

Carcinogénesis

Adriana García Herrera

RESUMEN

El fenómeno de la carcinogénesis debe ser entendido como un proceso de adaptación celular frente a diferentes agresores físicos, químicos o biológicos, que termina en una disregulación de los procesos de división y diferenciación celular.

El desarrollo final del proceso neoplásico no solamente está determinado por los factores agresores, sino también por la funcionalidad o no de los mecanismos de defensa y de procesamiento instaurados por el huésped.

La comprensión de la intimidad del proceso de formación tumoral implica la revisión del funcionamiento del ciclo celular normal y de sus reguladores, los puntos críticos vulnerados por las diferentes noxas y la interrelación célula tumoral-sistema inmune, aspectos que serán detallados durante la presente revisión.

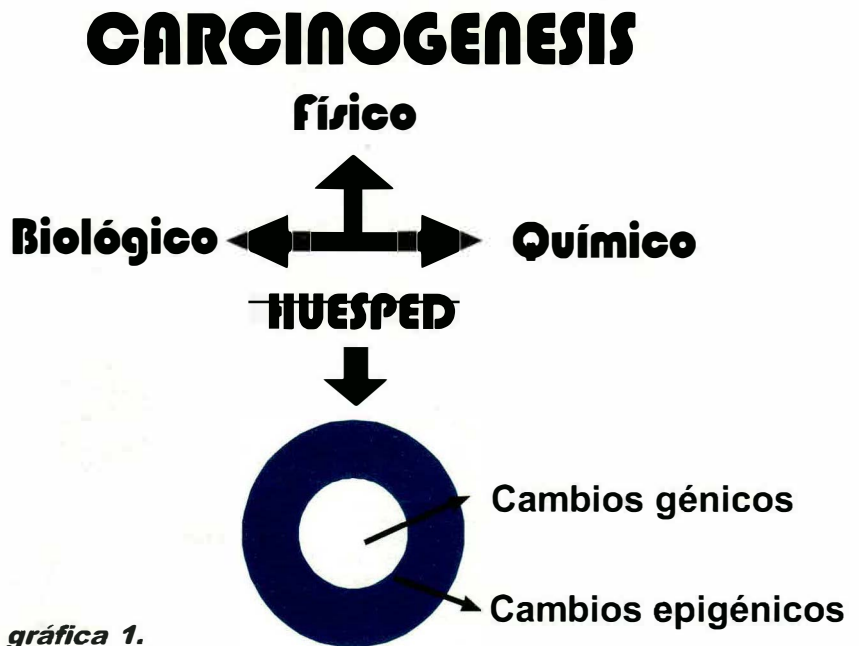
Palabras claves: carcinogénesis, ciclo celular, inmunovigilancia.

INTRODUCCION

La importancia epidemiológica de las neoplasias en piel se dimensiona cuando se observan las estadísticas, que mundialmente coinciden en su observación de situar a los carcinomas no melanomas como los de más alta incidencia dentro del total de patologías oncológicas. A este hecho se suma el creciente número de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, situación que acentúa la severidad del problema. Este panorama histórico nos lleva a priorizar en el conocimiento de los factores etiológicos y fisiopatológicos de dichos procesos malignos, en pro de buscar tratamientos cada vez más

efectivos y racionales, guiados al retorno de la homeostasis biológica a través de la manipulación de los reguladores celulares.

El término carcinogénesis evoca el concepto de un proceso de adaptación celular frente a estímulos



gráfica 1.

Adriana García Herrera, MD, Residente II Dermatología, Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta", E.S.E., Av. 1 No 13 A - 61, Tel: 2428160, Santafé de Bogotá, D.C.

biológicos, químicos o físicos, que conllevan a la aparición de cambios génicos y epigénicos, lo cual crea un desbalance entre los fenómenos de diferenciación y división celular. Clásicamente se reconocen tres etapas dentro de este proceso: iniciación, promoción y progresión.

El término iniciación hace referencia a todos los cambios génicos celulares irreversibles (mutación), transferibles a la progenie, secundarios a la exposición "única" de un factor desencadenante conocido como iniciador. Acto seguido se requiere el estímulo continuo de otro factor que conduzca a la irritación e hiperplasia (promoción). Los cambios inducidos durante esta fase son inicialmente reversibles, pero la cronicidad conduce a la pérdida de esta propiedad (Gráfica 1).

Por último, la progresión se caracteriza por la aparición de una alta inestabilidad cromosómica, con la presencia de aneuploidia (cambio en el número de cromosomas normales), cambios histoquímicos y atipias, todos ellos marcadores de malignidad.^{1, 2-5}

La exposición a noxas físicas, como la radiación ultravioleta (RUV), biológicas, como las infecciones por virus papiloma humano (VPH), Epstein Barr, HTLV1, adenovirus y químicas, como el arsénico, los derivados de la hulla y el 7-12 dimetil benzoantraceno, entre otros, conduce a cambios estructurales en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y, por tanto, a disregulación en los procesos de división y diferenciación celular.

El ADN, debido a su estructura y disposición espacial dentro de la célula, se constituye en la macromolécula blanco de los factores antes mencionados. Características como su potencial nucleófilo capaz de ligar moléculas positivamente cargadas (electrófilas), la configuración cíclica de las bases nitrogenadas y la disposición espacial compacta dentro de un segmento definido de la célula (núcleo), lo hacen blanco perfecto de las radiaciones y sustancias químicas capaces de ejercer alguna interacción con su estructura.¹

El daño en la configuración de la doble hélice de ADN guiará a trastornos de la replicación y de la transcripción de forma directa, y de la traducción de manera indirecta. El ejemplo más conocido en la inducción de tumores cutáneos es la radiación ultravioleta sobre la estructura del ADN.⁶⁻¹²

La exposición a factores agresores celulares no constituye el único factor predictor de desarrollo tumoral; las características de "respuesta" del huésped modifican este desenlace de manera importante.

Tradicionalmente se ha reconocido que las

alteraciones a nivel de los mecanismos de reparación (proceso mediante el cual se corrigen los daños estructurales del ADN) incrementan de manera significativa la incidencia de patologías oncológicas. Este es el caso de los pacientes con xeroderma pigmentoso, un trastorno autosómico recesivo, donde existe un riesgo 1000 veces mayor para desarrollar carcinomas de piel, por alteraciones en el sistema de reparación por excisión de nucleótidos. Otros ejemplos de estas alteraciones son el síndrome de Bloom y la ataxia telangiectasia.¹³⁻¹⁵

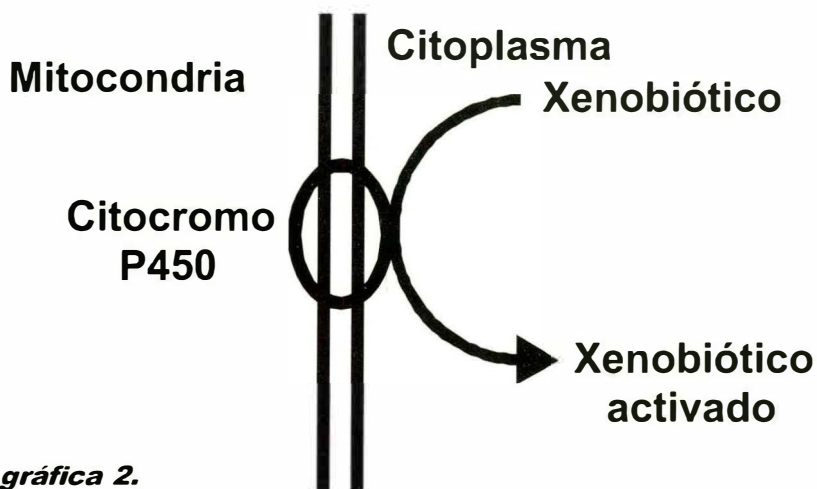
De forma análoga, los individuos con un sistema de citocromo oxidasa más activo tendrán mayor facilidad de desarrollar carcinogénesis química, debido a la conversión de precarcinógenos en sustancias nucleofílicas capaces de formar uniones covalentes con el ADN (aductos) y alterar su función.^{1, 16-17} (Gráfica 2).

Las alteraciones que conduzcan a depresión en el mecanismo de vigilancia inmunológica favorecerán la aparición de procesos neoplásicos, como será expuesto más adelante.

BLANCOS MOLECULARES DE LA CARCINOGENESIS

En general, las células cumplen con dos procesos básicos de desarrollo: el de división y diferenciación, excluyentes entre sí. Dicha organización está representada dentro del esquema del ciclo celular. El ciclo de vida de una célula está compuesto por cuatro etapas bien definidas, denominadas G1, S, G2 y M. Paralelamente se menciona el estado G0, dentro del cual

Activación pre-carcinógenos



gráfica 2.

se encuentran las células diferenciadas y transicionales.

La dinámica del ciclo celular se encuentra regulada por factores extracelulares, tales como factores de crecimiento, citoquinas, hormonas y neuropéptidos, que van a modificar la expresión y función de moléculas intracelulares, dentro de las cuales se cuentan la familia de protein-quinasas dependientes de ciclina, factores activadores e inhibidores de la transcripción, protooncogenes y genes supresores tumorales.

PROTEIN KINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA

La duración de cada etapa del ciclo celular y el paso a la siguiente está controlada por una familia de proteínas conocidas como protein-quinasas dependientes de ciclina (PKC), las cuales permiten o inhiben la expresión de factores transcripcionales (FT), genes supresores de tumores y proto-oncogenes (Gráfica 3).

En términos generales, durante el proceso de avance del ciclo celular se suceden una serie de fosforilaciones progresivas a las proteínas controladoras, que son máximas en la etapa de mitosis; de ahí la importancia y el papel crucial realizado por las PKC.

Cinco clases de ciclinas (A-E) han sido aisladas en mamíferos. Poseen funciones puntuales dentro del control del ciclo celular así: las ciclinas A y B1-2 poseen niveles máximos en fase S y G2, regulando la transición a la mitosis; las ciclinas C, D1-4 y E, tienen su pico de actividad en G1, por tanto, controlan la entrada a la fase S del ciclo celular.

Las moléculas efectoras de estos procesos son las CDK1 a 7; por ejemplo, la CDK2, en complejo con la ciclina E, permite la entrada a fase de síntesis (S); en unión con la ciclina A, regula la progresión de la misma fase, y junto con la ciclina B controla la entrada a la mitosis.

Otro activador es el complejo ciclina D/CDK 4 y 6, que gobierna la progresión de G1. Fisiológicamente la ciclina D es inhibida por el P21, un gen supresor de tumores activado por acción de la proteína P53, que detiene a la célula en G1.^{18 - 19}

FACTORES TRANSCRIPCIONALES

Los factores transcripcionales (FT)

son un grupo de proteínas, capaces de unirse directamente a la secuencia promotora y estimular o inhibir la transcripción de un gen en particular.

La disregulación del FT E2F1, perteneciente a la familia de proteínas E2F, y cuya función es unirse a las secuencias iniciadoras de varios genes que codifican para proteínas importantes en la fase S, se encuentra presente en una gran proporción de células tumorales. Así mismo, existen alteraciones en FT que controlan la expresión de genes codificadores de receptores para factores de crecimiento, como es el caso de la proteína AP1.^{20 - 21}

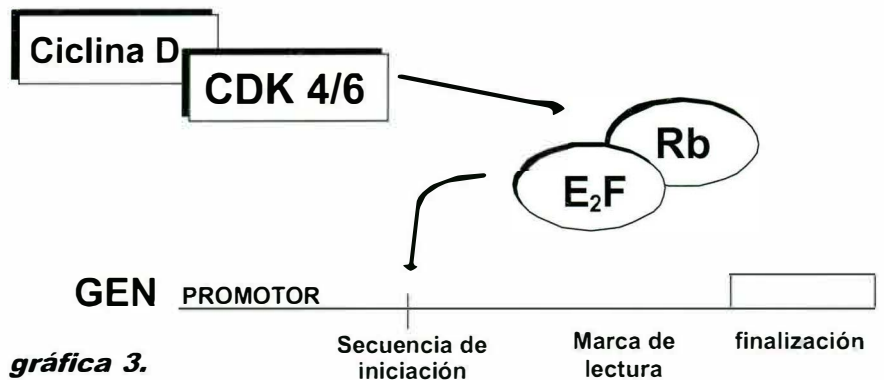
GENES SUPRESORES TUMORALES

Los genes supresores de tumores son los "vigilantes" del genoma, disparados ante noxas celulares o por programación genética; detienen la célula en un estadio y promueven los procesos de revisión y reparación del ADN, así como también, ante daños muy severos, estimulan el fenómeno de apoptosis.

Dentro de este grupo cabe mencionar de manera importante el gen p53, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica para un péptido de 53 KDA, que cumple la función de detener la célula en estado G1 para dar más tiempo al proceso de reparación.²²

Dicha función es cumplida a través de la inducción del p21 que inhibe a la ciclina CD1, como ya se había mencionado, y prolonga la duración de G1; además, impide la fosforilación del gen de la proteína del retinoblastoma (Rb), otro gen supresor de tumores que en su

Modelo activación protein - Kinasas dependientes de Ciclinas



gráfica 3.

forma defosforilada inhibe al factor de transcripción E2F1 que estimula la síntesis de varias proteínas importantes en la fase S.^{23 - 24}

Cuando el daño del genoma es muy severo y supera la capacidad de los mecanismos de reparación, la proteína p53 es capaz de iniciar la síntesis de enzimas implicadas en la producción de radicales libres de oxígeno, e inducir el proceso de apoptosis o muerte celular programada, impidiendo, de esta manera, la proliferación de células alteradas.^{25 - 26}

Una amplia evidencia sustenta el papel protagónico de p53 en la regulación del ciclo; es así como en el síndrome de Li- Fraumeni, donde existe una mutación en el gen P53, se observa un aumento importante del desarrollo de carcinomas de seno, neoplasias linfoides y melanomas.

En varios estudios realizados en carcinomas de piel no melanomas, el porcentaje de mutaciones encontradas en el p53 varía entre el 10 al 90%; además, la radiación UV ha sido implicada como factor desencadenante.²⁷

Adicionalmente, algunas de las proteínas de expresión temprana (E1-7), codificadas por el VPH, alteran el patrón de respuesta normal de los genes supresores tumorales. La proteína E6 inhibe la acción de P53, y E7, por su parte, bloquea al gen supresor RB e induce procesos neoplásicos.²⁸

El P16 o gen CDKN2, otro gen supresor de tumores codificado en el cromosoma 9p21, inhibe la actividad de la CDK4, y frena la progresión de G1 a S. Existen síndromes genéticos asociados con mutaciones en este gen tales como el síndrome familiar de nevus atípicos, dentro del cual existe un riesgo 100 veces mayor para desarrollar melanoma.^{29 - 31}

Otro caso asociado con mutaciones en el cromosoma 9 es el síndrome de carcinoma nevoide basocelular, un raro desorden autosómico dominante, caracterizado por la aparición de múltiples carcinomas basocelulares asociados con la presencia de alteraciones esqueléticas. En este síndrome en particular se ha implicado recientemente la pérdida de la heterocigocidad genética a nivel del gen supresor de tumores PTC (PATCHED, cromosoma 9q), cuyas funciones, a nivel del ciclo celular en humanos, aún no están bien definidas.^{17, 32}

De igual manera, en el síndrome de Ferguson-Smith, caracterizado por la presencia de múltiples carcinomas espinocelulares, con una tasa alta de regresión espontánea, se han encontrado alteraciones del cromosoma 9 aún no secuenciadas con precisión.³²

PROTOONCOGENES

Las secuencias halladas en el genoma humano,

similares a los oncogenes virales, han sido denominadas protooncogenes.

La familia de protooncogenes más relevante en la producción de cáncer cutáneo se denomina RAS, y está conformada por los genes N- RAS, C- RAS, H- RAS y K - RAS; es principal el C- RAS, que codifica para la proteína P21 (diferente del gen supresor P21) e inactiva a la protein-kinasa gamma, que conduce al bloqueo del proceso de diferenciación terminal. También estimula a la protein- kinasa Ca incrementa la síntesis de queratinas 8-18 y de transglutaminasa epidérmica y disminuye la expresión de queratinas 1 y 10. Adicionalmente promueve la síntesis de TGFa, conocido inductor de proliferación epidérmica y marcador tumoral.^{33 - 34}

Otros protooncogenes implicados son la familia MYC (C- MYC, N-MYC, L- MYC), inductores de la enzima ornitín decarboxilasa, implicada en la síntesis de poliaminas, promotores de la división celular.^{35 - 36}

Es importante resaltar, dentro del control génico, lo referente a la expresión de moléculas de adhesión, que cumplen funciones básicas de interrelación celular y dirección de los procesos de migración, en especial a las integrinas y las pertenecientes a la familia de inmunoglobulinas.

Las integrinas participan en la propia transformación maligna de las células, y en su capacidad de proliferación e invasión local y a distancia, donde median las interacciones célula-célula y célula-matriz. Además, son importantes en la respuesta del sistema inmune para combatir y destruir las células neoplásicas.

En relación con lo anteriormente expuesto, encontramos que en carcinoma basocelular existe un aumento en la expresión de cadenas alfa 2 y 3 de las integrinas b en las células neoplásicas, lo que podría explicar en parte su poca tendencia a realizar metástasis; sin embargo, hay una disminución en la expresión de integrina alfa 6 beta4 en las capas más superficiales tumorales, que explicaría su poder de invasión local.

Otra función de las moléculas de adhesión es servir como marcador tumoral de progresión y pronóstico. Es así como en el carcinoma escamocelular la disminución de alfa 2 - 3 y beta se relaciona con una mayor capacidad invasiva; así mismo, en el melanoma el aumento en la expresión de alfa 2- beta, que tiene como ligandos a los colágenos tipo I y IV y la laminina, se considera como marcador de progresión.³⁷

En los linfomas cutáneos de células T, la disminución de ICAM en la superficie del queratinocito y de LFA-1 en los linfocitos se asocia con la disminución del epidermotropismo y con un mayor grado de malignidad.³⁸

Todas estas moléculas se vislumbran como posibles

blancos de los futuros antineoplásicos.

SISTEMA INMUNE Y CARCINOGENESIS

El sistema inmune, dentro del proceso de carcinogénesis, cumple papeles fundamentales y específicos.

Además de su función bien conocida de defensa contra toxas externas, también se comporta como "vigilante" de la integridad celular, gracias al desarrollo de procesos como la tolerancia, que implican el autorreconocimiento.

Las células cancerígenas tienen la propiedad de no responder a las señales regulatorias que normalmente limitan la proliferación celular, debido a los trastornos génicos subyacentes, que además conllevan a la síntesis de proteínas anormales y a la pérdida de otras normales, expresadas en la membrana plasmática. Algunos de los antígenos tumorales que permiten el reconocimiento por parte del sistema inmune son:

1. Antígenos relacionados con partículas virales.
2. Antígenos oncofetales.
3. Glicoproteínas y glicolípidos de superficie anormales.
4. Productos de oncogenes.
5. Productos de la mutación de genes supresores tumorales.
6. Productos de mutaciones puntuales.
7. Productos de genes "silentes" (no expresados en células normales).
8. Receptores para NK o pérdida en la expresión de HLA I.^{39 - 40}

La expresión de estos antígenos permite la activación del sistema inmune, inicialmente de la respuesta innata a través de los linfocitos asesinos naturales (NK), y de tipo adaptativo, especialmente celular CD4+ H1. La respuesta humoral linfocitos B (LB) tiene poca importancia en este proceso.

Sin embargo, de manera simultánea, las células malignas poseen mecanismos evocadores que permiten su crecimiento y la formación de tumores, dentro de los cuales se encuentran: un número insuficiente o disminución de antígenos presentados, el cese de la presentación mediada por HLA I, la inhabilidad para activar células CD4 específicas de tumores, por la pérdida de señales coestimuladoras, la delección de antígenos tumorales por mutación, la estimulación de anticuerpos bloqueantes, que enmascaran el antígeno y la estimulación crónica que permite virar la respuesta inmune hacia el polo supresor, mediado por LT CD8 y LT H2.

Es importante la descripción de la interacción entre la radiación ultravioleta y el sistema inmune, con la consecuente respuesta inmunosupresora que facilita el crecimiento tumoral independientemente del grado de antigenicidad celular (UVB sensibilidad). Este fenómeno se explica por las alteraciones funcionales en la presentación antigénica de la célula de Langerhans, mediados al parecer por el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) a.^{41 - 44}

Los linfomas cutáneos involucran, dentro de su patogenia, mecanismos "particulares" de disregulación inmune. Al parecer, cuando se presenta una estimulación repetitiva con sustancias irritativas o infección por partículas virales, dentro de las cuales se han mencionado el HTLV-1 y el virus Epstein Barr, ocurre una alteración de la respuesta, con la aparición de proliferación monoclonal automática, usualmente originada en un clon CD4+, con viraje progresivo hacia el perfil de citoquinas TH2 (IL10 – IL4). Por tanto, se inhibe la respuesta T citotóxica de un lado (disminuyendo la síntesis de Interferón gama), además de la migración de macrófagos, polimorfonucleares y NK, células que normalmente ejercen mecanismos de retroalimentación negativa para TH2 y antitumorales; por otro, se produce aumento en el número de eosinófilos y de IgA e IgE en suero característicos de estos pacientes.^{38, 45,46}

CONCLUSIONES

El avance en las ciencias básicas nos permite ahondar en el conocimiento de la fisiopatología de muchas de las enfermedades en piel, y es la excepción el fenómeno de la carcinogénesis.

La relación medio ambiente-huésped queda claramente condensada en este proceso. El interjuego de factores físicos, químicos y/o biológicos agresores celulares y causantes de los cambios génicos y epigénicos y su contraparte en la respuesta del huésped determinan la vía final de formación o no de la neoplasia. A la complejidad del fenómeno se suma el concepto de "multicausalidad", en lo que se refiere a las alteraciones en los diferentes filtros de control del ciclo celular necesaria para la formación del proceso neoplásico.

De manera global se enfoca el problema de la formación y desarrollo tumoral, con el fin de dar cada vez más elementos de juicio provenientes de la intimidad celular, y nos conduzcan en un futuro muy próximo a manejos más racionales de estas patologías en nuestros pacientes.

SUMMARY

Carcinogenesis must be understood as a process of adaptation of the cell against different physical, chemical, and biological aggressions, that ends as a dysregulation of the process of cellular division and differentiation.

The final neoplastic process is determined not only by aggressor factors, but also by the efficiency of the host defense mechanisms.

The understanding of the intimate tumoral formation implies a review of the normal cell cycle and its regulations, the critical steps that could be the target of aggression factors, and the immunological relationship between tumoral and immune system. These aspects will be discussed in the present review.

Key words: carcinogenesis, cell cycle and immune surveillance.

BIBLIOGRAFIA

- Bickers D and Lowy D. Carcinogenesis: A Fifty-Year Historical Perspective. *J Invest Dermatol* 1989; 92:121s-131s.
- Slaga T, Budunova I, Jimenez-Conti I, et al. The mouse skin carcinogenesis model. *J Invest Dermatol* 1996; 1:151-156.
- Yuspa S, Dlugosz A, Denning Met al. Multistage carcinogenesis in the skin. *J Invest Dermatol* 1996; 1: 147-150.
- Farber E. Is carcinogenesis fundamentally adversarial-confrontational or physiologic-adaptative?. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 251s-253s.
- Quinn A, Healy E, Rehman I, et al. Microsatellite instability in human non-melanoma and melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 309-312.
- Berton T, Mitchell D, Fisher S, et al. Epidermal proliferation but not the quantity of DNA photodamage is correlated with UV-induced mouse skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 340-347.
- Lowe N, Meyers D, Wieder J, et al. Low doses of repetitive ultraviolet A induce morphologic changes in human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105:739-743.
- Robert C, Muel B, Benoit A, et al. Cell survival and shuttle vector mutagenesis induced by ultraviolet A and ultraviolet B radiation in a human cell line. *J Invest Dermatol* 1996; 106:721-728.
- Hattori Y, Nishigori Ch, Tanaka T, et al. 8-hydroxy-2 deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *Invest Dermatol* 1997; 107: 733-737.
- Nakawa A, Kobayashi N, Muramatsu T, et al. Three dimensional visualization of ultraviolet-induced DNA damage and its repair in human cell nuclei. *J Invest Dermatol* 1998; 110:143-148.
- Nishigori Ch, Yarosh D, Danawho Ch, et al. The immune system ultraviolet carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1996; 1:143-146.
- Yoshikawa T, Rae V, Streilein J. Et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 530-536.
- Kraemer K, Levy D, Parris C, et al. Xeroderma pigmentosum and related disorders: examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 96-101.
- Moriwaki S, Lehmann A, Hoeijmakers J, et al. DNA repair and ultraviolet mutagenesis in cells from a new patient with xeroderma pigmentosum group G and Cockayne syndrome resemble xeroderma pigmentosum cell. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 647-653.
- Kraemer K, Lee M, Andrews A, et al. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 1994; 130:1018-1021.
- Gregg K, Mansbridge J. Epidermal characteristics related to skin cancer susceptibility. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 178-182.
- Fitzpatrick T. *Dermatology in General Medicine*. Freedberg, Eisen, Wolff, et al (eds.). McGraw Hill, 1999; capítulos 38-40.
- Sclafani R and Schauer I. Cell cycle control and cancer: lessons from lung cancer. *J Invest Dermatol* 1996; 1:123-127.
- Smith H, Barrett T, Smith W, et al. A review of tumor suppressor genes in cutaneous neoplasms with emphasis on cell cycle regulators. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 302-313.
- Eckert R, Crish J, Banks E, et al. The epidermis: genes on-genes off. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 501-509.
- Jones S, Dickler A, Dahler A, et al. E2F as a regulator of keratinocyte proliferation: implications for skin tumor development. *J Invest Dermatol* 1997; 109:187-193.
- Basset N, Moles J, Mills V, et al. TP53 tumor suppressor gene and skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994; 103:102s-106s.
- Brash D, Ziegler A, Jonason A, et al. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis and tumor promotion. *J Invest Dermatol* 1996; 1:136-142.
- Harris C. P53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and molecular epidemiology. *J Invest Dermatol* 1996; 1:115-118.
- Raskin C. Apoptosis and cutaneous biology. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 885-896.
- Haake A, Polakowska R. Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 107-112.
- Poten F, Berne B, Ren Z, et al. Ultraviolet light induces expression of p53 and p21 in human skin: effect of sunscreen and constitutive p21 expression in skin appendages. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 402-406.
- Bernard H and Apt D. Transcriptional control and cell type specificity of HPV gene expression. *Arch Dermatol* 1994; 130: 210-215.
- Boni R, Matt D, Voetmeyer A, et al. Chromosomal allele loss in primary cutaneous melanoma is heterogeneous and correlates with proliferation. *J Invest Dermatol* 1998; 110:215-217.
- Hille E, Duijn E, Gruis N, et al. Excess cancer mortality in six dutch pedigrees with the familiar atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830 to 1994. *J Invest Dermatol* 1998; 110:788-792.
- Zhu H, Reuhi K, Botha X, et al. Development of hereditary melanoma in transgenic mice. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 247-252.
- Rees J. Genetic alterations in non-melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 1994; 103:747-750.
- Russell M and Hoefler J. Signal transduction and the regulation of cell growth. *J Invest Dermatol* 1996; 1:119-122.
- Yuspa S, Dlugosz A, Cheng C, et al. Role of oncogenes and tumor suppressor genes in multistage carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994; 103:90s-95s.
- Chin L, Liegeois N, DePinho R, et al. Functional interactions among members of the Myc superfamily and potential relevance to cutaneous growth and development. *J Invest Dermatol* 1996; 1:128-135.
- Ahmed N, Ueda M and Ichihashi M. Increased level of c-erbB-2/neu/HER-2 protein in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1997; 136: 908-912.
- Dauden E, Fernández P, Fernández J, Integrinas. Su importancia en dermatología (II). Participación en los mecanismos fisiológicos y patológicos y uso terapéutico. *Piel* 1997; 10: 506-521.
- Hansen E. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 554-561.
- Dahl M. *Clinical Immunodermatology*. St. Louis: Mosby, 1996; capítulo 28.
- Regeiro. *Inmunología Básica*. Madrid: Editorial Panamericana, 1995.
- Streilein J, Taylor J, Vincek V, et al. Relationship between ultraviolet radiation-induced immunosuppression and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 107s-111s.
- Kaur P, Paton S, Wrin J, et al. Identification of a cell surface protein with a role in stimulating human keratinocyte proliferation, expressed during development and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1997; 109:194-199.
- Vonderheid E, Ekbote S, Kerrigan K, et al. The prognostic significance of delayed hypersensitivity to kinitrochlorobenzene and mechlorethamine hydrochloride in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 946-950.
- Cruz P. Ultraviolet B (UVB)-induced immunosuppression: biologic, cellular, and molecular effects. *Advances in Dermatology* 1994; 9:79-95.
- Cho K, Kim C, Lee D. An Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting as recurrent necrotic pustules of the face. *Br J Dermatol* 1995; 134:791-796.
- Heald P, Yan S, Edelson R, et al. Skin selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 222-226.