



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MEDIDAS DE CENTRALIDAD DE LAS REDES COMPLEJAS EN 14 TIPOS
DE CÁNCER

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:
JUAREZ FLORES ANGEL

ASESOR:
DR. MARCO ANTONIO JOSÉ VALENZUELA

CUAUTITLÁN IZCALLI. ESTADO DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Medidas de Centralidad de las Redes Complejas en 14 tipos de Cáncer.

Que presenta el pasante: **Angel Juarez Flores**

Con número de cuenta: **308031968** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Octubre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Marco Antonio José Valenzuela	
VOCAL	M. en C. Maritere Domínguez Rojas	
SECRETARIO	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Ma. Llasbeth Hernández Calderón	
2do. SUPLENTE	Dra. Ana Paola Rojas Meza	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm*

*“Quien ama la práctica sin teoría es como el marinero que se embarca sin timón
ni brújula y nunca sabe a dónde ir”. - Leonardo da Vinci.*

*“The essential fact is that all the pictures which science now draws of nature,
and which alone seem capable of according with observational facts, are
mathematical pictures”. – James Jeans*

*“Hace falta mucho trabajo, para que algo resulte sencillo, para comprender de
verdad los desafíos latentes y obtener soluciones elegantes”.- Steve Jobs*

Dedicatoria:

Dedicado a mi mamá por su gran esfuerzo y apoyo.

Agradecimientos

A la primera persona que agradezco es a mi madre, ya que gracias a su apoyo estoy en donde estoy y soy la persona que soy, muchas gracias.

Agradezco también a mi padre a pesar de que no vivió con nosotros nos apoyó con lo que pudo hasta el final de su vida, que en paz descanses.

Agradezco a toda la familia que me apoyo como Gaudencia, su esposo Sabas e incluso su hijo Beto, muchas gracias por su apoyo. También a Flaviano, muchas gracias.

También agradezco al Señor Daniel Farías y a su esposa Patricia, por su apoyo y los consejos que me dieron a lo largo de mi vida, ya que los considero parte de mi familia, muchas gracias.

Agradezco a mi asesor el Dr. Marco José por sus pláticas que me ayudan a mejorar como persona además de permitirme formar parte del grupo de biología teórica, también por su apoyo y críticas constructivas a mi trabajo, muchas gracias.

Agradezco a los integrantes del grupo de biología teórica por su aliento y apoyo hacia mi trabajo, también por sus ideas y críticas para mejorar mi trabajo, muchas gracias.

Agradezco a mis amigos como Luis Alberto, Juan, Pedro, Luis y demás amigos que nos conocimos desde la prepa o antes, porque formaron y siguen formando parte de mi vida, gracias por su amistad.

Agradezco también a los amigos que también conocí en la universidad como Víctor, Josué, Saúl, Mauricio y demás amigos con los cuales estudiaba y discutía diversos temas aunque no fueran de la escuela, gracias por brindarme momentos de diversión y su apoyo.

Agradezco al Mtro. Juan Román Bobadilla por el asesoramiento y apoyo técnico en cuestiones computacionales.

No hay que olvidar a aquellos profesores que formaron una parte importante en mi formación profesional y personal, cuyas anécdotas fueron de las mejores y con los cuales concuerdo con algunas de sus opiniones tanto sociales, culturales, religiosas y académicas, además de ser muy buenos profesores. Sólo listo algunos de ustedes: Marcial, Alfredo, Víctor Santiago, Francisco López, Marco Vega, Angel, José Luis, Anguiano, Juan Pablo, Gloria. Muchas gracias. También agradezco la amistad que me brindaron algunos de ustedes.

Agradezco a cada profesor(a) que formo parte de mi jurado ya que apoyaron al enriquecimiento y mejoramiento de este trabajo con sus comentarios y observaciones.

Agradezco a Kendra por ser una gran mascota.

Agradezco a Dios por estar siempre presente.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Índice de figuras.....	2
Índice de gráficos.....	2
Índice de tablas.....	3
I.- INTRODUCCIÓN.....	4
II.- MARCO TEÓRICO.....	5
1.- CICLO CELULAR.....	5
2.- MUERTE CELULAR.....	8
2.1.- Apoptosis.....	9
2.2.- Necrosis.....	11
2.3.- Autofagia.....	12
2.4.- Inflamasoma.....	13
3.- GENERALIDADES EN EL CÁNCER.....	13
3.1.- Metabolismo y el cáncer.....	16
3.2.- Proto-oncogenes, Oncogenes y Genes Supresores de tumor.....	18
3.3.- Epigenética y el cáncer.....	20
3.4.- Hipoxia, inflamación y el cáncer.....	20
3.5.- Metástasis.....	21
4.- GENERALIDADES INDIVIDUALES PARA CATORCE TIPOS DE CÁNCER.....	22
4.1.- Cáncer Colorrectal.....	22
4.2.- Cáncer de Próstata.....	24
4.3.- Cáncer de Pulmón de células no pequeñas.....	26
4.4.- Cáncer de Pulmón de células pequeñas.....	27
4.5.- Cáncer de Tiroides.....	29
4.6.- Cáncer de Vejiga.....	30
4.7.- Cáncer Endometrial.....	31
4.8.- Cáncer Pancreático.....	32
4.9.- Carcinoma de células basales.....	33
4.10.- Carcinoma de células renales.....	35
4.11.- Glioma.....	37
4.12.- Leucemia Mieloide Aguda.....	38
4.13.- Leucemia Mieloide Crónica.....	39
4.14.- Melanoma.....	40

5.- BIOLOGÍA DE SISTEMAS.....	41
6.- INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA.....	43
6.1.- Algunos métodos experimentales para la determinación de PPIs.....	45
7.- PRINCIPIOS DE TEORÍA DE REDES.....	46
7.1.- Medidas de centralidad.....	47
7.2.- Generalidades de redes en procesos biológicos.....	49
8. – BIOINFORMÁTICA.....	49
8.1. – R.....	50
8.2. – KEGGgraph.....	50
8.3. – Igraph.....	50
8.4. – Cytoscape.....	50
8.5. – Visone.....	51
8.6. – BioGrid.....	51
8.7. – KEGG.....	51
III.- JUSTIFICACIÓN.....	52
IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	52
V.- OBJETIVOS.....	52
VI.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
VII.- RESULTADOS.....	57
1.- Resumen de resultados.....	76
VIII.- DISCUSIÓN.....	76
IX.- CONCLUSIONES.....	82
X.- PROSPECTIVAS.....	82
XI.- BIBLIOGRAFÍA.....	83
APÉNDICE 1 Gráficas de las redes PPIs para catorce tipos de cáncer.....	89
APÉNDICE 2 Gráficas de las redes PPIs control para catorce tipos de cáncer.....	103

Abreviaturas

Abreviación	Significado
CDKs*	Ciclinas Dependientes de quinasa
NCI*	Instituto nacional del cáncer
CKS*	Subunidad CDK
CKIs*	Inhibidores de las CDKs
MPF*	Factor Promotor de la regulación
TNF*	Factor de necrosis tumoral
ROS*	Especies reactivas de oxígeno
ATP*	Adenosina trifosfato
Redox*	Óxido-reducción
ECM*	Matriz extracelular
DNA*	Ácido Desoxirribonucleico
ARN RNA*	Ácido ribonucleico
NADH*	Nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida)
NAD+	Nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada)
Acetil-CoA	(Acetil-Coenzima A)
TCA*	Ácidos tricarboxílicos
TLRs*	Receptores tipo toll
TSG*	Genes supresores de tumores

Abreviación	Significado
PC*	Cáncer de próstata
TC*	Cáncer de tiroides
PTC*	Cáncer papilar de tiroides
FTC*	Cáncer folicular de tiroides
DTC*	Cáncer diferenciado de tiroides
ATC*	Cáncer anaplásico de tiroides
UC*	Carcinoma urotelial
Ta	Carcinoma papilar
HH*	Hedgehog**
BCC*	Carcinoma de células basales
CIS*	Carcinoma in situ
CCR*	Carcinoma de células renales
MMPs*	Metaloproteasas de matriz
CSN*	Sistema Nervioso Central
TIMPs*	Inhibidores de metaloproteasas de matriz
CML*	Leucemia Mieloide Crónica
PPIs*	Interacciones proteína-proteína
SVM**	Support Vector Machine**

*Por sus siglas en inglés **palabra en inglés

Continuación de abreviaturas

Abreviación	Significado
HGNC*	Comité de Nomenclatura de Genes HUGO
n.º	Número
U.S.*	Estados Unidos

Abreviación	Significado
KEGG*	Enciclopedia Kyoto de Genes y Genomas
p	Probabilidad de error
E.U.A.	Estados Unidos de América

*Por sus siglas en inglés **palabra en inglés

Índice de figuras

Figura 1.- Ciclo celular.....	7
Figura 2.- Vías para muerte celular.....	9
Figura 3.- Vías para apoptosis.....	11
Figura 4.- Modelo del APC y la β -catenina.....	24
Figura 5.- Diferencias entre células cancerígenas dependientes de andrógeno vs independientes de andrógeno en el cáncer de próstata	25
Figura 6.- Estadios y gravedad del cáncer de vejiga.....	31
Figura 7.- Modelo de progresión genética en el adenocarcinoma.....	33
Figura 8.- Patogénesis molecular del BCC.....	35
Figura 9.- Subtipos comunes de CCR.....	36
Figura 10.- Vías de señalización en el melanoma.....	41
Figura 11.- Métodos binarios y "co-complex": dos enfoques para determinar PPIs.....	44
Figura 12.- Colores que representan a cada tipo de cáncer en los gráficos de: "Degree, Closeness y Betweenness".....	58
Figura 13.- Colores que representan a cada tipo de cáncer en los gráficos control de: "Degree, Closeness y Betweenness".....	65

Índice de gráficos

Gráfico n.º 1.- Degree de las redes de cáncer.....	58
Gráfico n.º 2.- Closeness de las redes de cáncer.....	59
Gráfico n.º 3.- Betweenness de las redes de cáncer.....	60
Gráfico n.º 4.- Degree de las redes control.....	65
Gráfico n.º 5.- Closeness de las redes control.....	66
Gráfico n.º 6.- Betweenness de las redes control.....	67
Gráfico n.º 7, 8.- "Degree Distribution" de la Leucemia Mieloide Aguda y su respectivo control.....	68
Gráfico No.9.- "Degree Distribution" del control para el cáncer de pulmón de células pequeñas.....	69
Gráfico n.º 10.- Nodos más frecuentes en las catorce redes PPIs de Cáncer.....	71
Gráfico n.º 11.- Red de PPIs de leucemia mieloide aguda.....	89
Gráfico n.º 12.- Red de PPIs de Cáncer de vejiga.....	90
Gráfico n.º 13.- Red de PPIs de Cáncer colorrectal.....	91
Gráfico n.º 14.- Red de PPIs de Cáncer endometrial.....	92

Gráfico n.º 15.- Red de PPIs de Glioma.....	93
Gráfico n.º 16.- Red de PPIs de Cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	94
Gráfico n.º 17.- Red de PPIs de Cáncer pancreático.	95
Gráfico n.º 18.- Red de PPIs de Cáncer de próstata.....	96
Gráfico n.º 19.- Red de PPIs de Carcinoma de células renales.....	97
Gráfico n.º 20.- Red de PPIs de Cáncer de tiroides.....	98
Gráfico n.º 21.- Red de PPIs de Carcinoma de células basales.....	99
Gráfico n.º 22.- Red de PPIs de Leucemia mieloide Crónica.....	100
Gráfico n.º 23.- Red de PPIs de Melanoma.....	101
Gráfico n.º 24.- Red de PPIs de Cáncer de pulmón de células pequeñas.....	102
Gráfico n.º 25.- Red de PPIs de control para Leucemia aguda mieloide.....	103
Gráfico n.º 26.- Red de PPIs de control para Carcinoma de células basales.....	104
Gráfico n.º 27.- Red de PPIs de control para Cáncer de vejiga.....	105
Gráfico n.º 28.- Red de PPIs de control para Leucemia mieloide crónica.....	106
Gráfico n.º 29.- Red de PPIs de control para Cáncer colorrectal.....	107
Gráfico n.º 30.- Red de PPIs de control para Cáncer Endometrial.....	108
Gráfico n.º 31.- Red de PPIs de control para Glioma.....	109
Gráfico n.º 32.- Red de PPIs de control para Melanoma.....	110
Gráfico n.º 33.- Red de PPIs de control para Cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	111
Gráfico n.º 34.- Red de PPIs de control para Cáncer pancreático.....	112
Gráfico n.º 35.- Red de PPIs de control para Cáncer de próstata.....	113
Gráfico n.º 36.- Red de PPIs de control para Carcinoma de células renales.....	114
Gráfico n.º 37.- Red de PPIs de control para Cáncer de pulmón de células pequeñas.....	115
Gráfico n.º 38.- Red de PPIs de control para Cáncer de tiroides.....	116

Índice de tablas

Tabla n.º 1.- Generalidades de las redes de Cáncer.....	57
Tabla n.º 2.- Principales nodos encontrados en las redes de cada tipo de cáncer de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; "Betweenness, Closeness, Degree".....	61
Tabla n.º 3.- Generalidades de las redes control para cada uno de los tipos de Cáncer.....	64
Tabla n.º 4.- Principales nodos encontrados en las redes control de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; "Betweenness, Closeness, Degree".....	69
Tabla n.º 5.- Presencia de los nodos más frecuentes en cada uno de los tipos de cáncer.....	72
Tabla n.º 6.- Prueba de χ^2 (Tabla de contingencia 2x2).....	74
Tabla n.º 7.- Prueba de Kruskal wallis.....	75

I.- INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, la definición del cáncer es la siguiente: "El término cáncer es dado a aquella enfermedad en la cual existe una división anormal de células desreguladas en su expresión genética que poseen el potencial de invadir otros tejidos", sin embargo esta definición no es lo suficientemente completa, por tanto se puede definir al cáncer como una enfermedad en la cual existe una división anormal de células que se encuentra regulada por diversos mecanismos, las células ignoran las reglas, y dichos mecanismos, adicionalmente permiten su supervivencia y proveen a dichas células con el potencial de invadir otros tejidos. Se puede decir también que el cáncer es una enfermedad de carácter: genético, genómico, epigenético, celular, metabólico, inmunológico, evolutivo, viral y ambiental (NCI, 2015; NCI, 2014; Xu et al., 2014; Cheong et al., 2012; Vogelstein et al., 2013; Li and Wang, 2014)

Recientemente hay un auge en el uso de la biología de sistemas, la cual estudia cómo interactúan los componentes de un sistema biológico usando diversos campos del conocimiento como la estadística, matemáticas, química, bioquímica, genética, bioinformática entre otros, con la finalidad de entender cómo funciona dicho sistema.

El estudio de procesos biológicos a través del enfoque de la teoría de redes (que forma parte de uno de los campos de estudio de la biología de sistemas) ha demostrado ser una herramienta excepcional. Las redes que son usadas para los estudios biológicos son conocidas como complejas. El enfoque de teoría de redes tiene diversas aplicaciones en la biología que incluyen (pero no son las únicas): búsqueda de blancos terapéuticos, monitoreo de la terapia de pacientes tratados con algún medicamento, búsqueda de la función de una o varias proteínas, e impacto de proteínas en redes de regulación, entre otras (Albert and Barabási, 2002; Milo et al., 2002; Yildirim et al., 2007).

Los sistemas complejos tales como los biológicos pueden ser modelados matemáticamente usando la teoría de grafos. Por tanto, estudiar estos modelos matemáticos es más fácil que estudiar cada componente por separado. Se sabe que en estas redes existen elementos biológicamente relevantes y las medidas de centralidad permiten encontrar dichos elementos dentro de las gráficas (Ghasemi et al., 2014).

Previamente en el año de 2012, Tuzynski y colaboradores realizaron una investigación en la cual utilizaron el parámetro de centralidad conocido como "Betweenness" para encontrar nuevos posibles blancos terapéuticos en distintas redes de cáncer, aunque el enfoque principal de dicho trabajo era relacionar la tasa de supervivencia con la entropía de dichas redes.

Para el estudio del cáncer es necesario usar un panorama más general, que permita un análisis más sencillo e integrativo. Por tanto, en este trabajo se optó por el uso de la biología de sistemas para dicho fin, pero específicamente la teoría de redes y las medidas de centralidad, tomando como un punto de partida el trabajo realizado por Tuzynski y colaboradores en 2012, pero logrando ampliarlo y mejorarlo de una manera muy significativa, pero con otro objetivo.

En este trabajo se ha logrado representar a las redes de interacción proteína-proteína de catorce tipos de cáncer, a través de los datos disponibles en la base de datos de KEGG, e incluyendo sus respectivas redes "control" las cuales fueron generadas con el uso de la base de datos BioGrid, caracterizando dichas redes por medio del cálculo de las medidas de centralidad: "Betweenness", "Closeness" y "Degree", y encontrando las diferencias entre estas desde un punto de vista de propiedades estructurales de la red, también relacionando dicha topología con la parte biológica.

II.- MARCO TEÓRICO

1.- CICLO CELULAR

La primera descripción de la división de una célula puede ser rastreada hacia 1765, poco después de haberse desarrollado el primer microscopio de lentes, cuando Abraham Trembley publicó dibujos de la división celular en protozoarios y algas. En el siguiente siglo apareció el primer reporte acerca de la división celular en eucariontes, en donde ya se describía la distribución de cromosomas desde el núcleo de las células madre a las hijas. Dicho reporte fue publicado por el anatomista alemán Walther Flemming, el cual además acuñó el término "mitosis" en referencia a los cambios morfológicos de la cromatina durante la división del núcleo de las células (Kurzawa and Morris, 2010).

El crecimiento y división de una célula son procesos esenciales tanto para organismos unicelulares y multicelulares, lo cual asegura el crecimiento y propagación de las especies a través de la división fiel de una célula madre en dos células hijas idénticas con el mismo complemento genético. (Kurzawa and Morris, 2010).

El ciclo de división celular puede considerarse desde un punto de vista sencillo como una serie de eventos sucesivos que ocurren de forma lineal, en el cual debe completarse un evento previo para que ocurra el siguiente. También puede ser descrito como una serie de transiciones sucesivas dentro de cuatro fases celulares con claras diferencias morfológicas y características bioquímicas específicas: La fase de crecimiento celular (G1), seguida de una fase de replicación y síntesis de DNA (fase S), seguido de otra fase de crecimiento y síntesis activa de factores (G2) requeridos para la división celular o mitosis (M) (Featherstone, 1989; Kurzawa and Morris, 2010).

Los eventos del ciclo celular son regulados por una compleja maquinaria molecular y son dirigidos por el ensamblado y desensamblado de una serie de complejos de una familia de quinasas heterodiméricas conocidas como quinasas-dependientes de ciclina (CDK), la cual consiste de una subunidad quinasa CDK asociada con una ciclina que actúa como una subunidad reguladora. Los complejos ciclina-CDK son responsables de la fosforilación de una inmensidad de sustratos en residuos específicos de tipo serina y/o treonina, estos sustratos se encuentran involucrados en el crecimiento y división de la célula así como en la condensación de la cromatina, la replicación del DNA, el ensamblaje del huso mitótico y el desensamble de la envoltura nuclear. Las quinasas además participan en la homeostasis de tejidos y en enfermedades humanas (Kurzawa and Morris, 2010; Malumbres, 2010; Ruíz, 2008).

Las señales extracelulares de crecimiento y también las intracelulares actúan dentro de la red del ciclo celular para coordinar la activación secuencial de diferentes participantes moleculares, cuyas señales inhibitorias y mecanismos de puntos de control restringen su inapropiada o prematura activación en condiciones que pueden ser dañinas para la supervivencia de la célula. La activación secuencial de los complejos ciclina-CDK es un proceso complicado y con varios pasos el cual es gobernado por las interacciones proteína-proteína, modificaciones postraduccionales y cambios conformacionales. La subunidad CDK (CKS) y el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (CKIs) están involucrados en la modulación de la actividad del complejo ciclina-CKD en una forma no catalítica. Las proteínas CKS estabilizan los complejos ciclina-CDK y participan en el reclutamiento de fosfoproteínas reguladoras como CDC25, WEE1 y MYT1. Dentro de las CKIs se incluyen miembros de las familias p21, p27, CIP/KIP e INK4 las cuales son inhibidores estructurales que mantienen a las CDKs en una conformación inactiva a través del progreso normal en el ciclo celular, así como en respuesta al estrés, falta de factor de crecimiento, inhibición por contacto o activación de un punto de control (Kurzawa and Morris, 2010).

La inhibición del progreso en el ciclo celular se lleva a cabo por un programa de represión el cual parece ser célula-específico y está generalmente representado por la proteína retinoblastoma (pRb). pRb y otros miembros de la familia "Pocket" p107 y p130 son reguladores transcripcionales que reprimen una gran lista de genes incluyendo reguladores críticos del ciclo celular. Dicha represión está comúnmente mediada a través del reclutamiento de complejos represores como el complejo SWI/SNF, histonas deacetilasas, proteínas del grupo "polycomb" así como metilasas y la unión e inactivación de factores de transcripción tales como la familia E2F. Por ende, en células quiescentes, la expresión de genes requeridos para el progreso del ciclo celular está frecuentemente reprimida en una manera pRb-dependiente. A medida que

se acumulan, los complejos ciclina-CDK mitóticos mantienen la proteína Rb en estado fosforilado a lo largo de las fases S, G2 y M temprana. (Malumbres, 2010; Lodish et al., 2009).

Numerosas señales mitogénicas son responsables por la inactivación de la maquinaria de represión de pRb a través de la activación de las quinasas dependientes de ciclina (CDKs) (Malumbres, 2010).

El progreso a través de la fase G1 es coordinado por el complejo conformado por las isoformas D1, D2 y D3 de la ciclina D con la CDK4 y CDK6, mientras que la transición G1/S y el progreso a través de la fase S son asegurados por los complejos CDK2-ciclina E y CDK2-ciclina A, respectivamente. Tanto la CDK2 como la CDK1 participan en la preparación de la transición G2/M. Además otras quinasas participan en la fase de entrada mitótica principalmente las de la familia Aurora y polo, las cuales ayudan en el establecimiento de las estructuras propias del cromosoma así como el huso acromático. El complejo CDK1 con la ciclina B es conocido como Factor promotor de la regulación (MPF, por sus siglas en inglés) y actúa como un regulador maestro en el progreso de la mitosis. En la figura 1 se ilustra el papel de las diversas quinasas en cada etapa del ciclo celular. Las concentraciones de las Ciclinas, aumentan o disminuyen a medida que las células avanzan en el ciclo celular (Kurzawa and Morris, 2010; Malumbres, 2010; Lodish et al., 2009).

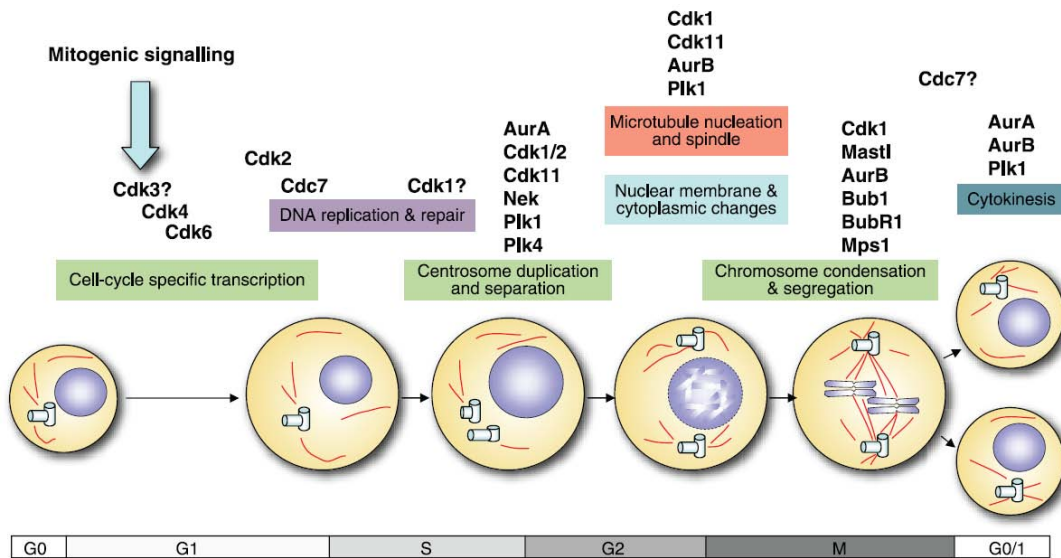


Figura 1.- Ciclo celular. Papel de diversas quinasas dentro de las diferentes fases del ciclo celular. Los dibujos representan el crecimiento típico en tamaño después de entrar en el ciclo celular. Durante la fase S, el genoma (azul) es duplicado y los cromosomas se condensan durante la mitosis para ser igualmente segregados entre dos células hijas. Los microtúbulos son representados como las líneas rojas y los centriolos como pequeños cilindros. Tomada de: Malumbres, 2010.

2.- MUERTE CELULAR

La clasificación más usada para la muerte celular en mamíferos, reconoce dos tipos: la apoptosis y la necrosis. Aunque la autofagia ha sido propuesta como un tercer tipo de muerte celular, ya que en este proceso las células generan energía y metabolitos por medio de la digestión de sus propias macromoléculas y orgánulos (Hotchkiss et al., 2009).

Todos los organismos requieren de la apoptosis, la cual es una muerte celular controlada. Sin la apoptosis, probablemente 2 toneladas de médula ósea, nodos linfáticos y 16 kilómetros de intestino se acumularían en el humano al llegar a la edad de 80 años. El término apoptosis proviene de una palabra del griego antiguo que significa "hojas que caen desde un árbol" (Hotchkiss et al., 2009).

Se dice que la muerte celular es programada, si ésta está controlada genéticamente. La apoptosis y la autofagia asociada a la muerte celular son dos tipos fundamentales de muerte celular programada. Aunque ahora existe evidencia de que la necrosis, la cual ha sido considerada como una forma de muerte celular accidental, puede en ciertas circunstancias ser iniciada o modulada por los mecanismos programados de control. La autofagia permite la supervivencia para las células desnutridas o con privación de factores de crecimiento. Las distinciones entre la apoptosis, necrosis y autofagia implican diferencias entre la morfología, los atributos bioquímicos y moleculares. En la Figura 2 se ilustran 3 vías distintas de muerte celular: apoptosis, necrosis y autofagia (Hotchkiss et al., 2009).

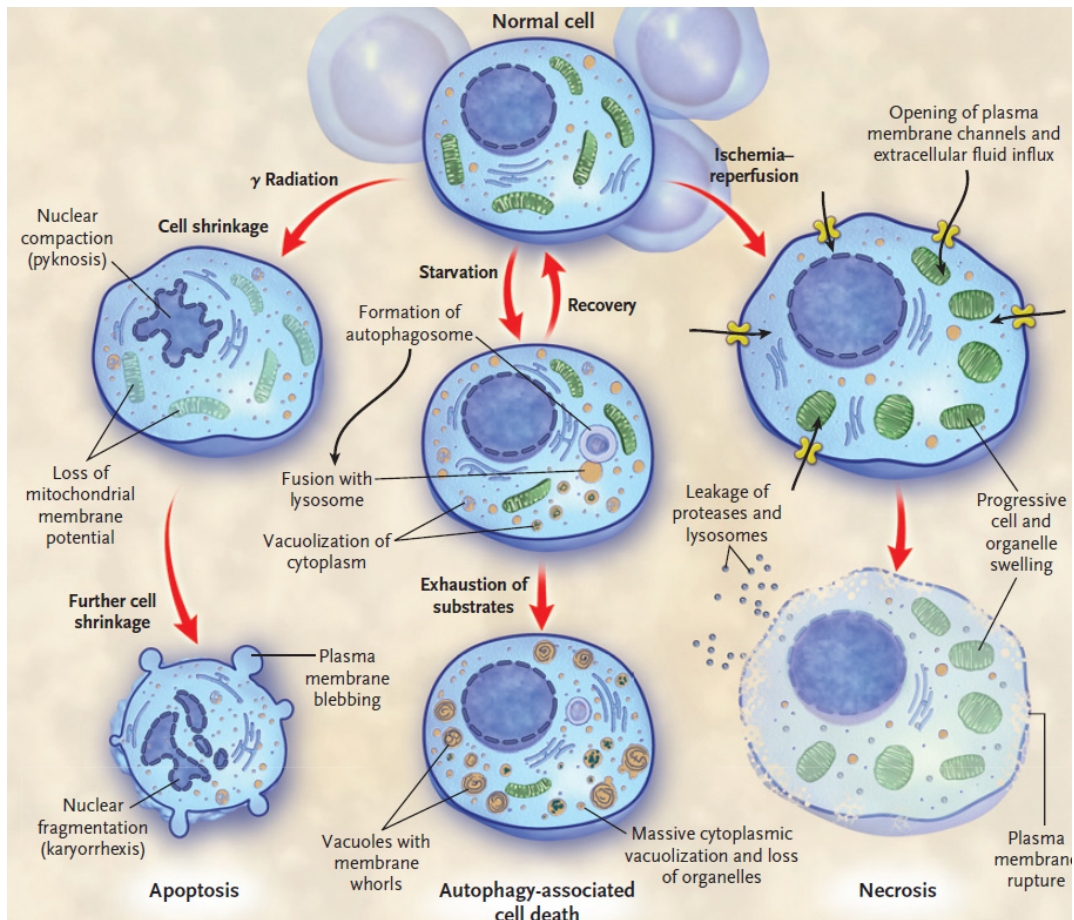


Figura 2. – Vías de muerte celular. Dentro de las tres principales vías de muerte celular -apoptosis, autofagia y necrosis- el modo particular de muerte celular que va predominar depende del tipo de célula y el daño. Tomada de: Hotchkiss, Strasser, McDunn, & Swanson, 2009.

2.1.- Apoptosis

La distinción entre la necrosis y la apoptosis es debida en parte a las diferencias en como la membrana plasmática permite la entrada de iones y fluidos extracelulares, conllevando a una hinchazón de la célula y sus orgánulos. Una característica clave en la apoptosis es el cortado de las proteínas del citoesqueleto por medio de proteasas aspartato-específicas, con lo cual colapsan los componentes subcelulares, a su vez otras características son la condensación de la cromatina, la fragmentación nuclear y la formación de vesículas de la membrana plasmática (Hotchkiss et al., 2009).

La activación de las caspasas pueden conllevar a las células a una de dos vías distintas para la apoptosis, pero que convergen: La vía del receptor de la muerte o la vía mitocondrial (Hotchkiss et al., 2009).

Vía receptor de la muerte

La vía del receptor de la muerte es activada cuando los miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) se unen a los "receptores de la muerte" en la superficie de la célula, los cuales son miembros de la familia de receptores TNF. Dicha unión conlleva a la formación de un complejo de señalización multiprotéico inductor de la muerte. La agregación de este complejo causa cambios conformacionales en los componentes que conllevan a la actividad catalítica de la caspasa 8, la cual es una mediadora central de la apoptosis (véase figura 3) (Hotchkiss et al., 2009).

Vía mitocondrial

En diversas instancias, el desarrollo, la homeostasis y la muerte celular patológica involucra un paso crítico en el cual la mitocondria libera proteínas que conllevan a una cascada de enzimas autodestructivas que causan la apoptosis (Green et al., 2011).

La interacción que ocurre entre los miembros pro-apoptóticos y anti-apoptóticos de la familia BCL2 controlan la vía apoptótica mitocondrial. La caspasa 9 regula esta vía, la cual entra en acción una vez que los sensores intracelulares indican un daño abrumador en la célula. Algunos iniciadores para esta vía incluyen a las especies reactivas de oxígeno (ROS), el daño al DNA, la respuesta a proteínas desplegadas, y la privación de factores de crecimiento. Estos iniciadores conllevan al incremento de la permeabilidad mitocondrial y a la liberación de proteínas pro-apoptóticas como el citocromo C desde el espacio de la membrana inter-mitocondrial hacia el citosol. Otras proteínas de este tipo, SMAC/DIABLO, antagonizan a los inhibidores citosólicos de las proteínas pro-apoptosis, por tanto permitiendo la activación de las caspasas y a su vez la progresión hacia la apoptosis. La caspasa 8 activada (vía receptor de la muerte) y la caspasa 9 (vía mitocondrial) a su vez movilizan a las caspasas 3, 6 y 7, las cuales son proteasas que "anuncian" la demolición de las células cortando numerosas proteínas y activando a las DNAasas (Hotchkiss et al., 2009).

Algunos factores que determinan cuál de las vías de muerte va ser activada incluyen: en qué estado del ciclo celular se encuentra la célula, el tipo y magnitud del estímulo apoptótico, y en el caso de las células inmunes, el estado de activación celular (Hotchkiss et al., 2009).

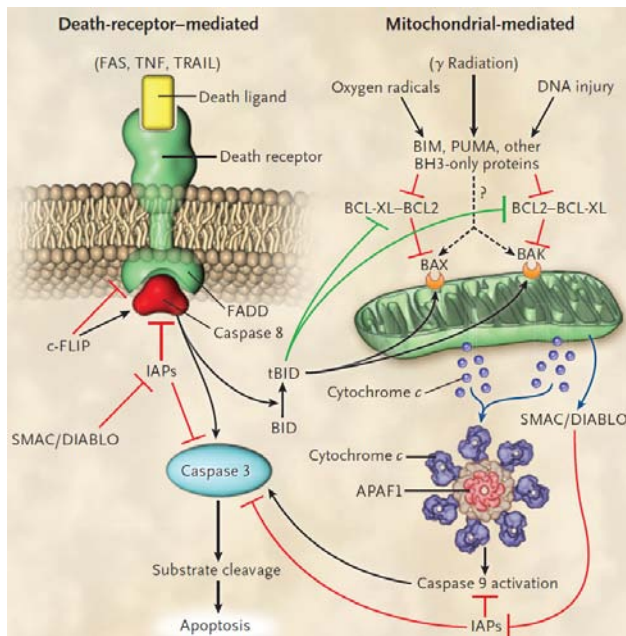


Figura 3.- Vías para apoptosis. Existen dos principales vías para la apoptosis: la vía receptor de la muerte, la cual es mediada por la activación de los receptores de la muerte y la vía mitocondrial regulada por BCL2 la cual es mediada por estímulos nocivos que conllevan al daño mitocondrial.

Tomada de: Hotchkiss, Strasser, McDunn, & Swanson, 2009.

2.2.- Necrosis

La palabra necrosis proviene del griego "nekros" que significa cuerpo. La necrosis se caracteriza por la ruptura de las membranas de la superficie de la célula y sus organelos con el derrame de sus contenidos intracelulares. El compromiso de las membranas de los organelos permite el escape de las enzimas proteolíticas desde los lisosomas, los cuales entran al citosol y causan la destrucción de la célula. La necrosis usualmente es resultado de un fallo metabólico lo cual ha conducido a un rápido agotamiento de la adenosina trifosfato (ATP) (Hotchkiss et al., 2009).

La necrosis es usualmente considerada como una forma de muerte celular accidental que ocurre en respuesta a una hipoxia aguda o un daño isquémico, tales como un infarto al miocardio. La exposición de las células a condiciones suprafisiológicas como fuerzas mecánicas, calor y frío también precipitan la necrosis (Hotchkiss et al., 2009).

La evidencia que se ha ido acumulando a través de los años indica que la necrosis es más "ordenada" de lo que originalmente se pensaba. Cuando las células mueren por necrosis, las moléculas conocidas como patrones moleculares asociados al daño (DAMP, por sus siglas en inglés), tales como la proteína "High mobility group box 1" (HMGB1) entra a la circulación y activa a las células del sistema innato de defensa. Por ende las primeras células que mueren por el trauma o la infección pueden funcionar como centinelas, alertando al hospedero de que se necesitan respuestas

reparativas o de defensa. Adicionalmente la necrosis puede ser iniciada por la activación de receptores de superficie celular seleccionados. Por ejemplo; las altas concentraciones de TNF induce la necrosis del hepatocito. También la identificación de una serpina intracelular (inhibidora de proteasa) que puede prevenir la necrosis causada por múltiples estímulos dañinos, indica que la necrosis puede ser regulada, programada y dirigida por una vía peptidasa en respuesta al estrés (Hotchkiss et al., 2009).

2.3.- Autofagia

La autofagia puede ocurrir como un fenómeno general en la célula, por ejemplo cuando hay una falta de nutrientes y moviliza sus reservas de energía o puede incluso escoger estructuras celulares tales como la mitocondria dañada (mitofagia). La autofagia tiene roles clave en la adaptación de la célula hacia el estrés, respuestas de defensa innatas y como mecanismo de control de calidad. Por ende, la autofagia representa una vía esencial cito-protectora y un potencial mecanismo anti-envejecimiento (Green et al., 2011).

La autofagia también tiene un rol en la supresión del crecimiento de tumores, la remoción de proteínas tóxicas malformadas, la eliminación de microorganismos intracelulares y la presentación de antígenos. Se han definidos tres formas de autofagia en base a como los lisosomas reciben el material para la degradación. En la macroautofagia, una estructura de doble membrana (autofagosoma) envuelve la carga y luego la fusiona con lisosomas. En la microautofagia, una invaginación de la membrana lisosomal engulle la carga. En la autofagia mediada por chaperonas, las proteínas afines de choque térmico llevan los sustratos a los lisosomas (Hotchkiss et al., 2009).

Una serie de complejos de proteínas relacionadas a la autofagia regula la formación de los autofagosomas. Dentro de estas hay un complejo que consiste de la quinasa-3-fosfatidilinositol de clase III (PI3K) y la beclina-1 (BECN1). También hay un control adicional por mTOR (La diana de rapamicina en células de mamífero), una proteína quinasa serina-treonina que integra el aporte de nutrientes celulares, factores de crecimiento, y estados de óxido-reducción (redox) celulares para inhibir la formación del autofagosoma (Hotchkiss et al., 2009).

2.4.- Inflamasoma

La inflamación es una respuesta aguda a una infección y daño del tejido que limita el daño al cuerpo. Aunque una inflamación crónica o desregulada puede resultar en un daño secundario y una patología inmune hacia el hospedero (Strowig et al., 2012).

Los inflamasomas son un grupo de complejos que reconocen una variedad de estímulos inductores de inflamación, dentro de los cuales se incluyen los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) y las DAMPs, que controlan la producción de importantes citosinas pro-inflamatorias tales como la interleucina 1 β (IL-1 β) y la IL-18. Se han encontrado que regulan otros aspectos de la inflamación y la reparación del tejido como la piroptosis, la cual es una forma de muerte celular (Strowig et al., 2012).

La caspasa 1 es requerida para la piroptosis, la cual es observada frecuentemente durante infecciones microbianas. Esta forma de muerte celular combina características de la apoptosis como la fragmentación del DNA y de la necrosis como la liberación de citocinas e inflamación. La caspasa 1 es sintetizada como un zimógeno inactivo (pro-caspasa 1) y se vuelve proteolíticamente activo sólo después de una dimerización controlada en los inflamasomas que son construidos alrededor de una o varias moléculas diferentes (Strowig et al., 2012).

Existe evidencia en ratones y humanos que una activación aberrante del inflamasoma por agentes no infecciosos puede estar ligada a la patogénesis de enfermedades caracterizadas por una inflamación estéril (Strowig et al., 2012).

3.- GENERALIDADES DEL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad en la cual existe una división anormal de células y que a su vez se encuentra regulada por diversos mecanismos, que además de generar dicha división anormal, permiten su supervivencia y proveen a dichas células con el potencial de invadir otros tejidos. Esta enfermedad es de carácter; genético, genómico, epigenético, celular, metabólico, inmunológico, evolutivo, viral y ambiental. Es una de las principales causas de muerte en el mundo, con un número proyectado de muertes por cáncer marcadamente en aumento, en parte por el envejecimiento de la población global (NCI, 2015; NCI, 2014; Xu et al., 2014; Cheong et al., 2012; Vogelstein et al., 2013; Visvader, 2011).

El tumor es una masa anormal de tejido corporal. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Estos ocurren cuando las células se dividen y se multiplican excesivamente en el cuerpo. Si se altera el equilibrio de división y muerte celular, se puede formar un tumor. Los tumores muestran una marcada heterogeneidad en su morfología celular, índice proliferativo, lesiones genéticas y respuesta terapéutica. Los mecanismos celulares y moleculares que apuntan hacia la heterogeneidad del tumor permanecen como cuestiones centrales en el campo de la biología del cáncer (MedlinePlus, 2014; Visvader, 2011).

Los tumores evolucionan desde lesiones benignas a lesiones malignas por medio de la adquisición de una serie de mutaciones a través del tiempo (Vogelstein et al., 2013).

Las mutaciones subclonales son importantes para entender la evolución del tumor. Hay cuatro tipos de heterogeneidad genética que son relevantes para la tumorigénesis:

- 1.- Intratumoral: heterogeneidad entre células de un tumor.
- 2.- Intermetastásico: Heterogeneidad entre diferentes lesiones metastásicas en el mismo paciente.
- 3.- Intrametastásico: Heterogeneidad entre las células de una metástasis individual.
- 4.- Interpaciente: Heterogeneidad entre los tumores de diferentes pacientes. (Vogelstein et al., 2013).

Ahora es reconocido que la mayoría de todos los cánceres surgen de factores ambientales, disturbios metabólicos, mutaciones somáticas y otros procesos patofisiológicos (Xu et al., 2014).

El cáncer ha sido considerado por diversos investigadores como una enfermedad genética, que generalmente involucra mutaciones aleatorias y cambios epigenéticos. Sin embargo, ahora ha surgido una nueva escuela del pensamiento seguida por varios científicos en donde se dice que el origen del cáncer está en perturbaciones celulares y micro ambientales, las cuales a su vez conllevan a las alteraciones genéticas o selección de tales alteraciones. Aún más, el cáncer ahora es reconocido como una enfermedad altamente heterogénea, incluso en el mismo tipo de cáncer, y de ahí proviene el hecho de que su origen puede ser atribuido a numerosas causas (Xu et al., 2014).

Las alteraciones claves que ocurren tempranamente son conocidas como “mutaciones conductoras” (driven mutations en inglés) que confieren una ventaja para el crecimiento y supervivencia de la célula, cuyo efecto es llevar a la conversión de una célula normal en camino de transformación desde causas no genéticas a una transformada y es capaz de mantener el crecimiento. Existe una multitud de mutaciones adicionales que también pueden estar presentes las cuales son mencionadas como “mutaciones pasajeras” (“passenger mutations” en inglés) que no son requeridas para el crecimiento o supervivencia del tumor, además, se dice que probablemente sean parte del daño colateral causado por varios factores medioambientales o defectos en los mecanismos moleculares que mantienen la integridad del genoma (Xu et al., 2014; Lord and Ashworth, 2012).

Existen una serie de características principales que ofrecen un entendimiento racional de los cambios necesarios que son requeridos para que una célula normal realice la transición hacia un estado de sobrevivencia y crecimiento perpetuo conocido como cáncer. Algunas de estas son: Cambios metabólicos, hipoxia, alteraciones en la matriz extracelular (ECM), cambios epigenómicos, eliminaciones o duplicaciones de secciones de un cromosoma, mutaciones somáticas, incluyendo rearrreglos cromosómicos de actores clave en reguladores de promotores del crecimiento o vías en el ciclo celular (Xu et al., 2014; Vogelstein et al., 2013).

Las células cancerígenas pueden sobrevivir a rompimientos cromosómicos más fácilmente que las células normales porque las cancerígenas contienen mutaciones en genes como TP53 el cual normalmente responde al daño del DNA llevando a la célula hacia la muerte (Vogelstein et al., 2013).

Las células cancerígenas mantienen niveles relativamente altos de telomerasa, la cual es una enzima que agrega segmentos protectores de repeticiones ricas en guanina “TTAGGG” en la sección final de los cromosomas (telómeros; los cuales están compuestos por repeticiones de hexanucleótidos) minimizando el acortamiento de estos y permitir que dichas células no tengan un número finito de divisiones (Xu et al., 2014).

Datos recientes indican fuertemente que muchos de los cánceres intratables en última etapa pueden surgir de la posesión de muchos antioxidantes. Esto es importante ya que las ROS se pueden tomar como una fuente positiva debido a su rol en la inducción de la apoptosis, y se piensa que dichos niveles altos de antioxidantes es debido al hecho de proteger a la célula cancerígena de la apoptosis inducida por ROS (Watson, 2013).

Existe una creciente evidencia del hecho de que la autofagia promueve la supervivencia de la célula en cánceres establecidos. Una hipótesis de esto es que los metabolitos derivados de la degradación autofágica de los componentes celulares podría ser usado como sustratos bioenergéticos y anabólicos para la adaptación y supervivencia de células cancerígenas (Cheong et al., 2012).

Uno de los modelos tempranos que surgieron para explicar el desarrollo del cáncer hablando estrictamente de cambios genéticos es referido como el "modelo secuencial" el cual está basado en el hecho de que deben existir una serie de mutaciones. Ahora es reconocido que este modelo es demasiado simplista, pero introduce el concepto en el cual cuando una cantidad "x" de genes se encuentran mutados pueden funcionar para ayudar a la propagación del cáncer (Xu et al., 2014).

3.1.- Metabolismo y el cáncer

Todas las células necesitan una fuente de energía para mantener la homeostasis. Las leyes de la termodinámica mandan un continuo flujo de entrada de energía para balancear estos requerimientos entálpicos (positivo) y entrópicos (negativo) del mantenimiento celular (Lunt and Heiden, 2011).

Los tumores tienen un requerimiento alto de energía. Necesitan un buen suministro de sangre para disposiciones continuas de oxígeno, nutrientes y precursores para la generación de "combustible" para las vías metabólicas. Para cumplir dicho cometido es necesario un proceso conocido como "Angiogénesis" para el brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de los que ya existen. Este proceso es principalmente regulado por la proteína factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA) la cual actúa a través de los receptores tirosina-quinasa para asegurar la continua biosíntesis de nuevos vasos (Xu et al., 2014).

Las células cancerígenas pueden utilizar carbohidratos, lípidos y proteínas para generar ATP, el cual es requerido para las necesidades energéticas para la proliferación, metástasis y supervivencia (Xu et al., 2014).

La glucólisis representa una serie de reacciones enzimáticas que convierten a la glucosa 6-fosfato en dos moléculas de piruvato (un producto de 3 carbonos). La vía genera adicionalmente a los 2 piruvatos por cada molécula de glucosa, dos moléculas de ATP, 2 de NADH y otros productos de reacción. El piruvato puede ser convertido hacia acetil-Coenzima A (Acetil-CoA), aunque también puede seguir la vía anaeróbica obteniendo como producto al lactato (Mathews et al., 2002).

A través de diversos mecanismos el lactato mismo, incrementa la angiogénesis, la migración celular y el escape de la vigilancia del sistema inmune. Además el incremento de la producción de lactato reduce el pH pericelular resultando en la activación de la apoptosis de las células normales que se encuentran en la vecindad, también protege a las células cancerígenas del sistema inmune inhibiéndolo, eleva el número de proteasas dentro de las cuales se encuentran las metaloproteasas (Xu et al., 2014).

En 1924, Otto Warburg observó que las células cancerígenas consumen una mayor cantidad de glucosa que sus contrapartes normales, y que dichas células de cáncer metabolizaban a la glucosa predominantemente a través de la glucólisis, lo que producía altos niveles de lactato, incluso en condiciones ricas de oxígeno. Ha sido establecido que los defectos en la respiración mitocondrial (en caso de estar presentes dichos defectos) no son la causa del cáncer o de la glucólisis aeróbica (Lunt and Heiden, 2011).

La glucólisis es ineficiente en términos de producción de ATP, y ésta genera sólo dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que la oxidación completa de una molécula de glucosa por la fosforilación oxidativa puede generar hasta 36 moléculas de ATP. A pesar de la baja eficiencia de ATP por molécula de glucosa, la glucólisis aeróbica puede generar más ATP que la fosforilación oxidativa a una tasa de producción de ATP rápida. Aunque se ha visto que la mayor parte del ATP generado es a través de la mitocondria, tanto para células cancerígenas como normales. Debido a este hecho hace algunos años la mitocondria empezó a ser considerada como blanco quimio-terapéutico (Lunt and Heiden, 2011).

MYC así como otros oncogenes y supresores de tumores actúan en la regulación del metabolismo de la glutamina. La glutamina puede funcionar como una fuente de carbón en el proceso de producción de energía, además puede regular la homeostasis redox en gran parte debido a su rol en la biosíntesis del antioxidante conocido como glutatión. Por último puede suplir de carbón y nitrógeno a una variedad de reacciones celulares. Con respecto al rol de la glutamina en la producción de energía, la enzima glutaminasa es responsable de la conversión de glutamina a glutamato, y este a su vez puede ser convertido a α -cetoglutarato el cual es parte integral de ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA). La glutamina puede apoyar a la supervivencia de las células cancerígenas cuando existe una limitación en los niveles de glucosa y durante la hipoxia (Xu et al., 2014; Cheong et al., 2012).

En las células cancerígenas usualmente existe un crecimiento en la biosíntesis de lípidos, dichos lípidos han sido asociados con el mantenimiento del potencial redox, así como incrementando la proliferación celular del tumor y su supervivencia. También

hay una alteración en el metabolismo de aminoácidos y un incremento en la síntesis de proteínas acompañando el desarrollo y crecimiento de las células del cáncer (Xu et al., 2014).

Estudios recientes muestran inequívocamente que las células cancerígenas no son deficientes en la fosforilación oxidativa, al menos en algunos cánceres. Aunque por otro lado recientemente ha sido notado que existe una disfunción mitocondrial o desacoplante, lo cual involucra una expresión elevada de ciertas proteínas desacoplantes (son transportadores de la membrana interna mitocondrial cuya función biológica es la disipación controlada del gradiente de protones). Lo anterior resulta en una reducción de la síntesis mitocondrial de ATP, y por tanto se incrementa la necesidad de la glucólisis aeróbica (Xu et al., 2014).

El efecto de "Warburg" conlleva a un efecto en el pH: el pH intracelular aumenta (de 7.2 a 7.4 o mayor) mientras existe una producción de niveles altos de ácido láctico y otros intermediarios en la vía glucolítica, a su vez, el pH extracelular se acidifica. El "pequeño cambio" que ocurre en el pH intracelular tiene profundos efectos en las células, alterando numerosas vías celulares, los cuales favorecen la supervivencia de las células cancerígenas (Xu et al., 2014).

Es posible que el efecto "Warburg" pueda reducir el nivel de ROS incrementando la concentración de piruvato producido, el cual puede compactar peróxidos lo cual resulta en la acción de la superóxido dismutasa. También el desacoplamiento mitocondrial puede reducir el estrés oxidativo (Xu et al., 2014).

3.2.- Proto-oncogenes, Oncogenes y Genes Supresores de tumor

Originalmente se han atribuido a los oncogenes como los responsables del origen de cáncer, sin embargo, recientemente se ha considerado que sus alteraciones genéticas surgen durante la evolución del cáncer o como la selección de mutaciones que permiten una continua proliferación y supervivencia (Xu et al., 2014).

En la función celular normal, los genes que codifican para cualquier proteína reguladora involucrada en el crecimiento o supervivencia pueden pasar por la conversión proto-oncogen -> oncogen debido a ciertas mutaciones o amplificaciones que pueden resultar en una actividad promotora que puede generar una división celular sin algún requerimiento tanto de una señal externa o interna de crecimiento. Por tanto un oncogen es un gene que es asociado con el cáncer, el cual puede promover o permitir el crecimiento de las células normales hacia un estado

cancerígeno, dándoles una ventaja de supervivencia sobre las células que las rodean. Además, las mutaciones y rearrreglos genómicos pueden producir oncogenes si el proto-oncogen es translocado y genera una fusión de genes que ya no es regulado y posiblemente conlleve a una proteína fusionada activa. El clásico ejemplo es el cromosoma filadelfia (Xu et al., 2014; Ruíz, 2008).

Existen otras alteraciones genéticas que convierten un proto-oncogén en un oncogen, como las mutaciones por intercambio de un solo par de bases (mutaciones puntuales). También la inestabilidad cromosómica como la pérdida de porciones de los cromosomas, re arreglos (inversiones, translocaciones, deleciones, inserciones) (Xu et al., 2014; Ruíz, 2008).

Los rearrreglos cromosómicos que incluyen inversiones y translocaciones son anormalidades citogenéticas comunes en las células cancerígenas. En cánceres hematopoyéticos y tumores sólidos, las translocaciones e inversiones incrementan o desregulan la transcripción de un oncogen. Los productos de los oncogenes pueden ser clasificados en seis grandes grupos: factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, factores del crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales y reguladores de la apoptosis (Croce, 2008).

Los genes supresores de tumor (TSG) y sus productos proteicos se refieren a aquellos cuya función es la de prevenir el progreso del ciclo celular si las condiciones en alguno de los puntos de control no se cumplen, por ejemplo cuando se detecta daño en el DNA pero éste no es reparado. Para que dicha función ya no se cumpla es necesario que se pierdan las dos copias del gen, sin embargo la pérdida de una de las copias incrementa el riesgo de desarrollar cáncer. También la alteración de dichos genes por alguna mutación puede causar una pérdida de la función o una disminución de esta (Xu et al., 2014; Ruíz, 2008).

p53 es una proteína supresora de tumores que responde a cambios metabólicos e influencia a vías metabólicas a través de diversos mecanismos. p53 es uno de los más importantes "defensores" frente al desarrollo de los tumores. Algunas de las funciones incluyen: la habilidad de promover la apoptosis, la senescencia y la reparación del DNA, cada uno de los cuales previene el desarrollo del cáncer. Otra función incluye la promoción de la fosforilación oxidativa (Vousden and Ryan, 2009).

Se han detectado mutaciones en algunos de estos genes supresores de tumor como p53 o RB, las cuales han sido mencionadas como necesarias para mantener la proliferación y la supervivencia de las células cancerígenas en desarrollo, pero se dice que no son la causa del cáncer. Se ha mencionado que es necesario que diversos oncogenes y genes supresores de tumores sufran alteraciones consecutivas para que se desarrolle el fenotipo completo de un cáncer determinado, dentro de estos oncogenes y proteínas supresoras de tumor se encuentran PI3K, MYC, RAS, p53, PTEN y la proteína retinoblastoma (Xu et al., 2014; Ruíz, 2008).

3.3.- Epigenética y el cáncer.

El núcleo de proteínas el cual envuelve al DNA genómico, es un octámero de histonas el cual consiste de dos copias de cada una de las distintas cuatro histonas, formando un nucleosoma y esto a su vez forma un arreglo helicoidal cada 146 pares de bases. Existen múltiples sitios para alteraciones que controlan el nivel de actividad transcripcional, los cuales incluyen: metilaciones del DNA, modificaciones de histonas y variantes, proteínas de interacción, RNAs no codificantes y posicionamiento del nucleosoma (Vogelstein et al., 2013; Mathews et al., 2002).

Estudios recientes han documentado que los cambios epigenéticos también son importantes en la iniciación y progresión del cáncer. Dichos cambios son atribuibles a las modificaciones y empaquetamiento de la cromatina, enfatizando la aparición de mutaciones en genes que están involucrados en la metilación del DNA (Xu et al., 2014).

Una de las alteraciones con más prevalencia es la metilación del DNA, la cual es catalizada y mantenida por diversas DNA metil-transferasas, produciendo principalmente metil-5-citosina de los dinucleótidos CpG. Las metilaciones de las islas CpG localizadas en las regiones promotores de algunos genes supresores de tumores han sido consideradas como un importante paso epigenético en el proceso de carcinogénesis. Otro cambio químico son las modificaciones de las histonas que incluyen a la metilación, acetilación y fosforilación (Xu et al., 2014; Croce, 2008).

Estudios funcionales y de secuenciación han mostrado que las mutaciones pueden ocurrir esencialmente en todos los genes que forman y mantienen el epigenoma. Ha sido documentado que estas mutaciones están relacionadas o al menos correlacionadas con algún nivel de la tumorigénesis (Xu et al., 2014).

3.4.- Hipoxia, inflamación, y el cáncer

La hipoxia e inflamación están ligadas en el cáncer así como en otros desórdenes patológicos. La hipoxia conlleva a la inflamación y viceversa. Adicionalmente las ROS también son asociadas tanto con la inflamación como con la hipoxia (Xu et al., 2014).

Conforme los tumores crecen, las células pueden encontrar condiciones hipóxicas que conllevan a la inducción del factor de transcripción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). HIF-1 es un heterodímero compuesto por la subunidad α y β e incrementa la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para

facilitar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. HIF-1 también incrementa la transcripción de transportadores de glucosa y algunas enzimas glucolíticas. La pérdida de HIF-1 α en las células cancerígenas también genera una disminución dramática en su crecimiento (en ratones) (Lunt and Heiden, 2011).

Dentro de las ROS se incluyen el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxil ($HO\cdot$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los cuales son altamente regulados en las células a través de una combinación de vías en la generación de superóxidos dismutasas, catalasa, glutatión peroxidasa, tioredoxina y otras (Xu, Cui and Puett, 2014).

En respuesta a estímulos nocivos o dañinos, dentro de los cuales puede incluirse la hipoxia, una de las respuestas normales del cuerpo frente a estos estímulos incluye: la vasodilatación de los vasos adyacentes que permiten una mayor fluidez de sangre y un incremento en la permeabilidad de los vasos para permitir a los leucocitos, anticuerpos, fibrina y otros componentes escapar de la sangre y funcionar de manera protectora en el sitio de la inflamación (Xu, Cui and Puett, 2014).

Se ha observado que una inflamación crónica puede conllevar al cáncer por mecanismos involucrados en la tumorigénesis asociada a la inflamación. Numerosas vías de señalización pierden su control regulador y resultan en una expresión de genes pro-inflamatorios relacionados en la formación del cáncer, por ejemplo: JAK, MAPK, PI3K/AKT, lo cual impacta en la proliferación celular (Xu, Cui and Puett, 2014).

Las citocinas pueden activar factores de transcripción tales como STAT3 y NF- κ B, lo cual a su vez puede llevar a la expresión de algunos genes asociados con la tumorigénesis, reguladores angiogénicos, mediadores de la proliferación y antiapoptosis. También la hipoxia en las células cancerígenas pueden llevar a la activación de NF- κ B y receptores tipo toll (TLRs, por sus siglas en inglés) (Xu, Cui and Puett, 2014).

3. 5.-Metástasis

Se ha visto que el 90% de las muertes provocadas por el cáncer son principalmente debidas al proceso de metástasis. Los tumores metastásicos son tumores malignos que han migrado a una zona diferente a su sitio primario, ya sea hacia los nodos linfáticos u otro órgano (Xu, Cui and Puett, 2014; Vogelstein et al., 2013).

Las células transformadas primeramente deben de "desacoplarse" de sus interacciones con otras células, también de la ECM. Esto involucra la "disminución regulada" de la E-

cadherina acompañada por metaloproteinasas y proteasas catépsina cisteína, algunas de estas son dadas por células del sistema inmune que se encuentran cerca del tumor. Adicionalmente las células del estroma que se encuentran en la vecindad del tumor empiezan a secretar proteínas que facilitan la invasividad, esto en respuesta a señales que provienen de las células cancerígenas. Esta serie de eventos es llamado la "transición epitelio-mesenquimal" y también incluye la habilidad de las células de cáncer para inhibir la apoptosis. Una vez que ya no están "retenidas" estas células transformadas pasan por una intravasación hacia la sangre y los vasos linfáticos en su vecindad. Por último, las células empiezan a colonizar sitios distantes viajando a través de la sangre y los vasos linfáticos para luego realizar el proceso de extravasación. Una vez que llegan a un nuevo sitio las células cancerígenas empiezan a crecer en este sitio con lo cual se completa el proceso de metástasis (Xu, Cui and Puett, 2014).

4.- GENERALIDADES INDIVIDUALES PARA CATORCE TIPOS DE CÁNCER

Es necesario conocer a más detalle a los catorce tipos de cáncer que se estudiaron en este trabajo, porque cada tipo de cáncer tiene particularidades que han sido estudiados exclusivamente en ese tipo, pero no en otros. Por tanto al mostrar con más detalle a estos catorce tipos de cáncer, se pueden conocer algunos fenómenos que ocurren con mayor frecuencia en cada tipo de cáncer y que sirven como una forma de diferenciación e incluso para escoger un tratamiento adecuado para el paciente. A continuación se describen algunas generalidades para cada tipo de cáncer.

4.1.- Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en cáncer. Cerca de 150,000 residentes de los Estados Unidos de América (U.S.A.) son diagnosticados anualmente con CRC, y aproximadamente un tercio de estos pacientes muere por la enfermedad. El riesgo de padecer CRC en los Estados Unidos es 6% y la edad promedio del diagnóstico son los 66 años (Fearon, 2010).

Los agentes y mecanismos que contribuyen al desarrollo de CRC incluyen factores en el estilo de vida, la dieta, la herencia y las mutaciones somáticas. Los factores más importantes en la dieta son: alto consumo de grasas insaturadas y carne roja, la cantidad de energía ingerida (calorías), consumo excesivo de alcohol y una reducida actividad física (Fearon, 2010).

La enfermedad empieza como un pólipo adenomatoso benigno, el cual se desarrolla en un adenoma avanzado con alto grado de displasia y después progresa a un cáncer invasivo. Los cánceres invasivos que están confinados a la pared del colon (estadios I-II) son curables, pero si no son tratados éstos migran hacia los nodos linfáticos (estadio III) y después hacen metástasis a sitios distantes (estadio IV) (Markowitz and Bertagnolli, 2009).

La detección del cáncer colorrectal se puede realizar de diversas maneras: i).- Análisis de sangre: esto es para identificar signos de cáncer colorrectal. Las personas con cáncer colorrectal a menudo tienen un bajo recuento de glóbulos rojos (anemia) debido al sangrado del tumor. ii).- Colonoscopia: Esto permite al médico observar el interior del recto y parte del colon, y determinar la posible presencia de un cáncer o de pólipos. iii).- Biopsia; El tejido que se extrae en una biopsia se envía al laboratorio para examinarlo con un microscopio y determinar si hay cáncer. Una tomografía axial computarizada ("CAT", por sus siglas en inglés). Esta técnica usa rayos X para tomar muchas fotografías del cuerpo y luego combinarlas en una computadora para producir una imagen transversal detallada. A menudo una CAT puede mostrar si el cáncer se ha propagado al hígado, los pulmones u otros órganos. Existen más técnicas para la detección del CRC, aquí sólo se enlistaron y mencionaron para qué sirven algunas de estas (American Cancer Society, 2015).

Los tumores de estadio I y II son curables por medio de escisión quirúrgica, y cerca del 73% de los casos de estadio III son curables combinando escisión quirúrgica y quimioterapia (Markowitz and Bertagnolli, 2009).

En las tres últimas décadas, los mecanismos moleculares han sido estudiados revelando algunas mutaciones críticas subyacentes a la patogénesis de las formas esporádicas y heredadas del CRC. Un número limitado de oncogenes y genes supresores de tumor como APC, KRAS, P53, están mutados en una fracción considerable de CRCs (Fearon, 2010).

Hasta el año 2010 únicamente se habían podido detectar mutaciones somáticas de oncogenes en el CRC. La mayoría de los defectos en los TSG en CRC son somáticos (Fearon, 2010).

En el 80% de los casos de CRCs, ambos alelos para APC son inactivados. La proteína de APC puede regular la adhesión célula-célula, migración celular, segregación cromosomal, y la apoptosis en las criptas colónicas. Lo anterior conlleva a evitar la fosforilación y destrucción de la β -catenina, ocasionando su acumulación en el citoplasma, posteriormente esta se acompleja con proteínas de unión al DNA de la

familia TCF/LEF y se transloca hacia el núcleo. Una vez ahí actúa como un coactivador transcripcional, activando la expresión de diversos genes que tienen sitios TCF de unión a DNA en sus regiones reguladoras, dentro de dichos genes regulados por el complejo β -catenina/TCF pueden estar incluidos proto-oncogenes como C-MYC, la ciclina D1, metaloproteínasa de matriz 7 (MMP-7) y reguladores de retroalimentación de la vía Wnt (Véase Figura 4) (Fearon, 2010).

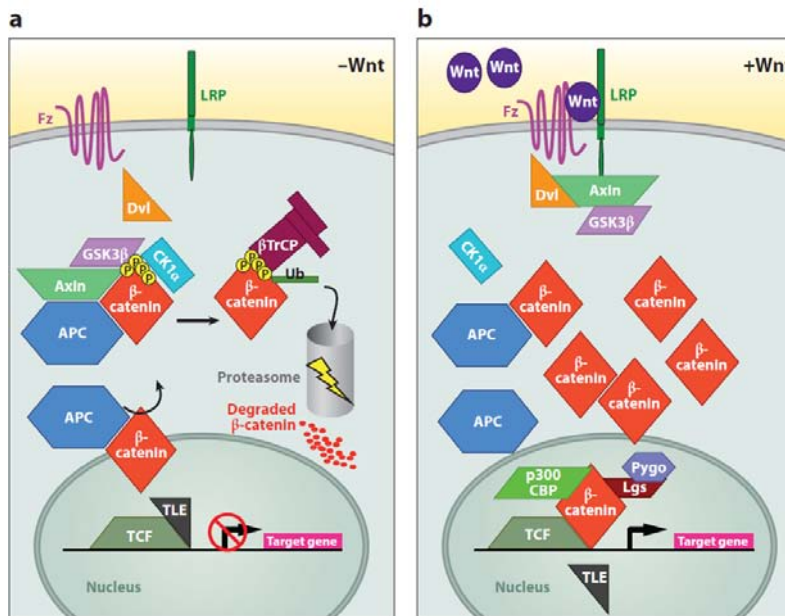


Figura 4. - Modelo del APC y la β -catenina. En la figura a se observa como es el funcionamiento normal en la interacción de APC con la β -catenina. En la figura b se observa cómo funciona la vía cuando hay mutaciones en APC y cómo repercute esto en la β -catenina. Tomada de: Fearon, 2010.

Otra mutación somática que se da en aproximadamente 40% de los CRCs es en KRAS, dichas mutaciones contribuyen al desarrollo del adenoma colorectal pero en realidad estas no son necesarias para la iniciación de dicho adenoma. También existe un silenciamiento epigenético de algunos genes, mediados por metilaciones aberrantes en el DNA en pacientes con CRC (Fearon, 2010).

El tipo de inestabilidad genómica más común en CRC es la inestabilidad cromosómica, la cual afecta la variación en el número de copias y estructura de los cromosomas. Lo que causa la pérdida física de las copias tipo silvestre de APC, P53, SMAD4. El análisis de cariotipos en los CRCs primarios revela que este tipo de cáncer exhibe distintas aneuploidías, incluyendo frecuentemente la pérdida del cromosoma 18, deleción del brazo corto del cromosoma 17 y también la ganancia de cromosomas 13 y 20 (Fearon, 2010; Markowitz and Bertagnolli, 2009).

4.2.-Cáncer de próstata

El cáncer de próstata (PC) es una causa líder en enfermedad y muerte entre los hombres en los Estados Unidos y Europa occidental. El riesgo de padecer este cáncer

es de 1 en 6 y el riesgo de morir debido a un cáncer de próstata metastásico es de 1 en 30. El método de revisión para la detección de dicho cáncer más ampliamente usado es el Antígeno específico de próstata (PSA) y la examinación digital rectal (Nelson et al., 2003).

Se ha visto que los vegetales pueden proteger frente al cáncer de próstata. Un estudio realizado asoció los niveles altos en plasma de un antioxidante carotenoide con un reducido riesgo de padecer cáncer de próstata (Nelson, De Marzo and Isaacs, 2003).

Usualmente el cáncer de próstata metastásico es tratado con supresores de andrógenos, antiandrógenos o una combinación de éstos, sin embargo, el progreso de dicho cáncer es inevitable, debido a la aparición de células cancerígenas independientes de andrógeno véase figura 5 para más detalles (Nelson, De Marzo and Isaacs, 2003).

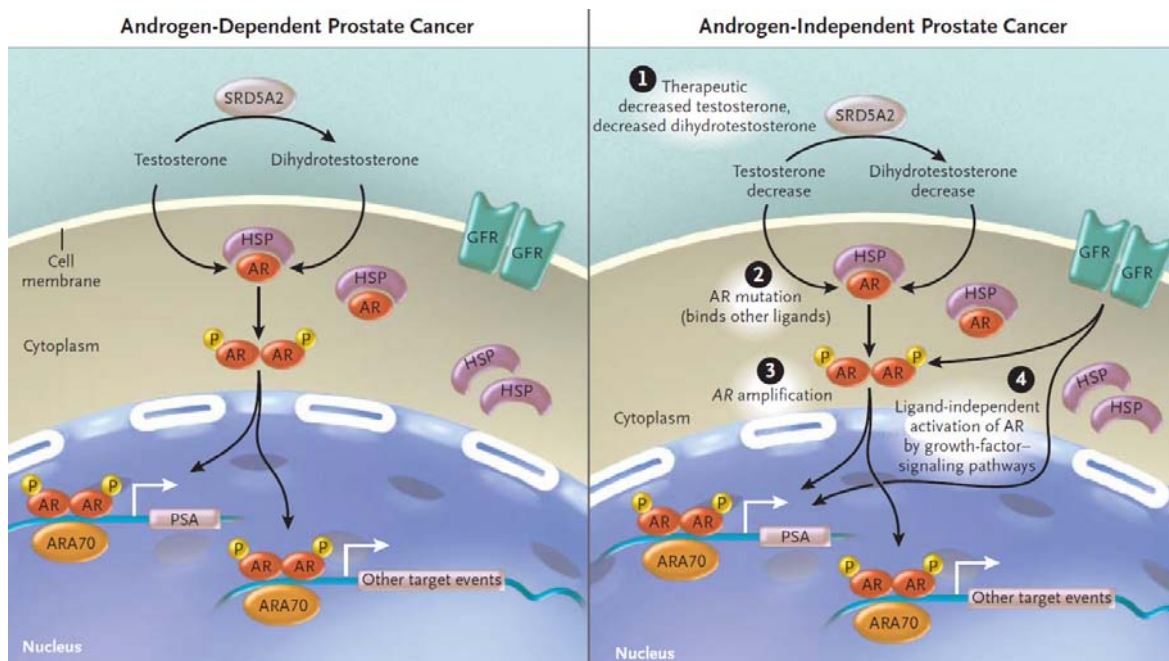


Figura 5.- Diferencias entre células cancerígenas dependientes de andrógeno vs independientes de andrógeno en el cáncer de próstata. Cuando hay una reducción terapéutica de los niveles de testosterona y dihidrotestosterona (1), empieza una emergencia de células independientes de andrógeno la cual ha sido ligada a las mutaciones que ocurren en el receptor de andrógeno que permite la activación de dicho receptor por otros ligandos (2), consecuentemente hay un incremento en la expresión del receptor de andrógenos, acompañado de una amplificación de AR (3), y una activación del receptor de andrógenos independiente del ligando (4) Tomada de: Nelson, De Marzo, & Isaacs, 2003.

Ningún oncogen ha sido ligado exclusivamente con el inicio o progreso temprano del cáncer de próstata (Karavi and Markham, 2004).

El gene para el homólogo de fosfatasa y tensina, un gene supresor de tumor que codifica para una fosfatasa de sustratos proteicos y lipídicos, es un blanco común para alteración somáticas durante el progreso del cáncer de próstata. Además se han encontrado comúnmente niveles reducidos de p27 (un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina, codificada por el gene CKN1B) en cáncer de próstata. El gene KAI-1 ha sido sugerido como un gene supresor de metástasis. En células provenientes de tumores metastásicos este gene deja de ser regulado comparado con células provenientes de una próstata normal (Karavi and Markham, 2004; Nelson et al., 2003).

4.3.- Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El cáncer de pulmón es una de las causas líderes de muertes relacionadas con cáncer en los Estados Unidos. Un estimado de 219,440 casos nuevos fueron diagnosticados en 2009 y 159,390 muertes ocurrieron ese año por dicha enfermedad. Sólo el 15% de todos los pacientes con cáncer de pulmón se mantienen vivos por 5 años o más después del diagnóstico (Ettinger et al., 2010).

Cerca del 85-95% de cánceres de pulmón son cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés). Existen tres subtipos principales del NSCLC. Las células en estos subtipos difieren en tamaño y forma, cuando son observadas bajo un microscopio. Pero éstas están agrupadas en una clasificación, debido a que el enfoque que se da en el tratamiento y pronóstico es muy similar (American Cancer Society, 2015).

Los tres subtipos del NSCLC son los siguientes:

1. Carcinoma de células escamosas (epidermoide): Son cerca del 25-30% de todos los cánceres de pulmón (American Cancer Society, 2015).
- 2.- Adenocarcinoma: Son cerca del 40% de los cánceres de pulmón. Este tipo de cáncer inicia en versiones tempranas de células que normalmente secretan sustancias como moco (American Cancer Society, 2015).
- 3.- Carcinoma de células largas (indiferenciado): Este tipo de cáncer ocurre en cerca del 10-15% de los cánceres de pulmón, puede aparecer en cualquier parte del pulmón, tiende a crecer y propagarse rápidamente, por tanto puede ser difícil de tratar (American Cancer Society, 2015).

Los asbestos, son un compuesto mineral que entra dentro de los pulmones como pequeños fragmentos, el cual es un conocido carcinógeno que incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón, así como el cigarro (Ettinger et al., 2010).

Para distinguir un adenocarcinoma de un carcinoma de células basales se usa la inmunohistoquímica. El único agente que contribuye significativamente en la supervivencia del paciente es el inhibidor de la angiogénesis conocido como bevacizumab el cual es un anticuerpo monoclonal cuyo blanco es VEGF (Goldstraw et al., 2011).

En general para pacientes con estadio I o II de la enfermedad, la cirugía provee la mejor oportunidad para la cura. Pueden ser usados también otros tratamientos como radioterapia, quimioterapia o una combinación de cirugía y quimioterapia (Ettinger et al., 2010).

KRAS es una proteína de unión a GTP que está involucrada en la señalización del receptor acoplado a proteína G. En su forma mutada, este está constitutivamente activo, y es capaz de transformar células inmortalizadas, promover su proliferación y supervivencia. Los datos para el 2010 sugieren que aproximadamente el 25% de los adenocarcinomas en la población norteamericana tienen mutaciones en KRAS.

4.4.- Cáncer de pulmón de células pequeñas

Dentro de los pacientes con cánceres de pulmón, la proporción de aquellos con cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) ha disminuido recientemente. El diagnóstico es realizado típicamente por medio de un análisis histológico de una muestra de biopsia. Los métodos para conocer el estadio en SCLC incluyen Tomografías computarizadas del abdomen, el hueso y el cerebro (Simon and Wagner, 2003; Jackman and Johnson, 2005).

El carcinoma de células pequeñas de pulmón es una forma agresiva del cáncer de pulmón, está asociado con fumar cigarrillos y una tendencia a diseminarse tempranamente. El cáncer de pulmón de células pequeñas se distingue de otro tipo de cánceres de pulmón como una distinta entidad clínica e histológica (Jackman and Johnson, 2005).

De los pacientes con un estadio limitado de la enfermedad que son tratados 20% alcanzan la cura. La media de supervivencia para estos pacientes es de cerca de 23 meses y la proporción de sobrevivientes en 5 años dentro de estos es del 12-17%. En el caso de los pacientes con un estadio extensivo de la enfermedad que son tratados

con quimioterapia 60-70% de éstos responden al tratamiento, pero tienen una media de supervivencia de 7-12 meses. La metástasis hacia el cerebro es común en SCLC (Simon and Wagner, 2003; Lin and Roth, 2008).

La definición de estadio limitado varía pero es generalmente designada a "pacientes cuya enfermedad está limitada a un hemitórax con hiliares y ganglios mediastínicos que pueden ser comprendidos dentro de un portal tolerable de la radioterapia". Un estadio extensivo se refiere a una enfermedad que ha pasado dichos límites (Lin and Roth, 2008).

Existe evidencia que implica bucles autocrinos de crecimiento, proto-oncogenes y genes supresores de tumor en su desarrollo. Las líneas celulares de este tipo de cáncer producen un péptido de liberación de gastrina y neuromedina B. También expresan receptores para estos dos péptidos así como un subtipo del receptor de bombesina. La secreción de estos péptidos y su subsecuente unión a sus receptores activan a estos últimos generando un bucle de crecimiento estimulado autocrino en las células tumorales (Jackman and Johnson, 2005).

La sobreexpresión de MYC ocurre en el 16-32% de cánceres SCLC como resultado de una amplificación del gene. Esto conlleva a una proliferación más rápida y una pérdida de su diferenciación terminal (Jackman and Johnson, 2005).

La pérdida de los alelos del brazo corto en el cromosoma 3 es una delección frecuente en tumores de SCLC (aproximadamente en más del 90% de los tumores). También se han encontrado delecciones en: 4p, 5q, 16q, 13q y 17p (Jackman and Johnson, 2005).

Existen cuatro genes de particular interés, los cuales se plantean como supresores de tumor en el SCLC: El primero es el FHIT, el cual se piensa que tiene un rol indirecto en la proapoptosis. El segundo es RASSF1 el cual interactúa con los microtúbulos causando estabilización e induciendo el arresto de G1, G2/M. El tercero es el receptor β del ácido retinoico, a través del cual los retinoides ejercen la actividad hacia la proteína 1 e induciendo la apoptosis. La cuarta es FUS1, la cual se piensa que induce la apoptosis. Son de interés debido a que estas cuatro se encuentran comúnmente eliminadas o inactivadas en las líneas celulares de SCLC (Jackman and Johnson, 2005; Lin and Roth, 2008).

Otra inactivación frecuente en la SCLC es la del gene RB1 (cuya proteína ayuda a regular el progreso del ciclo celular) (Jackman and Johnson, 2005).

4.5.- Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es la malignidad endócrina más común en Estados Unidos (U.S.) con un estimado de 44,670 casos nuevos diagnosticados en 2010. Su prevalencia parece incrementar; en 2008 llegó a ser el sexto tipo de cáncer más diagnosticado en mujeres. Por razones poco claras, el cáncer de tiroides es cerca de 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres. El pico de incidencia en el cáncer de tiroides (TC) en el diagnóstico es de 45 a 49 años en mujeres y de 65 a 69 años en hombres, pero puede afectar a personas jóvenes. El TC es aproximadamente el 10% de las malignidades diagnosticadas a personas de 15 a 29 años de edad. De la cantidad aproximada de 1690 muertes anuales por cáncer de tiroides en E.U.A., cerca del 70% tienen el diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado (DTC) (Brown, de Souza and Cohen, 2011).

El carcinoma de tiroides puede provenir de células tiroideas foliculares o no foliculares. Los cánceres foliculares incluyen el cáncer papilar de tiroides (PTC, 80%), cáncer folicular de tiroides (FTC, poco más del 11%), el cáncer de células de Hurthle (HCC, 3%), y el cáncer anaplásico de tiroides (ATC, 2%); al PTC y FTC generalmente se les conoce como cáncer de tiroides diferenciado (DTC). El ATC representa un cáncer de tiroides no diferenciado. El cáncer medular de tiroides (MTC) proviene de células no foliculares y representa el 4% de los cánceres de tiroides (Brown, de Souza and Cohen, 2011).

Los pacientes con una enfermedad distante tienen una supervivencia menor (56%) de llegar a los 5 años, comparado con el 99.7% para la enfermedad local o 96.9% para la regional. El tratamiento para DTC incluye cirugía, tratamiento con iodo radiactivo y una terapia de supresión de hormonas tiroideas (Brown, de Souza and Cohen, 2011).

Se han reportado comúnmente mutaciones que activan BRAF, también una activación constitutiva del receptor RET en PTCs, mientras que las mutaciones en RAS son comunes en el FTC. Los tumores que tienen mutaciones de BRAF han sido asociados con un riesgo de recurrencia alto (Brown, de Souza and Cohen, 2011).

El inicio y progreso del cáncer de tiroides involucra múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales llevan a la activación de las vías de señalización de MAPK y PI3K-AKT (Nikiforov and Nikiforova, 2011).

El TC representa un tipo de neoplasia en la cual genes críticos se encuentran mutados vía dos mecanismos moleculares: mutaciones puntuales o rearrreglos

cromosómicos. Las mutaciones de RAS pueden predisponer cánceres DTC a la desdiferenciación y a la transformación anaplásica (Nikiforov and Nikiforova, 2011).

En el carcinoma anaplásico es frecuente encontrar el gene CTNNB1 mutado. En el caso de los tumores oncíticos han sido identificadas mutaciones en el gene NDUFA13, el cual regula la muerte celular y promueve la apoptosis (Nikiforov and Nikiforova, 2011).

4.6.- Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga se mantiene como uno de los principales problemas de salud cuya incidencia continúa en aumento cada año. Es el tipo de cáncer más común en el tracto urinario con aproximadamente 380, 000 nuevos casos y aproximadamente 150,000 muertes por la enfermedad anualmente en todo el mundo. Los cánceres en la vejiga urinaria se presentan como: carcinoma urotelial (UC), carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma. Adicionalmente existen otros subtipos pero son raros. La incidencia del UC es de tres a cuatro veces mayor en hombres que en mujeres. El incremento en la incidencia en hombres ha sido atribuido a factores ambientales, hábitos urinarios, factores hormonales, características sexuales innatas y de la dieta (Mitra and Cote, 2009; Knowles and Hurst, 2015).

La enfermedad es más común en caucásicos que en afroamericanos, hispanos y asiáticos. El riesgo de padecer esta enfermedad incrementa con la edad y la mayoría de los casos son diagnosticados entre las edades de 65 a 84 años. Los fumadores tienen un riesgo más alto de desarrollar tumores invasivos que no invasivos (Mitra and Cote, 2009).

Cerca del 80% de los tumores están confinados a la mucosa de la vejiga, por tanto son llamados tumores superficiales, y el 20% restante son del tipo que invaden la capa muscular. El manejo y pronóstico de estos tipos de tumor son completamente diferentes. El diagnóstico del UC se realiza preferiblemente usando procedimientos no invasivos, como la obtención de orina; la hematuria es un síntoma clave tanto para cánceres superficiales como invasivos. Los pacientes son monitoreados por cistoscopia y pueden tener múltiples resecciones (intervenciones quirúrgicas para quitar el tejido enfermo). Hasta el momento no hay biomarcadores que puedan predecir exactamente el progreso de la enfermedad (Mitra and Cote, 2009; Van der Meijden, 1998).

El proceso de transformación maligno del urotelio es debido a alteraciones en vías moleculares. Los tumores más prevalentes, menos agresivos y más recurrentes son

los tumores no invasivos que están caracterizados por la activación de la vía RAS-MAPK. El tumor menos común pero más agresivo es el invasivo, el cual tiene una alta tasa de mortalidad y está caracterizado por alteraciones en las vías de p53 y el retinoblastoma (Mitra and Cote, 2009).

Existen dos formas de cáncer de vejiga no invasivo; el carcinoma papilar (Ta), el cual raramente llega a invadir la base de la membrana o a hacer metástasis, y el segundo es el carcinoma in situ (CIS), el cual es una lesión peligrosa con una alta tendencia para la invasión y metástasis. En la figura 6 se muestra la evolución de las lesiones en el cáncer de vejiga (Mitra and Cote, 2009).

Las alteraciones en las caderinas: metaloproteinasas de matriz, VEGF, y trombospondina 1 (TSP-1) (las cuales pueden remodelar la Matriz extracelular y promover la angiogénesis del tumor) son observadas comúnmente en tumores musculo-invasores (T2-T4) (Mitra and Cote, 2009).

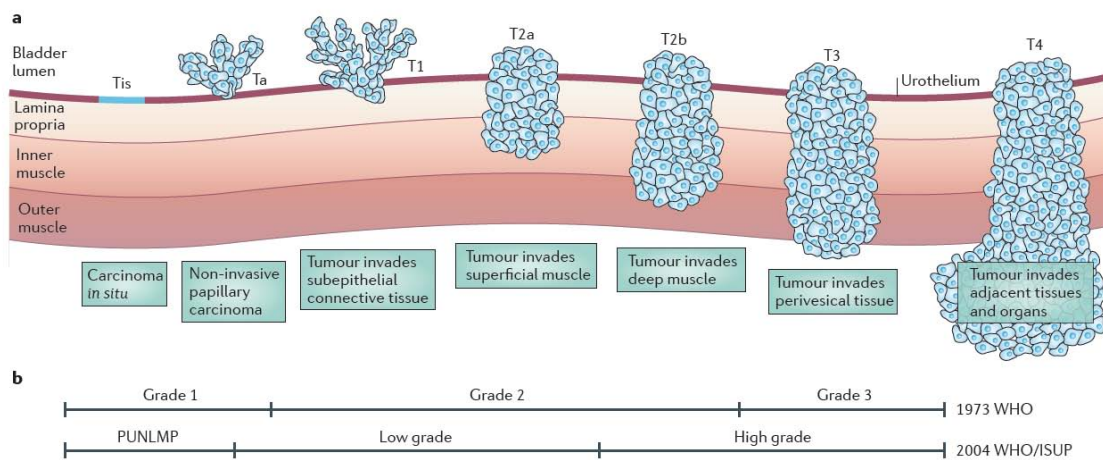


Figura 6.- Estadios y gravedad del cáncer de vejiga. a) Se muestran la clasificación de los estadios de acuerdo al sistema Tumor-nodo-metástasis (TNM) b) se muestra la clasificación de grados de acuerdo a la Organización mundial de la salud (WHO, por siglas en inglés) de 1973 y a la de la WHO/ Sociedad Internacional de patología urológica (ISUP, por siglas en inglés). Tomada de: Knowles & Hurst, 2015.

4.7.- Cáncer endometrial

En el año 2011 la agencia Internacional para la investigación en cáncer estimó que el carcinoma endometrial es el cáncer ginecológico más común en el mundo desarrollado, con un incremento en la incidencia en mujeres postmenopáusicas (Saso et al., 2011).

La cura de este tipo de cáncer es posible en etapas tempranas. El porcentaje de supervivencia para los primeros cinco años en todos los estadios de la enfermedad es cerca del 80%. Los tumores de tipo 1 son el 80-90%, los cuales son usualmente adenocarcinomas endometrioides dependientes de estrógeno, los cuales generalmente tienen un buen pronóstico. Mientras que los tumores de tipo 2 los cuales se presentan más tardíamente, se comportan más agresivamente y generalmente tienen un pronóstico poco favorable, estos no son estrógenos dependientes y el riesgo de recaída y metástasis es alto, generalmente son no endometrioides (Saso et al., 2011; Bansal, Yendluri and Wenham, 2009).

El modo de detección es un escaneo de ultrasonido transvaginal y una biopsia endometrial. El diagnóstico definitivo es histológico (Saso et al., 2011).

Los carcinomas endometriales endometrioides contienen mutaciones en PTEN, KRAS, y la β -catenina así como defectos en la reparación de desajuste del ADN. Los canceres endometriales no endometrioides frecuentemente muestran aneuploidía y mutaciones de p53 (Bansal, Yendluri and Wenham, 2009).

La inactivación de p16 fue encontrada en 45% de los carcinomas serosos, dicha inactivación lleva a un crecimiento incontrolado de las células (Bansal, Yendluri and Wenham, 2009).

4.8.- Cáncer pancreático

Las muertes por cáncer de páncreas fueron la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos en 2010. Es una de las malignidades sólidas más letales, con una tasa de supervivencia para los primeros cinco años del 4%. Es raro desarrollar esta enfermedad antes de los 40 y la media en el diagnóstico es de 73 años. Se ha dicho que el fumar aumenta el riesgo de padecer la enfermedad al doble (Hidalgo, 2010; Maitra and Hruban, 2008).

En las últimas dos décadas ha habido una explosión en el entendimiento del cáncer pancreático. Ahora se dice que el cáncer pancreático es una enfermedad de mutaciones heredadas (línea germinal) y somáticas (Maitra and Hruban, 2008).

La evaluación inicial es por medio de Tomografía computarizada con una administración de material de contraste por vía intravenosa. Existen diversos "potenciales" biomarcadores de suero para el diagnóstico y estratificación de un pronóstico, monitoreo y terapia. CA 19-9 es el único biomarcador que ha demostrado

utilidad clínica para monitoreo terapéutico y detección temprana de recurrencias. Aunque no es un biomarcador específico de cáncer (Hidalgo, 2010).

La mayoría de los cánceres de páncreas son adenocarcinomas ductales, además, son neoplasias extremadamente filtrantes. La invasión vascular y perineural está presente en la mayoría de los cánceres resecados quirúrgicamente, y la metástasis hacia los nodos linfáticos regionales, el hígado y sitios distantes también son comunes. Los genes mutados en el cáncer de páncreas incluyen KRAS2, p16/CDKN2A, TP53 y SMAD4/DPC4, y éstos están acompañados por un compendio substancial de alteraciones genómicas y transcriptómicas que facilitan la desregulación del ciclo celular, supervivencia de la célula, invasión y metástasis. Las activaciones del oncogene KRAS2 son posiblemente la única anomalía genética que es muy común en el cáncer de páncreas, presente en 90-95% de los casos. El gene p16 es el gene supresor de tumores más común en el cáncer de pancreas. La inactivación del gene TP53 esta presente en aproximadamente 50-75% de los cánceres pancreáticos. En la Figura 7 se puede observar que la aparición de estas mutaciones en la mayoría de los casos va a depender del estadio de la enfermedad (Maitra and Hruban, 2008).

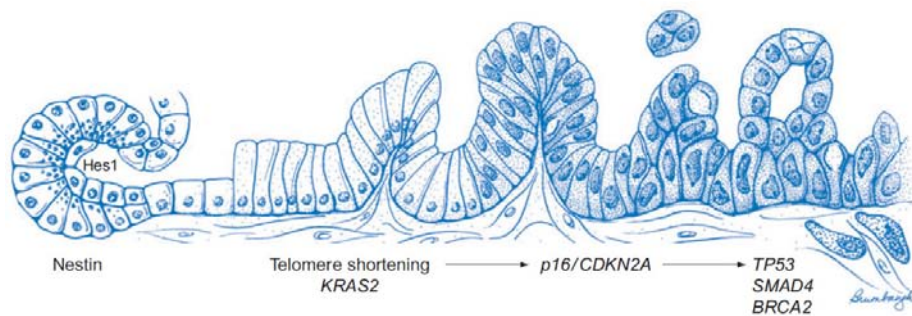


Figura 7.- Modelo de progresión genética en el adenocarcinoma. Se muestra como es el progreso histológico desde un epitelio normal hasta un carcinoma invasivo, así como las alteraciones genéticas que se van acumulando. Tomada de: Maitra & Hruban, 2008.

4.9.- Carcinoma de células basales

El carcinoma de células basales (BCC) es la malignidad más común en personas blancas, y es extremadamente raro en personas de piel oscura. Su incidencia incrementa mundialmente un 10% cada año. La incidencia absoluta es difícil de determinar ya que generalmente los cánceres de piel que no son melanoma se excluyen del registro de estadísticas del cáncer. Aunque su tasa de mortalidad es baja,

debido a que rara vez llega a generar metástasis, esta malignidad causa una considerable morbilidad. Además, las personas que tienen esta condición tienen un alto grado de riesgo de desarrollar más el carcinoma de células basales y otras malignidades (Wong, Strange and Lear, 2009; Rubin, Chen and Ratner, 2005).

El BCC es el tumor humano más común y visible de todos. Existe un síndrome conocido como de Gorlin el cual es de origen autosómico dominante y que incrementa la predisposición de desarrollar BCC. Este síndrome, descrito en 1960 por Gorlin y Goltz, las personas con este síndrome que ocurre en diferentes zonas del cuerpo desarrollan múltiples BCCs (Wong and Dlugosz, 2014; Wong et al., 2009).

El BCC puede ser clasificado en diversos subtipos basados en la morfología y diferenciación. Los subtipos nodulares y superficiales de BCC son indolentes (Rubin et al., 2005).

El BCC cutáneo debe ser diferenciado del BCC basaloide el cual está en sitios como la próstata, páncreas, pulmón, cérvix, las glándulas salivales, el timo y el canal anal (Rubin et al., 2005).

La exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor causal en la patogénesis del carcinoma de células basales. Aunque la relación precisa entre el riesgo de desarrollar la enfermedad con la cantidad, el tiempo y el patrón de exposición aún no está claro. El desarrollo de esta enfermedad según lo reportado, es más frecuente en personas con pecas en la niñez o con quemaduras frecuentes o severas causadas por el sol (Wong et al., 2009).

También se han asociado la radiación ionizante, una dieta alta en calorías, baja ingesta de vitaminas, varios químicos, además el polvo, con un incremento en el riesgo de padecer el carcinoma de células basales (Wong et al., 2009).

Los típicos carcinomas de células basales son indolentes con una baja tasa de progreso. Sin embargo estos pueden ser extensamente destructivos a nivel local, si estos no son tratados. Algunos de las opciones para su tratamientos son: quirúrgicos, radioterapia, crioterapia, terapia fotodinámica, fluorouracil tópico, imiquimod tópico (Wong and Dlugosz, 2014; Wong et al., 2009).

Se ha encontrado una inapropiada activación de la vía de señalización "hedgehog" (HH) en el BCC esporádico. Esta vía juega un rol crítico en el desarrollo de vertebrados. La proteína secretada "Sonic HH" (SHH) se une a PTCH1 lo que deroga la función supresora mediada por PTCH1 de una señalización intracelular sobre otra proteína transmembranal conocida como SMO. Dentro de los blancos de SMO se

incluyen algunos factores de transcripción de la familia GLI. En la ausencia de PTCH1, SMO está constitutivamente activa lo que resulta en una activación continua de los genes blancos (Figura 8). (Rubin et al., 2005).

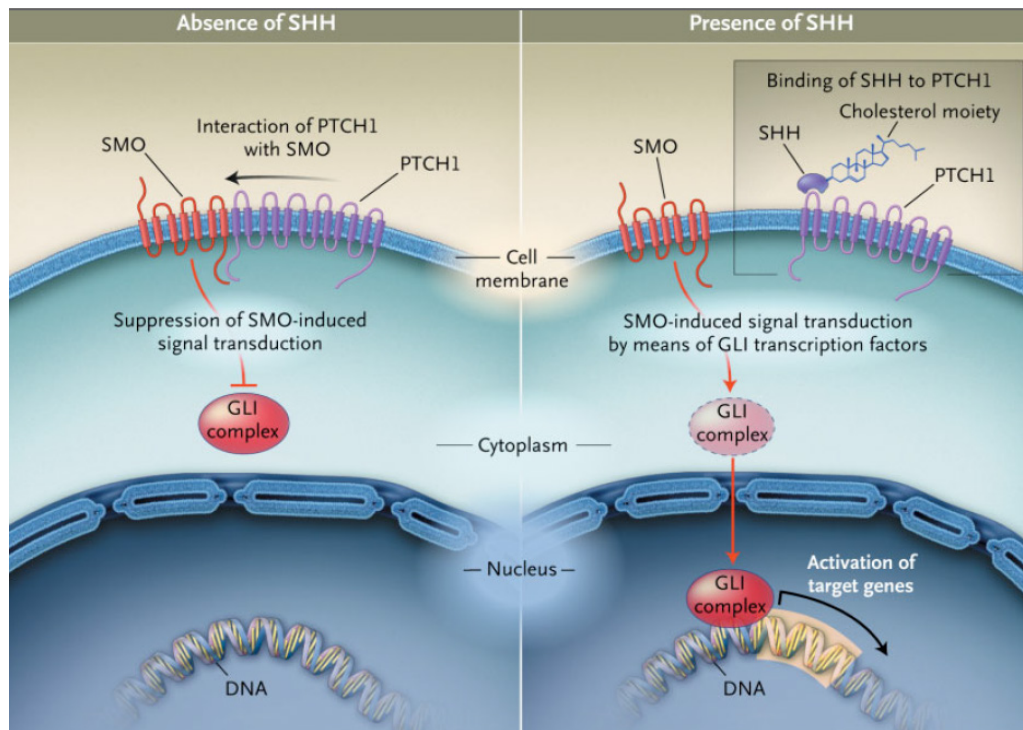


Figura 8.- Patogénesis molecular del BCC. Se puede observar cómo se comporta la vía de señalización en la ausencia de SHH (izquierda) así como cuando está presente SHH (derecha) y como hay una activación de algunos genes que son blanco para el complejo GLI. Tomada de: Rubin, Chen, & Ratner, 2005.

4.10.- Carcinoma de células renales

El carcinoma de células renales (CCR) es cerca del 2 al 3% de todas las enfermedades malignas en adultos. Es el séptimo cáncer en hombres y el noveno en mujeres. La incidencia mundial es de 209,000 nuevos casos por año y de 102,000 muertes por año (Rini et al., 2009).

Tanto el ser un fumador activo como pasivo es un riesgo establecido para el CCR con un riesgo relativo de 2 a 3. La obesidad también es un factor de riesgo conocido. El consumo de frutas y vegetales ha mostrado un efecto protector en algunos estudios, sin embargo otro tipo de dietas no tiene asociaciones bien definidas (Rini et al., 2009).

El carcinoma de células renales es una enfermedad predominante en hombres con una presentación típica entre la sexta y séptima década de la vida (en promedio a los 60 años). Esta enfermedad no es una sola entidad sino una colección de diferentes tipos de tumores, cada uno derivado de diferentes partes de la nefrona y que poseen distintas características genéticas e histológicas (véase figura 9) (Rini et al., 2009).

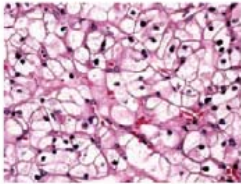
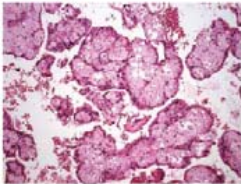
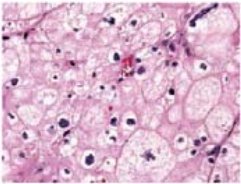
	Clear cell	Papillary	Chromophobe
Histology			
Frequency	70-80%	10-15%	3-5%
Genetic abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> • Deletions of chromosome 3p segments • Inactivation of VHL gene by mutation and promoter hypermethylation • Gain of chromosome 5q • Loss of chromosomes 8p, 9p, and 14q 	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomy of chromosomes 7 and 17 • Loss of chromosome Y in men • Gain of chromosomes 12, 16, and 20 • Rare mutations of Met proto-oncogene 	<ul style="list-style-type: none"> • Loss of chromosomes Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21
Characteristics	<ul style="list-style-type: none"> • Compact nests of tumour cells with clear cytoplasm separated by delicate vasculature • Several architectural patterns, including solid, alveolar, and acinar 	<ul style="list-style-type: none"> • Microscopically variable proportions of papillae, tubulopapillae, and tubules • Type I: papillae lined with one layer of tumour cells with scant pale cytoplasm and low-grade nuclei • Type II: abundant eosinophilic cytoplasm and large pseudostratified nuclei with prominent nucleoli 	<ul style="list-style-type: none"> • Cells are large, polygonal with finely reticulated cytoplasm, distinct cell borders, and atypical nuclei with perinuclear halo • Cells can have intensely eosinophilic cytoplasm

Figura 9.- Subtipos comunes de CCR. Debajo de cada cuadro histológico se presenta la frecuencia en la que aparece cada uno de los subtipos en los casos diagnosticados con CCR así como algunas características histológicas y anomalías genéticas que se han encontrado. Tomada de: Rini, Campbell, & Escudier, 2009.

Se ha encontrado una inactivación de la proteína VHL, que funciona como un supresor de tumor, y se ha visto que inhibe el crecimiento de los cultivos de CCR cuando esta proteína se reintroduce al ambiente de estas. Un resultado de la inactivación de la VHL es que se pierde la regulación de esta frente a otras proteínas como HIF, VEGF y por tanto puede estar permitiendo la angiogénesis (Cohen and McGovern, 2005; Rini et al., 2009).

4.11.- Glioma

Los gliomas son los tumores malignos intracraneales más comunes en humanos. Los gliomas de alto grado son propensos a proliferar e invadir los tejidos. Constituyen el 70% de los 22,500 nuevos casos de tumores malignos primarios en el cerebro que son diagnosticados en los Estados Unidos. Aún con un óptimo tratamiento la media de supervivencia es de sólo 12 a 15 meses para pacientes con glioblastomas y de 2 a 5 años para pacientes con gliomas anaplásicos. La incidencia anual de gliomas malignos es aproximadamente de 5 casos por cada 100,000 habitantes. Los gliomas malignos son 40% más comunes en hombres que en mujeres. La media del diagnóstico son los 64 años en el caso de los glioblastomas y de 45 años en el caso de gliomas anaplásicos. El diagnóstico es usualmente realizado por una tomografía computarizada o una imagen de resonancia magnética (Wen and Kesari, 2008; Ware and Berger, 2003).

Los tumores del sistema nervioso central (CNS, por siglas en inglés) pueden ser devastadores debido a que son difíciles de tratar y pueden causar una grave desestabilización o la muerte (Ware and Berger, 2003).

La transformación maligna de los gliomas resulta de una acumulación secuencial de aberraciones genéticas y de desregulación de vías de señalización del factor de crecimiento. Los glioblastomas pueden ser separados en dos subtipos en base a sus diferencias biológicas y genéticas. Los gliomas primarios ocurren en pacientes mayores a 50 años y están caracterizados por una amplificación y mutaciones en EFGR, la pérdida de la heterocigosidad del brazo largo del cromosoma 10, también de la delección de PTEN y de p16. Los defectos en EFGR y PDGFR, estimulan la proliferación del tumor por un bucle autocrino que se genera por ambos ligandos y sus receptores. Recientes estudios muestran que las células "stem" del glioma producen VEGF lo que promueve la angiogénesis en el microambiente del tumor (Wen and Kesari, 2008).

El tejido del CNS contiene los tres principales grupos de proteasas y sus inhibidores: metaloproteasas de matriz (MMPs), inhibidores de metaloproteasas de matriz (TIMPs), serina-proteasas, y cisteína-proteasas. MT1-MMP es sobre-regulado en gliomas humanos y sirve para concentrar la activación de la actividad de MMP-2 en la superficie celular, lo que podría facilitar la digestión e invasión local del margen del tumor (Ware and Berger, 2003).

4.12.- Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda (AML, por siglas en inglés) es el tipo de leucemia mieloide más común con una prevalencia de 3.8 casos por cada 100,000 habitantes que se incrementa a 17.9 casos por cada 100,000 habitantes de 65 años en adelante. La media de la presentación es cerca de 70 años, y de cada tres hombres afectados por esta enfermedad, existen dos mujeres. La AML está caracterizada por un incremento en las células mieloides en la médula ósea así como con un detenimiento en su maduración. El diagnóstico se basa primariamente en la identificación de los mieloblastos en preparaciones de sangre periférica y de médula ósea teñidas con Wrigth-Giemsa (Estey and Döhner, 2006; Öwenberg, Dowining and Burnett, 1999).

Los factores de riesgo para adquirir la AML incluyen la exposición a la radiación ionizante, benceno y quimioterapia citotóxica. El fumar cigarros es la fuente más común de exposición a benceno. También es común en trabajadores de la industria nuclear pero no en personas que viven cerca de plantas de energía nuclear (Estey and Döhner, 2006).

Cerca del 10-15% de los pacientes con AML desarrollaron esta enfermedad después de haber recibido un tratamiento con quimioterapia citotóxica (usualmente para cánceres sólidos). Existen dos tipos de terapias asociadas con AML, la primera y más común es la de agentes alquilantes que se caracterizan por producir monosomías o deleciones de los brazos largos de los cromosomas 5 o 7, en la cual el paciente desarrolla AML después de 5-10 años de haber sido expuesto. El segundo tipo es por tratamientos con fármacos como doxorubicina y etoposide, los cuales interactúan con la DNA topoisomerasa II, en la cual se desarrolla la AML en un periodo de 1 a 5 años después de haber recibido el tratamiento (Estey and Döhner, 2006).

Las translocaciones entre los cromosomas 15 y 17 t (15; 17) son características de la AML (Estey and Döhner, 2006).

Se ha sugerido que los blastos de la AML se desarrollan de blastos normales afectados por dos tipos de daño genético. El primero resulta de una activación constitutiva de receptores de superficie celular, tales como RAS, o receptores tirosina quinasa como FLT3 y C-KIT. A través de vías río abajo, dicha activación provee de una ventaja proliferativa a las células llevando a una expansión clonal de los progenitores hematopoyéticos afectados. El segundo tipo de lesión es por la sobreexpresión de genes o la formación de genes fusionados, los cuales resultan de la translocación 8 y 21 t(8; 21) o de la inversión del cromosoma 16 inv(16), lo cual bloquea la diferenciación mieloide (Estey and Döhner, 2006).

La causa más común de muerte en la AML es una falla en la médula ósea. La reprogramación genética de los blastos en AML los vuelve ineficientes en la generación de células rojas maduras, neutrófilos, monocitos y plaquetas (Estey and Döhner, 2006).

Se han observado mutaciones en NRAS y KRAS las cuales ocurren en cerca del 18% de los pacientes. Adicionalmente se han encontrado mutaciones en CEBPA las cuales han sido asociadas con un mayor tiempo libre de la enfermedad antes de volver a recaer y mejor supervivencia, en cambio las mutaciones en MLL1 son asociadas con un tiempo de recaída más rápido (Estey and Döhner, 2006).

4.13.- Leucemia Mieloide Crónica

La Leucemia Mieloide Crónica (CML, por siglas en inglés) fue el primer desorden neoplásico en el cual el conocimiento de su genotipo llevó a una terapia diseñada racionalmente. Además fue la primera neoplasia asociada con una aberración cromosómica conocida como el cromosoma filadelfia. CML es una rara enfermedad con una incidencia de 1 o 2 casos por cada 100,000 habitantes cada año, y es más común en personas mayores con una media en la edad de diagnóstico de 65 años (Helmann et al., 2007).

Los hombres son afectados más frecuentemente que las mujeres, pero las mujeres tienen una mejor supervivencia que los hombres. No hay diferencias étnicas o geográficas para la predisposición de esta enfermedad (Helmann et al., 2007).

La CML es una enfermedad de las células madre hematopoyéticas, que resulta en un incremento no sólo de las células mieloides sino también de las eritroides y las plaquetas en sangre periférica. Se ha asociado a que su origen proviene de una translocación conocida entre el cromosoma 9 y 22 conocida como cromosoma filadelfia. Esto genera la fusión de dos genes el ABL del cromosoma 9 y el BCR del cromosoma 22, resultando en un gene fusionado el BCR-ABL el cual codifica para una proteína de fusión con una actividad inusual de tirosina-kinasa. El diagnóstico se basa en conteos sanguíneos y conteos diferenciales, y el diagnóstico confirmatorio es la identificación del cromosoma filadelfia. También se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Helmann et al., 2007; Lazelle, 1999).

Existen algunos casos en donde no puede detectarse el cromosoma filadelfia o el gene BCR-ABL, para lo cual a estos pacientes se les clasifica como filadelfia-negativos o BCR-ABL-negativos o CML atípica, y podrían representar una entidad separada de la enfermedad (Helmann et al., 2007).

4.14.- Melanoma

El melanoma es una malignidad de los melanocitos. El melanoma es sólo el 4 % de todos los cánceres dermatológicos, pero es responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel, ya que sólo el 14% de los pacientes con melanoma metastásico sobrevive por cinco años. Su incidencia en el occidente va en aumento. La incidencia global es de 15 a 25 casos por cada 100,000 habitantes. La media de sobrevivencia en los melanomas de estadio IV es de 6 a 12 meses (Miller and Jr. Mihm, 2006; Schadendorf et al., 2015).

Los principales factores de riesgo para el melanoma son una historia familiar de casos de melanoma, así como la exposición al sol, adicionalmente existen otros factores como: la inmunosupresión y la sensibilidad al sol (Miller and Jr. Mihm, 2006; Schadendorf et al., 2015).

Un típico daño producido por radiación UV es la transición de C a T, lo cual conduce frecuentemente en tumores de melanoma, lo que conlleva a una tasa extremadamente alta de mutación (Schadendorf et al., 2015).

El melanoma es único entre diversos cánceres, ya que este puede ser detectado fácilmente debido que la mayoría de los melanomas están pigmentados y ocurren en la superficie de la piel, la mayoría de los melanomas son detectados por el mismo paciente. El estándar de oro para el diagnóstico de melanoma se mantiene en una tinción histopatológica con hematoxilina-eosina, aunque existen nuevas técnicas como la microscopia laser confocal, la cual permite la visualización de la epidermis y la dermis superficial con una resolución que se aproxima al detalle histológico (Schadendorf et al., 2015).

Las mutaciones de BRAF y N-RAS son típicas en melanomas cutáneos, mientras que las mutaciones en KIT son predominantemente observadas en melanomas del tipo mucosal y acral (Schadendorf et al., 2015).

A nivel molecular una activación de la vía de señalización MAPK estimula el crecimiento de células de melanoma. La activación de esta vía es el resultado de mutaciones somáticas en N-RAS, el cual está asociado con el 15% de los melanomas, o de BRAF, el cual está asociado con el 50% de los melanomas (Miller and Jr. Mihm, 2006).

En algunos casos esporádicos o familiares de melanoma, el locus CDKN2A es perdido por una delección homocigota de la porción del cromosoma 9. Otra región

afectada por una deleción homocigota es la porción del locus PTEN en el cromosoma 10. Adicionalmente la integrina $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ incrementa la expresión del gene pro-supervivencia BCL-2100 y estimula la motilidad de las células de melanoma a través de la reorganización del citoesqueleto de las células del melanoma. En la Figura 10 se muestra una comparación entre la vía de señalización en el melanoma y la sana (Miller and Jr. Mihm, 2006).

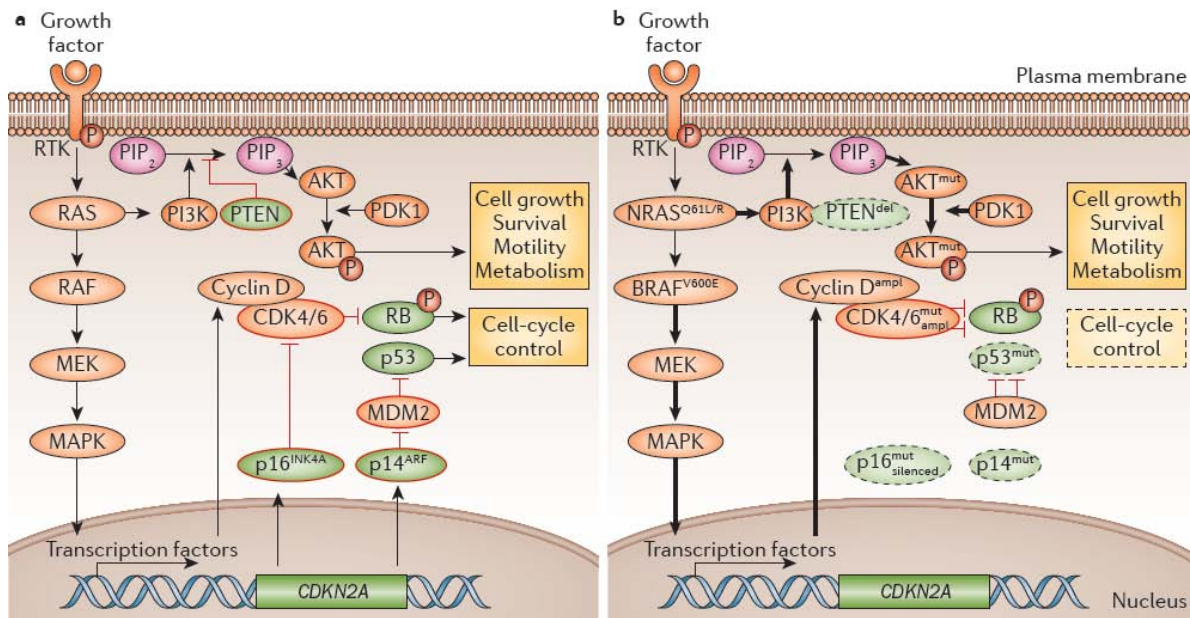


Figura 10.- Vías de señalización en el melanoma. La figura (a) muestra las vías de señalización normales, y en el caso de la figura (b) muestra las vías de señalización alteradas por las alteraciones genéticas causando la supervivencia de las células así como su crecimiento y motilidad. Tomada de: Schadendorf, et. al. 2015.

Para un desarrollo exitoso las células del melanoma modulan el medio ambiente del tejido y la respuesta inmune a través de numerosos mecanismos. El progreso del melanoma es típicamente representado como un proceso lineal en el cual el último evento que ocurre es la metástasis (Schadendorf et al., 2015).

5.- BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La biología de sistemas es una rama de la ciencia que integra técnicas de las matemáticas, física, química, ciencia de la computación, ingeniería y teoría de la información para modelar diversos fenómenos biológicos desde un punto de vista holístico (concepción basada en la integración total y global frente a un concepto o situación) (Singh and Dhar, 2015).

La biología de sistemas tiene como objetivo el entendimiento de un sistema biológico a través de modelos matemáticos y computacionales. Es un enfoque formal para entender el comportamiento global que resulta de un grupo de interacciones de los componentes que constituyen un sistema. El enfoque hacia un sistema es a menudo necesario para una mejor comprensión cualitativa y cuantitativa del funcionamiento de los sistemas biológicos en condiciones saludables y patológicas, especialmente cuando están involucradas múltiples vías dependientes del tiempo (Frederick, 2008; Singh and Dhar, 2015).

La biología de sistemas es una disciplina en la cual los teóricos y los experimentalistas colaboran muy cercanamente (Frederick, 2008).

El enfoque de sistemas involucra datos sistemáticos, por tanto no es posible estudiar un sistema biológico como un todo si no se tienen dichos datos. La posibilidad de realizar mediciones del genoma, transcriptoma o proteoma en un sistema es una de las fuerzas que impulsaron el auge de la biología de sistemas. La biología de sistemas no solo es acerca de mediciones a nivel genómico, es acerca de la filosofía y un enfoque dirigido por una hipótesis para el diseño y análisis experimental. El principal reto que se tiene en este campo es: no ver hacia atrás, sino hacia adelante para poder planear como interpretar la vasta cantidad de nuevos datos que han sido generados (Chuang et al., 2010).

Para el estudio de este sistema compuesto, es necesaria la identificación de las diversas interacciones entre los componentes del sistema. La teoría de redes la cual está basada en un enfoque bien establecido de teoría de grafos, nos permite realizar dicha consolidación de una manera eficiente. Un grafo puede ser considerado como un sistema de ecuaciones diferenciales en el cual un estímulo corresponde a una modificación de la periferia del nodo de la red. La biología de sistemas inicia con experimentos después pasa por una ruta computacional y termina en experimentos (Singh and Dhar, 2015).

Un modelo es una representación formal o abstracta de un sistema, usualmente en la forma de una serie de objetos y las relaciones entre estos. Este es el esqueleto del sistema real pero no es una réplica, está construido con componentes clave los cuales están basados en una combinación de asunciones y del conocimiento existente. El proceso para llegar al modelo es conocido como modelado el cual necesita ser construido a través de un proceso iterativo hasta un estado final y el cual es validado con experimentos. Llegar a este modelo es un proceso difícil ya que tiene que pasar a través de diversos retos como tener los datos biológicos adecuados y que estos sean precisos y de buena calidad (Singh and Dhar, 2015).

La biología de sistemas ofrece nuevas posibilidades para encontrar nuevos blancos terapéuticos basándose en modelos predictivos. Un sistema no es igual a la suma de sus componentes, por ejemplo en los sistemas biológicos que muestran robustez y propiedades emergentes, debido a la interacción dinámica y compleja entre dichos componentes dentro y entre niveles diferentes. Un principio emergente de la investigación en la biología de sistemas es que no es suficiente mapear los componentes físicos e interacciones de un sistema, también es necesario mapear como se propaga la información a través de este sistema en respuesta a perturbaciones. El enfoque de sistemas necesariamente necesita investigar tanto los aspectos físicos como los funcionales del sistema. Una primera área en la cual en enfoque de sistemas ha ido ganando tracción es el diagnóstico molecular, por ejemplo: para enfermedades complejas como el cáncer, el perfilamiento de expresión genético y proteico han empezado a ser los métodos de elección para identificar biomarcadores de diagnóstico que permitan diagnosticar la severidad de la enfermedad y poder dar una predicción de los resultados de la enfermedad (Singh and Dhar, 2015; Chuang et al., 2010).

6.- INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA

Las interacciones proteína-proteína (PPIs) son extremadamente importantes al orquestrar los eventos en una célula. Estos forman la base para la transducción de diversas vías de señalización en una célula así como también para varias redes de regulación transcripcional (Raman, 2010).

Las PPIs son entendidas como contactos físicos con acoplamiento molecular entre proteínas que ocurren en una célula o un organismo vivo "in vivo". Los contactos físicos que son considerados en las PPIs son específicos (no se consideran las proteínas que chocan unas con otras por casualidad), además también se excluyen a las interacciones que una proteína experimenta cuando es hecha, plegada, revisada (control de calidad de la célula) o degradada (De La Rivas and Celia, 2010).

La definición de PPI considera experimentalmente que:

- 1) La interfaz de interacción debe ser específica y no accidental.
- 2) La interfaz de interacción debe ser no genérica.

Las PPI implican un contacto físico pero esto no significa que dichos contactos son estáticos o permanentes (De La Rivas and Celia, 2010).

Los métodos experimentales que miden las interacciones físicas directas entre pares de proteínas son métodos binarios, mientras que las técnicas que miden interacciones entre grupos de proteínas son métodos “co-complejos”. Ejemplos:

- Binaria: “yeast-two-hybrid” o sistema de doble híbrido en levadura (este modelo produce el mínimo de falsos positivos).
- Co- complejo: Afinidad en tándem acoplada a espectrometría de masas, co-inmunoprecipitación (De La Rivas and Celia, 2010).

En la figura 11 se aprecian dos redes de interacción, determinadas a partir de los dos métodos mencionados previamente.

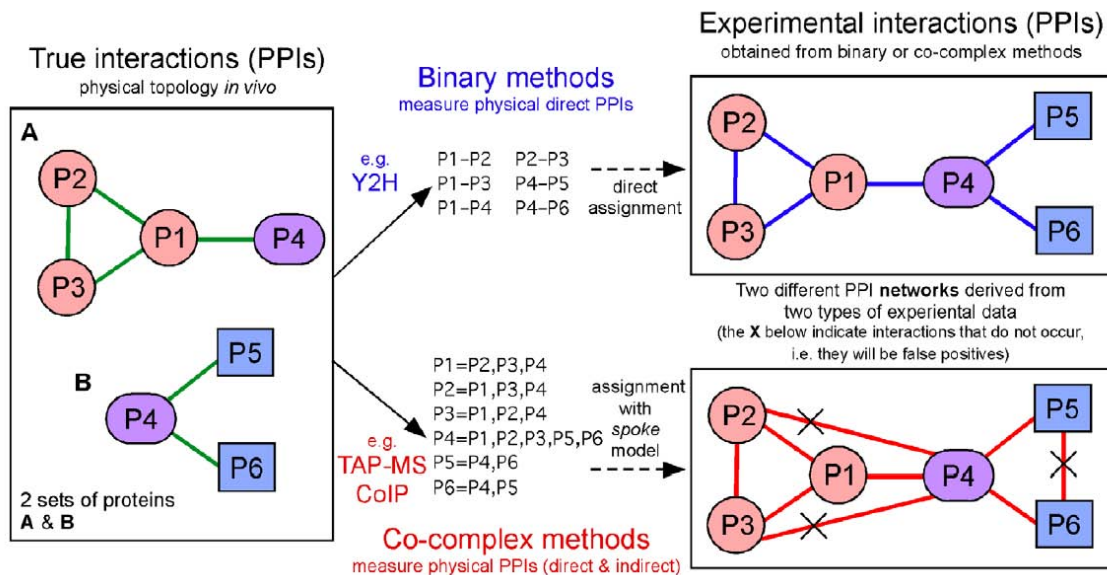


Figura 11.- Métodos binarios y “co-complejo” : dos enfoques para determinar PPIs. Los dos métodos experimentales más usados para determinar PPIs son el doble híbrido de levadura (Y2H, por siglas en inglés) y la purificación en tándem por afinidad acoplada a espectrometría de masas (TAP-MS, por siglas en inglés. Tomada de; De La Rivas & Celia, 2010).

“Una limitación en las redes de pares, es que la presencia de una interacción entre dos genes o proteínas no necesariamente indica una relación biológica funcional, el hecho de que no se conozca que dos proteínas no interactúen no significa que dicha interacción no ocurra” (Wu, Feng and Stein, 2010).

Las interacciones genéticas son diferentes a las proteicas porque la interacción genética es una interacción lógica entre dos genes que afecta el fenotipo del organismo (el efecto fenotípico de un gene es afectado por otro), lo que representa una relación funcional entre genes (Beyer et al., 2007; Cabili and Donsky, 2007).

Una proteína con muchas interacciones en la red física típicamente tiene muchas interacciones en la red genética (Kelley and Ideker, 2005).

El problema en las PPIs puede ser reducido a unas pocas cuestiones: ¿Quién está interactuando con quién? Esto debido a que los métodos experimentales no son capaces de conocer la dirección de la interacción. ¿Cómo lo hace? ¿En qué zona se lleva a cabo la interacción? ¿Cuándo sucede? ¿Por qué ocurre y cuáles son las consecuencias? (Gwynne, 1999). La biología de sistemas trata de contestar estas preguntas.

6. 1.- Algunos métodos experimentales para la determinación de PPIs

- “Cross-linking”: Este método es muy útil ya que los agentes que se usan son potencialmente muy buenos al atrapar o capturar redes de proteínas. Pero este método no funciona para todas las proteínas además de no ser muy específico. Este puede unir cualquier proteína que este en la vecindad intermedia de la proteína en estudio, dentro de las cuales puede haber una relación funcional o no.
- Inmuno-coprecipitación: Se utiliza un anticuerpo que es generado contra una proteína específica, dicho anticuerpo se usa para precipitar a la proteína junto con cualquier otra cosa que pueda estar unida a dicha proteína, este método es altamente específico.
- Cromatografía de afinidad: Esta técnica inmoviliza y captura los complejos por medio de “cross-linking” en un soporte o por una afinidad natural, además diluye las especies naturales para examinarlas. Esta técnica puede ser usada con anticuerpos o con la proteína que está presente en el complejo que se desea identificar.
- Sistema de doble híbrido en levadura: Se usa tecnología de ingeniería genética. Cuando las dos proteínas candidatas interactúan la una con la otra en un medioambiente celular deben de unir los dos dominios de un factor de transcripción que fue separado artificialmente y como resultado de la PPI esto va a crear un factor de transcripción completo cuya presencia puede ser detectada usando un test estándar de expresión genética. Un requisito previo es obtener clones de los genes de interés.
- Polarización fluorescente: Debido a que las moléculas más grandes tienden a ser más lentas que las moléculas pequeñas. Esta técnica mide el tamaño de las moléculas monitoreando su tasa de rotación. Cuando dos proteínas interactúan para formar un complejo, este complejo es más grande que el de solo una proteína, por tanto su tasa de rotación es más lenta (Gwynne, 1999; De La Rivas and Celia, 2010).

7.- PRINCIPIOS DE TEORÍA DE REDES

Muchos sistemas complejos como los biológicos o los sociales pueden ser modelados matemáticamente usando estructuras de gráficas. Estos modelos son llamados "redes". Las redes son estructuras que permiten la integración de diversos componentes individuales conectándolos entre estos a través de líneas en donde cada componente individual sería un círculo, y cada línea representaría una interacción o relación entre estos componentes. Las relaciones en sistemas biológicos son frecuentemente representadas como redes con la meta de abstraer los componentes del sistema en nodos y conexiones entre estos para su estudio (Ghasemi et al., 2014; Prokop and Csukás, 2013).

La teoría de redes provee una descripción cuantificable de las redes, existen diversas mediciones que permiten la comparación y caracterización de las redes complejas. La teoría de grafos tiene una fecha de nacimiento: En 1736, Euler publicó el primer artículo sobre grafos, dando inicio a la teoría de grafos (Raman, 2010; Wallis, 2007).

Desde la perspectiva de la Teoría de grafos, una red puede ser representada por una gráfica. Una gráfica es definida como $G = \{V, E\}$ donde V es la serie de nodos (o vértices, representados como círculos en la gráfica) y E denota la serie de bordes (uniones, arcos, aristas o conexiones), las cuales establecen una intercomunicación entre nodos. Un sistema complejo real puede ser mapeado en una estructura de red donde es necesario identificar los componentes principales del sistema como nodos y a las interacciones entre éstos como los bordes. Dentro de las gráficas que están conectadas, existen algunas que están finamente conectadas que incluso la remoción de un solo nodo o conexión puede desconectarla afectando la comunicación entre los nodos (Singh and Dhar, 2015; Albert and Barabási, 2002; Wallis, 2007).

Existen diversos tipos de redes. Algunas de estas son:

- a) Redes simples: Tienen conexiones regulares entre nodos.
- b) Redes aleatorias: Son obtenidas conectando cada par de nodos con una probabilidad p .
- c) Redes de mundo pequeño: Están caracterizadas por dos propiedades: Nodos individuales que tienen pocos vecinos, pero muchos nodos pueden ser alcanzados por otro en pocos pasos, lo cual es conocido como "los seis grados de separación".
- d) Redes libres de escala: Son frecuentemente observadas en redes del mundo real (como las creadas a partir de datos biológicos como los de interacción de

proteínas o genes), se les dice libres de escala porque el comportamiento de su "Degree" es $P(k) \sim k^{-\gamma}$ (Dehmer, 2011; Raman, 2010).

Una gráfica sin orientación es un grafo indirecto y uno orientado es un grafo directo. Las redes de interacción de proteínas son redes indirectas ya que los métodos no permiten saber la dirección de la interacción, sin embargo, es posible orientar dichas redes con el uso de métodos estadísticos (unos más exactos que otros). Las redes biológicas son robustas hacia alteraciones aleatorias de sus nodos y conexiones, por tanto pueden ser vulnerables a ataques dirigidos a nodos esenciales (Gitter et al., 2010).

En las implicaciones biológicas de la estructura de una red, la posible conexión entre el rol estructural de una proteína dentro de la red y su importancia biológica como una medida de su esencialidad en la supervivencia de un organismo o en el impacto en su tasa de crecimiento está siendo investigado a fondo (Dehmer, 2011).

Las propiedades de las redes pueden ser modeladas y analizadas usando métodos computacionales que son indiferentes hacia lo que representan los nodos y las conexiones. Por tanto, para llegar a interpretar los resultados de los análisis es necesario un conocimiento y un dominio específico de la naturaleza de lo que representa los nodos y las conexiones entre estos (Prokop and Csukás, 2013).

7.1.- Medidas de centralidad

La métrica de una red ayuda a la caracterización de una red dada, tanto cuantitativamente como cualitativamente. Es un hecho ampliamente aceptado en los análisis de redes, que en la mayoría de las redes existen nodos o bordes que son más importante o influyentes que otros. Dicha importancia puede ser cuantificada usando las medidas de centralidad (Singh and Dhar, 2015; Ghasemi et al., 2014).

La centralidad es una medida de la relevancia de un nodo en un grafo, cuyo resultado está determinado por la fórmula que se usa para medirla. Las medidas de centralidad pueden definirse como medidas estadísticas de una red que usan las conexiones que existen entre los nodos y con esto permiten caracterizar dicha red (Bogartti, 2005).

Las medidas de centralidad utilizadas en este trabajo fueron: "Betweenness", "Closeness" y "Degree" (las tres son medidas métricas topológicas), usando gráficas indirectas.

"Betweenness centrality": Es la suma de las fracciones de las vías cortas que pasan a través del nodo. En otras palabras es una medida de las veces en que un nodo es usado como un puente entre nodos que usan el camino más corto, esta medida nos permite encontrar a nodos importantes en términos de la esencialidad de dicho nodo en la red, puesto esto en redes PPI la proteína con un valor alto es muy importante en la red, tanto que si es retirado la célula puede morir, ya que este nodo está conectando una gran cantidad de nodos de una sección a otra dentro de la red (Tuzynski et al., 2012).

Su representación matemática es la siguiente:

$$C_{\text{Betweenness}}(v_i) = \sum_{s,t \in V} \frac{\sigma(s,t | v)}{\sigma(s,t)} \quad (\text{Ec.1})$$

Donde:

$\sigma(s, t)$ es el número de vías cortas (de "s" a "t").

$\sigma(s, t | v)$ es el número de vías cortas (s, t) que pasan a través de un vértice v.

Si $s = t$, entonces $\sigma(s,t) = 1$, y $\sigma(s,t | v) = 0$ si v pertenece a s,t.

"Closeness centrality": Su puntaje indica que tan rápido se puede llegar a dicho nodo desde otro nodo considerando todos los lugares dentro de la gráfica, lo que indica que dicho nodo tiene una comunicación mayor con otros nodos, así que los efectos que se pueden llegar a generar de alguna alteración en otro nodo podrían llegar a afectar más rápidamente con respecto a otros nodos con un valor bajo (Ghasemi et al., 2014).

Su representación matemática es la siguiente:

$$C_{\text{Closeness}}(v_i) = \frac{1}{\sum_{j=1}^n dis_{ij}} \quad (\text{Ec.2})$$

Donde:

dis_{ij} denota el largo de las vías más cortas entre v_i y v_j

"Degree centrality": Es definido considerando el número de conexiones de un nodo. Se dice que un nodo con un alto "Degree" es más importante debido a que está conectado con muchos nodos. Al igual que el *betweenness*, biológicamente esta medida nos indica que tan esencial es un nodo en la red, ya que un nodo con un valor alto muestra que está altamente conectado con otros nodos. Se ha visto que es más

importante el *betweenness*, que el *degree*, sin embargo es usual encontrar nodos con valores diferentes en estas dos medidas, en una medida un nodo puede tener un alto *betweenness* y bajo *degree* y viceversa (Ghasemi et al., 2014).

$$\text{Degree}(v) = \# \text{ de conexiones o bordes} \quad (\text{Ec.3})$$

7.2.- Generalidades de redes en procesos biológicos

Las interacciones proteína-proteína son usualmente mostradas como redes de interacción las cuales son gráficas, donde las proteínas son los nodos y las conexiones entre las proteínas son conocidas como bordes o líneas. Adicionalmente se pueden realizar redes para conocer la efectividad de un fármaco, además del monitoreo de la respuesta de pacientes hacia un tratamiento a través de redes de interacciones genéticas (Yildirim et al., 2007; Gursoy et al., 2008).

Las redes que son generadas a partir de datos provenientes de procesos biológicos como las redes PPIs tienen algunas características clave: Generalmente tienen nodos que contienen altos valores de "degree" los cuales son llamados hubs, dichas redes son vulnerables a ataques en esos hub. También se ha encontrado que aquellos nodos con un alto valor en "Betweenness" son más significativos que los hub del "degree". También estas redes tienen una distribución de "degree" que sigue una distribución de ley de potencia (Gursoy et al., 2008; Joy et al., 2005; Albert and Barabási, 2002).

Las redes biológicas contienen algo llamado "motivos" (cliques) los cuales son patrones que se forman en las redes como triángulos, cuadrados u otras figuras geométricas, las cuales pueden representar una función biológica que cumplen las proteínas que se encuentran formado dicho patrón. Se ha intentado explotar algoritmos basados en grafos para predecir funciones que aún no se conocen de algunas proteínas basándose en la posición dentro de las redes PPI y en las funciones conocidas de otras proteínas que se encuentran dentro de la red (Milo et al., 2002; Dehmer, 2011).

8.- BIOINFORMÁTICA

La bioinformática es una ciencia que genera conocimiento mediante el análisis computacional de datos biológicos. Es una rama de la biología, altamente interdisciplinaria. La bioinformática usa técnicas y conceptos de la informática, la

estadística, matemáticas, química, bioquímica, genética, física y otros campos. Los datos biológicos pueden ser información guardada en secuencias de DNA, resultados experimentales variados, estructuras proteicas en tres dimensiones, arreglos de expresión de genes, estadísticas de un paciente, literatura científica, etc. Una importante parte de la investigación en bioinformática es el desarrollo de métodos para el almacenamiento, obtención y análisis de dichos datos (Frederick, 2008).

8.1.- R

R es una suite integrada de un software que facilita la manipulación, la realización de cálculos y la representación gráfica de estos. Es un software que incluye métodos de análisis interactivo de datos, y consiste de una gran colección de paquetes (R Core Team, 2015).

Dicho programa no provee de una Interfaz gráfica para el usuario, sino que se utiliza a través de una serie de comandos que son escritos en una consola de comandos (R Core Team, 2015).

8.2.-KEGGgraph

KEGGgraph es un paquete de uso gratuito disponible a través de la web de bioconductor que fue diseñado para su uso en R, el cual permite el procesamiento de los datos de las vías que se encuentran en la base de datos KEGG PATHWAY. A partir de estos se pueden obtener dichas vías y generar gráficas para su posterior estudio a través de la perspectiva de teoría de grafos (Zhang and Wiemann, 2009).

8.3.- Igraph

El paquete Igraph fue desarrollado por la falta de software que permitiera el análisis de grandes redes de una manera eficiente. Igraph forma parte de R y es de uso gratuito. Dicho paquete provee de herramientas para la investigación de redes. Permite el procesamiento, manipulación, análisis y visualización de redes (Csárdi and Nepusz, 2006).

8.4.- Cytoscape

Cytoscape es un paquete de software gratuito para visualización, modelado y análisis de redes de interacciones genéticas y moleculares. Es distribuido gratuitamente a través de una licencia Pública general. En Cytoscape los nodos representan entidades biológicas tales como proteínas o genes que están conectados por bordes o líneas que

representan interacciones las cuales pudieron haber sido obtenidas experimentalmente. Este software contiene “plugins” que aumentan las herramientas de análisis, procesamiento, etc. La versión más reciente tiene una interfaz de búsqueda conocida como PSIQUIC, la cual tiene como objetivo ser un estándar comunitario para el acceso a datos (minería de datos) de interacción molecular en diversas bases de datos (Aranda et al., 2011; Cline et al., 2007; Saito et al., 2007).

8.5.- Visone

Visone es una herramienta gratuita, la cual fue desarrollada en JAVA, fue especialmente diseñada para análisis de redes sociales, sin embargo puede analizar redes provenientes de otro tipo de datos como los biológicos. El principal requisito para esto es que el formato de dichas redes sea compatible con este software. Esta herramienta posee diversas medidas para el análisis de redes tales como las mencionadas en la sección 8 (Brandes and Dorothea, 2004).

8.6.- BioGrid

El Repositorio Biológico General para Datos de Interacción (BioGrid) es una base de datos de acceso libre que alberga datos de interacciones genéticas y proteicas. Dichos datos fueron curados manualmente desde la literatura biomédica para todas las principales especies modelo así como el humano.

BioGrid fue establecida para ayudar a la captura de interacciones biológicas y proveer de datos que están en un formato legible para la computadora. La identificación de artículos relevantes está basa en búsquedas en pubmed. La identificación de datos relevantes por parte del grupo de curadores se apoya del análisis “Support Vector Machine” (SVM) entre otros. Los curadores trabajan cercanamente con los proveedores de datos para asegurar la correcta representación de datos. Todos los datos que presenta esta base de datos fueron obtenidos a partir de datos experimentales los cuales fueron publicados en revistas científicas (Chatr-aryamontri et al., 2014).

8.7.- KEGG

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, en inglés) es una base de conocimiento para análisis sistemático de funciones de genes y unión de información genómica con información funcional de alto orden. Posee 15 bases de datos principales. En el caso de la base de datos PATHWAY de KEGG, contiene información en forma de representaciones gráficas de procesos celulares como el metabolismo,

ciclo celular, transducción de señales, etc. Esta base de datos ha sido desarrollada como una base de datos de referencia en el conocimiento, además posee software propio para el proceso de análisis y obtención de datos. Adicionalmente KEGG PATHWAY posee información de distintos tipos de enfermedades mostrando las perturbaciones moleculares que ocurren en dicha enfermedad (Kanehisa and Goto, 2000; Zhang and Wiemann, 2009).

III.- JUSTIFICACIÓN

El cáncer es un problema de salud pública en México y en el mundo. El enfoque de estudio para esta enfermedad es generalmente individual, en base a una proteína o vía de señalización celular que se cree juega el papel más importante dentro de la enfermedad. Es necesario el estudio de esta enfermedad de una manera más global e integrativa que tome en cuenta a los diferentes participantes en esta enfermedad, por lo cual es necesario el uso de ramas de la ciencia como la biología de sistemas para este fin.

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

¿Cuáles son las diferencias topológicas y biológicas que existen entre una red de interacción proteína-proteína considerada como sana y una red de cáncer?

Hipótesis

Si las medidas de centralidad permiten encontrar elementos o características importantes en las redes complejas y el cáncer implica cambios moleculares en la célula con respecto a una célula sana, entonces existirá una diferencia entre dichos elementos de una red considerada como sana y una cancerígena. Los cambios en las redes de señalización proteína-proteína estarán relacionados con las características biológicas presentes en las células para cada tipo de cáncer.

V.- OBJETIVOS

General

- Realizar la caracterización estadística de catorce redes de cáncer de interacción proteína-proteína y de sus respectivas redes control, usando las medidas de centralidad ("Betweenness", "Closeness", "Degree"), para conocer sus diferencias globales e individuales.

Particulares

- Generar una aproximación de la red de PPIs para cada uno de los catorce tipos de cáncer con el apoyo de herramientas bioinformáticas para identificar a las proteínas más importantes de cada red.
- Realizar una aproximación de las redes que funcionarán como controles para cada uno de los tipos de cáncer, usando las cinco proteínas más importantes detectadas en las redes de cáncer de acuerdo a su valor de "Betweenness", para tener una comparación de una red sana y una de cáncer y encontrar las diferencias.

VI.- MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales:

Hardware:

Computadora con Sistema operativo Windows 8.1, procesador Athlon II X2 a 3.0 GHz, 2 GB de memoria RAM, y una tarjeta de video Nvidia GT620 con 2 GB de memoria GDDR3.

Computadora con Sistema operativo Windows 8.1 procesador Intel Pentium a 1.8 GHz, con 4 GB de memoria RAM, tarjeta de video Intel HD 2500.

Software: Cytoscape 3.0, Visone 2.8, R, KEGGgraph, igraph, Matlab 2015a, SPSS, Microsoft Excel, Infostat 2014.

Los datos que se utilizaron fueron únicamente aquellas interacciones que fueron detectadas experimentalmente. Además se utilizó únicamente la base de BioGrid ya que es curada manualmente por científicos y apoyados por análisis computacionales para la selección de las PPIs. Se utilizaron programas cuya eficiencia ya ha sido mostrada en diversas publicaciones científicas, así como las metodologías publicadas en revistas científicas y los manuales para cada uno de los programas.

Los principales trabajos en los cuales se basó la metodología fueron los publicados por: De La Rivas & Celia, 2010; Zhang & Wiemann, 2009; Tuzynski y colaboradores, 2012; Cline, y colaboradores, 2007; R Core Team, 2015; Saito, y colaboradores, 2007; Joy y colaboradores, 2005; Yu y colaboradores, 2007.

Metodología:

Primeramente se realizó la obtención de los datos necesarios a través de la base de datos KEGG PATHWAY para generar las redes PPIs de cáncer. A continuación dichos datos fueron procesados con el apoyo del paquete KEGGgraph para crear una gráfica visual y generar datos en formato graphNET. En la gráfica visual de las redes se resaltaron de color gris oscuro los cinco nodos con el valor más alto de "Betweenness", se dejaron los demás nodos con un color gris claro. Los datos en graphNET fueron exportados con la ayuda de Igraph a otro formato que pudiera ser detectado por el software VISIONE. En cada uno de los pasos que se realizó en el procesamiento de los datos hubo constantes revisiones para evitar pérdidas en estos.

Después los datos se importaron al software VISIONE con la finalidad de realizar los cálculos de las medidas de centralidad propuestas para este proyecto. Dichos resultados fueron exportados en forma de tablas con sus identificadores correspondientes para crear una gráfica de línea. Esto se realizó para cada uno de los catorce tipos de cáncer.

Una vez obtenidos los datos de las medidas de centralidad de cada una de las gráficas PPIs de los catorce tipos de cáncer, se seleccionaron las primeras cinco proteínas con el valor más alto en "Betweenness" de cada una de las redes. Para esto se le indica al programa en R que muestre los primeros cinco nodos, porque se ha visto que este parámetro de centralidad en las redes provenientes de datos biológicos, gobiernan, o son más esenciales en el comportamiento de la red (Joy et al., 2005; Yu et al., 2007).

A continuación se utilizó el software Cytoscape en su versión 3.0 para importar los datos PPIs de humanos para cada una de las proteínas seleccionadas, los cuales se encuentran almacenados en la base de datos de BioGrid. Tales datos se procesan eliminando posibles interferencias como interacciones que no provengan de humanos, bordes (líneas) repetidas e interacciones genéticas. Después se generaron las gráficas control correspondientes para cada uno de los catorce tipos de cáncer. Se utilizó el software conocido como Network Analyzer (un plugin de Cytoscape) para realizar los cálculos de las medidas de centralidad en estas redes. Se resaltaron de color gris oscuro con letras blancas a los nodos a partir de los cuales se generó la red, y los demás nodos conservaron un color gris claro con letras negras, y a los cinco nodos con el más alto valor de "betweenness" se les asignó una forma ovalada. Los datos que resultan de los cálculos fueron exportados para generar gráficas de líneas para cada una de las redes control, de los tres parámetros de centralidad. Estas redes funcionaron como controles sanos para los nodos seleccionados.

Por cuestiones de prácticas todos los Identificadores de las proteínas en las redes y datos presentados en este trabajo fueron cambiados a la asignación del Comité de Nomenclatura de Genes HUGO. Por tanto los Identificadores tienen el símbolo HGNC del gene que transcribe dicha proteína, pero cada nodo representa a una proteína.

Posteriormente se realizó el análisis necesario para cada una de las gráficas así como de los datos obtenidos en los cálculos de las medidas de centralidad.

Todos los datos calculados fueron realizados y normalizados utilizando las siguientes ecuaciones:

Degree Centrality:

$$C_D(V) = \text{deg}(v) \quad \text{El factor de estandarización fue: } \frac{1}{n-1} \quad (\text{Ec.4})$$

Closeness Centrality:

$$C_c(V) = \frac{1}{\sum_{v \neq u \in V} d(v,u)} \quad \text{El factor de estandarización fue: } n_c = n-1 \quad (\text{Ec. 5})$$

Betweenness Centrality:

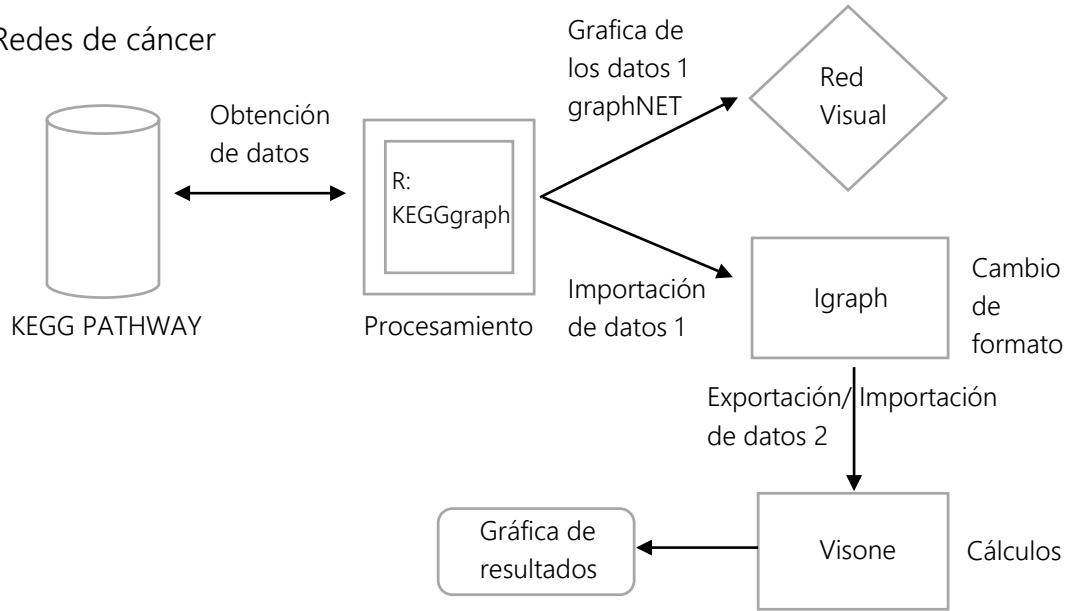
$$C_B(V) = \sum_{s,t \in V} \frac{\sigma(s,t | v)}{\sigma(s,t)} \quad \text{El factor de estandarización fue:}$$

$$n_B = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \quad (\text{Ec. 6})$$

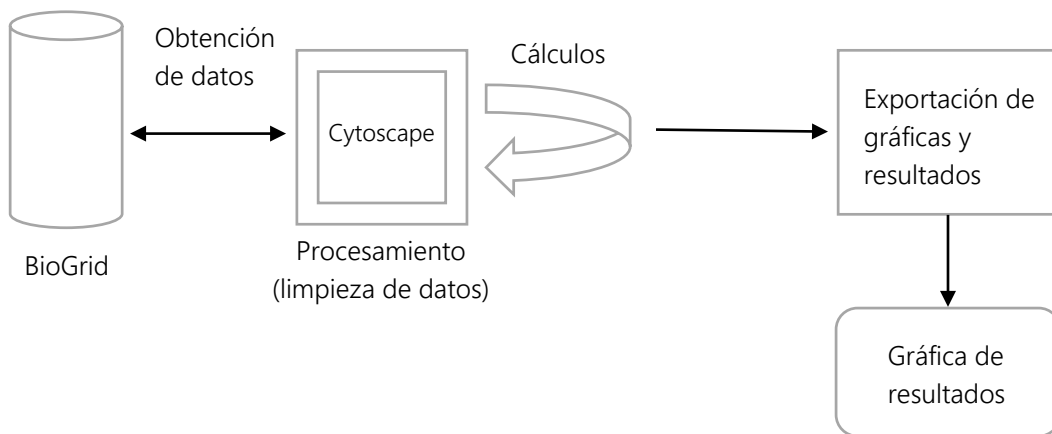
Las pruebas estadísticas fueron realizadas con Infostat y SPSS.

Diagrama metodológico:

Redes de cáncer



Redes Control



VII.- RESULTADOS

Los grafos de cada una de las redes de cáncer y las de su control se encuentran en los apéndices 1 y 2, respectivamente.

Tabla n.º 1.- Generalidades de las redes de Cáncer

Número	Vía	Número de nodos	Número de edges (conexiones)
1	Leucemia mieloide aguda	57	152
2	Carcinoma de células basales	55	304
3	Cáncer de vejiga	38	46
4	Leucemia mieloide Crónica	73	185
5	Cáncer colorrectal	62	104
6	Cáncer endometrial	52	87
7	Glioma	65	181
8	Melanoma	71	281
9	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	56	156
10	Cáncer pancreático	66	121
11	Cáncer de próstata	89	295
12	Carcinoma de células renales	66	101
13	Cáncer de pulmón de células pequeñas	86	229
14	Cáncer de tiroides	29	49

En la tabla n.º 1 Las generalidades con respecto a cada red, se indica el número de nodos y bordes (conexiones) que tiene cada uno de los tipos de cáncer, siendo que cada nodo representa una proteína y cada borde (edge o conexión) representa una interacción (una conexión entre dos nodos). Se puede observar que el tipo de cáncer con más nodos es el Cáncer de próstata (89), a su vez el tipo de cáncer con el menor número de nodos es el cáncer de tiroides (29 nodos). El número de nodos y de bordes nos refleja la complejidad de cada red.

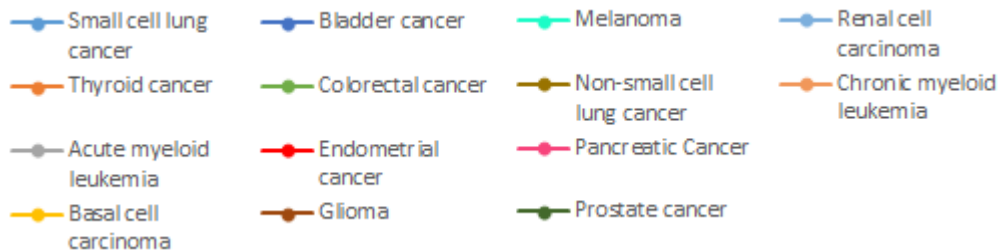
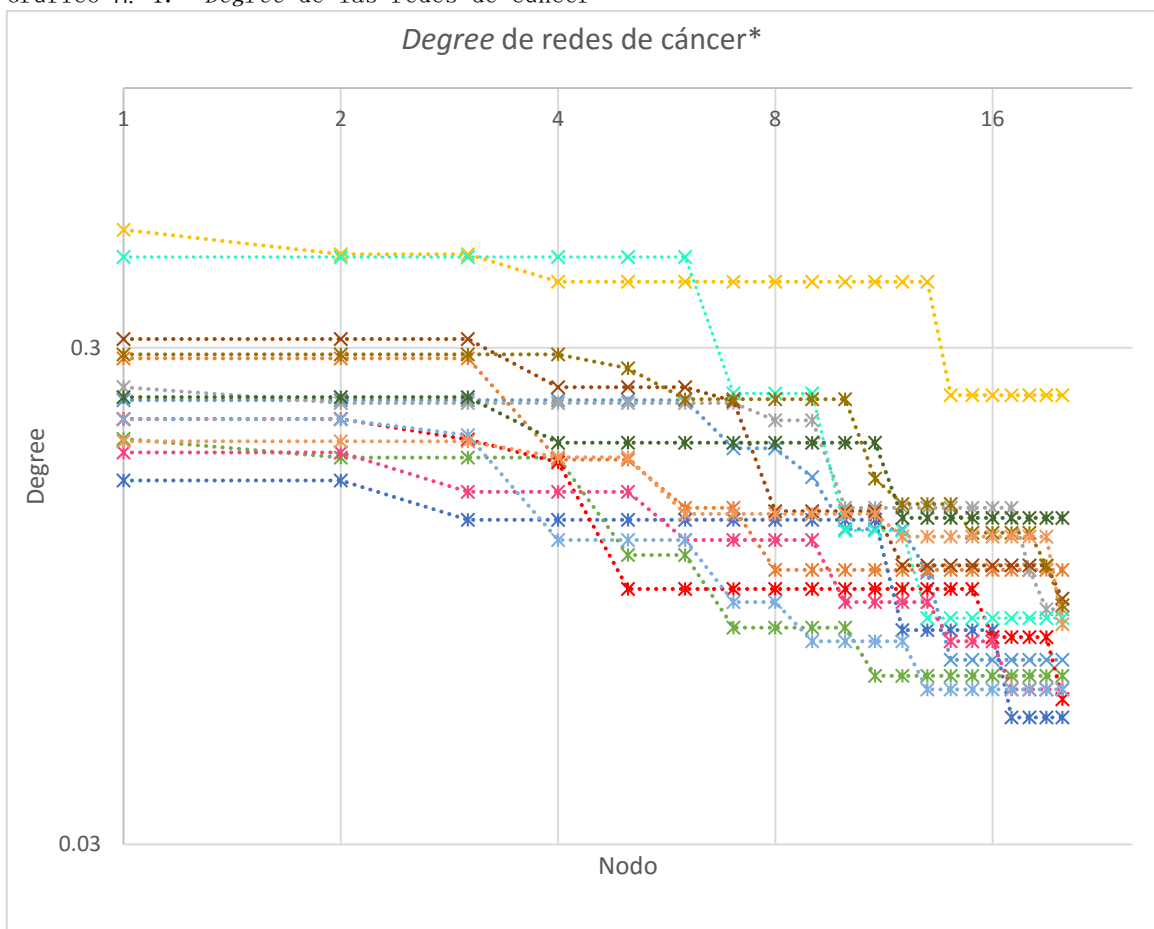


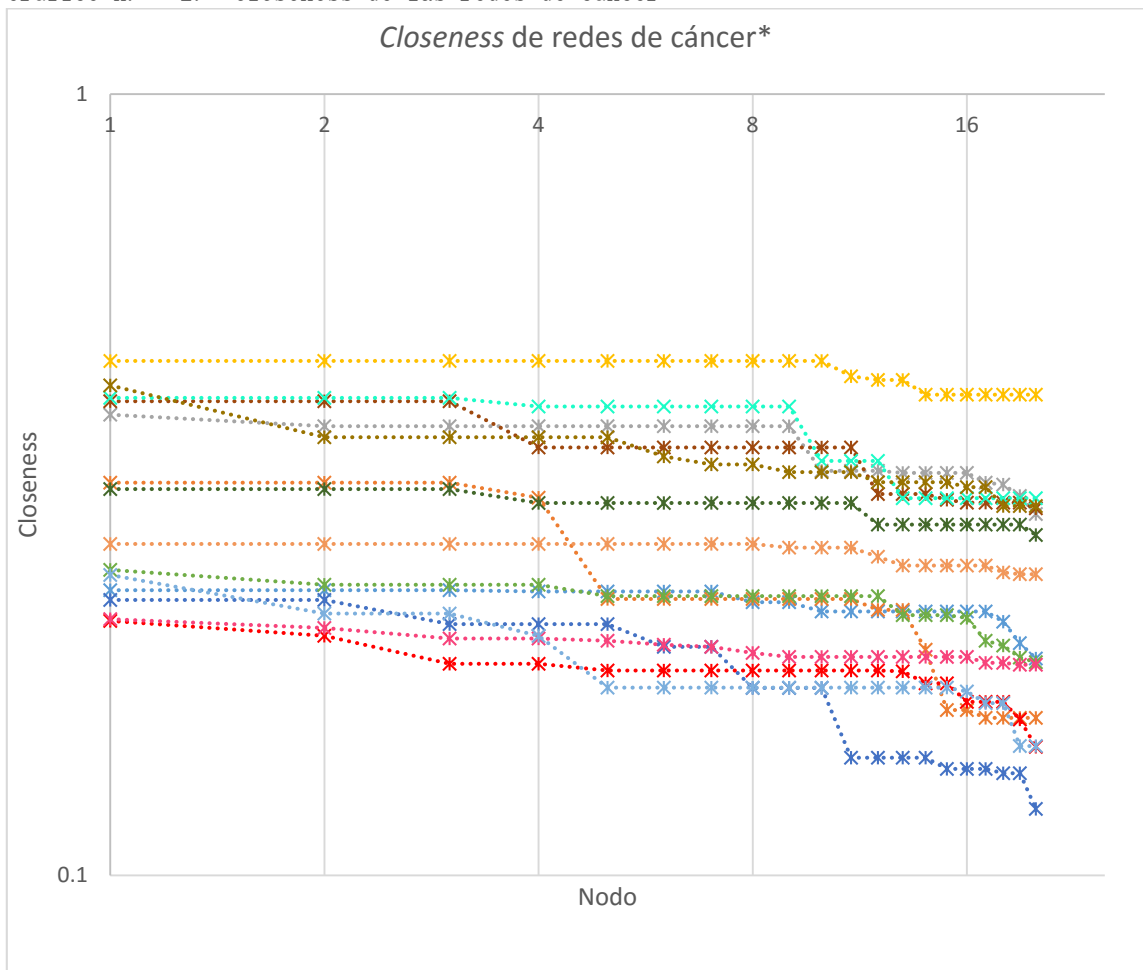
Figura 12.- Colores que representan a cada tipo de cáncer en los gráficos de: “Degree, Closeness y Betweenness”. *Los nombres de cada tipo de cáncer se encuentran en inglés.

Gráfico n.º 1.- *Degree* de las redes de cáncer



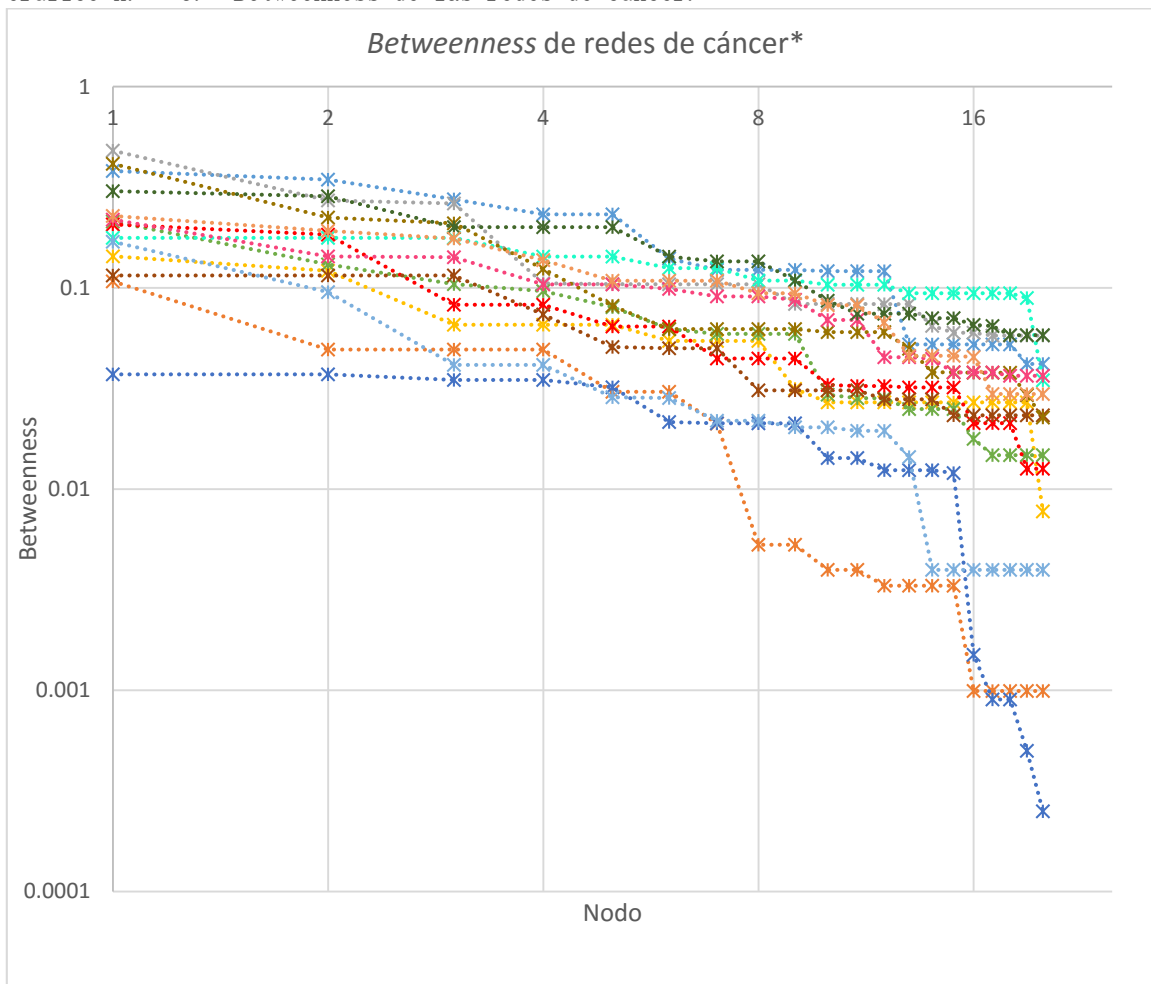
*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de *degree* de cada una de las redes PPIs de cáncer. La red que contiene a los nodos con más alto valor de *Degree* es la del carcinoma de células basales, mientras que la del cáncer colorectal es la red que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *Degree* aun cuando se están usando los nodos con mayor *Degree* de cada red.

Gráfico n.º 2.- *Closeness* de las redes de cáncer



*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de *Closeness* de cada una de las redes PPIs de cáncer. La red que contiene a los nodos con más alto valor de *Closeness* es la del carcinoma de células basales, mientras que la del cáncer de vejiga es la red que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *Closeness*.

Gráfico n.º 3.- *Betweenness* de las redes de cáncer.



*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de *Betweenness* de cada una de las redes PPIs de cáncer. La red que contiene al nodo con el más alto valor de *Betweenness* es la Leucemia mieloide aguda, pero la red que contiene a la mayoría de los nodos con más alto valor de *betweenness* es la de cáncer de pulmón de células pequeñas, mientras en el cáncer de vejiga su red es la que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *Betweenness*.

Tabla n.º 2.- Principales nodos encontrados en las redes de cada tipo de cáncer de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; “Betweenness, Closeness, Degree”

Tipo de Cáncer	Betweenness**			Closeness**			Degree**		
Leucemia mieloide aguda	FLT3 0.4809	SPI1 0.2718	JUP 0.2627	FLT3 0.3888	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0.3758	AKT1 AKT2 AKT3 0.3294	FLT3 0.2500	AKT1 AKT2 HRAS KRAS NRAS AKT3 0.2321	JUP KIT 0.2142
Carcinoma de células basales	GSK3B 0.1434	CTNNB1 0.1215	GLI1 0.0655	FZD2 FZD5 FZD3 FZD1 FZD4 FZD6 FZD7 FZD8 FZD9 FZD10 0.4556	GLI1 0.4353	GLI2 GLI3 0.4306	GLI1 0.5185	GLI2 GLI3 0.4629	FZD2 FZD5 FZD3 FZD1 FZD4 FZD6 FZD7 FZD8 FZD9 FZD10 0.4074
Cáncer de vejiga	MAP2K1 MAP2K2 0.0371	MAPK1 MAPK3 0.0348	RB1 0.0320	MAP2K1 MAP2K2 0.2252	ARAF BRAF RAF1 0.2096	MAPK1 MAPK3 0.1961	MAPK1 MAPK3 0.1621	ARAF BRAF HRAS KRAS NRAS MAP2K1 MAP2K2 RAF1 RB1 0.1351	CCND1 CDK4 CDKN2A FGFR3 RASSF1 0.0810
Leucemia mieloide Crónica	GRB2 0.2279	MDM2 0.1921	GAB2 0.1757	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0.2656	AKT1 AKT2 AKT3 0.2627	GAB2 0.2558	AKT1 AKT2 AKT3 0.1944	ABL1 BCR 0.1805	CBL CBLB CRK CRKL GAB2 CBLC 0.1388

Tabla n. ° 2.- Principales nodos encontrados en las redes de cada tipo de cáncer de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; “Betweenness, Closeness, Degree” (Continuación)

Cáncer colorrectal	KRAS 0. 2136	RALGDS 0. 1308	GSK3B 0. 1044	KRAS 0. 2460	AKT1 AKT2 AKT3 0. 2355	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0. 2277	KRAS 0. 1967	AKT1 AKT2 AKT3 0. 1803	CCND1 MYC 0. 1147
Cáncer endometrial	EGFR 0. 2065	GRB2 0. 1837	SOS1 SOS2 0. 0824	EFGR 0. 2117	GRB2 0. 2026	SOS1 SOS2 0. 1865	ILK PDPK1 0. 2156	EGFR 0. 1960	CTNNB1 0. 1764
Glioma	HRAS KRAS NRAS 0. 1153	EGFR 0. 0736	IGF1R 0. 0508	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0. 4044	HRAS KRAS NRAS 0. 3529	EGFR PDGFRA PDGFRB 0. 3076	HRAS KRAS NRAS 0. 3125	EGFR PDGFRA PDGFRB 0. 2500	IGF1R 0. 2343
Melanoma	HRAS KRAS NRAS 0. 1771	MAP2K1 MAP2K2 0. 1430	MAPK1 MAPK3 0. 01254	HRAS KRAS NRAS 0. 4084	EGFR FGFR1 IGF1R MET PDGFRA PDGFRB 0. 3983	ARAF BRAF RAF1 0. 3393	EGFR FGFR1 IGF1R MET PDGFRA PDGFRB 0. 4571	HRAS KRAS NRAS 0. 2428	AKT1 AKT2 AKT3 0. 1285
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS 0. 4137	RASSF1 0. 2237	CCND1 0. 2093	KRAS 0. 4238	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG 0. 3637	RASSF1 0. 3437	AKT1 AKT2 KRAS AKT3 0. 2909	PDPK1 0. 2727	EGFR PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG 0. 2363
Cáncer pancreático	KRAS 0. 2181	RALBP1 0. 1433	RALGDS 0. 1419	KRAS 0. 2127	RALGDS 0. 2073	RALA RALB 0. 2009	EGFR KRAS 0. 1846	ERBB2 NFKB1 RELA 0. 1538	AKT1 AKT2 MAP2K1 AKT3 0. 1230

Tabla n.º 2. - Principales nodos encontrados en las redes de cada tipo de cáncer de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; “Betweenness, Closeness, Degree” (Continuación)

Cáncer de próstata	GRB2 0. 3024	GSK3B 0. 2553	AKT1 AKT2 AKT3 0. 2001	AKT1 AKT2 AKT3 0. 3121	PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0. 2996	EGFR ERBB2 FGFR1 FGFR2 IGF1R INSRR PDGFRA PDGFRB 0. 2811	AKT1 AKT2 AKT3 0. 2386	EGFR ERBB2 FGFR1 FGFR2 IGF1R INSRR PDGFRA PDGFRB 0. 1931	GSK3B PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIK3R5 0. 1363
Carcinoma de células renales	GAB1 0. 16971	PTPN11 0. 0952	MAPK1 MAPK3 0. 0414	GAB1 0. 2423	EPAS1 HIF1A 0. 2163	PTPN11 0. 2025	EPAS1 HIF1A 0. 2153	GAB1 0. 2	AKT1 AKT2 AKT3 0. 1230
Cáncer de pulmón de células pequeñas	NGKBIA 0. 3817	PTK2 0. 3453	CCND1 0. 2452	CHUK IKBKB IKBKG 0. 2317	AKT1 AKT2 NFKBIA AKT3 0. 2309	NFKB1 RELA . 2236	ITGA6 ITGA2 ITGA2B ITGA3 ITGAV ITGB1 0. 2352	NFKB1 RELA 0. 1882	PTK2 0. 1647
Cáncer de tiroides	BRAF 0. 1076	HRAS KRAS NRAS 0. 0493	MAP2K1 MAP2K2 0. 0304	HRAS KRAS NRAS 0. 3181	NTRK1 RET TPM3 TPR CCDC6 NCOA4 TFG 0. 3043	NRAS 0. 2258	HRAS KRAS NRAS 0. 2857	BRAF CTNBN1 0. 1785	CCND1 MYC 0. 1428

**Las asignaciones de los nombres están por su Símbolo del HGNC por tanto representan al gene que codifica a dicha proteína, la tabla está en orden decreciente de izquierda a derecha. Únicamente se muestra los identificadores de cada nodo en base a los resultados calculados; las tablas con los cálculos de todos los nodos son muy grandes por tanto no están presentes en este trabajo. También se indican los resultados de los cálculos en cada casilla.

Las casillas que contienen varias proteínas, es debido a que tenían el mismo valor calculado en el parámetro dado. Estas proteínas generalmente son del mismo tipo como el caso de las PIK3 que fosforila a otra proteína y la cual participa en la activación de diversas cascadas de señalización (Uniprot Consortium, 2015).

Tabla n.º 3.- Generalidades de las redes control para cada uno de los tipos de Cáncer

Número	Nombre de la red para la cual funciona como control	Número de nodos	Número de edges (conexiones)
1	Leucemia mieloide aguda	283	300
2	Carcinoma de células basales	447	493
3	Cáncer de vejiga	416	532
4	Leucemia mieloide Crónica	1251	1485
5	Cáncer colorrectal	448	548
6	Cáncer endometrial	963	1119
7	Glioma	599	656
8	Melanoma	125	158
9	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	779	840
10	Cáncer pancreático	172	182
11	Cáncer de próstata	818	919
12	Carcinoma de células renales	315	409
13	Cáncer de pulmón de células pequeñas	473	606
14	Cáncer de tiroides	141	176

En la tabla n.º 3 Se indican las generalidades de cada red que funcionan como control de los nodos seleccionados, a primera vista resalta el hecho del número de nodos que posee cada red, siendo muy superior al número de nodos que posee cada red de cáncer (incluso, cuando sólo se eligieron cinco nodos para realizar estas redes).

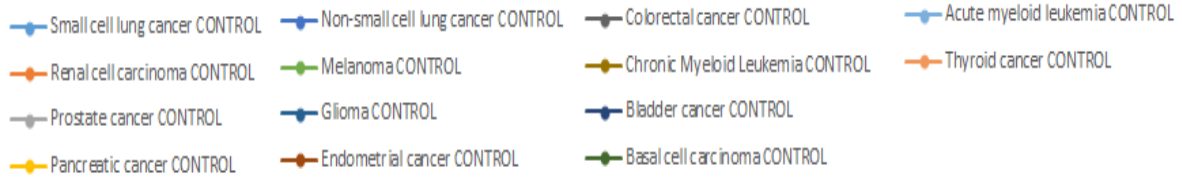
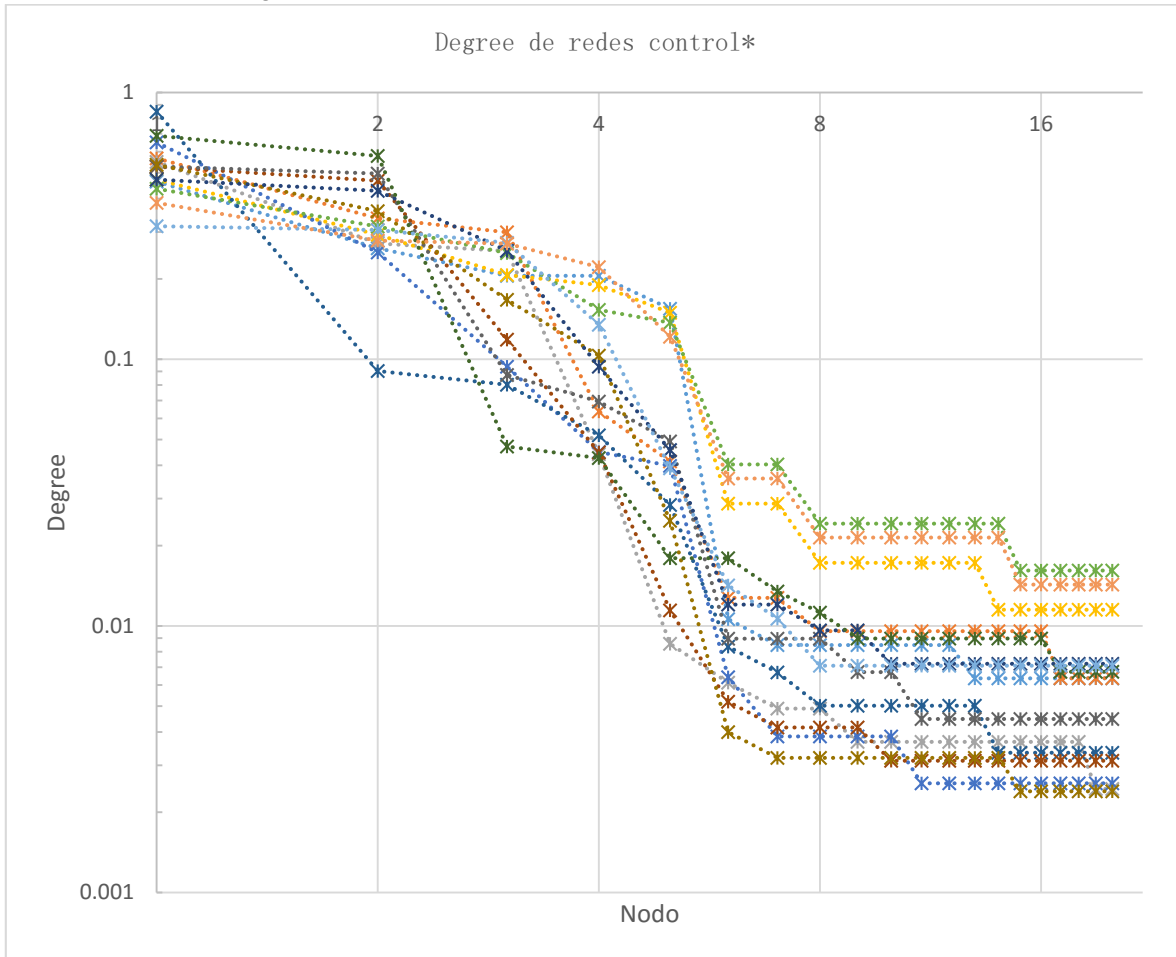


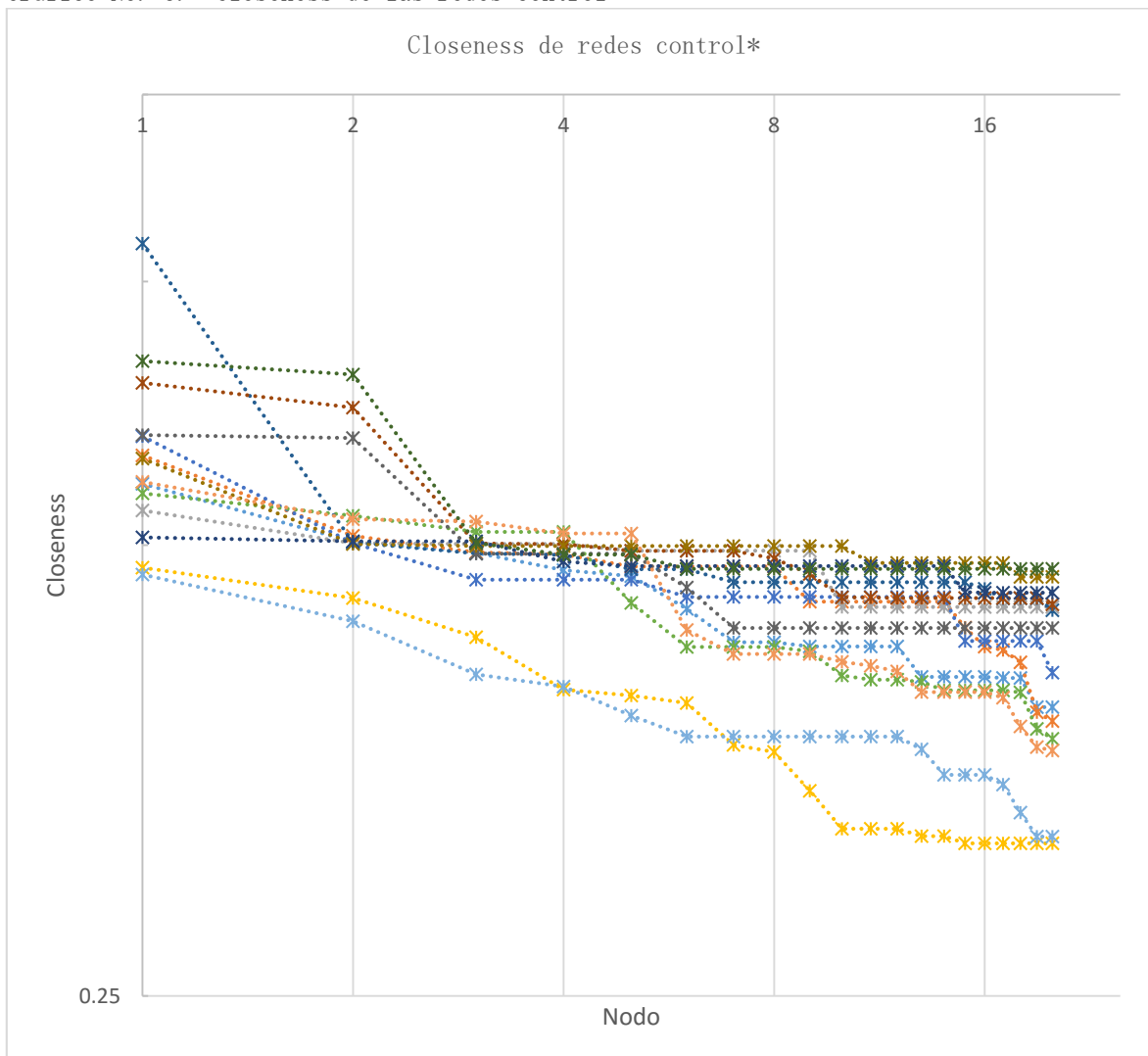
Figura 13.- Colores que representan a cada tipo de cáncer en los gráficos control de: “Degree, Closeness y Betweenness”. *Los nombres de cada tipo de cáncer se encuentran en inglés.

Gráfico n.º 4.- Degree de las redes control



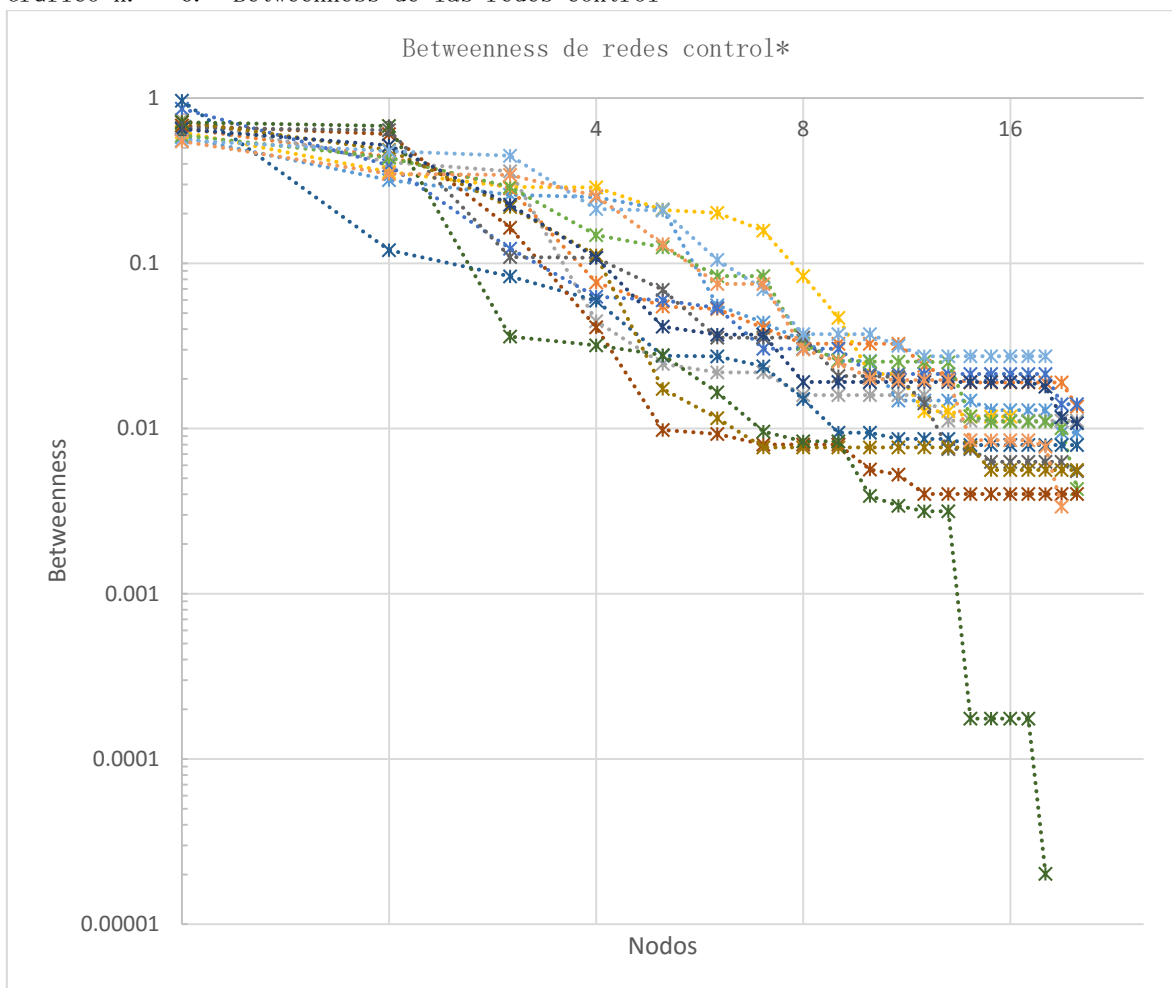
*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de *Betweenness* de cada una de las redes PPIs control. La red control que contiene al nodo con más alto valor de *Degree* es la de Glioma, y la red que posee a la mayoría de los nodos con más alto valor de *degree* es la de melanoma, mientras que la red control de la Leucemia mieloide aguda es la red que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *degree*.

Gráfico No. 5.- Closeness de las redes control



*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de Betweenness de cada una de las redes PPIs control. La red que contiene al nodo con más alto valor de *Closeness* es la de Glioma y la red con la mayoría de los nodos con más alto valor de *Closeness* es la leucemia mieloide crónica, mientras que la del cáncer de páncreas es la red que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *Closeness*.

Gráfico n.º 6.- Betweenness de las redes control



*Debido al tamaño de las redes únicamente se tomaron en cuenta los primeros veinte nodos con los valores más altos de *Betweenness* de cada una de las redes PPIs control. La red que contiene al nodo con el valor más alto de *betweenness* es la de glioma y la red con la mayoría de los nodos con más alto valor de *betweenness* es la leucemia mieloide aguda, mientras que la de carcinoma de células basales es la red que contiene a la mayoría de los nodos con el menor valor de *Closeness* aunque tiene dos nodos con un alto valor de *betweenness*.

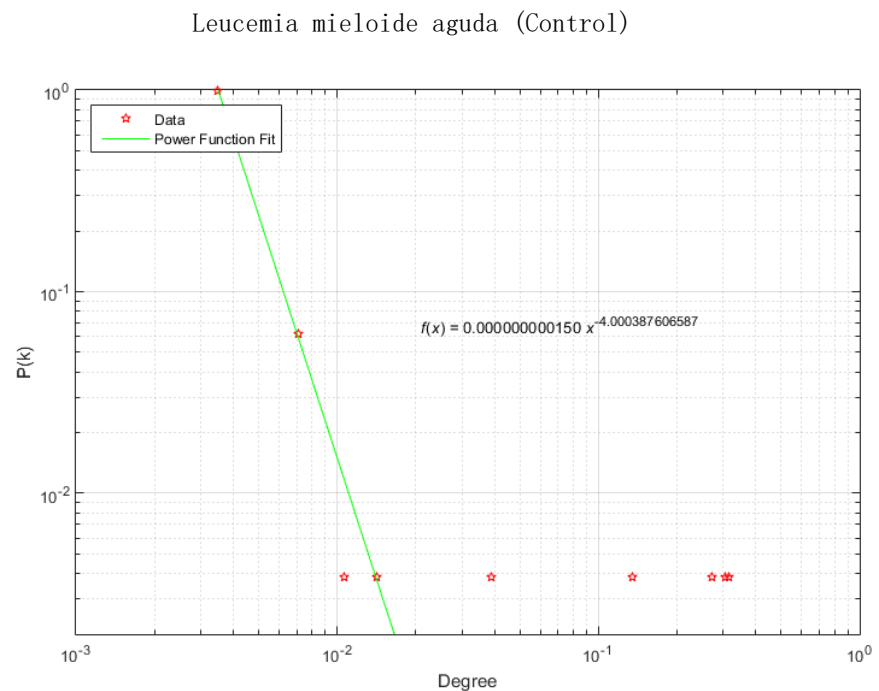
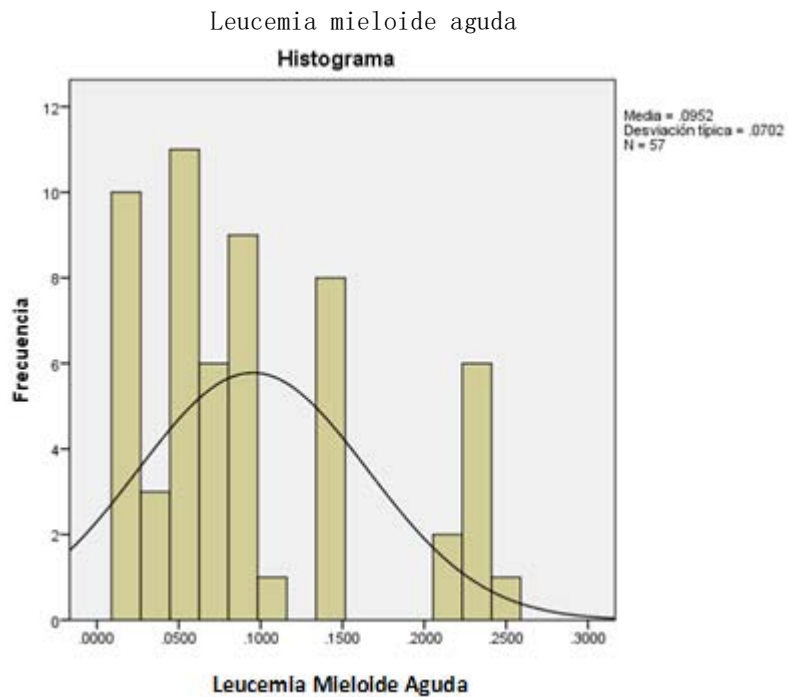
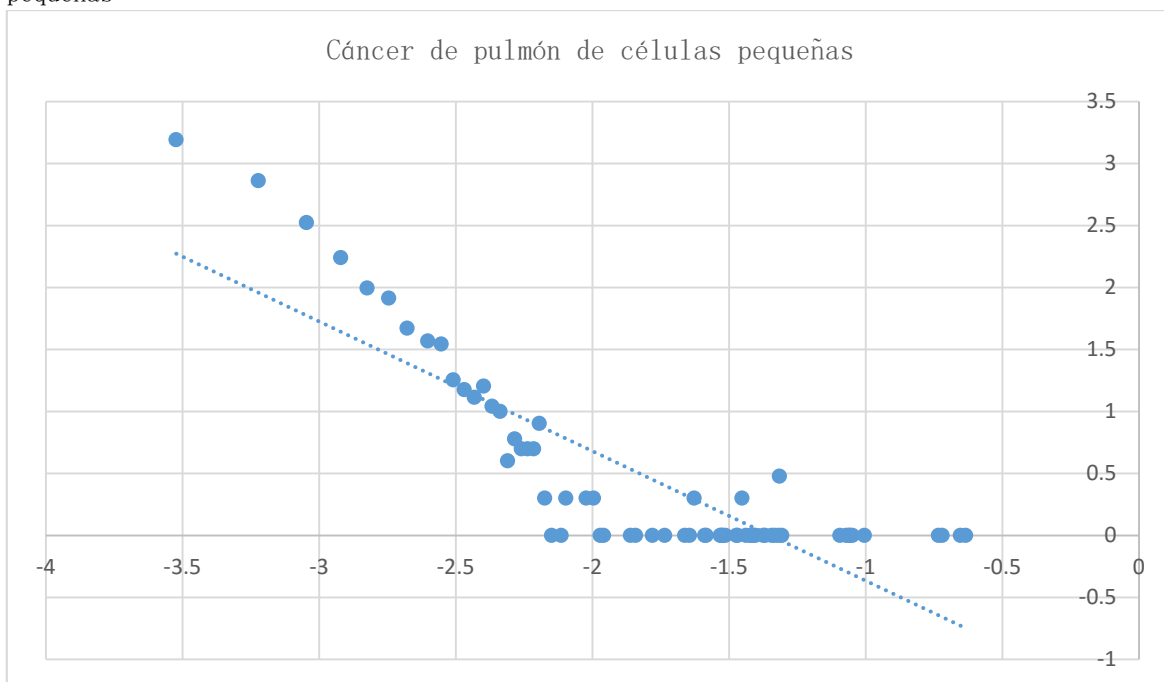


Gráfico n.º 7, 8.- “Degree Distribution” de la Leucemia Mielode Aguda y su respectivo control. Las distribuciones del cáncer se muestran como histograma (lado izquierdo), mientras que las de los respectivos controles están ajustados a una Ley de potencias. En el Histograma el eje X muestra el *Degree* y el Y la frecuencia, en el control el X muestra el *Degree* y en él Y la $P(k)$; donde $P(k)$ indica la probabilidad de que dicho nodo escogido tenga k *degree*. Se utilizó esta escala (en el cáncer) ya que las distribuciones en los datos de cáncer no ajustan para la Ley de potencias y por tanto no siguen una distribución libre de escala. Los demás tipos de cáncer muestran un comportamiento similar al igual que sus controles con respecto a los presentados en estos Gráfico.

Gráfico No.9.- “Degree Distribution” del control para el cáncer de pulmón de células pequeñas



En el gráfico 9 se utilizaron todos los nodos que se encontraban en la red de cáncer de pulmón de células pequeñas para comprobar reforzar el resultado del control que se generó en cada red y mostrar que aun usando todos los nodos mantiene el comportamiento de línea recta.

Tabla n. ° 4.- Principales nodos encontrados en las redes control de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; “Betweenness, Closeness, Degree”

Control para el tipo de cáncer que representa	Betweenness**			Closeness**			Degree**		
Leucemia mieloide aguda	CEBPA 0. 5553	JUP 0. 4774	MTOR 0. 4481	UBC 0. 4779	CEBPA 0. 4447	MTOR 0. 4098	CEBPA 0. 3153	JUP 0. 3049	MTOR 0. 2730
Carcinoma de células basales	CTNNB1 0. 7131	GSK3B 0. 6777	GLI1 0. 0360	CTNNB1 0. 66369	GSK3B 0. 650146	UBC 0. 5016	CTNNB1 0. 5291	GSK3B 0. 4977	GLI3 0. 0336
Cáncer de vejiga	RB1 0. 6485	MAPK1 0. 5180	MAPK3 0. 2261	MAPK1 0. 5060	RAF1 UBC 0. 5030	RB1 0. 4876	RB1 0. 4711	MAPK1 0. 4278	MAPK3 0. 2548
Leucemia mieloide Crónica	MDM2 0. 7202	GRB2 0. 4853	AKT1 0. 2192	MDM2 0. 5712	UBC 0. 5010	HSP90AB1 GAPDH HSPA8 HSPA9 HSP90AA1 NOTCH4 ACTB TUBB 0. 4994	MDM2 0. 5363	GRB2 0. 3589	AKT1 0. 1670

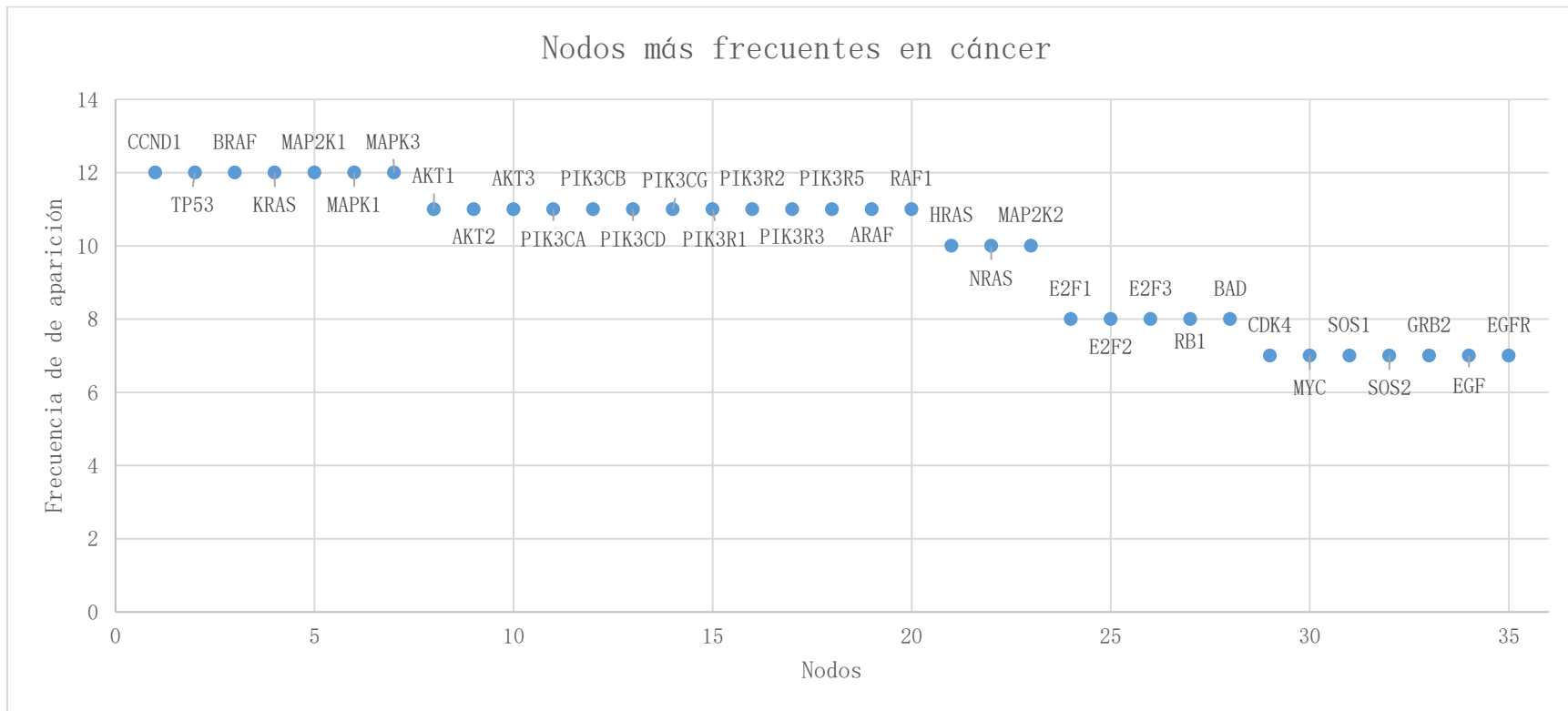
Tabla n. ° 4. – Principales nodos encontrados en las redes control de acuerdo a los cálculos de las medidas de centralidad; “Betweenness, Closeness, Degree” (Continuación)

Cáncer colorrectal	CTNNB1 0. 6597	GSK3B 0. 6392	KRAS 0. 1092	GSK3B 0. 5923	CTNNB1 0. 5895	BTRC UBC ELAVL1 0. 4935	CTNNB1 0. 5279	GSK3B 0. 4966	MAP2K1 0. 0872
Cáncer endometrial	EGFR 0. 6816	GRB2 0. 6050	ILK 0. 1640	EGFR 0. 6417	GRB2 0. 6178	SHC1 0. 5013	EGFR 0. 5270	GRB2 0. 4667	ILK 0. 1185
Glioma	EFGR 0. 9650	HRAS 0. 1201	IGF1R 0. 0833	EGFR 0. 7952	UBC 0. 5020	IGF1R 0. 4938	EFGR 0. 8478	HRAS 0. 0903	IGF1R 0. 0802
Melanoma	HRAS 0. 5653	MAP2K1 0. 4359	KRAS 0. 2898	HRAS 0. 5414	MAP2K1 0. 5232	RAF1 UBC 0. 5102	HRAS 0. 4354	MAP2K1 0. 3145	KRAS 0. 25
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EFGR 0. 8616	RB1 0. 3918	CCND1 0. 1226	EGFR 0. 5911	UBC 0. 5016	AR CDK1 STAT3 0. 4741	EGFR 0. 6508	RB1 0. 2516	CCND1 0. 0937
Cáncer pancreático	JAK1 0. 6232	MAP2K1 0. 3573	UBC 0. 2899	UBC 0. 4830	JAK1 0. 4609	RAF1 0. 4340	JAK1 0. 3965	MAP2K1 0. 2241	KRAS 0. 1781
Cáncer de próstata	GRK5 0. 7380	GSK3A 0. 4091	AKT1 0. 3603	GRK5 0. 5274	UBC 0. 5015	VIM HSPB1 0. 5009	GRK5 0. 5495	GSK3A 0. 2717	AKT1 0. 2545
Carcinoma de células renales	MAPK1 0. 6591	PTPN11 0. 4412	MAPK3 0. 2848	MAPK1 0. 5740	MAPK3 0. 5072	UBC 0. 4944	MAPK1 0. 5668	MAPK3 0. 3375	PTPN11 0. 2993
Cáncer de pulmón de células pequeñas	RELA 0. 5808	PTK2 0. 3193	NFKB1 0. 2595	RELA 0. 5494	UBC 0. 5026	NFKB1 0. 4942	RELA 0. 4639	NFKB1 0. 2605	PTK2 NFKBIA 0. 2055
Cáncer de tiroides	HRAS 0. 5475	MAP2K1 0. 3478	BRAF 0. 3426	HRAS 0. 551184	MAP2K1 0. 5204	BRAF 0. 5185	HRAS 0. 3857	MAP2K1 0. 2785	BRAF 0. 2714

**Las asignaciones de los nombres están por su Símbolo del HGNC por tanto representan al gen que codifica a dicha proteína, la tabla está en orden decreciente de izquierda a derecha. Únicamente se muestran el identificador de cada nodo en base a los resultados calculados; las tablas con los cálculos de todos los nodos son muy grandes por tanto no están presentes en este trabajo. Las casillas con varios nombres, es debido a que estas proteínas tenían el mismo valor en el parámetro dado y empataron. También se indican los resultados de los cálculos en cada casilla.

En la tabla 4 se observa que en todos los casos sólo una proteína tiene el valor más alto, lo cual es diferente a la tabla 1 en donde se pueden observar que en todos los casos más de una proteína tiene el valor más alto ya sea en *closeness*, *betweenness* o *degree*.

Gráfico n.º 10.- Nodos más frecuentes en las catorce redes PPIs de Cáncer



Se puede apreciar que las proteínas que se encuentran frecuentemente alteradas (en doce de catorce tipos de cáncer) son las que son codificadas por CCND1, TP53, BRAF, KRAS, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, AKT1, las cuales son proteínas que participan en los procesos de división celular, energéticos, regulación del ciclo celular.

Tabla n.º 5.- Presencia de los nodos más frecuentes en cada uno de los tipos de cáncer

Nombre de la proteína*	Cáncer de pulmón de células pequeñas	Cáncer de tiroides	Leucemia mieloide aguda	Carcinoma de células basales	Cáncer de vejiga	Cáncer colorrectal	Cáncer endometrial	Glioma	Melanoma	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Cáncer pancreático	Cáncer de próstata	Carcinoma de células renales	Leucemia mieloide Crónica
CCND1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
TP53	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
BRAF	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KRAS	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MAP2K1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MAPK1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MAPK3	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AKT1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AKT2	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AKT3	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3CA	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3CB	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3CD	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3CG	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3R1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3R2	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3R3	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PIK3R5	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ARAF	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
RAF1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HRAS	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1

Tabla n.º 5.- Presencia de los nodos más frecuentes en cada uno de los tipos de cáncer (Continuación)

NRAS	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1
MAP2K2	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1
E2F1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1
E2F2	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1
E2F3	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1
RB1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1
BAD	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1
CDK4	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1
MYC	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
SOS1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
SOS2	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
GRB2	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
EGF	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0
EGFR	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0

En esta tabla se indica en que tipos de cáncer se encuentran los nodos que son más frecuentes dentro de los catorce tipos de cáncer (véase gráfico n.º 9). El Número 1 indica presencia, el número cero indica ausencia.*Los nombre indicados son respectivos del gen pero en realidad se está refiriendo a las proteínas que estos codifican.

En la tabla se puede observar que algunas proteínas no se encuentran alteradas en ciertos tipos de cáncer, un caso interesante es el carcinoma de células basales en donde únicamente se encuentra alterada TP53 de las 35 proteínas presentadas y es el único tipo de cáncer de estos catorce que tiene esta característica. También se pueden observar proteínas como CCND1, TP53, MAP2K1, MAPK1 que están alterados en 12 de 14 tipos de cáncer, por mencionar algunos ejemplos.

Pruebas estadísticas:

Tabla n.º 6. – Prueba de χ^2 (Tabla de contingencia 2x2)

Tipo de cáncer	Negativos	Positivos	Total
Leucemia mieloide aguda	8	27	35
Carcinoma de células basales	34	1	35
Cáncer de vejiga	15	20	35
Leucemia mieloide Crónica	2	33	35
Cáncer colorrectal	13	22	35
Cáncer endometrial	5	30	35
Glioma	2	33	35
Melanoma	4	31	35
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	1	34	35
Cáncer pancreático	7	28	35
Cáncer de próstata	2	33	35
Carcinoma de células renales	11	24	35
Cáncer de pulmón de células pequeñas	16	19	35
Cáncer de tiroides	24	11	35
Total	144	346	490
Estadístico	Valor	gl	p
Chi Cuadrado Pearson	163.69	13	<0.0001

Tabla n.º 7. – Prueba de Kruskal-wallis

Tipo de Cáncer	N	Medias	D. E.	Medianas	gl	H	p
Leucemia mieloide aguda	35	0.77	0.43	1	13	101.69	<0.0001
Carcinoma de células basales	35	0.03	0.17	0			
Cáncer de vejiga	35	0.57	0.5	1			
Leucemia mieloide Crónica	35	0.94	0.24	1			
Cáncer colorrectal	35	0.63	0.49	1			
Cáncer endometrial	35	0.86	0.36	1			
Glioma	35	0.94	0.24	1			
Melanoma	35	0.89	0.32	1			
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	35	0.97	0.17	1			
Cáncer pancreático	35	0.8	0.41	1			
Cáncer de próstata	35	0.94	0.24	1			
Carcinoma de células renales	35	0.69	0.47	1			
Cáncer de pulmón de células pequeñas	35	0.54	0.51	1			
Cáncer de tiroides	35	0.31	0.47	0			

Ambas pruebas estadísticas se realizaron usando los datos de la Tabla n.º 5 usando un alfa de 0.05. Para el caso de la prueba de Kruskal Wallis la Hipótesis nula dice que no existe diferencia en la presencia o ausencia de las proteínas entre los grupos evaluados (tipos de cáncer) y en el caso de H1 dice que existe una diferencia significativa en la presencia o ausencia de las proteínas entre los grupos evaluados. Al ser la p (probabilidad de error) menor de 0.05 se rechaza la hipótesis nula y por tanto se acepta H1. Por tanto si existe una diferencia estadísticamente significativa en la presencia o ausencia de las proteínas entre los distintos tipos de cáncer.

En el caso de la prueba de χ^2 fue utilizada debido a que este tipo de análisis se utiliza para variables binarias las cuales involucran 2 categorías de variables nominales en este caso el 1 y el 0 (que representa el sí y el no respectivamente). La hipótesis nula dice que no hay relación entre la presencia o ausencia de las proteínas entre los catorce tipos de cáncer y la H1 dice que si hay relación. Al ser la p menor de 0.05 se dice que hay una relación entre la presencia o ausencia de las proteínas entre los distintos tipos de cáncer.

1.- Resumen de resultados

- Algunos nodos tienen valores numéricos similares.
- Algunas redes tienen subredes.
- Hay proteínas alteradas que se encuentran presentes en más tipos de cáncer que otros.
- Los tipos de cáncer no presentan un comportamiento libre de escala en su distribución de degree.
- Existen diferencias estadísticas entre la presencia o ausencia y el tipo de cáncer.

VIII.- DISCUSIÓN

En el estudio realizado se utilizaron los datos de catorce redes de cáncer generadas, en las cuales cada red representa un tipo de cáncer. Además se incluyeron redes controles generadas para cada una de las redes de cáncer. Una de las primeras características más notorias con sólo observar físicamente las redes, es que poseen una gran cantidad de nodos y conexiones entre estos, dicho hecho es más notorio en las redes control, ya que aun cuando éstas se generaron con el uso de únicamente cinco nodos que se escogieron usando el parámetro de centralidad "betweenness", poseen una cantidad muy superior de nodos y de conexiones.

La principal causa por la que las redes PPIs entre cada tipo de cáncer son de diferentes tamaños es la heterogeneidad del cáncer y por tanto va depender de las características de las muestras con las cuales se hayan realizado experimentalmente las mediciones para determinar las alteraciones en las redes de interacción. Se ha mencionado previamente (sección que corresponde a los catorce tipos de cáncer) que en algunos tipos de cáncer las características (alteraciones) que van a presentar pueden depender del subtipo de cáncer, además del estadio de la enfermedad, principalmente. En las redes que se pudieron generar (las de cáncer), se presentan únicamente las proteínas alteradas en su función, debido a que KEGG DISEASE únicamente recaba la información de las moléculas alteradas en la enfermedad para la cual se esté generando su vía de interacción (o señalización en caso de que sea una gráfica orientada), por tanto una de las principales razones por las cuales varía el tamaño de una red de cáncer con respecto al control usado, es el hecho de que no se incluyen las interacciones normales en las redes de cáncer (en el caso de las que aún se encuentran presentes en dicha enfermedad), aunque otra causa es debido a que algunos genes se van perdiendo o son eliminados ya que se sabe que en algunos tipos de cáncer se van perdiendo cromosomas enteros o secciones de estos y por tanto dejan de estar presentes las proteínas para las cuales codifican los genes que se eliminaron al perder

dichas secciones o cromosomas. (Como la delección de una porción del cromosoma 9 en el melanoma) (KEGG, 2014; Miller and Jr. Mihm, 2006).

En el caso de las conexiones, son más en algunos nodos de las redes control ya que estas redes representan lo que es considerado como "normal" y contienen todas las interacciones que normalmente ocurrirían sin contemplar las alteraciones y por tanto hay un número superior de nodos y esto a su vez se ve reflejado en un aumento en el número de conexiones.

Los gráficos 1 a 6 muestran el comportamiento de los primeros veinte nodos para las medidas de centralidad: *Betweenness*, *Degree* y *Closeness*, se puede observar que los valores que presentan las redes de cáncer con respecto a los controles no tienen el mismo comportamiento ya que en las redes control se puede observar que en los tres parámetros de centralidad únicamente se tienen valores muy altos en los primeros nodos. En las redes de cáncer parece haber un cambio menor entre los nodos por esto se puede observar que dentro de los primeros valores más altos se encuentran varios nodos en la misma posición ya que tienen el mismo valor. El valor de *Betweenness* y *Degree* cae drásticamente en las redes control, lo que no sucede en las redes de cáncer. Es importante mencionar que para las tres medidas de centralidad de las redes control, se puede mostrar que en algunas redes como la del control del glioma un nodo destaca por tener un valor muy alto en sus mediciones, pero lo esperado es que al menos los cinco nodos a partir de los cuales se crearon las redes tengan un valor parecido en sus mediciones (ya que serían los más conectados), pero esto no sucede en la mayoría de los casos. Dicha característica se puede atribuir a la importancia que juegan estos nodos en las redes (que tan esenciales son), ya que con esto se propone que estos serían los que gobiernan el comportamiento de las redes y están mejor comunicados con los demás nodos en la red en un estado normal (conocidos como nodos "hub"). El único parámetro de centralidad que no sigue un comportamiento de "caída en picada" sería el *Closeness* ya que este valor decrece de una manera gradual, por tanto esto indicaría que en una red normal los nodos tienen una comunicación muy similar entre ellos (Albert and Barabási, 2002; Gursoy et al., 2008).

El caso de las redes de cáncer el cambio en las mediciones de centralidad se nota de una manera más gradual entre los valores individuales de cada nodo con respecto a los controles. Pero esto no quiere decir que no existan nodos que se pueda decir que gobiernan el comportamiento de la red o que tengan mejor comunicación que otros ya que sí existen pero no como nodos individuales, sino, como conjuntos de nodos que gobiernan a las redes o que están comunicados de igual manera. Para el caso de la comunicación en la mayoría de las redes de cáncer no hay grandes

diferencias, esto se puede deber al hecho de que las proteínas tienen que estar "monitoreándose" entre ellas para evitar su muerte y mantener su estado de proliferación activo, por tanto con esto se puede proponer que es debido a esta comunicación tan cercana el hecho de que los cánceres sean recurrentes y en algunos casos se puedan "adaptar" a una tasa de velocidad relativamente elevada a los fármacos que se usan para tratar de erradicar a las células cancerígenas.

Algunos gráficos de las redes de cáncer tienen nodos sin conectar e incluso se forman pequeñas redes aparte de la principal (la más grande), en cuyo caso dicha red principal podría ser considerada como un "componente gigante" el cual es la subred (cuando más redes dentro de la gráfica) que contiene a la mayoría de los nodos conectados que están conectados entre sí y que pertenecen a la gráfica, pero se menciona en la literatura que dicho componente ha sido observado hasta ahora únicamente en las redes aleatorias. Esto es importante ya que en dicho componente se agrupan la mayoría de los nodos y por tanto los nodos considerados más esenciales por sus valores de centralidad (Kolaczyk and Csárdi, 2014).

Los nodos sin conexiones tienen la característica de que sus valores para las medidas de centralidad son cero, por tanto se puede enunciar: "todos los nodos sin conexiones van a tener un valor de cero en las tres medidas de centralidad que se usan en este trabajo, pero los nodos que tengan un valor de cero en Closeness y Betweenness no necesariamente van a ser nodos sin conexiones". El hecho de encontrar nodos sin conexiones en las redes de cáncer va a ser muy importante desde el punto de vista biológico ya que si se comparan estas redes con el control, se puede observar que en los controles no hay nodos sin conexiones, todos forman parte de una misma red y por tanto se puede afirmar que dichos nodos que no están conectados han sido alterados al punto de que ya no interactúan con otros nodos (proteínas) y por tanto ya no están ejerciendo su función como en el caso de p53 en la red de carcinoma de células basales, en la cual es un nodo sin conexiones, lo que implica que ya no interactúa con ninguna proteína y por tanto ya no está cumpliendo su función normal, además esto está apoyado en resultados experimentales en donde se han encontrado frecuentemente mutaciones en el gen que codifica para p53 (Shea et al., 1992; Zhang et al., 2001; Yalçın and Seçkin, 2012).

La distribución del *degree* en una red es una característica que va a permitir en algunos tipos de redes clasificarlas, por ejemplo: cuando una red sigue una distribución de Poisson sería una red aleatoria y cuando sigue una distribución $P(k) \sim k^{-\gamma}$ con un γ entre -1.75 a -3 (de acuerdo a algunos autores) sería una red libre de escalas la cual es frecuentemente observada en redes que tienen datos del mundo real como

las biológicas, internet y redes sociales principalmente. Los gráficos n.º 7 y 8 muestran la distribución de un tipo de cáncer y su control, se puede notar que ambas redes no siguen una distribución de Poisson por tanto no podrían ser consideradas como redes aleatorias, pero en el caso de la distribución de cáncer tampoco muestra una red libre de escalas aunque en el caso de la red control en base al valor de gamma (-1.9) si está mostrando una forma aparentemente de una red libre de escalas. Esto genera la siguiente afirmación: Las redes PPIs que resultan de las alteraciones que se dan en el cáncer no son libres de escala, pero sus redes control si tienen una distribución que se puede considerar libre de escala.

Las pruebas estadísticas se realizaron para los nodos que se encuentran alterados más frecuentemente en las catorce redes de cáncer con la finalidad de demostrar que el hecho de que un nodo este presente o no en alguna de las redes es importante, ya que estadísticamente se está demostrando que esto no sucede por el azar, sino que cada uno de esos nodos se encuentran ahí para permitir el crecimiento y supervivencia de las células cancerígenas. Dicha presencia puede estar ligada a funciones específicas que necesitan estar alteradas en el tipo del cáncer en el cual están presentes, como en el caso de algunas MAPK cuya activación normal determina la inducción de varias respuestas celulares muy importantes como activación (por fosforilación también) de factores de transcripción, regulaciones transcripcionales, remodelación de la cromatina nuclear, inducción genética inmediata, producción de citoquinas, regulación de apoptosis y progresión del ciclo celular (Wada and Penninger, 2004; Serra et al., 2010).

En la tabla dos y cuatro se muestran las primeras tres posiciones con los valores más altos y a que nodo pertenecen en cada una de las medidas de centralidad para cada una de las redes de cáncer y sus respectivos controles. En el caso de los datos de las redes de cáncer se puede observar que en la mayoría de los canceres las posiciones no están ocupadas por un solo nodo sino por un conjunto de nodos (más de uno), lo cual no es tan usual en las redes sanas ya que en su caso la mayoría de las redes sanas están teniendo una proteína con altos valores calculados en las medidas de centralidad.

Las tablas dos y cuatro pueden ser analizadas individualmente porque se están indicando el nombre de las proteínas a los cuales pertenecen los nodos en cada posición. La centralidad siendo una medida de la importancia de un nodo nos permite encontrar a los nodos más esenciales de una red, A continuación se usarán únicamente los nodos en la primera posición para cada parámetro de centralidad en algunos tipos de cáncer para mostrar como las medidas de centralidad pueden denotar mediante sus valores a nodos que forman una parte crítica en la biología de las redes de cáncer: Leucemia mieloide aguda: La proteína FLT3 puede ser considerada como la proteína

que gobierna el comportamiento de la red ya que esta tiene el valor más alto en las tres medidas de centralidad, por tanto es un "hub". Además de ser la que tiene la mejor comunicación en toda la red. Para el caso de la leucemia es muy importante ya que su función normal es actuar como un receptor que regula la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas, además de que la mutación en esta proteína promueve la proliferación y resistencia hacia la vía de la apoptosis (Uniprot Consortium, 2015).

Carcinoma de células basales: La proteína GSK3B la cual es una proteína-quinasa que actúa como un regulador negativo en el control de la homeostasis de la glucosa, la vía de señalización Wnt y la regulación de factores de transcripción y microtúbulos, por medio de la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa. La alteración de la vía Wnt puede alterar la regulación del crecimiento y supervivencia de una célula, lo cual va resultar en el crecimiento de las células. La alteración de la GSK3B puede deberse adicionalmente al hecho de que las proteínas FZD son proteínas receptoras de proteínas Wnt lo cual conlleva a la inhibición de la GSK3B, y genera una acumulación de la b-catenina y activación genes blancos de Wnt. Para el caso de GLI1 actúa como un activador transcripcional que modula la vía de señalización "Hedgehog" la cual es una vía asociada al carcinoma de células basales, normalmente esta vía es fundamental en procesos de desarrollo embriogénico y su activación constitutiva se asocia con la tumorigénesis de este tipo de cáncer (Polakis, 2000; Uniprot Consortium, 2015).

Cáncer de vejiga: Las proteínas en este tipo de cáncer con el más alto valor en las tres medidas de centralidad pertenecen a las MAPK las cuales son serin-treonin quinasas que actúan como componentes de la vía de transducción de señales MAPK, dicha cascada media diversas funciones biológicas como el crecimiento, la adhesión, la supervivencia y la diferenciación de las células. El rol de la MAPK se ha encontrado a veces con contradicciones de acuerdo a lo mencionado por Dhillon et. al. y esto va depender del grado de activación para el gen (Dhillon et al., 2007; Uniprot Consortium, 2015).

Leucemia mieloide Crónica: La proteína GRB2 es una proteína adaptadora que provee un vínculo crítico entre los receptores de superficie celular para el factor de crecimiento y la vía de señalización Ras. Se ha planteado que la señalización es crítica para el progreso del ciclo celular, la motilidad, angiogénesis y vasculogénesis por tanto esta proteína ha sido propuesta como blanco terapéutico para prevenir la invasión local y metástasis del tumor. En el caso de las proteínas PI3K son fosfoinositol 3 quinasas que fosforilan a las fosfatidilinositoles para general fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato a través de la cual se reclutan a proteínas como AKT1 y PDK1 que actúan como activadores de las cascadas de señalización que están involucradas en el crecimiento,

supervivencia, motilidad, proliferación y morfología celular. La AKT1, AKT2, AKT3 son tres proteínas serin/treonin quinasas muy cercanas que están involucradas también en la proliferación, crecimiento, supervivencia y adicionalmente el metabolismo celular. Esto último ya que es responsable de la regulación de la ingesta de glucosa (Giubellino et al., 2008; Uniprot Consortium, 2015).

Cáncer colorrectal: En este tipo de cáncer la proteína que tiene el más alto valor en las tres medidas de centralidad es KRAS que es una proteína del tipo RAS la cual se unen a GTP/GDP y poseen una actividad intrínseca cuyo principal rol está en la regulación de la proliferación celular las señales a través de la vía RAS/MAPK generan instrucciones para que la célula crezca, en el caso del cáncer las mutaciones en este gen generan una fuerte sobre activación lo que genera directamente que la célula crezca y se divida de una manera incontrolada (Uniprot Consortium, 2015; NIH, 2012).

Cáncer endometrial: La proteína EGFR es un receptor tirosina-quinasa en el cual se unen los miembros de la familia EGF y que de esta unión se activan diversas cascadas de señalización. Dicha activación lleva a una serie de cambios en el receptor como la fosforilación del receptor, y como uno de los últimos pasos activa diversas cascadas de señalización. Este receptor también pertenece a la familia ErbB en cuyo caso se ha visto que es necesario el uso de estos receptores para inducir la transformación de las células a cancerígenas, particularmente el crecimiento y supervivencia de algunas células de carcinomas parece ser mantenido por una red de ligando/receptores de la familia ErbB. En el caso de la ILK la cual es una proteína intracelular que actúa como un mediador en la red de señalización por integrinas, cuya sobre expresión o activación constitutiva resulta en una transformación oncogénica y un progreso a fenotipos metastásicos e invasivos en algunos tipos de cáncer y cuya inhibición en tumores ha resultado ser antitumorigénica (Normanno et al., 2006; Uniprot Consortium, 2015; Hannigan et al., 2005; Persad and Dedhar, 2003).

Estas proteínas previamente mencionadas tienen la característica que al sufrir una alteración en el cáncer promueven indirecta o directamente algunas de las siguientes capacidades en la célula cancerígena: evasión de la apoptosis, independencia de las señales de proliferación, potencial para la replicación ilimitada, promoción de la habilidad para invadir a otros tejidos, promover la angiogénesis para el suplemento de nutrientes para la célula.

IX.- CONCLUSIONES

Se cumplió con la meta de generar las redes de cáncer, las cuales varían en el comportamiento de sus medidas de centralidad, no tienen el mismo tamaño, algunas forman subredes dentro de la gráfica y tienen un componente gigante, además existen nodos sin conexión, siendo estos tres últimos un claro indicativo de la disfunción de la red. Adicionalmente se encontraron a las proteínas más esenciales de cada red.

Se logró generar redes que fungieron como control y encontrar a las proteínas más esenciales dentro de cada red usando los cálculos de medidas de centralidad. Al igual que las redes de cáncer, varían en dichas medidas y también en el tamaño, pero no tienen subredes y tampoco existen nodos sin conexión, lo cual es una característica que permite decir que no hay una alteración en las redes PPIs.

Los valores más altos en las medidas de centralidad están relacionados con la esencialidad de cada proteína en la red, sin embargo las proteínas con el valor de cero (en la redes de cáncer) también son biológicamente importantes porque no están interactuando con las demás proteínas y porque en un estado sin alteración estas proteínas tienen funciones muy importantes como la regulación del ciclo celular.

Las redes PPIs de cáncer tienen una tendencia a agrupar nodos con valores altos y similares al menos una de las tres medidas de centralidad, lo cual no sucede en las redes PPIs de los controles, denotando que la red de cáncer tiene proteínas igual de esenciales para la red, al contrario de las redes control que tienen sólo una proteína que se consideraría la más esencial de la red y cuya alteración puede ser muy influyente en el momento de la transición de un estado sano a uno de enfermedad.

Usando las pruebas estadísticas de χ^2 y Kruskal-wallis se encontró que la presencia o ausencia de una proteína entre las catorce redes PPIs de cáncer es estadísticamente significativa cuando estas son comparadas, y por tanto hay una relación entre estas redes en donde una proteína aparece alterada en la mayoría de las redes y otras sólo se ha visto que aparece en algunos tipos de cáncer.

Se logró realizar el cálculo de los tres parámetros de centralidad propuestos y con esto realizar la caracterización estadística de todas las redes generadas viendo su comportamiento a través de las gráficas de las medidas centralidad, la distribución del *degree*, permite reconocer a través de su medición, cuando una red está sana o cuando está enferma ya que la distribución que siguen las redes de cáncer son beta y las control siguen una ley de potencia.

X.- PROSPECTIVAS

- Ampliar las redes control.
- Realizar redes específicas de tejido.
- Incorporar datos clínicos a dichas redes.

XI.- Bibliografía

1. Albert, R., & Barabási, L.-A. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *The American Physical Society*, 47-97.
2. American Cancer Society. (2015). *Lung cancer (Non-small Cell)*. Recuperado el 05 de 06 de 2015, de What is non-small cell lung cancer?: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>
3. American Cancer Society. (2015). *Resumen de Cáncer colorrectal*. Recuperado el 5 de 06 de 2015, de ¿Cómo se diagnostica el cáncer colorrectal?: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/resumen/resumen-sobre-el-cancer-colorrectal-early-diagnosis>
4. Aranda, B., Blakenburg, H., Kerrien, S., Ceol, A., Brinkman, S. L., Chautard, E., . . . De Las Rivas, J. (2011). PSICQUIC and PSIScore: accessing and scoring molecular interactions. *Nature*, 528-529.
5. Bansal, N., Yendluri, V., & Wenham, M. R. (2009). The Molecular Biology of Endometrial Cancers and the Implications for Pathogenesis, Classification, and Targeted Therapies. *Cancer control*, 8-13.
6. Beyer, A., Bandyopadhyay, S., & Ideker, T. (2007). Integrating physical and genetic maps: from genomes to interaction networks. *Nature*, 699-710.
7. Bogartti, P. S. (2005). Centrality and network flow. *Elsevier: Social networks*, 55-71.
8. Brandes, U., & Dorothea, W. (2004). VISON: Software for the Analysis and Visualization of Social Networks. *Springer-Verlag*, 321-340.
9. Brown, L. R., de Souza, A. J., & Cohen, E. E. (2011). Thyroid Cancer: Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*, 193-199.
10. Cabili, M., & Donsky, E. (2007). *Analysis of Biological Networks: Genetic Interactions Networks*. Recuperado el 6 de 06 de 2015, de The Blavatnik school of Computer Science: <http://www.cs.tau.ac.il/~roded/courses/bnet-a06/lec12.pdf>
11. Cline, S. M., Smooth, M., Cerami, E., Kuchinsky, A., Landys, N., & Bader, D. G. (2007). Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *nature protocols*, 2366-2382.
12. Cohen, T. H., & McGovern, J. F. (2005). Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2477-2490.
13. Croce, M. C. (2008). Oncogenes and Cancer. *New England Journal of Medicine*, 502-511.
14. Csárdi, G., & Nepusz, T. (2006). The igraph software package for complex network research. *Inter Journal*.

15. Chatr-aryamontri, A., Breitkreutz, J.-B., Oughtred, R., Boucher, L., Heinicke, S., & Chen, D. S. (2014). The BioGRID interaction database: 2015 update. *Nucleic Acids Research*, 1-9.
16. Cheong, H., Lu, C., Lindsten, T., & Thompson, C. B. (2012). Therapeutic targets in cancer cell metabolism and autophagy. *Nature biotechnology*, 671-678.
17. Chuang, H.-Y., Hofree, M., & Ideker, T. (Noviembre de 2010). A Decade of Systems Biology. *Annual Reviews*, 721-744.
18. De La Rivas, J., & Celia, F. (2010). Protein–Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome Networks. *PLoS: Computational Biology*, 1-8.
19. Dehmer, M. (2011). *Structural Analysis*. New York: Springer Dordrecht Heidelberg.
20. Dhillon, A., Hagan, S., Rath, O., & Kolch, W. (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Nature: Oncogene*, 3279-3290.
21. Estey, E., & Döhner, H. (2006). Acute myeloid leukaemia. *Elsevier: Lancet*, 1894-1907.
22. Ettinger, S. D., Akerley, W., Bepler, G., Blum, G. M., Chang, A., Cheney, T. R., . . . D'Amico, A. T. (2010). Non–Small Cell Lung Cancer . *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 740-801.
23. Fearon, R. E. (2010). Molecular Genetics of Colorectal Cancer . *Annual Reviews*, 479-507.
24. Featherstone, C. (1989). The complexities of the cell cycle. *Trends in Biochemical Sciences*, 85-87.
25. Frederick, B. M. (2008). *Bioinformatics and Systems biology*. Bélgica: Springer-Verlag.
26. Ghasemi, M., Seidkhani, H., Tamimi, F., & Rahgozar, M. R.-N. (2014). Centrality Measures in Biological Networks. *Current Bioinformatics*, 1-17.
27. Gitter, A., Seetharaman, K. J., Gupta, A., & Joseph, B. Z. (2010). Discovering pathways by orienting edges in protein interaction networks. *Nucleic Acids Research*, 1-12.
28. Giubellino, A., B. R., & Bottaro, P. D. (2008). Grb2 signaling in cell motility and cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 1021-1033.
29. Goldstraw, P., Ball, D., Rjett, J., Le Chevalier, T., Lim, E., GNicholson, A., & Sheperd, A. F. (2011). Non-small-cell lung cancer. *El sevier: Lancet*, 1727-1740.
30. Green, R. D., Galluzzi, L., & Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the Autophagy-Inflammation-Cell Death Axis in Organismal Aging. *Science*, 1109-1112.
31. Gursoy, A., Keskin, O., & Nussinov, R. (2008). Topological properties of protein interaction networks from a structural perspective. *Biochemical Society Transactions*, 1398-1403.
32. Gwynne, P. (1999). Protein + Protein Interactions. *Science*.

33. Hannigan, G., Troussard, A. A., & Dedhar, S. (2005). Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nature: Cancer Reviews*, 51-63.
34. Helmann, R., Hochhaus, A., & Baccarani, M. (2007). Chronic myeloid leukaemia. *Elsevier: Lancet*, 342-350.
35. Hidalgo, M. (2010). Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1605-1617.
36. Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell Death. *The New England Journal of Medicine*, 1570-1583.
37. Jackman, M. D., & Johnson, E. B. (2005). Small-cell lung cancer. *Elsevier: Lancet*, 1385-1396.
38. Joy, P. M., Brock, A., Ingher, E. D., & Sui, H. (2005). High-Betweenness Proteins in the Yeast Protein Interaction Network. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 96-103.
39. Kanehisa, M., & Goto, S. (2000). KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, 27-30.
40. Karavi, M., & Markham, A. (2004). Molecular biology of prostate cancer. *Nature*, 6-20.
41. KEGG. (1 de 07 de 2014). KEGG DISEASE. Recuperado el 2015 de 07 de 22, de KEGG DISEASE Database: <http://www.genome.jp/kegg/disease/>
42. Kelley, R., & Ideker, T. (2005). Systematic interpretation of genetic interactions using protein networks. *Nature biotechnology*, 561-566.
43. Knowles, A. M., & Hurst, D. C. (2015). Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Cancer Reviews*, 25-41.
44. Kolaczyk, D. E., & Csárdi, G. (2014). *Statistical Analysis of Network Data with R*. New York: Springer Science+Business Media.
45. Kurzawa, L., & Morris, M. C. (2010). Cell-Cycle Markers and Biosensors. *ChemBioChem*, 1037-1047.
46. Lazelle, S. C. (1999). Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 1330-1340.
47. Li, C., & Wang, J. (2014). Quantifying the underlying landscape and. *Interface*, 1-15.
48. Lin, J., & Roth, A. J. (2008). Tumor suppressor FUS1 signaling pathway. *Journal of Thoracic Oncology*, 327-330.
49. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, A. C., Krieger, M., Matsudaira, P., & Scott, P. M. (2009). *Biología Celular y Molecular* (5 ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.
50. Lord, J. C., & Ashworth, A. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*, 287-294.
51. Lunt, Y. S., & Heiden, V. M. (2011). Aerobic Glycolysis: Meeting the Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Annual Reviews*, 441-464.
52. Maitra, A., & Hruban, H. R. (2008). Pancreatic Cancer. *Annual Reviews*, 157-188.

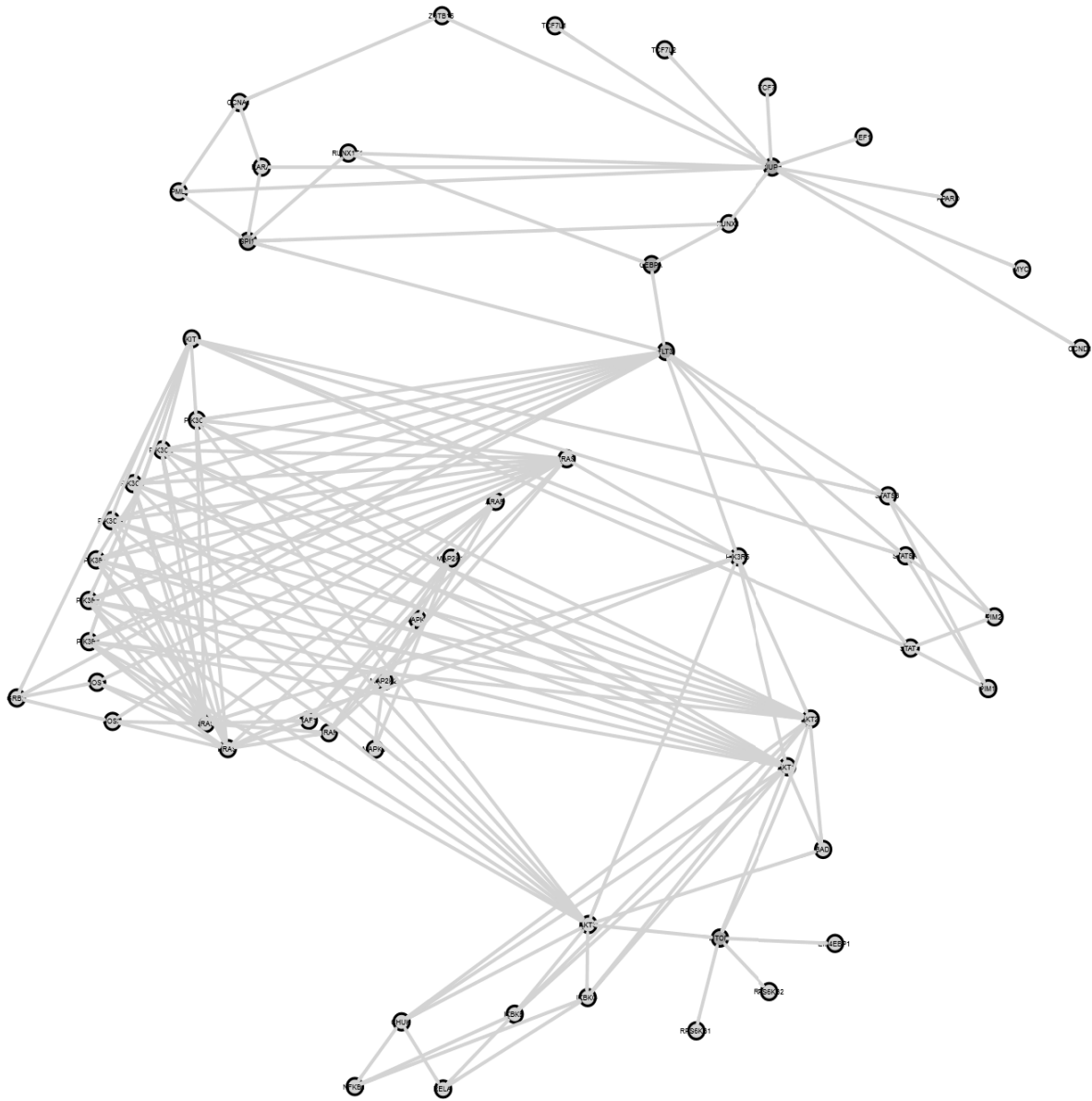
53. Malumbres, M. (2010). Physiological relevance of cell cycle kinases. *Physiological Reviews*, 973-1007.
54. Markowitz, D. S., & Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular Basis of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2449-2460.
55. Mathews, C. K., Van Holde, K., & Ahern, K. (2002). *Bioquímica* (3 ed.). España: Pearson.
56. MedlinePlus. (2014). *Tumor*. Recuperado el 4 de 06 de 2015, de Tumor: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001310.htm>
57. Milo, R., Shen-Orr, S., Itzkovitz, S., Chklovskii, D., & Alon, U. (2002). Network Motifs: Simple Building. *Science*, 824-827.
58. Miller, J. A., & Jr. Mihm, C. M. (2006). Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 51-65.
59. Mitra, P. A., & Cote, J. R. (2009). Molecular Pathogenesis and Diagnostics of Bladder Cancer. *Annual Reviews*, 251-285.
60. NCI. (2014). What Is Cancer? Recuperado el 16 de 01 de 2015, de National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
61. NCI. (2015). Viruses that can lead to cancer. Recuperado el 1 de 06 de 2015, de National Cancer Institute: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/infectiousagentsandcancer/infectious-agents-and-cancer-viruses>
62. Nelson, G. W., De Marzo, M. A., & Isaacs, B. W. (2003). Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366-381.
63. NIH. (05 de 2012). *Genetics Home Reference*. Recuperado el 23 de 07 de 2015, de KRAS: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/KRAS>
64. Nikiforov, E. Y., & Nikiforova, N. M. (2011). Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature endocrinology*, 569-580.
65. Normanno, N., De Luca, A., Bianco, C., Strizzi, L., Mancino, M., Maiello, M., . . . Caponigro, F. (2006). Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Elsevier*, 2-16.
66. Öwenberg, L. B., Downing, R. J., & Burnett, A. (1999). Acute Myeloid Leukemia. *The New Englan Journal of Medicine*, 1051-1062.
67. Persad, S., & Dedhar, S. (2003). The role of integrin-linked kinase (ILK) in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, 375-384.
68. Polakis, P. (2000). Wnt signaling and cancer. *Genes and Development*, 1837-1851. Obtenido de <http://genesdev.cshlp.org/content/14/15/1837.full>
69. Prokop, A., & Csukás, B. (2013). *Systems Biology: Integrative Biology and Simulation Tools*. U.S.A.: Springer.
70. R Core Team. (2015). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*. Obtenido de <http://www.R-project.org/>

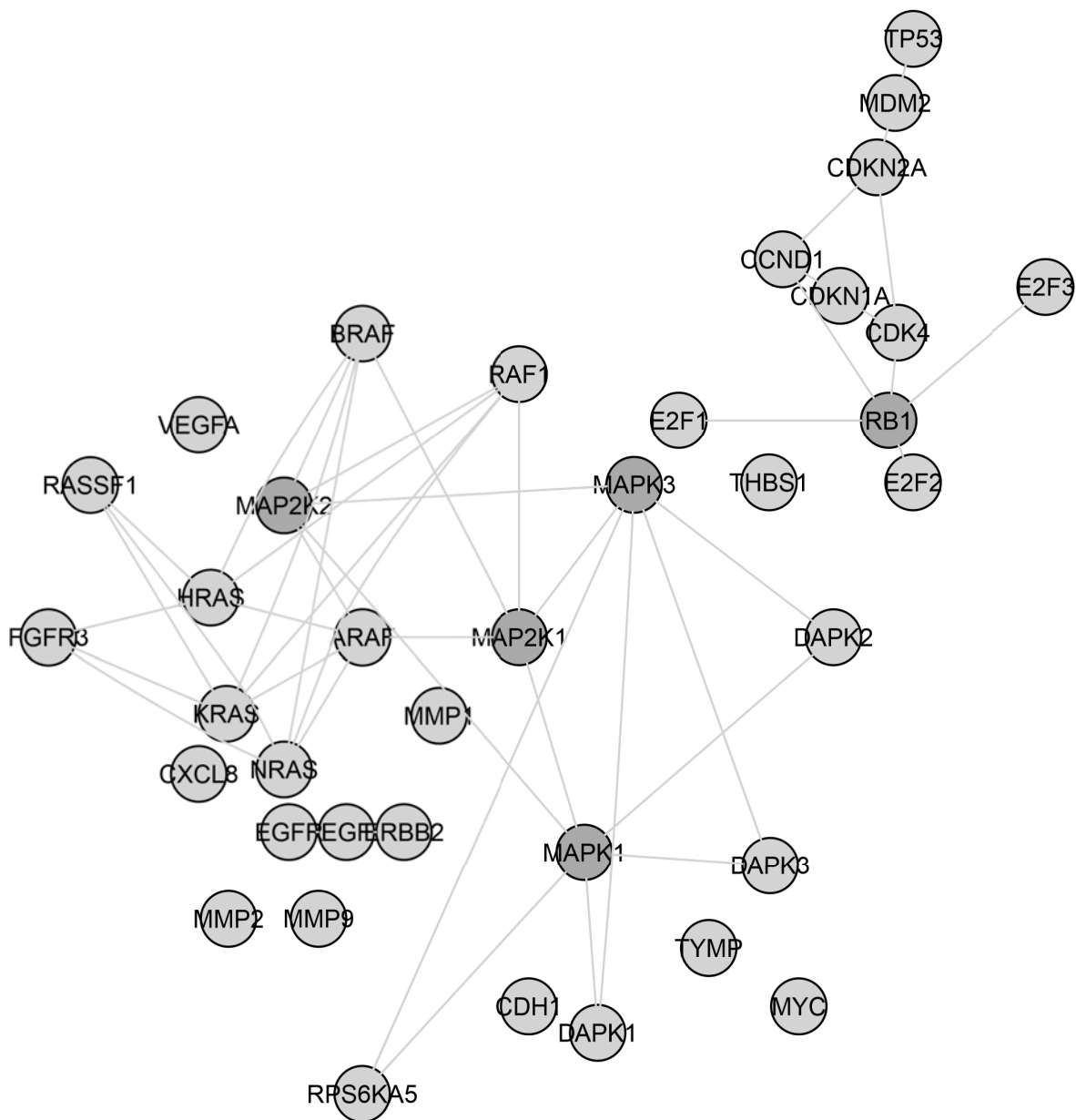
71. Raman, K. (2010). Construction and analysis of protein–protein interaction networks. *Automated Experimentation*, 1-11.
72. Rini, I. B., Campbell, C. S., & Escudier, B. (2009). Renal cell carcinoma. *Elsevier: Lancet*, 1119-1132.
73. Rubin, I. A., Chen, H. E., & Ratner, D. (2005). Basal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2262-2669.
74. Ruíz, G. R. (2008). Biología molecular en cáncer (1 ed.). México, D.F.: Planeación y desarrollo editorial.
75. Saito, R., Smoot, E. M., Ono, K., Ruscheinski, J., Wang, L.-P., Lotia, S., . . . Ideker, T. (2007). A travel guide to Cytoscape plugins. *Nature methods*, 1069-1076.
76. Saso, S., Chatterjee, J., Georgiou, E., Ditri, M. A., Smith, R. J., & Ghaem-Maghami, S. (2011). Endometrial cancer. *BMJ*.
77. Schadendorf, D., Fisher's, E. D., Garbe, C., Gershenwald, E. J., Grob, J. J., Halpern, A., & Herlyn, M. (2015). Melanoma . *Nature: Disease Primers*, 1-20.
78. Serra, M. C., De León, G. A., & Quisbert, F. N. (2010). Respuesta celular mediada por las Mapk. Recuperado el 23 de 07 de 2015, de Bio Cancer Research Journal: <http://www.biocancer.com/journal/1234/22-respuesta-celular-mediada-por-las-mapk>
79. Shea, R. C., McNutt, S. N., Volkenandt, M., Lugo, J., Prioleau, G. P., & Albino, P. A. (1992). Overexpression of p53 Protein in Basal Cell Carcinomas of Human Skin. *American Journal of Pathology*, 25-29.
80. Simon, R. G., & Wagner, H. (2003). Small Cell Lung Cancer. *CHEST*, 259-271S.
81. Singh, V., & Dhar, K. P. (2015). *Systems and Synthetic Biology*. India: Springer Dordrecht Heidelberg.
82. Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., & Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 278-286.
83. Tuzynski, A. J., Breitkreutz, D., Hlatky, L., & Rietman, E. (2012). Molecular signaling network complexity is correlated. *PNAS*, 9209-9212.
84. Uniprot Consortium. (22 de 07 de 2015). *UniProtKB*. Recuperado el 23 de 07 de 2015, de UniProtKB - P36888 (FLT3_HUMAN): <http://www.uniprot.org/uniprot/P36888>
85. Uniprot Consortium. (22 de 07 de 2015). *UniProtKB*. Obtenido de UniProtKB - P49841 (GSK3B_HUMAN): <http://www.uniprot.org/uniprot/P49841>
86. Van der Meijden, M. P. (1998). Bladder cancer. *BMJ*, 1366-1369.
87. Visvader, J. E. (2011). Cells of origin in cancer . *Nature*, 314- 322.
88. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, J. L., & Kinzler, W. K. (2013). Cancer Genome Landscapes. *Science*, 1546-1558.
89. Vousden, H. K., & Ryan, M. (2009). p53 and metabolism. *Nature*, 691-700.
90. Wada, T., & Penninger, J. (2004). Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Nature: Oncogene*, 2838-2849.

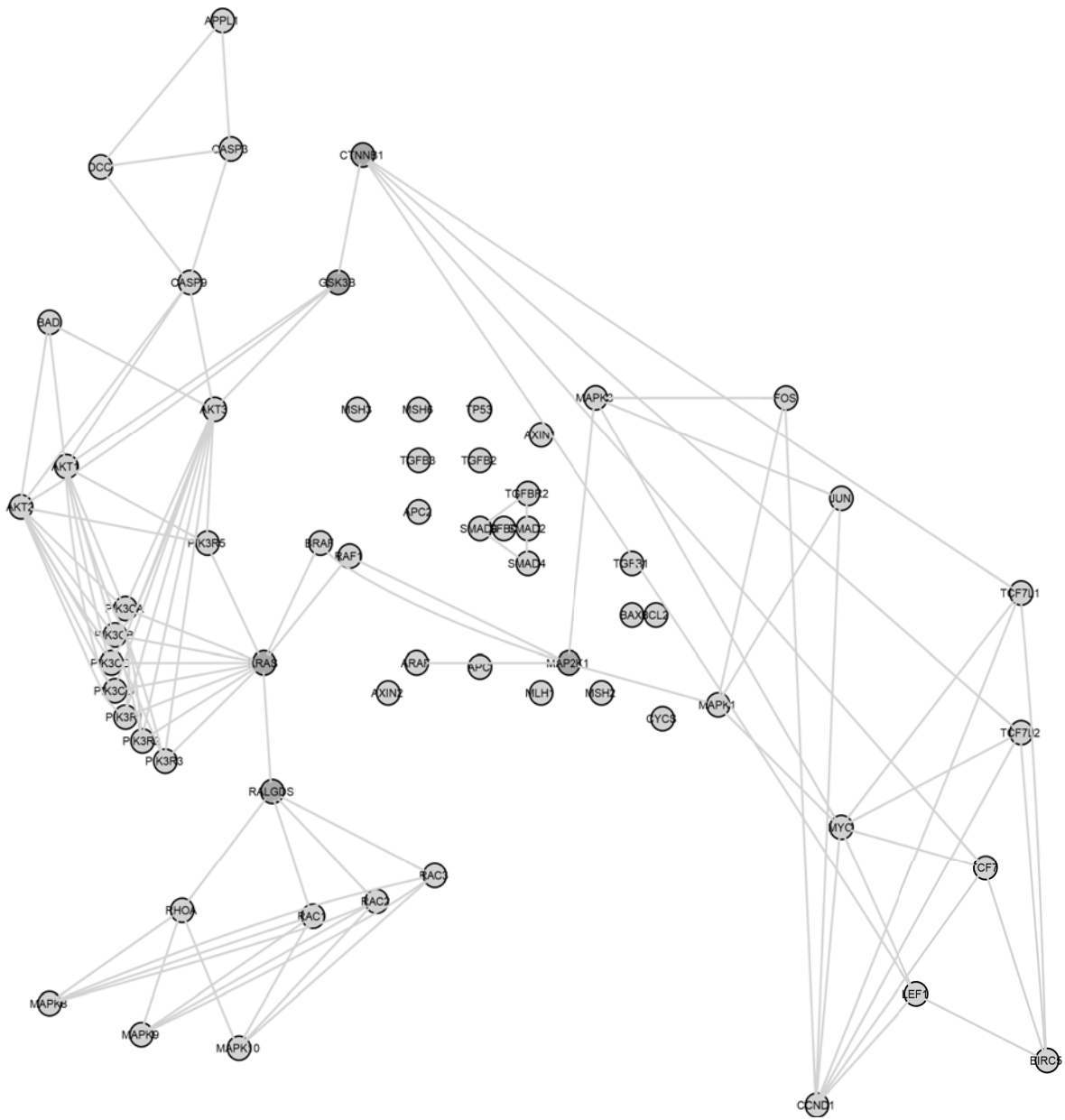
91. Wallis, D. W. (2007). *A Beginner's Guide to Graph Theory* (Segunda ed.). U.S.A.: Springer.
92. Ware, M. L., & Berger, M. S. (2003). Molecular biology of glioma tumorigenesis. *Histology and Histopathology*, 207-216.
93. Watson, J. (2013). Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biology*, Published only online.
94. Wen, Y. P., & Kesari, S. (2008). Malignant Gliomas in Adults. *The New England Journal of Medicine*, 492-507.
95. Wong, M. C., Strange, R. C., & Lear, T. J. (2009). Basal cell carcinoma . *BMJ*, 794-798.
96. Wong, Y. S., & Dlugosz, A. A. (2014). Basal Cell Carcinoma, Hedgehog Signaling, and Targeted Therapeutics: The Long and Winding Road. *Nature: Milestones*, E18-E22.
97. Wu, G., Feng, X., & Stein, L. (2010). A Human functional protein interaction network and its application to cancer data analysis. *Genome Biology*, 1-23.
98. Xu, Y., Cui, J., & Puett, D. (2014). *Cancer Bioinformatics* . New York: Springer-Verlag New York.
99. Yalçın, K. Ü., & Seçkin, S. (2012). The Expression of p53 and Cox-2 in Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Cases. *Turkish Journal of Pathology*, 119-127.
100. Yildirim, A. M., Goh, K.-I., Cusick, M. E., Barabási, L.-A., & Vidal, M. (2007). Drug-target network. *Nature biotechnology*, 1119-1126.
101. Yu, H., Kim, M. P., Sprecher, E., Trifonov, V., & Gerstein, M. (2007). The Importance of Bottlenecks in Protein Networks: Correlation with Gene Essentiality and Expression Dynamics. *PLOS: Computational Biology*, 713-720.
102. Zhang, D. J., & Wiemann, S. (2009). KEGGgraph: a graph approach to KEGG PATHWAY in R and bioconductor. *Bioinformatics*, 1470-1471.
103. Zhang, H., Ping, L. X., Lee, K. P., Wu, L. X., Yao, J. Y., Zhang, J. M., . . . Tsou, C. H. (2001). Role of PTCH and p53 Genes in Early-Onset Basal Cell Carcinoma. *American Journal of Pathology*, 381-385.

APÉNDICE 1 Gráficas de las redes PPIs para catorce tipos de cáncer

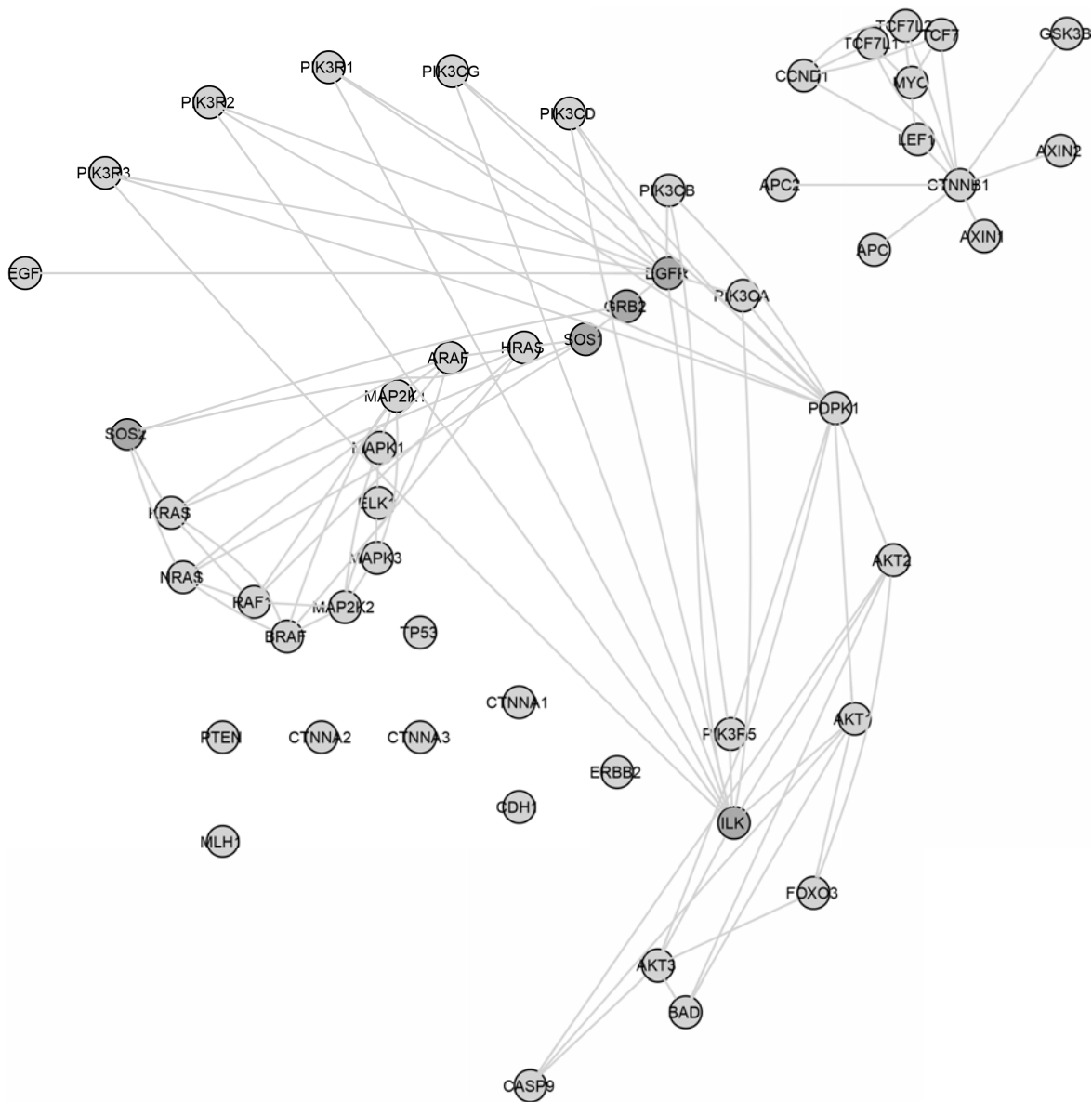
*UjILFR e 11. - 5HG GH 33, V GH OHXFHPLD PLHORLGH DJXGD

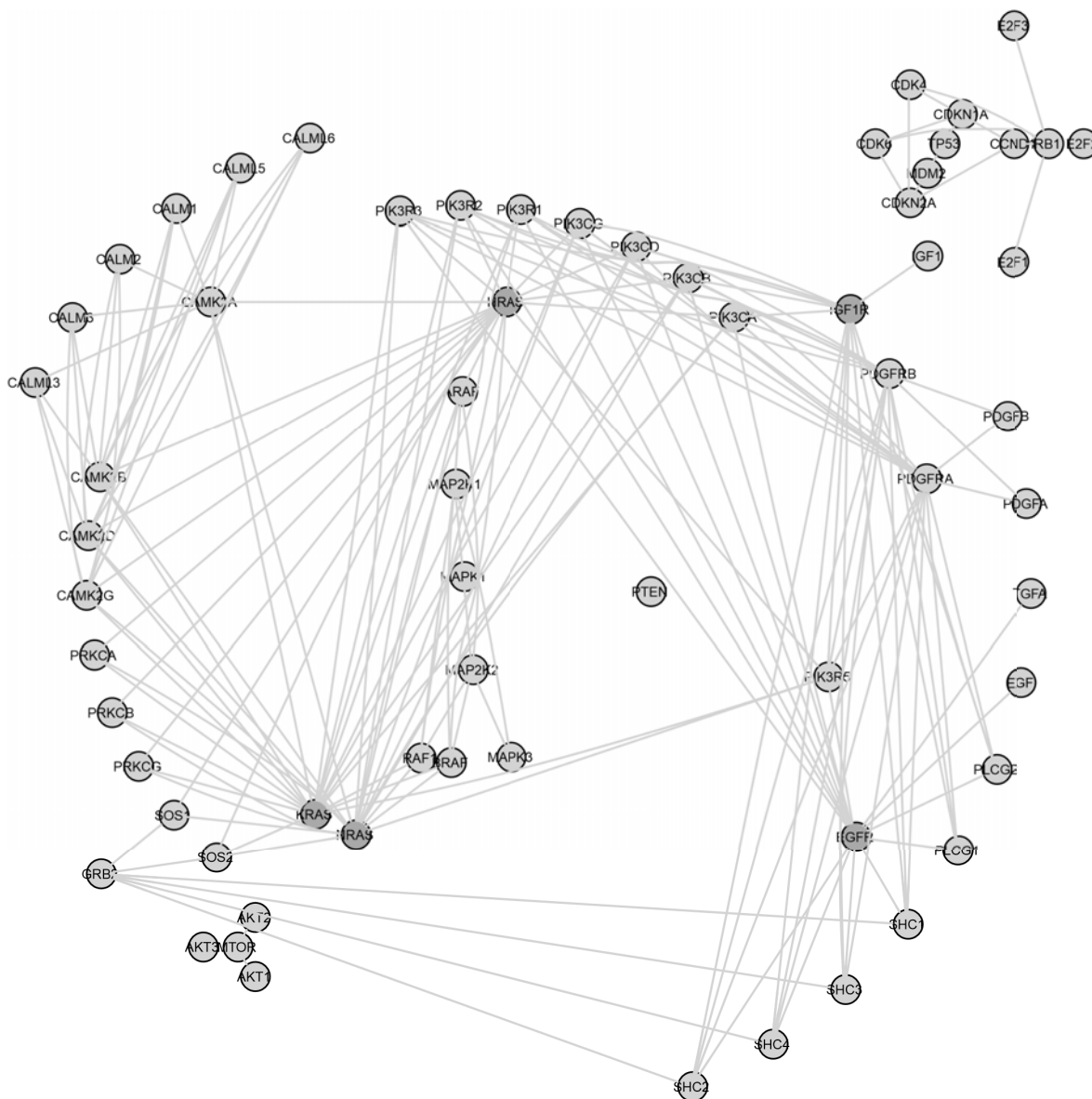


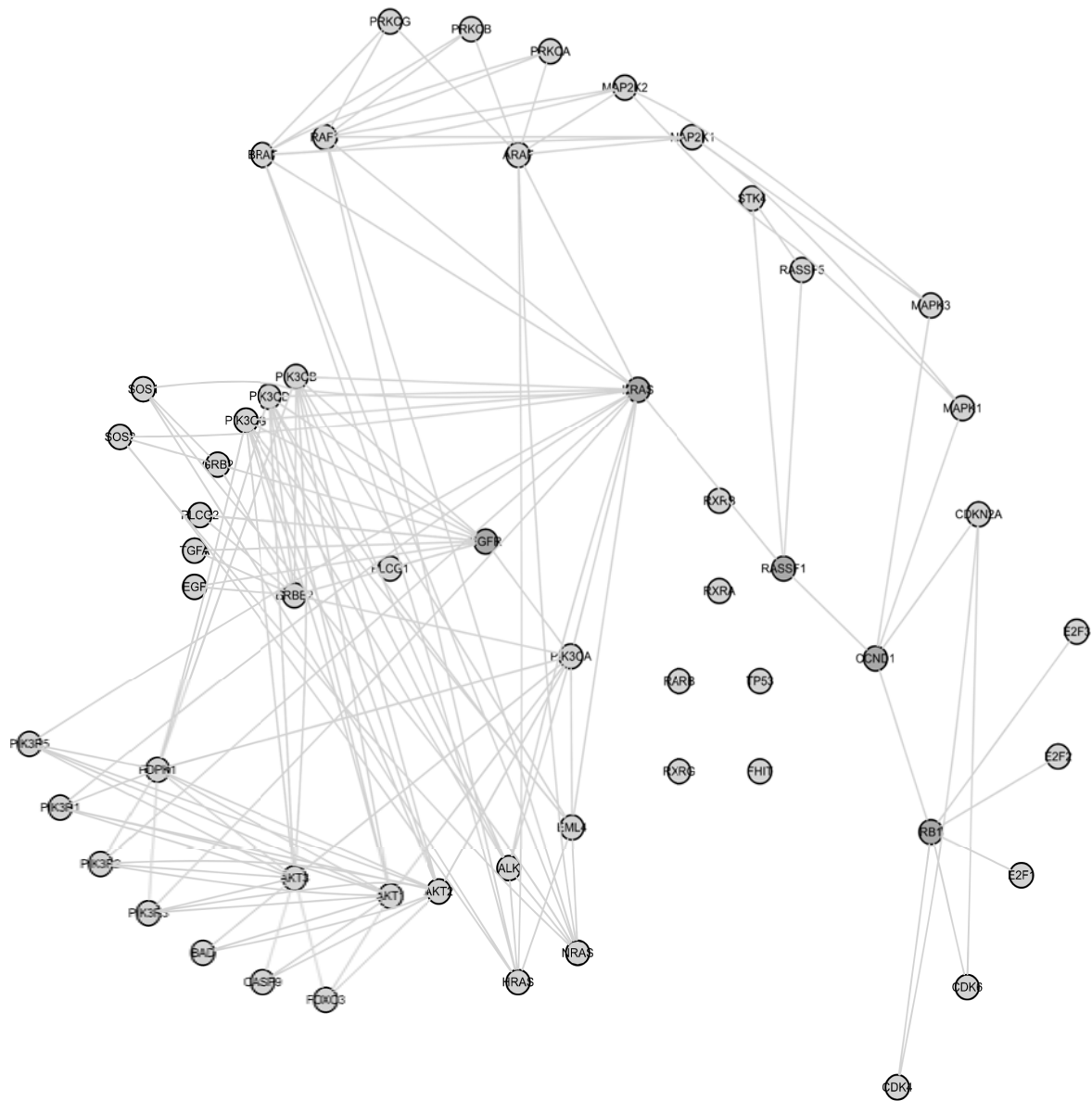




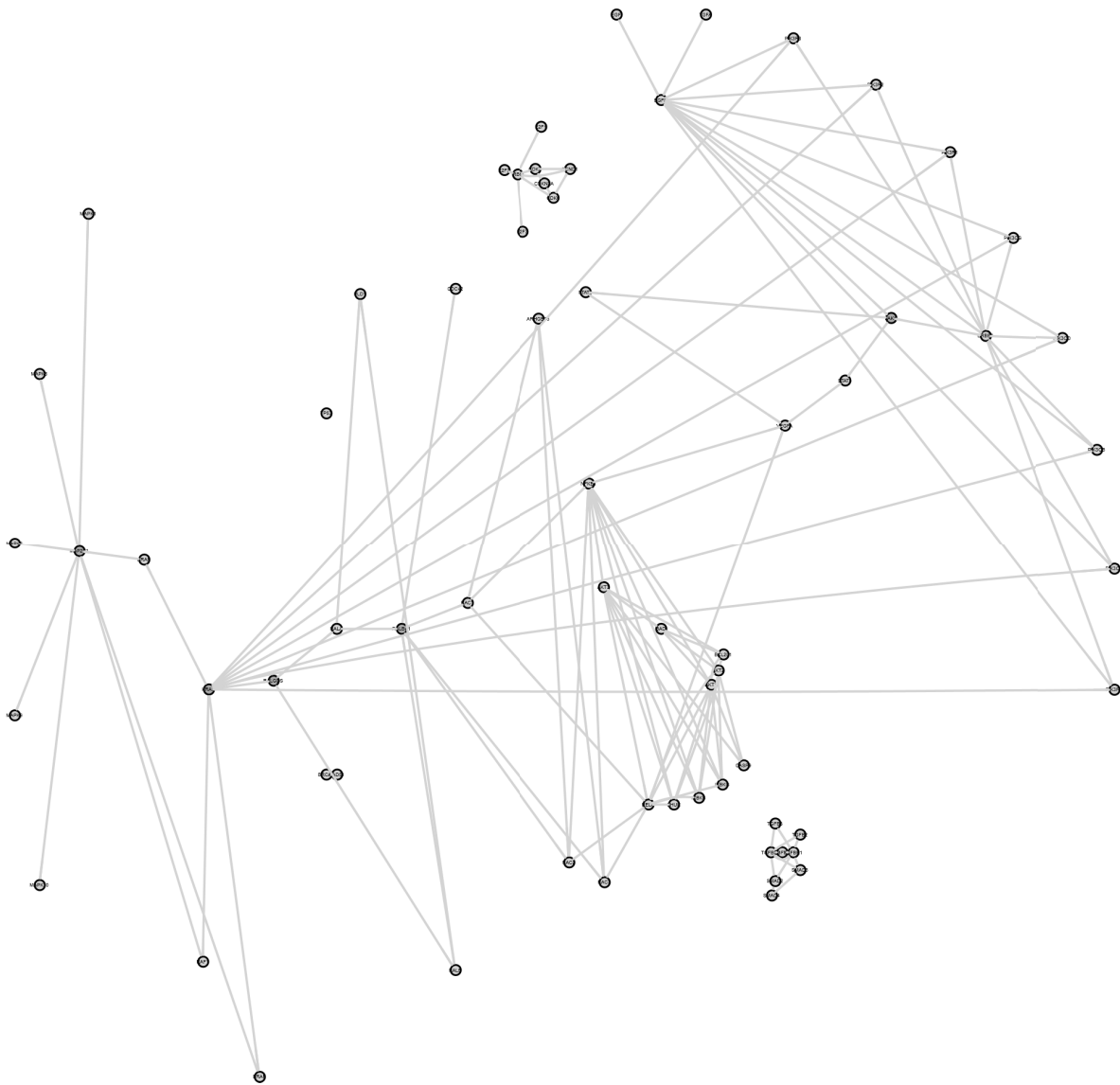
*UjILFR e 14. - 5HG GH 33, V GH & j FHU H GRPHWULDO

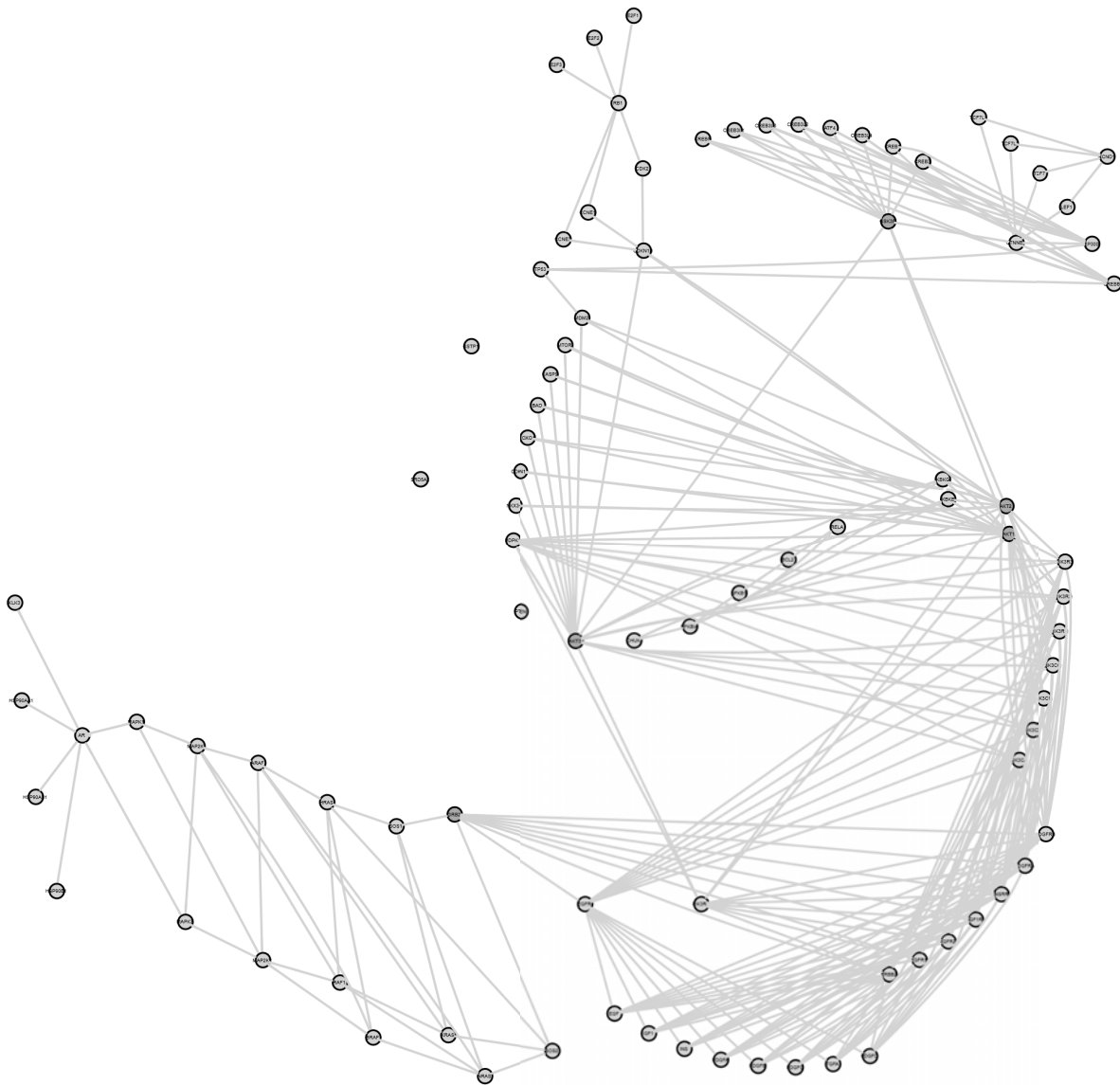


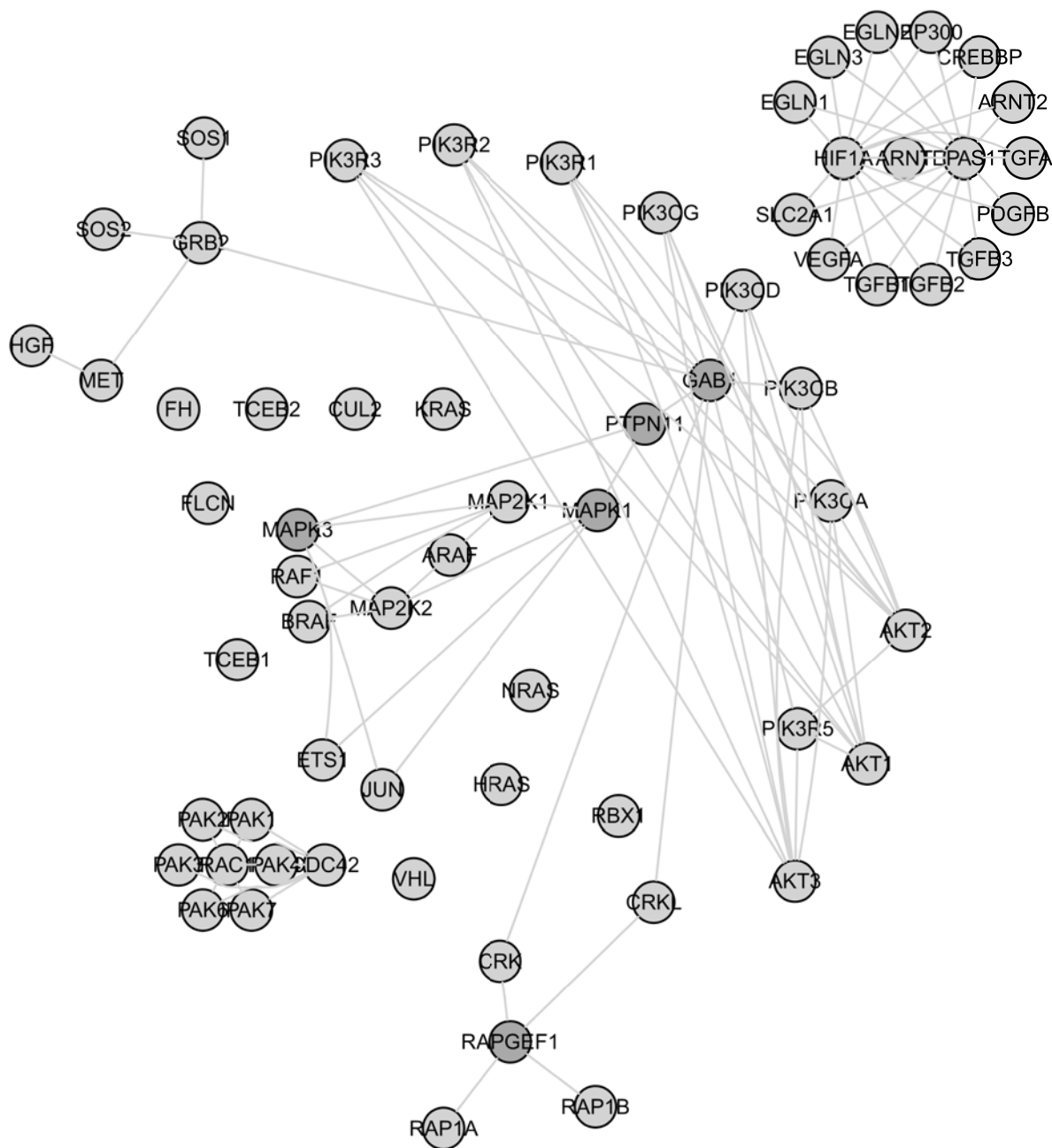


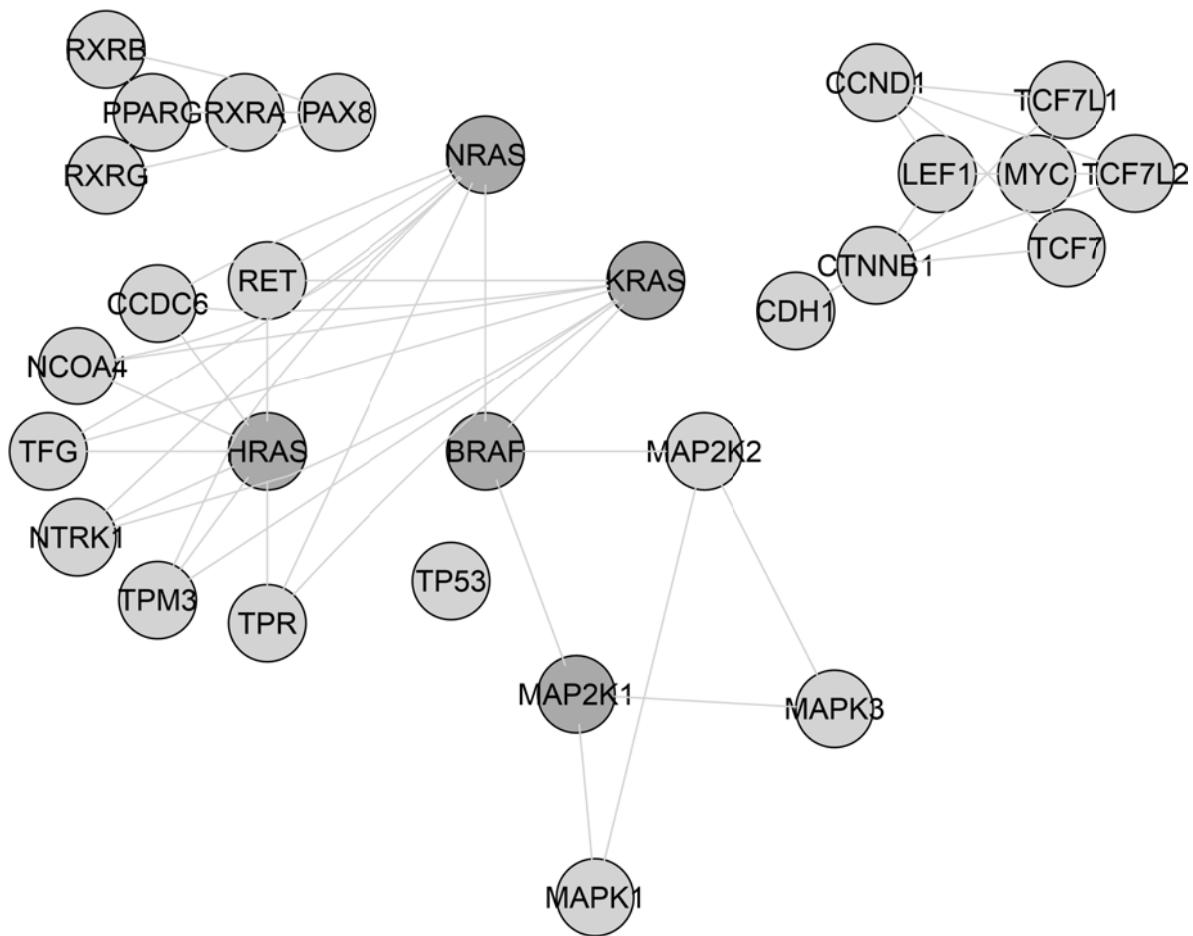


*UjILFR e 17.- 5HG GH 33,V GH &j FHU SD FUHjWLF

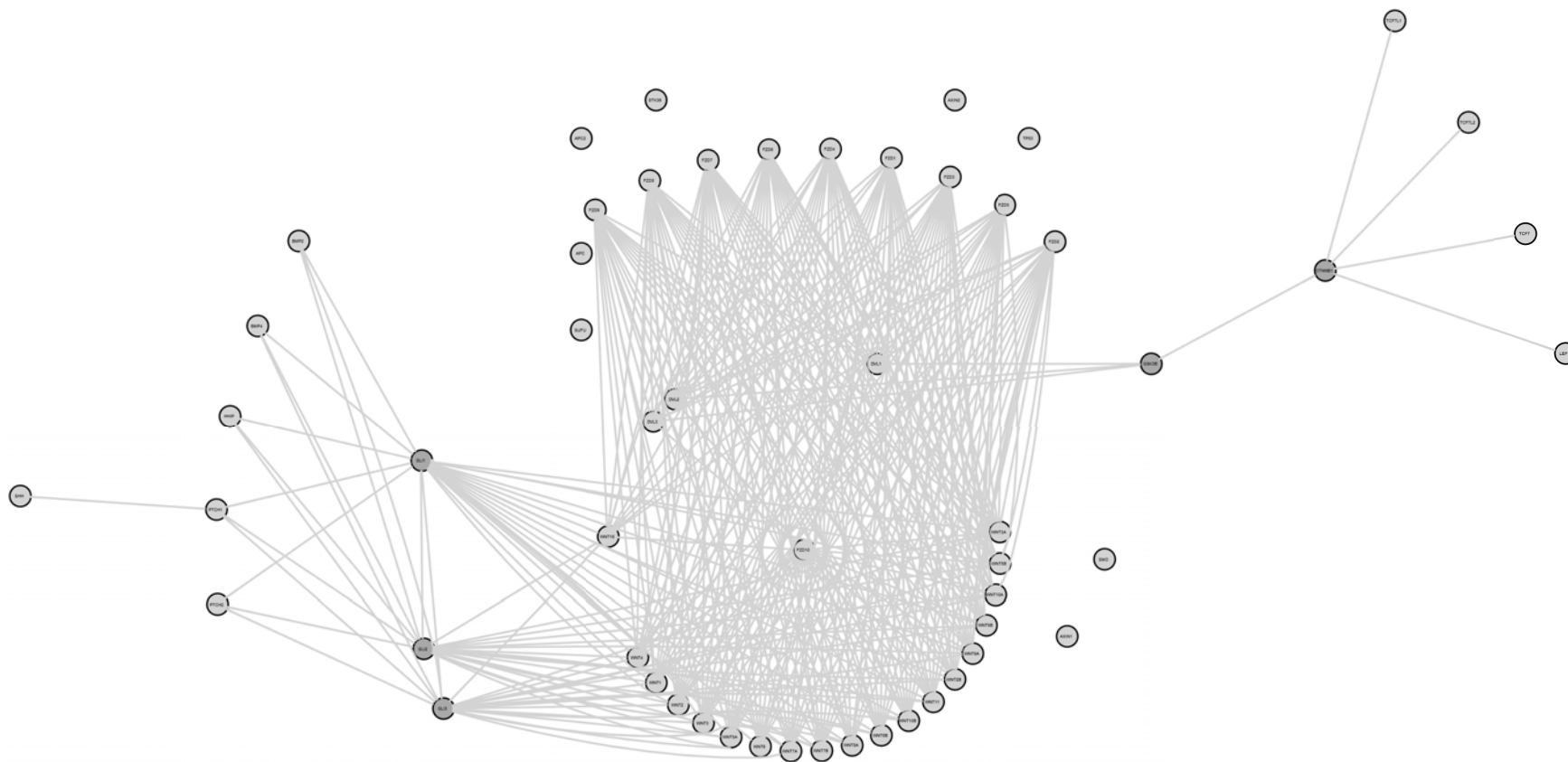




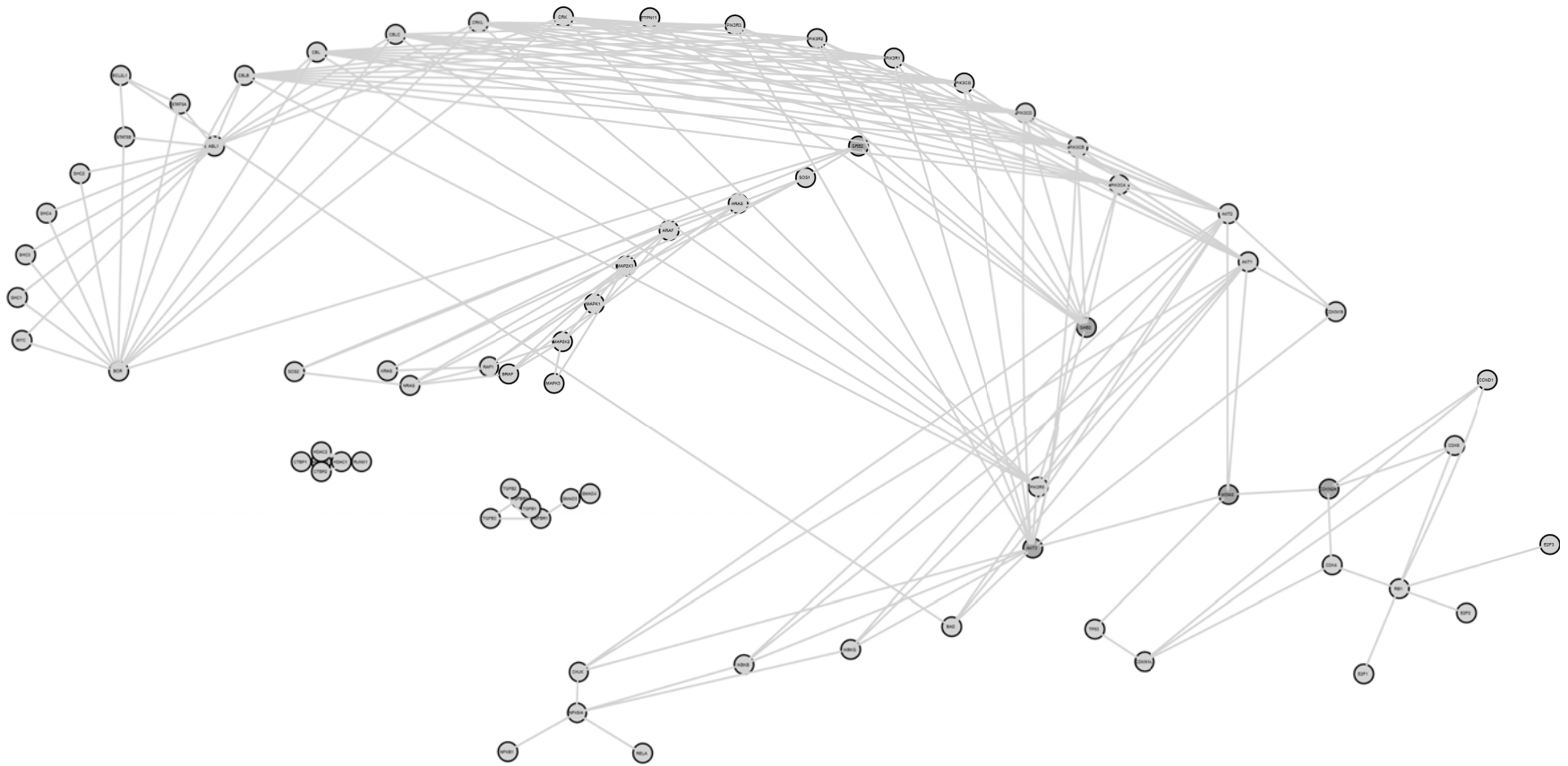




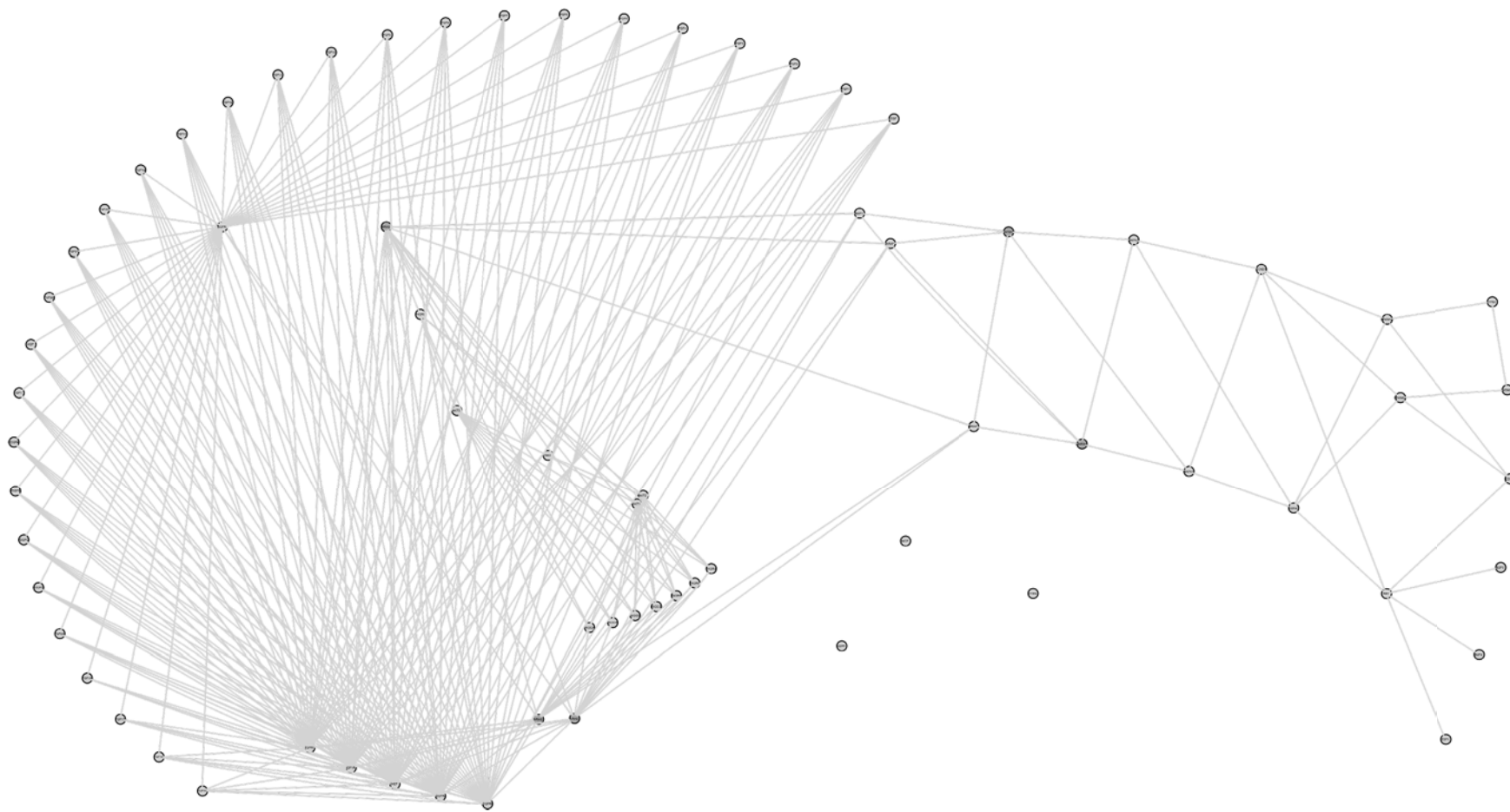
*UjILFR e 21. - 5HG GH 33, V GH &DUFL RPD GH FIOXODV EDVDOHV



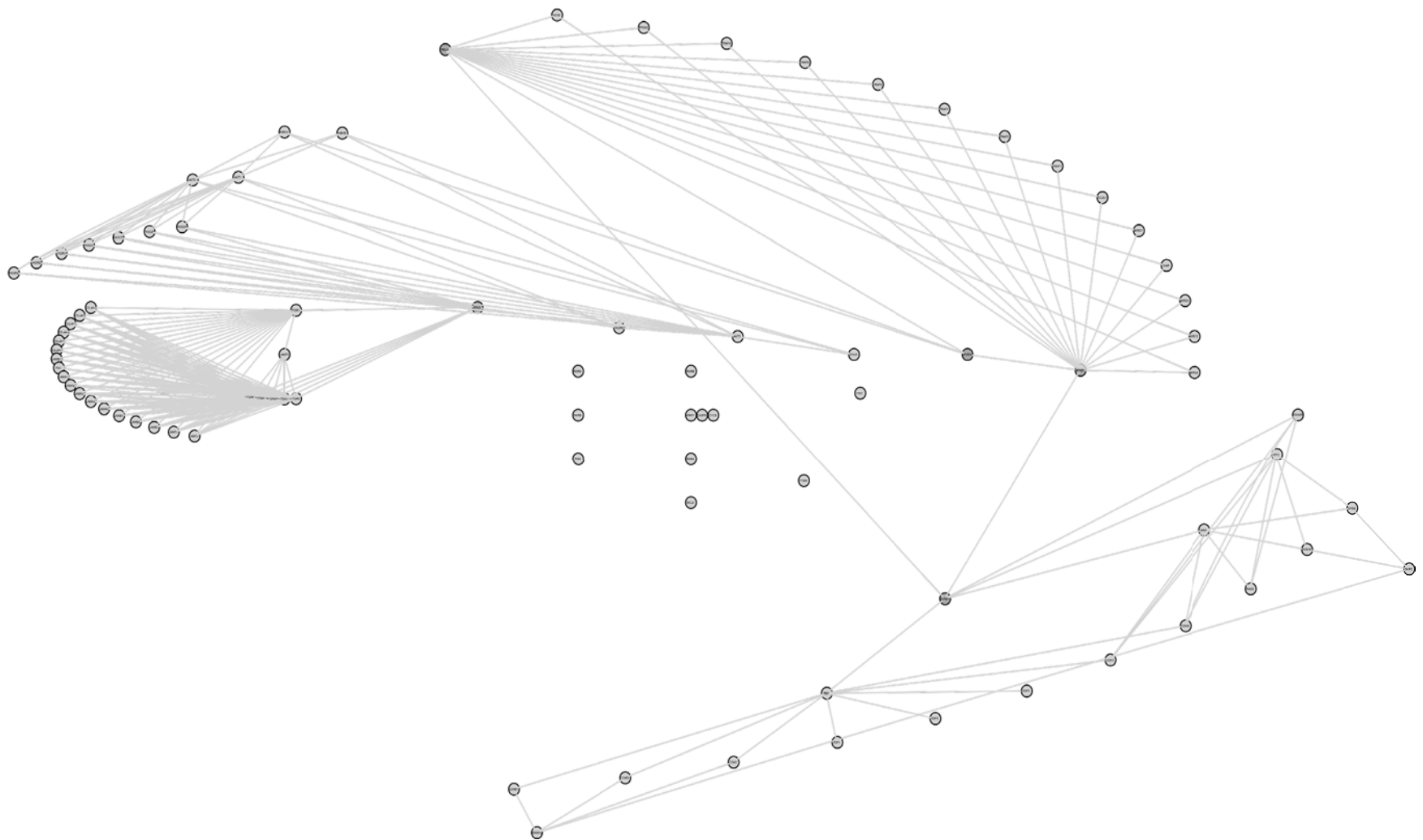
*UjILFR e 22. - 5HG GH 33, V GH /HXFHPLD PLHORLGH &Uq LFD



*UjILFR e 23. - 5HG GH 33, V GH OHOD RPD



*UjILFR e 24. - 5HG GH 33, V GH



APÉNDICE 2 Gráficas de las redes PPIs control para catorce tipos de cáncer

*UjILFR e 25.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD /HXFHPLD DJXGD PLHORLGH

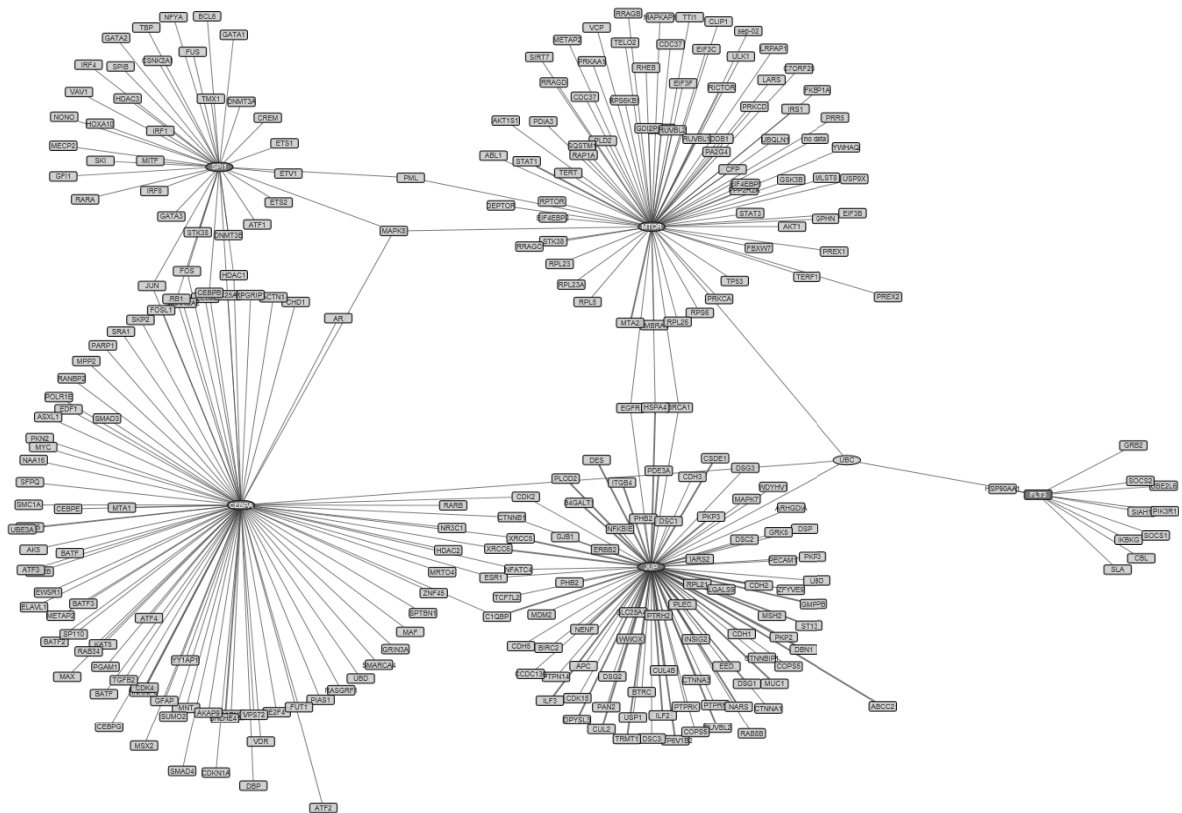
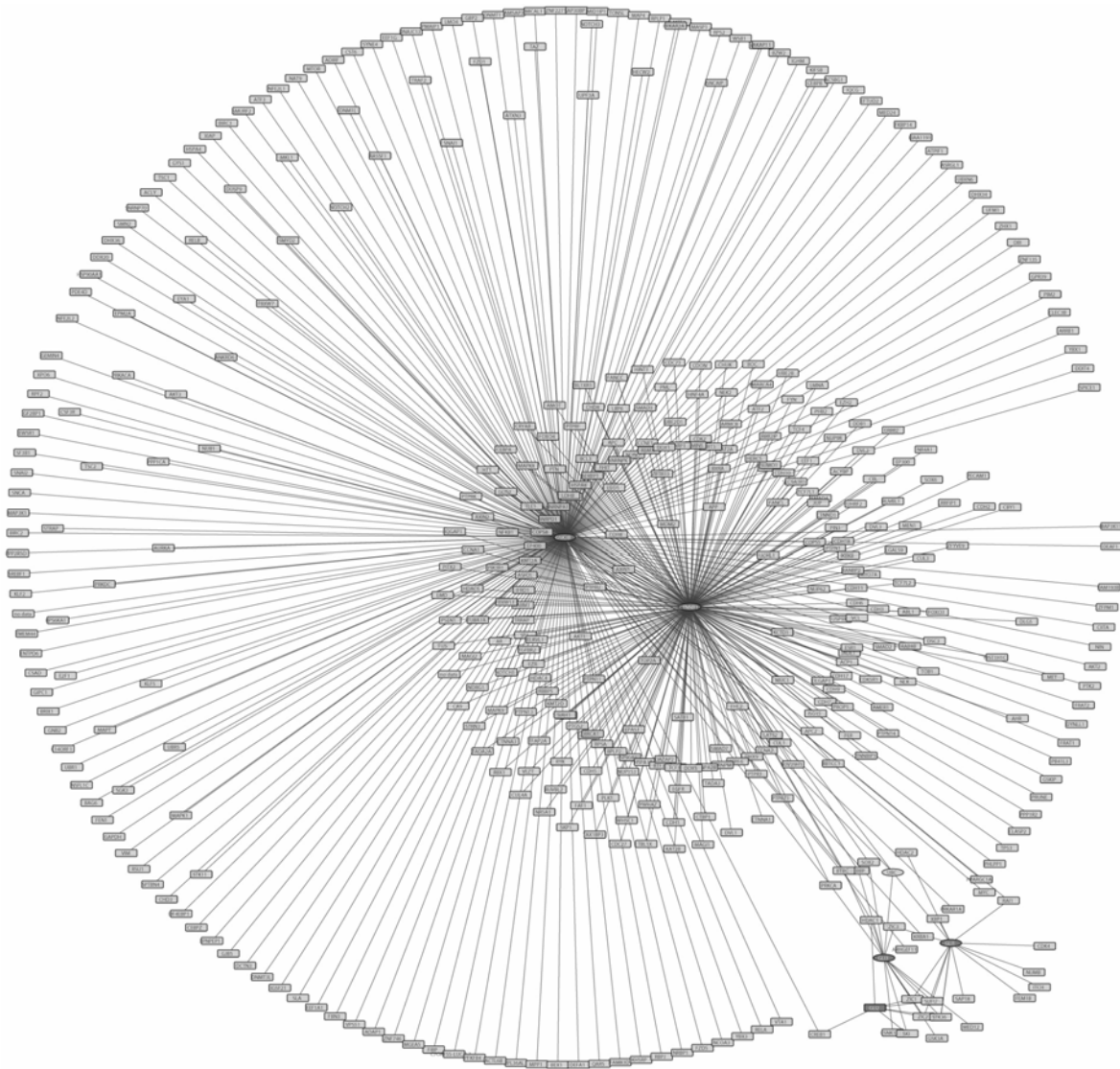
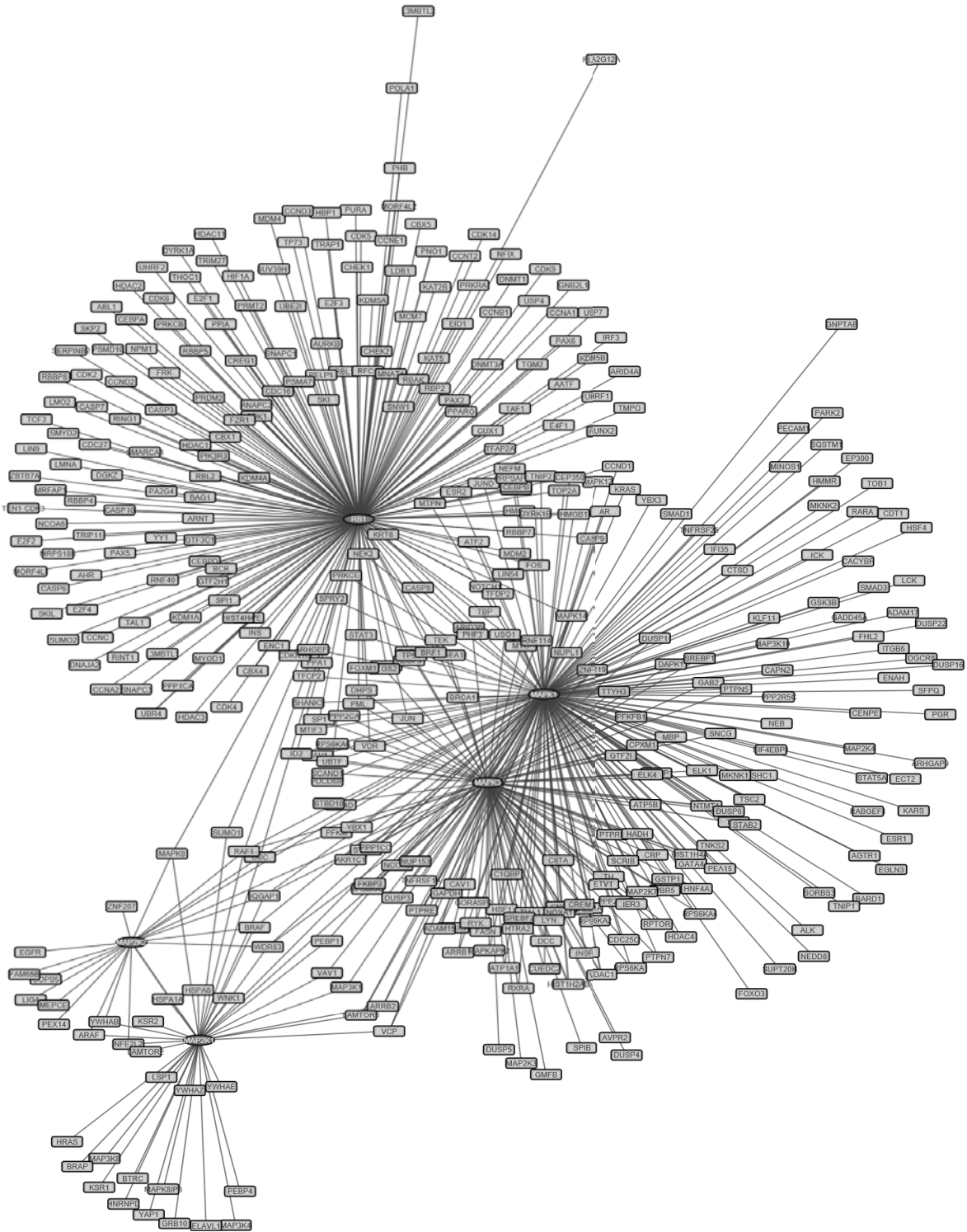
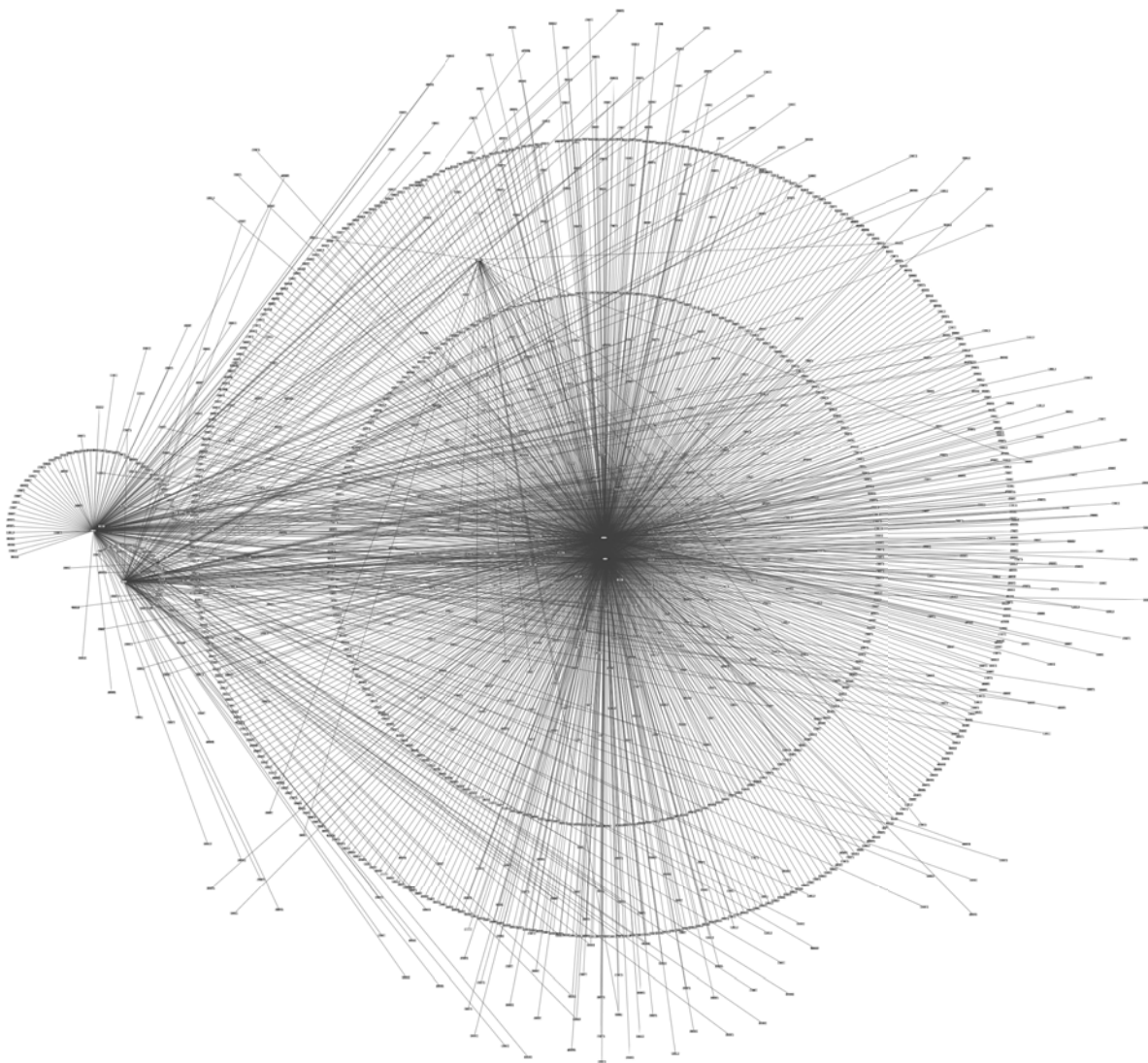


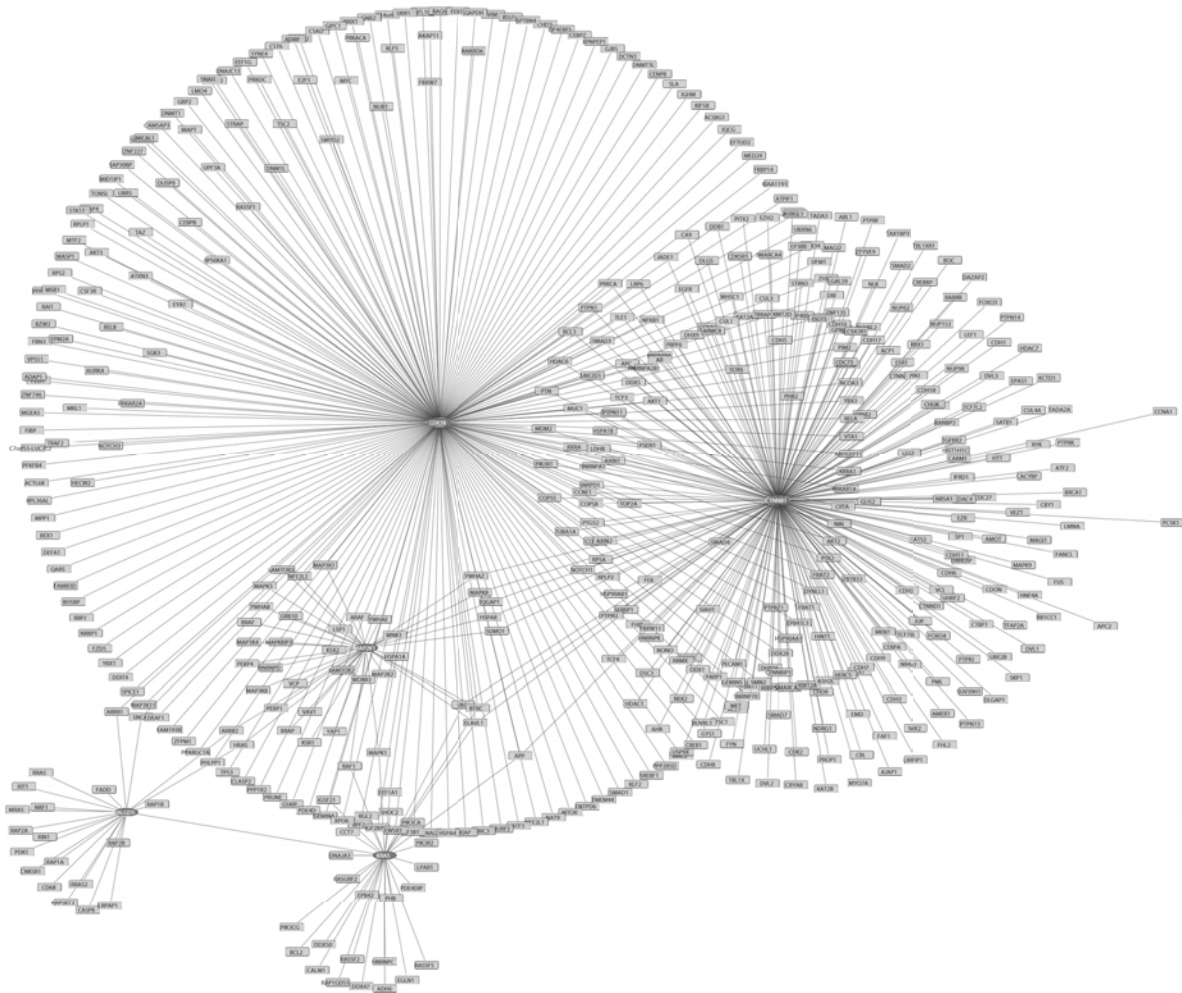
Gráfico n.º 26.- Red de PPIs de control para Carcinoma de células basales

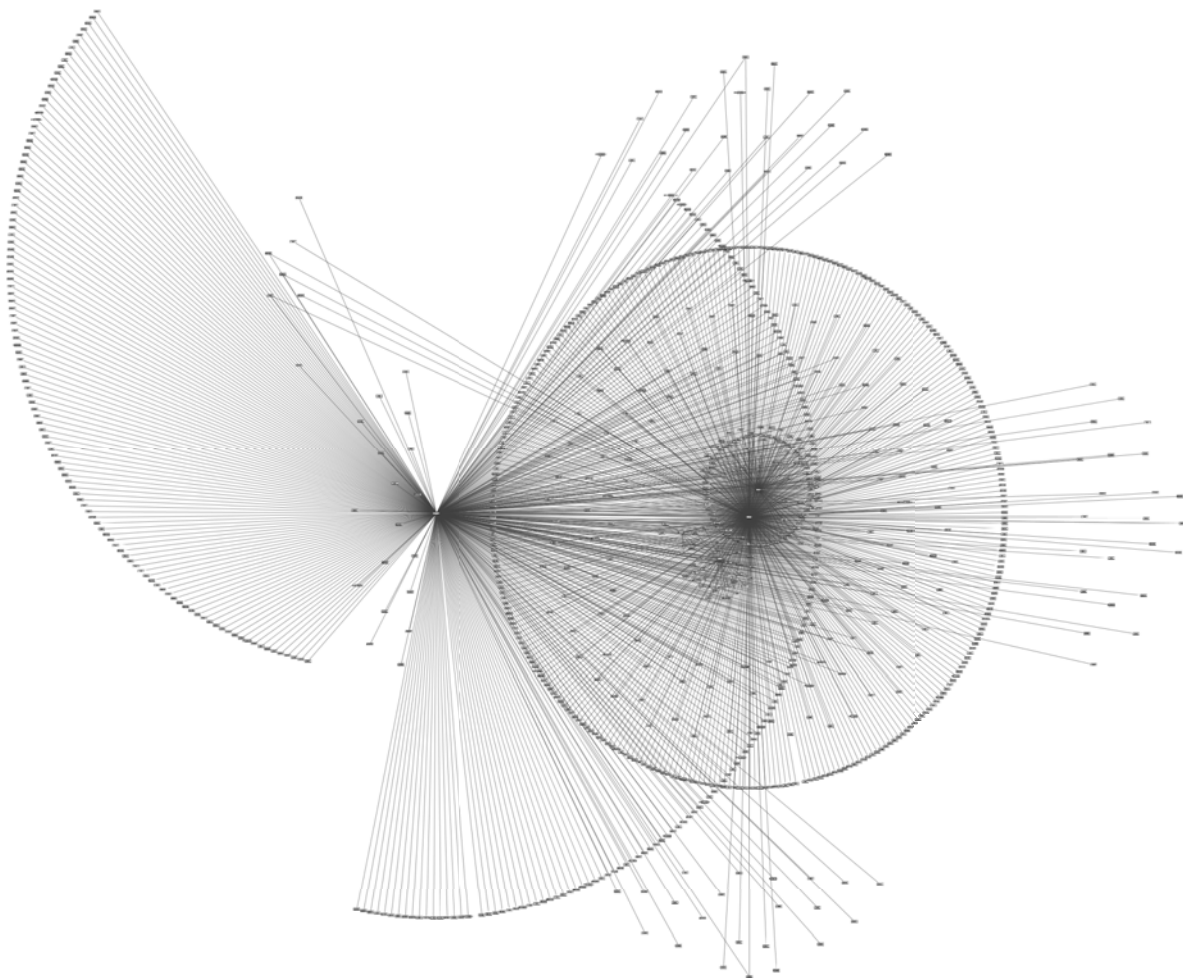




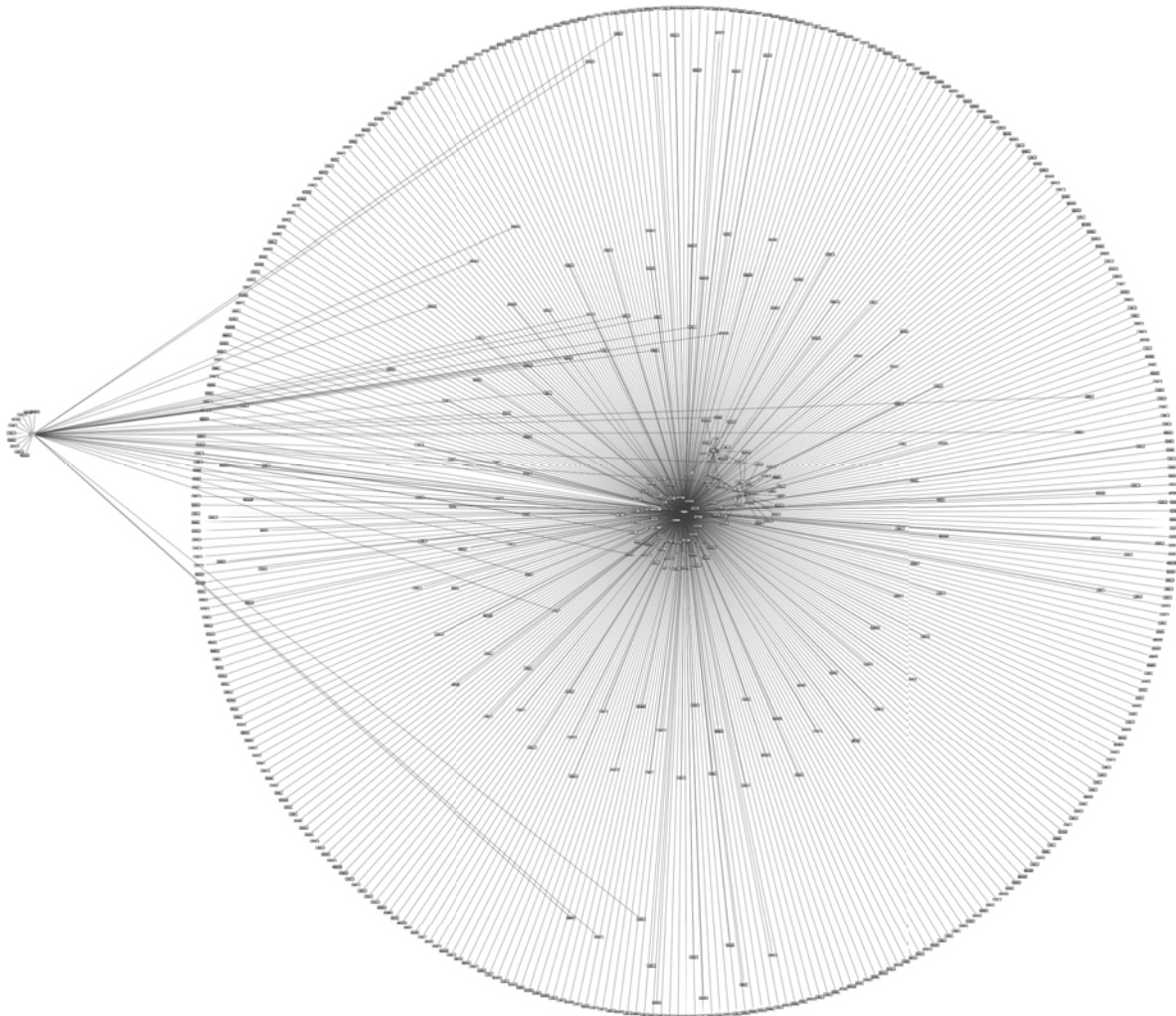
*UjILFR e 28.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD /HXFHPLD PLHORLGH FUq LFD



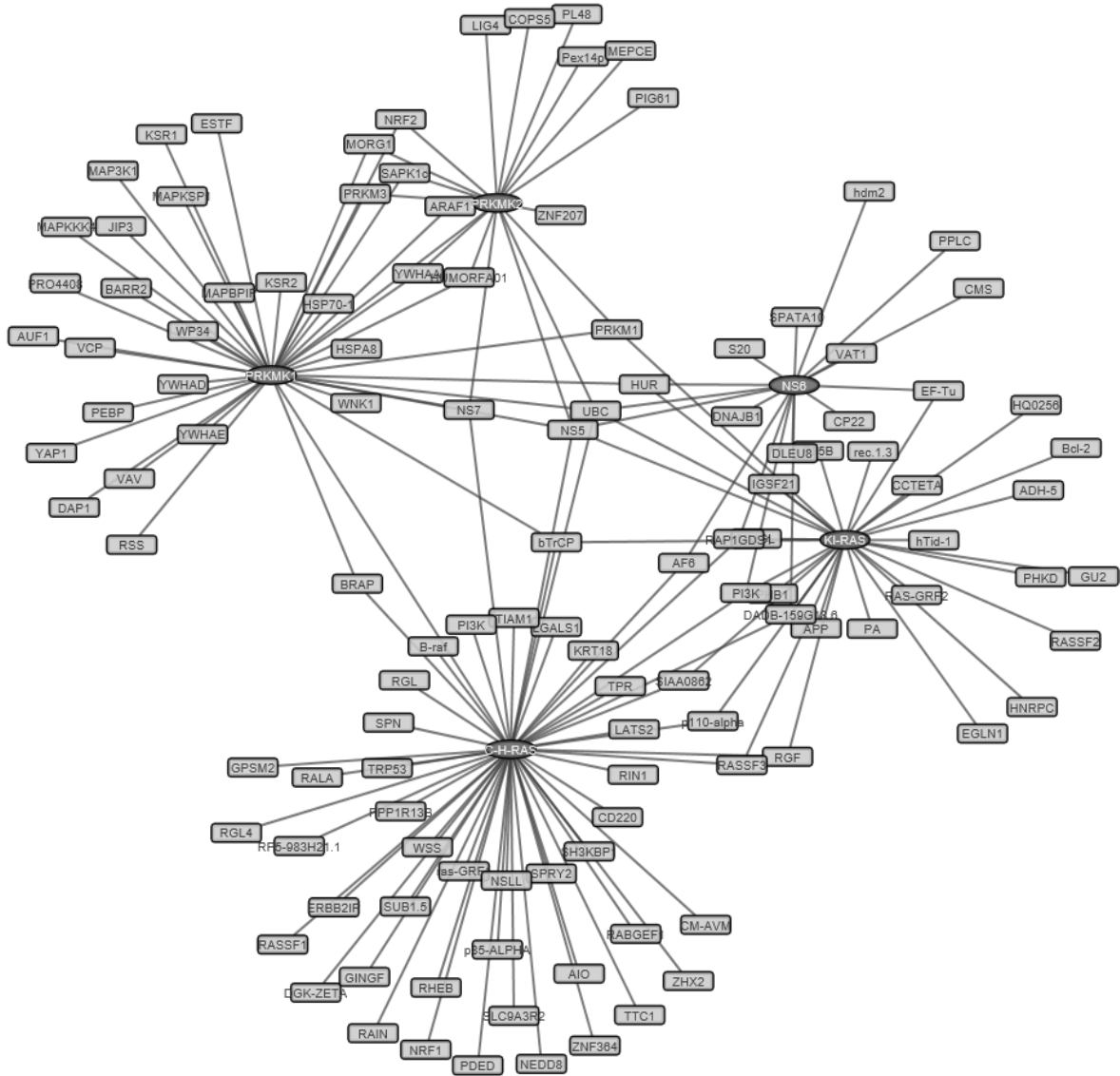




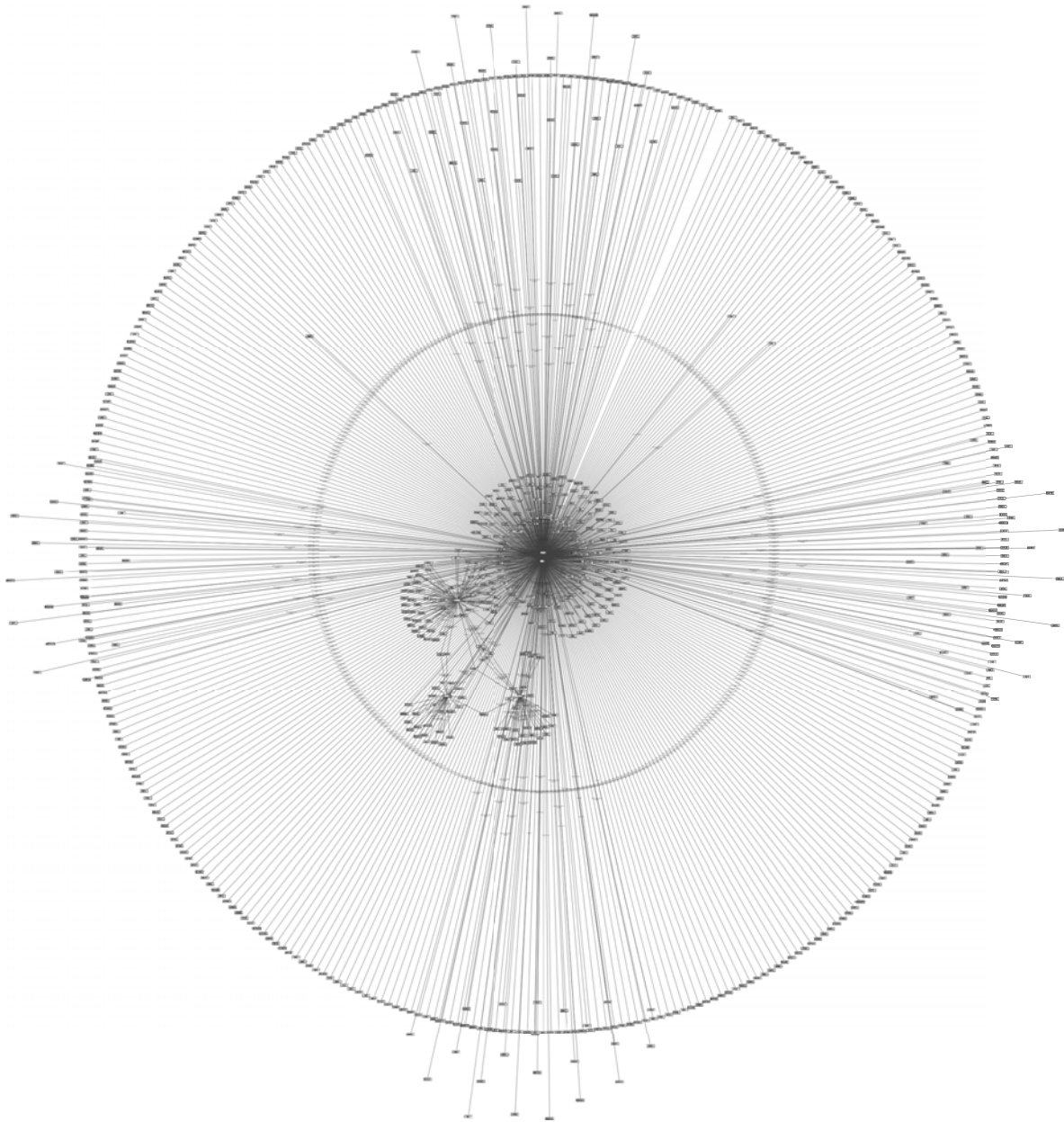
*UjILFR e 31.- ReG GH 33,V GH FR WURO SDUD *OLRPD



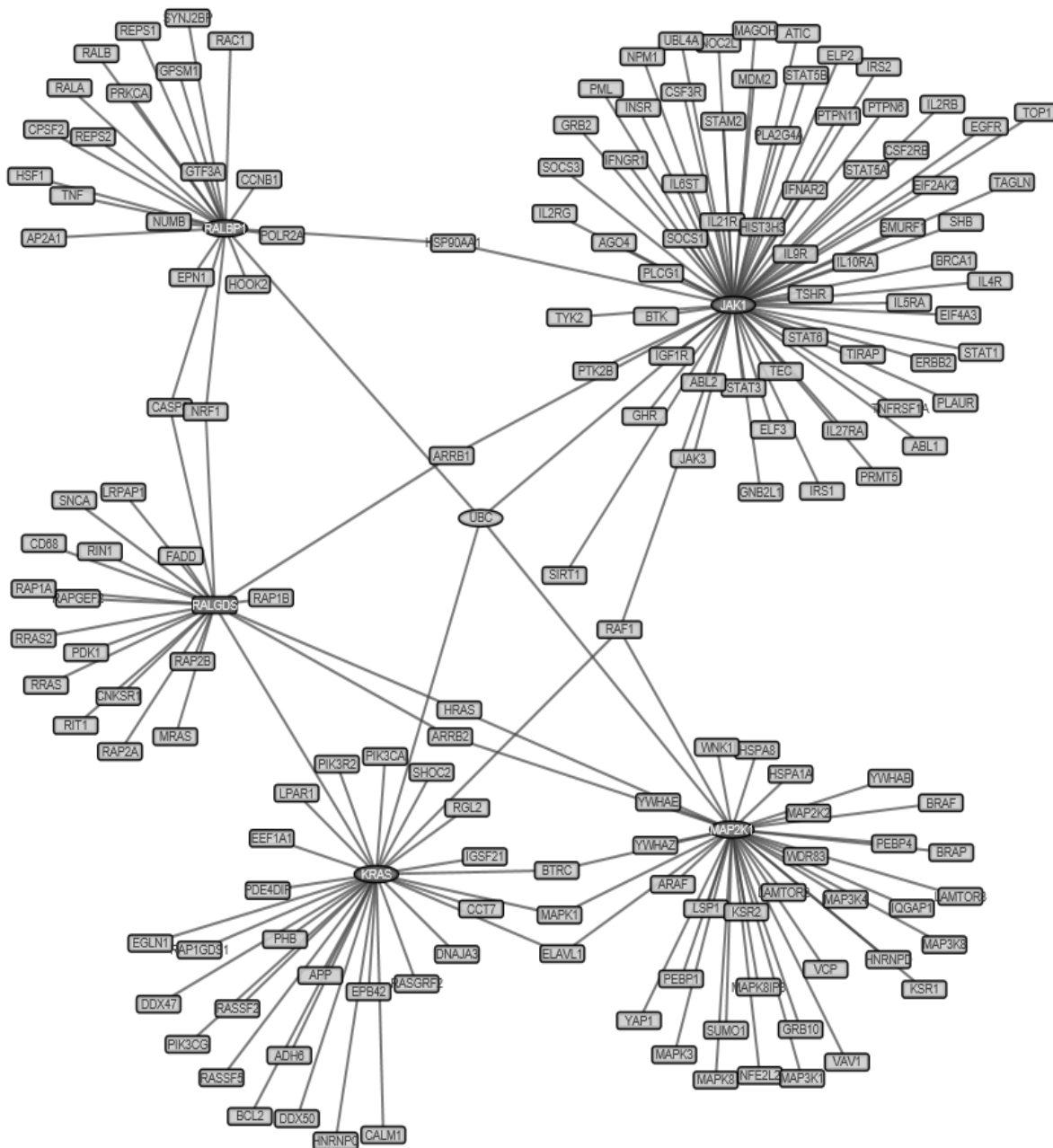
*UjILFR e 32.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD OHOD RPD



*UjILFR e 33.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD &j FHU GH SXOPq GH FIOXODV R



*UjILFR e 34.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD &j FHU SD FUHjWLFR



*UjILFR e 35.- 5HG GH 33,V GH FR WURO SDUD &j FHU GH SUqVWDWD

