

## **BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES GENERALES DEL PROCESO METASTÁSICO Y ESPECÍFICAS DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.**

Belkis Ángela Cabrera Roche<sup>1</sup>, Raúl López Pérez<sup>1</sup>, Marisabel García Gutiérrez<sup>1</sup>, Martha Lucila Santiago Núñez<sup>1</sup>, Elena María Menéndez Hernández<sup>1</sup>, Tamara Baldomir Mesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Correo electrónico: raullp@ucm.vcl.sld.cu

### **RESUMEN**

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. La evolución y el pronóstico de esta enfermedad son mucho más graves cuando se torna metastásico. Las siembras celulares a distancia se consideran la complicación más grave del cáncer y son responsables de la muerte de los pacientes.

Desarrollo: A través de una profunda revisión documental se ha realizado un análisis exhaustivo de los aspectos más importantes de las bases genéticas y moleculares del proceso metastásico en general y de manera particular del Carcinoma de Células Renales. Se hace referencia además, a las características de los principales síndromes hereditarios asociados a esta neoplasia maligna que han sido descritos de manera reciente por diferentes autores.

Conclusiones: Los nuevos conocimientos han abierto caminos en el tratamiento eficiente de esta enfermedad que, hasta ahora, se resistía a las alternativas terapéuticas. Sin embargo, estos avances plantean nuevos retos a la labor científica e indican la necesidad de realizar otros estudios que permitan determinar definitivamente el enfoque de la terapia de esta enfermedad.

Palabras claves: Bases genéticas, bases moleculares, metástasis, Carcinoma de Células Renales.

## **INTRODUCCION**

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo y la evolución y pronóstico de la enfermedad es mucho más grave cuando se torna metastásico. Las siembras celulares a distancia constituyen la complicación más grave del cáncer. Generalmente, la principal causa de muerte del cáncer es la metástasis. Los fenómenos de migración celular y metástasis definitivamente no son azarosos. Existen evidencias claras que plantean la presencia de predisposición celular tumoral para que esto suceda; además, se ha demostrado que la célula que migra lo hace a través de la participación de diversas moléculas de adhesión, proteínas que reconocen carbohidratos y fenómenos citocinéticos relacionados. El papel que desempeñan los oligosacáridos de superficie celular en el reconocimiento, señalización, migración, interacción célula-célula y célula-matriz extracelular es crucial para que las células cancerosas se desarrollen, proliferen, migren, invadan y produzcan metástasis. Las modificaciones en la expresión de los oligosacáridos de superficie celular influyen los procesos de carcinogénesis y metástasis.

El cáncer de células renales (CCR) representa el 3,00 % de las neoplasias malignas, y se comporta como el tumor renal de mayor malignidad y frecuencia en adultos. Muestra una incidencia mayor entre la cuarta y sexta décadas de la vida y es el cáncer urológico que causa los mayores por cientos de letalidad. Al momento del diagnóstico, hasta 30,00% pueden presentar enfermedad metastásica. (1)

Para el estudio que exponemos a continuación se realizó una revisión bibliográfica relacionada con las bases moleculares de las metástasis en general, particularizando en el carcinoma de células renales.

## **DESARROLLO**

La metástasis es la transferencia de células tumorales desde un órgano o parte de él (sitio primario), hacia otro no directamente relacionado, por contigüidad (secundario). La metástasis puede dividirse en cinco estadios mayores definidos como una "cascada metastásica". Este fenómeno se inicia con la disrupción de la interacción local célula-célula, alterando la membrana basal, invadiendo e infiltrando el tejido circunvecino sano, y penetrando además en vasos sanguíneos o linfáticos (intravasación) estableciendo una migración transtisular. Una vez alcanzada la circulación, las células neoplásicas se enfrentan con la resistencia para evadir mecanismos que las destruyan, etapa que se ha considerado como la "supervivencia en la circulación". Finalmente, ocurre un secuestro en terminaciones capilares de órganos distantes que precede, aparentemente, al escape de los vasos (extravasación) hacia un tejido seguido del establecimiento, el crecimiento y la diseminación de células tumorales en un sitio secundario.

La migración celular es un proceso fundamental en circunstancias fisiológicas (placentación) y patológicas (metástasis e inflamación). Implica la activación de motricidad celular a través de la polimerización de actina, generación de pseudopodios o extensiones membranales, y la digestión enzimática de la matriz extracelular. Un fenómeno crítico de la migración celular es la habilidad de las células migratorias para digerir la matriz extracelular y moverse a través de ella por la secreción de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas . Las células invasoras se adhieren in vivo alrededor de las moléculas de la matriz extracelular por vía de receptores específicos como las integrinas, y responden a señales transducidas por esta interacción junto con señales de citocinas y factores de crecimiento celular para producir una serie de proteasas. La degradación de la matriz, sumada con la liberación de mediadores químicos celulares genera atractantes celulares tumorales. De esta forma, se involucran dos mecanismos atractantes importantes: la *quimiotaxis*, que estimula la motilidad celular en respuesta a un gradiente de attractante soluble, y la *haptotaxis*, que denota la motilidad a través de fijadores de sustratos atractantes insolubles como la laminina y la fibronectina en el caso de no existir o ser insuficientes los atractantes solubles desde la pared vascular. La quimiotaxis y la haptotaxis participan conjuntamente en la regulación de la invasión tumoral y la metástasis.

El carcinoma se desarrolla en el epitelio de un órgano y las células anormales invaden a las vecinas a través de la membrana basal hacia el compartimiento intersticial. El fenómeno de metástasis no necesariamente implica que todo tumor canceroso desembocará en metástasis; no todas las células se implantan satisfactoriamente. Esta falla de la mayoría de las células para implantarse exitosamente se ha denominado *ineficiencia metastásica*. Entre otros fenómenos implicados en esta ineficiencia, sobresale la apoptosis celular tumoral que ocurre en el pulmón dentro de las primeras 24 horas de la inyección endovenosa de las células tumorales; es de resaltar que la mayoría de las células se implantarían primariamente en pulmón, dado que la circulación general tendría que pasar obligadamente por este órgano, pero es este sitio precisamente el que favorece la eliminación celular primaria ,cuando se inhibe la apoptosis se favorece la implantación y colonización celular. La apoptosis se activa muy probablemente por la participación de proteínas relacionadas como la p53, Bcl-2, fas, **integrinas  $\alpha 4$  y  $\alpha 6$** .

Estudios realizados en México revelan que existen diversas proteínas asociadas con la proliferación celular metastásica desde el pulmón hasta los sitios blancos secundarios. Una de estas proteínas es la S100A, miembro de la familia de las proteínas S100. El incremento en la expresión de la proteína S100A se correlaciona con el peor pronóstico para pacientes con diversos tipos de cánceres que incluyen: cáncer de células no pequeñas de pulmón, colorrectal, vesícula biliar, vejiga, esófago y mama. De esta forma, la proteína S100A es mejor categorizada como un potente inductor de metástasis en masas tumorales. La proteína S100A desempeña una función potencial en diversas facetas de la progresión tumoral que incluyen la motilidad, invasión y apoptosis. Se ha reportado también que la proteína S100A puede ser

secretada, y una vez que sea extracelular, afecta la angiogénesis, la diferenciación celular y la migración de células neuronales. El papel más significativo de la S100A radica en su interacción con la proteína p53, causando una disrupción apoptótica

Dentro de las moléculas de carbohidratos implicadas en la tumorigénesis y la migración celular, tanto fisiológica (en crecimiento) como cancerígena metastásica, el ácido siálico desempeña un papel importante. En particular, cuando sufre modificaciones sustanciales como la **O**-acetilación que sirve como marcador específico de enfermedad, tal como sucede en el melanoma, donde el incremento de adición de esteres **O**-acetilados en la posición C<sub>9</sub>, del ácido siálico terminal del disialogangliósido se relaciona con malignidad y potencial metastásico.

Otro caso particular de la participación del ácido siálico es el inusual ácido polisiálico (PSA), que se expresa en la molécula de adhesión NCAM y forma una estructura inusual de homopolímero. La presencia de PSA-NCAM tiene un papel importante para su función de molécula de adhesión, debido a que el glicano disminuye la interacción de la NCAM con otras moléculas de adhesión celular, tanto en el modo cis como trans, perdiendo de esta manera un efecto antiadhesivo que influye a una adhesión celular homofílica Ca<sup>++</sup>-independiente. La habilidad del PSA mediante sus propiedades físico-químicas para reducir la eficacia del contacto membrana-membrana, es un factor importante en el fenómeno metastásico y de proliferación celular tumoral. (2)

La angiogénesis neoplásica es un proceso esencial en el crecimiento progresivo de las neoplasias, y en la producción de metástasis. La angiogénesis consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que conducen en último término al desarrollo de neovasos que aportan sangre a la masa tumoral. El VEGF tiene un papel primordial en la angiogénesis neoplásica. Estudios realizados en España refieren que son múltiples los procesos que regulan la angiogénesis, sin embargo se considera que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene un papel central en la angiogénesis tumoral.

Existen al menos cuatro miembros en la familia de VEGF (VEGF-A, B, C y D). El más importante de ellos es el VEGF-A, que consiste en una glicoproteína homodimérica básica de unión a la heparina de 45 kDa. El VEGF-A está formado por dos unidades idénticas. Esta sustancia actúa como molécula clave en la angiogénesis, puesto que estimula el crecimiento de las células endoteliales vasculares.

La expresión del gen VEGF-A humano tiene como resultado la generación de cuatro especies moleculares que tiene 121, 165, 189 y 206 aminoácidos, respectivamente. El VEGF165 es la especie molecular predominante, y es producido por una variedad de células normales y transformadas. Esta glicoproteína es capaz de unirse a receptores específicos como VEGFR-1 (estimulando la angiogénesis) y VEGFR-2. Además, está relacionada con otras moléculas como VEGF-B, C y D y PlGF.

El VEGF-B tiene un papel importante en la vasculogénesis, pero podría tener otras funciones como la activación de las enzimas que facilitan la invasión de las células endoteliales. El VEGF-C interviene en la linfangiogénesis, y más recientemente se le ha relacionado con la angiogénesis tumoral. La función de VEGF-D es menos conocida, pero esta molécula es capaz de inducir la angiogénesis *in vitro*.

La expresión de VEGF por los tumores está impulsada por muchos factores característicos, incluyendo la expresión de oncogenes y la hipoxia. Varios oncogenes son capaces de estimular la expresión de VEGF, como K-RAS, H-RAS y HER2. El gen supresor del tumor, p53 salvaje disminuye la transcripción génica de VEGF, y de esta forma tiende a inhibir el crecimiento neoplásico, sin embargo la proteína p53 mutada tiene una capacidad reducida de regular la transcripción de VEGF, lo que da lugar a que las células tumorales respondan menos a los agentes antiangiogénicos. (3)

Los tumores que poseen una activación constitutiva del REGF tienden a ser más agresivos en cuanto a la formación de metástasis.

La frecuencia de expresión del REGF en los tumores de origen epitelial es generalmente alta. Por ejemplo, en el caso de los carcinomas de cabeza y cuello el REGF está expresado en el 100 % de los casos estudiados, y en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas esta frecuencia es de aproximadamente un 80%). La sobre-expresión del REGF por las células tumorales se debe a diversos mecanismos, que incluyen la amplificación génica, la alteración de eventos transcripcionales, así como a deleciones o mutaciones que generan receptores constitutivamente activos

Garcia Verdecia en su estudio nos revela que la sobre-expresión del REGF conlleva a un incremento en la capacidad metastásica de las células tumorales en algunos modelos, y que esto se debe a un incremento en la capacidad de intravasación de las mismas. Además, se ha encontrado que muchos tipos de células tumorales migran estimuladas por la activación autocrina del REGF. (4,5)

Otro estudio nos describe a los miRNAs: Los mismos son moléculas de RNA pequeñas (aproximadamente 22 nucleótidos) que están conservadas a través de la evolución y que participan en el silenciamiento postranscripcional de los genes. Están presentes en organismos multicelulares y en virus. Se localizan en todos los cromosomas humanos, excepto en el cromosoma Y. Cerca del 50 % se encuentran agrupados y la transcripción es policistronica. Se localizan frecuentemente en sitios frágiles, y en regiones de amplificación o pérdida de heterocigocidad, asociadas a cáncer. Pueden estar situados en regiones intergénicas o en intrones de genes que codifican proteínas, con menor frecuencia residen en los exones, pero con una orientación anti-sentido con respecto al gen que codifica proteínas.

Se estima que 1-5 % del genoma humano corresponde a los miRNAs, lo cuales pueden regular al menos 30 % de los genes que codifican proteínas

Cuando estos miRNAs se expresan normalmente se unen a la región 3'UTR del RNAm de la proteína anti-apoptótica BCL2, lo que provoca la inhibición de su traducción, y pueden activarse los mecanismos usuales de muerte celular programada. La ausencia de miR-15a y miR-16-1 induce niveles elevados de esta proteína y el bloqueo de la apoptosis

Los miRNAs también pueden actuar como oncogenes. El ejemplo mejor estudiado es el del cluster miR-17-92. Este incluye 6 miRNAs maduros (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b-1, miR-20a y miR-92-1) que comparten un transcrito primario común generado del loci 13q31.3.

El cluster está amplificado en varios tipos de linfomas y también en cáncer de pulmón, colon, páncreas y próstata.

Su expresión puede ser regulada directamente por los factores de transcripción c-myc y E2F.

La sobreexpresión de este cluster se asocia con el desarrollo del tumor.<sup>38</sup> De igual forma, miR-155, miR-154 y miR-272/miR-273 son otros ejemplos de miRNAs que actúan como oncogenes.

En síntesis, cuando se altera la expresión de los miRNAs se desencadena su ganancia o pérdida de función en las células cancerígenas. La expresión alterada de los miRNAs está relacionada con el desarrollo del cáncer y la formación de metástasis, ellos tienen un gran potencial para funcionar como biomarcadores para el estado de la enfermedad y la progresión, así como para el diagnóstico, el pronóstico, la clasificación y la evaluación de factores de riesgo. En este sentido, ellos presentan algunas ventajas como el hecho de que los miRNAs maduros son relativamente estables, el estudio de su expresión no requiere de grandes cantidades de muestra, se pueden medir en biopsias de tejido fresco e incluso se han detectado en tejido fijado en formalina y embebido en parafina.

Estudios recientes demuestran que también pueden ser medidos en algunos fluidos biológicos como suero/plasma o saliva, lo que ofrece una vía menos invasiva para el pesquiasaje. (6)

La membrana basal vascular es un importante componente estructural y funcional de los vasos sanguíneos que cumple un papel crucial en la progresión del cáncer.

Los componentes de la membrana basal incluyen proteínas y macromoléculas, tales como, la laminina, el colágeno IV, proteoglicanos, nidogeno/entactina y otras proteínas. La laminina es la glicoproteína más abundante en la membrana basal, la cual está constituida por tres subunidades **polipeptídicas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ , unidas por puentes disulfuro en una estructura cruciforme**. Existen varias isoformas de laminina y hasta el presente se han identificado cinco **subunidades  $\alpha$ , tres  $\beta$  y tres  $\gamma$ , las cuales se ensamblan en doce isoformas distintas**.

El colágeno tipo IV y la laminina pueden ejercer una regulación positiva y negativa de la angiogénesis en dependencia de su ensamblaje e integridad estructural. Los tumores producen componentes de la membrana basal que promueven angiogénesis y se ha sugerido que las células tumorales y las células endoteliales normales responden de forma distinta a señales de la membrana basal.

En estudio realizado en Venezuela en el 2005 no muestra que la expresión de laminina en las células epiteliales y tumorales de las distintas patologías estudiadas fue negativo o leve en las displasias leve y moderada, mientras que en las displasias severa y en los carcinomas espinocelulares se observó un patrón granular de la inmunotinción de moderada a intensa. Adicionalmente, se observaron depósitos irregulares con inmunoreactividad positiva a laminina en la matriz extracelular de las displasias severas y carcinomas. Estos resultados sugieren un incremento en la expresión de laminina con la progresión tumoral. (7)

El carcinoma de células renales representa entre el 90-95 % de todos los tumores malignos que afectan el riñón en el adulto. Bajo este heterogéneo de tumores de origen epitelial, cuya etiología permanece aún desconocida. En los Estados Unidos en el 2008 hubo un estimado de 54,390 nuevos casos a diagnosticar y 13,010 muertes a causa de esta enfermedad.

Cuando su presentación es esporádica se presentan de manera más frecuente en las sexta y séptima décadas, mientras que las formas hereditarias se diagnostican alrededor de la cuarta década y constituyen alrededor del 5 % de todos los cánceres renales.

Entre los agentes causales más conocidos hay que distinguir agentes externos carcinogénicos (tabaco, exposición a asbesto, productos de petróleo y metales pesados), se cree que algún tipo de predisposición genética podría explicar entre un 2-4 % de los casos. Es más frecuente en la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> década cuando es esporádico, en tanto que las formas hereditarias se diagnostican alrededor de la 4<sup>a</sup> década y constituyen alrededor del 5% de todos los cánceres renales de los casos. Tan sólo un 1% aparece en las dos primeras décadas. En el niño supone menos del 7% de los tumores intrarrenales primarios.

De acuerdo con el tipo celular y patrón de crecimiento, se describen 5 tipos histológicos principales de CCR: **carcinoma de células claras (≈80%), carcinoma papilar (10-15%), carcinoma de células cromóforas (≈5%), carcinoma del túbulo colector (muy raro) y carcinoma no clasificado (≈5%), cuya apariencia no corresponde a ninguna de las otras categorías.** No es infrecuente que el tumor tenga más de un tipo celular, pero el predominante es el que determina la categoría en la que se clasifica la neoplasia. (8)

Las metástasis están presentes en aproximadamente 25-30% de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Desde mediados de la década de los 90 se ha observado un mayor interés por parte de la comunidad científica, en relación con las cadherinas y sus posibles roles en el proceso salud-enfermedad. Alteraciones en la expresión de estas moléculas, se han identificado como un mecanismo clave para el desarrollo de diversos procesos patológicos, entre ellos el cáncer. Se ha postulado, que cambios en las interacciones célula-célula y célula-matriz, son capaces de explicar la capacidad que tienen las células tumorales de transgredir los límites del tejido normal, y dispersarse hacia sitios distantes. Algunos investigadores consideran este hecho un requerimiento para la invasión tumoral y la metástasis.

La adhesión entre células adyacentes o entre células y la matriz extracelular circundante, es un evento esencial para el mantenimiento de la integridad de los tejidos. Dentro de las moléculas que regulan estas interacciones adhesivas (moléculas de adhesión celular), se encuentran las cadherinas, integrinas, selectinas, la superfamilia de inmunoglobulinas, el receptor de proteínas tirosín fosfatasas y los receptores de hialuronato.

En particular, las cadherinas son una gran familia de glicoproteínas transmembranales de estructura diversa, que participan en las interacciones celulares homotípicas dependientes de calcio, y en la transducción de señales externas hacia el interior celular. Estas aparecen en una amplia variedad **de organismos, y forman en su gran mayoría, complejos con las cateninas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ); conjunto de polipéptidos del citoesqueleto que regulan su función durante la morfogénesis y carcinogénesis.** En vertebrados, las cadherinas de acuerdo con su estructura molecular y función celular, se subdividen en cinco grupos: cadherinas clásicas tipo I y II, desmosomales, protocadherinas, y otras cadherinas relacionadas.

Los estudios se han enfocado en las cadherinas como marcadores potenciales para el diagnóstico diferencial y pronóstico de neoplasias como los CCR. La expresión de dicha proteína ha sido correlacionada inversamente con el fenotipo agresivo de numerosos cánceres de origen epitelial. Sin embargo en los CCR no todos los autores reportan la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre la no expresión de la cadherina-E y estados avanzados de estos tumores.

Otra de las cadherinas es la -6 (ó cadherina-K), considerada en la actualidad un nuevo factor pronóstico para los carcinomas renales. Esta proteína se encuentra a nivel de los túbulos contorneados proximales, y que existe una correlación estadísticamente significativa entre su expresión y factores pronósticos tales como: pT\*, pN, pM, patrón de crecimiento histológico y compromiso de la vena renal.

Marquetti y Gessner en su revisión respecto al tema refieren que la expresión combinada de las cadherinas-E y -6 en 43 muestras de tejido renal con CCR describe cuatro fenotipos de expresión diferentes: cadherina-6(+)/cadherina-E (-), cadherina-6(+)/cadherina-E (+), cadherina-6(-)/cadherina-E (+) y cadherina-6(-)/cadherina-E(-). Los pacientes cuyos tumores mostraron alteraciones en la expresión de la cadherina-6 tuvieron una supervivencia limitada, comparado con los que la expresaron normalmente. Además, la disminución de la expresión de dicha cadherina, constituyó un marcador de mal pronóstico, en pacientes con CCR que no expresaban la cadherina-E. Aunque la normal expresión de la cadherina-E pareció ser un buen marcador pronóstico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, entre los que expresaron normal o anormalmente esta proteína.

La expresión de la cadherina-N ha sido también examinada en CCR. La ausencia de expresión de esta proteína se ha correlacionado de manera estadísticamente significativa con un alto grado del tumor, y con la presencia de nódulos metastáticos.

Expresan además que la cadherina-N está implicada en el desarrollo y poder de invasividad de los CCR, al igual que la cadherina-8

La cadherina-16, es el único miembro de la familia de las cadherinas, que es expresado exclusivamente en las células epiteliales tubulares del riñón y tracto genitourinario desarrollado. Y que mediante tinción inmunohistoquímica se ha demostrado la expresión de esta cadherina en 212 tumores renales. Refieren también que los carcinomas de células cromóforas (96.7%) mostraban un patrón de expresión para la Ksp bien definido a nivel de membrana. Mientras los oncocitomas renales (3.2%), los carcinomas de células claras (0%), los carcinomas papilares (2.2%) y los del túbulo colector (0%), por lo general, no la expresaron. Concluyendo, la cadherina-Ksp podría ser un marcador valioso para diferenciar carcinoma de células cromóforas de oncocitomas.

Dichos autores en su revisión describen el patrón de expresión de un grupo de moléculas de adhesión que incluyó a la cadherina-E, integrina-b4, desmogleina-2, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y CD44, en la mucosa oral de 2 pacientes con CCR metastásico en las glándulas parótidas. Ellos consideraron de gran utilidad dicha caracterización, pues la misma permitirá junto a las observaciones clínicas y radiográficas, precisar si el tumor es primario de las glándulas parótidas o metastásico de CCR, lo cual en ocasiones también resulta difícil definir. (9)

Aunque la forma de presentación más frecuente de CCR es la esporádica (no hereditaria), entre un 2-4 % de ellos son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico dominante.

En los últimos años se han realizado grandes avances en el campo de la biología molecular que origina este tipo de tumor. A continuación se muestran las características de los principales síndromes hereditarios hasta el momento asociados con CCR descritos por diferentes autores:

### **Síndrome von Hippel-Lindau (VHL).**

Este constituye el síndrome hereditario que más frecuentemente se asocia con el desarrollo de CCR. Es un trastorno que se transmite con carácter autosómico dominante. Su incidencia mundial oscila entre 1/36,000-1/40,000 y la esperanza de vida de los individuos afectados es menor de 50 años.

Se caracteriza clínicamente por el desarrollo de tumores benignos y malignos tanto en la infancia como a lo largo de toda la vida adulta. Los hemangioblastomas retinianos suelen ser las primeras lesiones que aparecen en los pacientes, alrededor de los 25 años.

Las lesiones renales pueden ser también la presentación inicial de la enfermedad y se caracterizan por ser bilaterales, multifocales, quísticas y sólidas. Entre el 28 -45 % de los individuos afectados por VHL desarrollan carcinoma renal de células claras en algún momento de su vida, con una edad promedio de aparición de 37 años.

Estos cánceres tienen un comportamiento maligno y se les atribuye el 40 % de la mortalidad de los pacientes VHL. Como es característico en ellos a medida que adquieren mayor grado y estadio, presentarán un grado creciente de aneuploidía, inicialmente con pérdida del cromosoma 3p y luego del 5q, 9p, 14q e y

El síndrome está causado por mutaciones en el gen VHL que se localiza en el cromosoma 3 (3p25-26). El mismo tiene una longitud de 10kb y la secuencia codificadora contiene tres exones (E1, E2 y E3).

Se describen las 912 mutaciones identificadas hasta el momento en dicho gen. Las deleciones amplias de todo el gen, las sustituciones intragénicas que originan sustituciones de aminoácidos y las que truncan la síntesis proteica son las mutaciones más frecuentes. El exón más afectado por estas es E3 mientras E1 es el menos afectado.

En prácticamente el 100 % de las familias VHL se han identificado mutaciones germinales de este gen. Mutaciones somáticas de VHL ocurren hasta en un 60 % de los carcinomas renales de células claras de aparición esporádica. Lo anterior indica que VHL actúa como un gen de susceptibilidad al cáncer renal tanto de aparición esporádica como familiar.

La enfermedad VHL tiene un alto grado de penetrancia\*; entre el 80-90 % de los pacientes con VHL inactivado en la línea germinal desarrollan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad. Existe gran variabilidad fenotípica tanto entre las familias afectadas, como entre los miembros de una familia que comparten la misma mutación predisponente en el gen VHL. Más del 50 % de los pacientes en las familias VHL muestran sólo una manifestación del síndrome.

El producto del gen VHL (pVHL) es expresado por todos los tejidos adultos y ha mostrado tener un amplio espectro de funciones supresoras tumorales. pVHL forma parte del complejo ubiquitina ligasa que contiene además elongina C, elongina B, Cul-2 y Rbx1. Este complejo interviene en el recambio proteico, marcando a las proteínas para la degradación proteosómica mediada por ubiquitina. Una de las proteínas marcadas por él es el factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia). HIF es un heterodímero formado por las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , que regula la expresión de genes encargados de la adaptación del tejido a la hipoxia (genes inducibles por hipoxia). Cuando las concentraciones de oxígeno en la célula son suficientes (normoxia) HIF- $\alpha$  es hidroxilado en residuos de prolina por acción de la enzima HIF prolin hidroxilasa. Esta hidroxilación le permite a pVHL reconocer, unirse y poliubiquitinar a HIF- $\alpha$ , marcándolo para su degradación. En condiciones de bajas concentraciones de oxígeno (hipoxia), HIF- $\alpha$  no es hidroxilado, por tanto no puede ser reconocido por pVHL y se acumula en la célula, activando la transcripción de genes implicados en la angiogénesis, proliferación, metabolismo y supervivencia celular, así como en la regulación del pH. Entre estos genes están el del VEGF 1

Las células con déficit de pVHL debido a mutación de VHL acumulan HIF- $\alpha$ , dando lugar a los tumores altamente vascularizados que se encuentran en los pacientes con enfermedad VHL.

Las mutaciones de VHL en la línea germinal a menudo se localizan en los dominios de unión de pVHL para HIF- $\alpha$  y elongina C.

La mutación en la línea germinal del gen VHL parece un evento precoz y necesario en el desarrollo.

### **Carcinoma de Células Renales Papilar Hereditario.**

El CPRH es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de múltiples y bilaterales tumores renales papilares de tipo 1, desarrollan el fenotipo tumoral de forma tardía, siendo diagnosticados alrededor de los 70 años

Muestran en general una penetrancia reducida. Las metástasis en estos pacientes son poco frecuentes.

El síndrome es causado por mutaciones en el proto-oncogen MET que se encuentra localizado en el cromosoma 7 (7q34) y codifica el receptor tirosín-kinasa del factor de crecimiento del hepatocito (HGF de sus siglas en inglés).

Han sido identificadas 15 mutaciones distintas de MET asociadas tanto a carcinoma papilar renal esporádico como hereditario. Las mutaciones se localizan dentro de los exones 16 al 19 del dominio tirosín-kinasa del gen. Una mutación en dicho proto-oncogen se traduce en una activación anómala del dominio tirosín kinasa del receptor HGF, quedando éste activado intrínsecamente independientemente de la unión o no de su ligando (HGF). Esto conlleva a que la célula adquiera un potencial transformador y crezca de manera invasiva, dicho en otras palabras, que la célula pierda su control sobre la proliferación.

### **Síndrome de Reed**

LHCCR es una enfermedad autosómica dominante, descrita por vez primera en el 2001 por Virpi Launonen. Su incidencia mundial es baja, siendo identificadas alrededor de 126 familias procedentes de Finlandia, Reino Unido, Europa Central y los Estados Unidos. Se caracteriza por la aparición de leiomiomas cutáneos y uterinos (fibromas) y CCR además.

Los leiomiomas cutáneos son tumores benignos que se cree provienen de los músculos erector pilorum del folículo piloso. Aparecen desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida (edad promedio de 25 años). Las localizaciones más frecuentes son en el tronco y en las extremidades, suelen tener un diámetro entre 0,2-2,5cm y los de mayor tamaño pueden ser dolorosos cuando se someten a presión, calor o frío. La transformación maligna de estos tumores es rara, aunque se han reportado dos casos de leiomiosarcoma en pacientes con LHCCR.

La penetrancia de los leiomiomas cutáneos es alta; aparecen en el 85 % de los miembros afectados de familias LHCCR. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con LHCCR desarrollan un único carcinoma renal de alto grado de malignidad y generador de frecuentes metástasis. Este se desarrolla a edades tempranas y tiene un tamaño comprendido entre 4 y

22 cm, que a menudo provoca la muerte del paciente sobre los 30 años. En general se caracterizan por tener una histología papilar de tipo 2.

El gen afectado en este síndrome es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 1 (1q 42,3-43), que codifica la fumarato hidratasa (FH). La enfermedad se desarrolla en individuos que de inicio heredaron una mutación que inactivó uno de los alelos de este gen y que posteriormente tras una mutación somática quedó inactivado su segundo alelo. En el 82 % de las familias con LHCCR se han identificado mutaciones germinales de FH. Hasta el momento están documentadas 57 mutaciones de FH distintas, distribuidas en todos sus exones. Alrededor de dos tercios son mutaciones sustitutivas, el resto son mutaciones del marco de lectura y terminadoras. A pesar de estos hallazgos, aún no se ha descubierto la relación exacta entre el déficit de FH y la génesis de carcinoma renal papilar tipo 2 tan característico.

Se piensa que la acumulación de glutatión intracelular como consecuencia del defecto en esta enzima, podría estar detrás del inicio del proceso neoplásico. Existe variabilidad fenotípica entre individuos afectados de la misma familia LHCCR y entre familias que albergan la misma mutación en el gen FH, enzima homotetramérica que convierte el ácido fumárico en ácido málico, como parte del ciclo de Krebs. Estudios de modelado de esta enzima han localizado sus residuos mutados en el centro activo y alrededor del mismo.

Se ha sugerido que el monómero mutante (monómero que tiene la sustitución de aminoácido generada por mutación sustitutiva) podría actuar de manera negativa e interferir con el ensamblaje adecuado de FH, comprometiendo así su función. El bloqueo del paso enzimático ácido fumárico → ácido málico da lugar a la acumulación de fumárico. La acumulación de este ácido en las células está demostrado, actúa como un inhibidor competitivo de HIF-1- $\alpha$ -prolil hidroxilasa, impidiendo la hidroxilación de HIF-1- $\alpha$  y por tanto su degradación. Como consecuencia se activan los ya conocidos genes inducidos por hipoxia, promoviéndose el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

### **Síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHDH)**

El síndrome recibió su nombre en honor a tres médicos canadienses, que fueron los primeros en describir sus características dermatológicas. Tiene un patrón de transmisión autosómico dominante y se caracteriza por una triada de lesiones cutáneas (fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones), neumotórax espontáneos, quistes pulmonares y tumores renales.

A diferencia de los síndromes hereditarios de CCR antes descritos, los pacientes con BHD no desarrollan sólo una variante histológica de CCR, sino múltiples. Las variantes observadas con mayor frecuencia son CCR cromóforo, oncocitomas e híbridos (tienen características del carcinoma renal cromóforo y del oncocitoma renal). También se han encontrado CCR

convencional y, más raramente, papilares tipo 2, así como tumores de distintos tipos histológicos en el mismo paciente y en pacientes con BHD de la misma familia. Estos tumores renales son en general, bilaterales y multifocales y lo desarrollan de un 27-29 % de los pacientes con el síndrome. La edad media de diagnóstico de estos es entre 48 y 50 años.

La enfermedad se debe a una mutación en el gen BHD también llamado (FLCN), localizado en el cromosoma 17 (17p11.2) que codifica la proteína foliculina. Entre las mutaciones identificadas en las familias BHD se destacan las del marco de lectura, terminadoras y mutaciones del lugar de ensamblaje de ARN\*\* inmaduros. Las mismas se distribuyen a lo largo de toda la longitud del gen. No obstante, un tracto del exón 11 (tracto C8, región compuesta de 8 citosinas) está demostrado constituye un «punto caliente» hipermutable para mutaciones en BHD. Pacientes portadores de la mutación c.1733delC (delección de una citosina en el punto caliente del exón 11) desarrollan tumores renales con una frecuencia significativamente menor que los portadores de la mutación c.1733 insC (inserción de una citosina en el «punto caliente» del exón 11).

Las mutaciones de BHD en CCR esporádicos son raras.

La función normal de la foliculina aún se desconoce, aunque al parecer actúa como un supresor de tumores. Mutaciones en el gen BHD probablemente interfieren con la capacidad de dicha proteína de contener el crecimiento y división celular, conduciendo a la formación de tumores benignos y malignos. Estudios recientes sugieren que la foliculina lleva a cabo esta función mediante interacción con la vía mTOR. (8, 10,11)

### **Carcinoma renal de células claras familiar asociado a translocación del cromosoma 3.**

Se trata de carcinomas renales causados por diversos puntos de rotura en el cromosoma 3 y son típicamente múltiples y bilaterales. La primera translocación balanceada t (3; 8) (p14; q24) y desde entonces se han descrito varias más, todas ellas afectando al brazo corto del cromosoma 3. Los casos descritos en hermanos gemelos en 1979 mostraban predisposición a desarrollar carcinoma renal de células claras bilaterales y carcinoma tiroideo . El punto de corte correspondía, en el cromosoma 3 con el gen FHIT (triada de histidina frágil y en el cromosoma 8 con el gen TRC8. Ambos funcionan como genes supresores y la translocación los inactiva. El FHIT está situado en la región frágil del genoma humano –FRA3B– y el TRC8 es homólogo del que en la mosca *Drosophila* codifica la embriogénesis. Éste último actúa siguiendo pasos comunes al gen de VHL.

El hecho de albergar al gen VHL y de haberse descrito varios puntos de rotura diferentes al comentado aquí en el brazo corto del cromosoma 3 lleva a pensar que esta parte del genoma humano contiene varios genes implicados en el desarrollo del cáncer renal.

### **Carcinoma renal de células claras familiar**

Se define como tal a aquellos casos de carcinoma renal de células claras que afecta a dos o más familiares en primer grado y, a diferencia de los casos del grupo anterior, tienden a ser tumores únicos y confinados al riñón. Existen muy pocos casos. No se ha detectado aún la mutación responsable, estando ausentes las mutaciones en línea germinal del gen VHL y todo tipo de translocaciones detectables en el cromosoma 3.

## **CARCINOMAS RENALES CON TRANSLOCACIÓN**

### **Carcinoma renal con translocación Xp11.2**

Con este nombre se agrupan una serie de carcinomas renales que se presentan en la edad pediátrica y que tienen en común una translocación en la que el punto de ruptura está en Xp11.2. Como consecuencia de ello se producen fusiones del factor de transcripción TFE3, que es el que se codifica precisamente en esa región cromosómica, con otros genes. Hasta la fecha se han descrito 5 diferentes fusiones que afectan al TFE3. Una de ellas, la ASPL-TFE3, es idéntica a la que se produce en el sarcoma alveolar de partes blandas. Muchos de estos pacientes se caracterizan por haber recibido, varios años antes, tratamientos de quimioterapia citotóxica por leucemias y otros tumores, e incluso por lupus eritematoso sistémico.

De forma característica, estos tumores son positivos con los marcadores inmunohistoquímicos del melanoma (Melan A y HMB45) y no expresan, o lo hacen muy débilmente, citoqueratinas y vimentina. También se detecta positividad con CD10 y con el marcador del carcinoma renal. Más específicamente, este grupo de carcinomas muestra positividad nuclear con el factor de transcripción TFE3 en inmunohistoquímica de material incluido en parafina.

Los dos tipos más importantes que caracterizan a este grupo de CRs son t(X;1), y t(X;17). Estas dos translocaciones originan dos transcritos de fusión diferentes: PRCC-TFE3, y ASPL-TFE3, respectivamente. Otras anomalías cromosómicas que afectan a la región Xp11.2 incluyen t(X; 1) (p11.2; p34), e inv(X) (p11.2; q12), ambas relacionadas con CRs papilares que muestran fusión de TFE3 con variantes de empalme (splicing variants) de los genes PSF y NonO (p54nrb). Además de las translocaciones Xp11.2 este mismo autor ha descrito la translocación t(6; 11) (p21; q12) en **otros CRs con fusión de los genes  $\alpha$ (11q12) y TFEB (6p21)**. (12)

### **Carcinoma renal con t (6; 11) (p21; q12)**

La t (6; 11) fusiona el gen alfa en 11q12, un gen de función desconocida, con el primer intrón del factor de transcripción TFEB en 6p21 (40). El punto de rotura en TFEB mantiene completa la región codificante de TFEB en la fusión.

Por inmunohistoquímica, estos tumores son negativos para citoqueratinas y positivos para algunos marcadores de melanoma como HMB45 y Melan-A y negativos para otros como el factor de transcripción de microftalmia. Asimismo, es específica de este carcinoma la positividad nuclear para TFEB.

### **CARCINOMA PAPILAR RENAL HEREDITARIO**

El carcinoma renal papilar hereditario está causado por mutaciones en el proto-oncogén *c-MET*, que está constituido por 20 exones y se localiza en 7q31-34. Codifica una tirosin-quinasa que está implicada en diversas respuestas biológicas relacionadas con el control del crecimiento celular, la supervivencia celular y la morfogénesis. *C-MET* y su ligando, el factor de crecimiento hepatocitario, son necesarios para el desarrollo embrionario normal del músculo y del hígado y su ausencia es incompatible con la vida (49). La sobre-expresión de *c-MET*, al igual que la de sus proto-oncogenes análogos *c-kit* y *RET*, está asociado a múltiples neoplasias. Las alteraciones responsables del carcinoma renal papilar hereditario suelen ser bien mutaciones en línea germinal a nivel de los exones 16 a 19, o bien trisomías 7. Un pequeño subgrupo de carcinomas renales papilares esporádicos también presenta mutaciones de *c-MET* idénticas a las de las formas hereditarias.

### **CARCINOMA RENAL ASOCIADO A ESCLEROSIS TUBEROSA**

La esclerosis tuberosa es un síndrome caracterizado por alteraciones en el complejo esclerosis tuberosa que es un conjunto de genes supresores tumorales y que lleva a retraso mental, autismo, crisis epilépticas y tumores cerebrales, retinianos, renales, cardíacos y cutáneos. Es un defecto genético que se transmite de manera autosómica dominante con un 95% de penetrancia y que afecta a 1 de cada 11.000 nacimientos .

La enfermedad se basa en mutaciones en línea germinal bien en el gen TSC1 (9q34)(52) o en el TSC2 (16p13) y sigue el patrón de Knudson de enfermedad genética desarrollada en dos «hits», en el que un alelo se inactiva en línea germinal y el otro lo hace mediante mutación somática o por pérdida de heterocigosidad .

TSC1 codifica la hamartina y TSC2 la tuberina, cuyas funciones han sido reconocidas recientemente. El complejo TSC1/TSC2 actúa a varios niveles, inhibiendo mTOR, una kinasa que regula la síntesis proteica y regulando diversos factores implicados en el crecimiento celular tanto en células mesenquimales como epiteliales, lo que convierte a la esclerosis tuberosa en un modelo único de génesis tumoral. El complejo TSC1/TSC2 regula tanto la proliferación como la diferenciación de la célula renal precursora que deriva del mesodermo embrionario, el cual tiene capacidades de para desarrollar elementos epiteliales y estromales. (13,14, 15,16)

Estudios realizados en el 2010 en Madrid refieren que carecen de opciones terapéuticas eficaces para la enfermedad diseminada del carcinoma de células renales

Un equipo de investigadores liderado por el doctor Joaquín Bellmunt, jefe clínico del servicio de oncología del Hospital del Mar de Barcelona, ha publicado un artículo en la revista *British Journal of Urology* donde se describen los últimos avances en el tratamiento del cáncer de células renales metastático, y donde se explican los estudios más recientes e innovadores sobre esta enfermedad y recogidos en la última sesión de la American Society of Clinical Oncology 2006. Los ensayos clínicos más recientes prueban el uso de nuevos fármacos y los comparan con los utilizados hasta ahora. El equipo que lidera el Dr. Bellmunt en el Hospital del Mar tiene actualmente en marcha estudios y protocolos para el uso combinado de estas nuevas moléculas **denominadas "terapéuticas diana", utilizadas en este tipo de cáncer.**

Hasta hace muy pocos años, el tratamiento de la fase metastásica de esta enfermedad no era nada efectivo. De hecho, se consideraba que esta fase (donde el cáncer ha invadido otros órganos y tejidos del organismo) no tenía tratamiento, y se asociaba, por lo tanto, a una supervivencia ínfima. Ni la radioterapia, ni la quimioterapia, ni la hormonoterapia, ni tampoco la inmunoterapia eran efectivas.

Ahora, en cambio, los nuevos descubrimientos abren puertas que se habrán de tener en cuenta en un futuro inmediato.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos genéticos y moleculares del cáncer en general y, en particular, del cáncer de células renales. Este hecho ha sido determinante para el abordaje farmacológico de la enfermedad. En este sentido, las estrategias terapéuticas se centran, por una parte, en la inhibición de la división celular de las células malignas y, por otro lado, en la inhibición del crecimiento tumoral por impedimento de su alimentación sanguínea (inhibición de la angiogénesis).

En lo que respecta a la división celular, la investigación de nuevos fármacos se ha centrado en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, en inglés). La activación de esta molécula desencadena la proliferación celular y, por lo tanto, la proliferación del cáncer. Este receptor se encuentra en el 50-90% de las células del carcinoma renal. Así pues, un fármaco que tenga a esta molécula como diana puede, en teoría, impedir el crecimiento de las células malignas, constituyéndose de esta manera como un excelente objetivo terapéutico.

Por otra parte, en lo que respecta a la inhibición de la angiogénesis, la investigación farmacológica se ha centrado en los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, en inglés), y en el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Los fármacos que tengan como diana estas moléculas podrán impedir, en teoría, la alimentación sanguínea del tumor maligno y, por lo tanto, impedir su crecimiento. (17, 18, 19,20)

## CONCLUSIONES

Los nuevos conocimientos han abierto caminos en el tratamiento de una enfermedad que, hasta ahora, se resistía a solucionarse. A su vez, estos avances también plantean nuevos retos. Actualmente se necesitan más estudios para poder determinar definitivamente el enfoque de la terapia de esta enfermedad.

Los carcinomas renales de células claras son los tumores más frecuentes en este órgano. Sin embargo, no todos ellos son la misma enfermedad. Debajo de una morfología muy similar subyacen varias enfermedades que responden a alteraciones genéticas totalmente específicas. Esta revisión nos permitió conocer sobre las bases genéticas y moleculares de esta entidad que se ha incrementado en nuestro medio en los últimos años.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Santana-Ríos Z, Urdiales-Ortíz A, Camarena-Reynoso H, Fulda-Graue S, Pérez-Becerra R, Merayo-Chalico C, et al. Cáncer de células renales, factores patológicos pronósticos y nuevas estrategias de estadificación. Rev Mex Urol[Internet]. 2011[citado 3 sep 2014];71(4):[aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2011/ur114f.pdf>

2.Mayoral Chávez. Perspectiva monográfica del cancer pulmonar: un enfoque molecular y la metastasis al cerebro. Rev Inst Nal Enf Resp Méx[Internet]. 2004[citado 14 sep 2014];17(4):[aprox. 4p.]. Disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852004000400007&lang=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000400007&lang=pt)

3-Khosravi Shahi A, del Castillo Rueda G, Pérez Manga P. Angiogénesis neoplásica. An Med Interna[Internet]. 2008[citado 13 Sep 2014];25(7):[aprox. 5p.]. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992008000700012&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000700012&lang=pt)

4- García Verdecia B. Estudio de la respuesta inmune humoral inducida con la vacuna CIMAvax- EGF y de su relación con la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas[Internet]. La Habana: Centro de Inmunología Molecular[citado 2 sep 2014];2011[aprox. 130p.]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/412/1/BGarciaVerdecia.pdf>

5- Martínez López E, Eito C, Sola A, Rico M, Vila V MT. Chicata interacción de la radioterapia con los nuevos agentes con dianas moleculares. An Sis San Navarra[Internet]. 2009[citado 13

sep 2014];32(supl.2):[aprox. 3p.]. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000400010&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000400010&lang=pt)

6 -M Frontela Noda. MicroRNAs en el cáncer: de la investigación a la práctica clínica

Rev Cubana Med[Internet]. 2012[citado 4 sep 2014]; 51(4):[aprox. 5p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0034-75232012000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0034-75232012000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

7-Cedeño B F, Tonino P. Expresión de laminina en la microvasculatura de lesiones premalignas y malignas de la mucosa bucal. Acta Odontol Venez[Internet]. 2005[citado 3 sep 2014];43(3):[aprox. 3p.]. Disponible en:

[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652005000300002&lang=pt](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652005000300002&lang=pt)

8- Marquetti Hernández A. Carcinoma de células renales y síndromes hereditarios asociados.

Rev Cub Urol[Internet]. 2012[citado 6 sep 2014];1(1):[aprox 5p.]. Disponible en:

<http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/download/16/63>

9- Marquetti Hernández A, Gessner R. Las cadherinas en el diagnóstico histopatológico y pronóstico del carcinoma de células renales. Rev Haban Cien Med[Internet]. 2011[citado 3 sep 2014];10(1):[aprox. 5p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v10n1/rhcm08111.pdf>

10-de Torres I. Carcinoma de células claras y carcinoma de células renales quístico multilocular[Internet]. Disponible en:

<http://www.seapcongresos.com/2005/Cursos/Curso Corto Clasificaci%C3%B3n OMS ri%C3%B1ones de Torres Ca Celulas Claras.PDF>

11-Grande Pulido E, Martín Centeno A, Maroto Rey P, Solsona Narbón E. Biología molecular del carcinoma de células claras renales: principios para un tratamiento selectivo. Actas Urol Esp[Internet]. 2007[citado 4 sep 2014];31(3):[aprox. 4p.]. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062007000300006&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062007000300006&lang=pt)

12- Gancedo García MC, Hernández Gancedo MC, Peñarrocha Terés J. Tumores renales. Pediatr Integr[Internet]. 2012[citado 3 abr 2014];16(7):[aprox. 4p.]. Disponible en:

<http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/xvi07/02/525-532%20Tumores%20renales.pdf>

13-JI López, A Ugalde, Ming Zhou. Carcinomas renales con células claras. Rev Esp Patol[Internet]. 2008[citado 4 sep 2014];41(3):[aprox. 4p.]. Disponible en: [patologiahttp://www.patologia.es/](http://www.patologia.es/)

14-Tena Ros R, Pena Ezquerro JM. Genética molecular del cáncer renal: utilidad en pronóstico y posibilidades terapéuticas. Rev Lab Clin[Internet]. 2008[citado 4 sep 2014];1(1):[aprox. 6p.]. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=13120545&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=282&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=282v01n01a13120545pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13120545&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=282&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=282v01n01a13120545pdf001.pdf)

15- Palacios J, Ibarluzea G. Cancer renal. Actas Urol Esp[Internet]. 2009[citado 4 may 2014];33(2):[aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.urologiaclinicabilbao.com>

16-Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, Galante Romo I, San José Mansó L. Cáncer de riñón hereditario. Actas Urol Esp[Internet]. 2009[citado 4 sep 2014];33(2):[aprox. 4p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062009000200005&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062009000200005&script=sci_arttext)

17 - Trigo JM Bellmunt J. Estrategias actuales en el tratamiento del carcinoma de células renales: fármacos dirigidos a dianas moleculares. Med Clin[Internet]. 2008[citado 3 sep 2014];130(10):[aprox. 4p.]. Disponible en: <http://public-files.prbb.org/publicacions/457dec50-cead-012b-a7a8-000c293b26d5.pdf>

18-Cáncer.org[Internet]. California: American Cancer Society. Cáncer de riñón del adulto: carcinoma de células renales; © 2014 [actualizado 3 ago 2014; citado 4 sep 2014]. American Cancer Society; [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002299-pdf.pdf>

19- Aranzazu González A. Síndromes de cáncer renal hereditario: desentrañando los

[mecanismos de la tumorogénesis\[Internet\]. Sevilla: Cuarto Curso de Cáncer Renal:\[citado 3 sep 2014\]; 2013. Disponible en: http://www.sogug.es/Assets/docs/curso\\_cancer\\_renal/dra\\_aranzazu\\_gonzalez\\_del\\_alba.pdf](http://www.sogug.es/Assets/docs/curso_cancer_renal/dra_aranzazu_gonzalez_del_alba.pdf)

[20-Evaluación de Tecnologías Sanitarias: sunitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales. Evidencia\[Internet\]. 2008\[citado 4 sep 2014\];11\(6\):\[aprox. 2p.\]. Disponible en: http://www.foroaps.org/files/eval%20tecnol%20sanit.pdf](http://www.foroaps.org/files/eval%20tecnol%20sanit.pdf)