

ANÁLISIS DE microRNAs CIRCULANTES EN PLASMA DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO

Data de submissão: 06/09/2023

Data de aceite: 02/10/2023

Martha Eugenia Ruiz Tachiquín

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Oncológicas, Ciudad de
México ORCID:0000-0003-3407-1467

Rosa María Ribas-Aparicio

Instituto Politécnico Nacional, Escuela
Nacional de Ciencias Biológicas-
Microbiología, Ciudad de México ORCID:
0000-0002-1141-2794

Mayra Cecilia Suárez Arriaga

Secretaría de Salud, Hospital Infantil de
México “Federico Gómez”, Laboratorio
de Virología y Cáncer, Ciudad de México
ORCID: 0000-0001-8247-1081

Hilda Alicia Valdez Salazar

Instituto Mexicano del Seguro Social,
Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,
Ciudad de México ORCID: 0000-0002-
0161-4376

RESUMEN: El cáncer gástrico (CG) ocupa el quinto lugar en incidencia y cuarto como causa de muerte por cáncer en el mundo. El CG tiene un origen multifactorial: dieta, estilo de vida, genética, factores socioeconómicos

y se ha observado que el 80 % de los casos de CG de tipo intestinal se asocian con la infección previa de *Helicobacter pylori*. Dentro de la patogénesis molecular, se ven involucrados los cambios en el perfil de expresión de los microRNAs. El estudio de la relación de los microRNAs y el cáncer es un proceso complejo, a causa de dos variantes: la diversidad genética de las células implicadas y la desregulación de diversos microRNAs en el tumor. Sin embargo, en diversos estudios, se describe su participación en varios tipos de cáncer, mediante la regulación de oncogenes y genes supresores de tumor. La creciente tasa de incidencia de CG muestra que, a pesar de los esfuerzos realizados a la fecha, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos métodos que permitan detectar este padecimiento en etapas tempranas, empleando técnicas poco invasivas, con una alta sensibilidad y especificidad. Se ha demostrado en diversos estudios que, los microRNAs son moléculas muy específicas, sensibles y altamente estables en plasma/suero, al evadir la actividad de la RNasa, debido a su empaquetamiento en exosomas y cuerpos apoptóticos y su capacidad de formar complejos con lipoproteínas y proteínas de unión. Aunado

a esto, como se ha descrito anteriormente, poseen diferentes patrones de expresión en tejidos cancerosos y en tejidos no cancerosos, lo cual, los hace candidatos para emplearse como marcadores.

PALABRAS-CLAVE: cáncer gástrico, microRNAs circulantes, plasma, suero

ANALYSIS OF CIRCULATING microRNAs IN PLASMA OF GASTRIC CANCER PATIENTS

ABSTRACT: Gastric cancer (GC) ranks fifth in incidence and fourth as the cause of cancer death in the world. GC has a multifactorial origin: diet, lifestyle, genetics, socioeconomic factors, and it has been observed that 80 % of cases of intestinal GC are associated with previous *Helicobacter pylori* infection. Within molecular pathogenesis, changes in the expression profile of microRNAs are involved. The study of the relationship between microRNAs and cancer is a complex process, due to two variants: the genetic diversity of the cells involved and the deregulation of various microRNAs in the tumor. However, in various studies, its participation in various types of cancer is described, through the regulation of oncogenes and tumor suppressor genes. The growing incidence rate of GC shows that, despite the efforts made to date, there is an urgent need to develop new methods that allow detecting this condition in its early stages, using minimally invasive techniques, with high sensitivity and specificity. It has been shown in various studies that microRNAs are very specific, sensitive, and highly stable molecules in plasma/serum, by evading RNase activity, due to their packaging in exosomes and apoptotic bodies and their ability to form complexes with lipoproteins and binding proteins. In addition to this, as previously described, they have different expression patterns in cancerous and non-cancerous tissues, which makes them candidates for use as markers.

KEYWORDS: gastric cancer, circulating microRNA, plasma, serum

1 | CÁNCER GÁSTRICO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, se estima que hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes por cáncer. La carga del cáncer aumentará aproximadamente en un 60% durante las próximas dos décadas, lo que afectará aún más a los sistemas de salud, a las personas y a las comunidades (*URL 1*). El cáncer gástrico (CG) ocupa el quinto lugar en incidencia y cuarto como causa de muerte por cáncer a nivel mundial (*URL 2*). Existen altas tasas de incidencia y mortalidad en América Central y América del Sur (*URL 3*). De acuerdo, a las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), entre los jóvenes de 20 a 29 años la principal causa de defunción por tipo de cáncer fue la leucemia. En hombres la tasa fue de 0.31 por cada 10 mil, y en mujeres, de 0.20 por cada 10 mil. Después de esta causa, hay diferencias por sexo. En los hombres destacaron las defunciones por tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central; tumor maligno de estómago y linfoma no Hodgkin. En

las mujeres, le siguieron por orden de importancia el tumor maligno del cuello del útero, el tumor maligno de la mama y el tumor maligno de ovario. Para los hombres de entre 30 y 59 años, destacaron las defunciones por tumor maligno del colon, del recto y del ano, con una tasa de 0.60 defunciones por cada 10 mil varones, seguido del tumor maligno de estómago con una tasa de 0.47 por cada 10 mil hombres (*URL 4*).

1.2 PATOLOGÍA

El CG se refiere a cualquier neoplasia maligna que tenga origen en una región entre la unión gastroesofágica y el píloro. El 95 % de los tumores desarrollados en estómago son de origen epitelial, por lo que, se les denominan adenocarcinomas de estómago. El origen policlonal y multifocal de los tumores aunado a los diversos tipos celulares, presentes en la mucosa gástrica hacen que una clasificación histológica basada en morfología sea compleja. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el sistema de clasificación de Lauren (Lauren, 1965) han descrito dos tipos de CG con base al tipo histológico y el patrón de crecimiento: intestinal y difuso. El CG de tipo intestinal o diferenciado está caracterizado por un crecimiento localizado y expansivo; generalmente, este tipo de tumores se asientan en regiones donde de manera previa se había desarrollado una metaplasia intestinal. El CG difuso tiene un patrón de crecimiento infiltrante, es un adenocarcinoma indiferenciado y presenta células dispersas con capacidad invasora individual o en grupo (Espejo-Romero & Navarrete-Siancas, 2003).

1.3 CASCADA PRECANCEROSA GÁSTRICA

El desarrollo de CG intestinal está precedido por un proceso precanceroso de varios años y etapas, cada una de ellas caracterizadas histológicamente, la cascada propuesta inicia con gastritis crónica activa, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, displasia y adenocarcinoma (Piazuelo, 2010) (Figura 1).



Figura 1. Lesiones gástricas secuenciales que preceden al cáncer gástrico intestinal. El desarrollo de cáncer gástrico está antecedido por una serie de evento en cascada.

1.4 ETIOLOGÍA

El CG como muchos otros tipos de cáncer, tiene un origen multifactorial: dieta, estilo de vida, genética, factores socioeconómicos y se ha observado que el 80 % de los casos de CG de tipo intestinal tiene asociación a la infección previa por *H. pylori* (Figura 2) (Nagini, 2012; McLean & El-Omar, 2014).

El CG presenta una etiología compleja, la mayor parte se debe a un conjunto de factores entre alteraciones genéticas y factores externos. Sin embargo, se ha reportado que menos del 3 % se debe a la herencia, la cual involucra cáncer gástrico difuso hereditario, poliposis proximal de estómago y cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Nagini, 2012).

Dentro de la patogénesis molecular, se ven involucradas la inestabilidad cromosómica (aneuploidía, translocación, amplificación, deleciones y pérdida de la heterocigosidad), la fusión de genes, la inestabilidad de los microsatélites (hipermetilación de promotores de genes de reparación de daño) y los cambios en el perfil de expresión de microRNAs (McLean & El-Omar, 2014).

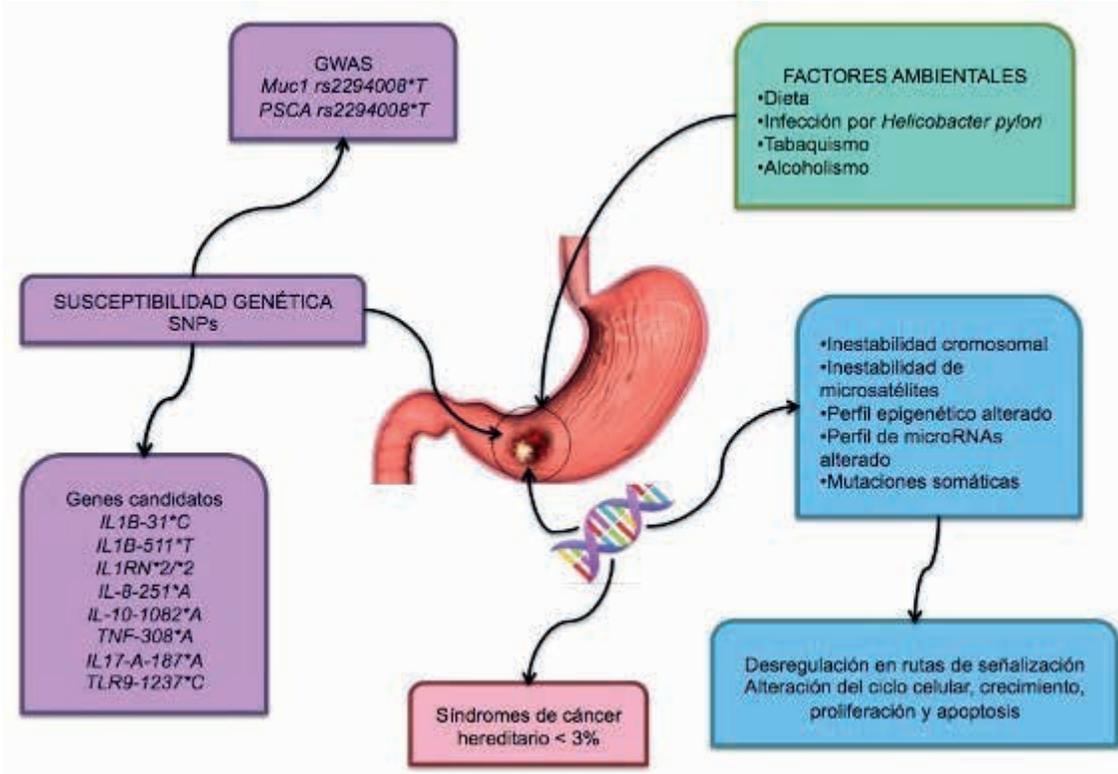


Figura 2. Etiología del cáncer gástrico. La patogénesis del cáncer gástrico es multifactorial y heterogénea, engloba tanto factores ambientales como alteraciones cromosómicas y susceptibilidad genética (**GWAS-estudios de asociación del genoma completo, *SNPs polimorfismos de un solo nucleótido) (Modificado de McLean & El-Omar, 2014).

2 | EL PAPEL DE LOS microRNAs EN EL CÁNCER

2.1 BIOGÉNESIS

Los microRNAs son moléculas de RNA no codificantes de cadena sencilla, con un tamaño de 17 a 25 nucleótidos (nt). Constituyen la clase dominante de los RNAs pequeños. Los microRNAs se transcriben de regiones intergénicas de manera individual o en grupos, generados por un solo transcrito. Estas moléculas son ubicuas pero su expresión puede ser específica en diferentes tejidos o de manera temporal, dependiendo del estado en el que se encuentre la célula (Bartel, 2004; Lugo-Trampe & Trujillo-Murillo, 2009).

La biogénesis de los microRNAs en células animales depende del origen de éstos. Algunos genes de microRNAs están localizados en exones e intrones de RNA codificante y no codificante, respectivamente. La vía canónica comienza con la transcripción del material genético llevado a cabo por la RNA polimerasa II, el transcrito primario generado es denominado pri-miRNA, dentro de este transcrito se encuentra una estructura de tallo y asa de 60-70 nt, llamada pre-miRNA. El pri-miRNA es procesado en el núcleo por un complejo

proteico formado por una RNasa de tipo II (DROSHA) y una proteína con dominios de unión a RNA de doble cadena (DGCR8), en el cual, el pre-miRNA es liberado; los pri-miRNAs de origen intrónico son procesados por el empalmosoma y componentes exosomales que dan origen a los pre-miRNAs. Los pre-miRNAs generados son transportados a citoplasma por el factor nuclear de exportación: exportina 5; una vez en el citoplasma, sufren otro procesamiento, en el cual, el asa terminal es eliminada por una RNasa tipo III (DICER), generando un RNA de doble cadena de 21 pares de bases (pb). En seguida, este RNA es procesado por el complejo RISC (complejo de silenciamiento inducido por RNA) que es el efector del silenciamiento de los RNA mensajeros (RNAm). El RISC genera un microRNA funcional, al degradar una de las cadenas del RNA pequeño, y al existir una hibridación parcial de éste con el RNAm celular, este complejo detiene la transcripción o degrada el RNAm al existir una complementariedad total. Generalmente, los microRNAs se unen a la región 3'-UTR (región no traducible) del RNAm blanco. Los mecanismos de represión post-traduccional que se han propuesto son: 1) bloqueo del inicio de la traducción, 2) represión de post-inicio de la traducción y 3) desestabilización del RNAm por un proceso de deadenilación (Lugo-Trampe & Trujillo-Murillo, 2009; Ha & Kim, 2014) (Figura 3).

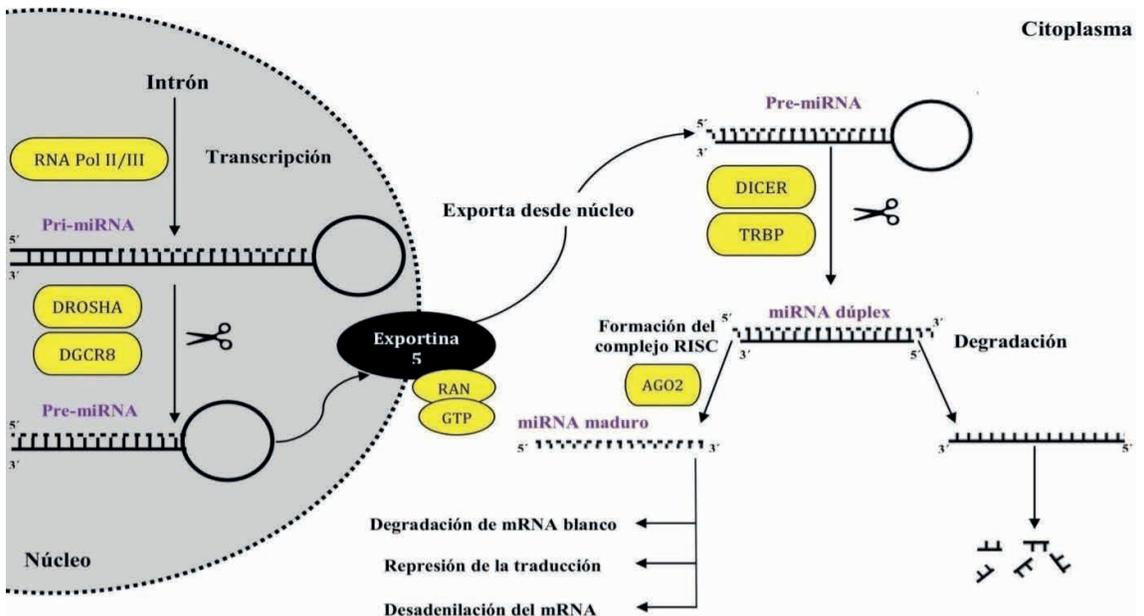


Figura 3. Biogénesis de los microRNAs. Comienza con la transcripción del material genético en el núcleo, posteriormente continua el proceso en el citoplasma (Arroyo-Rodríguez & Salloum-Astar, 2013). Figura hecha por Brian A. Ramírez Cruz.

2.2 microRNAs EN EL CÁNCER

Debido a la participación de los microRNAs en procesos como la proliferación celular, control del ciclo celular, apoptosis, diferenciación y metabolismo, se les ha implicado en el desarrollo del proceso carcinogénico (Lu *et al.*, 2005; Arroyo-Rodríguez & Salloum-Asfar, 2013). El estudio de la relación de los microRNAs y el cáncer es un proceso complejo, a causa de dos principales variantes: 1) la diversidad genética de las células implicadas en el cáncer y 2) la desregulación de diversos microRNAs en el tumor (Jansson & Lund, 2012). Sin embargo, se han realizado diversos estudios en los que se ha encontrado su participación en diversos tipos de cáncer (Munker & Calin, 2011; Volinia *et al.*, 2006; Lu *et al.*, 2005). La participación de los microRNAs en un cáncer puede estar dada por su acción sobre oncogenes y genes supresores de tumor (Calin *et al.*, 2004).

Los microRNAs pueden estar sobreexpresados o subexpresados en el cáncer. No obstante, la ponderación en este proceso es la subexpresión (Lu *et al.*, 2005), esta alteración genera la pérdida o ganancia de funciones en las células. En el cáncer los principales factores que poseen un efecto sobre la expresión de microRNAs son: activación de factores de la transcripción, alteraciones a nivel cromosómico (amplificación y delección), mutaciones puntuales, metilación de promotores. Además, la represión de la biogénesis de los microRNAs por mutaciones en componentes de la vía de su procesamiento, promueven la transformación maligna y la carcinogénesis (Jansson & Lund, 2012) (Figura 4).

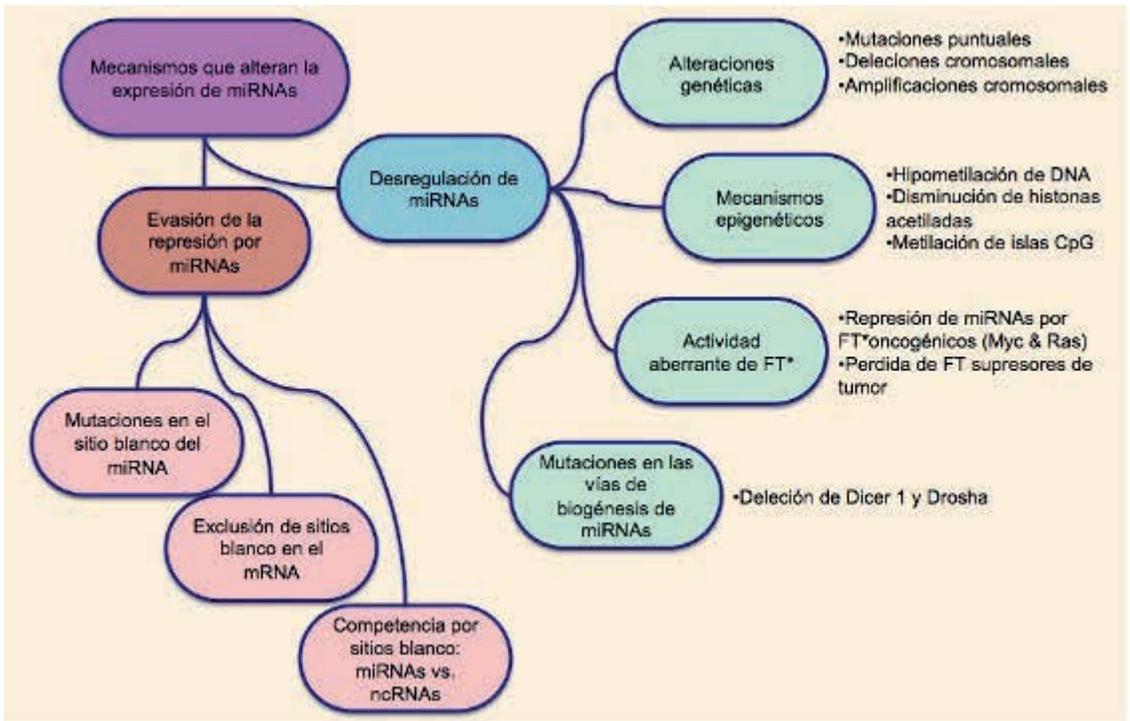


Figura 4. Mecanismos involucrados en la alteración de la expresión de microRNAs en cáncer. La desregulación en la expresión de microRNAs está principalmente asociada a alteraciones genéticas, epigenéticas, mutaciones en la biogénesis, actividad aberrante de diferentes factores de transcripción y evasión de la represión por microRNAs por diversos mecanismos.*Factores de transcripción.

2.3 microRNAs Y CÁNCER GÁSTRICO

La expresión específica de microRNAs se ha asociado a CG (Bou *et al.*, 2011; Feng *et al.*, 2010; Ueda *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2009), encontrando desregulación de estas moléculas, relacionándolo con la disminución de la expresión de genes supresores de tumor, aumento de oncogenes y favoreciendo la aparición de células cancerosas. Los microRNAs juegan un papel como oncomiRNAs, al inhibir genes supresores de tumores y la disminución de la expresión de microRNAs supresores de tumor lleva a la expresión descontrolada de oncogenes.

Existen diversos reportes de funcionalidad de microRNAs en el CG, se ha encontrado que la sobreexpresión de miR-181a en células de CG SGC-7901, reprime la expresión del gen supresor de tumor *KLF6*, promoviendo la proliferación, la formación de colonias, la invasión y la inhibición de la apoptosis (Zhang *et al.*, 2012). La pérdida de la expresión de miR-449 lleva a la disminución de la expresión de diversos genes supresores de tumor como *p53* y *p21* (Bou *et al.*, 2011). Los *clústeres* miR-221, miR-222 y miR-106b-25 son sobreexpresados en tejido de CG, éstos suprimen la expresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (*p21*, *p27* y *p57*) (Kim *et al.*, 2009). miR-148a tiene como blanco

p27, la sobreexpresión de este microRNA promueve la proliferación celular y la progresión del ciclo celular (Guo *et al.*, 2011). La regulación de las vías apoptóticas está regulada por microRNAs, los miembros de la familia BCL2 forman parte de estos mecanismos. La sobreexpresión de miR-15b, miR-16 y miR-181b reducen el nivel de BCL2 en células de CG (Xia *et al.*, 2008; Zhu *et al.*, 2010). Otras investigaciones han encontrado relación entre SOX2 (participa en el arresto del ciclo celular) y el incremento en la expresión de miR-126 (Otsubo *et al.*, 2011). Se ha reportado que este microRNA posee una función de gen supresor de tumor y su blanco es el RNAm p38 (CRK), que es un adaptador proteico que participa en vías de señalización que regulan a la adhesión celular, la proliferación y la migración (Feng *et al.*, 2010). Se ha propuesto una serie de microRNAs expresados fundamentalmente desde el proceso de la tumorigénesis hasta la metástasis (Wang J. *et al.*, 2015).

La expresión de microRNAs en diferentes etapas del proceso de carcinogénesis, permite suponer que es posible emplear a estas moléculas como biomarcadores, que permitan la detección del CG en sus diferentes etapas (Tabla 1).

2.4 microRNAs COMO BIOMARCADORES EN PLASMA

La creciente tasa de incidencia de CG muestra que, a pesar de los esfuerzos realizados a la fecha, existe una necesidad urgente del desarrollo de nuevos métodos que permitan detectar este padecimiento en etapas tempranas, empleando métodos poco invasivos y con una alta sensibilidad y especificidad. Se ha demostrado en diversos estudios que los microRNAs son moléculas muy específicas, sensibles y altamente estables en plasma/suero, al evadir la actividad de la RNasa (Mitchell *et al.*, 2008), debido a su empaquetamiento en exosomas y cuerpos apoptóticos, y su capacidad de formar complejos con lipoproteínas y proteínas de unión (Creemers *et al.*, 2012). Aunado a esto, como se ha descrito anteriormente, poseen diferentes patrones de expresión en tejidos cancerosos y en tejidos no cancerosos, lo cual, las hace candidatos para emplearse como biomarcadores.

Investigaciones anteriores han postulado diferentes microRNAs como candidatos a biomarcadores para la detección de CG. Li y colaboradores (2012) describieron a miR-223, miR-21 y miR-218 como participantes en el proceso de tumorigénesis y metástasis. Reportaron que miR-223 y miR-21 tienen niveles de expresión al alza (sobreexpresados) en plasmas de pacientes con CG *versus* individuos sanos, y que miR-218 tiene un nivel de expresión a la baja (subexpresado) que los plasmas controles, lo anterior con significancia estadística. Sin embargo, estos resultados son dependientes de la etapa cancerosa y de la infección previa con *H. pylori* (Li *et al.*, 2012). Gorur y colaboradores (2013) realizaron el análisis del perfil de expresión de 740 microRNAs; ellos reportaron a miR-195-5p subexpresado en las muestras de suero analizadas. Song *et al.*, (2012) encontraron 16 microRNAs sobreexpresados en muestras de sueros de 86 pacientes con CG. Después

de las pruebas de validación propusieron a miR-221, miR-376c y miR-744 como posibles biomarcadores. Saliminejad *et al.* (2022) sugirieron un panel de miR18a/21/125b circulante como un biomarcador potencial para la detección temprana de GC. Al realizar el análisis de 21 estudios realizados en muestras de plasma y suero de pacientes con CG en diferentes poblaciones, Wang R. y colaboradores

microRNA	Muestra	Perfil de expresión	Blancos moleculares	Datos experimentales	Función
miR-17, miR-18a/b, miR-20b, miR-340, miR-421, miR-658 y miR-17-5p	Tejido con CG, suero y plasma	Sobreexpresado	Rb, PTEN	Aumenta la tumorigenicidad	Oncogén
miR-19a	Tejido con CG, suero y plasma	Sobreexpresado	Rb, PTEN, SOCS1	Aumenta la tumorigenicidad y aumenta la proliferación celular	Oncogén
miR-17-5p	Tejido con CG, suero y plasma	Sobreexpresado	-	Aumenta la tumorigenicidad	Oncogén
miR-21	Tejido con CG, línea celular, suero, plasma y jugo gástrico	Sobreexpresado	RB, PTEN, PDCD4, TPM1, BTG2	Promotor de tumor, invasión, metástasis, inhibición de apoptosis, diagnóstico y mal pronóstico	Oncogén
miR-106 a/b	Tejido con CG, suero, plasma y jugo gástrico	Sobreexpresado	Rb, PTEN, Fas	Inhibición de apoptosis, diagnóstico y mal pronóstico	Oncogén
Familia let-7	Tejido con CG, línea celular, suero y plasma	Subexpresado	RAS, HMGA2, MYH9	Inhibición de la proliferación celular, progresión del ciclo celular, invasión, metástasis y pronóstico.	Supresor de tumores
miR-375	Tejido con CG, línea celular, suero y plasma	Subexpresado	JAK2	Inhibe la proliferación celular, induce apoptosis y diagnóstico	Supresor de tumores

CG: cáncer gástrico.

Tabla 1. microRNAs con función oncogénica y supresora de tumor en plasma, suero y tejidos con cáncer gástrico.

propusieron diferentes microRNAs como probables biomarcadores. Además, al evaluar la especificidad y sensibilidad de los ensayos concluyeron que los microRNAs circulantes en plasma representaban un buen blanco de detección en diferentes tipos de cánceres gastrointestinales, y que los ensayos de microRNAs basados en plasmas mostraban una mayor precisión comparando con aquellos ensayos realizados en sueros (Wang R. *et al.*, 2014) (Tabla 2).

microRNAs	Localización	Número de casos/controles	Edad promedio (años)
miR-106b, -20a, -221	China	90/90	46.2/46.1
miR-122, -192	China	36/36	56/59
miR-451, -486	Japón	56/30	66/ND
miR-223, -21, -218	China	60/60	54/51
miR-199a-3p, -151-5p	China	180/80	58.1/58.9
miR-27a, -181b	China	46/21	58.8/57
miR-203, -146b-5p, -192	América	10/30	55.8/51.9
miR-106b	Japón	69/30	ND/ND
miR-200c	España	52/15	65.9/65.3
miR-16, -25, -92a, -451, -468-5p	China	40/40	53.8/53.5
miR-191, -27a	China	48/27	61.2/55.4

ND: sin dato (Tomado y modificado de Wang R. *et al.*, 2014)

Tabla 2. microRNAs detectados en muestras de plasma de pacientes con cáncer gástrico propuestos como biomarcadores.

2.5 REDES DE INTERACCIÓN EN EL ESTUDIO DE microRNAs Y CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer es un padecimiento heterogéneo y complejo con variación en los procesos celulares; incluso, entre tumores independientes. Por lo que, el establecimiento de vías que se encuentren afectadas en esta neoplasia es compleja, lo que ha llevado a la biología de sistemas para el establecimiento y análisis de interacciones (Prasasya *et al.*, 2011).

Se sabe de la participación de los microRNAs en el CG (Bou *et al.*, 2011; Feng *et al.*, 2010; Ueda *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2009); sin embargo, las interacciones que se presentan entre microRNAs y sus RNAm blancos no se conocen detalladamente. Los microRNAs suelen tener más de un RNAm blanco y controlan diferentes procesos celulares (Munker & Calin, 2011; Volinia *et al.*, 2006; Lu *et al.*, 2005). Por lo que, es necesario establecer redes de interacciones que permitan entender las alteraciones moleculares en este padecimiento.

Empleando herramientas bioinformáticas como la construcción de redes de interacción, se ha encontrado la participación activa de diversos microRNAs en procesos celulares en el CG, entre ellos la regulación de la proliferación tumoral y metástasis, donde diversos microRNAs se han encontrado interactuando entre ellos o controlando de manera cooperativa la expresión de diversos genes involucrados en la progresión de este padecimiento (Tseng *et al.*, 2011), y la vinculación de microRNAs específicos en el desarrollo de la cascada precancerosa. Se reportó que la infección por *H. pylori* afecta la expresión del RNA no codificantes en múltiples niveles, como polimorfismos genéticos y vías de señalización, promoviendo o inhibiendo así la progresión tumoral o la quimiorresistencia (Wang C. *et al.*, 2021).

Se han reportado diversos microRNAs que pueden tener un papel como marcadores para la detección temprana del CG empleando el plasma de pacientes. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con un set universal de microRNAs que pudiera ser empleado para la detección del CG. Por lo anterior, se requiere continuar con las investigaciones y aterrizar los hallazgos dentro de la biología del cáncer de una manera coherente y plausible (Suárez-Arriaga *et al.*, 2017).

REFERENCIAS

URL 1. <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2023-por-unos-cuidados-mas-justos#:~:text=A%20nivel%20mundial%2C%20se%20estima,las%20personas%20y%20a%20las%20comunidades.> [Consulta: 6 de septiembre de 2023]

URL 2. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1 [Consulta: 4 de septiembre de 2023]

URL 3. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1 [Consulta: 4 de septiembre de 2023]

URL 4. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_Cancer.pdf [Consulta: 6 de septiembre de 2023]

Arroyo-Rodríguez, A. B., Salloum-Asfar, S. (2013). **MicroRNAs Circulantes: ¿Nuevos biomarcadores en cáncer?**. *Revista Eubacteria*, 32, 1-7. ISSN-1697-0071.

Bartel, D. P. (2004). **MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function.** *Cell*, 116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)

Bou Kheir, T., Futoma-Kazmierczak, E., Jacobsen, A., Krogh, A., Bardram, L., Hother, C., Grønbaek, K., Federspiel, B., Lund, A. H., & Friis-Hansen, L. (2011). **miR-449 inhibits cell proliferation and is down-regulated in gastric cancer.** *Molecular cancer*, 10, 29. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-29>

Calin, G. A., Sevignani, C., Dumitru, C. D., Hyslop, T., Noch, E., Yendamuri, S., Shimizu, M., Rattan, S., Bullrich, F., Negrini, M., & Croce, C. M. (2004). **Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 2999–3004. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307323101>

Creemers, E. E., Tijssen, A. J., & Pinto, Y. M. (2012). **Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease?** *Circulation research*, 110(3), 483–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.247452>

- Espejo Romero, H., & Navarrete Siancas, J. (2003). **Clasificación de los adenocarcinomas de estómago [Classification of stomach adenocarcinomas]**. *Revista de gastroenterología del Perú : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, 23(3), 199–212.
- Feng, R., Chen, X., Yu, Y., Su, L., Yu, B., Li, J., Cai, Q., Yan, M., Liu, B., & Zhu, Z. (2010). **miR-126 functions as a tumour suppressor in human gastric cancer**. *Cancer letters*, 298(1), 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.06.004>
- Gorur, A., Balci Fidanci, S., Dogruer Unal, N., Ayaz, L., Akbayir, S., Yildirim Yaroglu, H., Dirlik, M., Serin, M. S., & Tamer, L. (2013). **Determination of plasma microRNA for early detection of gastric cancer**. *Molecular biology reports*, 40(3), 2091–2096. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2267-7>
- Guo, S. L., Peng, Z., Yang, X., Fan, K. J., Ye, H., Li, Z. H., Wang, Y., Xu, X. L., Li, J., Wang, Y. L., Teng, Y., & Yang, X. (2011). **miR-148a promoted cell proliferation by targeting p27 in gastric cancer cells**. *International journal of biological sciences*, 7(5), 567–574. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.567>
- Ha, M., & Kim, V. N. (2014). **Regulation of microRNA biogenesis**. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- Jansson, M. D., & Lund, A. H. (2012). **MicroRNA and cancer**. *Molecular oncology*, 6(6), 590–610. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.09.006>
- Kim, Y. K., Yu, J., Han, T. S., Park, S. Y., Namkoong, B., Kim, D. H., Hur, K., Yoo, M. W., Lee, H. J., Yang, H. K., & Kim, V. N. (2009). **Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer**. *Nucleic acids research*, 37(5), 1672–1681. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp002>
- Laurent, P. (1965). **The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification**. *Acta Pathologica et microbiologica Scandinavica*, 64, 31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Li, B. S., Zhao, Y. L., Guo, G., Li, W., Zhu, E. D., Luo, X., Mao, X. H., Zou, Q. M., Yu, P. W., Zuo, Q. F., Li, N., Tang, B., Liu, K. Y., & Xiao, B. (2012). **Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection**. *PLoS one*, 7(7), e41629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041629>
- Lu, J., Getz, G., Miska, E. A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B. L., Mak, R. H., Ferrando, A. A., Downing, J. R., Jacks, T., Horvitz, H. R., & Golub, T. R. (2005). **MicroRNA expression profiles classify human cancers**. *Nature*, 435(7043), 834–838. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
- Lugo-Trampe, Á., & Trujillo-Murillo, KDC. (2009): **MicroRNAs: reguladores clave de la expresión génica**. *Med Univ* 11(44): 187–192.
- McLean, M. H., & El-Omar, E. M. (2014). **Genetics of gastric cancer**. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(11), 664–674. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.143>

Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K. C., Allen, A., Lin, D. W., Urban, N., Drescher, C. W., Knudsen, B. S., Stirewalt, D. L., Gentleman, R., Vessella, R. L., Nelson, P. S., Martin, D. B., & Tewari, M. (2008). **Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(30), 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>

Munker, R., & Calin, G. A. (2011). **MicroRNA profiling in cancer.** *Clinical science (London, England: 1979)*, *121*(4), 141–158. <https://doi.org/10.1042/CS20110005>

Nagini, S. (2012). Carcinoma of the stomach: **A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics, and chemoprevention.** *World journal of gastrointestinal oncology*, *4*(7), 156–169. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>

Otsubo, T., Akiyama, Y., Hashimoto, Y., Shimada, S., Goto, K., & Yuasa, Y. (2011). **MicroRNA-126 inhibits SOX2 expression and contributes to gastric carcinogenesis.** *PLoS one*, *6*(1), e16617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016617>

Piazuelo, M. B., Epplein, M., & Correa, P. (2010). **Gastric cancer: an infectious disease.** *Infectious disease clinics of North America*, *24*(4), 853–vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.010>

Prasasya, R. D., Tian, D., & Kreeger, P. K. (2011). **Analysis of cancer signaling networks by systems biology to develop therapies.** *Seminars in cancer biology*, *21*(3), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.04.001>

Saliminejad, K., Mahmoodzadeh, H., Soleymani Fard, S., Yaghmaie, M., Khorram Khorshid, H. R., Mousavi, S. A., Vaezi, M., & Ghaffari, S. H. (2022). **A Panel of Circulating microRNAs as a Potential Biomarker for the Early Detection of Gastric Cancer.** *Avicenna journal of medical biotechnology*, *14*(4), 278–286.

Song, M. Y., Pan, K. F., Su, H. J., Zhang, L., Ma, J. L., Li, J. Y., Yuasa, Y., Kang, D., Kim, Y. S., & You, W. C. (2012). **Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer.** *PLoS one*, *7*(3), e33608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033608>

Suárez-Arriaga, M. C., Torres, J., Camorlinga-Ponce, M., Gómez-Delgado, A., Piña-Sánchez, P., Valdez-Salazar, H. A., Ribas-Aparicio, R. M., Fuentes-Pananá, E. M., & Ruiz-Tachiúin, M. E. (2017). **A proposed method for the relative quantification of levels of circulating microRNAs in the plasma of gastric cancer patients.** *Oncology letters*, *13*(5), 3109–3117. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5816>

Tseng, C. W., Lin, C. C., Chen, C. N., Huang, H. C., & Juan, H. F. (2011). **Integrative network analysis reveals active microRNAs and their functions in gastric cancer.** *BMC systems biology*, *5*, 99. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-99>

Ueda, T., Volinia, S., Okumura, H., Shimizu, M., Taccioli, C., Rossi, S., Alder, H., Liu, C. G., Oue, N., Yasui, W., Yoshida, K., Sasaki, H., Nomura, S., Seto, Y., Kaminishi, M., Calin, G. A., & Croce, C. M. (2010). **Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis.** *The Lancet. Oncology*, *11*(2), 136–146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70343-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70343-2)

Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., Ambros, S., Cimmino, A., Petrocca, F., Visone, R., Iorio, M., Roldo, C., Ferracin, M., Prueitt, R. L., Yanaihara, N., Lanza, G., Scarpa, A., Vecchione, A., Negrini, M., Harris, C. C., & Croce, C. M. (2006). **A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7), 2257–2261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510565103>

Wang, J., Du, Y., Liu, X., Cho, W. C., & Yang, Y. (2015). **MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer.** *BioMed research international*, 2015, 823620,1-12 <https://doi.org/10.1155/2015/823620>

Wang, C., Hu, Y., Yang, H., Wang, S., Zhou, B., Bao, Y., Huang, Y., Luo, Q., Yang, C., Xie, X., & Yang, S. (2021). **Function of Non-coding RNA in Helicobacter pylori-Infected Gastric Cancer.** *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 649105. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.649105>

Wang, R., Wen, H., Xu, Y., Chen, Q., Luo, Y., Lin, Y., Luo, Y., & Xu, A. (2014). **Circulating microRNAs as a novel class of diagnostic biomarkers in gastrointestinal tumors detection: a meta-analysis based on 42 articles.** *PloS one*, 9(11), e113401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113401> (Retraction published PLoS One. 2021 Apr 29;16(4): e0251146)

Xia, L., Zhang, D., Du, R., Pan, Y., Zhao, L., Sun, S., Hong, L., Liu, J., & Fan, D. (2008). **miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells.** *International journal of cancer*, 123(2), 372–379. <https://doi.org/10.1002/ijc.23501>

Zhang, X., Nie, Y., Du, Y., Cao, J., Shen, B., & Li, Y. (2012). **MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6.** *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 33(5), 1589–1597. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0414-3>

Zhu, W., Shan, X., Wang, T., Shu, Y., & Liu, P. (2010). **miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines.** *International journal of cancer*, 127(11), 2520–2529. <https://doi.org/10.1002/ijc.25260>