

¿Es el cáncer una enfermedad metabólica? Reencuentro de Otto Warburg con Theodore Boberl un siglo después

*Francisco José Iborra Rodríguez**

Científico Titular en el Centro Nacional de Biotecnología CSIC

Resumen.

Son muchas las razones que nos llevan a preguntarnos sobre la naturaleza del cáncer. Una puramente académica, que es el conocimiento por el conocimiento. Sin buscar ninguna utilidad inmediata, si es que alguno piensa que el conocimiento puede ser inútil. Otra razón más pragmática es que este conocimiento nos permitirá reorientar las estrategias terapéuticas, que a día de hoy distan mucho de ser satisfactorias. Por ello en este discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana aprovecho para reflexionar sobre el origen de la enfermedad oncológica. Defenderé la Tesis de que la transformación celular que conduce a la aparición del cáncer, en parte se debe a alteraciones del metabolismo energético. Con ello pretendo incitar la discusión y la reflexión que, idealmente, conduzcan a nuevas aproximaciones terapéuticas.

Texto

Estos tiempos de premura y de continuo bombardeo de información, nos obligan a ser selectivos a la hora de decidir que leer. Con esta premisa en mente voy a tratar de convencer al lector que debe de leer este ensayo.

Como hombre de ciencia, cimento mis argumentos en la fortaleza de las cifras. Así que, aquí van algunos números. Según los últimos cifras publicadas por la organización mundial del cáncer, la mitad de la población desarrollará esta patología, y de estos la mitad morirá a causa de la misma (Siegel, Ma et al. 2014). Así, que en el mundo desarrollado 1 de cada 4 seremos víctimas del devastador cáncer. La magnitud de la casuística de esta patología, que la convierte en uno de los mayores problemas de salud pública, justifica este y muchos mas ensayos que nos lleven a discutir y reflexionar sobre la naturaleza de esta enfermedad. Porque los tratamientos contra el cáncer tan solo surgirán como una consecuencia de un ejercicio de reflexión y comprensión de esta enfermedad.

El cáncer es una enfermedad muy compleja que aúna una gran familia de enfermedades.

Desde un punto de vista clínico, el cáncer es un grupo de enfermedades muy diferentes en factores como: edad de aparición, velocidad de crecimiento, estado de diferenciación celular, diagnóstico, potencial metastásico, respuesta a tratamientos y pronóstico. Sin embargo cuando estudiamos estos mismos cánceres desde un punto de vista de la biología celular y molecular, estas enfermedades se pueden unificar en un grupo mucho más reducido de defectos moleculares. Así, en última instancia, el cáncer lo podemos definir como una enfermedad de la expresión génica, una expresión génica aberrante, donde las células expresan unos genes impropios del tejido donde se localizan. Estas alteraciones en la expresión génica se puede originar a través de multitud e mecanismos, entre los que encontramos alteraciones genéticas (mutaciones, translocaciones o amplificaciones), epigenéticas y transcripción y/o traducción anormales.

Para poder intervenir en los procesos, desarrollar terapias efectivas en este caso, lo ideal es conocer de un modo detallado la trayectoria del mismo. Conocer cada uno de los pasos de la transformación nos puede ayudar a identificar puntos débiles donde la intervención garantice la erradicación del tumor.

En el caso del cáncer esto consistiría en poder seguir (*in vivo*) el proceso de transformación desde una célula normal a una célula cancerígena. Pero desafortunadamente carecemos de tal información. La evolución de los tumores tradicionalmente se ha abordado estudiando la “Foto finish” de tumores de diferentes pacientes, y a través del estudio de las mismas tratamos de inferir cuales son los pasos que han seguido hasta llegar a tal estado y así construimos una línea temporal. Esta aproximación, aunque ha rendido grandes frutos, adolece de la información dinámica que puede ser extremadamente informativa y probablemente serviría para identificar nuevas dianas terapéuticas, que es el objetivo último que debe perseguir la investigación oncológica.

Conocedores de esta limitación, los investigadores oncológicos han venido usando sistemas de cultivo celular que permite seguir la dinámica celular en condiciones controladas. Con los cultivos se ha tratado de recapitular lo que ocurre en un tumor. Esto conlleva asumir que las propiedades de las células en cultivo y en el animal son idénticas, que probablemente no lo son. Además, debemos ser conscientes que una limitación muy importante de estos sistemas es que aunque las células sean capaces de crecer en una botella o placa de cultivo, a día de hoy tan solo disponemos de un

conocimiento muy parcial de las variables que pueden ser responsables del comportamiento del tumor in vivo.

Como puede apreciar el lector la información de la que disponemos es muy imperfecta y los científicos tratamos de construir un rompecabezas del que no tenemos instrucciones y tratamos de inventarlas sobre la marcha. Esto conduce a interpretaciones de los resultados muy dispares.

Por eso no es de extrañar que exista disputa entre diferentes escuelas de científicos que estudian el cáncer defendiendo dispares teorías.

La teoría mayoritariamente aceptada, que no debemos de confundir con la correcta, se debe a Theodore Boveri, quien la propuso hace más de un siglo. Esta teoría en la actualidad se conoce como la teoría de la “carcinogénesis producida por la mutación somática” (STM). Existe una teoría alternativa que es la teoría de “los campos de organización tisulares” (TOFT) propuesta en los años 90 por la Dra. Ana María Soto (Pageau, Sazonova et al. 2011, Sonnenschein and Soto 2011, Sonnenschein and Soto 2011, Soto and Sonnenschein 2011, Soto, Sonnenschein et al. 2011), que discutiremos mas tarde.

En el contexto de la teoría STM y haciendo un ímprobo esfuerzo para racionalizar y unificar la información sobre las características diferenciales de las células tumorales, en el año 2000 y su posterior reevaluación en 2011 los profesores Hanahan y Weinberg publicaron dos artículos seminales (Hanahan and Weinberg 2000, Hanahan and Weinberg 2011). Según estos autores, pese a la diversidad de esta enfermedad, las células normales durante el proceso de transformación tumoral adquieren una serie de características fenotípicas que conducen transformación maligna. Estas se resumen en un decálogo:

- 1 Las células tumorales son autónomas para crecer, no necesitan señales externas que promuevan su crecimiento.
- 2 Son insensibles a las señales inhibitorias de crecimiento.
- 3 Evaden la muerte celular programada (apoptosis)
- 4 Poseen un potencial replicativo ilimitado, no envejecen.
- 5 Promueven la angiogénesis, facilitan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, de modo que irrigen la masa tumoral.
- 6 Poseen la capacidad de invadir y crear nuevos tumores en tejidos lejanos del tumor primario (metástasis)

- 7 Las células tumorales reprograman su metabolismo energético hacia un metabolismo glicolítico.
- 8 Son capaces de evadir la respuesta inmune.
- 9 Los tumores inducen la respuesta inflamatoria.
- 10 Son genéticamente inestables.

En palabras de estos autores estas modificaciones son comunes a la mayoría de los tumores ‘...are shared in common by most and perhaps all types of human tumors...’ (Hanahan and Weinberg 2011). Además de todas estas características singulares Yo me atrevería a proponer una más, el splicing alternativo aberrante. Esta singularidad ha aparecido gracias al desarrollo de la secuenciación masiva de los transcriptomas de los tumores.

En esta charla voy a defender la tesis: que muchas si no todas estas características están interrelacionadas y no son mas que consecuencia del metabolismo energético aberrante de la célula tumoral. Por último discutiré esta tesis en el contexto de la teoría TOFT defendida por la profesora Soto.

La singularidad del metabolismo energético aberrante que muestran las células tumorales se conoce desde hace más de 90 años. En 1924 el fisiólogo alemán Otto Warburg postuló su famosa hipótesis sobre el origen de las células tumorales. Según este las células tumorales poseen mitocondrias dañadas lo que conduce a una respiración defectuosa. Esta hipótesis se gestó como resultado de sus investigaciones sobre la respiración de los tejidos normales y los tumorales que aun disponiendo de suficiente oxígeno emplean la vía glicolítica para obtener parte del ATP que necesitan. Este fenómeno es conocido como efecto Warburg. Para entender la importancia y el fundamento del efecto Warburg creo que es importante visitar los resultados primarios que condujeron al profesor Warburg a su hipótesis.

Otto Warburg argumentaba que si una célula tumoral mostraba un crecimiento anómalo, generalmente mayor que las normales, lo primero que se debería de considerar es el metabolismo energético, ya que sin energía el crecimiento es imposible. Este pensamiento se cimentaba en su descubrimiento de la respiración de los oocitos del erizo de mar donde la respiración aumenta hasta seis veces cuando este comienza a crecer con respecto al cigoto quiescente. Esto le llevo a realizar medidas de la tasa de respiración en secciones de tejido tumoral y normal de rata. Los resultados fueron diáfanos. La primera observación fue que la velocidad de consumo de Oxígeno era idéntica en ambos tejidos. La segunda observación fue que el tejido tumoral producía a partir de glucosa una cantidad de lactato aberrante, muy superior a

cualquier tejido normal. Estas observaciones fueron completamente reproducibles en todos los tumores que estudió, independientemente de la especie biológica y el tipo de tumor.

Pese a la universalidad de las observaciones de Warburg, este efecto parece contradecir la biología. El catabolismo de la glucosa a través de la glicolisis aeróbica rinde 4 moléculas de ATP frente a las 36 que se obtienen a través de la fosforilación oxidativa que se lleva a cabo en la mitocondria. Esto aparentemente no satisfaría las demandas energéticas de las células tumorales, que al crecer más rápido que las normales requieren más energía. Pero lo que Warburg mostró en sus publicaciones es que el consumo de Oxígeno (una medida de la fosforilación oxidativa) era idéntico en tumores y tejidos normales. Warburg decía que entorno a la mitad de las moléculas de glucosa se usaban en la glicolisis resultando en la generación de lactato. Pese a que él interpretaba que las mitocondrias tumorales eran defectuosas, ahora sabemos que este no es cierto, sino que lo que ocurría es que los tumores reprograman el metabolismo energético (Ward and Thompson 2012) de modo que poseen un mayor flujo de glucosa que los tejidos normales. Además, otro hecho que Warburg no anticipó es que los metabolitos intermedios de la glicolisis son precursores de las principales macromoléculas. De este modo la célula tumoral ha adaptado su metabolismo energético a uno glicolítico para disponer de los componentes necesarios para la síntesis de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas (Vander Heiden, Cantley et al. 2009).

La mayoría de los biólogos entienden que el metabolismo energético es un proceso homeostático auto regulado, lo que quiere decir que es autónomo y que no depende de ninguna señal extracelular. La idea que prevalece es que las células absorben los nutrientes del medio a medida que los necesitan. Esto parece ser cierto para los organismos unicelulares (Galdieri, Mehrotra et al. 2010) donde consumen los nutrientes hasta que estos se acaban. Así, encontramos que la tasa de crecimiento de estos está íntimamente ligada a la disponibilidad de nutrientes (Broach 2012). Sin embargo en los eucariotas superiores multicelulares existen mecanismos que regulan la entrada de nutrientes que garantizan un acceso limitado de los nutrientes y de este modo controlar la proliferación (Thompson 2011). Las células cancerígenas desde el punto de vista del uso de nutrientes son más parecidas a los eucariotas unicelulares que a las células organizadas en tejidos. Un ejemplo de este comportamiento lo muestran las células Hela, donde la velocidad de crecimiento es directamente proporcional a la disponibilidad de nutrientes en el medio de cultivo (datos del autor).

Hasta aquí, espero haber dado argumentos al lector en defensa de mi argumento que el metabolismo energético puede ser responsable del comportamiento proliferativo

de las células cancerígenas. ¿Pero, entonces que papel juegan los oncogenes y los genes supresores de tumor?

No sorprendentemente, cuando se ha estudiado la diana biológica de estos genes se ha visto que es el metabolismo energético (Vander Heiden, Cantley et al. 2009). Muchos de estos son factores de transcripción que dirigen la expresión de genes metabólicos. De modo que cuando estos genes mutan esto resulta en alteraciones del metabolismo energético. Más aún, muchos de los genes del metabolismo energético, glicolisis y ciclo del ácido cítrico, serían oncogenes o supresores de tumor de acuerdo con la definición clásica de este tipo de genes.

¿Cómo puede el metabolismo regular la expresión génica?

La expresión génica es un proceso altamente regulado. Este proceso se controla a varios niveles: epigenético, transcripcional y traduccional. En mi laboratorio hemos estudiado la contribución de la mitocondria a estos procesos y hemos encontrado que el estado energético de la célula determina el estado epigenético de la cromatina. Las células con mayor contenido en ATP poseen mayor cantidad de marcas epigenéticas de activación de cromatina que las de bajo contenido energético (Guantes, Rastrojo et al. 2015). De manera similar cuando estudiamos el aparato transcripcional o la actividad transcripcional las células con mayor contenido mitocondrial presentan valores superiores a las de bajo contenido mitocondrial. Lo mismo ocurre con el contenido de ribosomas (fabricas de proteínas) o la actividad traduccional. La conclusión es que el contenido energético es uno de los mayores determinantes de la capacidad biosintética de la célula (Guantes, Rastrojo et al. 2015)

Esto nos lleva a una de las características de las células tumorales, que es una alta tasa de proliferación. Por tanto un metabolismo energético alterado puede ser responsable directo de las propiedades de crecimiento aberrante de los mismos.

Muy relacionado con el efecto de la mitocondria en la expresión génica es nuestro hallazgo, que encontramos que la mitocondria es un modulador del splicing alternativo (Guantes, Rastrojo et al. 2015), proceso que juega un papel importante en cáncer (Pajares, Ezponda et al. 2007). Los genes de los eucariotas superiores se caracterizan por poseer una estructura modular, con secuencias que codifican proteína (exones) interrumpidas por secuencias no codificantes (intrones). En los humanos los genes poseen un tamaño medio de 15000 pares de bases y los mRNA su tamaño es de 1500 bases, esta discrepancia se debe a que el 90% de los genes está constituido por intrones. El fenómeno de splicing es el encargado de eliminar los intrones de los

transcritos primarios y de pegar los diferentes exones de modo que se pueda crear una molécula capaz de codificar una proteína. Como un gen típico contiene multitud de exones e intrones, este puede dar origen a diferentes moléculas de mRNA que codificarían proteínas diferentes a partir de un transcrito primario, y esto es en lo que consiste el splicing alternativo.

¿Qué sentido biológico puede tener la modulación del splicing alternativo por la mitocondria? En este momento resulta difícil responder a esta pregunta con total certeza, pero es tentador pensar que esta propiedad la explotan los tumores para generar variabilidad fenotípica, lo que les permite poder colonizar otros tejidos y además poder contribuir a la resistencia a tratamientos quimioterapéuticos (Schwerk and Schulze-Osthoff 2005).

De acuerdo con el decálogo propuesto por Hanahan y Weinberg que define a las células tumorales, estas poseen una gran capacidad angiogénica. Esto es fruto de la necesidad de los mismos para poder oxigenar la masa tumoral así como poder eliminar los productos residuales. Las células endoteliales que se encargan de crear los nuevos vasos son claramente glicolíticas, sobreexpresan entre otras: lactato deshidrogenasa B (LDHB), el transportador de glucosa GLUT1 y el enzima 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa-3 (PFKFB3). La expresión de estos enzimas es muy importante para la creación de la vasculatura ya que la delección de estos genes o su represión conduce a la eliminación de los vasos (Goveia, Stapor et al. 2014).

La mayoría de los cánceres poseen un número y/o estructura anómala de cromosomas. Más del 90% de los tumores sólidos y el 75% de los tumores de la sangre muestran inestabilidad genética y son aneuploides (Weaver and Cleveland 2006). La aneuploidia es un factor importante en la transformación tumoral ya que altera la dosis de oncogenes y de genes supresores de tumores, alterando el balance de expresión de los mismos. Muchos autores piensan que la aneuploidia es una adaptación beneficiosa para los tumores, ya que promueve la diversificación de los mismos permitiéndoles colonizar otros tejidos, metastatizar (Nicholson and Cimini 2013) y hasta incluso pueden condicionar la sensibilidad a agentes quimioterapéuticos (Swanton, Nicke et al. 2009, Lee, Endesfelder et al. 2011).

Por estas razones en mi laboratorio decidimos estudiar el origen de las células aneuploides y su relación con el metabolismo glicolítico de estas células.

En cuanto al origen de las células aneuploides, estas se pueden originar por diversas vías que implican defectos en la unión de los cromosomas al aparato

encargado de la segregación de los cromosomas (cinetocoro, centrosoma) o a la formación de células multinucleadas, que al dividirse originan células aneuploides (Roschke and Rozenblum 2013). En mi laboratorio decidimos estudiar el origen de las células multinucleadas y concluimos que estas provenían o bien de la división de células previamente multi-nucleadas o de la fusión de dos células hijas que tras completar la cariocinesis podrían volver a fusionarse creando una célula multinucleada. Un estudio detallado de estas demostró que las células que se fusionan nunca llegaron a completar la citocinesis, se encontraban unidas por un puente citoplasmático. Puente que contiene un cromosoma atrapado, cromosoma merotélico. Estos cromosomas compartidos, lo son por estar unidos al aparato mitótico de ambas células hermanas, de modo que ambas células arrastraban en cromosoma para sí. El puente citoplasmático se mantiene durante largo periodo de tiempo, en algunos casos hasta más de 20 horas, probablemente para darle tiempo a las células para resolver el dilema de quien se lleva el cromosoma en disputa. Cuando este proceso se resuelve satisfactoriamente, la célula que gana el cromosoma lo hace en forma de un micronúcleo, ya que al haberse completado la cariocinesis muchas horas antes, la envoltura nuclear se había sellado y este nuevo material genético debe de crear su propia envoltura nuclear. Una vez caracterizamos en detalle el proceso de multinucleación, comenzamos a estudiar factores que pudieran influir en dicho fenómeno. Una de nuestras líneas de investigación se centró en el estudio de la influencia de las especies reactivas del Oxígeno (ROS) en la generación de células multinucleadas. Ya que estas moléculas se han implicado en todos las fases de la carcinogénesis (Liou and Storz 2010). Nuestros estudios perturbando el estado redox de la célula (aumentando o disminuyendo la generación de ROS), concluimos, que la formación de células multinucleadas era muy sensible a estas especies del Oxígeno. De modo que un estado de producción de ROS alto favorece la formación de estas células y la eliminación de estas especies, ROS, se correlaciona con una disminución de las células multinucleadas. Una vez establecida la relación entre ROS y aneuploidia decidimos estudiar como el estado glicolítico de las células tumorales podía influir en la producción de ROS, ya que la mitocondria es la principal fuente de ROS en estos tipos celulares. Nuestros estudios mostraron que cuando forzábamos a las células tumorales a no usar la glucosa como fuente energética, la producción de ROS se reducía dramáticamente. De modo que parecía que habíamos encontrado un nexo entre aneuploidía y metabolismo energético alterado. Para demostrar que ambos estaban ligados, perturbamos el metabolismo energético en estas células y analizamos en las mismas la formación de células multinucleadas. La conclusión fue diáfana, las células glicolíticas mostraban una mayor tasa de formación de células multinucleadas que las células adaptadas a vivir en un medio sin glucosa.

De este modo hemos encontrado una conexión entre el metabolismo energético y la inestabilidad genética que caracterizan a los tumores.

Hace mas de un siglo que Theodore Boveri propusiera que la aneuploidia promovía la tumorigenesis (Harris 2008), y pese al paso del tiempo, esta hipótesis sigue estando vigente (Holland and Cleveland 2009).

En 1912 Boveri fue nombrado Director del Kaiser Wilhelm Institute de Biología en Berlín. Durante este periodo coincidió con Otto Warburg al que ofreció la dirección del departamento de Bioquímica en dicho instituto. Boveri apreciaba la valía de Warburg, quien por aquellas fechas todavía no había mostrado un claro interés por el estudio del metabolismo energético de los tumores.

Como anticipé al lector, también discutiría sobre la teoría alternativa del origen del cáncer propuesta por la Dra. Soto, TOFT. Según esta teoría los tumores se generan debido a una alteración de la comunicación celular con su microambiente. La Dra. Soto propone que cuando el microambiente tisular se altera (desorganiza estructuralmente, o altera químicamente) este de algún modo transmite esta señal a la célula promoviendo la expresión de un fenotipo aberrante. En este sentido nuestro laboratorio ha estado investigando el papel de microambiente extracelular en la función mitocondrial, y los resultados han demostrado que factores como la rigidez del sustrato sobre el que viven las células influye sobre la función mitocondrial afectando tanto al contenido mitocondrial, así como, a la polarización de las mitocondrias (resultados no publicados del autor). Nuestros resultados sugieren que la mitocondria es uno de los mediadores que intervienen en la señalización del microambiente. Si este fuera el caso la mitocondria jugaría también un papel central en la patología tumoral.

¿Pero existe alguna evidencia de tipo epidemiológico que apoye la hipótesis metabólica del origen del cáncer? Los estudios en poblaciones humanas no han sido concluyentes. Sin embargo los estudios con animales experimentales, donde se ha limitado la ingesta calórica (CR), han demostrado una reducción dramática de la incidencia de tumores (Hursting, Dunlap et al. 2013).

Con esta disertación espero haber convencido a la audiencia de que es importante reflexionar sobre el origen del cáncer. Así como, haber sembrado la duda de si el cáncer es de verdad una enfermedad genética o lo es metabólica. Esta discusión no es puramente académica, ya que puede ser fundamental para dirigir estudios que conduzcan a terapias eficaces que nos ayuden a atajar esta devastadora enfermedad.

Bibliografia

1. Broach, J. R. (2012). "Nutritional control of growth and development in yeast." Genetics **192**(1): 73-105.
2. Galdieri, L., S. Mehrotra, S. Yu and A. Vancura (2010). "Transcriptional regulation in yeast during diauxic shift and stationary phase." OMICS **14**(6): 629-638.
3. Goveia, J., P. Stapor and P. Carmeliet (2014). "Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease." EMBO Mol Med **6**(9): 1105-1120.
4. Guantes, R., A. Rastrojo, R. Pires das Neves, A. Lima, B. Aguado and F. J. Iborra (2015). "Global variability in gene expression and alternative splicing is modulated by mitochondrial content." Genome Res.
5. Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2000). "The hallmarks of cancer." Cell **100**(1): 57-70.
6. Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2011). "Hallmarks of cancer: the next generation." Cell **144**(5): 646-674.
7. Harris, H. (2008). "Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. Preface." J Cell Sci **121 Suppl 1**: v-vi.
8. Holland, A. J. and D. W. Cleveland (2009). "Boveri revisited: chromosomal instability, aneuploidy and tumorigenesis." Nat Rev Mol Cell Biol **10**(7): 478-487.
9. Hursting, S. D., S. M. Dunlap, N. A. Ford, M. J. Hursting and L. M. Lashinger (2013). "Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective." Cancer Metab **1**(1): 10.
10. Lee, A. J., D. Endesfelder, A. J. Rowan, A. Walther, N. J. Birkbak, P. A. Futreal, J. Downward, Z. Szallasi, I. P. Tomlinson, M. Howell, M. Kschicho and C. Swanton (2011). "Chromosomal instability confers intrinsic multidrug resistance." Cancer Res **71**(5): 1858-1870.
11. Liou, G. Y. and P. Storz (2010). "Reactive oxygen species in cancer." Free Radic Res **44**(5): 479-496.
12. Nicholson, J. M. and D. Cimini (2013). "Cancer karyotypes: survival of the fittest." Front Oncol **3**: 148.
13. Pageau, S. C., O. V. Sazonova, J. Y. Wong, A. M. Soto and C. Sonnenschein (2011). "The effect of stromal components on the modulation of the phenotype of human bronchial epithelial cells in 3D culture." Biomaterials **32**(29): 7169-7180.

14. Pajares, M. J., T. Ezponda, R. Catena, A. Calvo, R. Pio and L. M. Montuenga (2007). "Alternative splicing: an emerging topic in molecular and clinical oncology." Lancet Oncol **8**(4): 349-357.
15. Roschke, A. V. and E. Rozenblum (2013). "Multi-layered cancer chromosomal instability phenotype." Front Oncol **3**: 302.
16. Schwerk, C. and K. Schulze-Osthoff (2005). "Regulation of apoptosis by alternative pre-mRNA splicing." Mol Cell **19**(1): 1-13.
17. Siegel, R., J. Ma, Z. Zou and A. Jemal (2014). "Cancer statistics, 2014." CA Cancer J Clin **64**(1): 9-29.
18. Sonnenschein, C. and A. M. Soto (2011). "The death of the cancer cell." Cancer Res **71**(13): 4334-4337.
19. Sonnenschein, C. and A. M. Soto (2011). "Why systems biology and cancer?" Semin Cancer Biol **21**(3): 147-149.
20. Soto, A. M. and C. Sonnenschein (2011). "The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory." Bioessays **33**(5): 332-340.
21. Soto, A. M., C. Sonnenschein, P. K. Maini and D. Noble (2011). "Systems biology and cancer." Prog Biophys Mol Biol **106**(2): 337-339.
22. Swanton, C., B. Nicke, M. Schuett, A. C. Eklund, C. Ng, Q. Li, T. Hardcastle, A. Lee, R. Roy, P. East, M. Kschischo, D. Endesfelder, P. Wylie, S. N. Kim, J. G. Chen, M. Howell, T. Ried, J. K. Habermann, G. Auer, J. D. Brenton, Z. Szallasi and J. Downward (2009). "Chromosomal instability determines taxane response." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(21): 8671-8676.
23. Thompson, C. B. (2011). "Rethinking the regulation of cellular metabolism." Cold Spring Harb Symp Quant Biol **76**: 23-29.
24. Vander Heiden, M. G., L. C. Cantley and C. B. Thompson (2009). "Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation." Science **324**(5930): 1029-1033.
25. Ward, P. S. and C. B. Thompson (2012). "Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate." Cancer Cell **21**(3): 297-308.
26. Weaver, B. A. and D. W. Cleveland (2006). "Does aneuploidy cause cancer?" Curr Opin Cell Biol **18**(6): 658-667.