



Participación de la proteína BIK en los procesos apoptóticos

Juan Carlos Gutiérrez-Santana,* Gisela García-Casillas,** Julia Dolores Toscano-Garibay*

RESUMEN

La apoptosis es un proceso de muerte celular relevante en el desarrollo y diferenciación de organismos multicelulares y cuya alteración puede desembocar en condiciones patológicas. Existe una familia de proteínas que regulan estrechamente la apoptosis conocidas como proteínas BCL-2, la cual está formada por miembros anti- y pro-apoptóticos con regiones estructurales o dominios compartidos (BH1-BH4). Algunos miembros son activados exclusivamente con función pro-apoptótica en respuesta a señales de muerte y sólo poseen homología en la región BH3 (BH3-only). BIK es una proteína BH3-only que se encuentra anclada a la membrana del retículo endoplásmico donde produce cambios en los niveles de Ca^{+2} induciendo con ello la remodelación de las crestas mitocondriales y liberando el Citocromo C que es el paso inicial de la apoptosis. Además, BIK coopera con NOXA para activar a BAX por un mecanismo independiente de la remodelación mitocondrial. Por otro lado, la expresión de BIK es inducible por antiestrogénos y parece estar relacionada con p53 en células MCF7. Se ha planteado que BIK es activamente sintetizada en células derivadas de cáncer de mama rápidamente degradada por un mecanismo dependiente del proteosoma, por lo que el uso de inhibidores de dicho mecanismo restaura la apoptosis. Debido a su papel como regulador apoptótico, BIK se ha convertido en un blanco terapéutico indirecto importante, aunque es uno de los miembros BH3-only menos estudiados; sin embargo, su estudio podría resultar en alternativas biotecnológicas interesantes en el tratamiento de diversas patologías.

Palabras clave: Apoptosis, BCL-2, dominios BH, BH3-only, BIK.

ABSTRACT

Cell death (apoptosis) is a process relevant in the development and differentiation of multicellular organism and its alterations raise pathological conditions. Apoptosis is tightly regulated by a family known as BCL-2 proteins conformed by pro- and anti-apoptotic members that share structural domains (BH1-BH4). Some members of this family are exclusively activated in response to death signals with pro-apoptotic function and have homology barely at the BH3 domain (BH3-only proteins). BIK is a BH3-only protein embedded into the membrane of the endoplasmic reticulum inducing changes in Ca^{+2} levels consequently remodeling mitochondrial cristae and releasing cytochrome C as the initial step of apoptosis. Additionally, BIK cooperates with NOXA to activate BAX through a mitochondrial independent pathway. On the other hand, BIK expression is inducible by anti-estrogenic drugs and it has been related to p53 on MCF7 cells. Also, it has been observed that BIK is actively synthesized in breast cancer cells and is rapidly degraded in a proteasome-dependent manner with its levels being restored when proteasome inhibitors are used. Due to its role as apoptotic regulator BIK has become an important indirect therapeutic target, nonetheless being one of the less studied BH3-only members, its study would generate interesting biotechnological alternatives for a wide number of pathologies.

Key words: Apoptosis, BCL-2, BH domains, BH3-only, BIK.

* Laboratorio 5, Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.
** Laboratorio 3, Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.

APOPTOSIS

Es ampliamente conocido que la apoptosis, una clase de muerte celular programada genéticamente y que se encuentra altamente conservada en los eucariontes, participa de manera importante en el desarrollo y diferenciación de organismos multicelulares, en la homeostasis de los tejidos y en la eliminación de células dañadas e infectadas.¹⁻⁴

Cualquier alteración en el proceso apoptótico puede desembocar en condiciones patológicas como el cáncer y enfermedades degenerativas. Estos aspectos han sido causa de interés en la identificación de genes y sus productos dentro de la regulación de la apoptosis.²⁻⁶

Un avance en el entendimiento de la regulación de la apoptosis fue el descubrimiento de BCL-2, una familia de proteínas reguladoras de la apoptosis, las cuales funcionan localizando las membranas de distintos organelos, y en caso de ser necesario mediar la activación proteolítica de caspasas.^{1-6,9}

La familia de proteínas de BCL-2 actualmente está conformada aproximadamente por 25 miembros agrupados en dos subclases, dependiendo la función que desempeñen en el proceso apoptótico; por un lado, se agrupan a aquellos miembros que tienen la capacidad de inhibir la apoptosis (anti-apoptóticos) y, por otro, aquellos que tienen la capacidad de inducirla (pro-apoptóticos).^{6,7}

PROTEÍNAS BCL-2

Los miembros de la familia de proteínas de BCL-2 comparten regiones estructurales entre sí llamadas regiones de homología de BCL-2 (BH, de sus siglas en inglés BCL-2 homology). A la fecha se han identificado cuatro de esas regiones (BH1-BH4) (Figura 1) y cada miembro de la familia de BCL-2 comparte al menos una de estas regiones.^{2,6,10}

Varios miembros de la subclase antiapoptótica (como BCL-2, BCL-XL, BCL-W) poseen las cuatro regiones BH. Otras como MCL-1, la proteína BHRF1 del virus de Epstein-Barr y KSHV-Bcl-2 del virus del sarcoma de Kaposi, solamente poseen las secuencias de homología BH1, BH2 y BH3. A estos miembros que comparten al menos tres de las cuatro regiones de homología se les conoce como proteínas antiapoptóticas multidominio. Diversos estudios indican que estos tres dominios tienen una fuerte influencia en la homo y heterodimerización con otras proteínas de la familia de BCL-2 con función pro-apoptótica inhibiendo su función y permitiendo la supervivencia celular.^{4,6}

Los miembros proapoptóticos, como BAX y BAK, poseen homología de las regiones BH1, BH2 y BH3, por lo que son conocidos como proteínas proapoptóticas multidominio; sin embargo, la mayor homología se observa en la región BH3, la cual se sabe que es la responsable de

mediar las interacciones con proteínas antiapoptóticas y de promover la muerte celular programada.^{4,6,10}

RELACIÓN DE PROTEÍNAS PROAPOPTÓTICAS MULTIDOMINIO Y BH3-ONLY

Existen miembros proapoptóticos que sólo poseen homología en la región BH3, por lo cual reciben el nombre de proteínas proapoptóticas BH3-only, en ellas se agrupa a proteínas como BID, BAD, BIM, Bmf, SPIKE, PUMA, NOXA y BIK, las cuales se activan bajo señales de muerte.^{4,5,10}

Las proteínas BH3-only pueden funcionar como sensores de muerte que median la activación de la apoptosis intrínseca (mitocondrial) inducida por una amplia variedad de estímulos, desde señales de estrés intracelular hasta el daño al DNA. Sin embargo, por sí mismos los miembros de BH3-only no son capaces de ocasionar apoptosis, ya que requieren que su conformación activa encienda una maquinaria de señalización río abajo para regular la habilidad y actividad de miembros pro-apoptóticos multidominio como BAX y BAK. Estos últimos incrementan la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial, liberando proteínas del espacio intermembrana como el citocromo C, que posteriormente se une a Apaf-1, que es una proteína citosólica adaptadora que recluta y activa a caspasa-9, conformando el complejo multiproteico llamado apoptosoma y resultando en una cascada de activación de caspasas y muerte apoptótica.^{1,4,7,8,10,11}

Actualmente se conoce que el incremento de la expresión de BAX y BAK en la mitocondria es capaz de activar la muerte celular, y parecen ser activadas por miembros BH3-only, por lo que las células carentes de BAX y BAK son resistentes a la muerte celular inducida por miembros BH3-only.^{4,10,11}

Se ha reportado que varias proteínas BH3-only actúan específicamente sobre el retículo endoplásmico (ER) para inducir apoptosis, integrando el flujo de calcio (Ca^{2+}) al proceso de muerte celular; por ejemplo, PUMA es un participante clave en la muerte celular inducida por P53 y activa la apoptosis mediante la inducción de la liberación de calcio del ER. SPIKE es un homólogo menos estudiado que se localiza en el ER y regula la escisión de Bap31 para la activación de la apoptosis mitocondrial. BIM media la inducción de la muerte por estrés del ER, para lo cual es necesaria su translocación a la membrana reticular.^{7,10}

Las proteínas encargadas de la liberación del citocromo C de la mitocondria, como BAK al ser situadas en el ER inducen la apoptosis en respuesta específica a miembros BH3-only como BIM y PUMA, tal y como lo demostraron Klee y cols., verificando la participación que tiene no sólo



el ER, sino la liberación de calcio de este organelo en respuesta a señales de estrés reticular al mecanismo apoptótico. La evidencia acumulada revela que tanto BAX como BAK se encuentran en menor proporción en el ER y su expresión en este organelo está íntimamente ligado al metabolismo de la regulación de calcio, lo anterior fue demostrado con ratones doble knockout para fibroblastos embrionarios (MEFs), los cuales carecen de ambas proteínas proapoptóticas multidominio y muestran bajos niveles de Ca^{2+} en el lumen reticular y por ende reducción en la respuesta apoptótica, en mecanismos que utilizan el calcio del ER para la muerte celular, como es el caso de las proteínas BH3-only, tal como sucede con BIK que induce la apoptosis utilizando mecanismos de oligomerización reticular de BAK y liberación de Ca^{2+} del ER^{7,10} (Figura 2).

IMPORTANCIA DEL ER EN LA APOPTOSIS INTRÍNSECA

El ER permite la acumulación, almacenaje y liberación de Ca^{2+} y posee mecanismos regulatorios que mantienen un balance entre la captación y la liberación del catión. Además, se tiene entendido que el ER es el primer paro para los factores secretores, debido a que en ella se alojan chaperonas que participan en el plegamiento y la maduración de las proteínas.^{7,12}

Cuando la capacidad del ER para participar en la maduración de las proteínas es comprometida se activa un mecanismo sumamente conservado en respuesta a proteínas no plegadas (*unfolded protein response*, UPR). La UPR detiene la síntesis general de proteínas mediante la sobreexpresión de chaperonas residentes en el ER y otros componentes regulatorios de factores secretores. Sin embargo, si el daño es fuerte y la homeostasis no puede ser restaurada, la UPR en última instancia activa la apoptosis. Este switch para el arresto metabólico proporciona una oportunidad para reparar la capacidad de plegamiento aportado por las chaperonas del ER, y en caso de algún fallo, elimina el daño celular excesivo mediante muerte celular con una función análoga al estrés genotóxico que activa la respuesta mediada por p53.⁷

Varias evidencias sugieren que la mitocondria es un componente importante de los factores apoptóticos inducidos por el estrés al ER. Por un lado, los agentes causales de estrés al ER causan liberación del citocromo C de la mitocondria y pérdida de su potencial transmembranal. Kroemer y cols. confirmaron la participación de la mitocondria, ya que mostraron que el citomegalovirus codifica a inhibidores de la apoptosis mitocondrial (*mitochondrial inhibitor of apoptosis*, vMIA), los cuales son potentes inhibidores de la apoptosis activada por estrés del ER, que libera Ca^{2+} como consecuencia de señalizaciones de proteínas BH3-only.^{7,8,11}

IMPORTANCIA DE Ca^{2+} EN LA APOPTOSIS INTRÍNSECA

El Ca^{2+} es un segundo mensajero que puede ser liberado desde compartimentos intracelulares, también puede difundir desde el exterior celular a través de diferentes canales en la membrana plasmática. A través de diversas cascadas de señalización regula funciones como la contracción, secreción, transcripción y fertilización, que a su vez están directamente relacionadas con el cáncer, como la proliferación, diferenciación y apoptosis.¹²

Existen diversos mecanismos por los cuales el Ca^{2+} puede entrar o salir de las células, dentro de los cuales hay bombas como las Ca^{2+} -ATPasas, que en general tienen la función de captar y transportar el catión con alta afinidad hacia el exterior de las membranas celulares, dicha función es energizada por ATP. En ese rubro, Thastrup y cols. observaron que la tapsigargina (Tg), un inhibidor de la Ca^{2+} -ATPasa del retículo endo/sarcoplásmico (SERCA), eleva los niveles basales de Ca^{2+} por tiempo prolongado.¹²

La SERCA está encargada de la captación de Ca^{2+} por parte del ER, esta ATPasa capta y transporta dos átomos de Ca^{2+} por cada molécula de ATP hidrolizada, de ella se han descrito y caracterizado tres isoformas, SERCA 1-3 cada una localizada en distintos órganos. SERCA 2 está implicada en el mantenimiento de los niveles del Ca^{2+} dentro del ER, por lo que su inhibición o disfunción incrementa el Ca^{2+} intracelular debido al vaciamiento del ER al inhibir la captura activa del catión, así como problemas en la síntesis y maduración de proteínas, lo cual a su vez induce apoptosis.¹²

Por otro lado, la activación de receptores en la membrana del ER, por ejemplo, los receptores de inositol 1,4,5-trisfosfato (R-InsP3), induce la liberación del Ca^{2+} almacenado en este organelo intracelular, lo que genera la primera fase de la señal de Ca^{2+} . Posteriormente ocurre el vaciamiento del ER, disparando una señal a la membrana plasmática que activa los canales activados por el vaciamiento de reservorios intracelulares (SOCs) con la consecuente entrada de Ca^{2+} a la célula. Al activarse estos canales, no sólo se enciende la excitación de Ca^{2+} , sino también la transcripción de genes y la proliferación celular. En células de glándula mamaria han sido implicados en la inducción de la proliferación, por lo que se han asociado al cáncer de mama.¹²

MECANISMOS APOPTÓTICOS DE BIK

La homeostasis es mantenida por el control y equilibrio de proteínas pro y antiapoptóticas en cada uno de los tejidos y células; además, forman dímeros entre sí, bloqueando su

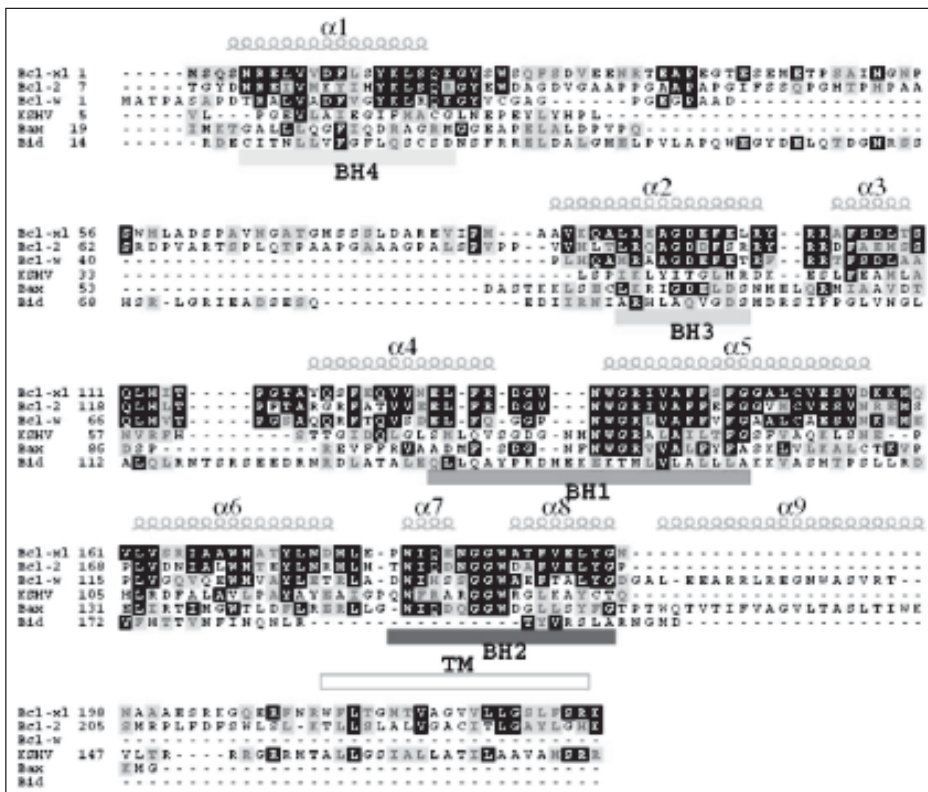


Figura 1. Secuencia de aminoácidos presentes en miembros de la familia de proteínas de BCL-2 y regiones de homología que comparten entre ellos.⁶

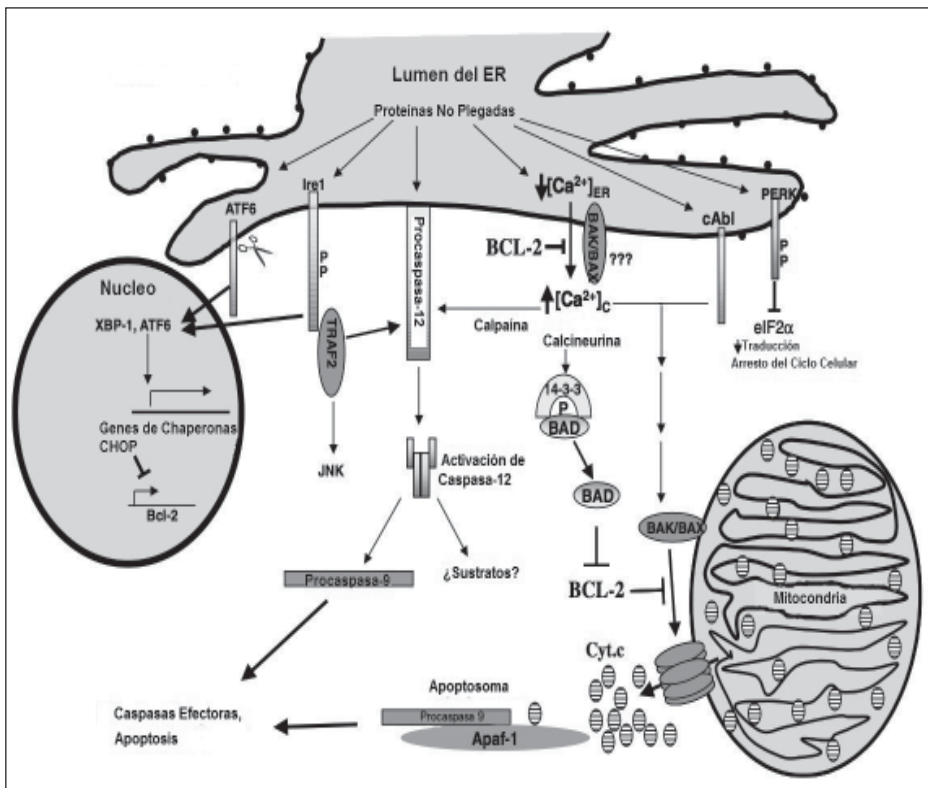


Figura 2. El ER posee almacenes de Ca^{2+} que son liberados tras la activación de proteínas proapoptóticas multidominio como BAX y BAK que se encuentran en la membrana reticular, el Ca^{2+} liberado puede activar a BAX y BAK mitocondriales y mediar la liberación de citocromo C para la formación del apoptosoma y finalmente activar la muerte celular.⁷



funcionalidad en la superficie mitocondrial. Por lo que cualquier clase de estímulo, ya sea daño al DNA, lleva a un incremento de miembros de las familias proapoptóticas (BH3-only y multidominio), lo cual rompe el fino balance entre ambas familias de proteínas, dando como resultado la muerte celular.^{6,11}

Como resultado de la disfunción de organelos y la liberación de citocromo c de la mitocondria dependen de moléculas proapoptóticas efectoras alojadas en la membrana externa mitocondrial, que son BAX y BAK, las cuales, antes de ser inducidas para la muerte celular se encuentran suprimidas por proteínas antiapoptóticas como BCL-2 y BCL-XL, quienes mantienen la integridad del organelo. Cabe destacar que así como estas proteínas antiapoptóticas se alojan en la membrana externa mitocondrial, se encuentran asociadas con la membrana ER y membrana nuclear.⁵

De manera específica, la proteína BH3-only BIK, una proteína supresora de tumores, se presenta primordialmente en la membrana del ER desde donde es capaz de inducir la liberación del citocromo C de la mitocondria, lo cual parece ser un proceso independiente de una interacción directa entre BIK y la mitocondria, que no depende de la traslocación/inserción de BAX a la mitocondria, sino de la regulación de la liberación del citocromo C desde su localización en el ER.^{4,5,8}

Se ha demostrado que BIK desde el ER activa la remodelación de las crestas mitocondriales a través de la proteína 1 relacionada con dinamina (DRP1), lo que genera la fragmentación de la mitocondria y liberación del citocromo C al citosol.¹¹ Youle y cols. encontraron que el reclutamiento y activación de la proteína DRP1 en sitios discretos en la red tubular mitocondrial contribuye a la salida del citocromo C al citosol, direccionando a la célula a la apoptosis.¹¹

DRP1 es una GTPasa que causa escisión de la membrana externa mitocondrial, resultando en la fisión de túbulos mitocondriales en fragmentos puntiformes. El reclutamiento de DRP1 a la mitocondria y la subsiguiente fisión mitocondrial pueden ser inducidas por la liberación de Ca^{2+} desde los almacenes del ER, lo cual a su vez puede ser iniciado por la escisión de la caspasa-8 de BAP31, una proteína integral de la membrana del ER. Esos eventos iniciados por y dependientes del Ca^{2+} y DRP1 por el rompimiento del producto p20 de BAP31 cooperan con otros factores iniciados por la caspasa-8, generando una notable conversión de BID endógeno a su conformación activa, tBID para potencializar la liberación del citocromo C al citosol.¹¹

Se han realizados estudios bioquímicos sobre los factores que estimulan la liberación del citocromo C en mitocondrias aisladas. El tratamiento de las mitocondrias *in*

vitro con tBID recombinante resulta en la apertura de las crestas y la movilización de los almacenes de citocromo C que se encuentran entre las crestas, y que pueden ocasionar la fuga del citocromo C del organelo por mecanismos dependientes de BAX y BAK. Además BIK puede cooperar con otras proteínas BH3-only para activar esas modificaciones en la mitocondria como puede ser NOXA para activar a BAX por un mecanismo que es independiente de la actividad enzimática de DRP1. Debido que cuando se expresan juntas BIK y NOXA causan una rápida liberación del citocromo C, y activación de caspasas. Por ello, BIK ha sido utilizado como una molécula terapéutica en varios tipos de cánceres en el enfoque relacionado con la terapia génica.¹¹

INDUCTORES DE BIK

Los antiestrógenos han mostrado que inducen la apoptosis en cáncer de mama primarios, con receptor de estrógenos positivos (ER+) en pacientes posmenopáusicas, como se muestra en la línea celular MCF7, en las cuales la expresión de proteínas antiapoptóticas de BCL-2 es potencializada por 17β -estradiol (E_2) y suprimida por los antiestrógenos. En ese ámbito se ha demostrado que la expresión de BIK es fuertemente suprimida por E_2 (sobrexpresión de la familia anti-apoptótica de BCL-2) en líneas celulares MCF7, debido a que BIK se une directamente a BCL-2 o BCL-XL a través de su dominio BH3 inactivando sus funciones antiapoptóticas.^{8,13}

A su vez, parece estar relacionada con p53, ya que el RNAm de BIK es inducible por doxorrubicina y radiación y, lo cual activa la sobreexpresión de la proteína supresora de tumores p53 y su actividad de factor de transcripción. De igual modo, al suprimir la expresión de p53 mediante siRNA se observa una marcada disminución del RNAm de BIK en células MCF7 que, cabe mencionar, carecen de caspasa 3, lo cual conlleva a plantear la teoría de que la inducción del RNAm de BIK puede ser dependiente de p53.¹³

Fulvestrant (antiestrógeno) también ha mostrado inducir apoptosis en líneas celulares de MCF7, mediante una potencialización de la transcripción de proteínas proapoptóticas que activan caspasas; lo cual se confirma al utilizar a z-VAD-fmk, que es un inhibidor de caspasas que previenen la muerte celular por apoptosis, pero no por otras vías de muerte celular. Cuando se induce la muerte celular con fulvestrant, en cultivos de líneas celulares de cáncer de mama MCF7 el índice de apoptosis se incrementa, lo cual es suprimido completamente en presencia de z-VAD-fmk.¹³

Otro aspecto importante de BIK es su acumulación significativa, al ser expuesto a MG132, un inhibidor del proteosoma de amplio espectro, lo cual sugiere fuertemente

que la proteína BIK es activamente sintetizada en células de cáncer de mama, pero rápidamente degradadas por un mecanismo dependiente del proteosoma, lo cual inhibe el proceso apoptótico natural de BIK, de hecho, en otras líneas celulares de cáncer de mama, como ZR75-1, el RNAm de BIK es expresado constitutivamente, pero las células evaden la apoptosis mediante la degradación de la proteína BIK, a través de mecanismos dependientes del proteosoma por lo que el uso de inhibidores del proteosoma, conlleva a la apoptosis mediada por niveles elevados de la proteína proapoptótica BIK.¹³

CONCLUSIONES

BIK es una proteína proapoptótica perteneciente a la familia de BCL-2 subclase BH3-only que tiene un papel crucial en la iniciación de las señales apoptóticas de la vía intrínseca. Tiene la capacidad de reconocer y activar a otros miembros proapoptóticos multidominio y BH3-only como BAX, PUMA o NOXA, favoreciendo la liberación de almacenes de calcio y citocromo C, necesarios para la activación del apoptosoma.

Sus funciones la han convertido en un blanco terapéutico indirecto importante, esto es, su sobreexpresión como consecuencia de los tratamientos convencionales ha sido reportada como un coadyuvante en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Pese a ello, es uno de los miembros BH3-only menos estudiados, por lo que su estudio podría resultar en alternativas biotecnológicas interesantes en el tratamiento de diversas patologías.

REFERENCIAS

1. Cotter T. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nature Reviews Cancer* 2009; 9: 501-7. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2663>.
2. Han J, Sabbatini P, Sabbatini P, Perez D, Rao L, Mohda D, Grinham CJ. Induction of Apoptosis by Human Nbk / Bik , a BH3-Containing Protein That Interacts with E1B 19K. *Molecular and cellular biology* 1996; 16(10): 5857-64.
3. Mathai JP, Germain M, Marcellus RC, Shore GC. Induction and endoplasmic reticulum location of BIK / NBK in response to apoptotic signaling by E1A and p53. *Oncogene* 2002; 21: 2534-44. Doi:10.1038/sj/onc/1205340.
4. Viedma-Rodríguez R, Baiza-Gutman LA, García-Carrancá A, Moreno-Fierros L, Salamanca-Gómez F, Arenas-Aranda D. Suppression of the death gene BIK is a critical factor for resistance to tamoxifen in MCF-7 breast cancer cells. *International Journal of Oncology* 2013; 43(6): 1777-86. Doi:10.3892/ijo.2013.2127.
5. Germain M, Mathai JP, Shore GC. BH3-only BIK functions at the endoplasmic reticulum to stimulate cytochrome c release from mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(20): 18053-60. Doi:10.1074/jbc.M201235200.
6. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 2004; 1644(2-3): 83-94. Doi:10.1016/j.bbamcr.2003.08.012.
7. Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M, Shore GC. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 2003; 22(53): 8608-18. Doi:10.1038/sj.onc.1207108.
8. López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, García-Hernández N, Alvarado-Cabrero I, Zarco-Espinosa G, Salamanca-Gómez F, Arenas-Aranda D. BIK/NBK gene as potential marker of prognostic and therapeutic target in breast cancer patients. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2012; 14(8): 586-91. Doi: 10.1007/s12094-012-0845-8.
9. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335(6189): 440-2. Doi:10.1038/335440a0.
10. Klee M, Pallauf K, Alcalá S, Fleischer A, Pimentel-Muñoz FX. Mitochondrial apoptosis induced by BH3-only molecules in the exclusive presence of endoplasmic reticular Bak. *The EMBO Journal* 2009; 28(12): 1757-68. Doi: 10.1038/emboj.2009.90.
11. Germain M, Mathai JP, McBride HM, Shore GC. Endoplasmic reticulum BIK initiates DRP1-regulated remodelling of mitochondrial cristae during apoptosis. *The EMBO Journal* 2005; 24(8): 1546-56. Doi:10.1038/sj.emboj.7600592.
12. Pimentel A, Benaim G. El Ca²⁺ y los esfingolípidos como moduladores de la apoptosis y el cáncer. *Investigación Clínica* 2012; 53(1): 84-110. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:El+Ca+y+los+esfingolípidos+como+moduladores+de+la+apoptosis+y+el+cáncer+.#0>.
13. Hur J, Bell DW, Dean KL, Coser KR, Hilario PC, Okimoto RA, Shioda T. Regulation of expression of BIK proapoptotic protein in human breast cancer cells: p53-dependent induction of BIK mRNA by fulvestrant and proteasomal degradation of BIK protein. *Cancer Research* 2006; 66(20): 10153-61. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3696.

Solicitud de sobretiros:

BIól. Juan Carlos Gutiérrez-Santana
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México D.F.
Correo electrónico: biol.jcgutierrez@gmail.com