete", que resulta una especie muy tóxica, el peroxinitrito y el ácido hipocloroso.

Los radicales inestables atacan componentes celulares y causan daños sobre los lípidos, ADN y proteínas, los cuales pueden iniciar una cadena de procesos que dan como resultado lesión celular.

Los radicales libres se producen continuamente en el organismo por medio de reacciones de oxidación-reducción con el oxígeno, que tienen lugar por el metabolismo normal de las células y, también, en ocasiones, como respuesta a la exposición de radiaciones ionizantes, rayos ultravioletas, contaminación ambiental, humo de cigarrillos, hiperoxia y exceso de ejercicios e isquemia.

Los radicales libres son protagonistas de numerosas enfermedades que provocan reacciones en cadena; estas reacciones sólo son eliminadas por la acción de otras moléculas que se oponen a este proceso tóxico al organismo, los llamados sistemas antioxidantes defensivos. Un primer grupo trabaja sobre la cadena del radical inhibiendo los mecanismos de activación, un segundo grupo neutraliza la acción de los radicales libres ya formados, por tanto, detienen la cadena de propagación; en este grupo entran las detoxificadoras; y un tercer grupo, encargado de reparar biomoléculas dañadas por los radicales libres, donde se incluyen las proteasas reparadoras de ADN y la metionina sulfóxilo reductasa. Es, precisamente, en este tercer grupo donde se puede enmarcar la proteína p53, la cual desempeña una importante función en los mecanismos de reparación del ADN.

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) implican: átomos, iones y moléculas con uno o más electrones impareados en el orbital más externo y moléculas derivadas del oxígeno que tengan alta capacidad reactiva.

El estrés oxidativo resultante de un desbalance antioxidante-prooxidante parece ser crucial en la aterogénesis. La glutación peroxidasa, relacionada con la defensa

antioxidante tiene una función clave en la protección histórica. En estudios realizados en placas ateroscleróticas carotídeas y en arterias mamarias internas normales de 13 pacientes bajo intervención quirúrgica de derivación arterio-coronaria se midieron las actividades de la glutación peroxidasa dependiente de selenio, y se encontró un pico de antioxidante enzimático relacionado con la glutación peroxidasa presente en las lesiones ateroscleróticas humanas, dato que sugiere que un desbalance específico antioxidante-prooxidante en la pared vascular pudiera estar involucrado en el proceso aterogénico humano.

Las radiaciones ultravioletas constituyen el principal factor generador de especies reactivas en la piel, junto a otras fuentes conocidas como la reacción de la xantina oxidasa y la respuesta de polimorfonucleares, macrófagos activados o ambos.

Existen suficientes pruebas experimentales y clínicas que establecen una estrecha relación causal entre el cáncer de piel y la exposición a las radiaciones ultravioleta, fundamentalmente el melanoma maligno, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales; las radiaciones UV constituyen un factor de inducción y promoción de estas entidades, así como que existe relación directa entre el tiempo de exposición a las radiaciones y el desarrollo de tumores. En pacientes con psoriasis, que han recibido tratamiento con radiaciones UV, se han desarrollado tumores de la piel, principalmente melanoma maligno, en la zona tratada.

En el mecanismo de producción de cáncer de piel por radiaciones UV se atribuye un lugar importante a las mutaciones en el gen supresor de tumores p53. El vínculo de las radiaciones UV con este tipo de mutaciones está indicado por la presencia de cambios de doble base CC...TT, lo cual se conoce que es inducido sólo por radiaciones UV. Estas se hallan implicadas, también, en mutaciones de secuencia de dipirimidinas, con alta frecuencia de sustituciones de bases de tipo C...T.

Se ha registrado la existencia de altos niveles de proteínas de p53 en la piel humana normal expuesta a radiaciones UV, así como en la epidermis y en fibroblastos dérmicos superficiales, al producirse una ligera quemadura. Los informes señalan que dichos niveles aparecen a partir de las dos horas de exposición, logran su máximo pico a las 24 horas y regresan a niveles indetectables a las 360 horas (15 días). Idéntico comportamiento presenta el antígeno nuclear de proliferación celular (ANPC). La acumulación de altos niveles de p53 y ANPC en personas habitualmente expuestas a radiaciones UV sugiere que la p53 normal actúa como parte de la respuesta a daños del ADN en las células de los vertebrados. Esto es consistente con la fuerte función de supresión tumoral de los genes p53, los altos niveles de p53 en las neoplasias y la excepcionalmente alta susceptibilidad a los tumores de los ratones deficientes de p53. La proteína p53 resulta, pues, un buen marcador de los cambios precancerosos causados por la exposición a radiaciones UV.

## **P53 Y HEMOGLOBINOPATIAS.**

En 1985 se comenzó el estudio molecular de las hemopatías malignas, que incluyó el estudio del reordenamiento de los genes en las inmunoglobulinas y del receptor de las células T, y el de algunos oncogenes y antioncogenes. Con estas investigaciones se realizaron aportes sobre la heterogenicidad molecular de la leucemia linfóide crónica. También, se hicieron contribuciones en el estudio de los complejos mecanismos moleculares involucrados en el proceso de síntesis de estos genes, ya que se demostró la existencia de reordenamientos no productivos de las inmunoglobulinas, que originan una ausencia de la síntesis de una cadena de hemoglobina, como sucede en las talasemias.

También, se logró un aporte importante al diagnóstico diferencial de los linfomas en casos muy difíciles de clasificar; estas técnicas ya permiten realizar el estudio de los linfocitos malignos en diferentes líquidos del organismo.

El estudio de los oncogenes y antioncogenes, entre estos últimos el antioncogén p53, y su caracterización, ha sido de gran utilidad en todos estos logros, como muestran los siguientes ejemplos.

En la leucemia mieloide crónica se contribuyó al conocimiento sobre el reordenamiento del oncogén bcr en la translocación 9, al demostrar la heterogeneidad molecular de esta entidad, y se comprobó la posibilidad de encontrar esta alteración en linfomas. También, se comprobó la importancia que tiene el antioncogén p53 en la evolución de esta enfermedad.

A esto hay que agregar que se ha observado un aumento de neoplasias en enfermedades con deficiencias en la reparación del ADN, como por ejemplo, en la anemia de Fanconi.

## **P53 Y SINDROME MIELODISPLASICO.**

Dentro de los estudios que complementan el diagnóstico del síndrome mielodisplásico y, específicamente, dentro de los estudios moleculares para el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica, se han observado mutaciones puntiformes del gen p53. Se conoce que dos genes (bcl y p53) importantes en el mecanismo de regulación de la muerte celular programada (apoptosis), están afectados en esta entidad, donde se señala una apoptosis excesiva y prematura. Además, se ha informado que el gen original de la p53 induce apoptosis, mientras que la mutada falla en su inducción. Las mutaciones de la p53 son más comunes en los síndromes mielodisplásicos avanzados y en las leucemias mieloides agudas consecutivas al síndrome antes mencionado.

## **P53 Y SIDA**

La alteración del gen p53 es el fenómeno más importante registrado en el cáncer humano, y se han observado sus mutaciones en varias neoplasias, incluyendo el cáncer de piel. Podemos añadir que el gen p53 está relacionado con el sarcoma de Kaposi, asociado éste al SIDA. La expresión del gen p53 ha sido examinada a través de la técnica de la transcriptasa inversa y la reacción en cadena de la polimerasa, lo que tiene como resultado mutaciones del gen p53 a nivel del axón número 6, codón 210. Estas observaciones indican que el gen supresor tumoral p53 quizás esté relacionado con la patogénesis del sarcoma de Kaposi (SIDA).

En otro orden de cosas se conoce de la relación existente entre las mutaciones del gen p53 y los fenómenos de generación de los linfomas de Burkitt, pero hay estudios en este sentido que hablan a favor de una inactivación de la p53.

En relación con los fármacos anticancerígenos, se conoce de uno que recibe el nombre de Mitoguazone, que induce la apoptosis, independientemente de la acción de la p53 o de que ésta sea funcional. En el caso del virus de la leucemia para linfocitos T humanos, se conoce que los productos de los genes (virales y humanos) son los responsables de promover el crecimiento anormal, ya sea a través de la estimulación por factores de crecimiento o por desregulación de los genes supresores tumorales, tales como el p53. Esta desregulación se considera asociada al virus del SIDA.

## **P53 Y LA TERAPEUTICA DE LOS TUMORES**

Aunque se continúa en la búsqueda de un fármaco capaz de vencer a los tumores, los biólogos estudian con detenimiento todos los procesos moleculares que acontecen en la descontrolada célula cancerosa, con el fin de encontrar los blancos específicos hacia los cuales dirigir la terapia. Las alteraciones en los genes que controlan la proliferación y la diferenciación han demostrado el eslabón del proceso de malignización y, por tanto, el intentar repararlos representa la nueva expectativa del tratamiento contra el cáncer. La terapia génica vendrá a terminar con los efectos indeseables que la radioterapia y la quimioterapia tienen sobre los tejidos sanos.

Los principales objetivos de la transferencia de genes terapéuticos contra el cáncer son:

- Incrementar la respuesta inmune celular contra el tumor;
- Introducir un gen activador del fármaco dentro del tumor;
- Normalizar el ciclo celular inhibiendo oncogenes o transfiriendo genes supresores de tumores.



Hacia este último aspecto estaría encaminada la utilización del antioncogén p53 como gen supresor de tumores, atributo demostrado en dicho sector de ADN.

El conocimiento de los mecanismos moleculares mediante los cuales ellos actúan abre las puertas a una nueva forma de terapia. La terapia génica tiene como ventaja su gran especificidad, lo cual elimina los efectos adversos de las terapias convencionales.

## **CONCLUSIONES**

- La p53 es una fosfoproteína que actúa como reguladora negativa del ciclo celular en las células normales.
- El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13, 1.
- El gen p53 mantiene la integridad del genoma, ya que estimula la apoptosis en las células en las que el daño en el ADN ha sido sustancial.
- Las radiaciones UV que originan cáncer de piel promueven limitaciones en el gen supresor de tumores p53.
- En estudios moleculares para el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica se han observado mutaciones puntuales del gen p53.
- El gen p53 está relacionado con el sarcoma de Kaposi, asociado al SIDA.
- La transferencia de genes supresores se encuentra entre los objetivos de la transferencia de genes terapéuticos contra el cáncer.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Hernández M, Ríos M. Oncogenes y Cáncer. Rev Cubana Oncol 1999; 15 (2): 131-9.
2. Ottaggio L, Moro F, Urbinis S, Boghola M. Study on aneuploidy p53 mutations in astrocytomas. Cancer Genet Cytogenet 1996;88(2):95-105.
3. Febourg T. Li- Fraumeni syndrome. Bull Cancer 1997; 84(7):735-40.
4. Donahoe R, Rosmara M, Hocck J. Direct influence of the p53 tumor suppressor on mitochondrial biogenesis and function. The FASEB Journal 2001; 15: 635-644.
5. Mirzagans R, Barley CD, Enns L. Li-Fraumeni Syndrome fibroblast cultures lacking normal p53 function exhibit impaired nucleotide excision repair but resistance to

ultraviolet high cytotoxicity (Meeting abstract). Proc Annu Meet Am Assoc Cancer, Res 1997; 38:

6. Arango M, Llanes L, Díaz T, Faxes M. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. Rev Cubana Oncol 1997; 13(2) 126-134.
7. Genini D, Sherter D, Ronght S. HIV induces lymphocyte apoptosis by a p53 initiated, mitochondrial-mediated mechanism. The FASEB Journal 2000; 19 (10)1-36.
8. Weaver B, Ando O, Kumar P. Apoptosis is promoted by the ois RNA-actived factor (DRAFi) during viral infection independent of the action on interferon on p53. The BASEB Journal 2001; 15:501-515.
9. Martínez Coyuela M. Oxygen-free radicals and human diseases. Biochemic 1995; (77): 147-61.
10. Alvarez Fontanet E. Consecuencias del estrés oxidativo de la piel por radiaciones ultravioletas. Rev Cubana Invest Biomed 1997; 14(1) 126-134.
11. Valerie W, Daniel S, Paul B. Metabolism radiolabeling; experimental tool or Trojan horse? S-Methonine Andrews ADN fragmentation and p53 dependent ROS production. The FASEB Journal 2001; 15: 1562-1568.
12. Céspedes T, Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cubana Cardiol 2000: 14(1): 55-60.
13. Hernández A, Corral L, Muñiz A. High incidence of p53 gene rearrangement in advanced stage of chronic myelocytic leukemia. Ann Hematology 1993: 66: 81-4.
14. Hernández A, Corral L, Muñiz A. Further evidence on the molecular heterogeneity chronic myelocytic leukemia. Ann Hematology 1991: 62, 17-22.
15. Silva E, Pérez M, Lubián A. Pesquisaje de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) en donantes de sangre y grupos de riesgo. Rev Cubana Med Tropical 1997; 49 (1): 21-23.
16. Martínez G, Hernández A, Corral L. Biología molecular en hemoglobinopatías y hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1997; 12 (2): 112-118.
17. Fernández N, Hernández P. Síndrome mielodisplásico I. Biología y Clínica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1998; 16(1): 5-20.
18. Gardner H, Hars O A. Experience in pediatric myelodysplastic syndrome. Hematol Oncol Clinic North Am 1992; 6: 655-671.
19. Li JJ, Huang YQ, Cocperell CJ. Expression and mutation of the tumor suppressor gene p53 in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Am J Dermatopathol 1998;(4): 373-378.

20. Campomenosis P, Fronza G, Ottaggio H. Heterogeneous p53 mutation in a Burkitt lymphoma from an AIDS patient with monoclonal c-myc and VDJ rearrangements. *Int J Cancer* 1997; 73(6) 816-821.
21. Matsushima H, Sasakit, Goto T. Immunohistochemical study of p21 WAF1 and p53 proteins in prostatic cancer and their prognostic significance. *Hum Pathol* 1998; 29(8): 778-783.
22. Deigner HP, Kinscherf R. Mutating apoptosis: current applications and prospects for future drug development. *Curr Med Chem*; 1999; 6 (5) 399-414.
23. Arany I, Yen A, Ayring SK. Status of p53 and WAF1/CIP1 in anogenital lesion harboring human papillomavirus and human immunodeficiency virus (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997; 38, A 1863.
24. Pereda C, García I. Neoplasias intraperitoneales prostáticas. Marcadores tumorales más relevantes y su relación con el adenocarcinoma prostático. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15 (3): 208-215.
25. Díaz T, Kaxas M, Arango M. Factores etiopatogénicos y moleculares en la génesis del cáncer. *Rev Cubana Oncol* 1998; 14(1): 22-50.
26. Hernández-Yero A, Jorge González R. Patogenia de los tumores hipofisarios. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9 (1): 72-80.
27. Sakamakis, Niitsu-Y. Gene therapy for cancer. *Hokkaido-Igakuzasshi*. 1996; 71 (1): 15-20.
28. Sikora K. Genetic approaches to cancer therapy. *Curr Med Chem* 2000;6 (4): 399-414.
29. Zhang WW. Antisense oncogene and tumor suppressor gene therapy of cancer. *J Mol Med* 1996; 74 (4): 191-204.
30. Jac Yong Cho. Correlation between K-ras gene mutation and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *Am Cancer Soc* 1997: 492-497.