

Nótese también que el pasamano de la escalera es, en realidad, una secuencia repetitiva de segmentos desoxiribosa-fosfato (líneas entrecortadas). Por lo tanto, la característica distintiva de una molécula de ADN será su secuencia particular de grupo purina-pirimidina.

Watson, Crick y Wilkins respondieron a la pregunta: ¿cómo se pueden formar dos moléculas de doble hélice idénticas, partiendo de sólo una de ellas? diciendo: "la doble hélice original se abre a lo largo como se abre un cierre automático o «ziper», por rompimiento de los enlaces débiles de hidrógeno que unen a las bases. Cada filamento separado sirve de molde para la síntesis de una doble hélice nueva. Nucleótidos con tres grupos fosfato, tipo ATP, existentes en el citoplasma, son los que se usan para elaborar el nuevo ADN" (**gráfico 23**).

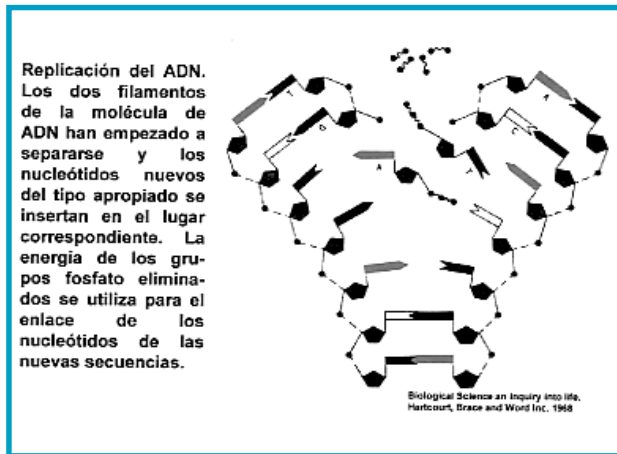


gráfico 23

Las dos moléculas nuevas son exactamente iguales a la original. Se ha producido la replicación y hemos explicado, químicamente, la sucesión de célula a célula (**gráfico 24**).

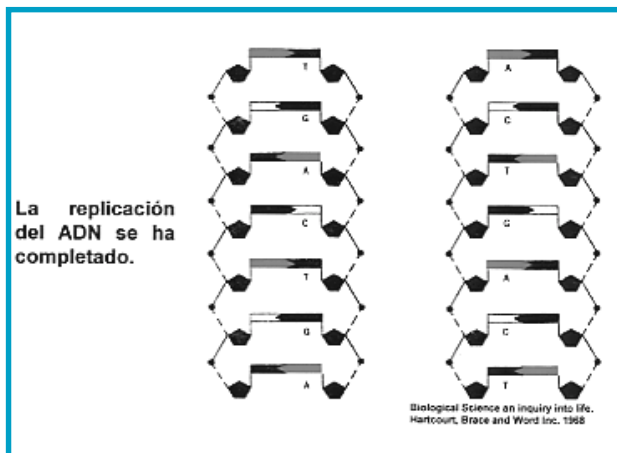


gráfico 24

La comprobación experimental de la validez del esquema de Watson, Crick y Wilkins abrió la puerta para, dentro de una nueva perspectiva, comprender en sus raíces, las causas y mecanismos de procesos fisiológicos y patológicos.

El material cromosómico con sus cadenas de ADN contiene la integridad de la información genética que comanda las funciones del individuo.

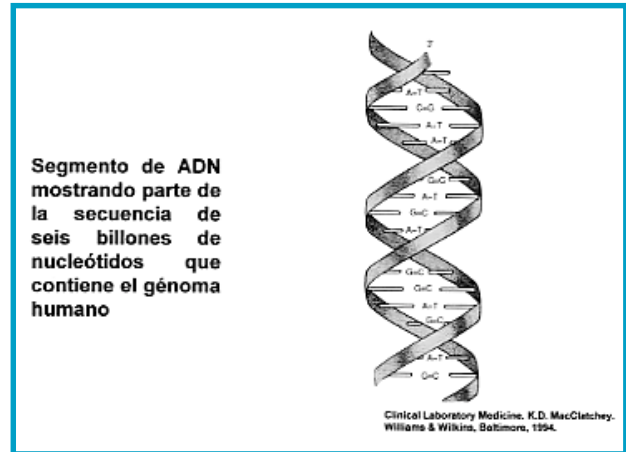


gráfico 25

El genoma humano constituye una molécula con seis billones de nucleótidos en una doble fila helicoidal de ADN. Los nucleótidos exteriorizan o ejercen su efecto de mensaje en conjuntos secuenciales lineales de dos filamentos helicoidales (**gráfico 25**).

Los mensajes se escriben en un alfabeto que usa sólo cuatro letras: A, C, G y T. Cada letra corresponde a una de las cuatro bases que forman los bloques químicos del ADN:

- A: Adenina
- C: Citosina
- G: Guanina
- T: Timina

Las dos filas de nucleótidos paralelos son complementarios:

- A (Adenina) aparea con T (Timina)
- G (Guanina) aparea con C (Citosina)

Como veremos luego, esta complementaridad es la base de toda la tecnología molecular (**gráfico 26**).

El mensaje no se lee en una letra sino en grupos de tres (con su correspondiente complemento). Esta unidad se llama un Codón.

Cada Codón especifica (o determina) uno de los veintiún aminoácidos que constituyen las proteínas (**gráfico 27**).

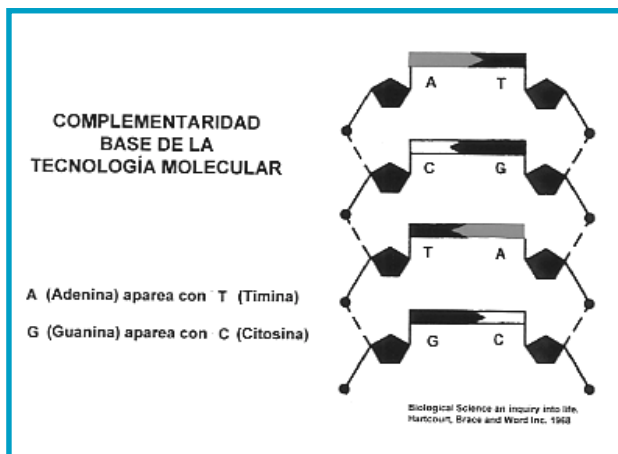


gráfico 26

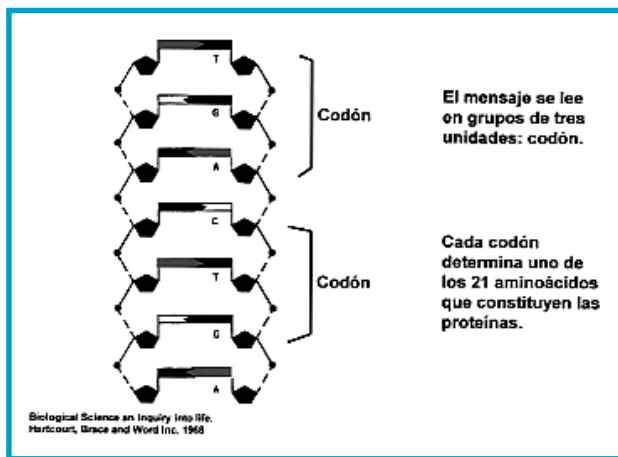


gráfico 27

Un mensaje genético comienza en la cadena de doble hélice, que sirve de plantilla, molde o patrón ("template") -por el principio de complementaridad- para el ARN mensajero (mARN).

El mARN, en grupos de 3 nucleótidos por Codón, ordena o da origen a la síntesis de un aminoácido para la proteína (**gráfico 28**)⁴.

Desde que hay cuatro nucleótidos que codifican (se leen) en grupos de tres, hay 64 combinaciones posibles. Como los aminoácidos que hacen proteína son 21, resulta que varios códigos (codones: grupos de tres bases) codifican el

mismo aminoácido. Esta redundancia permite seguir produciendo un aminoácido cuando ocurre una mutación o cambio en un Codón.

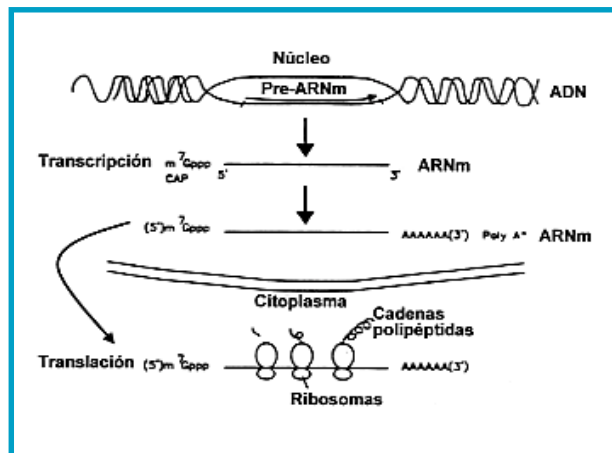


gráfico 28

BIOLOGÍA, PATOLOGÍA O INGENIERÍA MOLECULAR: DENOMINACIONES INAPROPIADAS

Cuando las tecnologías derivadas de las investigaciones sobre el código genético se han aplicado al estudio de la Enfermedad, se ha hecho usual hablar de Patología Molecular. Por extensión, se habla también de Biología Molecular y de Ingeniería Genética o Molecular, con lo que podría entenderse la capacidad de manipular las moléculas a voluntad y con objetivos definidos.

La terminología se ha entronizado, y seguro continuará vigente, no obstante ser falsa e inapropiada. Ella implica el estudio de la patología a nivel de las moléculas, cuando en realidad lo que hace es centrarse sólo en el ADN, ARN y sus productos.

Lo correcto sería hablar de la biología y patología del ADN, ARN y sus productos. Pero ya es tarde para cambios. Lo importante es que tengamos idea de lo que realmente está ocurriendo ⁽¹⁴⁾.

Se comprende que, al hablar de la revolución tecnológica en Patología y mencionar procedimientos tales como reacciones de hibridación, polimerasa para ampliar secuencias genéticas blanco, o términos como endonucleasas de restricción, exonucleasas, segmentos circulares de ADN, capaces de replicarse en las bacterias o plasmidios, etc., algunos colegas alejados por años de las ciencias básicas, puedan sentirse abrumados y hasta confundidos.

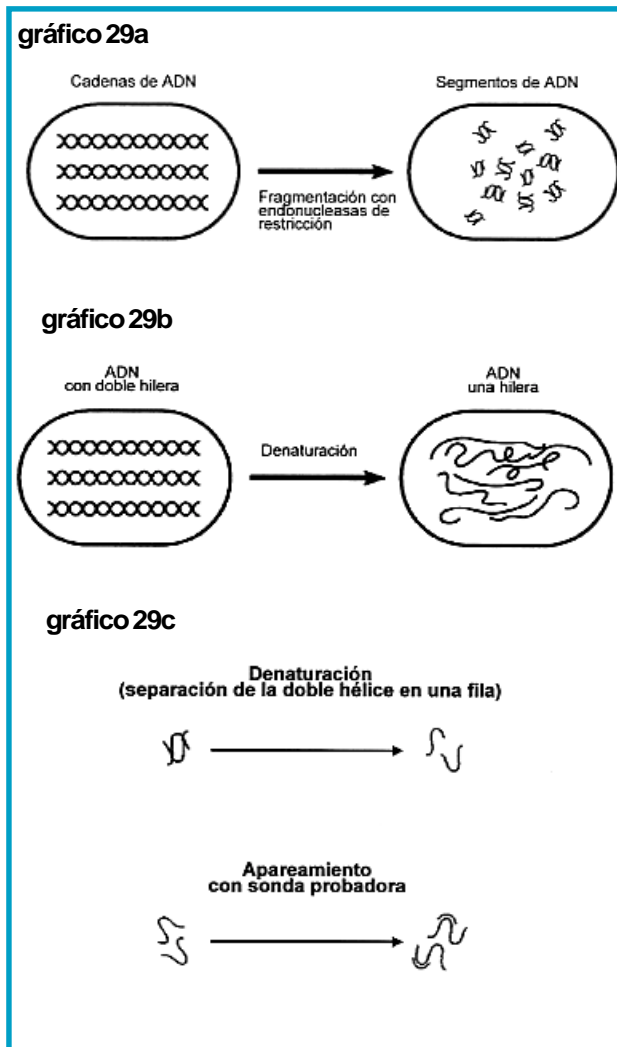
No corresponde, ni me sería posible intentar explicar, en detalle, toda la nueva nomenclatura detrás de estas tecnologías. Para acercarnos a comprender, por lo menos lo fundamental de ellas, es suficiente fijar algunos hechos básicos:

⁴ Denomínase **Transcripción** al proceso de formación de la molécula unilínea de ARNm a partir del molde del gen (ADN), y **Translación** al proceso por el cual a partir de la molécula de ARNm se forman los aminoácidos que constituirán las proteínas (o enzimas) funcionales.

1. Las cadenas de ADN se fragmentan o segmentan con enzimas (llamadas endonucleasas de restricción) derivadas de bacterias. Existen centenares y cada una segmenta secuencias específicas de tres a seis bases de nucleótidos o unidades genómicas (**gráfico 29a**).

2. La doble hélice o doble fila de nucleótidos se puede separar en filas singulares por el proceso que se denomina denaturación (calentamiento o tratamiento con álcalis) (**gráfico 29b**).

Una vez que las filas de nucleótidos se han singularizado están listas para el apareamiento o "annealing" (**gráfico 29c**).



gráficos 29 a, b y c

3. Las unidades genómicas o sub-genómicas pueden ser aisladas, por ejemplo, por medio de electroforesis. En este caso, las secuencias individualizadas pueden traspasarse sobre un agar-gel (como se hace en el proce-

dimiento denominado "southern blotting" para el ADN y en el denominado "northern blotting" para el ARN) (**gráficos 30 y 31**).

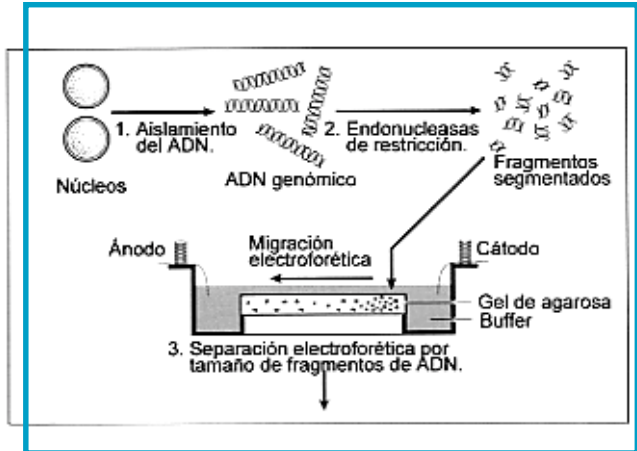


gráfico 30

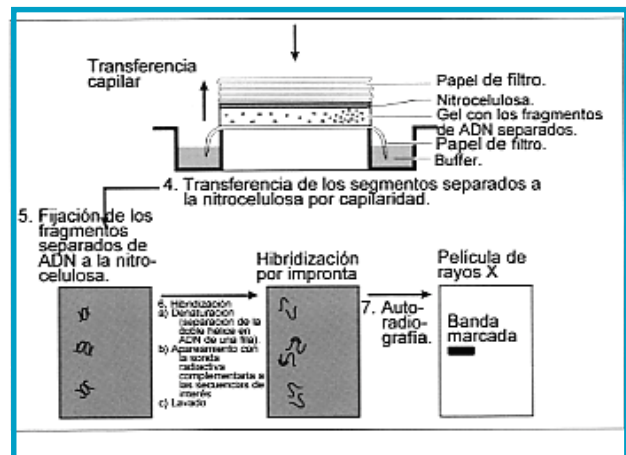


gráfico 31

4. Debemos insistir que el apareamiento de secuencias genómicas conocidas y marcadas con las secuencias blanco o problema, es la etapa crucial de todo el proceso y se basa en el principio, ya mencionado, de la complementariedad:

La adenina -aparea- con la timina.

La guanina -aparea- con la citosina.

Para la visualización de la reacción se puede usar marcadores radiactivos o inmunohistoquímicos, que se conjugan con los probadores complementarios (**gráfico 32**).

5. Cuando la reacción se hace sobre los propios tejidos se habla de **hibridación "in situ"** (15).

Podría haber todavía una pregunta: ¿a qué se denomina "recombinación genética" e "ingeniería genética"? Esto tiene que ver con conocimientos derivados de la bacteriología.

Hace algún tiempo que se conoce la capacidad de transferencia de ADN entre bacterias. Esto es, adquirir material genético ajeno a una bacteria dada, e incorporarlo a su ADN. Por ejemplo, en el proceso denominado **lisogenia** ⁽¹⁶⁾, fracciones o segmentos del material genético de un bacteriófago (esto es un virus) incorporado al citoplasma, terminan insertándose en el ADN bacteriano y convirtiendo a éste en una célula lisogénica. Esto es una bacteria que, además de sus rasgos propios, expresa la característica del bacteriófago, que puede ser la producción de una toxina (**gráfico 33**).

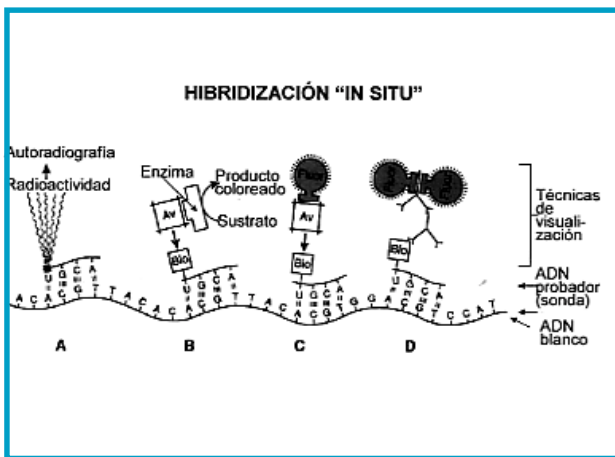


gráfico 32

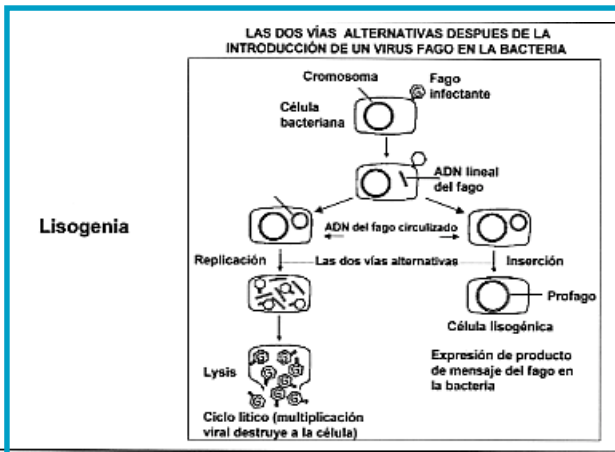


gráfico 33

Otro concepto importante a considerar es el de los plasmidios bacterianos. Estos son vehículos de transferencia genética. Están constituidos por anillos de ADN, independientes del ADN cromosómico, pero que se replican con la multiplicación bacteriana.

Los plasmidios pueden ser aislados, con relativa facilidad, de las bacterias y, como cualquier ADN, pue-

den ser segmentados con las endonucleasas de restricción. Lo importante es que los segmentos rotos pueden luego ser ligados en las zonas de ruptura con segmentos de ADN específicos. El segmento de gene insertado da lugar a lo que se denomina un **plasmidio recombinado**. Este se va a multiplicar indefinidamente como lo hace el microorganismo. De esta manera un segmento o secuencia genómica específica, por ejemplo el gene responsable de la producción de insulina, se va a reproducir clonalmente con el crecimiento de los cultivos bacterianos. Esto constituye, hoy en día, un mecanismo industrial para la producción de insulina, y es un ejemplo de lo que se llama la Ingeniería Genética en la Biología Molecular (**gráfico 34**).

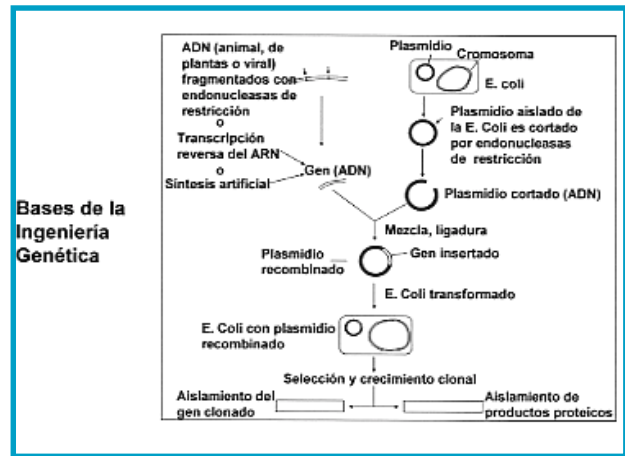


gráfico 34

EPÍLOGO

Todo lo anteriormente dicho da una idea de la relativa complejidad de las nuevas tecnologías introducidas y de las perspectivas que ofrecen para el avance de las especialidades médicas. La capacidad de identificar, secuenciar, recombinar a los genes y producir, a voluntad, secuencias específicas con alto poder biológico, en células con gran capacidad de replicación, han abierto un nuevo panorama para el futuro de la Medicina. Un listado incompleto de algunas de las aplicaciones ya en uso es el que sigue:

- Identificación de secuencias genéticas responsables de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en el hombre, como la fibrosis quística o la distrofia muscular de Duchenne.
- Diagnóstico prenatal y antenatal de enfermedades hereditarias (Hemofilia A).
- Determinación de la susceptibilidad genética y predisposición a enfermedades tales como arteroesclerosis y diabetes.

- Diagnóstico preciso y sub-clasificación de las enfermedades neoplásicas, así como predicción del pronóstico y monitoreo terapéutico del paciente con cáncer.
- Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En lugar de las tediosas búsquedas de gérmenes en tinciones directas o de los engorrosos y siempre lentos cultivos, la identificación específica del genoma del agente infeccioso, bacteriano o viral, puede lograrse con rapidez y pulcritud. La reciente incorporación de la llamada "Reacción en Cadena de la Polimerasa", permite amplificar hasta en un millón de veces un fragmento de ADN, y de esta manera, en material muy escaso se puede hacer un diagnóstico etiológico preciso.
- Evaluación de la sensibilidad y resistencia a drogas en enfermedades infecciosas y neoplásicas.

En resumen, lo que ha ocurrido es que hemos trasladado el conocimiento de la enfermedad del **Nivel Fenotípico** o de las expresiones morfológicas y fisiológicas de los códigos, al **Nivel Genotípico**, o del conocimiento de los cambios desde donde se inicia la orden genética.

Del Genoma al Proteoma

En febrero del 2001 dos grupos de investigadores comunicaron el develamiento total del Genoma Humano. Esto es, conocemos todos los códigos del ordenador que dirige la máquina humana. Falta, sin embargo, conocer los productos finales que esos códigos generan en las células: las proteínas funcionales^{(17) (18)}.

Si el Genoma es el total de la información genética de un ser, el Proteoma es el conjunto de proteínas formado por las células de ese ser. El Genoma representa la prescripción o recípe y el Proteoma el preparado farmacéutico o, hablando en términos gastronómicos, el Genoma representa la receta culinaria y el Proteoma el manjar resultante.

En verdad, el asunto es aún más complejo, pues los códigos del Genoma sólo determinan la formación de aminoácidos y éstos son las bases que constituyen las proteínas: los verdaderos ladrillos y argamasa de las células que hacen todo el trabajo. Aunque todas las células del ser humano tienen normalmente el mismo Genoma, los códigos que se activan en cada tejido pueden diferir, y de aquí que sean las proteínas las que establecen las diferencias entre las células. Las células enfermas pueden producir proteínas que no forman las células normales y viceversa.

De lo anterior se desprende porqué los científicos académicos y la industria biológica están, actualmente, embarcadas en catalogar todas las proteínas que se originan por la acción de los códigos genéticos y en descubrir sus acciones e interacciones. Se ha abierto así un nuevo gran capítulo en la Medicina moderna, al que se denomina la **Proteómica**, cuyo objetivo es dilucidar todo lo concerniente al Proteoma.

Se habla de la era Postgenómica, donde el número de técnicas de patología molecular, como el uso de "microarrays"⁵ (análisis múltiples de 100 ó más muestras sometidas simultáneamente en una corrida a las mismas reacciones) y los "database software" para la identificación de las secuencias genéticas y sus productos protéicos, se expande vertiginosamente buscando una aplicación cada vez más directa a la terapéutica médica⁽²¹⁾.

El HER2-NEU o c-erbB-2 y el primer intento de tratamiento etiológico del cáncer humano

Como una demostración de la rapidez con la que avanza la tecnología y su creciente e inmediata aplicación en la clínica, conviene relatar un ejemplo que, por su actualidad, resulta expresivo.

En 1981 se identifica el oncogene **neu** en las células del neuroblastoma de la rata, en experimentos de

⁵ Hay que distinguir la "microarray biochip technology (MBT)⁽¹⁹⁾ del "tissue microarray (TM)⁽²⁰⁾". El MBT se usa para el análisis genético acelerado y consiste en colocar ordenadamente fragmentos de cadenas de genes sobre placas ("glass chips"). Estas placas o "biochips" se utilizan para examinar la actividad genética e identificar las mutaciones genéticas, usando una reacción de hibridización entre la secuencia en el microarray (muestra problema) y un complejo fluorescente (probador). Producida la hibridización, la placa ("chip") se lee con detectores de alta velocidad y la localización e intensidad de cada "spot" (o zona de reacción) revela la identidad y cantidad de cada secuencia. Desde que miles de fragmentos genéticos (secuencias) se pueden presentar en un

"microarray", es posible obtener información de gran parte de un Genoma en un solo experimento. El TM consiste en poner en una sola lámina múltiples (100 ó más) trocitos de tejidos distintos y poderlos someter a todos de una corrida a las mismas reacciones. Se usa un equipo especialmente diseñado para tomar biopsias tisulares de 0,6 a 2 mm de diámetro y acomodarlas en un bloque de parafina. También puede utilizarse bloques de parafina donantes y acomodar los trocitos obtenidos en un nuevo bloque de parafina (bloque recipiente). Si suponemos que tenemos 200 ó más muestras tisulares en una sola sección podemos imaginar la información capaz de obtenerse si, simultáneamente, se hace una reacción específica (ADN, RNA, FISH, Inmunohistoquímica, etc.).

transfección con fibroblastos 3T3⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Este oncogene codifica una proteína con un peso molecular de 185 kd, homóloga, del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, proteína de la familia de las tirosino kinasas, que se deposita en la membrana citoplásmica. El equivalente humano del **neu-gene** de la rata ha sido donado de una librería de ADN complementario y se le denomina **HER-2** (de Human Epidermal growth factor Receptor-2)⁽²⁵⁾. Cuando el complementario se conjuga con el ADN genómico se denomina a éste **c-erbB-2** (de complementary epidermal ...), gene ubicado en el cromosoma 17q12-21.32.

En 1985 se encontró que un cultivo de células de carcinoma humano mamario amplificaba el neu-gene o c-erbB-2. Este hallazgo hizo que de inmediato se buscara la presencia de la proteína c-erbB-2, en los casos de cáncer de mama humanos. En 1989 se había encontrado que del 20 al 30 por ciento de esos tumores mostraban sobreexpresión de la proteína c-erbB-2⁽²⁶⁾. Esto se interpreta como que el factor de crecimiento epidérmico humano interviene en el proceso de cancerización de la neoplasia que expresa la proteína c-erbB-2. En el cáncer mamario la positividad de la reacción al c-erbB-2 es, también, característicamente de membrana (**gráfico 35**).

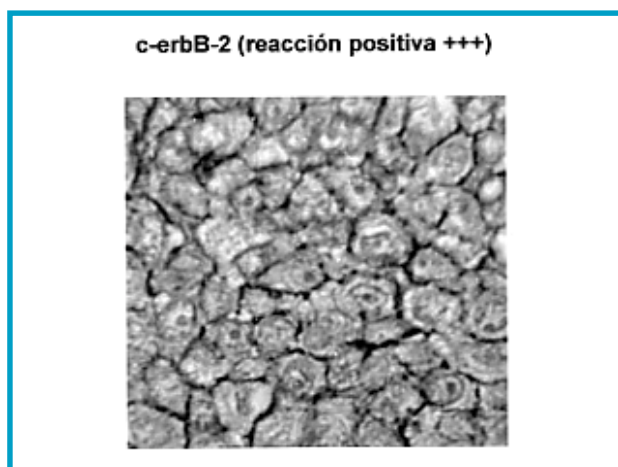


gráfico 35

El c-erbB-2 es positivo en el 50 por ciento de los carcinomas ductales "in situ", tipo comedo carcinomas.

La acumulación de información viene demostrando que la positividad de el c-erbB-2 en el cáncer de mama infiltrante, es un indicador de mal pronóstico, que existe una relación inversa entre la sobreexpresión de c-erbB-2 y la presencia de receptores estrogénicos y progesterónicos, y que la sobreexpresión de c-erbB-2 indica resistencia al tratamiento hormonal y quimioterápico⁽²⁷⁾.

Más interesante ha sido, aún, que desde 1998 se ha desarrollado un anticuerpo contra la proteína c-erbB-2. Este anticuerpo bloquea el efecto receptor del c-erbB-2 al factor de crecimiento epidérmico y, por lo tanto, anula el efecto estimulador para el crecimiento tumoral. Desde las primeras pruebas terapéuticas se ha visto que este anticuerpo tiene una efectiva acción antitumoral, tanto suministrada aisladamente o en combinación con la quimioterapia, en los pacientes con tumores positivos a este factor. La droga ha sido aprobada por el Food and Drug Administration (FDA) y, actualmente, se expende en el mercado con el nombre de Trastuzumab⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾.

El Trastuzumab representa la primera droga anticancerosa elaborada con un concepto etiológico. A diferencia de los tratamientos con rayos X o quimioterápicos, que atacan indiscriminadamente a células tumorales y no tumorales, en este caso la droga está específicamente dirigida contra uno de los factores que participan en la cadena de producción del mecanismo tumoral. Constituye, por lo tanto, un cambio revolucionario en la terapéutica del cáncer.

Dentro del mismo concepto, recientemente, se ha introducido otra terapia antitumoral basada en el desarrollo de un anticuerpo contra el producto de un proto-oncogene (KIT, CD 117)⁶, que interviene en el mecanismo de generación de algunos tumores⁽³⁴⁾. Este nuevo enfoque de tratamiento, con criterio etiológico, ofrece grandes perspectivas y, sin duda, seguirá ampliándose en el futuro.

PALABRAS FINALES

Nótese que, en toda esta presentación, no hemos tratado el asunto de explicar los mecanismos cerebrales, la mente, la conciencia, la memoria, etc., usando el llamado conocimiento científico. Al respecto, podría decirse, como subraya Monod, "el biólogo que lo intente está condenado al fracaso porque ningún sistema lógico sabe describir integralmente su propia estructura"⁽¹⁾.

La verdad es que, en este campo, si bien se han hecho progresos notables—conocimiento sobre: las neuronas, las sinapsis, las sustancias intermediarias, las áreas del cerebro encargadas de las funciones específicas, el reconocimiento de los circuitos cerebrales, la observación del cerebro en funcionamiento a través de la tomografía por emisión de protones (PET), etc.- estamos lejos de haber

⁶ El KIT, CD 117 es una proteína de membrana de 145- a 160- kilodalton (kd), que está estructuralmente relacionada al factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se ha demostrado que la proteína KIT se expresa en las células troncales hematopoyéticas, en las células cebadas, en las células basales de la piel, en los melanocitos, en las células epiteliales de la mama, en las células germinales y en las células intersticiales de Cajal. El protooncogene C-kit está situado en el cromosoma 4 (4q11-12)⁽³³⁾.

bajado en nuestras explicaciones al nivel molecular. Es cierto que se ha propuesto que la memoria resulta de interacciones químicas que dejan un registro en la forma de una alteración más o menos irreversible al nivel de un conjunto de sinapsis. Una teoría según la cual ella estaría codificada en la secuencia de los radicales de algunas macro moléculas (ácidos ribonucleicos), ha sido vista con simpatía por algunos fisiólogos que, aparentemente, han querido recoger concepciones extraídas del código genético. Sin embargo, los mecanismos de traducción que los caracterizan no tienen contraparte sostenible en este caso.

Es cierto también que el funcionamiento de las computadoras sí es altamente asimilable al del cerebro,

con sus neuronas y sinapsis. La analogía entre las máquinas cibeméticas y el sistema nervioso es impresionante. Hoy contamos con equipos provistos de "sistemas neurales" que ven, miden y diferencian células, permitiendo incluso diagnósticos microscópicos (AUTOPAP, PAPANET, etc.); igualmente, con sistemas robóticos que, entre otras opciones, hacen tareas caseras o permiten operaciones quirúrgicas complejas a distancia; y, con máquinas inteligentes, que responden al mandato de la voz, etc. etc. Sin embargo, como concluye Sir J. Maddox, de la Universidad de Manchester, a pesar de todo el progreso en las neurociencias y las innovaciones en la "inteligencia artificial", poco es lo que sabemos, en profundidad, sobre los mecanismos moleculares de los procesos cognitivos⁽³⁶⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MONOD, J. *El Azar y la Necesidad*. Barral Editores, Barcelona, 1971.
- PÉREZ TAMAYO, RUY. *El Concepto de Enfermedad. Su Evolución a Través de la Historia*. Tomos I y II, Fondo de Cultura Económica, México, 1988.
- CLEMENTS, F.E. *Primitive Concepts of Disease*. University of California Publications in American Archeology and Ethnology. 1932; 32(2): 185-252.
- BURKITT, DP. *Epidemiology of Cancer of the Colon and Rectum*. Cancer. 1971; 20:3-13.
- BERNARD, CLAUDE (1813-1878). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, 1865*. Traducido al inglés en 1927.
- CANNON, WALTER B. (1871-1945). *The Wisdom of the Body*. W.W. Norton & Co., Inc., New York, 1932.
- LUFTR, IKKOSD, PALMIERIG, ERNSTER L, AFZELIUS B. *A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study*. J Clin Invest 1962; 41:1776-1804.
- MAJNO G, JORIS I. *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts, 1996.
- SIRICAAE. *Cellular and Molecular Pathogenesis*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
- PEÑALOZAD. *Evolución del Conocimiento en Cardiología. De la Observación Clínica a la Biología Molecular*. Conferencia en la Academia Nacional de Medicina del Perú, 1999.
- TAYLOR CR. *Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist*. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1986.
- DABBS DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Churchill Livingstone. New York 2002.
- WATSON, J.D., AND CRICK, F.H. C. *Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Desoxyribose Nucleic Acid*. Nature. 1953; 171:737.
- ROSS, D.W. *Introduction to Molecular Medicine, Second Edition*. Springer. New York 1996.
- Ross, D.W. *Introduction to Molecular Medicine*. In Situ Hibridization, pag 33.
- TAUSSIG, M.J. *Processes in Pathology and Microbiology*. Blackwell Scientific Publications. Oxford London 1984.
- EZELL, CAROL. *Proteins Rule*. Scientific American, 27-33, April 2002.
- LIEBLER, DANIEL C. *Introduction to Proteomics. Tools for the New Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, 2002.
- SCHENA, MARK. *Microarray Biochip Technology*. Eaton Publishing, 2000.
- SKACEL, M., SKILTON, B., PETTAY, J.D. and TUBBS, R.R. *Tissue Microarrays: A Powerful Tool for High-Throughput Analysis of Clinical Specimens. A Review of the Method with Validation Data*. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2002; 10(1):1-6.
- KIECHLE, F.L. and ZHANG, XINBO. *The Postgenomic Era. Implications for the Clinical Laboratory*. Arch Pathol Lab Med. 2002; Vol 126:255-262.
- SHIH C, PADHY L.C., MURRAY M., et al. *Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts*. Nature. 1981; 290:261-264.
- PADHY L.C., SHIH C., COWING D., et al. *Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas*. Cell 1982; 28:865-871.
- SCHECHTER A.L., HUNG M.-C., VAIDYANATHAN L., et al. *The neu gene: An erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor*. Science 1985; 229:976-978.
- COUSSENS L., YANG-FENG T.L., LIAO Y.-C., et al. *Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene*. Science 1985; 230:1132-1139.
- DE POTTER C.R., QUATAKER J., MAERTENS, G., et al. *The subcellular localization of the neu protein in human normal and neoplastic cells*. Int J Cancer 1989; 44:969-74.
- DE POTTER C.R. *The neu-oncogene: More Than a Prognostic Indicator?* Hum Pathol , 1994; 25:1264-1268.
- CARTER P., PRESTAL, GORMANC.M, RIDGWAY J.B., HENNER D., WONG W.L., et al. *Humanization of an anti-p185^{HER2} antibody for human cancer treatment*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:4285-4289.
- BASELGAJ., NORTON L., COPLANK, SHALABYR., MENDELSON J. *Anti-tumour activity of paclitaxel in combination with anti-growth factor receptor monoclonal antibodies in breast cancer xenografts [abstract]*. Proc Am Assoc Cancer Res 1994; 35:380.
- BASELGAJ., TRIPATHY D., MENDELSON J., BAUGHMANS., BENZ C.C., DANTIS L., et al. *Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer*. J Clin Oncol , 1996; 14:737-744.
- SLAMOND, LEYLAND-JONES B, SHACK S, et al. *Addition of Herceptin (humanized anti-Her-2 antibody) to first line chemotherapy for (Her-2+/MBC) markedly increases anti-cancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial*. Proc ASCO 1998; 17:98a.
- PEGRAM MD, LIPTONA, HAYES DF, et al. *Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 Her-2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with Her-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment*. J Clin Oncol 1998; 16:2659-2671.
- GIBSON, P.C. AND COOPER, K. *CD117 (KIT): A Diverse Protein With Selective Applications in Surgical Pathology*. Advances in Anatomic Pathology 2002; 9(1):65-69.
- Roswell Park Cancer Institute. *New Treatment for Gastrointestinal Stromal Tumors*. Buffalo, NY, April 12, 2001.
- MADDOX, J. *The Unexpected Science to Come*. Scientific American, Dec. 1999.