

# Complejo MCM2-7. Revisión bibliográfica

## *MCM2-7 complex: a review*

Delmira Apellániz<sup>1</sup>, Vanesa Pereira-Prado<sup>2</sup>, Gabriel Tapia-Repetto<sup>3</sup>, Ronell Bologna-Molina<sup>4</sup>

DOI: 10.22592/ode2018n32a2

### Resumen

La formación de nuevas células se genera a partir de células preexistentes a través de una serie ordenada de eventos denominada ciclo celular. El control de este es fundamental para la integridad del genoma, por lo que hay múltiples proteínas regulando este proceso. Actualmente, se conoce que el complejo Mantenimiento de Minicromosoma (MCM2-7) tiene un rol esencial en la replicación del ADN, específicamente involucrado en la proliferación, durante el ciclo celular. La identificación inmunohistoquímica de las proteínas de este complejo a nivel tisular, podría ser una herramienta muy útil, para usarlos como biomarcadores y así comprender uno de los mecanismos biológicos que se ven afectados en el cáncer.

Nuestro objetivo es realizar una revisión del complejo MCM2-7, ya que estas proteínas como se ha descrito, podrían comportarse como buenos marcadores biológicos de proliferación celular, y así poder realizar un buen diagnóstico, pronóstico y futuros blancos terapéuticos de aquellas lesiones principalmente neoplásicas, principalmente las que asientan a nivel de la mucosa bucal.

**Palabras clave:** complejo MCM2-7, proliferación celular, tumores.

### Abstract

New cells are formed from preexisting cells through an ordered series of events called cell cycle. As the control of this cycle is fundamental for genome integrity, multiple proteins regulate this process. We currently know that the Minichromosome maintenance (MCM2-7) complex has a major role in DNA replication in the cell cycle, in particular regarding proliferation. The immunohistochemical identification of the proteins in this complex on tissues may be useful, as they could be used as biomarkers and would help us understand one of the biological mechanisms affected in cancer processes.

Our aim is to collect the existing evidence regarding the members of the MCM2-7 complex, since these proteins could be effective biological cell proliferation markers, which would help practitioners make accurate diagnosis, prognosis and future therapeutic targets of lesions that are mainly neoplastic, especially in the buccal mucosa.

**Keywords:** MCM2-7 complex, cell proliferation, tumors.

1 Área de Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0003-3490-043

2 Área de Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0001-7747-671

3 Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0003-4563-9142

4 Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0001-9755-4779

## Introducción

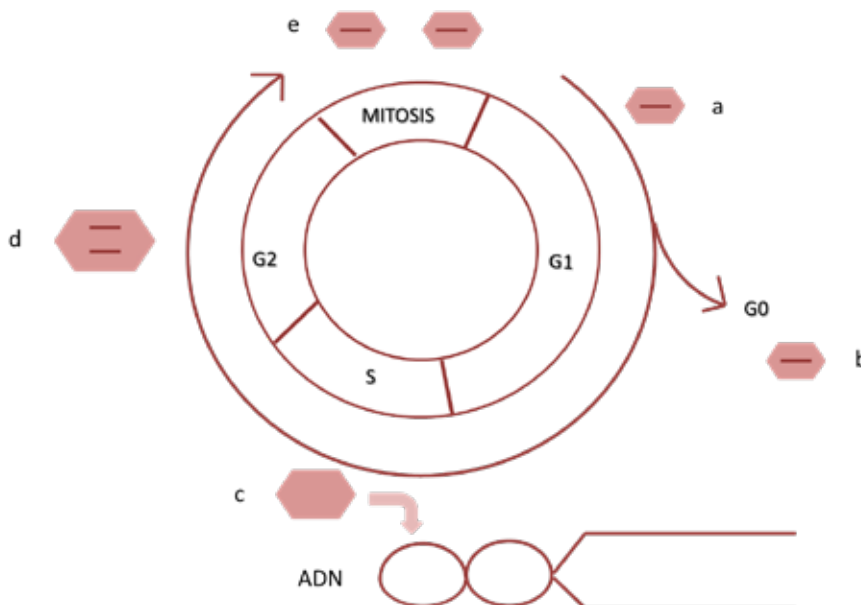
La formación de nuevas células se genera a partir de células preexistentes a través de una serie ordenada de eventos denominada ciclo celular. El mismo se divide en 4 etapas que son la G1, S, G2 y M (Fig.1). Al abordaje conceptual del ciclo se puede comenzar desde cualquier etapa, siendo lo más común su análisis a partir de la etapa G1, esta etapa es la inmediata a la mitosis (M), en ella se produce crecimiento celular como consecuencias de diferentes eventos que incluyen la síntesis de ARN, proteínas y otros elementos celulares. La fase siguiente se denomina S, en esta etapa la célula produce una copia de todo el ADN cromosómico, produciendo el fenómeno de duplicación. Se duplican también los centriolos y el centrosoma, hecho que será fundamental para el desarrollo de la fase M (mitosis), del ciclo en cuestión.

La fase siguiente se denomina G2, es la fase que separa la fase S de la mitosis, se produce un mayor crecimiento y se activan mecanismos moleculares de seguridad respecto al ADN,

mediante los cuales se buscan errores en la secuencia del mismo, que de detectarse no poder corregirlos, se inician mecanismos que impiden que el ciclo continúe. Al corroborarse la ausencia de errores y completarse G2 ingresamos en la fase M, que es donde se desarrolla el proceso de la mitosis, el cual se divide en cuatro etapas (profase, anafase, metafase y telofase), donde la célula madre diploide dará lugar a dos células hijas también diploides <sup>(1)</sup>.

Algunas células pueden permanecer en un estado de metabolismo basal sin dividirse ni replicar su ADN. Estas células están en fase G0 o en estado de reposo (Fig. 1), que puede ser un estado transitorio en donde la célula, bajo un estímulo, vuelve a entrar al ciclo celular o ser un estado permanente, en el cual la célula nunca volverá a dividirse <sup>(1)</sup>.

La proliferación celular es el incremento del número de células, resultado de la división celular, es más activa durante la embriogénesis y el desarrollo de un organismo, pero continúa durante toda la vida siendo necesaria para la homeostasis tisular <sup>(1)</sup>.



**Fig. 1: Ciclo celular.** a- Fase G1, la célula entra al ciclo celular. b- Fase G0, la célula está en estado de reposo. c- Fase S, la célula duplicando su ADN. d- Fase G2, la célula con el ADN duplicado. e- Mitosis, división de la célula en dos células hijas.

El control de esta es fundamental para la integridad del genoma, por lo que hay múltiples proteínas regulando este proceso. La pérdida de esta regulación es la causa de enfermedades como el cáncer donde una célula forma una línea celular con capacidad de proliferación celular ilimitada e incontrolada debido a mutaciones genéticas <sup>(1)</sup>.

La identificación de las proteínas que intervienen en el ciclo celular permite utilizarlas como biomarcadores de proliferación celular (mediante inmunohistoquímica, técnica esencial en el diagnóstico anatómico-patológico del cáncer) los cuales son útiles para el diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento de diferentes neoplasias, como se ha sugerido en diferentes trabajos de investigación experimental.

Nuestro objetivo, es tratar de recoger evidencias existentes respecto al complejo MCM2-7 (proteínas biológicas intervinientes en el ciclo celular y su control) tratando de identificarla y así marcar las mitosis defectuosas, particularmente en aquellas patologías bucales pre-malignas o cancerizables como la leucoplasia (en sus distintas variedades) la queratitis actínica, lupus eritematoso y liquen plano, tendientes todas a convertirse en lesiones cancerosas.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica electrónica usando la base de datos de PubMed, en el correr del año 2017, la cual incluyó artículos publicados en los últimos 15 años y textos de referencia en la temática motivo de la revisión, empleando los siguientes términos en inglés: “complex MCM2-7, cellularproliferation, cancer”. Se

incluyeron 45 artículos en idioma inglés para orientar la presente revisión bibliográfica.

## Desarrollo

### Complejo MCM2-7 (minichromosome maintenance)

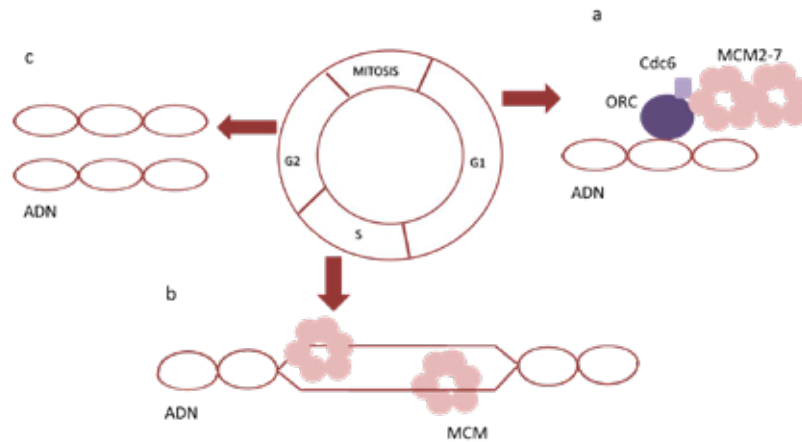
El complejo MCM2-7 fue reconocido en el año 1980. Tiene una forma toroidal y está compuesto por 6 proteínas diferentes (MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7) <sup>(2)</sup>.

El complejo MCM2-7 forma parte del complejo pre-replicativo por lo que tienen un rol esencial en la replicación del ADN <sup>(3)</sup> (Fig. 2) y por lo tanto conocer cómo interviene en el ciclo celular podría ser una herramienta útil para comprender uno de los mecanismos biológicos que se ven afectados en el cáncer.

### Complejo pre-replicación

La proteína MCM7, junto a MCM2, MCM4 y MCM6, poseen actividad ADN-helicasa, por lo que podrían actuar como enzimas de desenrollamiento del ADN.

A finales de la mitosis e inicios de G1 se forma el complejo pre-replicativo conformado por el complejo de reconocimiento de orígenes (ORC), cell division cycle 6 (Cdc6) y MCM2-7 <sup>(4-5)</sup> (Fig. 2). Este complejo marca el fragmento de ADN donde se dará inicio a la replicación, en la fase S del ciclo celular el complejo pre-replicativo se activa dando lugar a la replicación del ADN <sup>(6-7)</sup> (Fig. 2). Una vez que la replicación ha sido culminada se produce la disolución del complejo y la destrucción de sus componentes<sup>(4)</sup>.



**Fig. 2: a- Complejo pre-replicative formado. b- complejo activo, replicación del ADN. c- Dos hebras de ADN, disolución del complejo.**

La actividad de las proteínas MCM está sumamente regulada por la actividad de una quinasa dependiente de ciclina (CDK), esta se encuentra en bajos niveles a finales de la mitosis y comienzos de G1 promoviendo la formación del complejo pre-replicative, y aumenta a finales de la fase S y M, lo que conduce a la fosforilación de los componentes del complejo MCM2-7, haciendo que salgan al citoplasma y se degraden <sup>(4-5)</sup>.

### Funciones MCM.

Como mencionamos anteriormente el complejo tiene un rol esencial en la replicación del ADN <sup>(8-9)</sup>.

1. Inicia la replicación, permitiendo que esta se de en el momento oportuno para lo cual debe cambiar su estructura tridimensional. El complejo MCM2-7 cuando está inactivo presenta una discontinuidad reversible en su estructura toroidal, al unirse las proteínas MCM2 y MCM5 cierran esta discontinuidad permitiendo así activar el complejo MCM2-7 <sup>(10-11)</sup> (Fig. 3).



**Fig. 3: a- Complejo inactivo b- complejo activo**

2. Función helicasa: una vez que se cierra la discontinuidad MCM2-5, el complejo MCM2-7 comienza a desenrollar las dos hebras del ADN para que se pueda dar la replicación. La actividad helicasa se ha demostrado in vitro para el subcomplejo MCM4, 6 y 7 <sup>(12)</sup>
3. Detiene la replicación: Si se detectan daños en el ADN, el complejo MCM2-7 detiene su actividad helicasa <sup>(13)</sup>.
4. Cuida que todo el ADN sea replicado: Debido al gran tamaño de los cromosomas se necesitan miles de sitios para dar origen a la replicación <sup>(7)</sup>, pero de los múltiples sitios que presentan el complejo pre-replicativo, solo algunos se utilizan, los otros permanecen latentes y en caso de stress de replicación se activan, lo cual es importante para que la totalidad del ADN sea replicado <sup>(14)</sup>
5. Evita la replicación del ADN más de una vez <sup>(15)</sup>. Ya que, una vez replicado el ADN, salen al citoplasma y degradan sus componentes <sup>(4)</sup>

Según Nguyen 2000, todas las proteínas que forman el complejo MCM2-7 tienen el mismo patrón de localización en el ciclo celular y estas, una vez culminada la replicación, se transportan al citoplasma.

Pero, al contrario de este autor, investigaciones genéticas y bioquímicas más nuevas muestran funciones diferentes de las subunidades del complejo MCM2-7 <sup>(16, 18)</sup>.

Como mencionamos anteriormente la actividad helicasa se ha demostrado in vitro para el subcomplejo MCM4, 6 y 7 <sup>(12)</sup>, mientras que MCM2, 3 y 5 son las encargadas de activar y desactivar el complejo <sup>(10, 11)</sup>.

Dado la alta actividad de MCM2-7 presente en las células que están en el ciclo celular, y que estas proteínas están ausentes en células quiescentes, las diferentes proteínas que forman el complejo MCM2-7 podrían ser buenos marcadores de proliferación celular <sup>(19)</sup>, posibles marcadores biológicos de diagnóstico y pronóstico <sup>(20, 21)</sup> y futuros blancos terapéuticos <sup>(22)</sup>. Se ha demos-

trado que varios supresores tumorales pueden inhibir la actividad de MCM 2-7 <sup>(22)</sup>.

### Rol en la carcinogénesis

La sobreexpresión de las proteínas MCM se ha demostrado en una variedad de neoplasias. La expresión de MCM2 se ve aumentada en carcinoma de vejiga <sup>(23)</sup>, adenocarcinoma de ovario <sup>(24)</sup>, **Leucoplasia verrugosa proliferativa** <sup>(25)</sup>, oligodendrogliomas <sup>(26)</sup>, carcinoma renal <sup>(27)</sup> y cáncer de mama <sup>(28)</sup>. Por su parte, MCM3 en carcinoma papilar de tiroides <sup>(29)</sup>, MCM4 en cáncer de pulmón de células pequeñas <sup>(30)</sup> y melanoma cutáneo <sup>(31)</sup>, MCM5 en adenocarcinoma gástrico <sup>(32)</sup>, carcinoma de vejiga <sup>(23)</sup>, adenocarcinoma de ovario <sup>(24)</sup>, carcinoma de células escamosas de piel <sup>(33)</sup>, carcinoma de cuello uterino <sup>(34)</sup>, **carcinoma escamocelular de mucosa** <sup>(35)</sup> y **Leucoplasia verrugosa proliferativa** <sup>(25)</sup>, MCM6 en Carcinoma hepatocelular <sup>(36)</sup> y MCM7 en cáncer de próstata <sup>(37)</sup>, cáncer de colon <sup>(38)</sup> y adenocarcinoma pulmonar <sup>(39)</sup>.

Estos son algunos de los tantos estudios, que han demostrado la sobreexpresión de las diferentes proteínas del complejo MCM en diversas neoplasias, permitiéndoles concluir que dichas proteínas podrían ser buenos marcadores de proliferación celular.

Se ha demostrado que la desregulación de las proteínas MCM es un evento temprano en el desarrollo de los tumores, por lo tanto se sugiere que estos biomarcadores pueden ser muy útiles en el diagnóstico primario y la vigilancia tumoral <sup>(28, 40-41)</sup>.

Según Williams, 1998, MCM5 tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar, en frotis de cuello uterino, las células precursoras malignas mediante el uso de inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia. Propone este método diagnóstico como estudio complementario al PAP para disminuir los falsos negativos <sup>(40)</sup>. Por otra parte Williams, 1998, Strober 2002, entienden que los niveles elevados de MCM5 en orina son altamente predictivos cáncer de vejiga <sup>(40, 41)</sup>.

Varios son los autores que concluyen que estas proteínas son superiores a los marcadores convencionales como Ki-67, ya que tienen una mayor expresión y por lo tanto presentan una mayor sensibilidad diagnóstica <sup>(25, 42, 43)</sup>.

La mayor expresión de este complejo, comparado con la expresión de Ki67, se puede explicar por dos motivos:

1. Como mencionamos anteriormente encontramos más complejos pre-replicativos de los que se utilizan para dar comienzo a la replicación, los otros permanecen latentes para activarse en caso de que haya problemas en algunas de las horquillas de replicación. Esta cantidad de complejos pre-replicativos, y por consiguiente del complejo MCM 2-7, es lo que se denomina “exceso de MCM” <sup>(42)</sup>.
2. KI-67 se expresa a mediados de la fase G1 <sup>(44)</sup>, mientras que como mencionamos anteriormente el complejo pre-replicativo y por lo tanto MCM2-7 se expresa a principios de la fase G1 <sup>(45)</sup>.

## Conclusiones

Según lo demostrado, las proteínas del complejo MCM, y más específicamente MCM 2 y 5, podrían comportarse como buenos marcadores biológicos de proliferación celular, como se deduce de los resultados de las investigaciones realizadas. La inmunoexpresión tisular alterada o defectuosa, sería un buen instrumento auxiliar para diagnóstico y pronóstico, así como futuros blancos terapéuticos. Por ello, debemos profundizar en su conocimiento tanto del punto de vista funcional, como de su participación en los distintos procesos biológicos; lo cual ayudaría en la clínica a la detección temprana de lesiones neoplásicas entre ellas del cáncer bucal y por tanto la selección adecuada de la terapia a efectuar.

## Referencias

1. McNerny CJ. Cell cycle regulated transcription: from yeast to cancer. *F1000Res*. 2016; 12:1-5. doi:10.12688/f1000research.8111.1.
2. Forsburg SL. Eukaryotic MCM proteins: beyond replication initiation. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004; 68 (1): 109-31.
3. Simon NE, Schwacha A. The MCM2-7 replicative helicase: a promising chemotherapeutic target. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 549719. doi: 10.1155/2014/549719.
4. Nguyen V Q, Co C, Irie K, Lij J. Clb/Cdc28 kinases promote nuclear export of the replication initiator proteins MCM2-7. *Curr. Biol*. 2000; 10 (4): 195-205.
5. Braun KA, Breeden LL. Nascent transcription of MCM2-7 is important for nuclear localization of the minichromosome maintenance complex in G1. *Mol Biol Cell*. 2007; 18 (4): 1447-56.
6. Arias EE, Walter JC. Strength in numbers: prevent ingress replication via multiple mechanisms in eukaryotic cells. *Genes Dev*. 2007; 21 (5): 497-518.
7. Alver RC, Chadha GS, Blow JJ. The contribution of dormant origins to genome stability: from cell biology to human genetics. *DNA Repair (Amst)*. 2014; 19: 182-9.
8. Laskey R. The Croonian Lecture 2001 hunting the antisocial cancer cell: MCM proteins and their exploitation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005; 360 (1458): 1119-32.
9. Simon NE, Schwacha A. The MCM2-7 replicative helicase: a promising chemotherapeutic target. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 549719. doi: 10.1155/2014/549719.
10. Zegerman P, Diffley JF. Phosphorylation of Sld2 and Sld3 by cyclin-dependent kinases promotes DNA replication in budding yeast. *Nature*. 2007; 445 (7125): 281-5.
11. Tanaka S, Umemori T, Hirai K, Muramatsu S, Kamimura Y, Araki H. CDK-dependent phosphorylation of Sld2 and Sld3 initiates DNA replication in budding yeast. *Nature*. 2007; 445 (7125): 328-32.
12. Xu M, Chang YP, Chen XS. Expression, purification and biochemical characterization of *Schizosaccharomyces pombe* Mcm4, 6 and 7. *BMC Biochem*. 2013; 14:5.

13. Cortez D, Glick G, Elledge SJ. Minichromosome maintenance proteins are direct targets of the ATM and ATR checkpoint kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101 (27): 10078-83.
14. Blow JJ, Ge XQ, Jackson DA. How dormant origins promote complete genome replication. *Trends Biochem Sci*. 2011; 36 (8): 405-14.
15. Tan Z, Wortman M, Dillehay KL, Seibel WL, Evelyn CR, Smith SJ, Malkas LH, Zheng Y, Lu S, Dong Z. Small-molecule targeting of proliferating cell nuclear antigen chromatin association inhibits tumor cell growth. *Mol Pharmacol*. 2012; 81 (6): 811-9
16. Bochman ML, Schwacha A. Differences in the single-stranded DNA binding activities of MCM2-7 and MCM467: MCM2 and MCM5 define a slow ATP-dependent step. *J Biol Chem*. 2007; 282 (46): 33795-804
17. Bochman ML, Bell SP, Schwacha A. Subunit organization of MCM2-7 and the unequal role of active sites in ATP hydrolysis and viability. *Mol Cell Biol*. 2008; 28 (19): 5865-73.
18. Ilves I, Petojevic T, Pesavento JJ, Botchan MR. Activation of the MCM2-7 helicase by association with Cdc45 and GINS proteins. *Mol Cell*. 2010; 37 (2): 247-58.
19. Madine MA, Swietlik M, Pelizon C, Romanowski P, Mills AD, Laskey RA. The roles of the MCM, ORC, and Cdc6 proteins in determining the replication competence of chromatin in quiescent cells. *J Struct Biol*. 2000; 129 (2-3): 198-210.
20. Das M, Prasad SB, Yadav SS, Govardhan HB, Pandey LK, Singh S, Pradhan S, Narayan G. Over expression of minichromosome maintenance genes is clinically correlated to cervical carcinogenesis. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e69607.
21. Giaginis C, Vgenopoulou S, Vielh P, Theocharis S. MCM proteins as diagnostic and prognostic tumor markers in the clinical setting. *Histol Histopathol*. 2010; 25 (3): 351-70.
22. Simon NE, Schwacha A. The MCM2-7 replicative helicase: a promising chemotherapeutic target. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 549719. doi: 10.1155/2014/549719.
23. Korkolopoulou P, Givalos N, Saetta A, Goudopoulou A, Gakiopoulou H, Thymara I, Thomas-Tsagli E, Patsouris E. Minichromosome maintenance proteins 2 and 5 expression in muscle-invasive urothelial cancer: a multivariate survival study including proliferation markers and cell cycle regulators. *Hum Pathol*. 2005; 36 (8): 899-907
24. Gakiopoulou H, Korkolopoulou P, Levidou G, Thymara I, Saetta A, Piperi C, Givalos N, Vassilopoulos I, Ventouri K, Tsenga A, Bamias A, Dimopoulos MA, Agapitos E, Patsouris E. Minichromosome maintenance proteins 2 and 5 in non-benign epithelial ovarian tumours: relationship with cell cycle regulators and prognostic implications. *Br J Cancer*. 2007; 97 (8): 1124-34.
25. Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immune histochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39 (6): 447-52.
26. Wharton SB, Chan KK, Anderson JR, Stoeber K, Williams GH. Replicative MCM2 protein as a novel proliferation marker in oligodendrogliomas and its relationship to Ki67 labelling index, histological grade and prognosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001; (4): 305-13.
27. Rodins K, Cheale M, Coleman N, Fox SB. Minichromosome maintenance protein 2 expression in normal kidney and renal cell carcinomas: relationship to tumor dormancy and potential clinical utility. *Clin Cancer Res*. 2002; 8 (4): 1075-81.
28. González MA, Pinder SE, Callagy G, Vowler SL, Morris LS, Pájaro K, Campana JA, Laskey RA, Coleman N. Minichromosome maintenance protein 2 is a Strong independent prognostic marker in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (23): 4306-13.
29. Lee YS, Ha SA, Kim HJ, Shin SM, Kim HK, Kim S, Kang CS, Lee KY, Hong OK, Lee SH, Kwon HS, Cha BY, Kim JW. Minichromosome maintenance protein 3 is a candidate proliferation marker in papillary thyroid carcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2010; 88 (1): 138-42.
30. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, Oizumi S, Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological

- significance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011; 72 (2): 229-37.
31. Ladstein RG, Bachmann IM, Straume O, Akslen LA. Ki-67 expression is superior to mitotic count and novel proliferation markers PHH3, MCM4 and mitos in as a prognostic factor in thick cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 2010; 10: 140.
  32. Giaginis C, Giagini A, Tsourouflis G, Gatzidou E, Agapitos E, Kouraklis G, Theocharis S. MCM-2 and MCM-5 expression in gastric adenocarcinoma: clinical significance and comparison with Ki-67 proliferative marker. *Dig Dis Sci*. 2011; 56 (3): 777-85.
  33. Liu H, Takeuchi S, Moroi Y, Lin N, Urabe K, Kokuba H, Imafuku S, Dainichi T, Uchi H, Furue M, Tu Y. Expression of mini chromosome maintenance 5 protein in proliferative and malignants kind diseases. *Int J Dermatol*. 2007; 46 (11): 1171-6.
  34. Murphy N, Ring M, Heffron CC, Martin CM, McGuinness E, Sheils O, O'Leary JJ. Quantitation of CDC6 and MCM5 m RNA in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Mod Pathol*. 2005; 18 (6): 844-9.
  35. Yu SY, Wang YP, Chang JY, Shen WR, Chen HM, Chiang CP. Increased expression. of MCM5 is significantly associated with aggressive progression and poor prognosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43 (5): 344-9.
  36. Zheng T, Chen M, Han S, Zhang L, Bai Y, Fang X, Ding SZ, Yang Y. Plasma minichromosome maintenance complex componente is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma patients. *Hepato Res*. 2014; 44 (13): 1347-56.
  37. Ren B, Yu G, Tseng GC, Cieply K, Gavel T, Nelson J, Michalopoulos G, Yu YP, Luo JH. MCM7 amplification and over expression are associated with prostate cancer progression. *Oncogene*. 2006; 25 (7): 1090-8.
  38. Nishihara K, Shomori K, Fujioka S, Tokuyasu N, Inaba A, Osaki M, Ogawa T, Ito H. Mini-chromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance. *Int J Oncol*. 2008; 33 (2): 245-51.
  39. Fujioka S, Shomori K, Nishihara K, Yamaga K, Nosaka K, Araki K, Haruki T, Taniguchi Y, Nakamura H, Ito H. Expression of minichromosome maintenance 7 (MCM7) in small lung adenocarcinomas (pT1): Prognostic implication. *Lung Cancer*. 2009; 65 (2): 223-9.
  40. Williams GH, Romanowski P, Morris L, Madine M, Mills AD, Stoeber K, Marr J, Laskey RA, Coleman N. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95 (25): 14932-7.
  41. Stoeber K, Swinn R, Prevost AT, de Clive-Lowe P, Halsall I, Dilworth SM, Marr J, Turner WH, Bullock N, Doble A, Hales CN, Williams GH. Diagnóstico de genito-urinario tracto cáncer mediante la detección de minicromos o mantenimiento 5 de proteínas enorina sedimentos. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (14): 1071-9.
  42. Stoeber K, Tlsty TD, Happerfield L, Thomas GA, Romanov S, Bobrow L, Williams ED, Williams GH. DNA replication licensing and human cell proliferation. *J Cell Sci*. 2001; 114 (Pt 11): 2027-41.
  43. Hanna-Morris A, Badvie S, Cohen P, McCullough T, Andreyev HJ, Allen-Mersh TG. Minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) is a stronger discriminator of increased proliferation in mucosa adjacent to colorectal cancer than Ki-67. *J Clin Pathol*. 2009; 62 (4): 325-30
  44. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000; 182: 311-22.
  45. Kodani I, Osaki M, Shomori K, Araki K, Goto E, Ryoke K, Ito H. Minichromosome maintenance 2 expression is correlated with mode of invasion and prognosis in oral squamouscell carcinomas. *J Oral PatholMed*. 2003; 32 (8): 468-74.

Delmira Apellaniz: Cutalica037@hotmail.com

Fecha de recibido: 14.03.18 – Fecha de aceptado: 21.08.18