

## El cáncer: una enfermedad genética

ISMAEL BUÑO<sup>1,2\*</sup>, RAQUEL FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ<sup>1,2</sup>,  
CAROLINA MARTÍNEZ-LAPERCHE<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética Hematológica. Servicio de Hematología. Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup> Área de Oncología Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Madrid.

\* Autor para la correspondencia: ismaelbuno@iisgm.es

El cáncer representa uno de los mayores desafíos sanitarios desde un punto de vista clínico, social y económico, afectando de forma significativa tanto a los seres humanos como a los animales de compañía, silvestres, o de producción (Schiffman & Breen, 2015). En animales de compañía es una de las principales causas de muerte, especialmente en perros y gatos de edad avanzada.

Durante décadas, el cáncer se ha abordado principalmente desde una perspectiva sintomatológica —clínica— y morfológica —observando las células bajo el microscopio y clasificando tumores por su aspecto y localización—. Sin embargo, la revolución genética de las últimas décadas y la genómica de los últimos años, sobre todo tras el advenimiento de las técnicas de secuenciación de nueva generación, ha transformado radicalmente nuestra comprensión de la enfermedad. Hoy es bien conocido que el cáncer es una enfermedad genética provocada por alteraciones en genes que controlan procesos celulares relevantes tales como la división, la diferenciación y la muerte celular (Vogelstein et al., 2013). Esta perspectiva molecular del cáncer no es meramente académica, pues tiene implicaciones directas en la práctica clínica. La medicina genómica permite

diagnosticar con mayor precisión, establecer el pronóstico de forma más fiable e indicar el tratamiento más adecuado a cada caso, incluyendo, cada vez más, tratamientos dirigidos específicamente a las alteraciones moleculares de cada tumor (Garraway & Lander, 2013). Estamos asistiendo a una transición, desde una medicina tradicional, en la que un mismo tratamiento se aplicaba a todos los pacientes con un diagnóstico similar, hacia una medicina personalizada o de precisión, en la que el tratamiento se adapta a las características moleculares únicas de cada paciente y su tumor.

### El ADN: El libro de instrucciones de la vida

Antes de adentrarnos en la implicación de las alteraciones genéticas en el desarrollo de cáncer, es conveniente repasar algunos fundamentos básicos de genética, empezando por la molécula que almacena la información genética: el ácido desoxirribonucleico o ADN. El ADN está compuesto por unidades estructurales básicas llamadas nucleótidos. Cada nucleótido consta de tres componentes principales: un grupo

#### Estructura Química de un Nucleótido

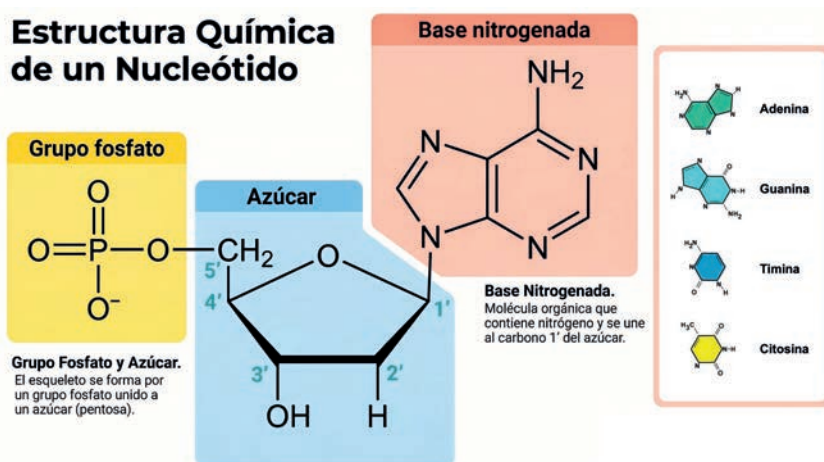


Figura 1. Estructura química del nucleótido de ADN el cual consta de tres componentes principales: un grupo fosfato, un azúcar (desoxirribosa, pues carece del oxígeno en el radical del carbono 2 del azúcar) y una base nitrogenada. Existen cuatro bases nitrogenadas diferentes en el ADN: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C).

fosfato, un azúcar (desoxirribosa) y una base nitrogenada. Existen cuatro bases nitrogenadas diferentes en el ADN: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C) (Figura 1). Estas cuatro “letras” constituyen el alfabeto genético, y su secuencia específica a lo largo de la molécula de ADN codifica toda la información necesaria para construir y mantener un organismo vivo.

Los nucleótidos se unen entre sí formando largas cadenas, estableciendo enlaces entre el grupo fosfato de un nucleótido y el azúcar del siguiente. Esta conexión crea una suerte de columna vertebral de azúcar-fosfato con las bases nitrogenadas proyectándose hacia un lado. Una de las características fundamentales del ADN es la complementariedad de las bases nitrogenadas. La adenina siempre se empareja con la timina mediante dos puentes de hidrógeno, mientras que la guanina siempre se empareja con la citosina mediante tres puentes de hidrógeno. Esta regla de emparejamiento —A con T, G con C— es absolutamente fundamental y tiene consecuencias cruciales para la replicación del ADN y la transmisión de la información genética. Gracias a esta complementariedad de bases, el ADN existe normalmente en forma de doble cadena unidas por los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias. Adicionalmente, las dos hebras de nucleótidos se enrollan en hélice formando la famosa doble hélice de ADN descrita por Watson y Crick en colaboración con Rosalin Franklin y Maurice Wilkins (Watson & Crick, 1953).

## La asombrosa longitud del ADN

Una de las realidades más fascinantes del ADN que, además, tiene implicaciones biológicas en el contexto que estamos tratando en este artículo, es su extraordinaria

**“La caracterización genética de los pacientes contribuye a la definición del pronóstico, pues el perfil genético de un tumor frecuentemente predice su comportamiento clínico mejor que las características histológicas convencionales.”**

longitud. El ADN contenido en una sola célula humana mide aproximadamente dos metros (Tabla 1). Si sumáramos la longitud del ADN de todas las células nucleadas de un organismo humano (unos 37 billones de células), comprobamos que el ADN de una persona es capaz de recorrer la distancia entre la Tierra y el Sol más de 500 veces (Figura 3) o de completar la distancia entre el Sol y Neptuno unas 17 veces.

Otro aspecto del máximo interés consiste en que esos dos metros de ADN por célula deben contenerse dentro del núcleo celular, que tiene un diámetro medio de apenas cinco micrómetros. De nuevo, para poner las medidas en una perspectiva fácilmente valorable, diremos que sería como comprimir 26 kilómetros de hilo dentro de una pelota de tenis. Este empaquetamiento extraordinario se logra mediante un proceso de asociación del ADN con proteínas y de compactación para constituir la cromatina. El ADN se enrolla primero alrededor de proteínas llamadas histonas, formando es-

tructuras similares a cuentas en un collar denominadas nucleosomas. Estos nucleosomas se enrollan a su vez formando fibras de cromatina de orden superior, que finalmente se condensan formando los cromosomas, visibles durante la división celular.

## El dogma central de la biología molecular

El ADN cumple dos funciones fundamentales que podríamos llamar sus “deberes” biológicos: expresarse y perpetuarse.

La expresión del ADN sigue lo que se conoce como el dogma central de la biología molecular: la información se transfiere del ADN al ARN (mediante un proceso llamado transcripción) y del ARN a las proteínas (mediante un proceso llamado traducción) (Crick, 1970). Mientras la información está escrita en el ADN, las proteínas son las principales moléculas efectoras que realizan la mayoría de las funciones celulares. El código genético es el sistema de correspondencia entre la secuencia de nucleótidos del ADN

Tabla 1. Cálculo de la cantidad de ADN de una persona a partir del número de nucleótidos (bases) del genoma humano, la distancia física entre dos nucleótidos y el número de células nucleadas de un organismo medio.

|                                                                         |                      |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Distancia base-base = $3.4 \text{ \AA} = 3.4 \times 10^{-10} \text{ m}$ | (0,00000000034)      |
| Nucleótidos (haploide) por célula = $3 \times 10^9$                     | (3.000.000.000)      |
| Nucleótidos (totales) por célula = $6 \times 10^9$                      | (6.000.000.000)      |
| Longitud ADN por célula = 2.04 m                                        |                      |
| Células nucleadas en un cuerpo humano = $37 \times 10^{12}$             | (37.000.000.000.000) |
| Longitud ADN de un cuerpo humano = $75,48 \times 10^{12} \text{ m}$     | (75.480.000.000.000) |



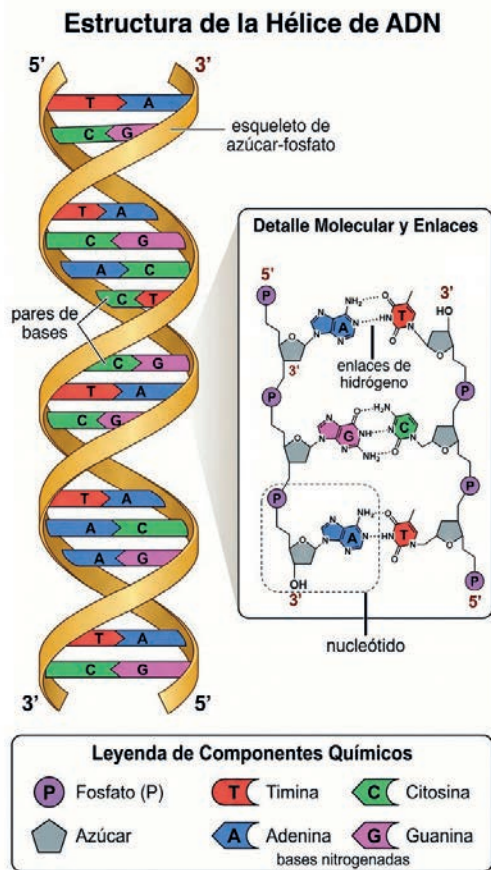


Figura 2. Estructura del ADN en forma de doble hélice similar a una escalera de caracol en la que el esqueleto de azúcar-fosfato constituiría el pasamano y los pares de bases nitrogenadas unidos por puentes de hidrógeno formarían los escalones.

y la secuencia de aminoácidos en las proteínas. Un triplete de nucleótidos, llamado codón, codifica para un aminoácido particular. Considerando que hay cuatro bases nitrogenadas posibles en cada posición, existen 64 combinaciones diferentes de tripletes, que codifican los 20 aminoácidos más señales de inicio y parada de la traducción.

La segunda función principal del ADN es perpetuarse, lo que se logra mediante la replicación. Antes de cada división celular, la doble hélice se abre y cada cadena sencilla sirve como molde (gracias a la complementariedad de bases) para sintetizar una nueva cadena

complementaria. Este proceso produce dos moléculas de ADN idénticas a la original.

## El cambio genético: un proceso con cara y cruz

### La variabilidad genética como motor de la evolución

Para que pueda tener lugar la evolución de las especies es preciso que el ADN tenga capacidad de cambiar. La vida en la Tierra existe desde hace aproximadamente 3.800 millones de años. Durante este tiempo inmenso, el ADN ha cambiado constantemente. Las variantes genéticas —alteraciones en la secuencia del ADN— son la materia prima de la evolución, el mecanismo que ha generado toda la diversidad biológica que observamos.

Una vez más, para visualizar la escala temporal de la evolución, hagamos una comparación con magnitudes cotidianamente conocidas. La distancia entre Madrid y San Petersburgo es de unos 3.800 kilómetros. Si este recorrido representara la historia de la vida, si la vida hubiera surgido en Madrid y hoy hubiera llegado a San Petersburgo, los primeros homínidos habrían aparecido sobre la faz de la Tierra cuando faltaban apenas 7 kilómetros para llegar al destino. Los primeros representantes del género *Homo* habrían surgido a 1,8 kilómetros. Y nosotros, *Homo sapiens*, habríamos aparecido a solo 200 metros de San Petersburgo.

### El destino evolutivo de las variantes

Desde una perspectiva evolutiva, las variantes pueden tener tres destinos principales. Las **variantes beneficiosas** confie-

ren alguna ventaja adaptativa al organismo que las contiene. Son relativamente raras, pero cuando ocurren, la selección natural tiende a favorecer su propagación en la población. Son el motor del progreso evolutivo. Las **variantes neutras** no tienen efectos perceptibles sobre la supervivencia o reproducción, especialmente las que ocurren en regiones no codificantes del genoma (regiones que no contienen información que se acabe traduciendo directamente en aminoácidos de una proteína, como regiones reguladoras, etc.). Estas variantes neutras constituyen la base de los polimorfismos genéticos, las variaciones normales entre individuos que no tienen consecuencias patológicas.

Las **variantes deletéreas** generan algún perjuicio para el organismo. La selección natural tiende a eliminarlas de la población.

Paradójicamente, en el contexto del cáncer, las variantes relevantes son aquellas que confieren una “ventaja” —la capacidad de proliferar más rápidamente, evadir la muerte celular programada, escapar del control inmune, o invadir tejidos circundantes— a las células que las albergan, aunque supongan un perjuicio para el organismo que contiene esas células.

### Tipos de variantes genéticas

Las variantes genéticas pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios. Por ejemplo, según su escala, podemos distinguir desde variantes puntuales (cambios de un solo nucleótido por otro), inserciones o deleciones (adición o pérdida de uno o más nucleótidos), reordenamientos cromosómicos (alteraciones grandes que afectan segmentos cromosómicos completos, incluyendo translocaciones, inversiones, duplicaciones o pérdidas de

regiones cromosómicas enteras) y hasta aneuploidías (pérdida o ganancia de cromosomas completos). Por supuesto, sus efectos serán distintos sobre la función génica, criterio que también permite una clasificación de las variantes en silenciosas (si no alteran la proteína codificada, debido a que un aminoácido puede estar codificado por más de un codón), de sentido erróneo (cambian un aminoácido por otro en la proteína), sin sentido (introducen una señal de parada prematura, truncando la proteína e impidiendo su producción normal), de cambio de marco de lectura (alteran completamente la secuencia de aminoácidos a partir del punto de la variante). Es interesante destacar, continuando con este último ejemplo, como la inserción o deleción de un único nucleótido, variante que podríamos considerar pequeña teniendo en cuenta su escala, sin embargo, tiene un importante efecto biológico, pues cambia el marco de lectura. Al ganarse o perderse una de las letras (nucleótido) de la frase (gen), las palabras de tres letras (codones) serán todas distintas, con lo que la proteína resultante será completamente aberrante y carente de su función original.

## Origen de las variantes genéticas

La presencia de una variante genética en un individuo con cáncer puede tener tres orígenes principales. En primer lugar, se pueden producir **errores aleatorios en el ADN durante la replicación celular**, pues cada vez que una célula se divide, debe copiar sus aproximadamente 3.000 millones de pares de bases. A pesar de los sofisticados sistemas de control del proceso, de los que hablaremos más adelante, inevitablemente ocurren errores. En segundo lugar, pueden producirse **alteraciones en el ADN debido al efecto de carcinógenos**, tales como los rayos ultravioleta del sol, que pueden alterar físicamente las hebras de ADN, las sustancias químicas en el humo del tabaco se pegan al ADN y confunden a la maquinaria de copia, o ciertos virus que pueden insertar su material genético en el de la célula huésped. Por último, puede haber **variantes heredadas de la madre o el padre**, transmitidas a través de los óvulos o espermatozoides, como el ejemplo clásico de las variantes en los genes BRCA1 y BRCA2, que aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama y ovario.

## Los sistemas de protección celular

Hemos comentado que las variantes genéticas se producen constantemente en nuestros organismos, por ejemplo, en cada división celular. Sin embargo, no desarrollamos cáncer con tanta frecuencia ni desde edades tempranas de la vida. El motivo principal que justifica este hecho es que las células han evolucionado múltiples sistemas de defensa contra las alteraciones genéticas potencialmente peligrosas. El cáncer surge cuando estos sistemas fallan secuencialmente (Hanahan & Weinberg, 2011).

## Reparación del ADN

El primer nivel de protección es la reparación del ADN. Las células poseen una maquinaria (proteica) sofisticada de vigilancia y reparación que constantemente escanea el genoma en busca de errores y los corrige. Cuando estos sistemas funcionan correctamente, la mayoría de las variantes potenciales son corregidas antes de que puedan causar daño. Sin embargo, ocasionalmente ocurre que una variante escapa a este



Figura 3. El ADN de una única persona (sumando el ADN de todas sus células nucleadas) tendría una longitud suficiente para recorrer 503 veces la distancia entre el Sol y la Tierra. Imagen preparada con ayuda de la inteligencia artificial a partir de información original de los autores.

**“Las técnicas genéticas (moleculares) permiten hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento, comprobando la presencia o ausencia de enfermedad residual, con sensibilidad imposible de alcanzar por métodos convencionales.”**

control. Es importante destacar que los genes que codifican las proteínas de reparación del ADN pueden, ellos mismos, sufrir variantes. Cuando esto ocurre, la capacidad de reparación celular se ve comprometida, y las alteraciones comienzan a acumularse a un ritmo acelerado. Esta situación, conocida como inestabilidad genómica, es una característica común de diversos cánceres.

## **Apoptosis: El suicidio celular**

El segundo nivel de protección es la apoptosis, o muerte celular programada. Cuando una célula detecta que ha sufrido daños genéticos irreparables, puede activar un programa de autodestrucción ordenada (Kerr et al., 1972). La célula se fragmenta de manera controlada, y sus restos son fagocitados por células vecinas sin provocar inflamación. La apoptosis es un mecanismo de “suicidio altruista”: la célula individual se sacrifica por el bien del organismo. Es preferible que una célula potencialmente peligrosa muera a que sobreviva y dé origen a un clon canceroso.

El gen *TP53*, que codifica la proteína p53, juega un papel central en la decisión entre reparación y apoptosis (Lane, 1992). Cuando se detecta daño en el ADN, p53 detiene el ciclo celular para permitir la reparación. Si el daño es demasiado extenso para ser reparado, p53 activa la apoptosis. Por esta función crítica, *TP53* se conoce como el “guardián del ge-

noma”, y es el gen más frecuentemente alterado en cánceres humanos.

## **El sistema inmune: La última línea de defensa**

El tercer nivel de protección es el sistema inmune. Incluso si una célula acumula variantes y evade la apoptosis, puede contener modificaciones reconocibles por el sistema inmune como anormal y eliminarla (Dunn et al., 2004).

Las células cancerosas frecuentemente expresan en su superficie proteínas alteradas (llamadas neoantígenos) que pueden ser reconocidas como “no propias” y eliminadas por el sistema inmune en un proceso conocido como inmunovigilancia tumoral.

Sin embargo, los tumores pueden evolucionar mecanismos para evadir el sistema inmune (modificando la expresión de moléculas de superficie, secretando factores inmunosupresores, o reclutando células inmunes reguladoras que inhiben la respuesta antitumoral).

El desarrollo del cáncer, por tanto, requiere que múltiples sistemas de protección fallen simultáneamente. En la mayor parte de los casos es necesario que se acumulen distintas variantes genéticas que alteren más de uno de los procesos fisiológicos involucrados, es decir, que estimulen la proliferación celular, que inactiven los mecanismos de control del ciclo celular, que eviten la apoptosis, que permitan escapar de la inmunovigilancia y, eventualmen-

te, confieran capacidad de invadir tejidos y establecer metástasis. Este requerimiento de varias alteraciones explica por qué el cáncer es típicamente una enfermedad de la edad avanzada, pues se necesita tiempo para que una célula acumule todas las variantes necesarias.

## **La heterogeneidad tumoral**

Dentro de un mismo tumor pueden coexistir múltiples subpoblaciones de células con perfiles genéticos diferentes. Esta heterogeneidad intratumoral surge porque, a medida que las células tumorales proliferan, incrementan su inestabilidad genómica y continúan acumulando nuevas variantes (Marusyk et al., 2012). Algunas de estas variantes pueden conferir ventajas adicionales, dando origen a subclones con propiedades ligeramente diferentes.

La heterogeneidad tiene implicaciones clínicas importantes. Un tratamiento puede eliminar uno de los clones, incluso el dominante, pero permitir la expansión de subclones minoritarios resistentes y que estos sean los responsables de una eventual recaída de la enfermedad tras el tratamiento.

## **Tecnologías de diagnóstico genético en oncología**

La identificación, caracterización y seguimiento de las alteraciones genéticas de las células tumorales que, como hemos comentado, pueden ser de muy distinta naturaleza, requiere del empleo combinado de múltiples aproximaciones metodológicas con ventajas e inconvenientes complementarios (Figura 4). A lo largo del tiempo, la irrupción de nuevas técnicas genéticas no ha provocado, en

la mayoría de los casos, la sustitución y el abandono de técnicas clásicas. Por este motivo, el abordaje actual de la caracterización genética de los pacientes oncológicos debe hacerse combinando distintas técnicas e integrando los resultados obtenidos. En el momento del diagnóstico, por ejemplo, en el que hay una abundante presencia de células tumorales, no será necesaria una técnica de elevada sensibilidad ("profundidad" de detección), pero serán útiles técnicas que analicen un número elevado de marcadores o incluso el genoma completo ("anchura" del análisis). Por el contrario, en el seguimiento de un paciente que ha respondido al tratamiento y se encuentra en remisión completa, el objetivo será detectar con elevada sensibilidad la presencia (enfermedad residual) de las alteraciones genéticas identificadas en el momento del diagnóstico.

Cada vez más laboratorios ofrecen servicios de diagnóstico genético veterinario, incluyendo paneles de secuenciación para detectar variantes clínicamente relevantes en tumores de perros y gatos.

A continuación, presentamos someramente las principales tecnologías genéticas que se utilizan cotidianamente en el manejo de los pacientes oncológicos.

La **citogenética convencional o cariotipo** fue la primera tecnología que permitió visualizar directamente las alteraciones cromosómicas en células tumorales (Nowel & Hungerford 1960). El cariotipo consiste en obtener una imagen de los cromosomas de una célula durante la metafase, ordenarlos por tamaño y forma, y analizar si existen anomalías numéricas o estructurales (Tjio & Levan, 1956). El cariotipo tiene una resolución relativamente baja, pues solo puede detectar alteraciones de gran tamaño, pero tiene

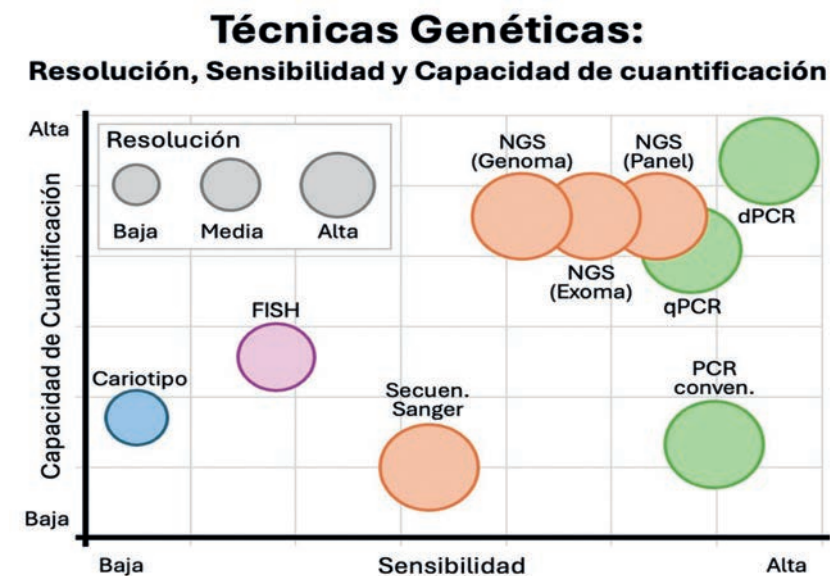


Figura 4. Representación de las características analíticas en términos de resolución (tamaño de las alteraciones para que puedan ser puestas de manifiesto), sensibilidad (profundidad de detección) y capacidad de cuantificación de las distintas técnicas genéticas más utilizadas en el manejo de los pacientes oncológicos.

la ventaja de que permite analizar todo el genoma a la vez y en el momento actual sigue siendo una herramienta fundamental en oncología hematológica.

La **hibridación *in situ* fluorescente (FISH)**, utiliza sondas (fragmentos) de ADN marcadas con fluorocromos que se hibridan (se asocian por complementariedad de bases) con secuencias específicas en los cromosomas. Tiene ventajas sobre el cariotipo, pues no requiere células en división y tiene mayor sensibilidad, pero, por el contrario, no estudia el genoma completo, sino aquellas regiones a las que van dirigidas las sondas que se utilicen.

La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, permite, utilizando *in vitro* el mecanismo de la replicación del ADN previa a la división celular, amplificar exponencialmente una secuencia específica de ADN, generando millones de copias de la secuencia a la que va dirigida la reacción (secuencia diana) a partir de cantidades mínimas de material inicial. Así, su principal ventaja es una elevada

sensibilidad, si bien sólo permite el estudio de la secuencia diana y tiene una modesta capacidad de cuantificación. Por este motivo se desarrolló la **PCR cuantitativa (qPCR)** que añade una estrategia química que produce fluorescencia de forma proporcional a la cantidad de moléculas que se van generando con el transcurso de la reacción y que permite medir la cantidad de ADN o ARN diana presente en una muestra. Más recientemente, se ha desarrollado la **PCR digital (dPCR)** que es una variante de la qPCR en la que la reacción se realiza en decenas de miles de particiones y se contabiliza el número de particiones en las que se identifica la secuencia diana. Esta aproximación mejora la capacidad de cuantificación manteniendo o incluso incrementando ligeramente la sensibilidad de la técnica.

La **secuenciación de ADN** permite la lectura del del orden exacto de nucleótidos en una secuencia. En el momento actual se sigue utilizando la técnica clásica denominada **secuenciación**



**convencional o Sanger**, que permite secuenciar fragmentos concretos del genoma y tiene una modesta capacidad de cuantificación. Recientemente, la secuenciación ha experimentado una revolución tecnológica sin precedentes con el desarrollo de las técnicas de **secuenciación de nueva generación (NGS**, de las siglas en inglés) también conocida como secuenciación masiva, que permite secuenciar de forma simultánea desde múltiples genes (panel de genes) hasta el genoma completo.

## Medicina genómica: El presente y el futuro

La generación de conocimiento en este ámbito y la integración de la información genómica en el manejo clínico de los pacientes está suponiendo una verdadera transformación en medicina. Cada vez más entidades clínicas se definen por las alteraciones genéticas que las caracterizan y la identificación de estas alteraciones genéticas concretas contribuye significativamente al **diagnós-**

**tico** incluso en entidades en las que los métodos clásicos no permiten un diagnóstico certero. Por otro lado, la caracterización genética de los pacientes contribuye a la definición del **pronóstico**, pues el perfil genético de un tumor frecuentemente predice su comportamiento clínico mejor que las características histológicas convencionales. El pronóstico de un tumor influye sobre el tratamiento, más o menos agresivo según el caso. Adicionalmente, se han ido desarrollando fármacos dirigidos contra alteraciones moleculares (dianas terapéuticas) específicas. Por tanto, conocer qué variantes genéticas porta un tumor permite seleccionar los tratamientos con mayor probabilidad de éxito. Finalmente, las técnicas genéticas (moleculares) permiten hacer el **seguimiento** de la respuesta al tratamiento, comprobando la presencia o ausencia de enfermedad residual, con sensibilidad imposible de alcanzar por métodos convencionales.

En definitiva, la genética se ha consolidado como un pilar del abordaje del cáncer al revelar las alteraciones moleculares que provocan la enfermedad y permitir

decisiones clínicas mejor informadas. La aplicación de técnicas genéticas, desde citogenética y FISH, la PCR en sus distintas modalidades y la secuenciación (Sanger y masiva, dirigida, de exoma o de genoma completo), mejora el diagnóstico, refina el pronóstico, orienta terapias dirigidas, monitoriza la enfermedad mínima residual y detecta la resistencia a los tratamientos. Este contexto está acelerando la transición hacia la medicina genómica y la medicina de precisión, con el objetivo de optimizar el uso de tratamientos más eficaces y menos tóxicos y, en último término, favorecer la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes. Los principios de la genética del cáncer son universales: aplican tanto a los tumores humanos como a los de nuestros pacientes animales. El avance que en los últimos años ha experimentado la oncología comparada ha permitido trasladar métodos diagnósticos y tratamientos innovadores a la medicina veterinaria, además de aportar información valiosa para la comprensión y abordaje del cáncer en todas sus vertientes.

## Bibliografía

- Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970; 227(5258):561-563.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21(2):137-48.
- Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell*. 2013;153(1):17-37.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-674.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26(4):239-257.
- Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992; 358(6381):15-16.
- Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(5):323-334.
- Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*. 1960; 25:85-109.
- Schiffman JD, Breen M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370(1673):20140231.
- Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 1956;42(1-2):1-6.
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339(6127):1546-1558.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribonucleic acid. *Nature*. 1953; 171(4356):737-738.