

Mecanismos de hepatocarcinogenia: identificación de nuevas dianas terapéuticas

CARMEN BERASAIN Y MATÍAS A. ÁVILA

División de Hepatología y Terapia Génica. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

El hepatocarcinoma (HCC) es el más común de los tumores primarios malignos en el hígado y la quinta causa de cáncer en todo el mundo. Su incidencia en los países industrializados está aumentando progresivamente debido al incremento de la infección por el virus de la hepatitis C y, en un futuro próximo, al de la esteatosis no alcohólica. Los criterios restrictivos de la cirugía de resección parcial y trasplante, así como la resistencia de los HCC a los agentes quimioterapéuticos disponibles, resulta en la no disponibilidad de tratamientos eficaces

en la mayoría de los casos, y hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas¹. Además, hay que considerar el hecho de que la mayoría de los HCC se desarrollan en un hígado crónicamente dañado, y por tanto con una limitada capacidad funcional, lo cual magnifica los posibles efectos adversos sistémicos de los agentes citotóxicos. El conocimiento y la comprensión de la biología del tumor ha permitido el uso de pequeñas moléculas inhibitoras o de anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas moleculares específicas, que han aumentado la eficacia y la selectividad de los tratamientos, y han reducido su toxicidad, lo cual ha cambiado el pronóstico de muchas neoplasias². A continuación, revisaremos los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la hepatocarcinogenia haciendo especial énfasis en las alteraciones que pueden constituir nuevas dianas terapéuticas.

Puntos clave

● El hepatocarcinoma (HCC) es un tipo de tumor muy resistente a los agentes citotóxicos convencionalmente empleados, compuestos con una toxicidad sistémica considerable que está incrementada por la limitada funcionalidad del hígado cirrótico en el que suele asentarse el HCC.

● El conocimiento de los mecanismos básicos implicados en la biología del HCC permitirá desarrollar estrategias terapéuticas más específicas, dotadas de mayor eficacia y menor toxicidad.

● Además de determinadas alteraciones genéticas difícilmente abordables desde el punto de vista farmacológico, los últimos avances sobre las bases moleculares del HCC han permitido identificar mecanismos que causan el fenotipo tumoral; la interferencia con estos mecanismos es la base del tratamiento dirigido.

● La clasificación de los diferentes tipos de HCC según su perfil molecular permitirá la prescripción de las combinaciones óptimas de fármacos (dirigidos y convencionales) para cada paciente concreto en una medicina personalizada.

● El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo del HCC permitirá también diseñar estrategias terapéuticas dirigidas que prevengan su evolución desde estadios preneoplásicos, como la cirrosis.

POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL HEPATOCARCINOMA: DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR AL TRATAMIENTO

La hepatocarcinogenia es un proceso complejo y con muchas fases, que fundamentalmente termina en una marcada capacidad de proliferación y de resistencia a la apoptosis de los hepatocitos. Estos fenómenos se acompañan de alteraciones en las relaciones de las células hepáticas con el microambiente, las cuales contribuyen al desarrollo de la capacidad de invasión, de angiogenia y de metástasis³. La adquisición de estas capacidades supone la alteración genética o epigenética de diferentes vías de señalización, incluso desde etapas preneoplásicas, como la cirrosis. Entre las rutas de señalización más críticas en la hepatocarcinogenia se encuentran la ruta de Wnt/ β -catenina y las rutas asociadas a los receptores con actividad tirosina cinasa (RTK) incluida la ruta ras/raf/MEK/ERK, PI3K/Akt/mTOR, el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y JAK/STAT. A pesar de la gran heterogeneidad de los HCC, hay evidencias preclínicas recientes que indican que la interferencia específica con rutas especialmente críticas en la hepatocarcinogenia posee un gran potencial para el tratamiento del HCC. Shachaf et al⁴ han

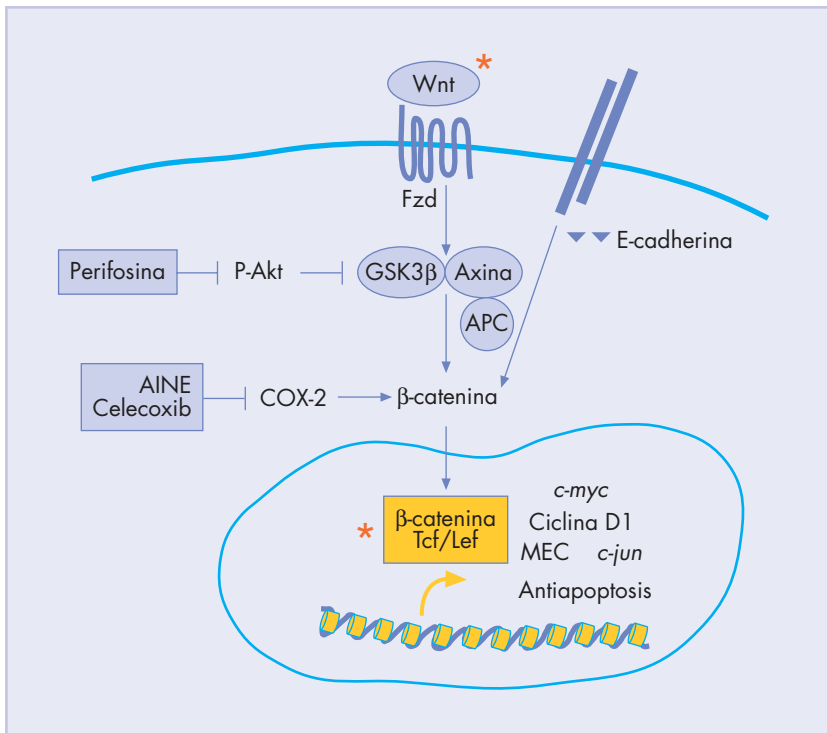


Figura 1. Ruta de Wnt/ β -catenina. Las alteraciones encontradas en el hepatocarcinoma conllevan la translocación de la β -catenina al núcleo y la consiguiente activación de la transcripción de genes regulados por los factores de transcripción Tcf/Lef. Los asteriscos representan posibles dianas terapéuticas, y los rectángulos azules, fármacos inhibidores ya desarrollados y testados a diferentes niveles. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2; MEC: matriz extracelular.

demostrado, con el empleo de ratones transgénicos condicionales que expresan el factor de transcripción *c-myc* de forma inducible en el hígado, que la expresión de *c-myc* induce el desarrollo de HCC, y que la posterior inactivación del transgén mediante tratamiento con doxiciclina resulta en la regresión del tumor y en la diferenciación de las células tumorales a hepatocitos y células biliares.

Ruta de Wnt/ β -catenina

Entre el 50 y el 70% de los HCC presentan acumulación de β -catenina en el citoplasma y el núcleo⁵ que se asocia a mutaciones en el gen, a alteraciones de la ruta de Wnt (fig. 1), como es la sobreexpresión del receptor Fzd-7, la inhibición de la expresión de E-cadherina o la activación de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)⁶⁻⁸. Las interacciones de la β -catenina con los factores de transcripción Tcf/Lef resultan en la activación de la proliferación, la angiogenia y la resistencia a la apoptosis. Las estrategias orientadas a inhibir la estimulación de la β -catenina, como por ejemplo con el uso de inhibidores de la COX-2 tanto no selectivos (antiinflamatorios no esteroideos) como selectivos (celecoxib), o su interacción con Tcf/Lef con pequeñas moléculas son prometedoras en el tratamiento del HCC⁸ (fig. 1).

Ruta de ras/raf/MEK/ERK

La ruta de señalización de ras/raf/MEK/ERK es una de las rutas más críticas en la hepatocarcinoma⁹⁻¹¹, la cual transduce señales de crecimiento y supervivencia desde los RTK del fac-

tor de crecimiento epidérmico (EGFR), del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), del factor de crecimiento similar a insulina (IGFR), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), del factor de crecimiento de hepatocitos (MET) o del factor de crecimiento de células madre (c-kit) (fig. 2). Tras la activación del receptor, la activación de ras conlleva la activación de las serina/treonina cinasas raf que a su vez activan las cinasas MEK 1/2, las cuales activarán las cinasas ERK 1/2, que fosforilarán una gran variedad de sustratos. Estas dianas de la ruta ras/raf/MEK/ERK mediarán a su vez efectos que van desde la inmortalización hasta la resistencia a la apoptosis y a fármacos antineoplásicos, pasando por la angiogenia, la metástasis y el remodelamiento de la matriz extracelular (MEC)^{12,13}.

El receptor EGFR se expresa a alto nivel en los hepatocitos y desempeña un papel fundamental en la regeneración hepática y en la respuesta al daño¹⁴. Muchos de sus ligandos, como el factor de crecimiento transformación alfa (TGF- α), el factor de crecimiento epidérmico que une heparina (HB-EGF), o la anfirregulina (AR), cuya expresión se encuentra inducida en etapas preneoplásicas como la cirrosis, pueden ser fundamentales en la hepatocarcinoma¹⁵⁻²⁰. Se han utilizado diferentes estrategias para inhibir el EGFR, basadas en la utilización de anticuerpos neutralizantes

(cetuximab, panitumumab, ABX-EGF) o pequeñas moléculas inhibitorias que compiten con el ATP en la unión al receptor de forma reversible (erlotinib y gefitinib) o irreversible (lapatinib o EKB569)^{21,22}. Sin embargo, la experiencia en otras neoplasias demuestra la existencia de resistencia a estos tratamientos inhibitorios²³ que pueden asociarse, por ejemplo, con la activación de otros receptores, como el IGFR, cuya expresión y la de su ligando IGF-II se encuentran significativamente inducidas en el HCC²⁴. De hecho, la inhibición combinada del EGFR con gefitinib y del IGFR con el inhibidor AG1024 se presenta como una nueva alternativa de tratamiento más eficaz²⁵. La resistencia al tratamiento de inhibición del EGFR en el cáncer de pulmón no microcítico se ha asociado a la sobreexpresión de la AR y del TGF- α ^{26,27}. Estos datos, unidos al hecho de que la expresión de la AR está inducida desde las etapas más tempranas de la hepatocarcinoma y que, además, desempeña un papel importante en la resistencia de las células de HCC a la apoptosis^{17,19}, indican que la AR puede representar una nueva diana de tratamiento. En este mismo sentido, la inhibición de las metaloproteasas unidas a membrana de la familia ADAM, en concreto de TACE/ADAM17 que participa en la liberación de la AR, el TGF- α y el HB-EGF desde sus formas precursoras, y cuya expresión se encuentra inducida en la cirrosis y el HCC^{19,28}, representa también una atractiva estrategia de tratamiento (fig. 2).

La activación constitutiva de la ruta de señalización ras/raf/MEK/ERK de forma independiente de la presencia de ligandos del receptor es otro de los mecanismos que pueden ex-

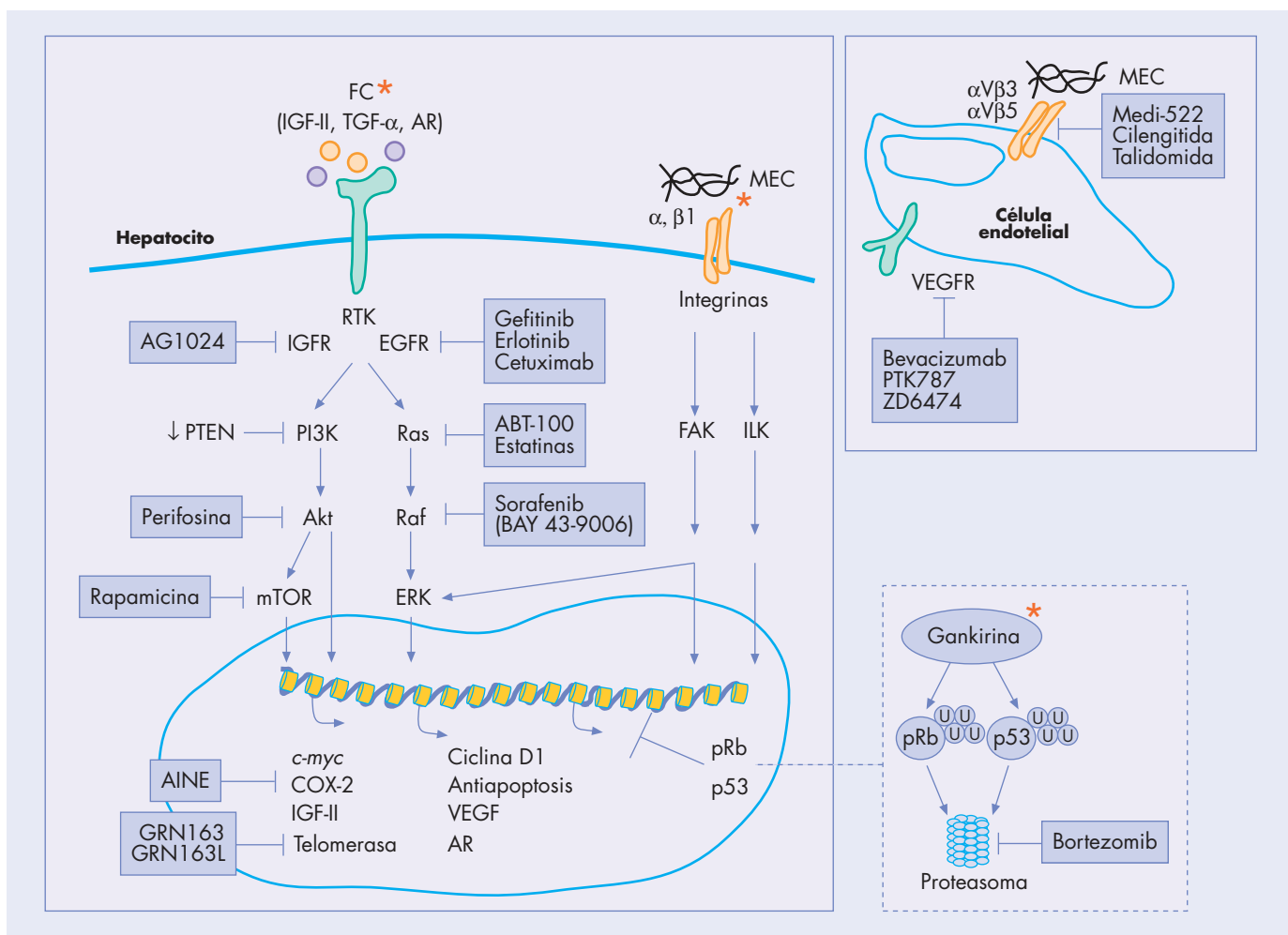


Figura 2. Rutas de ras/raf/MEK/ERK, PI3K/Akt/mTOR e integrinas. Se representan los inhibidores ya disponibles y que se están utilizando en diferentes ensayos clínicos (dentro de rectángulos), así como las posibles dianas terapéuticas (con un asterisco). AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: anfirregulina; COX-2: ciclooxigenasa 2; EGFR: factor de crecimiento epidérmico; FAK: cinasa de adhesión focal; FC: factor de crecimiento; IGF-II: factor de crecimiento similar a la insulina-II; MEC: matriz extracelular; Rb: retinoblastoma; RTK: receptor de actividad de la tirosina cinasa; TGF- α : factor de crecimiento de transformación alfa; VEGFR: factor de crecimiento del endotelio vascular.

plicar la resistencia a tratamientos basados en la inhibición del receptor. Las proteínas ras se encuentran sobreexpresadas en el HCC⁹. Su activación requiere una modificación por prenilación, y la interferencia con este proceso mediante la utilización de un inhibidor de la farnesil transferasa (ABT-100) en modelos animales²⁹, o de estatinas en células de HCC³⁰, parecen representar nuevas estrategias terapéuticas para el HCC. La inhibición de la cinasa raf mediante BAY43-9006 (sorafenib), inhibidor que presenta actividad frente a otras cinasas, como VEGFR, PDGFR, c-kit o p38^{13,31}, se ha mostrado efectiva en diferentes modelos animales^{13,32,33} (fig. 2).

Como consecuencia de la activación de esta vía y de otras alteradas en el HCC, se produce una activación de la expresión del factor de transcripción *c-myc*, que controla a su vez la expresión de numerosos genes implicados en la proliferación o en la inmortalización, como es el caso de la telomerasa. La telomerasa es la enzima implicada en el mantenimiento de la longitud de los telómeros y su expresión se encuentra inducida en el 80% de los HCC³⁴. La utilización de inhibidores de esta enzima, como el GRN163, parece efectiva en la inhibición del HCC en estudios preclínicos³⁵ y uno de sus derivados (GRN163L) se

está evaluando en fase I/II para el tratamiento de la leucemia linfoide crónica³⁵ (fig. 2).

Ruta de p53 y de retinoblastoma: el proteasoma

En un elevado porcentaje de HCC, la resistencia a la apoptosis y a los agentes quimioterapéuticos se asocia con alteraciones en las rutas de los genes supresores de tumor p53 y retinoblastoma (Rb)^{9,36}. En concreto, la expresión de la gankirina, un componente del proteosoma regulador negativo de p53 y de Rb, se encuentra significativamente inducida en los HCC³⁷. Recientemente, se ha demostrado que la inhibición mediante ARN de interferencia de la expresión de la gankirina en células de HCC, resulta en la inducción de apoptosis, al aumentar los valores y la actividad de p53³⁸. Estos datos indican que la gankirina puede contribuir al desarrollo del HCC, y su bloqueo puede representar una diana terapéutica (fig. 2). En la misma línea, inhibidores del proteasoma, como el bortezomid, también activan vías de muerte en células de HCC y las sensibilizan a la apoptosis inducida por el “ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de crecimiento tumoral” (TRAIL), mientras que los hepatocitos primarios son resistentes³⁹.

Ruta de PI3K/Akt/mTOR

La ruta PI3K/Akt/mTOR, además de inducir proliferación, promueve la supervivencia celular mediante la regulación coordinada de la apoptosis y el metabolismo celular⁴⁰. La activación constitutiva de esta ruta en el HCC se puede asociar a la estimulación de diversos RTK o a la disminución en la expresión de la fosfatasa de PIP₃, PTEN⁴¹. Este hecho puede suponer que los tumores con alteraciones en PTEN puedan ser resistentes a tratamientos basados en la inhibición de la activación de los RTK, lo que indica que estrategias de inhibición de cinasas por debajo de PI3K podrían ser más eficaces. En este sentido, la utilización de un inhibidor de la movilización de Akt a la membrana, la perifosina, se encuentra en fase II⁴⁰ y la utilización de la rapamicina o de sus análogos, inhibidores específicos de mTOR, cuya fosforilación se encuentra aumentada en el 45% de los HCC, se presenta como una buena alternativa de tratamiento⁴².

Dianas implicadas en la angiogenia y la metástasis

La angiogenia, o formación de nuevos vasos, es un proceso fundamental en la progresión del tumor. Factores como el VEGF, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), el PDGF, el IGF, la angiopoyetina (Ang) o la interleucina 8 (IL-8) se han relacionado con la neovascularización del HCC⁴³. En principio, la inhibición de la angiogenia se puede realizar a varios niveles: con la inhibición de los factores de crecimiento, la interferencia en la actividad cinasa de sus receptores o en la interacción entre las células endoteliales en proliferación y la MEC (fig. 2). El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF aprobado para el tratamiento del cáncer de colon, se encuentra en fase II para el tratamiento del HCC. Moléculas pequeñas inhibitoras del receptor del VEGF (VEGFR), como PTK787, presentan resultados prometedores en la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de injerto de células de HCC en ratones inmuno-

Tabla 1. Ensayos clínicos en curso en los que se emplean tratamientos dirigidos para el tratamiento del hepatocarcinoma (datos obtenidos de la página <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>)

Agente	Diana	Fase	Observaciones
Moléculas pequeñas			
ADH-1	Bloquea la N-cadherina	II	
AGI-PEG 20	Depleción de arginina	II	
Bortezomib (Velcade)	Inhibidor del proteosoma	II	Bortezomib + doxorubicina (DOX)
DENSPM	Depleción del <i>pool</i> celular de poliaminas	I/II	
Erlotinib (Tarceva)	Inhibidor del EGFR	I/II	
Ispinesib, SB-715992	Inhibidor de la cinesina mitótica KSP	II	
Lapatinib, GW572016	Inhibidor de EGFR y ErbB-2	II	
MB07133	Antiproliferativo (precursor de araC)	I/II	
Megestrol	Antiestrógeno	III	Aleatorizado (megestrol frente a placebo)
Nolatrexed (Thymitaq)	Inhibidor de la timidilato sintasa	III	Aleatorizado (NOL frente a DOX)
PHY906	Potencia el efecto antitumoral de capecitabina	I/II	Fitoterápico
PXD101	Inhibidor de deacetilasas de histonas	I/II	
Sorafenib	Inhibidor de múltiples tirosina cinasas (VEGF, Raf)	II/III III I	Aleatorizado (DOX + SOR frente a DOX) Aleatorizado (SOR frente a placebo) SOR + Bevacizumab
SU011248	Inhibidor de la cinasa FLT3	II	
Talidomida	Antiangiogénico	II III	En combinación con epirubicina Talidomida frente a placebo
Timalfasin (Zadaxin)	Inmunomodulador	II	TACE frente a TACE + thymalfasin
Trióxido de arsénico		II	
Anticuerpos			
Bevacizumab (Avastin)	Anticuerpo anti-VEGF	II II II	TACE frente a TACE + bevacizumab Bevacizumab + erlotinib frente a placebo
Cetuximab	Anticuerpo anti-EGFR	II	

EGFR: factor de crecimiento epidérmico; FLT3: *fetal liver tyrosine kinase 3*; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

deprimidos⁴⁴. Otras moléculas prometedoras, como el ZD6474 o el sorafenib, en fase II para el HCC, presentan la capacidad de inhibir varios RTK, como el VEGFR o el EGFR, y actuar en los vasos y las células tumorales. La talidomida, en fase II para el HCC, podría mediar sus acciones antiangiogénicas mediante la inhibición de la interacción de las integrinas $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$ con la MEC.

La familia de las efrinas y sus receptores está implicada en la angiogénesis durante el desarrollo, y se ha relacionado recientemente con la neovascularización de tumores⁴⁵. Efrina-B1, un miembro de esta familia que se encuentra sobreexpresado en los HCC, es capaz de inducir in vitro la proliferación de las células endoteliales e in vivo el crecimiento de tumores⁴⁶. La inhibición de efrina-B1 se presenta como una posible estrategia de tratamiento del HCC.

Un aspecto importante en la biología del HCC es la interacción entre las células transformadas y la MEC mediada a través de las integrinas, receptores de membrana que interactúan a su vez con cinasas, como la cinasa de adhesión focal (FAK) o la cinasa unida a integrina (ILK), para transmitir sus señales^{47,48}. La alteración de la MEC y del patrón de integrinas en el HCC se ha asociado con el desarrollo del HCC y la metástasis⁴⁹. En concreto, la sobreexpresión de la integrina $\beta 1$ en el HCC se ha asociado con una mayor proliferación, supervivencia, capacidad de migración y resistencia a la quimioterapia⁴⁹, y la sobreexpresión de FAK se ha correlacionado con una mayor agresividad del tumor⁵⁰. Estas observaciones indican que la inhibición de la progresión de la fibrosis y de las interacciones entre las células tumorales y la MEC pueden representar estrategias terapéuticas alternativas.

CONCLUSIONES

El HCC es un tumor altamente resistente al tratamiento convencional basado en fármacos citotóxicos no específicos; sin embargo, el tratamiento dirigido o específico frente a dianas concretas que confieren a la célula tumoral la capacidad de proliferar sin control, de resistencia a la apoptosis o de invasión y metástasis, se presenta como una nueva alternativa de tratamiento (tabla 1). Para ello, es fundamental tanto el conocimiento de las alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo del HCC, como el desarrollo de nuevas moléculas inhibitorias de las dianas estratégicas identificadas.

BIBLIOGRAFÍA



- Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40:225-35. Revisión.
- Ávila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2006;25:3866-84. Revisión.
- Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis.* 2005;25:212-25. Revisión.
- Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S, et al. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature.* 2004;431:1112-7.
- Wong CM, Fan ST, Ng IO. beta-Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer.* 2001;92:136-45.

- Merle P, De la Monte S, Kim M, Herrmann M, Tanaka S, Von Dem Bussche A, et al. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:1110-22.
- Calvisi DF, Ladu S, Conner EA, Factor VM, Thorgeirsson SS. Disregulation of E-cadherin in transgenic mouse models of liver cancer. *Lab Invest.* 2004;84:1137-47.
- Dihlmann S, Von Knebel Doeberitz M. Wnt/beta-catenin-pathway as a molecular target for future anti-cancer therapeutics. *Int J Cancer.* 2005;113:515-24. Revisión.
- Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003;3:573-88. Revisión.
- Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S, Sugiyama Y. Evaluation of extracellular signal regulated kinase expression and its relation to treatment of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2005;201:405-11.
- Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology.* 2006;130:1117-28.
- Wiesener CA, Yip-Schneider MT, Wang Y, Schmidt CM. Multiple anticancer effects of blocking MEK-ERK signaling in hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198:410-21.
- Sridhar SS, Hedley D, Siu LL. Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Mol Cancer Ther.* 2005;4:677-85. Revisión.
- Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat. Rev Mol Cell Biol.* 2004;5:836-47. Revisión.
- Inui Y, Higashiyama S, Kawata S, Tamura S, Miyagawa J, Taniguchi N, et al. Expression of heparin-binding epidermal growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 1994;107:1799-804.
- Chung YH, Kim JA, Song BC, Lee GC, Koh MS, Lee YS, et al. Expression of transforming growth factor-alpha mRNA in livers of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89:977-82.
- Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Lee DC, Prieto J, et al. Amphiregulin: an early trigger of liver regeneration in mice. *Gastroenterology.* 2005;128:424-32.
- Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Santamaría M, Lee DC, et al. Novel role for amphiregulin in protection from liver injury. *J Biol Chem.* 2005;280:19012-20.
- Castillo J, Erroba E, Perugorria MJ, Santamaría M, Lee DC, Prieto J, et al. Amphiregulin contributes to the transformed phenotype of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 2006;66:6129-38.
- Schiff E, Housset C, Cacheux W, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Rey C, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:307-14.
- Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: the second wave. *Science.* 2006;312:1175-8.
- Mosesson Y, Yarden Y. Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. *Semin Cancer Biol.* 2004;14:262-70. Revisión.
- Camp ER, Summy J, Bauer TW, Liu W, Gallick GE, Ellis LM. Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res.* 2005;11:397-405. Revisión.
- Alexia C, Fallot G, Lasfer M, Schweizer-Groyer G, Groyer A. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:1003-15. Revisión.
- Camirand A, Zakikhani M, Young F, Pollak M. Inhibition of insulin-like growth factor-1 receptor signaling enhances growth-inhibitory and proapoptotic effects of gefitinib (Iressa) in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R570-9.
- Kakiuchi S, Daigo Y, Ishikawa N, Furukawa C, Tsunoda T, Yano S, et al. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet.* 2004;13:3029-43.
- Ishikawa N, Daigo Y, Takano A, Taniwaki M, Kato T, Hayama S, et al. Increases of amphiregulin and transforming growth factor-alpha in serum as predictors of poor response to gefitinib among patients with advanced non-small cell lung cancers. *Cancer Res.* 2005;65:9176-84.
- Ding X, Yang LY, Huang GW, Wang W, Lu WQ. ADAM17 mRNA expression and pathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2735-9.
- Carloni V, Vizzutti F, Pantaleo P. Farnesyltransferase inhibitor, ABT-100, is a potent liver cancer chemopreventive agent. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4266-74.
- Sutter AP, Maaser K, Hopfner M, Huether A, Schuppan D, Scherubl H. Cell cycle arrest and apoptosis induction in hepatocellular carcinoma cells by HMG-CoA reductase inhibitors. Synergistic antiproliferative action with ligands of the peripheral benzodiazepine receptor. *J Hepatol.* 2005;43:808-16.
- Caraglia M, Tassone P, Marra M, Budillon A, Venuta S, Tagliaferri P. Targeting Raf-kinase: molecular rationales and translational issues. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:vii124-7.
- Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleichner N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:965-72.
- Thompson N, Lyons J. Recent progress in targeting the Raf/MEK/ERK pathway with inhibitors in cancer drug discovery. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:350-6. Revisión.
- Satyanarayanan A, Manns MP, Rudolph KL. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2004;40:276-83. Revisión.
- Djojosebrot MW, Chin AC, Go N, Schaezlein S, Manns MP, Gryaznov S, et al. Telomerase antagonists GRN163 and GRN163L inhibit tumor growth and increase chemosensitivity of human hepatoma. *Hepatology.* 2005;42:1127-36.
- Buendia MA. Genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2000;10:185-200. Revisión.
- Lozano G, Zambetti GP. Gankyrin: an intriguing name for a novel regulator of p53 and RB. *Cancer Cell.* 2005;8:3-4. Revisión.
- Higashitsuji H, Higashitsuji H, Itoh K, Sakurai T, Nagao T, Sumitomo Y, et al. The oncoprotein gankyrin binds to MDM2/HDM2, enhancing ubiquitylation and degradation of p53. *Cancer Cell.* 2005;8:75-87.

39. Ganten TM, Koschny R, Haas TL, Sykora J, Li-Weber M, Herzer K, et al. Proteasome inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells, but not human hepatocytes, to TRAIL. *Hepatology*. 2005;42:588-97.
40. Amaravadi R, Thompson CB. The survival kinases Akt and Pim as potential pharmacological targets. *J Clin Invest*. 2005;115:2618-24. Revisión.
41. Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest*. 2004;113:1774-83.
42. Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:5386-403. Revisión.
43. Zacharoulis D, Hatzitheofilou C, Athanasiou E, Zacharoulis S. Antiangiogenic strategies in hepatocellular carcinoma: current status. *Expert. Rev Anticancer Ther*. 2005;5:645-56. Revisión.
44. Liu Y, Poon RT, Li Q, Kok TW, Lau C, Fan ST. Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584. *Cancer Res*. 2005;65:3691-9.
45. Ogawa K, Pasqualini R, Lindberg RA, Kain R, Freeman AL, Pasquale EB. The ephrin-A1 ligand and its receptor, EphA2, are expressed during tumor neovascularization. *Oncogene*. 2000;19:6043-52.
46. Sawai Y, Tamura S, Fukui K, Ito N, Imanaka K, Saeki A, et al. Expression of ephrin-B1 in hepatocellular carcinoma: possible involvement in neovascularization. *J Hepatol*. 2003;39:991-6.
47. Hannigan G, Troussard AA, Dedhar S. Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:51-63. Revisión.
48. Von Sengbusch A, Gassmann P, Fisch KM, Enns A, Nicolson GL, Haier J. Focal adhesion kinase regulates metastatic adhesion of carcinoma cells within liver sinusoids. *Am J Pathol*. 2005;166:585-96.
49. Carloni V, Mazzocca A, Pantaleo P, Cordella C, Laffi G, Gentilini P. The integrin, alpha6beta1, is necessary for the matrix-dependent activation of FAK and MAP kinase and the migration of human hepatocarcinoma cells. *Hepatology*. 2001; 34:42-9.
50. Fujii T, Koshikawa K, Nomoto S, Okochi O, Kaneko T, Inoue S, et al. Focal adhesion kinase is overexpressed in hepatocellular carcinoma and can be served as an independent prognostic factor. *J Hepatol*. 2004;41:104-11.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004;432:294-7.

Introducción a una serie de revisiones en el mismo número de Nature de los principales mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del cáncer y de las nuevas perspectivas terapéuticas basadas en la utilización de inhibidores específicos o tratamientos dirigidos.

Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression. *Nature*. 2004;432:307-15. Revisión.

Interesante revisión que ofrece una nueva perspectiva de la célula tumoral, y la presenta como portadora de las dianas que causan su propia destrucción.

Thomas MB, Abbruzzese JL. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:8093-108. Revisión.

Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin. Liver Dis*. 2005;25:212-25. Revisión.

Ambos trabajos revisan los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del hepatocarcinoma y las posibles intervenciones terapéuticas.