



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**VIRUS DE TUMOR MAMARIO MURINO (MMTV)
ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA EN HUMANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

JOSE EDUARDO CORTES GRANADOS

**ASESOR: DR. DIEGO JULIO ARENAS ARANDA
MC. ANA LAURA VAZQUEZ MARTINEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Virus de tumor mamario murino (MMTV) asociado a cáncer de
mama en humano.

que presenta el pasante: José Eduardo Cortés Granados
con número de cuenta: 300116915 para obtener el título de :
Químico Farmaceutico Biologo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 20 de Agosto de 2007.

PRESIDENTE Dra. Sandra Díaz Barriaga Arceo

VOCAL QFB. Martha Patricia Zuñiga Cruz

SECRETARIO Dr. Diego Julio Arenas Aranda

PRIMER SUPLENTE QFB. Rosalba Bonilla Sánchez

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Verónica Castro Bear

Agradecimientos

Gracias a Dios por bendecirme con una familia tan unida, por haberme permitido cumplir este sueño y compartirlo con toda mi familia, amigos y personas que han estado conmigo en el transcurso de mi vida.

A mi mamá porque siempre encontré un abrazo y un corazón abierto cuando lo necesite, unos ojos endurecidos cuando necesitaba una lección, tu fuerza y tu amor me han dirigido por la vida y me han dado las alas que necesitaba para volar. El amor de madre es como el amor a Dios, está grabado en el corazón de los seres, se les adora sin conocerlo porque se le ve en todo lo que nos rodea.

A mi papá, porque al nacer fue el ser que aplaudió mis logros, cuando me hacia mayor, era una figura que me enseñaba la diferencia entre lo bueno y malo, durante mi adolescencia era la autoridad que me ponía límites a mis deseos y ahora en estos tiempos es el mejor consejero y amigo que tengo.

Además gracias a mis hermanos:

Juan: Por ser un apoyo en los momentos difíciles y alegres de mi vida, asimismo por tu cariño. Gracias por todos tus consejos que me enseñaron que los sueños se pueden hacer realidad.

Javier: Por cada uno de sus consejos y sobretodo por enseñarme a usar la lógica, además de ser un ejemplo y una fuente de apoyo. Gracias por todas tus observaciones que me ayudaron a poder crecer como persona y profesionista.

A mis cuñadas:

Reyna: Por su apoyo y atenciones.

Ixchel: Por sus observaciones y consejos.

Al Dr. Diego Arenas por darme la oportunidad de aprender de él, además de ser una magnífica persona es un gran amigo. Asimismo por enseñarme a comprender, el inmenso mundo científico. Por darse el tiempo siempre para escucharme, apoyarme y así poder crecer como persona y profesionista.

Al Dr. Normand García por brindarme su amistad y sobretodo por ayudarme a crecer en el ámbito profesional con sus observaciones y darse el tiempo para escucharme y aprender de él.

A la MC Ana Vazquez por su gran disposición y apoyo para resolver mis dudas, porque además de ser una gran persona es una gran amiga.

Dra. Rosenda Peñalosa por tener siempre la mejor disposición de apoyarme y atender mis dudas, por el interés en este trabajo y en mi crecimiento profesional.

Dra. Carolina Barrientos por darse el tiempo para atender mis dudas.

Dra. Gabriela Galicia por brindarme su amistad y su confianza.

QFB Antonio Cervantes por sus consejos y apoyo en el laboratorio.

A todos mis compañeros del laboratorio (fraternidad) por darme el apoyo y sobretodo los consejos para salir adelante.

A mis amigos de facultad (Puga, Carlos, Jorge, Mireya, Vicente, Ángeles, Itzmel, Cristian, Bruno, Bolillo, Dalila, Carmen. Héctor, Pamela, pdT) por estar siempre apoyándome dentro y fuera de la facultad.

A mis amigos de toda la infancia (Gerardo, Cuco, Moy, Fabián, Mena, Rafa, Celes, Ness, Oscar, Luis, Mayra, Estela, Chava, Efrén, Kika creo que son todos) por sus consejos y apoyo en mis momentos difíciles.

Pero sobre todo gracias a la UNAM por dejarme ser parte de ésta bellísima familia universitaria.

“Todos ven lo que pareces, pocos sienten lo que eres” NM.

Contenido

	Página
I. Índice	1
1.1. Índice de Figuras	3
1.2. Índice de Tablas	4
1.3. Abreviaturas	5
II. Resumen	6
III. Introducción	7
3.1. Justificación	10
3.2. Objetivo	11
IV. Cáncer	
4.1. Clasificación del cáncer	12
4.2. Epidemiología	13
4.3. Ciclo celular	13
4.3.1. Etapas	14
4.3.2. Control	15
4.4. Apoptosis	18
4.5. Oncogenes	21
4.5.1. Mecanismo de activación de los proto-oncogenes	23
4.5.2. Localización y función de las proteínas sintetizadas por los oncogenes	25
4.6. Genes supresores	26
4.7. Metástasis	27
V. Cáncer de mama	
5.1. Epidemiología	29
5.2. Factores de riesgo	29
5.2.1. Factores exógenos	30
5.2.2. Factores endocrinos	31
5.2.3. Factores genéticos	32
5.3. Tipos	33
5.4. Estadios	34

	Página
5.5. Diagnóstico	36
5.6. Tratamiento	36
VI. Virus	
6.1. Estructura y morfología viral	38
6.2. Tipos virales de DNA	38
6.3. Tipos virales de RNA	39
6.4. Cápsides	40
6.5. Envolturas	40
6.6. Clasificación	41
6.7. Ciclo de replicación	43
6.8. Patogénesis	44
6.9. Vías de entrada	45
6.10. Periodo de incubación	46
6.11. Diseminación en el organismo del hospedero	46
6.12. Excreción viral	46
6.13. Respuesta inmune	47
6.14. Virus en relación al cáncer	47
VII. Retrovirus	
7.1. Genoma	49
7.2. Replicación	50
7.3. Síntesis de DNA	51
7.4. Integración y transcripción	52
VIII. Virus de tumor mamario murino (MMTV)	
8.1. Transmisión	55
8.2. Replicación	55
8.3. Relación con cáncer de mama en humanos	56
IX. Discusión	59
X. Conclusión	61
XI. Perspectivas de trabajo	62
XII. Referencias	63

1.1 Índice de figuras.

		Página
Figura 1.	Representación esquemática de las fases de un ciclo celular.	15
Figura 2.	Puntos de control a lo largo del ciclo celular.	16
Figura 3.	Mecanismo que desencadena apoptosis.	20
Figura 4.	Mecanismo de activación de los proto-oncogenes.	25
Figura 5.	Migración de células tumorales por los vasos sanguíneos.	28
Figura 6.	Distribución porcentual de las principales causas de defunción en la mujer en el 2005.	29
Figura 7.	Replicación y transcripción de algunos virus dependiendo de su DNA o RNA.	39
Figura 8a.	Cápside con estructura icosaédrica.	40
Figura 8b.	Cápside con estructura helicoidal.	40
Figura 9.	Esquema de virus en cuanto a su estructura lipídica.	41
Figura 10.	Secuencia general del ciclo de replicación viral.	43
Figura 11.	Genomas de algunos retrovirus.	50
Figura 12.	Replicación de los retrovirus.	51
Figura 13.	Síntesis de DNA de un retrovirus.	52
Figura 14.	Integración del retrovirus al DNA celular.	53
Figura 15.	Ciclo del virus de tumor mamario de ratón.	56

1.2 Índice de tablas

		Página
Tabla 1.	Categorías de genes celulares involucrados en el ciclo celular y en el desarrollo del cáncer.	17
Tabla 2.	Diferencias entre apoptosis y necrosis.	19
Tabla 3.	Enfermedades asociadas con la inducción e inhibición de la apoptosis.	20
Tabla 4.	Oncogenes y función de los proto-oncogenes correspondientes.	23
Tabla 5.	Genes supresores de tumor y sus funciones.	27
Tabla 6.	Genes relacionados con cáncer	32
Tabla 7.	Virus de DNA.	42
Tabla 8.	Virus de RNA.	42
Tabla 9.	Clasificación de la familia <i>Retroviridae</i> .	49

1.3 Abreviaturas

APC	adenomatous polyposis coli. Supresor de tumor.
Bcl-2	B-cell lymphoma 2.
Bid	Proteína asociada con la subfamilia BH3.
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility type 1.
BRCA2	Breast Cancer Susceptibility type 2.
EGF	Factor de crecimiento epidérmico.
Fgs	Factor de crecimiento fibroblástico.
Fos	Proto-oncogén Fos.
GADA	Ácido glutámico descarboxilasa.
HKU1	Coronavirus humano.
HERV	Retrovirus endógenos humanos.
HMTV	Virus de tumor mamariohumano.
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1.
IGF-2	Factor de crecimiento insulínico tipo 2.
IgG	Inmunoglobulina G (también IgM, IgA, IgD, IgE).
MDM2	Oncogén minucioso doble murino.
MMP-12	Proteinasa de la matriz extracelular 12.
MMP-19	Proteinasa de la matriz extracelular 19.
MMTV	Virus de tumor mamario murino.
MSH2	Proteína implicada en reparación de un apareamiento erróneo del DNA 2.
MSH6	Proteína implicada en reparación de un apareamiento erróneo del DNA 6.
Myc	Myelocytomatosis oncogén.
P21	Proteína 21.
P27	Proteína 27.
P53	Proteína 53.
PCNA	Antígeno nuclear de proliferación celular.
Ras	Proto-oncogén Ras.
Rb	Retinoblastoma.
SARS-CoV	Síndrome Respiratorio Agudo y Grave por un coronavirus.
Sis	Oncogén citoplasmático. Virus del sarcoma de simio.
Src	oncogén. Virus del sarcoma de Rous.
TGF β	Factor de crecimiento transformador β .
TNF	Factor de necrosis tumoral.
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular.
WT1	Factor de transcripción.

II Resumen:

El cáncer de mama se presenta como la segunda causa de defunción en las mujeres mexicanas por tumores malignos. En dicho cáncer se han estudiado las posibles causas de su origen y alteración a nivel molecular, sin establecer claramente lo que origina dicha neoplasia. Sin embargo se ha reportado que del 15 al 20 por ciento de los tumores malignos que afectan al ser humano tienen un origen viral, por lo que se revisó la posible asociación de un retrovirus, el virus de tumor mamario murino (MMTV) en cáncer de mama en mujeres mexicanas. Se han realizado una serie de secuencias del retrovirus presente en el genoma de las células tumorales, mediante el uso de oligonucleótidos específicos. Además de tener secuencias con una alta homología del MMTV, sugiriendo así la existencia de un virus de tumor mamario humano (HMTV). Se tiene entendido que el MMTV no solamente se transmite por vía exógena, sino que también se presenta por vía endógena. En esta última vía se integra al genoma en sitios comunes de inserción, en donde mediante una mutagénesis insercional activa una serie de factores de crecimiento y oncogenes. El poder tener un conocimiento a cerca de cómo el MMTV tiene la capacidad de integrarse y expresarse en el tejido mamario, mediante la identificación de secuencias virales en el genoma humano, sitios comunes de inserción en el mismo y expresión de nuevos genes en relación al cáncer de mama, abre el panorama hacia una investigación más amplia para conocer el papel que desempeña el virus de tumor mamario de ratón o un posible homólogo en el cáncer de mama en humanos.

III. Introducción

El cáncer se conoce desde épocas remotas (tumores encontrados en huesos de fósiles de dinosaurios o en momias humanas descubiertas en Egipto y Perú). Engloba una variedad de padecimientos y ha sido objeto de estudios abordados desde distintas perspectivas, entre las que sobresalen la caracterización de las formas que adopta, el tipo de individuos que afecta, el comportamiento de sus células, los factores que lo originan y las modalidades más efectivas para su prevención y tratamiento [Cortinas, 2003].

Las células cancerosas se pueden multiplicar en ausencia de al menos algunos factores estimuladores de crecimiento necesarios para la proliferación de las células normales y son resistentes a señales que normalmente inducen la muerte celular programada (apoptosis). Estas células a veces invaden tejidos circunscritos, a menudo atravesando la lámina basal que define los límites de los tejidos y diseminándose en todo el organismo para establecer áreas secundarias de crecimiento, un proceso denominado metástasis. Es por eso que las formas mutantes de los genes implicados en la regulación del ciclo celular son candidatos obvios de genes que dan lugar al cáncer. El ciclo celular está regulado por unas moléculas denominadas ciclinas y cinasas, la actuación de éstas y de los genes que ellas mismas controlan son importantes para la regulación de la división celular, y se está investigando la relación entre estos genes y el proceso de formación de tumores [Lodish, 2005].

Dentro del estudio del cáncer se tienen contemplados ciertos genes supresores de tumores y los oncogenes, ya cuando uno de estos genes muta o tiene alterada su expresión, se pierde el control sobre la proliferación celular [Klug, 1999].

En México el cáncer de mama ocupa el segundo lugar como causa de muerte en mujeres. Esta enfermedad presenta una tendencia en aumento de la mortalidad en nuestro país. [INEGI, 2005].

Se estima que 15 a 20% de mujeres con cáncer de mama tienen historia familiar de la enfermedad, con un 5 al 10% de todos los casos de esta neoplasia atribuidos a

susceptibilidad de alelos dominantes, y se han encontrado varios genes asociados a la enfermedad. Dos genes principales han sido identificados para susceptibilidad de cáncer de mama BRCA1 Y BRCA2, además de la alteración de otras moléculas como son los genes supresores de tumores (p53 y Rb) y algunos oncogenes (erbB2, myc). Se han descrito otros factores asociados al desarrollo de esta neoplasia en forma esporádica, que es la forma más común de este cáncer. Un factor digno de consideración son los anticonceptivos hormonales; algunas investigaciones sugieren que hay una conexión entre el uso de anticonceptivos y un ligero aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Otras causas asociadas al cáncer mamario esporádico descritas son: nuliparidad, menarca prematura, edad avanzada, antecedentes familiares de cáncer de mama y mutaciones en los genes P53, ATM (ataxia-telangiectasia), Myc, Her2/neu, progesterona, ER alpha y ER beta.

Los virus están contenidos en una cubierta proteica llamada cápside que frecuentemente está cubierta a su vez por una envoltura formada por fosfolípidos. La cápside puede ser icosaédrica o helicoidal. La cápside alberga el ácido nucleico y otras estructuras que facilitan la preservación de los genes que contiene. El ácido nucleico viral puede estar formado por una cadena doble o simple de DNA o RNA [Jensen, 1996].

Además carecen de las enzimas y organelos celulares necesarios para vivir y, en consecuencia, deben utilizar los organelos de sus hospederos. Por esta razón, los virus son llamados “parásitos intracelulares obligados”.

Dentro de la clasificación de los virus tenemos a los retrovirus los cuales poseen un genoma que puede ser tanto DNA como RNA, esto es posible gracias a la enzima denominada transcriptasa reversa (RT). El genoma de todos los retrovirus está integrado por tres genes principales, *gag*, *pol*, y *env* que codifican las proteínas internas, enzimas y las proteínas de la envoltura. Los extremos del RNA genómico tienen sólo una pequeña repetición terminal denominada R, pero durante la infección de la célula y como consecuencia de la transcripción reversa, se origina el DNA de doble cadena, flanqueado a ambos lados por las LTR, quienes juegan un papel muy importante en la inserción a la célula del hospedero.

Debido a la capacidad que tienen los virus para diseminarse en el hospedero pueden alterar en un momento genéticamente el control celular, produciendo con ello un incremento celular, dicho incremento incontrolado puede ser poligénico y multifactorial, pero se calcula que el 15% de todos los cánceres humanos tienen un origen viral. El más notable es quizá el virus del papiloma humano (VPH), el cuál es responsable en más del 80% de los casos de cáncer cervicouterino y anogenital, el caso también de los virus de la hepatitis B y C que se relacionan con el carcinoma hepatocelular, el virus del herpes tipo 8 con el sarcoma de Kaposi, el virus de Epstein-Barr (EBV) con diferentes carcinomas nasofaríngeos y con el linfoma de Burkitt y el virus linfotrópico de las células T tipo 1 (HTLV-1) con los linfomas y la leucemia [Zapata, 2006].

Es por eso que se investiga la posibilidad de que el cáncer en especial el de mama, tenga un origen viral, en donde el virus tiene la capacidad de integrarse y expresarse en el tejido mamario y se toma como referencia la posibilidad de que sea un retrovirus tipo B que es virus de tumor mamario murino (MMTV) el cual provoca adenocarcinomas en el epitelio mamario en los ratones, del cual se han realizado una serie de investigaciones a nivel mundial, en donde se han encontrado secuencias de este MMTV en células tumorales mamarias de humanos[Wang et al, 2001].

3.1 Justificación

En México en el año 2005, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar como causa de defunción en mujeres. El estudio de esta neoplasia se dificulta debido a la heterogeneidad, ya que intervienen factores genéticos, endocrinos y exógenos. Existe la posibilidad de que el cáncer de mama tenga un origen viral, teniendo como antecedente a otras neoplasias como el cáncer cervicouterino, hepatitis B y C tienen un inicio viral y que dentro del genoma humano se tienen secuencias retrovirales endógenas (HERVs) que representan posibles infecciones adquiridas por retrovirus.

El virus de tumor mamario murino (MMTV) es un retrovirus tipo B que causa adenocarcinomas en el epitelio mamario después de un largo periodo de latencia en los ratones, dicho MMTV se transmite de manera exógena y endógena. Se tiene como antecedentes la presencia de partículas semejantes al MMTV en biopsias de cáncer mamario de humanos, en líneas celulares, leche materna y secuencias de DNA y RNA. Esta serie de investigaciones contribuyen al avance en el estudio del cáncer de mama en humanos, el análisis de estas referencias aportarán un amplio conocimiento acerca del mecanismo de acción del MMTV en las células tumorales, contribuirá a desarrollar un marcador temprano para el diagnóstico en el cáncer de mama de humanos y establecer la asociación del MMTV en esta neoplasia.

3.2 OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica acerca del virus de tumor mamario murino (MMTV) asociado en las neoplasias mamarias humanas para determinar la relación del MMTV o un probable homólogo el virus de tumor mamario humano (HMTV) que proporcionaría un blanco para el desarrollo y terapia en el cáncer de mama en humanos

IV. CÁNCER

4.1 Clasificación del cáncer

El cáncer se clasifica de acuerdo con el órgano o tejido afectado:

- ❖ Carcinomas: Constituyen cerca del 90% de los cánceres, se genera en los epitelios o capas celulares, se presentan en edades avanzadas (entre los 20-60 años).
- ❖ Leucemias y linfomas: Se producen a partir de las células formadoras de la sangre que se localizan en la médula ósea y en los tejidos linfáticos, menos frecuentes que los carcinomas, afectan en su mayoría a niños y jóvenes, reduciendo su esperanza de vida.
- ❖ Sarcomas: Se originan en el tejido conectivo y en las estructuras de soporte, músculo, nervios, así como en los vasos sanguíneos y linfáticos [Cortinas, 2003].

La teoría del “daño múltiple” sugiere que las células acumulan un daño aleatorio en sus genes (mutaciones). Si alguna célula acumula suficientes daños para destruir los frenos genéticos que los mantienen en regulación, esa célula puede crecer fuera de control y fundar una dinastía de células dañinas. Se tiene un conocimiento a cerca de que hay alrededor de 30 mil genes y puede que más de 300 mil proteínas en un organismo, debido a las variantes por empalme alternativo y modificaciones postraduccionales. Por lo que el cáncer ha sido llamado “el mal de los genes” [MGCD, 2006].

Se conocen genes y sus productos que están involucrados en el avance de una neoplasia en los diversos procesos, por ejemplo: proliferación (*PCNA*), oncogenes (*Fos* y *Myc*), supresores (*p53*, *Rb*, *BRCA1*, *BRCA2*), crecimiento (*EGF*), degradación de la matriz extracelular (colagenasas, *MMP-12*, *MMP-19*), angiogénesis (*VEGF*), daño al DNA (*MDM2*, *p53*), reparación (*MSH2*, *MSH6*) o apoptosis (*Bax*, *Bad*, *Bid*, *Bcl-2*, *Fas*) [NCBI, 2006].

4.2 Epidemiología

La mayoría de las neoplasias no se heredan y hay dudas acerca de su origen influenciados por el medio ambiente. Las diferencias en su incidencia en el mundo sugieren que el papel de los factores medioambientales son agentes que podrían estar relacionados con las neoplasias. El hábito de fumar es un ejemplo de un factor medioambiental estrechamente asociado con el cáncer, otros factores como lo son los productos químicos, la luz ultravioleta, la radiación ionizante y los virus, son carcinógenos conocidos que se asocian a variaciones en la incidencia de muchos cánceres. Algo relevante a este respecto es la observación de que al migrar los individuos de un país y asentarse de por vida en otro, se ven afectados por algunos tipos de cáncer que predominan en éste.

El cáncer es por lo tanto, una de las primeras cinco causas de muerte en los países desarrollados y en algunos grupos poblacionales de diversos países en desarrollo, y se calcula que cada año se registran en el mundo alrededor de seis millones de nuevos casos, de los cuales los más comunes son los de pulmón, estómago, mama, colon/recto, cuello uterino; aunque los tipos de cáncer predominantes pueden variar de un país a otro [Cortinas, 2003].

4.3 Ciclo celular

Existen tres tipos de clases celulares básicamente en el organismo: la primera con alta especialización estructural como las células nerviosas, musculares y los eritrocitos que maduran y pierden su capacidad de división; la segunda clase que normalmente no se divide, pero que puede iniciar un ciclo de división celular como respuesta a un estímulo apropiado: hepatocitos y linfocitos; y la tercer clase con un alto nivel de división celular tales como las células epiteliales. Para estas células es importante que se dividan a una velocidad suficiente para producir todas las células que sean necesarias para el crecimiento y reemplazo únicamente de la cantidad de células que son eliminadas por el organismo, ya sea por apoptosis o por deterioro, ya que un aumento exagerado en caso de no ser necesario, ocasiona una interrupción en el funcionamiento normal del órgano y finalmente del organismo como lo es el cáncer [Aguirre, 2000].

El ciclo celular es la base para la formación completa de una nueva célula, evitando en lo posible la creación de éstas con múltiples errores, lo cual le permite al organismo permanecer en constante equilibrio, previniendo así aquellos desórdenes que puedan perjudicarla. Aunque su función no es solamente originar nuevas células sino asegurar que el proceso se realice en forma debida y con la regulación adecuada.

Es un proceso altamente complejo que le permite a la célula mantener el equilibrio del organismo, previniendo errores que pueden llevar a problemas en la salud. Es por eso que existen diversos mecanismos de control encargados de proteger a la célula de posibles alteraciones, entre estos los puntos de control que son muy eficientes como reguladores y se encuentran ubicados en el paso entre una etapa y otra del ciclo. Así la condición de la célula hacia la división, la diferenciación, el reposo o la muerte programada dependerá de la situación de su entorno y de su propio medio interior. La integración de señales exteriores que reflejan las características del microambiente (interacciones con células vecinas, existencia de mitógenos o antagonistas, calidad nutricional del medio, etc.), y señales interiores (estrés, integridad del DNA, etc.), va a controlar el ciclo celular y, por lo tanto, a influir de manera decisiva sobre el destino de la célula. En consecuencia, cuando los controles que se ejercen sobre el ciclo celular comienzan a fallar, la célula empieza a multiplicarse de manera descontrolada y al acumular cambios progresivos en su genoma, la célula se vuelve neoplásica [Revol, 2004].

4.3.1 Etapas del ciclo celular

El ciclo celular presenta dos grandes fases: la interfase (fases G₁, S y G₂) y la mitosis (profase, metafase, anafase y telofase) figura 1.

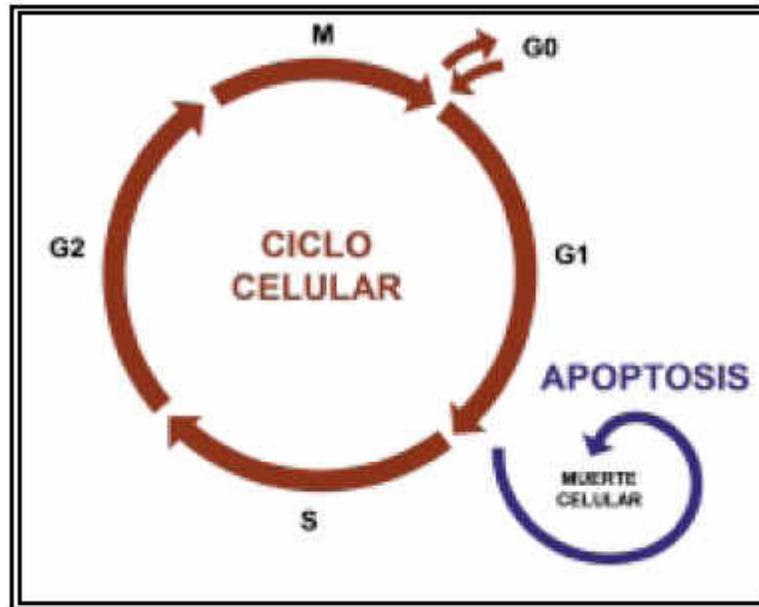


Figura 1. Representación esquemática de las fases de un ciclo celular. Después de la mitosis (M), la célula inicia un nuevo ciclo (G1). Las células pueden no dividirse (G0) o continuar por G1, viéndose forzadas a comenzar la síntesis de DNA (S) y completar el ciclo (G2 y M) [Burgués, 2005].

4.3.2 Control del ciclo celular

Hay ciertas moléculas conocidas como ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (cdk), las cuales tienen como función esencial la progresión del ciclo celular. Por la estimulación de efectos mitogénicos se sintetizan las ciclinas D (figura 2), que se acumulan durante la fase G1 y alcanzan su mayor concentración durante el periodo tardío. La acumulación de las ciclinas D induce la síntesis de las ciclinas E que permiten la iniciación de la replicación del DNA y la entrada de la célula en la fase siguiente, la fase S. Durante la fase G2 se inicia la síntesis de un tercer grupo de proteínas: las ciclinas M, cuya acumulación desencadena la entrada de la célula en mitosis. Por lo tanto, la progresión del ciclo celular depende del aumento específico y temporal de estas ciclinas, cuya síntesis y estabilidad son también estrictamente dependientes, tanto de la presencia de factores que estimulan la división celular, como de la ausencia de factores inhibidores [Dulic, 1992]. Figura 2.

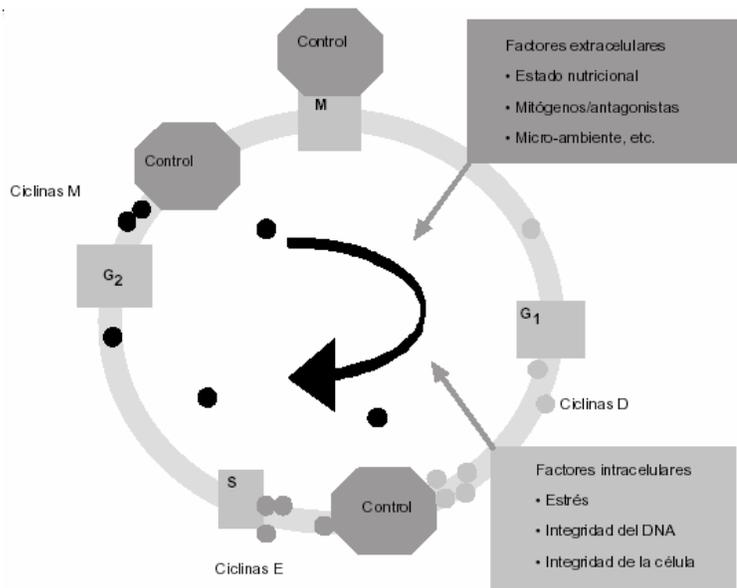


Figura 2. Puntos de control a lo largo del ciclo celular [Revol, 2004].

La sobreexpresión de las ciclinas D y E disminuye la duración de la fase G₁, mientras que la remoción de los mitógenos del medio de cultivo bloquea la progresión del ciclo, provocando la entrada de la célula en la fase de reposo (G₀) o su muerte. El control de ciclo celular puede afectarse por alteración de las concentraciones en cualquiera de las moléculas previamente descritas. Por ejemplo, un aumento de las ciclinas, aun en ausencia de mitógenos, o el bloqueo de la inhibición por p21 (ya sea por mutación del mismo o insensibilidad de las cinasas involucradas) facilitan la transición G₁/S.

El gen *p53*, un gen supresor de tumores, su proteína presenta tres dominios: el N – terminal, que activa la transcripción; el central hidrofóbico, con regiones conservadas que al mutar alteran la capacidad de unión al DNA y su actividad como factor transcripcional; y el C – terminal, que participa en la oligomerización y unión específica al DNA. Entre las funciones más importantes de *p53* se encuentran su capacidad para regular la transcripción de genes que participan en el control del ciclo celular. Mutaciones de *p53* pueden inducir cambios en el ciclo celular y, por tanto, contribuir al desarrollo del cáncer [Peralta, 1991].

Se ha propuesto que *p53* funciona como un punto de control para regular el paso de las células de un estado de reposo a otro de proliferación, esto se observa cuando las células se exponen a agentes que dañan al DNA. Se sabe que la elevación de los niveles de *p53* induce a que las células se detengan al final de la fase G1 y se reparen los daños en el DNA propiamente por la maquinaria de reparación, antes de continuar con su replicación en la fase S. Las células con *p53* mutado no interrumpen el ciclo celular aún después de que el DNA ha sufrido daño; *p53* tiene una función central, ya que aumenta los niveles de los complejos cdk-ciclina, que a su vez modulan la expresión de genes que participan en la proliferación celular, y esto permite la reparación del DNA dañado antes de que continúe el ciclo celular [Peralta, 1991].

De esta manera, *p53* puede reprimir la expresión de genes que participan en los procesos de replicación y transcripción del DNA, como es el caso del antígeno nuclear de proliferación celular (*PCNA*), *myb*, la DNA polimerasa α , *fos*, *jun*, *MDM2*; o bien, activa genes reguladores negativos de la proliferación celular como *Rb*, *WAF1/CIP1/SD11*, *GADD45* y *GADA*, produciendo interrupción del ciclo celular o muerte por apoptosis [Peralta, 1991]. En el ciclo celular hay una serie de mecanismos regulados por genes, los cuales al ser sobre expresados o inactivados dan origen a un posible desarrollo de cáncer (ver tabla 1).

Tabla 1. Categorías de genes celulares involucrados en el ciclo celular y en el desarrollo del cáncer [Peralta, 1997].

Categoría	Gen*	Función	Alteración
I	<i>ras, myc, abl, Src, fos, jun, ets.</i>	Factores de transcripción y traducción.	Aumento de su función.
II	<i>P53, Rb, APC, MPCI, p16, p21, p27, Wi.</i>	Puntos de control del ciclo celular. Crecimiento y proliferación.	Degradación o pérdida de la función.
III	<i>a) bcl-2, bax</i>	Inhiben apoptosis.	Expresión ganancia de la función.

	<i>b) p53, myc, factores solubles como TNF y FAS.</i>	Inducen apoptosis.	Degradación o pérdida de la función.
--	---	--------------------	--------------------------------------

* Incluye a proto-oncogenes, oncogenes y genes supresores.

El organismo humano se encarga de mantener la proliferación celular bajo control, mediante una serie de mecanismos moleculares que determinan la proliferación, diferenciación o la muerte celular programada (apoptosis). Cuando dichos mecanismos se ven afectados por un agente o diversos factores se puede originar un incremento celular, dando origen a lo que clínicamente se detecta y denomina como neoplasia.

4.4 Apoptosis

La palabra apoptosis fue propuesta por Kerr, Willie y Currie en 1972, recordando a las hojas que caen en otoño desde los árboles o a los pétalos que caen desde las flores. Los pasos que sigue la célula en el proceso apoptótico son estereotipados y genéticamente codificados, por lo que se le conoce como “muerte celular programada” [MGCD, 2006].

Existen dos procesos por los cuales las células activan su programa de muerte. El primero, al que se le conoce como muerte celular programada, constituye un mecanismo fundamental en la organogénesis durante el desarrollo embrionario y la metamorfosis, ejemplo de ello es la eliminación de tejido durante la formación de los dedos del feto y la eliminación de la cola del renacuajo en la metamorfosis de la rana. El segundo conocido como apoptosis, implica la destrucción de las células que representa una amenaza para la integridad del organismo

La apoptosis constituye una medida fisiológica de remoción celular, bajo control genético, que se caracteriza por colapso celular, condensación de la cromatina y fragmentación del DNA. Las células apoptóticas son rápidamente fagocitadas por células vecinas o macrófagos, previniendo así una reacción inflamatoria. Es por eso que la apoptosis se ha propuesto como un evento crítico para mantener la homeostasis tisular que asegura el estado de salud de los organismos. Por otro lado la necrosis es el resultado del daño celular

masivo caracterizado por la liberación de enzimas lisosomales. Este proceso puede ser generado por diversos factores destacando: deficiencias del aporte nutricional, respiratorio o circulatorio, agentes físicos (calor, frío, radiaciones, traumatismos), agentes químicos (sustancias tóxicas), y agentes biológicos (microorganismos) [Ortega, 2001]. Es por eso que hay una diferencia significativa entre lo que es la apoptosis y la necrosis celular (ver tabla 2)

Tabla 2. Diferencias entre apoptosis y necrosis.

APOPTOSIS	NECROSIS
Proceso regulado y controlado.	No está regulada, ni controlada.
Participación activa de componentes celulares.	Proceso pasivo.
Sigue un patrón específico de eventos.	Las células hinchan y se desintegran desordenadamente.
No hay inflamación.	Asociación con inflamación.
Induce señales celulares o por daño ligero a las células.	Inducida por daño masivo celular.
No se rompe la membrana.	Ruptura de la membrana celular liberando el contenido celular al espacio extracelular

Los principales actores del proceso de apoptosis son un grupo de proteasas: las caspasas que se activan en cascada, debilitan y rompen las estructuras celulares, estas enzimas se activan vía señales que provienen del exterior (al activarse los receptores de la muerte celular) o por vía interna, cuando la mitocondria libera al citocromo C en el citosol, esta descarga del citocromo C la provocan condiciones desfavorables (radicales, hipoxia, etc.), la apoptosis también se regula negativamente por factores como Bcl2, que estabiliza a la mitocondria, y por señales de supervivencia inducidas por IGF-1 e IGF-2, entre otras. (Ver figura 3) [Garbán, 2001].

Cáncer de ovario	Deficiencia de G6PD (monocitos)
Enfermedades autoinmunes	Daño a órganos
Lupus eritematoso sistémico	Diabetes mellitus tipo 1
Miastenia gravis	Pancreatitis alcohólica
Infecciones virales	Sida
Herpesvirus	
Poxvirus	
Adenovirus	

La apoptosis es un mecanismo clave en todas las facetas del cáncer incluyendo transformación neoplásica, expansión tumoral, neovascularización y metástasis. La mayoría de las células malignas muestran cambios en la expresión, mutación (inserción por algún agente viral o delección) de oncogenes y anti-oncogenes como: Bcl-2, p53, c-myc o ras. Otras, en el ligando de Fas y en los receptores TNF, o bien cambios en la actividad de las caspasas, lo que modifica el programa genético de muerte [Ortega, 2001].

4.5 Oncogenes

El futuro de la célula se decide principalmente por los cambios en la expresión de los genes y en el patrón de la proteólisis, en los que se involucran algunas moléculas claves que estimulan la división celular (oncogenes) o la limitan aumentando la apoptosis (genes supresores de tumores). Son múltiples los genes y los mecanismos involucrados en estos dos procesos y, por lo tanto, existen numerosos blancos potenciales que podrían resultar afectados por mutaciones que desencadenen la aparición de tumores [Ortega, 2001].

Las señales que regulan la división celular son de dos tipos básicos: moléculas que estimulan la división celular (oncogenes) y moléculas que la inhiben (genes supresores de tumores), estos mecanismos de control son similares al acelerador y al freno de un automóvil. Debido a que la división celular se ve afectada por aceleradores y frenos el cáncer puede surgir de mutaciones en cualquier tipo de señal por lo que hay varias vías diferentes que conducen al cáncer. Un oncogén puede ser hiperactivo o activarse en momentos inadecuados, de forma análoga a tener el acelerador de un automóvil pisado a

fondo. Las mutaciones en los genes estimuladores habitualmente son dominantes porque una mutación en una sola copia del gen es a menudo suficiente para producir un efecto oncogénico. La división celular también puede ser estimulada cuando los genes supresores de tumores se inactivan, que sería lo mismo que tener un freno defectuoso en un automóvil. Los genes inhibidores mutados generalmente tienen efectos recesivos porque ambas copias deben mutar para eliminar toda la inhibición [Warshawsky, 2006].

Muchas células cancerosas tienen mutaciones tanto en los oncogenes como en los genes supresores de tumores. En 1910 Peyton Rous describió un virus que causaba tumores en tejido conjuntivo (sarcomas) en pollos; este virus se conoce como virus del sarcoma de Rous. Por lo general se asumía que estos virus eran portadores de un gen causante de cáncer que se transfería a la célula huésped. El primer oncogén, llamado *src*, se aisló a partir del virus del sarcoma de Rous en 1970. En 1975 Michael Bishop, Harold Varmus y algunos colaboradores empezaron a usar sondas para oncogenes virales para buscar secuencias relacionadas en las células normales. Estos autores descubrieron que los genomas de todas las células normales poseen secuencias de DNA estrechamente relacionadas con los oncogenes virales. Estos genes celulares se denominan proto-oncogenes. Son los responsables de funciones celulares básicas en las células normales pero, cuando mutan, se transforman en oncogenes que contribuyen al desarrollo del cáncer. Cuando un virus infecta una célula, un proto-oncogén puede incorporarse al genoma viral por recombinación (formación de nuevas combinaciones de genes). Dentro del genoma viral, los proto-oncogenes pueden mutar a un oncogén que, cuando se inserta nuevamente en una célula, causa aumento de la velocidad de la división celular. Debido a que los proto-oncogenes tienen mayor probabilidad de sufrir mutaciones o recombinación dentro de un virus la infección viral a menudo se asocia con el cáncer. Muchos oncogenes se han identificado, actualmente se conocen más de 70 oncogenes, se ejemplifican algunos en la tabla 4 [Pierce, 2005].

Tabla 4. Oncogenes y función de los proto-oncogenes correspondientes [Pierce, 2005].

Oncogén.	Localización celular del producto.	Función del proto-oncogén.
<i>Sis</i>	Secretado	Factor de crecimiento.
<i>erbB</i>	Membrana celular	Parte del receptor del factor de crecimiento.
<i>erbA</i>	Citoplasma	Receptor de la hormona tiroidea.
<i>Src</i>	Membrana celular	Cinasa de tirosina de proteínas.
<i>Ras</i>	Membrana celular	Ligador de GTP y GTPasa.
<i>Myc</i>	Núcleo	Factor de transcripción.
<i>Fos</i>	Núcleo	Factor de transcripción.
<i>jun</i>	Núcleo	Factor de transcripción.
<i>bcl-1</i>	Núcleo	Ciclo celular

4.5.1 Mecanismos de activación de los proto-oncogenes

Existen distintos mecanismos por los cuales un gen normal denominado proto-oncogén se transforma en un oncogén (ver figura 4).

- a. Mutaciones puntuales: En las mutaciones puntuales se sustituye una base del ADN por otra. Dichas mutaciones suponen el cambio de un aminoácido por otro en posiciones críticas de la proteína, generando una alteración estructural, de modo que su actividad biológica puede variar o anularse. Son algunos ejemplos de éste mecanismo, la activación de los oncogenes de la familia *ras*, *neu*, etc.
- b. Inserciones de DNA en lugares próximos al proto-oncogén: La inserción de pequeños fragmentos de DNA (infección viral o por mecanismos propios de la célula) en la proximidad del proto-oncogén o en su interior puede inducir una mayor expresión del mismo y la producción de una proteína con secuencias de aminoácidos distintos a los normales. Como ejemplos se pueden citar los oncogenes: *myc*, *int-1*, *int-2*, *mos*, etc.
- c. Deleciones: Las deleciones parciales de secuencias de DNA del proto-oncogén generan proteínas incompletas con actividad alterada o nula. Por ejemplo la proteína codificada por el oncogén *erbB-1* se activa por la falta de su porción extracelular originando así un estímulo constante aún en ausencia del ligando.

- d. **Translocaciones:** Estas consisten en el desplazamiento de un segmento de un cromosoma de longitud variable, hacia otro diferente. Entre los más conocidos podemos citar el oncogén *myc*, en el linfoma de Burkitt, el *abl*, *bcl-1*, *bcl-2*, en leucemias y el *trk* en sarcomas. La translocación produce un proto-oncogén truncado que a veces no afecta a su parte codificante, de modo que la proteína es la misma, pero puede modificar su expresión, mientras que en otros casos la translocación provoca la aparición de una nueva proteína. Existe un caso muy particular de interacción entre dos genes presentes en un mismo cromosoma que genera un nuevo oncogén. Este proceso se le conoce con el nombre de reordenamiento. Un ejemplo es el oncogén *ret* en el tumor de la glándula tiroides humana.
- e. **Amplificación:** La amplificación génica consiste en la repetición del número de copias del proto-oncogén, aumentando la concentración de la proteína codificada. Este mecanismo la presenta *myc*, en cánceres de pulmón y neuroblastomas, así como el *myb* en leucemias mieloides agudas y el *erbB-2* en cánceres de mamas, entre otros. Dicha amplificación puede ser de varias a cientos de veces.
- f. **Sobreexpresión:** Otro tipo de activación es el aumento de los niveles de transcripción lo cual se traduce en una sobreexpresión de la proteína codificada por ese proto-oncogén, por ejemplo el *erbB-2* [Michelin, 1999].

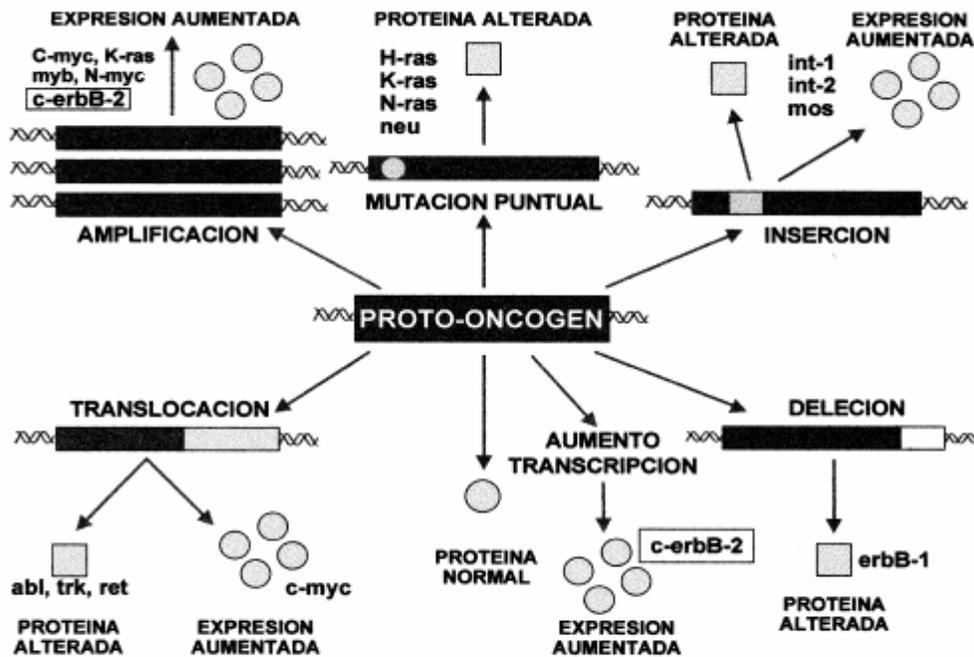


Figura 4. Mecanismos de activación de los proto-oncogenes [Michelin 1999].

4.5.2 Localización y función de las proteínas sintetizadas por los oncogenes

Los productos de los proto-oncogenes, son proteínas que intervienen en diferentes mecanismos relacionados con el crecimiento y la diferenciación celular cumpliendo funciones de: factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales, proteinquinasas y proteínas celulares.

Las oncoproteínas que se encuentran sobre la membrana plasmática o en su cara interna interaccionan con las proteínas nucleares. Los factores de crecimiento son moléculas producidas por las propias células o por otras que pueden circular por el medio intercelular. Entonces los oncogenes tienen una forma activada de un gen celular (proto-oncogén), son dominantes a nivel celular, lo que significa que basta una mutación de un solo alelo, además de ser reguladores positivos del crecimiento celular. [Michelin 1999].

4.6 Genes supresores

Los tumores también pueden ser originados al perderse la función de inhibición sobre los factores que controlan la proliferación celular. Este grupo de genes asociados con una función inhibitoria son conocidos como genes supresores de tumores. Los cuales codifican proteínas que inhiben la proliferación celular. Las mutaciones con pérdida de función en uno o más de estos genes contribuyen al desarrollo de muchos cánceres. Se reconocen cinco clases amplias de proteínas codificadas por genes supresores de tumores:

1. Proteínas intracelulares que regulan o inhiben la progresión a través de un estadio específico del ciclo celular (por ejemplo p16, y Rb).
2. Receptores o transductores de señales para hormonas secretadas o señales de desarrollo que inhiben la proliferación celular (TGF β , el receptor hedgehog).
3. Proteínas de control de puntos clave que detienen el ciclo celular si el DNA está dañado o los cromosomas son anómalos (p53).
4. Proteínas que estimulan la apoptosis.
5. Enzimas que participan en la reparación del DNA.

Si bien las enzimas de reparación del DNA no inhiben directamente la proliferación celular, las células que perdieron la capacidad de reparar errores, brechas o extremos quebrados del DNA acumulan mutaciones en muchos genes, incluidos los que son críticos para controlar el crecimiento y proliferación celular. En efecto, las mutaciones con pérdida de función en los genes que codifican enzimas reparadoras del DNA evitan que las células corrijan mutaciones que inactivan genes supresores de tumores o activen oncogenes [Michelin, 1999].

En 1985 Raymond White y Webster Cavene demostraron que faltaban segmentos grandes del cromosoma 13 en las células tumorales del retinoblastoma y con posterioridad se aisló un gen supresor de tumores a partir de estos segmentos, de esta manera se han descubierto varios genes supresores de tumores hasta la actualidad (ver tabla 5).

Tabla 5. Genes supresores de tumor y su función [Albert, 2002].

Gen	Localización celular del producto	Función
NF1	Citoplasma	Activador de GTPasa
p53	Núcleo	Factor de transcripción, regula la apoptosis
RB	Núcleo	Factor de transcripción
WT-1	Núcleo	Factor de transcripción

Dos de los genes supresores de tumores más conocidos son los genes de retinoblastoma (RB) el cual fue uno de los primeros en identificarse y p53. RB es un modelo clásico de gen supresor de tumor que se segrega de manera recesiva en el cual, ambas copias de los genes RB provenientes del padre y de la madre tienen que estar inactivos para que se desarrolle el tumor. En el caso de p53 y muchos otros genes supresores de tumores, solo basta una mutación en un solo alelo para permitir el desarrollo de un fenotipo maligno.

La función de los distintos genes supresores de tumores difiere ampliamente. Tomando como ejemplo los antes mencionados, RB funciona como una molécula encargada de transmitir señales, conectando el control del ciclo celular con la maquinaria encargada del control transcripcional y p53 codifica un factor transcripcional que regula el ciclo normal de crecimiento y proliferación celular mediante la activación de transcripción de genes que controlan el progreso a través del ciclo celular y de otros genes que detienen el ciclo celular en la fase G1 cuando el genoma es dañado por alguna causa, en algunos casos se promueve la apoptosis. Entonces los genes supresores de tumores son recesivos a nivel celular, lo que significa que se requiere la inactivación de ambos alelos, asimismo son reguladores negativos del crecimiento celular [Albert, 2002].

4.7 Metástasis

Un grupo final de factores que contribuyen a la progresión del cáncer son los genes que afectan el crecimiento y diseminación de los tumores. El oxígeno y los nutrientes que son esenciales para la supervivencia y el desarrollo de los tumores son proporcionados por los vasos sanguíneos (angiogénesis) estimulado por los factores de crecimiento y otras proteínas codificadas por genes cuya expresión es cuidadosamente regulada en las células

normales. En las células tumorales los genes que codifican estas proteínas a menudo se sobre expresan en comparación con las células normales y los inhibidores de los factores estimuladores de la angiogénesis pueden inactivarse o expresarse menos de lo normal.

La metástasis es un proceso muy incomprendido, ya que las células se distribuyen a otros sitios (figura 5), con lo cual se vuelve casi imposible la erradicación quirúrgica del cáncer y su tratamiento localizado mediante la radiación. Dicho proceso se origina por etapas:

- I. Pérdida de los mecanismos que normalmente unen unas células a otras en un tejido.
- II. Movilización hasta los tejidos circulantes.
- III. Penetración a través de las paredes de los vasos sanguíneos (para entrar y salir de ellos).
- IV. Invasión de un nuevo sitio con la formación de un tumor, que para crecer y sobrevivir promueve un proceso de generación de nuevos vasos sanguíneos.

El éxito de la formación, implantación y desarrollo de la metástasis es muy bajo, se estima que uno en miles de e incluso millones de células tumorales que migra hacia otro lugar, sobrevive y crece ahí [Cortinas, 2003].

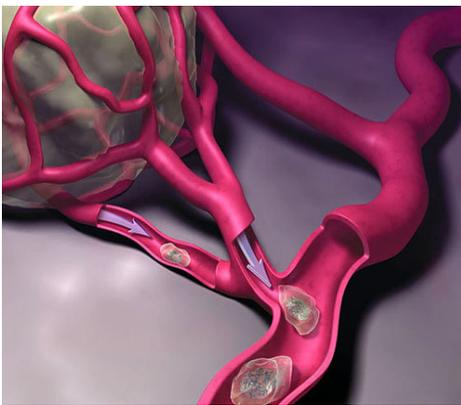
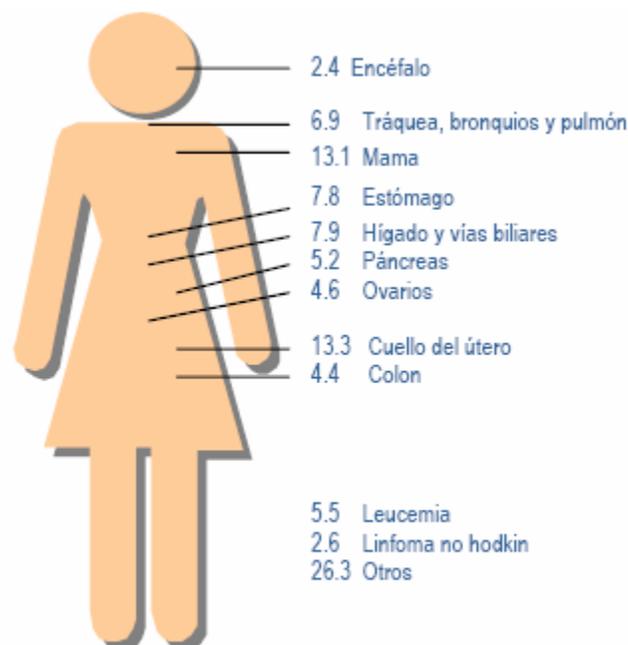


Figura 5. Migración de células tumorales por los vasos sanguíneos [Cortinas, 2003].

V. CÁNCER DE MAMA

5.1 Epidemiología

En el 2005 los tumores malignos fueron la tercer causa de muerte en México, en las mujeres el cáncer de mama ocupa el segundo lugar después del cáncer cérvico-uterino (figura 6) [INEGI, 2005]



Fuente: INEGI. Estadísticas Vitales, Base de datos 2005

Figura 6. Distribución porcentual de las principales causas de defunción por tumores malignos en la mujer en el 2005 [INEGI, 2005]

En los estados donde predomina la población indígena, y el nivel socioeconómico es menor, como Chiapas y Oaxaca, la frecuencia es más baja. Esto sugiere que los factores ambientales y de estilo de vida, particularmente la alimentación, tienen un papel muy importante en la evolución del cáncer de mama [Rodríguez, 2006].

5.2 Factores de riesgo

Debido al desconocimiento del origen del cáncer de mama, se han tomado una serie de factores entre los cuales se encuentran: factores exógenos, endocrinos y genéticos.

5.2.1 Factores exógenos

Se relaciona con:

- Edad: En México hay casos de cáncer de mama desde la segunda década de la vida y su frecuencia se eleva rápidamente hasta alcanzar un umbral entre los 40 y 54 años.
- Sexo: Esta enfermedad predomina en el sexo femenino, debido al desarrollo y función de este órgano en la mujer. Sin embargo hay casos en los hombres en alrededor del 1%. En México representa sólo 0.1% del total y reportado únicamente en ancianos.
- Antecedentes personales o familiares de cáncer: El riesgo es considerado elevado, cuando se tiene un conocimiento de familiares con antecedentes de esta neoplasia, no obstante es importante diferenciar que tipo de cáncer de mama se transmite:
 - Cáncer mamario familiar: Es cuando una o varias neoplasias existen en una misma familia, pero no tienen como denominador común la transmisión autosómica dominante. Este tipo de cáncer se puede dividir en tres subgrupos:
 1. Mujeres en quienes la carcinogénesis se explica por una mezcla de factores ambientales y múltiples factores genéticos combinados.
 2. Mujeres con susceptibilidad genética de baja penetrancia.
 3. Mujeres que han tenido cáncer de mama esporádico en edad premenopáusica.
 - Cáncer mamario hereditario: Es el que se transmite de manera autosómica dominante (padre-hijos-nietos), a partir de la aparición de un tumor maligno en una persona. Se manifiesta en múltiples generaciones y afecta a varios miembros de una misma familia.
- Distribución geográfica y factores ambientales: La diferencia es notoria en cuanto al riesgo de cáncer de mama entre las poblaciones rurales (menor) y las urbanas (mayor) y entre las poblaciones que habitan en zonas industriales. Los factores

ambientales abarcan: actividad física, ingestión de café y alcohol, consumo de tabaco, estrés, depresión, administración de medicamentos como diazepam o espironolactona, reserpina, radiaciones electromagnéticas o ionizantes y contaminantes ambientales como pesticidas organoclorados que tienen capacidad de interactuar con los fitoestrógenos y otros xenoestrógenos. Las mujeres que habitan en las grandes urbes incrementan su obesidad posmenopáusica y el índice de masa corporal, lo cual se relaciona con concentraciones más altas de estrógenos y sulfato de estrona; estos factores, además de baja paridad, paridad tardía, no lactancias, uso de terapia hormonal de reemplazo por periodos prolongados y consumo mayor de grasas.

- Alimentación: La mayor frecuencia en Estados Unidos y Europa y la baja incidencia en Asia y América Latina se han correlacionado con el mayor consumo de grasas animales y azúcares refinados en la alimentación occidental. Dicha alimentación rica en proteínas y grasas promueve el desarrollo sexual precoz. Esto por que la alimentación típica de las japonesas (las cuales tienen baja tasa de cáncer), tienen que del 10 al 25% de las calorías que es de origen graso, mientras que las estadounidenses del 40 al 45% de sus calorías son de origen graso.
- Estructura corporal: Las mujeres cuya talla es mayor a 1.67 m tienen mayor riesgo que las que miden menos de 1.59 m. Las mujeres altas y delgadas con mamas grandes tienen mayor riesgo, sobre todo antes de los 45 años. Las mujeres que aumentan de peso más de 27 kg de su juventud a la edad madura tienen el doble de riesgo de padecer cáncer de mama [Rodríguez, 2006].

5.2.2 Factores endocrinos

Se relaciona con:

- Factores reproductivos: La lactancia y la multiparidad también demostraron ser factores que disminuyeron el riesgo de cáncer de mama, mientras que cuando las mujeres tienen el primer embarazo a término, con más de 30 años o son nulíparas, el riesgo de cáncer de mama se incrementa. Esto es porque durante la primera mitad

del embarazo se produce la proliferación de células mamarias y luego disminuye durante la segunda mitad, cuando se realiza la diferenciación celular.

- La menarca temprana no es un factor que incremente el riesgo en mujeres mexicanas.
- Factores hormonales: La administración de anticonceptivos orales, el uso de estrógenos exógenos conjugados en la terapia hormonal de reemplazo, administrada por periodos prolongados (mayo a cinco años), incrementa 2% anual el riesgo de presentar cáncer [Luján, 2006].

5.2.3 Factores genéticos

Las mutaciones génicas más comunes responsables del cáncer de mama son la activación de varios proto-oncogenes, la inactivación de p53 (supresor de tumores) y la inactivación de los genes responsables de reparar los daños al DNA. Alrededor del 50 al 60% de los casos de cáncer de mama hereditarios sea detectado la mutación de los genes BRCA-1 (locus 17q21) y BRCA-2 (locus 13q13), la mutación se hereda a la descendencia, además de estar involucrados otros genes (tabla 6).

Tabla 6. Defectos genéticos en el cáncer de mama [Devita, 2000].

Genes relacionados con cáncer		
Gen	Enfermedad	
p53	Síndrome de Li-Fraumeni de varios cánceres hereditarios.	
BRCA-1	Cánceres familiares de mama y ovario en la mujer.	
BRCA-2	Cánceres de mama familiares en mujeres y varones.	
Genes de progresión del cáncer de mama establecidos.		
Gen	Clase	Función
erbB2	Oncogén	Receptor de factor de crecimiento.
Myc	Oncogén	Regulador del ciclo celular/muerte celular.
ciclina D ₁	Oncogén	Regulador de la G ₁ del ciclo celular.
Rb-1	Gen supresor	Regulador de la G ₁ del ciclo celular.

p53	Gen supresor	Regulador del ciclo celular/muerte celular/repación del DNA.
-----	--------------	--

Aunque se han identificado esta serie de genes en relación al cáncer de mama, existen también otros cambios genéticos, con citogenética clásica y estudios de pérdida de heterocigosidad (PDH), regiones genéticas han sido identificadas, amplificadas o se han detectado cambios en los cromosomas 1, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18 y 20, con estudios más recientes mediante hibridación genómica comparativa (CGH) se han implicado también los cromosomas 10, 12 y 22 [Devita, 2000].

5.3 Tipos de cáncer de mama

La mayoría de los tumores que se producen en la mama no son malignos y son debidos a formaciones fibroquísticas, éstos están relacionados en su mayoría con factores genéticos. Los síntomas que producen son dolor e inflamación, pero no se diseminan al resto del organismo, ni son peligrosos.

Dentro de los tumores malignos existen varios tipos en función del lugar de la mama donde se produzca el crecimiento anormal de las células y según su estadio. Los tumores pueden ser localizados o haberse extendido a través de los vasos sanguíneos o mediante los vasos linfáticos; y haber dado lugar a metástasis. De todos los casos de cáncer de mama, sólo el 7-10% en ellos presenta metástasis. Los tipos de cáncer de mama se clasifican en:

- Carcinoma ductal in situ: Se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado, que no se ha extendido a otras zonas no ha producido metástasis. Por eso se puede extirpar fácilmente, este tipo de tumor se puede detectar a través de una mamografía.
- Carcinoma ductal infiltrate (o invasivo): Se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo, pasa al tejido adiposo de la mama luego puede extenderse a otras partes del organismo. Es el más frecuente de los carcinomas de mama, se da en un 80% de los casos.

- Carcinoma lobular in situ: Se produce en l glándulas mamarias (o lóbulos) y aunque no es un verdadero cáncer, aumenta el riesgo de que la mujer puede desarrollar un tumor en el futuro. Suele presentarse antes de la menopausia, pero una vez detectado es importante que la mujer se realice una mamografía de control anual, para poder vigilar un posible desarrollo de cáncer.
- Carcinoma lobular infiltrante (o invasivo): Comienza en las glándulas mamarias pero se puede diseminar y destruir otros tejidos del cuerpo. Del 10 – 15% de los tumores de mama son de este tipo. Este carcinoma es más difícil de detectar a través de una mamografía.
- Carcinoma inflamatorio: Es un cáncer poco común, tan solo representa un 1% del total de los tumores cancerosos de mama. Es agresivo y de rápido crecimiento. Hace enrojecer la piel del seno y aumentar su temperatura. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, como la de una naranja y pueden aparecer arrugas y protuberancias. Estos síntomas se deben al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos [NBCO, 2004].

5.4 Estadios del cáncer de mama

El cáncer tiene un pronóstico y tratamiento diferente en función de la etapa de desarrollo que se encuentre. El Comité Conjunto Americano del Cáncer utiliza el sistema de clasificación TNM:

La letra T: Seguida por un número que va del 0 al 4, indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y una mayor propagación a los tejidos cercanos.

La letra N: Seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, si es así, si estos ganglios están adheridos a otras estructuras.

La letra M: Seguida de un número que es 0 o un 1, expresa si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes.

La clasificación para los subgrupos, se realiza con número que van del I al IV:

- Estadio I: Indica que el tumor es menor de 2 cm y no hay metástasis. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 89%.
- Estadio II: Abarca las siguientes situaciones:
 - No mide más de 2 cm, pero los ganglios linfáticos de la axila están afectados.
 - Mide entre 2 y 5 cm y puede no haberse extendido.
 - Mide más de 5 cm pero los ganglios linfáticos axilares no están afectados. El índice de supervivencia a 5 años es del 88-76%.
- Estadio III: Se divide en estadio IIIA y IIIB
 - Estadio IIIA puede integrarse a las siguientes formas:
 - El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares y éstos están unidos entre sí o a otras estructuras.
 - El tumor mide más de 5 cm y los ganglios linfáticos axilares están afectados. El índice de supervivencia relativa de 5 años es del 56%.
 - Estadio IIIB puede presentarse en los siguientes casos:
 - El cáncer se ha extendido a otros tejidos cerca de la mama (piel, pared torácica, incluyendo costillas y músculo del tórax).
 - El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la pared torácica cerca del esternón. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 46%.
- Estadio IV: Se produce cuando el cáncer se ha diseminado a otras estructuras del cuerpo. Los órganos en los que suele aparecer metástasis con mayor frecuencia son los huesos, pulmones, hígado y cerebro. También puede ser que el tumor haya infectado localmente a la piel. El índice relativo de 5 años es del 16% [Mundo salud, 2001].

5.5 Diagnóstico

En la actualidad la mejor lucha contra el cáncer de mama es una detección temprana del tumor, pues aumentarán las posibilidades de éxito del tratamiento. Por lo cual se tiene para su diagnóstico:

- Autoexploración.
- Mamografía.
- Ecografía.
- Resonancia magnética nuclear (RMN).
- Tomografía axial computadorizada (TAC).
- Tomografía por emisión de positrones (PET).
- Termografía.
- Biopsias.
- Pruebas genéticas como pérdida de heterocigosidad (PDH), hibridación genómica comparativa (CGH), reacción de cadena de polimerasa (PCR) y prueba de la proteína trunca (PPT).

5.6 Tratamiento

El tratamiento vendrá determinado por el tamaño del tumor y si ha habido extensión a los ganglios u otras zonas del cuerpo. Por lo general, cuando el tumor es menor de 1 cm de diámetro, la cirugía es suficiente para terminar con el cáncer y no es necesaria la quimioterapia. Actualmente el factor pronóstico más importante sigue siendo la afectación ganglionar: el número d ganglios afectados ayuda al oncólogo a seleccionar el tratamiento [NBCO, 2004].

Dentro de los cuales tenemos:

- ❖ Radioterapia.
- ❖ Quimioterapia.

- ❖ Terapia hormonal.
- ❖ Cirugía (lumpectomía, diferentes tipos de mastectomía, biopsias, linfedema).

VI. VIRUS

Los virus son fragmentos de DNA o de RNA (monocatenarios o bicatenarios) de tamaño y secuencia definida, son patógenos importantes para las plantas y los animales, incluido el hombre. Su genoma lleva una cantidad limitada de información genética y sólo puede replicarse utilizando la maquinaria de las células huésped, dichos ácidos nucleídos son muy vulnerables en el medio extracelular, por lo que antes de abandonar la célula de la cual utilizan su maquinaria para su replicación se rodean de una cubierta proteica, denominada cápside, la cual esta compuesta de múltiples copias de una o un pequeño número de proteínas codificadas por el virus. Por lo general poseen una forma casi esférica, icosaédrica (20 caras planas) o en ocasiones una estructura helicoidal. Algunos virus también tienen una envoltura exterior, que es similar a la membrana plasmática pero que contiene proteínas virales transmembrana. Otros virus, además de su potencial de acción patógena sobre las células que infectan poseen una capacidad oncogénica [Fields, 2004].

6.1 Estructura y morfología viral

Las dos características fundamentales que presentan los virus son: su composición simple y su forma de replicación, siendo estas propiedades determinantes para su existencia intracelular. El virus contiene además una partícula viral denominada virión que consiste básicamente de un bloque de material genético rodeado de proteínas que lo protegen del medio ambiente y le sirve de vehículo para su transmisión de una célula a otra. Esta estructura puede presentar mayor o menor grado de complejidad, y tiene un diámetro que va desde los 18 hasta los 400 nm [Fields, 2004].

6.2 Tipos virales de DNA

La mayoría de los virus de DNA son bicatenarios, a excepción de los parvovirus que son monocatenarios, también dicho DNA puede presentarse de manera circular o lineal. En el caso de estructuras circulares confiere una serie de ventajas al ácido nucleico respecto al lineal, ya que le proporciona protección frente al ataque de exonucleasas, facilitando así la replicación completa de la molécula y su posible integración al DNA celular [Fields, 2004].

6.3 Tipos virales de RNA

Los RNA virales son en su mayoría monocatenarios, teniendo únicamente a *Reoviridae* y *Birnaviridae* como las únicas familias que presentan RNA bicatenario. En algunos grupos el RNA esta segmentado en fragmentos, cuyo número es característico de cada familia. La polaridad o el sentido del ácido nucleico es una propiedad fundamental que se utiliza para definir los distintos tipos de RNA viral. Esta polaridad puede ser positiva o negativa. Se define la polaridad positiva a la secuencia de bases correspondientes al mRNA y la polaridad negativa a la secuencia complementaria a la del mRNA.

Esto hace que el virus que tiene su RNA con polaridad positiva le permite actuar como mRNA y con ello traducido en proteínas y rápidamente después de haber entrado a la célula; por el contrario a los virus con RNA polaridad negativa que tienen la secuencia complementaria al mRNA, por lo que cuando se produce la infección y el RNA viral ingresa a la célula debe sintetizar la cadena complementaria que será su mRNA, para esto dicho virus lleva en el virión asociado a su genoma una RNA polimerasa, enzima denominada transcriptasa, que efectúa la transcripción del RNA mensajero a partir del genómico (ver figura 7) [Jawetz, 1992; Passarge, 2004].

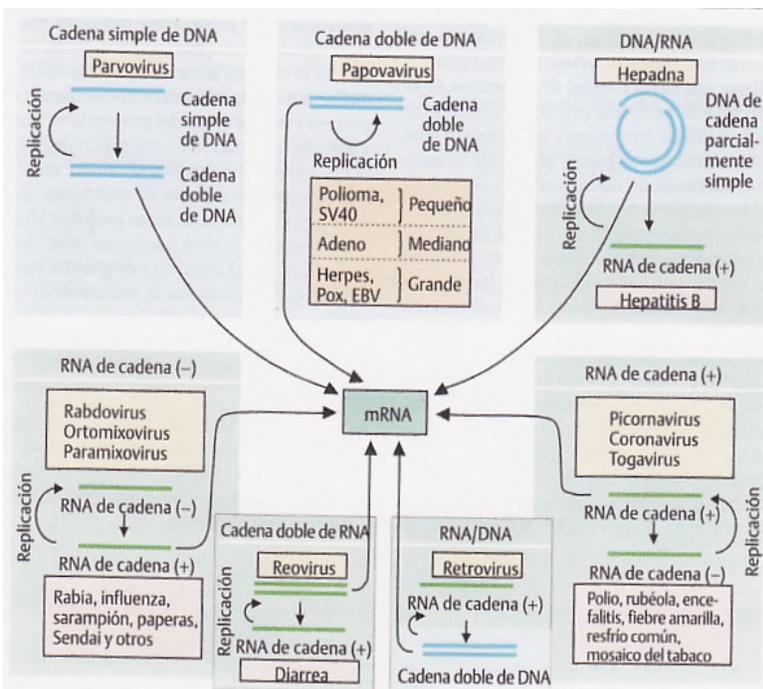


Figura 7 Replicación y transcripción de algunos virus dependiendo de su DNA o RNA [Passarge, 2004].

6.4 Cápsides

La cápside es una cubierta proteica externa que encierra al genoma viral de la acción de las nucleasas y otros factores del medio exterior, en el caso de virus desnudos dicha cápside se encarga de establecer a través de alguna de sus proteínas la unión con la célula a infectar, además contiene antígenos contra lo que el sistema inmune del huésped elaborará la respuesta de anticuerpos en defensa del organismo. Además son el blanco de reacción para el sistema inmune tanto en la respuesta humoral como celular.

Hay dos tipos básicos de estructuras que presentan las cápsides virales: icosaédrica (ver figura 8) en donde se observa el virión de forma aproximadamente esférica, o de manera helicoidal, teniendo nucleocápsides filamentosas tubulares pero que pueden estar encerradas dentro de una envoltura que confiere a la partícula forma esférica o de bastón [Raisman, 2007].

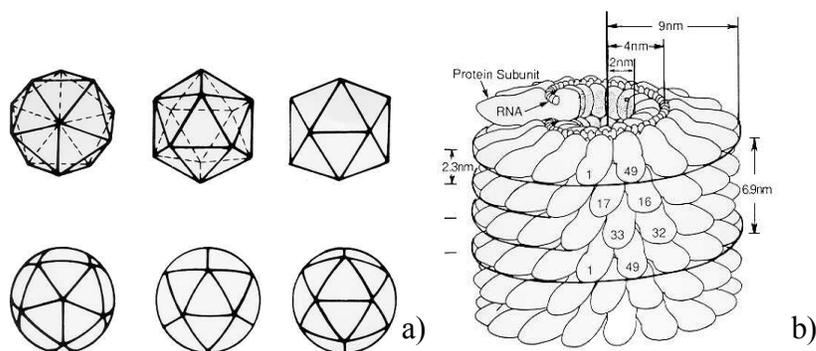


Figura 8. a) Cápside con estructura icosaédrica. b) Cápside helicoidal [Raisman, 2007].

6.5 Envolturas

La envoltura viral es una membrana constituida por una doble capa lipídica asociada a glicoproteínas que pueden proyectarse en forma de espículas desde la superficie de la partícula viral hacia el exterior (ver figura 9), adquieren dicha envoltura a través de alguna membrana celular.

Las glicoproteínas virales cumplen una variedad de funciones biológicas durante la replicación, siendo esenciales para la patogenicidad, ya que actúan:

1. En la adsorción a la célula huésped.
2. En el proceso de fusión que permite la entrada de la nucleocápside viral al citoplasma celular.
3. Permite la salida del virus envuelto a partir de la célula infectada.

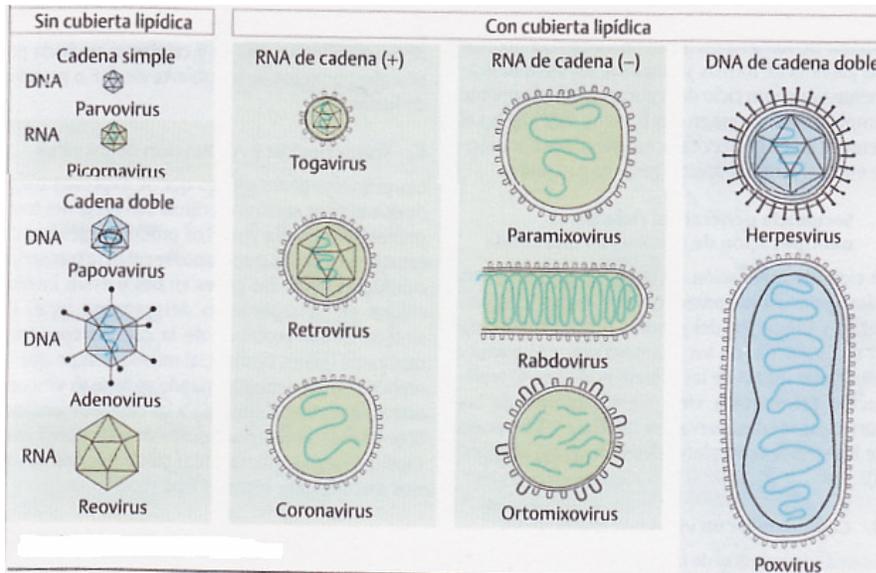


Figura 9. Esquema de virus en cuanto a su envoltura lipídica [Passarge, 2004].

6.6 Clasificación de los virus

El nombre de los virus obedece a distintas consideraciones, en algunas se debe a la enfermedad que producen, por ejemplo el virus polio se llama así por provocar poliomielitis; también puede deberse al nombre de los descubridores como el virus de Epstein – Barr; a características estructurales del mismo, como los coronavirus; y algunos poseen el nombre del lugar donde se les halló por primera vez como el caso del virus Cocksackie, Nueva York, además de otros virus con actividad médica de interés (tablas 7 y 8). El International Committe on Taxonomy of Viruses (ICTV) ha propuesto un sistema universal de clasificación viral. El sistema utiliza una serie de taxones como se indica:

1. Orden (virales)

2. Familia (viridae)
3. Subfamilia (virinae)
4. Género (virus)
5. Especie o grupo

Tabla 7 Virus DNA [Raisman, 2007].

Virus DNA		
Familia	Género ¹	Virus (“especie”/grupo)
<i>Herpesviridae</i> (bc, icosaédrico, envuelto, 180 – 200 nm)	<i>Simplexvirus</i>	Herpesvirus humano (HVH1, HVH2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus de la varicela (HVH3)
	<i>Cytomegalovirus</i>	Citomegalovirus humano (HVH5)
	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus de Epstein – Barr (HVH4)
<i>Hepadnaviridae</i> ² (icosaédrico, envuelto, 42 nm)	<i>Orthohepadnavirus</i>	Virus de la hepatitis B (HBV)
<i>Poxviridae</i> (complejo, 250 – 350 nm)	<i>Orthopoxvirus</i>	Virus de la varicela Virus “compoX”
	<i>Parapoxvirus</i>	Virus “pseudocowpox” Virus del <i>Molluscum contagiosum</i>
<i>Adenoviridae</i> (bc, icosaédrico, desnudo, 60 – 90 nm)	<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus humano (47 tipos)
<i>Papovaviridae</i> (bc, icosaédrico, desnudo, 50 – 70 nm)	<i>Papillomavirus</i>	Virus del papiloma humano
	<i>Polyomavirus</i>	Virus BK Virus JC
<i>Parvoviridae</i> (icosaédrico, desnudo, 18 – 25 nm)	<i>Parvovirus</i>	Virus

Para cada familia sólo se han señalado los géneros de interés médico¹.

El virus de la hepatitis C es un virus de RNA².

Tabla 8 Virus RNA [Raisman, 2007].

Virus de RNA		
Familia	Género ¹	Virus (“especie”/grupo)
<i>Picornaviridae</i> (mc, icosaédrico, desnudo, 20 – 30 nm)	<i>Enterovirus</i>	Virus de la poliomielitis (tipos 1, 2 y 3)
	<i>Hepatovirus</i>	Virus de la hepatitis A

	<i>Rhinovirus</i>	Rinovirus (más de 100 tipos)
<i>Orthomyxoviridae</i> (mc en fragmentos, helicoidales, envueltos, 60 – 120 nm)	<i>Influenzavirus</i>	Virus de la gripe (tipos A, B y C)
<i>Paramyxoviridae</i> (mc, helicoidal envuelto, 120 – 250 nm)	<i>Pneumovirus</i>	Virus respiratorio sincitial
	<i>Paramyxovirus</i>	Parainfluenza (tipos 1, 2, 3 y 4)
	<i>Morbillivirus</i>	Sarampión
<i>Reoviridae</i> (bc, 10 – 12 segmentos, icosaédrico, desnudo 60 – 80 nm)	<i>Rotavirus</i>	Rotavirus humano (doble cápside)
<i>Rhabdoviridae</i> (mc envuelto, helicoidal, forma de bala de fusil)	<i>Lyssavirus</i>	Virus de la rabia
<i>Retroviridae</i> (mc, 2 segmentos, icosaédrico envuelto 80 – 100 nm, transcriptasa reversa)	<i>Lentivirus</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

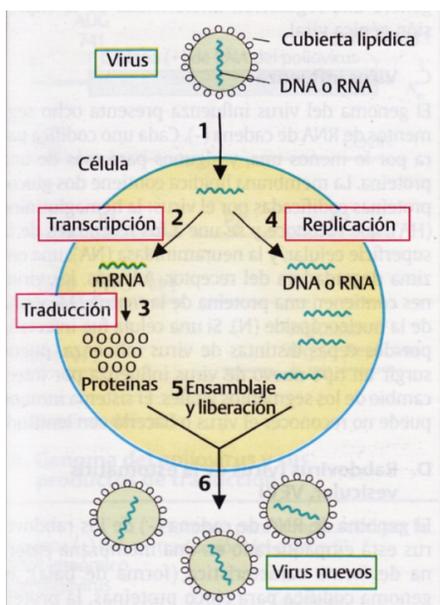
Para cada familia sólo se han señalado los géneros de interés médico¹.

6.7 Ciclo de replicación de los virus

Aunque son muchas las diferencias en cuanto a las estructuras genómicas, formas y tamaños, los virus básicamente tienen un ciclo de replicación relativamente simple. Mientras que en una bacteria sólo ingresa el genoma de un bacteriófago, en una célula eucarionte entra el virus por completo (genoma y cápside).

El ciclo de replicación de los virus presenta seis pasos principales (figura 10):

Entrada en una célula y liberación del genoma (desnudamiento).



1. Transcripción de los genes virales.
2. Traducción de los mRNA de las proteínas virales.
3. Replicación del genoma viral.
4. Ensamblaje de las partículas virales nuevas en la célula.
5. Liberación de los viriones completos desde la célula huésped.

Figura 10 Secuencia general del ciclo de replicación [Passarge, 2004].

Los primeros genes virales que se expresan luego de que el virus entró en la célula son los genes tempranos del genoma viral. Los productos génicos de estos genes virales tempranos regulan la transcripción del resto de los genes del virus y están involucrados en la replicación del genoma viral. La síntesis de las proteínas de la cápside comienza más tarde (genes tardíos), al mismo tiempo que la replicación del genoma, cuando se forman viriones nuevos a partir del genoma y las cápsides (ensamblaje). Estos viriones luego se liberan de la célula por uno de varios mecanismos, según el tipo viral [Passarge, 2004].

6.8 Patogénesis de las infecciones virales

La relación entre un virus y su hospedero está determinada por las características del virus que favorecen su establecimiento y que dañan al hospedero, así como los mecanismos del hospedero que se oponen a estos procesos. Las características virales a las que se hace referencia son las siguientes:

- **Infectividad:** Es la capacidad que tiene un agente de producir una infección constando de diferentes etapas: entrada del virus, diseminación en el hospedero y excreción o transmisión a otro hospedero.
- **Patogenicidad:** Capacidad que tiene el microorganismo de causar enfermedades o provocar lesiones progresivas.
- **Virulencia:** Es el grado de patogenicidad del microorganismo, se dice que los microorganismos virulentos muestran patogenicidad cuando se encuentran en el hospedero en pequeñas cantidades o que presentan elementos o características que los hacen más patógenos, esto depende de una variedad de factores del hospedero y del virus, entre los que se encuentran: la cantidad de viriones presentes, la vía de entrada al organismo, la velocidad de multiplicación del virión, la respuesta inmunológica del hospedero, la edad del hospedero así como su estado nutricional, hormonal, ambiente y raza.
- **Invasividad:** Es la capacidad para entrar a los tejidos del hospedero. A través de los receptores virales, multiplicarse y diseminarse.

Un virus puede producir diferentes signos y síntomas en grado variable, desde el imperceptible hasta el más agudo. Así como también un síntoma específico puede ser causado por varios virus que tienen afinidad común por un tejido.

6.9 Vías de entrada

Dentro de las vías de entrada de los virus en el organismo se encuentra:

- Tracto respiratorio: El contagio se da por contacto directo con un sujeto infectado, por ejemplo por inhalación (SARS-CoV HKU1).
- Tracto digestivo: La transmisión se realiza por ingestión de agua, alimentos y objetos contaminados. Para iniciar una infección por este tracto el virus tiene que tener ciertas propiedades como son: estabilidad al ácido, resistencia a la pérdida de infectividad en presencia de sales biliares y resistencia a la inactivación por enzimas proteolíticas por ejemplo, los rotavirus.
- Piel: La más mínima lesión puede ser la entrada, algunos virus no se transmiten más que a través de piel y producen infecciones localizadas en el tejido cutáneo, como los virus de las verrugas humanas (*Papovaviridae*). La barrera cutánea se puede sobrepasar por una picadura de un artrópodo, transfusiones o por la mordedura de animales (rabia).
- Conjuntiva: Los virus depositados mecánicamente en los ojos por los dedos o pañuelos, pueden ser eliminados por las lágrimas, pero en cierto número de casos la conjuntiva es infectada, como ejemplo tenemos a los Adenovirus tipo ocho que son transmitidos por instrumentos de oftalmología.
- Tracto genital: Las infecciones del tracto genital permanecen en general localizadas (Herpes simplex tipo dos, Papillomavirus genital). Algunos otros pueden ser transmitidos por otras vías además de la sexual (CMV, VIH).
- Infección fetal: Los agentes virales que causan infección del feto o del recién nacido pueden ser agrupadas en relación con el momento del embarazo en que se produce la transmisión, ya sea transmisión transplacentaria (CMV, VIH, Herpes simplex,

Varicela zoster), transmisión durante el parto (VHS, VHB, CMV, papillomavirus), transmisión durante la lactancia (CMV, VHB, VIH) [Tyler, 2004].

6.10 Periodo de incubación

Es el periodo entre la exposición (contagio) y los primeros signos clínicos. Este periodo depende del tipo de enfermedad y del virus al cual se tuvo la exposición:

- Enfermedades localizadas: Periodo corto de 1 a 5 días, infecciones respiratorias.
- Enfermedades diseminadas: Periodo largo de 10 a 20 días, debido a que el virus necesita diseminarse por el organismo para encontrar a su órgano blanco. Virus del sarampión, varicela, rubéola [Berría, 1991].

6.11 Diseminación de los virus en el organismo del hospedero

Una vez multiplicado en las células o en los tejidos próximos, los virus penetran en los ganglios linfoides y pasan al torrente sanguíneo para ocasionar viremia, de corta duración por lo general, lo que les permite infectar a los órganos blancos. Si la viremia es prolongada, las transfusiones de sangre podrían constituirse en un excelente medio de transmisión del virus (VHB, CMV). En algunos casos los virus se diseminan a los órganos blancos por las fibras nerviosas.

6.12 Excreción viral

La excreción se realiza por: tracto respiratorio (estornudos o tos), saliva (animales rabiosos), piel (erupciones vesiculares), tracto intestinal (materias fecales y contaminación de agua ó alimentos), orina, esperma y leche materna.

6.13 Respuesta inmune

La inmunidad parece estar dada fundamentalmente por las defensas inmunológicas humorales. Los anticuerpos neutralizantes (IgG e IgA) son eficaces contra los viriones extracelulares y se combinan con las proteínas de la superficie de los virus. Estos impiden la adsorción de los virus a las células. Los anticuerpos circulantes protegen contra las infecciones generalizadas neutralizando los virus durante su fase virémica (sarampión, varicela, viruela, etc.); y los anticuerpos locales protegen al individuo contra las infecciones a nivel de la puerta de entrada (gripe, gastroenteritis, poliomielitis). Todos estos anticuerpos juegan un rol en la prevención de la infección, la inmunidad contra el mismo tipo antigénico de un virus dura en general algunos años, y son las infecciones inaparentes las responsables de la inmunidad duradera [Collier, 1993].

6.14 Virus en relación al cáncer

Ciertas infecciones virales se han asociado con algunos tipos de cánceres, se calcula que del 15-20% de todos los cánceres humanos tienen un origen viral. El más notable es el virus del papiloma humano (VPH), responsable en más del 80% de los casos del cáncer cervicouterino y anogenital [De Villiers, 2005]. Los virus de la hepatitis B y C se relacionan con el carcinoma hepatocelular [Stuver, 1997], el virus del herpes tipo 8 con el sarcoma de Kaposi [Iscovich, 2000], virus de Epstein-Barr (EBV) con diferentes carcinomas nasofaríngeos y con el linfoma de Burkitt [Young, 2004], y el virus linfotrópico de las células T tipo 1 (HTLV) con los linfomas y la leucemia [Bangham, 2000]. Estas asociaciones de infecciones virales con ciertos tipos de cánceres derivan de diversos estudios en los que se ha podido demostrar las siguientes relaciones:

1. Las infecciones por estos virus preceden a las neoplasias.
2. A mayor prevalencia de la infección viral, mayor incidencia de cáncer.
3. La epidemiología de estas infecciones virales es similar a la epidemiología del tipo de cáncer relacionado.

4. Los estudios seroepidemiológicos muestran que los pacientes con estos tipos de cánceres suelen tener niveles de anticuerpos mayores que las personas de grupos controles.
5. En las células de los tejidos tumorales suele detectarse DNA y proteínas o anticuerpos propios de los virus.
6. Estos virus o algunos de sus genes, son capaces de transformar células normales en tumorales o de inducir el desarrollo de tumores en animales.

Los virus pueden inducir cáncer por dos tipos de mecanismos, directos e indirectos.

El mecanismo directo básico es la integración total o parcial de un genoma viral en el DNA de una célula, actuando como un oncogén en alguna etapa del proceso oncogénico. El indirecto propone la participación viral en la promoción o estabilización del crecimiento celular en una población previamente transformada o alterada genéticamente [Collier, 2000; Haussen 1991].

VII. RETROVIRUS

Los retrovirus son virus de RNA con un ciclo de desarrollo en el que se transcribe DNA de cadena doble a partir del genoma de RNA viral y se integra dentro del genoma del huésped. Unas secuencias específicas de sus genomas permiten que los provirus integrados se constituyan en sitios nuevos. Cuando esto ocurre, en ocasiones las secuencias celulares vecinas se transportan hacia una región nueva del genoma del huésped o hacia el genoma de otra célula (retrotransposón). Son retrovirus importantes el virus del SIDA (VIH) y algunos virus oncogénicos.

Los retrovirus se clasifican según la base de la secuencia genómica, definiendo 7 géneros dentro de la familia *Retroviridae* (ver tabla 9) [Murphy, 1995].

Tabla 9. Clasificación de la familia *Retroviridae*.

Género	Especie de interés clínico
Alfarretrovirus	Virus del sarcoma y leucemia de aves (AVL)
Betarretrovirus	Virus de tumor mamario murino (MMTV)
Gammarretrovirus	Virus relacionado con leucemia de ratón (Mo-MLV)
Deltarretrovirus	Virus de la leucemia T humano y bovino (HTLV-I/II, BLV)
Epsilonretrovirus	Wally dermal sarcoma virus
Lentivirus	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Espumavirus	Espumavirus humano (HFV)

7.1 Genoma de los retrovirus

Algunos retrovirus causan tumores en ratones (leucemia murina) o pollos (sarcoma de Rous). El único retrovirus identificado como causante de tumores en seres humanos es el HTLV (tipos 1 y 2) (human T cell leukemia/lymphoma virus o virus de la leucemia/linfoma de células T humanas). El genoma de un retrovirus de RNA típico contiene secuencias repetitivas cortas (R) y únicas (U) en ambos extremos (RU5 en el extremo 5' y U3R en el extremo 3'). Como pauta de estos retrovirus contiene tres genes codificadores de proteínas yacen entre ellos: gag (antígeno específico de grupo), pol (transcriptasa inversa) y env (un gen que codifica para una glucoproteína que se ancla en la cubierta de la membrana lipídica

del virión). El extremo 5' del genoma contiene una secuencia nucleotídica que es complementaria al extremo 3' del tRNA de la célula huésped. Esta secuencia nucleotídica se une al tRNA, que a su vez sirve como cebador de la transcriptasa inversa para la síntesis de DNA viral a partir del RNA genómico del virus. En el extremo 3' del genoma, los virus HTLV llevan varios otros genes (*px*, *lor*, *tat* y otros) involucrados en la regulación de la transcripción de genes virales (ver figura 11) [Passarge, 2004].

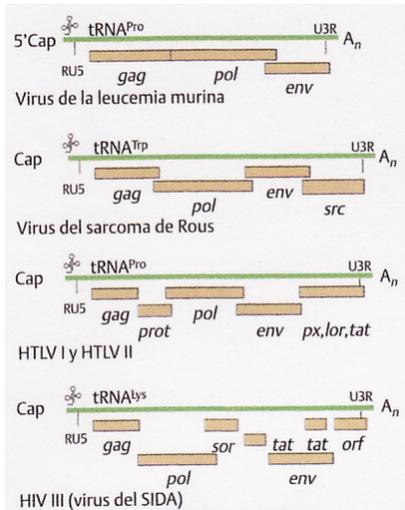


Figura 11 Genomas de algunos retrovirus [Passarge, 2004].

7.2 Replicación de los retrovirus

Inmediatamente después de unirse a un receptor de superficie celular, el virión ingresa en la célula. Luego, una vez dentro de la célula, el genoma de RNA viral se transcribe a DNA de cadena doble por un complejo enzimático (transcriptasa inversa), y el nuevo DNA se integra como provirus al DNA de la célula huésped. Los RNA transcritos a partir de esta copia de DNA por la RNA polimerasa II celular sirve como mRNA tanto para la síntesis de proteínas virales como para nuevos genomas. Los viriones recién formados abandonan la célula mediante un proceso específico denominado exocitosis, y con ello no eliminan a la célula (ver figura 12) [Bassani, 2004].

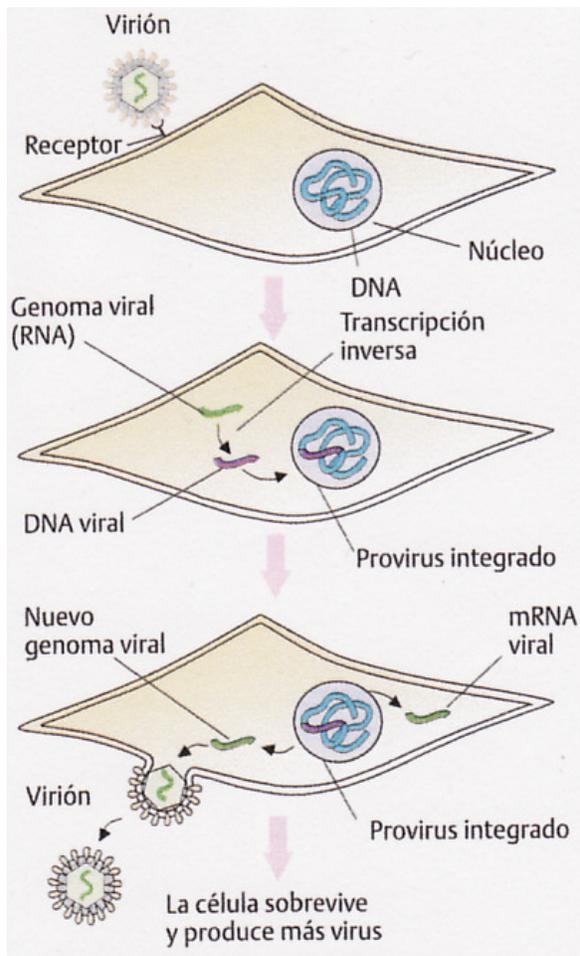
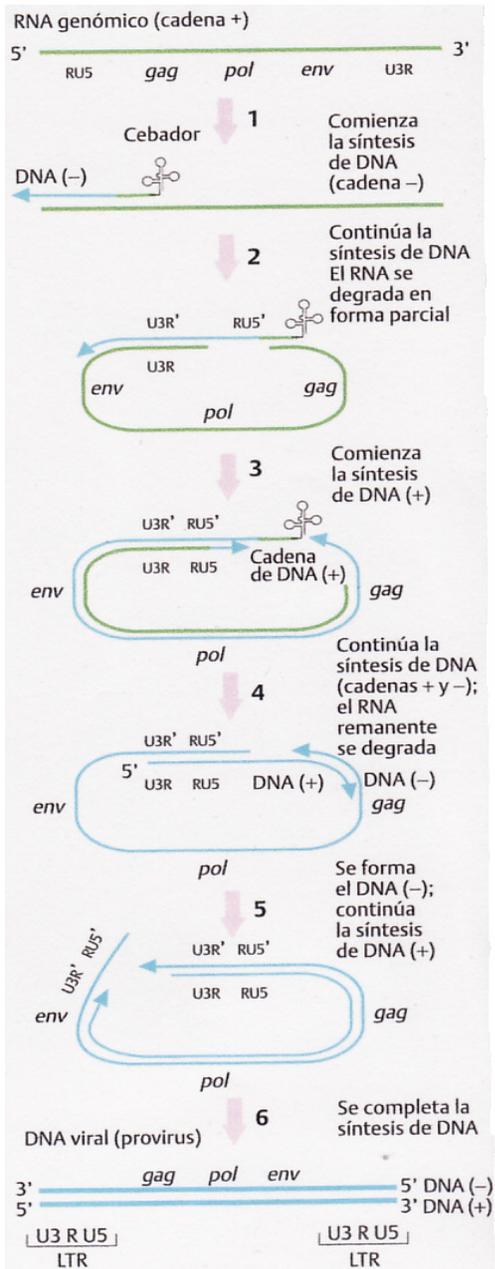


Figura 12 Replicación de los retrovirus [Passarge, 2004].

7.3 Síntesis de DNA de un retrovirus

La transcriptasa inversa transcribe el RNA genómico a DNA mediante actividad de DNA de polimerasa dependiente de RNA y cataliza los pasos subsiguientes por medio de la actividad de DNA polimerasa dependiente de DNA. Además la transcriptasa inversa posee actividad de RNAasa para degradar al RNA de la molécula híbrida de RNA/DNA recientemente formada. Para que se lleve a cabo la replicación del genoma viral requiere una serie de pasos (figura 13):



1. Un cebador de tRNA de la célula huésped que se hibrida al extremo 5' del genoma de RNA.
2. Síntesis de la primera cadena de DNA y la remoción del cebador de tRNA, comienza la síntesis de la segunda cadena de DNA (cadena +) en la región RU5.
3. La cadena de DNA (cadena -) formada con anterioridad sirve como primer.
4. A medida en que continúa la síntesis de DNA, el RNA remanente se degrada.
5. y 6. La cadena de DNA (+) se sintetiza por completo.

La copia de DNA de cadena doble del virus contiene repeticiones terminales largas (long terminal repeats) en ambos extremos. Éstos le permiten al intermediario de DNA viral integrarse al DNA de la célula huésped, y ellos contienen las secuencias reguladoras necesarias para transcribir al provirus de DNA.

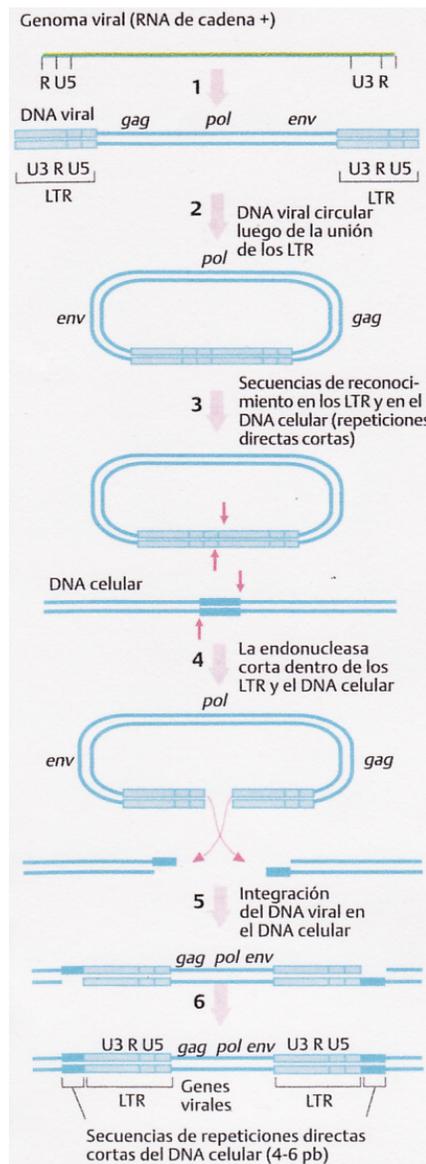
Figura 13 Síntesis de DNA de un retrovirus por la transcriptasa inversa [Passarge, 2004].

7.4 Integración y transcripción de los retrovirus

La integración de la copia de DNA de un retrovirus al DNA de la célula huésped se produce en lugares aleatorios. Esto puede alterar genes celulares (mutación por inserción). Los genes virales de un DNA proviral son transcritos por la RNA polimerasa II celular. El mRNA resultante sirve tanto para la traducción como para la producción de genomas de

RNA nuevos, que se empaquetan dentro del virión. Algunos genomas retrovirales pueden contener un oncogén viral adicional. Los oncogenes virales son parte de genes celulares extraídos por los virus con anterioridad. Si éstos entran en la célula con los virus pueden cambiar (transformar) la célula huésped de modo que su ciclo celular se altere y la célula se convierta en el origen de un tumor.

Para la integración del retrovirus en el DNA de la célula del huésped se llevan a cabo una serie de pasos:



1. En el núcleo de la célula, el DNA de cadena doble, producido a partir del RNA genómico del virus, va a formar una estructura anular.
2. Uniendo las LTR (long terminal repeats) o repeticiones terminales largas). Esto es posible debido a que los LTR contienen secuencias nucleotídicas complementarias.
3. Estas secuencias de reconocimiento en los LTR y en el DNA celular permiten que se abra el DNA viral circular.
4. y 5. Una vez abierto en un sitio específico este DNA viral se integra al DNA celular del huésped.
6. Los genes virales luego pueden transcribirse a partir del provirus integrado.

Figura 14 Integración del retrovirus al DNA celular [Passarge, 2004].

Los provirus permanecen en el genoma de la célula del hospedero sin alterar sus funciones celulares, a excepción del virus del SIDA el cual destruye una población específica de linfocitos T.

Los genomas de los vertebrados (incluido el hombre) contienen numerosas secuencias de DNA que son provirus endógenos. En los ratones, representaría hasta un 0.5% del DNA total. Estos genomas de dichos organismos contienen secuencias similares a los de LTR que son muy parecidas a las de los retrovirus endógenos. Estas secuencias pueden cambiar su localización en el genoma (transposones). Los LTR son importantes no sólo para la integración del virus al DNA celular, sino también porque contiene todas las señales reguladoras necesarias para la transcripción eficiente de un gen viral. Son señales de transcripción nombradas secuencias CCAAT y TATA de los promotores, que se localizan alrededor de 80 y 25 pares de bases respectivamente por arriba del extremo 5' de la secuencia a transcribir. Más lejos, en la dirección 5' (río arriba), hay secuencias nucleotídicas que pueden incrementar la expresión de los genes virales (intensificador o enhancer).

Los transcriptos de RNA sintetizados a partir del provirus por la RNA polimerasa II celular sirven tanto para la traducción a proteínas codificadas por el virus (gag, pol), como para constituir el genoma de viriones nuevos. Algunos de los RNA se empalman para formar mRNA nuevos que codifican para proteínas de la cubierta (env) [Passarge, 2004].

VIII. VIRUS DE TUMOR MAMARIO DE RATÓN

En 1936 Bittner descubrió que el virus de tumor mamario de ratón es un retrovirus de tipo B, por lo general causa adenocarcinomas en el epitelio mamario de ratones después de un largo periodo de latencia, por lo que este virus es el causante del cáncer de mama y de leucemias en algunas cepas de ratones. Dicho virus de tumor mamario de ratón (MMTV) se considera actualmente un modelo de interés para investigar procesos evolutivos entre los retrovirus y sus huéspedes [Jonkers, 1996].

8.1 Transmisión

El MMTV es un retrovirus que puede tener dos transmisiones: vía endógena y exógena. Por vía endógena los ratones heredan la secuencia viral a través de la vía germinal e infecta a todas las células del cuerpo. Dicho retrovirus reacciona al estrógeno durante la lactación con la influencia de las hormonas esteroides y con ello aumenta su expresión en las glándulas mamarias, lo que da como resultado que se secreten las partículas virales por medio de la leche y con ello se transmita a la descendencia en forma exógena [Nepomnaschy, 1997].

8.2 Replicación

Cuando el virus ingresa de forma exógena, ingresa al aparato digestivo de los lactantes e infecta a las células β que están en las placas de Peyer. La región 3' del genoma viral (LTR) codifica a un súper antígeno (Sags) que estimula la respuesta de la células T, lo que va a generar una proliferación de dichas células y con ello la susceptibilidad para ser infectadas por MMTV. Los linfocitos transfieren a los virus a las glándulas mamarias en la cual bajo la influencia de las hormonas esteroideas, se produce un incremento de la carga viral (ver figura 15). Al cabo de tres o cuatro semanas de nacimiento de las crías de ratón, la infección del virus se incrementa y es más fácil que pueda infectar a las células mamarias [Choi, 1991].

El mecanismo de acción de MMTV es por una mutagénesis insercional, dicha inserción del DNA proviral al DNA de la célula del huésped, y con ello una activación de proto-oncogenes o inactivación de genes supresores de tumor [Jonkers, 1996].

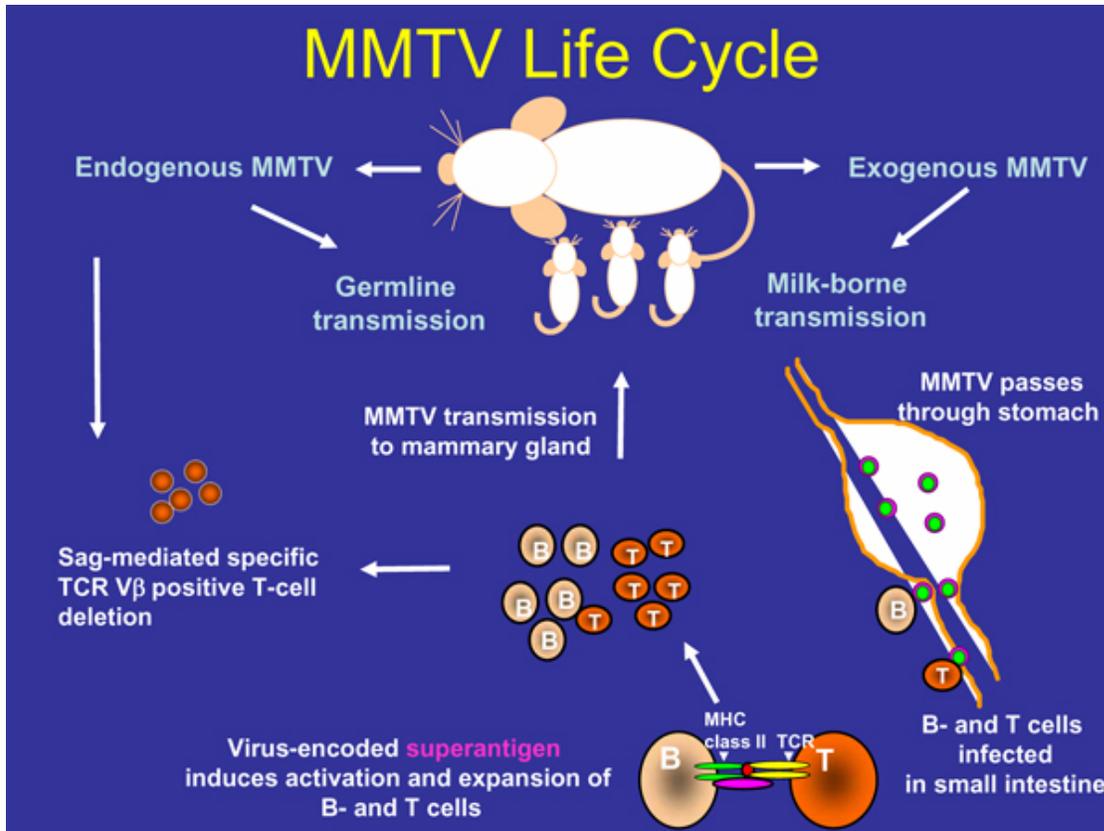


Figura 15 Ciclo del virus de tumor mamario de ratón [Dudley, 2004]

8.3 MMTV en relación con cáncer de mama

Las investigaciones en los últimos años indican que hay una serie de probabilidades de que el MMTV desempeña un papel en la manifestación de cáncer de mama en humanos. Los estudios que han realizado diversos investigadores han demostrado que hay presencia de partículas semejantes a MMTV en biopsias de cáncer mamario, líneas celulares y leche materna; hallazgos serológicos en mujeres con cáncer de mama y secuencias de DNA o RNA semejantes a MMTV [Zapata, 2006].

Dentro de los investigadores y precursores en defender la hipótesis de que el MMTV o un virus semejante a éste está implicado en el origen del cáncer de mama, Beatriz G. Pogo,

quien mediante una serie de trabajos, realizando secuencias retrovirales de MMTV en pacientes con cáncer de mama en diferentes poblaciones del mundo, encontraron una relación entre el grado de malignidad del cáncer de mama y el porcentaje de secuencias relacionadas con MMTV [Mant, 2004].

Otros investigadores han detectado secuencias del gen *env* semejantes a MMTV en 30% de tejidos cancerosos y sólo una muestra de 106 pacientes analizados con tejido sano resultó positivo. Esto sugiere que las secuencias retrovirales semejantes a MMTV no existen en el genoma humano sano, y que estas son adquiridas, por lo que el cáncer no se transmite genéticamente sino tiene un origen exógeno [Etkind, 2000; Melana, 2001; Liu, 2001; Wang, 2001; Ford, 2003].

Por lo que se tiene la idea de que MMTV puede ser transmitido de forma zoonótica a los seres humanos, mediante el ratón doméstico *Mus domesticus*, pues se ha observado una relación entre la incidencia del cáncer de mama en humanos y la incidencia elevada del ratón [Stewart, 2000].

Dentro de otros trabajos de Wang pudo detectar que el virus no transporta algún oncogén, ya que prefiere actuar como un mutágeno insercional, con diferentes inserciones provirales designados en el loci: int-1 o wnt-1, int-2, int-3, int-4 y int-5, los cuales codifican para factores de crecimiento y otras proteínas relacionadas. Estos genes no son expresados en tejidos mamarios normales, pero se activan después de la integración de un provirus MMTV en el DNA de un cromosoma adyacente [Wang, 1995].

Estudios más recientes han reconocido 33 sitios comunes de inserción, de los cuales 17 genes que no se tenían conocimiento en cuanto a una relación con el cáncer mamario y 13 genes con relación en cáncer general. Algunos de estos sitios comunes de inserción están presentes en los sitios del genoma de MMTV, los genes designados como Wnt-1 y Fgf, los cuales son miembros de familias conocidas por su colaboración y actividad en la formación de tumores. Rspo2 es identificado como nuevo blanco de MMTV, Rspo2 y Rspo3 asociados con los sitios comunes de inserción, estos genes pertenecen a una familia de 4

miembros recientemente descubierta de R-spondins (RSPOs), y se valida a Rspo3 como un oncogén, aumentando la formación de tumores en las células del epitelio mamario. Además de presentar el dominio de TSP-1 que contiene a los genes Rspo y Adamts implicados en la metástasis. También de asociarse con los parámetros clínico-patológicos a 10 genes (ASTN2, EGR3, LAMB, PROS1, PCDH7, TBX5, RASSF2, SORCS1, SLC9a2 Y SLC9a5) nuevos asociados con el cáncer de mama. Estos sitios de inserción de MMTV destapan a nuevos candidatos de genes en el cáncer de mama [Theodorou, 2007].

IX. Discusión

El área oncológica se ha beneficiado en las últimas dos décadas con el uso de las técnicas de biología molecular, el uso de la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) ha contribuido a poder amplificar secuencias virales en los tumores. En tumores mamarios humanos se han encontrado secuencias retrovirales del MMTV en diferentes poblaciones del mundo [Mant, 2004].

Conjuntamente a esta serie de estudios se diseñaron secuencias del gen *env* semejantes al MMTV, detectando en un 30% de tejidos cancerosos y sólo una muestra de 106 pacientes en tejidos sanos, obtuvieron un resultado positivo, lo que sugiere que las secuencias retrovirales semejantes al MMTV no existen en el genoma humano sano, y que estas son adquiridas, por lo que el cáncer no se trasmite genéticamente sino que tiene un origen exógeno. Con esto surgió la idea que el MMTV podía ser transmitido de manera zoonótica sobre los seres humanos, mediante el ratón *Mus domesticus*, ya que se había observado una relación entre la incidencia del cáncer de mama en humanos contra el incremento de la población del ratón [Wang, 1995; Stewart, 2000; Ford, 2003].

La mayor parte de los estudios se enfoca en la amplificación de una secuencia de la región del gen *env* del MMTV de 660 pb y una secuencia interna (250 pb) de los 660 pb. Dichas secuencias no amplifican los virus endógenos conocidos, pero se han utilizado para detectar el DNA proviral y su expresión. Con ello se ha determinado que el virus tiene la capacidad de integrarse y expresarse en el tejido mamario humano [Etkind, 2000].

Se detectó además que el virus no transporta algún oncogén, ya que actúa como un mutágeno insercional, con diferentes inserciones provirales designados en diferentes loci: int-1 o wnt-1, int-2, int-3, int.4 y int-5, los cuales codifican para factores de crecimiento y otras proteínas relacionadas. Estos genes no son expresados en tejidos normales, pero se activan después de la integración de un provirus del MMTV. Se tiene el conocimiento de que el mecanismo de transformación viral del MMTV es por mutagénesis insercional y la inserción del DNA proviral en el DNA del hospedero activa los proto-oncogenes o inactiva

los genes supresores de tumor. Al mismo tiempo que se han encontrado secuencias con semejanza muy elevadas (90%) al MMTV, han sido amplificadas por PCR de tejido tumoral mamario humano. Tejidos tumorales y no los normales contienen secuencias que son muy similares al gen *env* del MMTV sugiriendo así la existencia de un virus de tumor mamario humano (HMTV) [Wang, 2001].

Por lo que se han acumulado importantes pruebas que indican las posibilidades de que este retrovirus (MMTV) o uno de sus homólogos (HMTV) desempeñen un papel importante en la manifestación del cáncer de mama en humanos. Actualmente se han reconocido 33 sitios comunes de inserción, de los cuales 17 genes no se les tenía un conocimiento en cuanto a una relación con el cáncer mamario y 13 genes en relación con cáncer en general. Algunos de estos sitios comunes de inserción están presentes en los sitios del genoma del MMTV. Estos sitios de inserción del MMTV destapan a nuevos genes candidatos en el cáncer de mama en humanos [Theodorou, 2007].

Es por ello que el estudio del MMTV en investigaciones posteriores abriría el panorama científico a encontrar el posible origen del cáncer de mama en humanos, mediante el uso de este agente o un homólogo (HMTV).

X. Conclusión

En cualquier tipo de desarrollo neoplásico hay una serie de mecanismos que favorecen el crecimiento, proliferación y diseminación de células tumorales. La comprensión de estos mecanismos multifactoriales va a proporcionar a las áreas médicas principalmente el área oncológica una base para optimizar el diagnóstico a tiempo mediante el uso de marcadores tempranos.

En ciertos cánceres hay genes que se encuentran sobre expresados o sub expresados y hay genes que únicamente se expresan en cánceres específicos, es decir, hay genes característicos para algunos cánceres. El uso tumores mamarios murinos generados por MMTV como modelo para buscar asociaciones en cuanto a genes comunes, proporcionarían un diagnóstico temprano y eficaz como un posible marcador del cáncer de mama en humanos.

XI. Perspectivas de continuación del trabajo

Se está desarrollando un proyecto encaminado a buscar secuencias de MMTV y HMTV en tejido neoplásico mamario de mujeres mexicanas, mediante el uso de iniciadores, analizando además los diferentes estadios, para hacer un comparativo entre estos con técnicas como lo son PCR, PCR-RT, PCR tiempo real, Southern blot e Hibridación in situ.

Además con el estudio actual sobre el genoma humano se pretende trabajar con los sitios comunes de inserción y realizar posibles estudios con los nuevos genes reportados.

XII. Referencias

Aguirre A. (2000). Guía práctica del ciclo celular y mitosis. 8ª edición. Norma, Cali. Páginas 651-76.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, et al. (1996). Biología molecular de la célula. 3ª edición. Omega Barcelona. Páginas 596-614.

Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P. (2002). Cancer. Molecular biology of the cells. 4ª edición. Garland Science. Pág. 1327

Bangham C. (2000). HTLV-I infections. J Clin Pathol. Volumen 53 Páginas 581-586.

Bassani S. (2004). Características generales de los retrovirus humanos. http://www.asociacionamic.com/areas-tematicas/documentos/TEMA_ABRIL_180401_01.pdf

Berría M. (1991). Infecciones lentas en: Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. Buenos Aires: El Ateneo. Páginas 333-340.

Campos R. (1991). Replicación y genética viral en: Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. Buenos Aires: El Ateneo. Páginas 25-32.

Choi Y, Kappler J, Marrack P. (1991). A superantigen encoded in the open reading frame of the 3' long terminal repeat of mouse mammary tumor virus. Nature 350. Páginas 203-207.

Collier L, Oxford J. (1993) Unconventional agents: viroids, virinos and prions y Viral diseases of the Central Nervous System. En: Collier L, Oxford J. Human Virology. Oxford: Oxford University Press. Páginas 297-304 y 307- 318.

Collier L, Oxford J. (2000). Viruses and cancer in humans. En: Collier L, Oxford J. Human Virology. Oxford: Oxford University Press. Páginas 49-56.

Cortinas C (2003) Cáncer: Herencia y ambiente. 3ª edición. Editorial la ciencia/96 para todos. Páginas 17 – 90.

De Villiers E, Sandstrom R, Zur-Hausen H, Buck C. (2005). Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. Breast Cancer Res. Volumen 7 numero 1. Páginas R1-11.

Dudley P. <http://www.biosci.utexas.edu/mgm/people/faculty/profiles/dudley.htm>

Dulic V, Lees E, Reed S. (1992). Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein kinase. Science. Volumen 257. Páginas 1958-1961.

Etkind P, Du J, Khan A, Pillitteri J, Wiernik P. (2000). Mouse mammary tumor virus like ENV gene sequences in human breast tumors and in a lymphoma of breast cancer patient. *Clin Cancer Res.* Volumen 6. Páginas 1273-1278.

Fields B. (1994). *Biología de los virus, microbiología.* Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Páginas 415- 436.

Ford C, Tran D, Deng Y, Ta T, et al. (2003). Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast tumors of Australian and Vietnamese women. *Clin Cancer Res.* Volumen 9. Páginas 1118-1120.

Garbán H. (2001). *Bases moleculares del cáncer: oncología molecular.* <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeCinco/Articulos/MedicinaMolecular/introduc.htm>

Haussen- Zur H. (1991) Viruses and human cancer. *Science.* Volumen 254. Páginas 1167-1173.

Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI. <http://www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2007/cancer07.pdf>

Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. (2000). Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer.* Volumen 88. Páginas 500-517.

Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. (1992). *Propiedades generales de los virus.* Microbiología Médica, 14ª edición. El Manual Moderno. México. Páginas 397- 420.

Jensen M, Wriqth D and Robinson R. (1996). *Microbiology for the Health Sciences.* Prentice Hall. Upper Saddle River, NJ.

Jonkers J, Berns A. (1996). Retroviral insertional mutagenesis as strategy to identify cancer genes. *Biochim Biophys Acta.* Volumen 1287. Páginas 29-57.

Klug W, Cummings M. (1999). *Conceptos de genética.* 5ª edición. Editorial Prentice Hall. Madrid España. Páginas 625 – 643.

Liu B, Wang Y, Melana S, Pelisson I, et al. (2001). Identification of a proviral structure in human breast cancer. *Cancer Res* Volumen 61. Páginas 1754-1759.

Lomanto L, Bretón C, Gómez A, Mesa V, Ortiz O. (2003). *El ciclo celular.* MEDUNAB. Colombia. Volumen 6 Numero 16. Páginas 21 – 29.

Luján J, García F, Figueroa G, Hernández M, Ayala A. (2006). Menarquia temprana como factor de riesgo de cáncer de mama. *Ginecología y obstetricia de México.* Noviembre. Volumen 74 Numero 11. Páginas 568 – 572.

Mant C, Hodgson S, Hobday R, D'Arrigo C, Cason J. (2004). A viral etiology for breast cancer: time to re-examin the postulate. *Intervirology.* Volumen 47. Páginas 2-13

Melana S, Holland J, Pogo B. (2001). Search for mouse mammary tumor virus-like env sequences in cancer and normal breast from the same individuals. Clin Cancer Res. Volumen 7. Páginas 283-284.

Michelin S. (1999). Oncogenes, radiación y cáncer. Autoridad Regulatoria Nuclear Argentina. Páginas 245-267.

Molecular Genetics of Cancer Division (MGCD) (2006) Walter & Eliza Hall Institute. <http://www.wehi.edu.au/research/overview/mgc.html>

Mundo salud. (2001). <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama2.html>

Murphy F, Fauquet C, Bishop D, et al. (1995) Virus Taxonomy: Six report of the International Committee on the Taxonomy of viruses. Nueva York: Springer Verlag.

NBCO National Breast Cancer Organization. (2004). <http://www.y-me.org/espanol/informacion/default.php>

Nepomnaschy I, Buggiano V, Goldman A, Piazzon I. (1997). Mecanismos coevolutivos entre los retrovirus y sus huéspedes. El modelo del tumor mamario murino. Medicina. Volumen 57. Páginas 235-244.

National Center for Biotechnology (NCBI) (2006) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Ortega C, Díaz M, Avalos A, Vergara M, Rosales A. (2001). La apoptosis y su importancia biomédica. Gaceta médica mexicana. Volumen 137. Páginas 563–578.

Passarge E. (2004). Genética: texto y atlas. 2ª edición. Panamericana. Buenos Aires. Páginas 92-103.

Peralta O, Bahena M, Díaz C, Madrid V. (1997). Regulación del ciclo celular y desarrollo del cáncer: perspectivas terapéuticas. Salud publica Mex. Septiembre – octubre. Volumen 39 Numero 5. Páginas 451 – 462.

Peralta O, Madrid M. (1991). Mecanismos de la regulación de la expresión génica de proto-oncogenes nucleares: implicaciones en la proliferación celular y en la activación de los linfocitos T. Rev Mex Reumatol. Volumen 6. Páginas 156-164.

Pierce B. (2005). Genética un enfoque conceptual. 2ª edición. Panamericana. Buenos aires. Páginas 627 – 637.

Raisman J, González A. Hipertextos del área de biología. 2007. <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/estructurayclasificacion.htm>

Revol A, Martínez H, Barrera H. (2004). Control del ciclo celular y sus alteraciones. Medicina Universitaria. Volumen 6. Numero 22. Enero – marzo. Páginas 33 – 38.

Rodríguez S, Capurso M. (2006). Epidemiología del cáncer de mama. Ginecología y obstetricia de México. Noviembre. Volumen 74 Numero 11. Páginas 585 – 593.

Stewart T, Sage R, Stewart A, Cameron D. (2000). Breast cancer incidence highest in the range of one species of house mouse, *Mus domesticus*. Br J Cancer. Volumen 82. Páginas 445-451.

Stuver O, Boschi-Pinto C. (1997). Infection with hepatitis B and c viruses, social class and cancer. Sci Publ. Volumen 138. Páginas 319-324.

Theodorou V, Kimm M, Boer M, Wessels L, Theelen W, et al. (2007). MMTV insertional mutagenesis identifies genes, gene families and pathways involved in mammary cancer. Nature genetics. Volumen 39. Numero 6. Páginas 759-769.

Tyler K. (2004) Patogénesis viral. 2ª edición. Academic Press Encyclopedia of virology. Junio.

Wang Y, Pelisson I, Melana S, Go V, et al. (2001). Detection of MMTV-like LTR and LTR-env gene sequences in human breast cancer. Int J Oncol. Volumen 18. Páginas 1041-1044.

Wang Y, James F, Melana S, Liu X, Pelisson L, et al. (1995). Detection of Mammary tumor virus ENV gene like sequences in Human breast cancer. Cáncer Research. Volumen 55. Páginas 5173-5179.

Warshawsky D, Landolph Jr. J. (2006). Molecular carcinogenesis and the molecular biology of human cancer. Editorial CRC Taylor Francis E.U.

Young L, Rickinson A. (2004). Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer Volumen 4 Páginas 757-768.

Zapata P, Zamora D, Vargas C, Saavedra S, Rodríguez C, Trejo L (2006) Virus del tumor mamario de ratón (MMTV) y su relación con el cáncer de mama humano. Medicina Universitaria. Volumen 8. Número 30. Enero – Marzo