

LA REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR Y EL CÁNCER

Rebeca López Marure

RESUMEN

El ciclo celular se regula por una competencia y un balance entre reguladores negativos y positivos de la proliferación, que determina cuando una célula prolifera, se diferencia o muere. El ciclo celular se regula de manera positiva para producir la proliferación celular, y de manera negativa para inhibirla. Entre las principales moléculas que regulan positivamente el ciclo celular se encuentran las proteínas cinasas dependientes de ciclinas (CDK), las ciclinas y los proto-oncogenes; y negativamente participan las proteínas supresoras de tumores y las proteínas inhibidoras de las CDK, entre otras. Una falla en la regulación del mecanismo de control del ciclo celular, como la activación o desactivación, la disminución o el aumento en la expresión o la mutación de las proteínas que controlan el ciclo celular, ocasiona una proliferación celular excesiva y como consecuencia, la aparición de un proceso maligno o cáncer.

Palabras Clave: CDK, ciclinas, proteínas supresoras de tumores, ciclo celular, cáncer.

Cell cycle regulation and cancer

ABSTRACT

The cell cycle is regulated by an ability or balancing between negative and positive factors of the proliferation. This process determines if a cell grows, proliferates or dies. The cell cycle is positively and negatively regulated to produce cellular proliferation or inhibition, respectively. The positive regulatory proteins are the cyclin-dependent kinases proteins (CDK), cyclins and proto-oncogenes; while tumour suppressor proteins and cyclin-dependent kinases inhibitors are negative proteins. Faulty regulation of the control mechanism in the cell cycle such as activation or inactivation, the decrease or increase of the expression or a mutation in the regulatory proteins of the cell cycle, leads to an excessive cell proliferation and a tumorigenic process is been developed to produce cancer.

Key Words: CDK, cyclins, tumor suppressor proteins, cell cycle, cancer.

ARTÍCULO RECIBIDO EN MAYO DEL 2003 Y ACEPTADO EN JUNIO DEL 2003.

ANTECEDENTES

La progresión del ciclo de células eucarióticas está regulada por la formación, la activación y la inactivación de una serie de complejos de proteínas cinasas dependientes de ciclina (CDK) y ciclinas¹. En las células de vertebrados los principales complejos CDK-ciclina son: el CDK4-ciclina D y el CDK2-ciclina E, que actúan en la fase G1 del ciclo celular; el CDK2-ciclina A, que participa en la fase S y el CDC2-ciclina B, cuyo papel se localiza en la fase M. La formación de estos complejos depende de la expresión de las ciclinas, que son llamadas así, porque su aparición durante el ciclo celular es cíclica. La actividad de proteína cinasa de los complejos se controla positiva y negativamente por fosforilación², o a través de las proteínas inhibidoras de las CDK llamadas CDKI^{3,4}. La activación de los complejos de la fase G1 se basa en el control del comienzo de la

duplicación del ADN. Estos complejos fosforilan a la proteína proveniente del gen del retinoblastoma RB y a la proteína p53, las cuales funcionan como frenos del ciclo celular, liberándose de esta manera factores de transcripción inactivos y otros reguladores nucleares necesarios en la expresión de genes involucrados en la duplicación del ADN⁵.

Los factores exógenos que influyen negativamente en la progresión del ciclo deteniéndolo en la fase G1 tardía, a través de una cascada de señalización mediada por su receptor, previenen la formación y la activación de los complejos CDK-ciclina de la fase G1 requeridos para la progresión a la fase S⁶, y éstos lo hacen principalmente por inducir la expresión de los CDKI o por inhibir la actividad de las proteínas cinasas responsables de la fosforilación de las CDK.

Cuando el funcionamiento o la expresión de algunas de estas

proteínas se altera, generalmente el control del ciclo celular se pierde y se produce una proliferación celular descontrolada que trae como consecuencia un proceso maligno. En este trabajo se revisarán las principales proteínas que regulan tanto de manera positiva como negativa el ciclo celular, cuales de ellas se relacionan con el desarrollo del cáncer y el uso de algunas de ellas en el tratamiento del cáncer.

EL CICLO CELULAR Y SU REGULACIÓN

El ciclo celular es una serie ordenada de eventos en donde la célula crece, duplica su material genético y se divide para dar lugar a dos células hijas⁷. El ciclo celular está formado por las fases G1, en donde la célula crece y ésta puede responder al efecto de factores estimuladores o inhibidores de la proliferación; la fase S, en donde las células duplican su material genético; la fase G2, en donde las células continúan creciendo y se preparan para la mitosis; y la fase M, en donde la célula se divide. Existe una fase fuera del ciclo celular llamada Go en donde las células se encuentran en un estado quiescente no proliferativo⁸ (Figura 1).

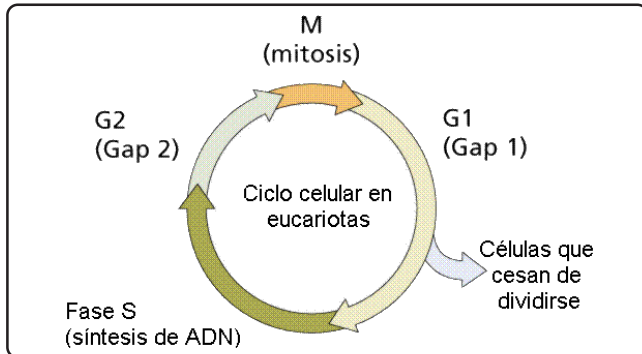


Figura 1. Las fases del ciclo celular en las células eucariotas. Tomada de <http://www.whfreeman.com/life/update/>.

La progresión del ciclo celular está controlada por múltiples factores de crecimiento, los cuales determinan el comportamiento de la célula, incluyendo la decisión de crecer, diferenciarse o morir por apoptosis. Todos estos factores actúan en el ciclo afectando las proteínas que lo regulan⁹.

Entre las proteínas regulatorias positivas más importantes se encuentran las ciclinas, que constituyen la subunidad regulatoria de otras proteínas relacionadas conocidas como proteínas cinasas dependientes de ciclinas (CDK)¹. Estos complejos ciclina-CDK son los reguladores clave para la transición de una fase a otra en el ciclo celular. Cuando las células salen del estado quiescente y entran a la fase G1, se induce la expresión de las ciclinas del tipo D y E. Al inicio de la síntesis del ADN en la fase S, se sintetiza la ciclina A seguida por la síntesis de la B, que ocurre durante el intervalo entre la fase S y la fase G2, degradándose ambas al final de la mitosis¹⁰ (Figura 2).

Además de los genes de las ciclinas, existen otro grupo de genes conocidos como de respuesta temprana, que tienen un papel

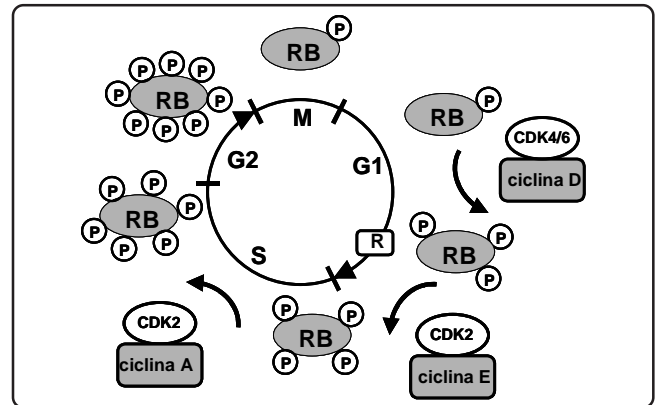


Figura 2. La participación de los complejos CDK-ciclina en el control del ciclo celular. La transición de la fase G1 a S está controlada por los complejos CDK4/6-ciclina D y CDK2-ciclina E, los cuales son responsables de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma RB. Por otra parte, el complejo CDK2-ciclina A controla la transición de S a G2. R = punto de restricción, que se localiza al final de la fase G1. Tomada de www.cineca.it/...sestri/courses/cancgen/Bernards.htm.

muy importante en las fases tempranas del ciclo celular, y que son activados por los factores de crecimiento. Los ARN mensajeros tempranos incluyen *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*, los cuales aparecen pocos minutos después de la estimulación mitogénica (figura). Se ha demostrado que la inducción del ARNm del gene *c-myc* es necesaria y suficiente para la transición de la fase G1 a S¹¹.

Las proteínas supresoras de tumores como la proveniente del gene del retinoblastoma RB y la familia de las proteínas p53, actúan en la fase G1 regulándola de manera importante. La proteína RB tiene como función principal inhibir la transición de la fase G1 a S. Su actividad depende de su estado de fosforilación: si RB no está fosforilada (estado activo), se encuentra unida al factor de transcripción E2F evitando su translocación al núcleo y la activación de genes necesarios para la síntesis del ADN; y si se fosforila, por complejos ciclina-CDK, el E2F se libera y se produce proliferación celular¹² (Figuras 2 y 3). Por otra parte, la proteína p53 participa en la regulación de los puntos clave del ciclo celular, en activar la muerte celular apoptótica y en el estado de diferenciación de una célula¹³. La actividad de la p53 se incrementa en respuesta a eventos que dan lugar a una proliferación anormal de las células, tales como daño al ADN, oncogenes activados y en respuesta a ciertas señales de estrés, por lo que la p53 decrece la probabilidad de poblaciones celulares mutadas y actúa como un “guardián del genoma”. La p53 puede ser inactivada por su unión al antígeno T del virus SV40, por su degradación inducida por la proteína E6 del papiloma virus (HPV), o por una mutación puntual¹⁴. La p53 es fosforilada por complejos ciclina-CDK de las fases S, G2 y M. La proteína Mdm-2 interacciona con la p53 y modula negativamente su actividad¹⁵ (Figura 4).

LA PARTICIPACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DEL CICLO EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

Una falla en la regulación en el mecanismo de control del ciclo

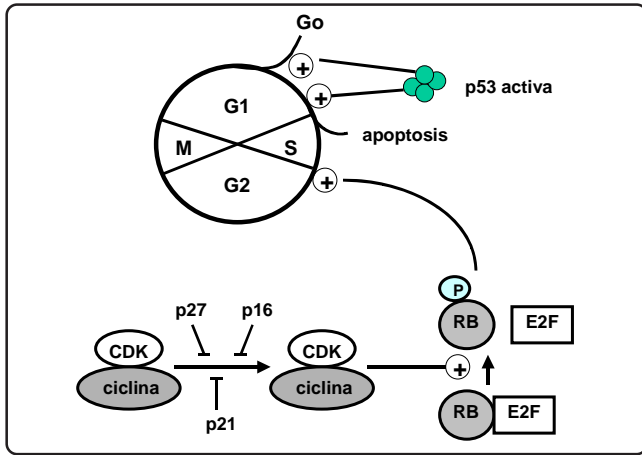


Figura 3. La activación de la proteína RB. El complejo CDK-ciclina el cual se encarga de la fosforilación de la proteína RB es inhibido por inhibidores específicos como las proteínas p27, p16 y p21, evitando que la RB se fosforile. Si el complejo la fosforila la célula prolifera porque libera al factor de transcripción E2F el cual se transloca al núcleo y activa genes necesarios para la proliferación celular. Por otro lado si la proteína p53 se activa la célula deja de proliferar y puede activarse un proceso de muerte. Tomada de www.bogler.net/lab/p53cellcycle.html.

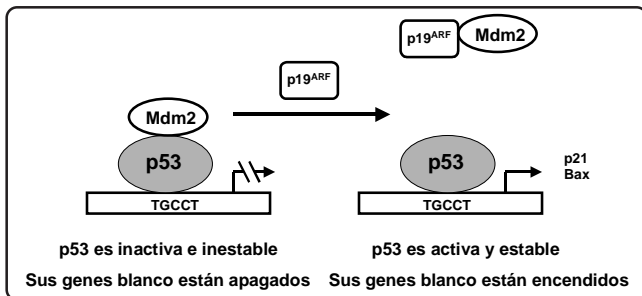


Figura 4. La activación de la proteína p53. La proteína p53 se enlaza a elementos específicos del ADN para activar la transcripción de genes. La Mdm2 se une al dominio de transactivación de la p53 previniendo la transactivación. Esta unión entre la p53 y la Mdm2 es rota por la proteína p19^{ARF}, que se une a la Mdm2 y provoca la activación de la p53. Tomada de www.cineca.it/...sestri/courses/cancgen/Bernards.htm

celular lleva a una proliferación celular excesiva y como consecuencia a la aparición del cáncer¹⁶. El cáncer resulta de múltiples alteraciones genéticas en los genes que controlan la proliferación celular, la diferenciación o la apoptosis. Existen dos grupos de genes que pueden ocasionar cáncer: 1) los oncogenes, que son genes mutados y cuya función normal es estimular la proliferación celular y 2) las proteínas supresoras de tumores, que restringen el crecimiento. La mayoría de las enfermedades malignas muestran defectos en al menos una de las proteínas reguladoras del ciclo celular. Una de las principales fallas en estas proteínas es su degradación por medio de la vía de la ubiquitina, que controla la abundancia de las proteínas clave del ciclo. La proteólisis aberrante con potencial oncogénico se lleva a cabo mediante dos mecanismos: 1) la degradación defectuosa de los reguladores positivos del ciclo (proto-oncoproteínas) y 2) el aumento en la degradación de los

reguladores negativos (proteínas supresoras de tumores)¹⁷.

Los genes que controlan la proliferación celular durante el desarrollo, y que pueden conducir hacia un estado de malignidad cuando se da una alteración de los mismos, se dividen en: la Clase 1, que incluye los reguladores negativos clásicos del ciclo como la RB y los CDKI; la Clase 2, que incluye los supresores tumorales que no previenen el crecimiento directamente, pero previenen las mutaciones en los genes de la clase 1 y de los proto-oncogenes, tales como la p53 y genes reparadores del ADN; la Clase 3 incluye los reguladores del desarrollo, como el gene WT1, el cual se encuentra mutado en los tumores de Wilm, tumores embrionarios del riñón¹⁸.

LAS CICLINAS

Una alteración en las vías del control negativo, puede llevar a un proceso de oncogénesis. Por ejemplo, se ha observado que la mutación en la ciclina D1, la cual se expresa fuertemente en la retina, produce un desarrollo inapropiado de la misma y afecta la actividad de la RB. En muchos tumores de mama y en el desarrollo de la mama durante el embarazo, se da una sobre-expresión de la ciclina D1^{19,20}. Esta sobre-expresión se ha correlacionado significativamente con un aumento en la inestabilidad cromosomal²¹.

LAS CDK Y LOS CDKI

Los reguladores negativos tales como la RB y los CDKI actúan como una barrera energética potencial en los complejos ciclinas-CDK para inducir la entrada al ciclo celular. Cuando estas barreras son removidas por medio de una mutación, se reduce la actividad cinasa de las CDK requerida para entrar al ciclo, dándose una regulación negativa (Figura 5). Cuando las células que no están proliferando regresan a un estado proliferativo, se incrementan los niveles de ciclinas o se disminuyen los CDKI o la función de la RB. De esta manera las células son capaces de entrar a un estado maligno por la alteración de los inhibidores usados por esas células, provocada por el daño durante la duplicación del ADN como resultado de las mutaciones en los supresores tumorales que controlan la estabilidad genómica.

Las mutaciones en las p21 y p27 en tumores, son muy raras o no se encuentran, y se cree que pueden actuar como supresores en combinación con otros reguladores negativos^{22,23}. Otros inhibidores tales como las p15, p16, p18 y p57 se encuentran en investigación.

LA PROTEÍNA RB

La proteína del retinoblastoma RB suprime la tumorigénesis inhibiendo la proliferación celular y promoviendo la senescencia y la diferenciación²⁴. La RB es fosforilada después de un estímulo mitogénico, pero se degrada en respuesta a un estímulo de muerte. A pesar de que la RB y las otras dos proteínas que forman parte de la misma familia, la p107 y la p130, tienen una fuerte actividad supresora del crecimiento, solamente la RB se encuentra mutada en el cáncer humano. Se ha demostrado que la pérdida de un solo alelo de la RB en ratones ocasiona cáncer²⁵. Las

mutaciones de la RB en humanos producen una alta incidencia de aparición de tumores en la retina y de otro tipo de neoplasias²⁶.

En la mayoría de los cánceres esporádicos la RB se inactiva por fosforilación, más que producirse su degradación total, incrementándose la proliferación celular sin producir apoptosis²⁷.

En el cáncer de cérvix, los productos de los genes E7 y E6 interfieren con las funciones de la RB y p53, respectivamente y desregulan el ciclo celular. El ADN del virus del papiloma humano se integra a los cromosomas del huésped conduciendo a una alteración del gene E2. Esta alteración promueve la expresión de las E6 y E7, ocasionado una acumulación del ADN dañado y el desarrollo del cáncer cervical²⁸.

LA PROTEÍNA p53

El gene que codifica para la proteína p53 ha sido implicado en muchas formas de cáncer humano heredado y esporádico. La pérdida de la función de la p53 por mutación o inactivación, produce inestabilidad genómica, apoptosis débil y restricción del ciclo celular. La alteración de la p53 es la mutación más común en el cáncer humano. Alrededor de la mitad de todas las malignidades humanas, incluyendo muchos cánceres urológicos, tienen mutaciones en la p53²⁹. En la mayoría de los tumores humanos, ambas copias del gene de p53 no son funcionales. Comúnmente, un alelo es completamente cortado y el otro alelo se inactiva por una mutación¹³. Existen otros miembros de la familia de la p53, las proteínas p63 y p73. Estas proteínas están involucradas tanto en el desarrollo como en la neurogénesis y en la respuesta inmune natural. Los genes de las p63 y p73 parecen estar involucrados en el inicio de un proceso maligno y en su mantenimiento³⁰.

EL GENE C-MYC

La expresión constitutiva del proto-oncogene *c-myc* resulta en la activación oncogénica y contribuye a la progresión del ciclo de una amplia variedad de tumores humanos y animales³¹. La proteína myc realiza sus múltiples actividades a través de la regulación transcripcional de sus genes blanco. Suprime la expresión de genes que detienen el crecimiento y el ciclo celular como el *gas1*, el *p15*, el *p21*, el *p27* y el *gadd34*, *-45* y *-153*. Uno de los mecanismos para tal represión es la formación de heterodímeros Myc-Max al elemento Inr en sus promotores y la inhibición de Miz-1 u otros activadores transcripcionales a través del carboxilo terminal de *c-myc*. Otro mecanismo depende del enlace de *c-myc* al factor de transcripción Sp1 y de la inhibición de su actividad transcripcional; por lo que, la habilidad de *c-myc* para reprimir la transcripción de los genes que detienen el crecimiento, puede contribuir a su potencial para promover la proliferación y la oncogénesis³².

EL USO DE LAS PROTEÍNAS DEL CICLO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Entre las moléculas más usadas actualmente para el tratamiento del cáncer se encuentran las que pueden inhibir a las CDK. Los dos inhibidores probados a nivel clínico son el flavopiridol y el

UCN-01, los cuales han mostrado alcanzar concentraciones plasmáticas con actividad antitumoral e inhibir funciones relacionadas a las CDK³³, además de que muestran la habilidad no sólo de bloquear la proliferación de las células neoplásicas, sino también inducen muerte celular programada³⁴. Los inhibidores de las CDK pueden potencializar, generalmente de una manera dosis y secuencialmente dependiente, los efectos antitumorales de muchos agentes citotóxicos establecidos. Otros inhibidores indirectos de las CDK tales como el PS-341 y la perifosina, comienzan a ser probados en la clínica.

Por todo lo anterior, la investigación actual en cáncer tiene básicamente 2 metas: identificar las concentraciones de los CDKI que inhiben el crecimiento e inducen la apoptosis de tipos de células tumorales específicas, y establecer un tratamiento en donde se combinen los inhibidores de las CDK con los agentes citotóxicos convencionales para aumentar la eficiencia del tratamiento antitumoral³⁵.

La proteína p53 es un atractivo blanco terapéutico en la oncología, porque su actividad supresora de tumores puede ser estimulada para erradicar a las células tumorales. Una manera de activar a la p53 es inhibiendo la interacción de la p53 con la proteína Mdm2, la cual inhibe su actividad transcripcional, favorece su exportación nuclear y estimula su degradación³⁶. Se han diseñado compuestos que estabilizan o activan a las proteínas mutantes de la p53, inhibiendo la interacción entre la p53 y la mdm2, o actuando sobre proteínas chaperonas que se unen a la p53³⁶.

Un número de experimentos preclínicos han demostrado que la transferencia del gene en células cancerosas (un vector de adenovirus que expresa el gene de la p53 normal), restaura la función de la p53 y causa efectos antitumorales como es el paro del ciclo celular y la inducción de la apoptosis³⁷.

La introducción de los genes supresores de tumores como una terapia, ha mostrado un paro del crecimiento similar a senescencia en líneas celulares derivadas de más de 14 tipos de cánceres³⁸.

Una terapia muy reciente para el tratamiento del cáncer es el uso de oligonucleótidos antisentido, que son fragmentos sintéticos cortos de ADN que hibridizan con secuencias específicas del ARN que corresponden a genes blanco. Por su unión a los ARN mensajeros, previenen que la secuencia de los genes blanco se conviertan a proteínas, y por lo tanto, bloqueen la acción del gene³⁹.

CONCLUSIONES

La habilidad de las células normales para detener el ciclo celular después de sufrir un daño al ADN, es crucial para el mantenimiento de la integridad genómica. Cuando los genes que controlan el ciclo celular se alteran, las células proliferan y se produce el cáncer. El cáncer representa la pérdida del control de la proliferación en un determinado tipo celular. Es un fenotipo múltiple en donde se presentan defectos en cientos, si no es que en miles de genes, que llevan a una enfermedad invasiva y letal. Sin embargo, en la

actualidad se está realizando investigación en la búsqueda de drogas anticancerígenas que puedan en determinado momento modular a las moléculas que controlan el ciclo celular. Los principales candidatos para tales estrategias incluyen a las moléculas que participan en la transición de la fase G1 a S y de la fase G2 a M.

REFERENCIAS

1. Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases; take your partners. *Trends Biochem Sci* 1993;18:195-197.
2. Desai D, Gu Y, Morgan DO. Activation of human cyclin-dependent kinases in vitro. *Mol Biol Cell* 1992; 3:571-582.
3. Nasmyth K, Hunt T. Cell cycle. Dams and sluices. *Nature* 1993; 66:634-635.
4. Mainprize TG, Taylor MD, Rutka JT, Dirks PB. Cip/Kip cell-cycle inhibitors: a neuro-oncological perspective. *J Neurooncol* 2001; 51: 205-218.
5. Nigg EA.. Cellular substrates of p34^{cdc2} and its companion cyclin-dependent kinases. *Trend Cell Biol* 1993; 3:296-301.
6. Reed SY. The role of p34 kinases in the G1 to S-phase transition. *Annu Rev Cell Biol* 1992; 8:529-561.
7. Murray AW, Kirschner MW. Dominoes and clocks: the union of two views of the cell cycle. *Science* 1989; 246:614-621.
8. Israels ED, Israels LG. The cell cycle. *Stem Cells* 2001; 19:88-91.
9. Gutierrez C, Ramirez-Parra E, Castellano MM, del Pozo JC. G(1) to S transition: more than a cell cycle engine switch. *Curr Opin Plant Biol* 2002; 5:480-486.
10. Pines J, Hunter T. Cyclin-dependent kinases: a new cell cycle motif? *Trends Cell Biol* 1991; 1:117-121.
11. Eilers M, Picard D, Yamamoto KR, Bishop JM. Chimaeras of myc oncoprotein and steroid receptors cause hormone-dependent transformation of cells. *Nature* 1989; 340:66-68.
12. Zheng L, Lee WH. The retinoblastoma gene: a prototypic and multifunctional tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001; 264:2-18.
13. Gottlieb TM, Oren M. p53 in growth control and neoplasia. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1287:77-102.
14. Kim HJ, Guo W, Park NH. HPV-16 E6 oncoprotein induces mutations via p53-dependent and -independent pathways. *Oncol Rep* 2000;7:707-712.
15. Lin J, Zhu MH. Interactive Pathway of ARF-mdm2-p53. *Ai Zheng* 2003;22:328-330.
16. Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA. Cell-cycle dysregulation and anticancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:139-145.
17. Bashir T, Pagano M. Aberrant ubiquitin-mediated proteolysis in cell cycle regulatory proteins and oncogenesis. *Adv Cancer Res* 2003; 88: 101-144.
18. Harper JW, Elledge SJ. Cdk inhibitors in development and cancer. *Curr Opin Genet Develop* 1996; 6:56-64.
19. Sicinski P, Donaher JL, Parker SB, Li T, Fazeli A, Gardner H, Haslam SZ, Bronson RT, Elledge SJ, Weinberg RA. Cyclin D1 provides a link between development and oncogenesis in the retina and breast. *Cell* 1995; 82:621-630.
20. Huss R, Theis S, Deeg HJ. CDK-inhibitor independent cell cycle progression in an experimental haematopoietic stem cell leukaemia despite unaltered Rb-phosphorylation. *Br J Cancer* 1999; 81:808-13.
21. Lung JC, Chu JS, Yu JC, Yue CT, Lo YL, Shen CY, Wu CW. Aberrant expression of cell-cycle regulator cyclin D1 in breast cancer is related to chromosomal genomic instability. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Jul;34(3):276-84.
22. Gao X, Chen YQ, Wu N, Grignon DJ, Sakr W, Porter AT, Honn KV. Somatic mutations of the WAF1/CIP1 gene in primary prostate cancer. *Oncogene* 1995; 11:1395-1398.
23. Shiohara M, El-Deiry WS, Wada M, Nakamaki T, Takeuchi S, Yang R, Chen DL, Vogelstein B, Koeffler HP. Absence of WAF1 mutations in a variety of human malignancies. *Blood* 1994; 84:3781-3784.
24. Ma D, Zhou P, Harbour JW. Distinct mechanisms for regulating the tumor suppressor and antiapoptotic functions of rb. *J Biol Chem* 2003; 278:19358-19366.
25. Debbas M, White E. Wild-type p53 mediates apoptosis by E1A, which is inhibited by E1B. *Genes Dev* 1993; 7:546-54.
26. Sicinski P, Donaher JL, Parker SB, Li T, Fazeli A, Gardner H, Haslam SZ, Bronson RT, Elledge SJ, Weinberg RA. Cyclin D1 provides a link between development and oncogenesis in the retina and breast. *Cell* 1995; 82:621-630.
27. Chau BN, Wang JY. Coordinated regulation of life and death by RB. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:130-138.
28. Furumoto H, Irahara M. Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer. *J med Invest* 2002; 49:124-133.
29. Smith ND, Rubenstein JN, Eggen SE, Kozlowski JM. The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol* 2003; 169: 1219-1228.
30. Benard J, Douc-Rasy S, Ahomadegbe JC. TP53 family members and human cancers. *Hum Mutat* 2003; 21:182-191.
31. Hermeking H. The MYC Oncogene as a Cancer Drug Target. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3:173-175.
- Gartel AL, Schors K. Mechanisms of c-myc-mediated transcriptional repression of growth arrest genes. *Exp Cell Res* 2003; 283:17-21.
32. Senderowicz AM. Cyclin-dependent kinases as targets for therapy. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2002; 20:169-196.
33. Senderowicz AM, Sausville EA. Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *Natl Cancer Inst* 2000; 92:376-387.
34. Grant S, Roberts JD. The use of cyclin-dependent kinase inhibitors alone or in combination with established cytotoxic drugs in cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat* 2003; 6:15-26.
35. Chene P. Targeting p53 in cancer. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2001; 1:151-61.
36. Fujiwara T, Tanaka N. Adenoviral p53 gene therapy for human lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30:460-467.
37. Wang X, Tsao SW, Wong YC, Cheung AL. Induction of senescent-like growth arrest as a new target in anticancer treatment. *Curr Cancer drug Targets* 2003; 3:153-159.
38. Jansen B, Zangemeister-Wittke U. Antisense therapy for cancer-the time of truth. *Lancet Oncol* 2003; 4:74.