

**García Öntö, Hernán Ariel**

**Alteraciones en el cromosoma  
8 q24  
en cáncer de próstata**

---

**Tesis para la obtención del título de posgrado de  
Especialista en Urología**

Director: Revol, Martín

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



# Alteraciones en el cromosoma 8 q24 en cáncer de próstata.

---

Secretaría de investigación y posgrado. Facultad de medicina. Universidad católica de Córdoba.

Autores: García Öntö Hernán<sup>1</sup>, Lerda Daniel<sup>2</sup>, Gutierrez Luis<sup>1</sup>, Cabrera Marta<sup>3</sup>, Flores Jorge<sup>3</sup>, Chierichietti Armando<sup>1</sup>, Paladini Mario<sup>1</sup>, Revol Martín<sup>1</sup>.

1. Servicio de Urología del Hospital Aeronáutico Córdoba, Argentina.
2. Departamento de investigación de la Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Medicina, Argentina.
3. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Aeronáutico Córdoba, Argentina.

## Introducción:

El cáncer de próstata, es una malignidad común en hombres de países occidentales, tiene la característica de ser un daño heterogéneo con múltiples factores de riesgo. [1].

El incremento de la incidencia del cáncer de próstata (CaP) en los últimos veinte años ha asumido proporciones casi epidémicas, debido a que esta neoplasia constituye el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado y que en nuestro país ocupa el segundo lugar entre las causas oncológicas de muerte. [2]

Existen evidencias consistentes que las muertes por CaP han decrecido en la última década, muy probablemente asociadas al empleo extensivo del antígeno prostático específico (APE) en el diagnóstico temprano de la enfermedad. [3]

Las indicaciones de cirugía con intención curativa se basan en que todas las células cancerosas se encuentran dentro de los límites de la próstata a ser resecada y que esta resección puede realizarse adecuadamente. A pesar de los actuales métodos, entre el 26 y 60% de los pacientes mostraron enfermedad extraprostática postoperatoriamente (3) y entre el 23 y 53% tendrán recurrencia de APE sérico luego de prostatectomía en diversas series [4].[5]

Por lo tanto, los resultados de la prostatectomía radical (PR) para cánceres clínicamente localizados pueden variar ampliamente, dependiendo de un número de variables conocidas. Estos factores pueden ayudar a estimar sobrevida, seleccionar terapias, evaluar la respuesta a las mismas, comparar datos de distintas series y definir clasificaciones para pruebas clínicas.

Una mejor comprensión del potencial biológico de cada tumor permitirá una mejor toma de decisiones, son varias las propuestas elaboradas a partir de datos obtenidos en el preoperatorio, básicamente el estadio clínico (T), APE, el grado de Gleason, el número de tomas positivas de la biopsia y la proporción de tumor en cada muestra. [6].[7].[8].[9]. Para confeccionar tablas que permitan la estratificación de grupos de riesgo de recurrencia bioquímicas y/o clínicas.

A pesar de la alta incidencia y los índices de mortalidad relativamente altos del cáncer de próstata, los mecanismos moleculares que son la base de su patogénesis en gran parte son desconocidos. [10]. [11].

Parte de esto se debe a una falta de conocimiento del natural curso del daño, donde algunos tumores progresan localmente y metastatizan rápidamente y otros permanecen clínicamente latentes por años. [12]. [13].

En la actualidad diversos estudios citogenéticos intentan explicar la fisiopatogenia molecular del CaP, identificando múltiples y diversas alteraciones genéticas. Su conocimiento podría tener diversas aplicaciones como factores pronósticos de evolución de la enfermedad, patrones hereditarios y de conserjería genética, y también ser el blanco de nuevas terapéuticas farmacológicas. [14][15].

Múltiples estudios se realizan sobre las alteraciones genéticas en diversas neoplasias identificando mutaciones genéticas. De ellos se desprende que los oncogenes proceden de genes reguladores, los protooncogenes. Muchos protooncogenes participan en cascadas de señalización que reciben, integran y transmiten señales de proliferación provenientes del exterior, ejecutando programas específicos mediante la expresión de genes concretos que ponen en marcha la maquinaria celular de crecimiento y entrada en el ciclo celular.

Cuando un factor de crecimiento se asocia a su receptor, éste transmite una señal hacia el citoplasma, produciendo un cambio en la conformación de una o varias proteínas, que se transmite en forma de cascada, hasta activar en el núcleo la expresión de los genes adecuados para responder a la señal emitida. Cuando se producen mutaciones que desregulan algunos de estos procesos, de manera que se mantienen activados cuando deberían permanecer detenidos, el crecimiento celular deviene anárquico.

Los protooncogenes son por tanto genes normales responsables de la codificación de proteínas nucleares, citoplasmáticas y de membrana, que intervienen en la homeostasis celular, es decir, en el mantenimiento del equilibrio de las funciones celulares, por lo que su nivel de expresión está estrictamente regulado. Muchos protooncogenes están muy expresados durante ciertas etapas del ciclo celular y o muy relacionadas con determinadas fases del desarrollo embrionario.

Cuando estos genes se encuentran alterados se producen versiones oncogénicas de factores de transcripción o secuencias asociadas que funcionan en todo momento y los convierte en proteínas oncogénicas con pérdida de sus elementos negativos o pérdida de su dominio. Por ejemplo, el caso de la familia de factores de transcripción myc; normalmente, las células sólo producen Myc cuando son estimuladas mediante factores de crecimiento, y una vez producidos estimulan la transcripción de genes que activan la proliferación celular; sin embargo, en muchos tipos de cáncer (sobre todo en los asociados con los tejidos hematopoyéticos), los niveles de Myc permanecen elevados aún en ausencia de factores de crecimiento.

Las importantes acciones observadas del gen Myc sobre la proliferación celular se deben a su acción sobre el crecimiento y división de las células en el paso de la fase G0/G1 a S.

Estudios mostraron la existencia de una familia de proto-oncogenes con actividad transcripcional compuesta por tres miembros: c-myc, n-myc y l-myc, que son frecuentemente sobreexpresados en numerosos cánceres humanos. Esta sobreexpresión se observa en neuroblastomas (n-myc), carcinomas microcíticos de pulmón (n-myc y l-myc), carcinomas de mama, estómago, pulmón y colon, neuroblastomas y glioblastomas (c-myc), como consecuencia de amplificaciones; y en los linfomas de Burkitt (c-myc), como consecuencia de translocaciones. [16].[17].[18].[19].[20].

Una nueva área de investigación es la aplicación de la hibridización cromogénica in situ (CISH) para la determinación del anormal número de cromosoma en carcinoma de próstata. El cromosoma 8 ha demostrado ser importante en el cáncer de próstata, con distintos estudios mostrando significativa aneusomía y con los factores pronósticos utilizados en la actualidad. [21].[22].[23]. [24].[25].[26].[27].[28].[29].

## Objetivos

### Primario:

- Demostrar la prevalencia de alteraciones en el cromosoma 8 q24 en cáncer de próstata.

### Secundarios:

- Relacionar la presencia de alteraciones en el cromosoma 8 q 24 en el cáncer de próstata con factores pronósticos conocidos.
- Relacionar la presencia de alteraciones en el cromosoma 8 q 24 en el cáncer de próstata con la evolución clínica de los pacientes.

## Materiales y Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico.

Nuestra población son 20 piezas de prostatectomía radical, realizadas en el Hospital Aeronáutico Córdoba, de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado entre los años 2000 - 2009.

Criterios de Inclusión: estudio de tacos de piezas de prostatectomía radical que se recibieron en Anatomía Patológica para su estudio.

Criterios de Exclusión: tumores benignos, pacientes que recibieron cualquier tipo de neoadyuvancia, seguimiento menor a dos años, presencia de enfermedad a distancia.

Las variables consideradas en nuestro estudio son: la presencia de amplificación genética del cromosoma 8 q24, la edad de los pacientes, el estadio clínico, el valor del APE preoperatorio, el SG de las piezas operatorias, el estadio patológico y la sobrevida libre de recidiva bioquímica.

Se consideró recurrencia bioquímica a dos aumentos consecutivos del APE de 0,2 ng/ml.

Todas las piezas fueron revisadas por dos anatomopatólogos.

El estudio genético se llevo a cabo por un especialista que no conocía la evolución de los pacientes.

Se realizó el procesamiento estadístico, no probabilístico consecutivo con Microsoft Excel se evaluó promedio, mediana, prevalencia, riesgo y se consideró  $p < 0,05$  estadísticamente significativa, la sobrevida libre de recurrencia bioquímica se evaluó mediante el método de Kaplan y Meyer.

Se utilizó la sonda N-MYC (Dako Denmark, DK) para detección de la amplificación, que involucra el locus MYC en el cromosoma 8q24, con el kit FISH/Dako Duo CISH (Dako Denmark, DK), sobre los tumores de próstata preparados siguiendo las instrucciones del kit.

Para cada lote de hibridación se utilizó un control negativo (tejido prostático benigno de linfocitos de sangre periférica del Hospital Aeronáutico) a los efectos de demostrar la hibridación de las señales normales. En el control normal y en los casos de tumores aparentemente 8q24 no amplificados, se observó una pequeña señal rojo-azul (de la sonda 8q24) en el 92% de las células. En los núcleos con altos niveles de amplificación del gen, las señales rojas pueden estar muy cerca una del otro, formando un conjunto de señales. En estos casos el número de señales color rojo no se puede contar, pero debe ser estimado. Se debe prestar especial atención a las señales de color azul, porque grupos de señales rojas pueden cubrir las señales azules haciéndolos difícil de ver.

## Resultados

En los veinte pacientes estudiados la edad promedio fue de 63 años, con una mediana de 63,5 años, el menor tuvo 51 años y el mayor 73 años. Tabla 1.

De los veinte pacientes seis presentaron amplificación del cromosoma 8 q24. Demostrando una prevalencia del 30% de la muestra. Gráfico N°1. Figura 1.

En la estadificación clínica encontramos que en los veinte pacientes once se encontraban en Estadío Clínico T1c, el 36,36% (n:4) presentaron amplificación y el 63,64% (n:7) fueron negativos. OR: 1,2. p:NS. Seis pacientes tenían Estadío Clínico T2c, uno presentó amplificación (16,6%) y cinco fueron negativos (n: 83,3). OR: 2,8. p:NS. Tres pacientes presentaron Estadío Clínico T2c, uno presentó amplificación (33,3%) y dos fueron negativos (66,6%). OR: 2. p:NS. Tabla 2. Gráfico N° 2.

En cuanto al APE de la muestra (n:20) el valor promedio fue de 10,6 ng/ml, la mediana 8 ng/ml, el valor inferior y mayor de la muestra fue de 4 ng/ml y de 25 ng/ml respectivamente. Tabla 3.

Se dividió la muestra (n: 20) en dos grupos: los que tenían un valor de APE entre 4 y 9,9 ng/ml (n: 13) y otro grupo con valor de APE mayor a 10 ng/ml. En el primer grupo cuatro pacientes (30,7%) presentaron amplificación y nueve fueron negativos (69,3%). OR: 0,9 En el segundo grupo (n: 7) dos (28,5%) amplificaron y cinco (71,5%) negativos. OR: 1,1. p<0,05. Tabla 4. Gráfico N° 3.

Respecto al Score de Gleason de las piezas de prostatectomía radical (n: 20) diez pacientes presentaron SG igual a seis dentro de los cuales dos (20%) presentaron amplificación y ocho (80%) fueron negativos. OR: 0,3 Se encontró SG igual a 7 en seis piezas, dos (33,3%) presentaron amplificación, cuatro (66,6%) fueron negativas. OR: 0,5. Por último, cuatro tuvieron SG mayor a 7, dos (50%) amplificaron y dos (50%) fueron negativos. OR: 3. p:NS. Tabla 5. Gráfico 4.

En la Estadificación Patológica observamos dos pacientes en Estadío pT2a en los cuales no hubo amplificación. Diez pacientes presentaron Estadío patológico pT2c: cuatro amplificaron (40%) y 6 (60%) fueron negativos. De los pacientes pT3a (n: 6) uno (16,7%) presentó amplificación y cinco negativos (83,3%). Dos pacientes presentaron Estadío pT3b uno (50%) amplificó y otro fue negativo (50%) sin diferencia estadísticamente significativa entre los estadíos. p: NS. Tabla 6. Gráfico N° 5.

La sobrevida libre de recurrencia bioquímica se puede observar en el gráfico N° 6. Donde el porcentaje de sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años para los pacientes con amplificación 8 q24 (n:6) fue del 50%, OR: 1,8 y el porcentaje de sobrevida libre de recurrencia bioquímica

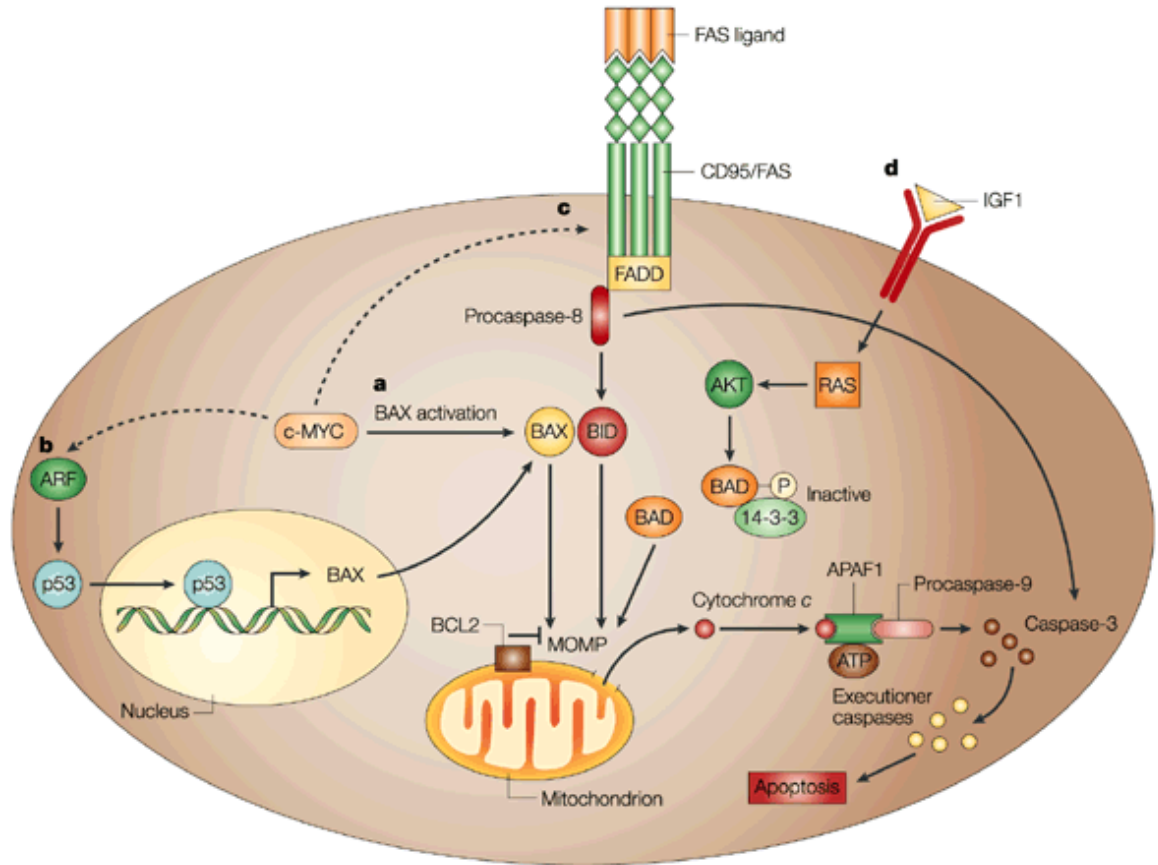


para los que fueron negativos para la amplificación (n:14) fue del 64,28%.  
OR: 0,56.  $p < 0,05$ .

## Discusión

Diversas series describen alteraciones genéticas en el cromosoma 8 relacionada con una familia de genes llamados Myc (n- myc, c-myc, v-myc) los cuales se encontraron presentes en tumores mielolinfáticos, pulmonares, neuroblastomas, tumores de ovario, hígado y colon. [30].

El c-MYC sensibiliza a las células a una amplia gama de estímulos pro-apoptóticos. Durante la apoptosis, c-MYC induce la liberación de citocromo c de la mitocondria en el citosol, posiblemente a través de la activación de la molécula pro-apoptótica BAX (a). BAX activa dentro de la membrana mitocondrial conduce a la creación o modificación de los poros de la membrana, resultando en la mitocondria la permeabilización de la membrana externa (MOMP). Una vez liberado en el citosol, el citocromo C se asocia a la apoptosis de la proteasa factor de activación de 1 (APAF1) y proteínaprocaspasa-9 para formar el apoptosoma ("rueda de la muerte"). En presencia de ATP, la caspasa-9 se activa, lo que lleva a activación de las caspasas efectoras, como la caspasa-3, que finalmente conduce a la degradación de los componentes de la célula y la desaparición de la célula. Otras vías que involucran a c-MYC inducida por la liberación del citocromo c y la apoptosis incluyen la activación indirecta del supresor de tumores p53 a través de la IRA, que conduce a la transcripción de BAX (b). La ligadura de la CD95/Fas la muerte del recepto desencadena la asociación de la proteína intracelular adaptador FADD (FAS-dominio de muerte asociado) con el receptor CD95 (c). FADD se movilizan procaspasa-8, lo que resulta en la activación automática de la procaspasa, que rompe y activa las caspasas verdugo. Caspasa-8 también puede activar el BID proteína pro-apoptótica, lo que podría promover la MOMP. Las señales de supervivencia que sirven para bloquear el c-MYC inducida por la apoptosis (d) incluyen la señalización a través del receptor de IGF-1 o RAS se activa, lo que puede conducir a la activación de AKT serina / treonina-cinasa y posterior fosforilación de la proteína pro-apoptótica BAD. Fosforilada BAD es secuestrado y se inactiva por proteínas citosólicas 14-3-3 anti- apoptóticos , tales como BCL2 y Bcl-XL, residen en la membrana mitocondrial externa y bloquear la liberación del citocromo c, posiblemente a través del secuestro de BAX. [31].



De igual manera otros autores buscaron este tipo de alteraciones en cáncer de próstata. [32].[33].[34].

Pflueger y col (2009), en donde ellos han identificado la fusión de NDRG1-ERG en tumores de próstata en el 44% (n: 44) de sus pacientes (n: 100) que recibieron prostatectomía radical, considerando también a los pacientes con enfermedad avanzada. Esta identificación de la fusión de NDRG1-ERG da como resultado la formación de proteínas quiméricas y en cáncer de próstata tiene un potencial clínico e implicancia biológica. El NDRG1 está involucrado en la diferenciación celular, reprimida por los oncogenes N-myc y c-myc y por lo tanto suelen desregularse en las células cancerosas.

En nuestra serie encontramos una prevalencia del 30%, es decir 6 de 20 pacientes. Cabe destacar que en nuestra serie los pacientes fueron tratados por enfermedad localizada.[35].[36].[37].[38].

Encontramos diferencia estadística en los pacientes que tenían APE >10 ng/ml en relación a la amplificación 8 q24, aunque con un riesgo muy similar a los pacientes con APE <10 ng/ml (OR: 1,1 y OR: 0,9 respectivamente).

Datos similares fueron encontrados en otras series. [39].[40].

En nuestra serie no encontramos diferencia estadística entre los pacientes que presentaron amplificación y los que fueron negativos en relación al estadio clínico.

Outi Saramäki, publicó en el 2001 que la ganancia del brazo largo del cromosoma 8 (8q) es común en el cáncer de próstata avanzado por hibridación genómica comparativa. Además evaluó su efectividad pronóstica. Los análisis se realizaron con la hibridación fluorescente in situ y la tecnología de microarrays de tejidos. Alto nivel de amplificación de EIF3S3 se encontró en 11 de 125 (9%) de los tumores pT1/pT2, 12 de 44 (27%) de los tumores pT3/pT4 y 8 de 37 (22%) de metástasis ganglionares, así como en 26 de 78 (33%) y 15 de 30 (50%) de los tumores hormono-dependiente localmente recurrente y metástasis, respectivamente. Otros autores encontraron similares resultados. [41]. [42].

En nuestra serie no encontramos alteraciones en el estadio patológico pT2a. Respecto a las alteraciones que observamos en los estadios pT2c (4 pacientes), pT3a (un paciente) y pT3b (un paciente) no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al Score de Gleason de la pieza, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos Scores.

Otros autores si encontraron diferencias, donde se asoció el mayor Score con mayor presencia de alteraciones 8 q24. [43]. [44].

Outi Saramäki afirma que la ganancia cromosómica 8 se asoció con mala supervivencia específica del cáncer en los carcinomas de próstata. ( $P = 0,023$ ). En nuestra serie tres pacientes murieron de otras causas después de 5 años de seguimiento, el resto de los pacientes se encuentra vivos, por lo tanto no podemos evaluar la mortalidad cáncer específica hasta la actualidad, aun así para poder referirnos a la mortalidad cáncer específica necesitamos mayor seguimiento de la muestra.

Dicho autor no encuentra diferencia en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica, hecho que si podemos objetivar en nuestra serie al igual que otros autores. [45]. [46].

También es importante notar que nuestra muestra es pequeña y se necesitaría mayor número y seguimiento de los pacientes.

Es interesante destacar que en la actualidad se están realizando estudio sobre distintos agentes blancos relacionados con la familia de genes myc, evaluando su presencia como factor pronóstico y su respuesta clínica. [47]. [48]. [49]. [50].

## Conclusiones

Encontramos una prevalencia del 30% de alteraciones en el cromosoma 8 q24 en nuestra muestra de especímenes de prostatectomía radical.

Observamos relación estadísticamente significativa con el valor de APE preoperatorio para los pacientes que tenían valores superiores a 10 ng/ml y la presencia de alteraciones cromosómicas 8 q24, no así respecto al Estadío clínico, patológico, ni puntuación de Gleason.

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia bioquímica siendo ésta inferior en los pacientes que se amplificó la alteración cromosómica 8 q24.

Consideramos que se necesitan más estudios con seguimiento de los pacientes y somos concientes del pequeño tamaño de nuestra muestra.

EDAD	
MENOR	51
MAYOR	73
PROMEDIO	63
MEDIANA	63,5

Tabla 1

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA	T1c	T2a	T2c
AMPLIFICACION	4 (36,36%)	1 (16,6%)	1 (33,3%)
NEGATIVOS	7 (63,64%)	5 (83,3%)	2 (66,7%)
TOTAL	11	6	3
OR	1,2	2,8	2
P	NS	NS	NS

Tabla 2

PSA	
MENOR	4
MAYOR	25
PROMEDIO	10,63
MEDIANA	8

Tabla 3

APE	Entre 4 y 9,9 ng/ml	Más de 10 ng/ml
AMPLIFICACIÓN	4 (30,7%)	2 (28,5%)
NEGATIVOS	9 (69,3%)	5 (71,5%)
TOTAL	13	7
OR	0,9	1,1
P <0,05		

Tabla 4

SG de la pieza	6	7	>7
AMPLIFICACIÓN	2 (20%)	2 (33,3%)	2 (50%)
NEGATIVOS	8 (80%)	4 (66,6%)	2(50%)
TOTAL	10	6	4
OR	0,3	0,5	3
P	NS	NS	NS

Tabla 5

ESTADÍO PATOLÓGICO	pT2a	pT2c	pT3a	pT3b
AMPLIFICACIÓN	0	4 (40%)	1 (16,7%)	1 (50%)
NEGATIVOS	2 (100%)	6 (60%)	5 (83,3%)	1 (50%)
TOTAL	2	10	6	2
P	NS	NS	NS	NS

Tabla 6

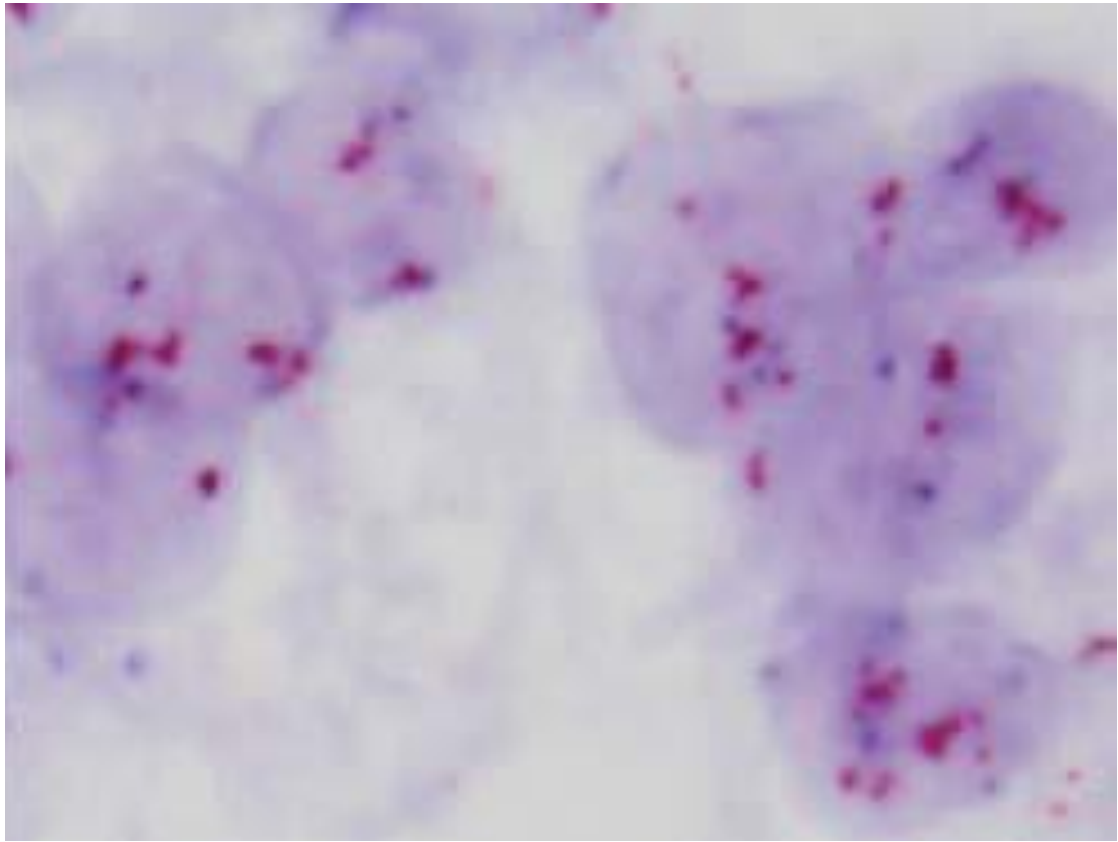


Figura 1: se observa la amplificación del cromosoma 8 q 24 como múltiples señales rojo-azules.

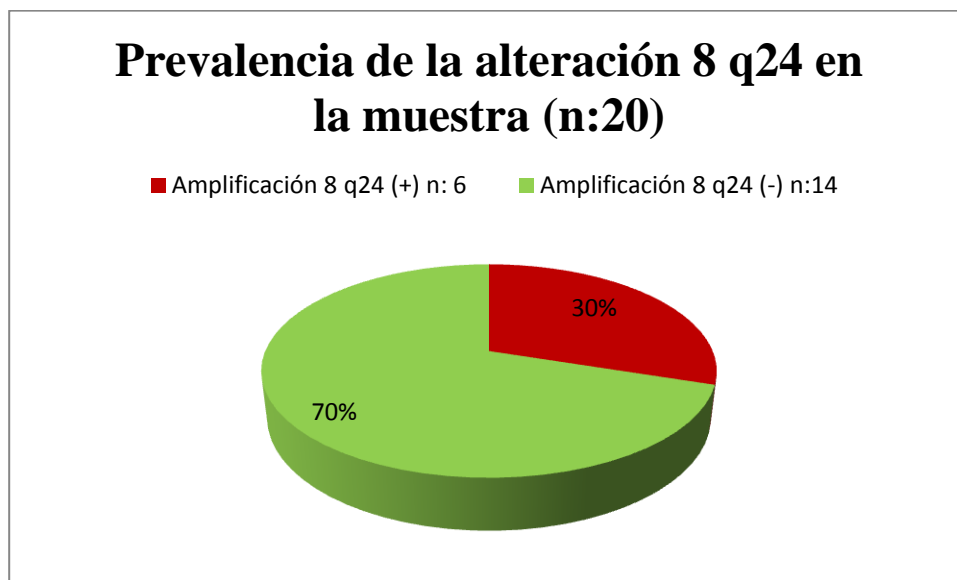


Gráfico N°1.



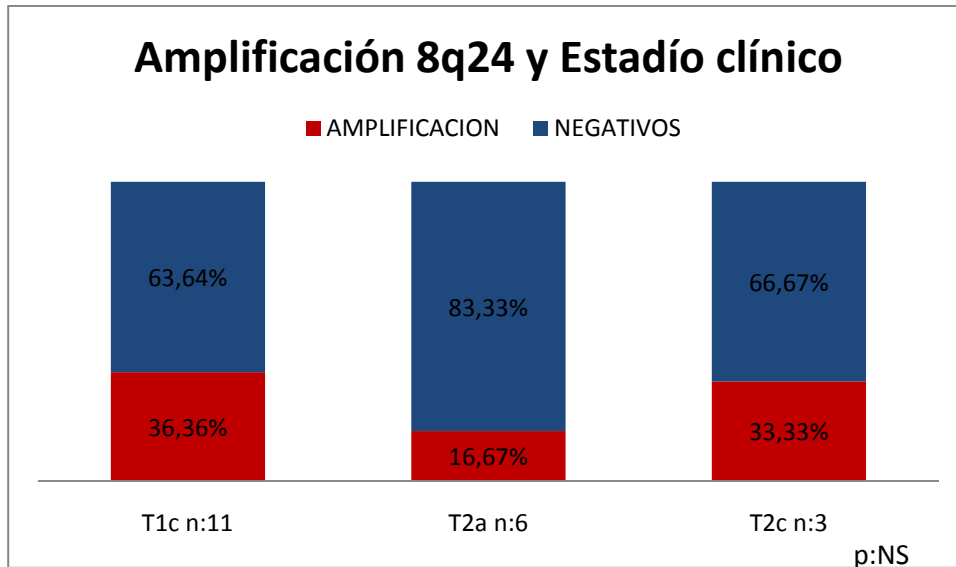


Gráfico N°2.

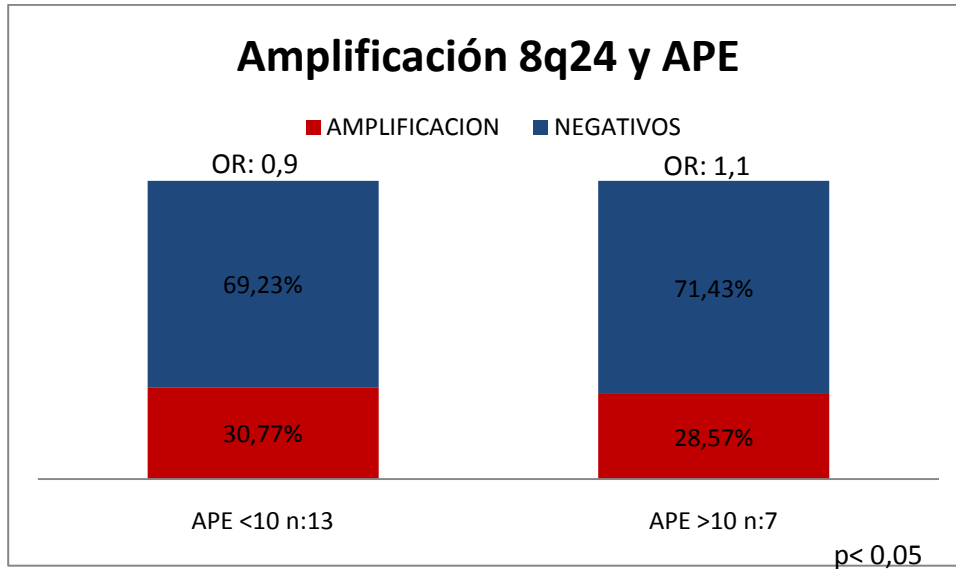


Gráfico N° 3.

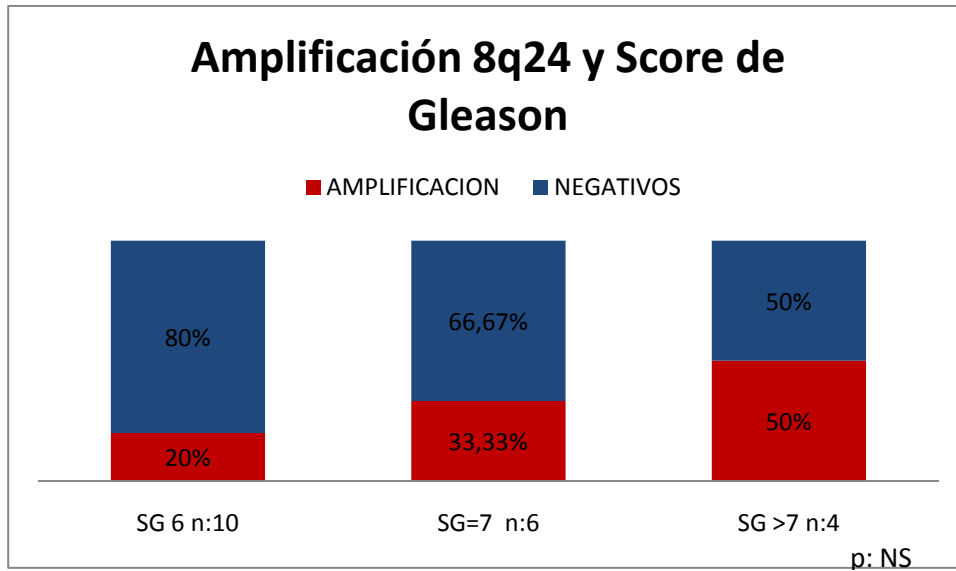


Gráfico N° 4.

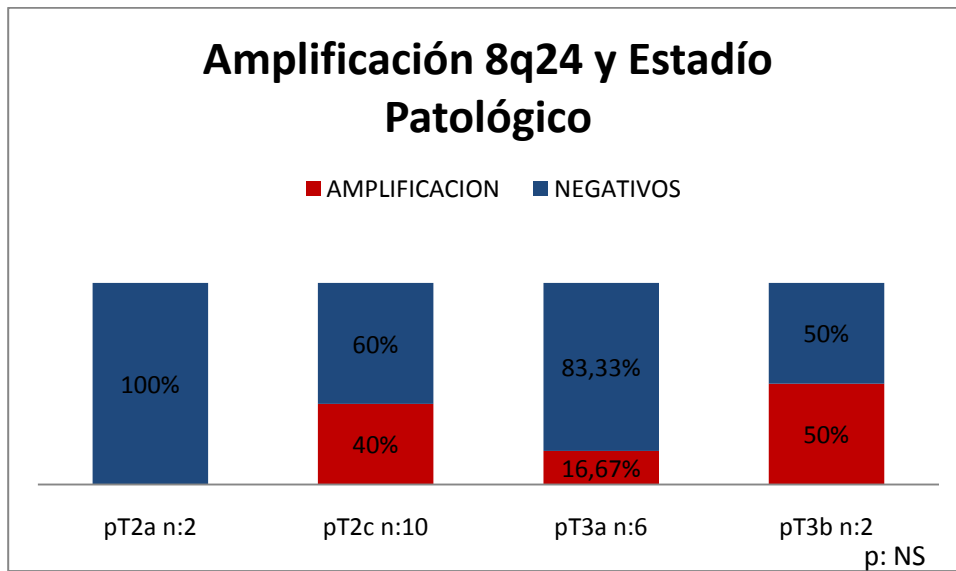


Gráfico N° 5.

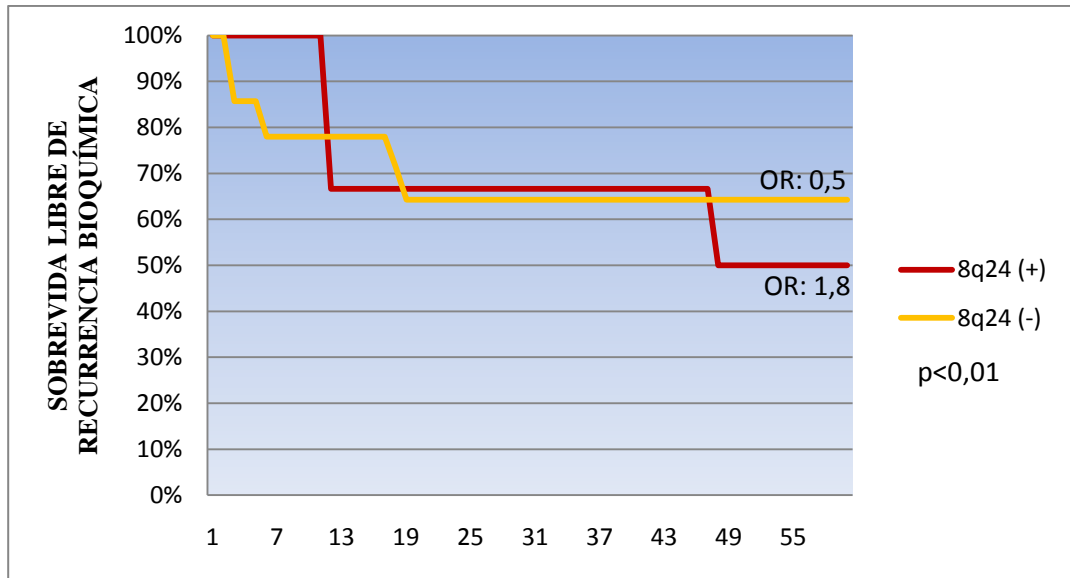


Gráfico N° 6.

## Bibliografía

1. Campbell-Walsh Urology, Wein, Novick, Kavousi, Partin, Peters. Edt. 9th ed USA. 2007
2. Atlas de mortalidad por Cáncer Argentino. 1997 – 2001. Matos EL, Loria DI, Singanini N. Instituto de Oncología Angel H Roffo. Buenos Aires. 2003.
3. Stephenson, RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. And update the incidence mortality and clinical factors from SEER data base. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 173-181.
4. Ojori M, Wheeler DM, Kattan MW, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1818-1825.
5. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate – specific antigen after anatomical radical prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-403.
6. Partin AW, Yoo J, Carter HB. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason Score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-114.
7. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW. Validation of Partin Tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 1591-1595
8. D'Amico AV, Whittintong R, Malkowicz SB. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; 174: 131-138.
9. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4578-4581.
10. Benjamin T., Larson C., Magi-Galluzzi, Graham C, S. J. Plummer, R. Silverman and E. Klein. Pathological Aggressiveness of Prostatic Carcinomas Related to RNASEL R462Q Allelic Variants, *Journal of Urology*, 2007.
11. Nam R, Klotz L, Trachtenberg J, Kattan M, Narod S. Clinical Application Of Chromosome 8q24 Snps In Prostate Cancer Diagnosis. *Journal of Urology* Vol. 179, No. 4, Supplement, 2008.
12. Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Suehiro Y, Shahryari V, Ahmad A, Tabatabai L, Igawa M And Dahiya. Bcl2 \_938C/A Polymorphism Carries Increased Risk Of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *The Journal Of Urology*. Vol. 181, 1907-1912, April 2009.
13. Helfand B, Loeb S, Cashy J, Meeks J, Thaxton C, Han M and Catalona W. Tumor Characteristics of Carriers and Noncarriers of the deCODE 8q2.
14. Validation of Genome-Wide Prostate Cancer Associations in Men of African Descent Chang, B.L.; Spangler, E.; Gallagher, S.; Haiman, C.A.; Henderson, B.; Isaacs, W.; Benford, M.L.; Kidd, L.R.; Cooney, K.; Strom, S.; Ingles, S.A.; Stern, M.C.; Corral, R.; Joshi, A.D.; Xu, J.F.; Giri, V.N.; Rybicki, B.; NeslundDudas, C.; Kibel, A.S.; Thompson, I.M.; Leach, R.J.; Ostrander, E.A.; Stanford, J.L.; Witte, J.; Casey, G.; Eeles, R.; Hsing, A.W.; Chanock, S.; Hu, J.J.; John, E.M.; Park, J.; Stefflova, K.; ZeiglerJohnson, C.; Rebbeck, T.R. Vol. 20 Nro. 1 Página: 23 - 32 Fecha de publicación: 01/01/2011
15. Laura Soucek<sup>1</sup>, Jonathan Whitfield<sup>1</sup>, Carla P. Martins<sup>1</sup>, Andrew J. Finch<sup>1</sup>, Daniel J. Murphy<sup>1</sup>, Nicole M. Sodikin<sup>1</sup>, Anthony N. Karnezis<sup>1</sup>, Lamorna Brown Swigart<sup>1</sup>, Sergio Nasi<sup>2</sup> & Gerard I. Evan<sup>1</sup> *Nature* 455, 679-683 (2 October 2008) | doi:10.1038/nature07260; Received 1 March 2008; Accepted 11 July 2008; Published online 17 August 2008. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy.
16. E. Díaz-Rubio, J. García-Conde: *Oncología clínica básica*, 2000, ISBN 84-86725-60-7. Consultado el 1-9-2010
17. Centro Nacional de Biotecnología: *Función del proto-oncogen c-Myc in vivo*. Consultado el 1-9-2010

18. Anales del Sistema Sanitario de Navarra: Conceptos básicos en biología molecular del cáncer. Susceptibilidad genética. Consultado el 1-9-2010
19. Laura Soucek, Jonathan Whitfield, Carla P. Martins, Andrew J. Finch, Daniel J. Murphy, Nicole M. Sodik, Anthony N. Karnezis, Lamorna Brown Swigart, Sergio Nasi & Gerard I. Evan: Modelling Myc inhibition as a cancer therapy, *Nature*, 2-10-2008
20. Conceptos básicos en biología molecular del cáncer. Susceptibilidad genética Basic concepts in the molecular biology of cancer. Genetic susceptibility J. García-Foncillas, E. Bandrés, V. Catalán, F. García Amigot, N. Zabalegui Laboratorio de Biotecnología. Área de Terapia Celular. Departamento de Oncología Clínica Universitaria. Universidad de Navarra
21. Williams E, Jones E, Lin Zhu X, Steele M, Stephenson R, Rohr R and Brothman R. Evidence for a tumor suppressor gene distal to brcal in prostate cancer brlana. *The Journal Of Urology* Vol. 155, 720-725, February 1996.
22. Chromosome 16 allelic loss analysis of a large set of microdissected prostate carcinomas. Strup S, Pozzatti R, Florence C, Emmert M, Duray P., Liotta L, Bosmick D, Linehan W and Vocke C. *The Journal Of Urology*. Vol. 162, 590-594, august 1999.
23. Gallucci, M, Merola R, Farsetti A et.al. Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localizad prostate carcinoma. *Cancer Lett*, 237:76 – 82, 2006.
24. Skacel M, Ormsby A. Pettay J et.al Aneusomy of chromosome 7,8 and 17 and amplification of HER-2/neu and epidermal growth factor receptor in Gleason score 7 prostate carcinoma: a differential fluorescente in situ hybridization study of Gleason pattern 3 and 4 using tissue microarray. *Human Pathol*, 32(12):1392-, 2001.
25. Association between Genetic Variants in the 8q24 Cancer Risk Regions and Circulating Levels of Androgens and Sex Hormone-Binding Globulin Chu, L.W.; Meyer, T.E.; Li, Q.Z.; Menashe, I.; Yu, K.; Rosenberg, P.S.; Huang, W.Y.; Quraishi, S.M.; Kaaks, R.; Weiss, J.M.; Hayes, R.B.; Chanock, S.J.; Hsing, A.W. Vol. 19 Nro. 7 Página: 1848 - 1854 Fecha de publicación: 01/07/2010
26. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility Chung, S.Y.; Nakagawa, H.; Uemura, M.; Piao, L.; Ashikawa, K.; Hosono, N.; Takata, R.; Akamatsu, S.; Kawaguchi, T.; Morizono, T.; Tsunoda, T.; Daigo, Y.; Matsuda, K.; Kamatani, N.; Nakamura, Y.; Kubo, M. Vol. 102 Nro. 1 Página: 245 - 252 Fecha de publicación: 01/01/2011
27. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry Michael N. Okobia, Joseph M. Zmuda, Robert E. Ferrell, Alan L. Patrick and Clareann H. Bunker Vol. 71 Nro. 10 Página: 1054 - 1063 Fecha de publicación: 01/07/2011
28. Evidence for an Association Between Prostate Cancer and Chromosome 8q24 and 10q11 Genetic Variants in African American Men: The Flint Men's Health Study Wang, Y.F.; Ray, A.M.; Johnson, E.K.; Zuhlke, K.A.; Cooney, K.A.; Lange, E.M. Vol. 71 Nro. 3 Página: 225 - 231 Fecha de publicación: 15/02/2011
29. Number of prostate cancer risk alleles may identify possibly 'insignificant' disease Helfand, B.T.; Loeb, S.; Kan, D.H.; Catalona, W.J. Vol. 106 Nro. 11 Página: 1602 - 1606 Fecha de publicación: 01/12/2010.
30. Knuutila S, Bjorkqvist AM, Autio K, Tarkkanen M, Wolf M, Monni O, Szymanska J, Larramendy ML, Tapper J, Pere H, El-Rifai W, Hemmer S, Wasenius VM, Vidgren V, Zhu Y: DNA copy number amplifications in human neoplasms: review of comparative genomic hybridization studies. *Am J Pathol* 1998, 152:1107-1123.
31. Pathways involving c-MYC and apoptosis. FROM THE FOLLOWING ARTICLE: c-MYC: more than just a matter of life and death Stella Pelengaris, Mike Khan & Gerard Evan *Nature Reviews Cancer* 2, 764-776 (October 2002).
32. *Microsc Res Tech*. 2000 Dec 1;51(5):456-63. Molecular cytogenetics of prostate cancer. Nupponen NN, Visakorpi T. Source Laboratory of Cancer Genetics, Institute of Medical Technology, University of Tampere, Tampere, Finland

33. *Cancer Invest.* 1999;17(6):441-7. Chromosomal basis of adenocarcinoma of the prostate. Verma RS, Manikal M, Conte RA, Godec CJ. Source Division of Molecular Medicine & Genetics, Wyckoff Heights Medical Center, Brooklyn, New York, USA
34. *BJU Int.* 2002 Feb;89(3):310-6. Genetic changes in stage pT2N0 prostate cancer studied by comparative genomic hybridization. Wolter H, Gottfried HW, Mattfeldt T. Source Department of Pathology, University of Ulm, Ulm, Germany
35. *Urology.* 2000 Nov 1;56(5):880-5. Genetic changes in clinically organ-confined prostate cancer by comparative genomic hybridization. Fu W, Bubendorf L, Willi N, Moch H, Mihatsch MJ, Sauter G, Gasser TC. Source Urologic Clinics, University of Basel, Basel, Switzerland
36. Fleming, W.H., Hamel, A., McDonald, R., Ramsey, E., Pettigrew, N.M., Johnston, B., Dodd, J.G., and Matusik, R.J. Expression of the c-myc protooncogene in human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Cancer Res.*, 46: 1535-1537, 1986.
37. N 2. Pflueger, D., Rickman, D.S., Sboner, A, Perner S, LaFargue CJ, Svensson MA y col. N- myc downstream regulated gene 1 (NDRG1) is fused to ERG in prostate cancer. *Neoplasia.* Vol.11, 8: 804-811, 2009.
38. Alers JC, Rochat J, Krijtenburg PJ, Hop WC, Kranse R, Rosenberg C, Tanke HJ, Schroder FH, van Dekken H: Identification of genetic markers for prostatic cancer progression. *Lab Invest* 2000,80:931-942.
39. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 May;159(1):84-8. Genetic changes in localized prostate cancer of Japanese patients shown by comparative genomic hybridization. Kasahara K, Taguchi T, Yamasaki I, Kamada M, Shuin T. Source Department of Urology, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japan.
40. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, Hyytinen ER, Karhu R, Tammela T, Isola JJ, Kallioniemi OP: Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995, 55:342-347. [PubMed]
41. Nupponen NN, Kakkola L, Koivisto P, Visakorpi T: Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. *Am J Pathol* 1998, 153:141-148. [PMC free article] [PubMed]
42. Cher ML, Bova GS, Moore DH, Small EJ, Carroll PR, Pin SS, Epstein JI, Isaacs WB, Jensen RH: Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. *Cancer Res* 1996, 56:3091-3102. [PubMed]
43. Nupponen NN, Kakkola L, Koivisto P, Visakorpi T: Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. *Am J Pathol* 1998, 153:141-148.
44. Alers JC, Rochat J, Krijtenburg PJ, Hop WC, Kranse R, Rosenberg C, Tanke HJ, Schroder FH, van Dekken H: Identification of genetic markers for prostatic cancer progression. *Lab Invest* 2000,80:931-942.
45. Molecular biology of progression of prostate cancer. Nupponen N, Visakorpi T. *Eur Urol.* 1999;35(5-6):351-4.
46. Amplification of EIF3S3 Gene Is Associated with Advanced Stage in Prostate Cancer Outi Saramäki,\* Niels Willi,† Ola Bratt,‡ Thomas C. Gasser,§ Pasi Koivisto,¶ Nina N. Nupponen,|| Lukas Bubendorf,† and Tapio Visakorpi *Am J Pathol.* 2001 December; 159(6): 2089–2094.
47. *Nature* 455, 679-683 (2 October 2008) | doi:10.1038/nature07260; Received 1 March 2008; Accepted 11 July 2008; Published online 17 August 2008 Modelling Myc inhibition as a cancer therapy Laura Soucek<sup>1</sup>, Jonathan Whitfield<sup>1</sup>, Carla P. Martins<sup>1</sup>, Andrew J. Finch<sup>1</sup>, Daniel J. Murphy<sup>1</sup>, Nicole M. Sodikin<sup>1</sup>, Anthony N. Karnezis<sup>1</sup>, Lamorna Brown Swigart<sup>1</sup>, Sergio Nasi<sup>2</sup> & Gerard I. Evan<sup>1</sup> Department of Pathology and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, California 94143-0875, USA Istituto di Biologia e Patologia Molecolari, C.N.R., University La Sapienza, 00185 Rome, Italy.

48. The action mechanism of the myc inhibitor termed omomyc may give clues on how to target myc for cancer therapy. Savino M, Annibali D, Carucci N, Favuzzi E, Cole MD, Evan GI, Soucek L, Nasi S. PLoS One. 2011;6(7):e22284. Epub 2011 Jul 21.
49. Prognostic significance of allelic imbalance of chromosome arms 7q, 8p, 16q, and 18q in stage T3N0M0 prostate cancer. Jenkins R, Takahashi S, DeLacey K, Bergstralh E, Lieber M. Genes Chromosomes Cancer. 1998 Feb;21(2):131-43.
50. Clinical significance of alterations of chromosome 8 detected by fluorescence in situ hybridization analysis in pathologic organ-confined prostate cancer. Tsuchiya N, Slezak JM, Lieber MM, Bergstralh EJ, Jenkins RB. Genes Chromosomes Cancer. 2002 Aug;34(4):363-71.