



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANALISIS
ESCUELA DE BIOANALISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
"DR JOSE RAFAEL LUNA"



**TIPOS DE CÁNCER EN ADULTOS RELACIONADOS CON LOS
BIOMARCADORES MIARN-21, MIARN-221 Y MIARN-222, EN FUENTES DE
DIVULGACIÓN PRIMARIA.**

www.bdigital.ula.ve

Autoras:

Eylim Hernández Cl. 20.768.621

Laury Rivas Cl. 23.010.198

Tutor:

Prof.: David Marquina

Asesor metodológico:

José Gregorio Hernández

Mérida, Junio de 2019



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANALISIS
ESCUELA DE BIOANALISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
"DR JOSE RAFAEL LUNA"



**TIPOS DE CÁNCER EN ADULTOS RELACIONADOS CON LOS
BIOMARCADORES MIARN-21, MIARN-221 Y MIARN-222, EN FUENTES DE
DIVULGACIÓN PRIMARIA.**

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de licenciado en
Bioanálisis

Autoras:

Eylim Hernández CI. 20.768.621

Laury Rivas CI. 23.010.198

Tutor:

Prof.: David Marquina

Asesor metodológico:

José Gregorio Hernández

Mérida, Junio de 2019

DEDICATORIA

Dedico éste trabajo principalmente a Dios todo poderoso y a la Virgen de Coromoto, por darme la sabiduría y la fuerza necesaria para afrontar cada situación, y por acompañarme en éste recorrido. Por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis padres Edgar y Lisbeth, quienes son la razón de mi vida y por quienes hoy soy quien soy. Gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades porque Dios está conmigo siempre. Todo por ustedes, y para ustedes. Los amo.

A mis hermanitas Eylimar y Eylis, quienes son la alegría de mi vida, y representan la unión familiar, y por las que daré lo mejor de mí para ser siempre su ejemplo a seguir.

A mi hermana Yosbeisy, por apoyarme siempre y quien me dará el regalo más bonito, mi pequeño sobrino (a).

A mis abuelitos, por ser parte fundamental en mi vida, por llenarme siempre con su amor y bendición.

A mis tíos y primos, que han sido parte importante en éste largo camino.

A mis amigos, y a cada una de esas personas especiales que de alguna u otra manera han estado para mí brindándome su apoyo y cariño en ésta importante etapa de mi vida.

Eylim Hernández

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida, salud y sabiduría, por guiar mis pasos y darme la fuerza y valentía a través de su palabra para seguir adelante.

A mis Padres Blanca Pérez y Raúl Rivas, quienes me impulsaron y mostraron el camino a la superación y me apoyaron en todo momento, de ustedes aprendí el valor del trabajo sin perder la constancia en el estudio, su amor siempre será esa fuerza que me impulse a seguir adelante, los amo.

A mis hermanos Leandro Rivas y Mayelis Rivas, por hacerme saber que la palabra de Dios tiene poder y que su amor nunca nos faltara.

A mis abuelos Ismael y Martina, quienes me dieron sus mejores y más sabios consejos, esto es para ustedes también.

A mis tías y tíos, por darme ánimos y estar siempre preocupados por mí, valoro cada granito de arena aportado por ustedes para hacerme llegar hasta aquí.

A Richard, mi gran amor, por su apoyo incondicional, formando parte especial de mi vida.

A todos, por ser las personas que han inculcado en mí las bases de la responsabilidad y deseos de superación.

Laury Rivas

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios y la Virgen de Coromoto por darme vida y salud, por bendecirme cada día y permitirme llegar aquí y alcanzar esta etapa importante en mi vida.

Agradezco profundamente a mis padres, Edgar y Lisbeth, por su amor incondicional para conmigo, por ser mí apoyo y mí fuerza. Por cada uno de sus sacrificios para permitirme hoy llegar hasta aquí. Gracias mami y papi.

A mis hermanitas Eylimar y Eylis, quienes son el más bonito de mi vida, por cada palabra de aliento para impulsarme a seguir adelante, por apoyarme siempre y estar conmigo en cada momento.

A mis abuelos, tíos y primos, quienes son parte fundamental en mi vida, por siempre creer en mí y acompañarme en éste caminar.

A mis amigas y hermanas de la vida, Angely, Gemily y Rudimar, por su apoyo incondicional.

Debo agradecer de manera muy especial a Alida, por recibirme en su casa por tantos años, y ser mi familia en esta bonita ciudad.

A mis amigas Keiri, María Isabel, Minnie, Marian, Laury, Meybi, Yaliseth, Lizmar y demás compañeros quienes hicieron más bonito éste paso por la universidad.

Mi agradecimiento también a mi tutor David Marquina, por su ayuda, dedicación y paciencia para afrontar cada situación y sacar adelante ésta tesis.

A la ilustre Universidad de los Andes, por ser mi casa de estudio y ser la sede de todo el conocimiento adquirido en estos años. A los profesores de la escuela de Bioanálisis por ser nuestros mentores y guías en éste largo transitar, por haberme impartido sus conocimientos, por su tiempo y dedicación.

Eylim Hernández

AGRADECIMIENTOS

A la ilustre Universidad de los Andes y Profesores de la Escuela de Bioanálisis, por su innegable enseñanza y por haber sembrado en mí, grandes valores éticos y profesionales.

Al profesor y Tutor académico David Marquina por compartir sus conocimientos.

A la Licenciada Yajaira López De Bernal quien de alguna manera hizo posible este logro.

A mis hermanas de vida Laura, Dinorah y Andrea quienes me enseñaron el valor de la amistad gracias por apoyarme desde la distancia, valoro cada palabra de aliento.

A mis amigas Keiri, Eylim, Yaliseth, Soledad, Marian, María Isabel, Minnie por acompañarme a lo largo de la carrera, motivándome siempre a seguir adelante, Dios no se equivocó en ponerlas en mi camino pues de cada una me llevo los mas bonitos y mejores recuerdos y que mejor recuerdo que saber que todas hemos logrado esta meta.

Muchas gracias a todos

Laury Rivas

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iv
INDICE DE CONTENIDO	vi
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE ANEXOS	xi
RESUMEN	xii
INTRODUCCION	1
CAPITULO I: EL PROBLEMA	
Planteamiento del Problema.....	2
Justificación de la Investigación.....	6
Objetivos de la Investigación.....	7
Alcances de la investigación.....	8
Limitaciones de la investigación.....	8
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	
Trabajos previos.....	10
Antecedentes Históricos.....	14
Bases Teóricas.....	15
Aproximación teórica sobre los biomarcadores.....	15
Aproximación teórica sobre los biomarcadores de miARN.....	16
Aproximación teórica sobre los biomarcadores miARN y el cáncer.....	17
Aproximación Teórica sobre la Carcinogénesis.....	18
Taxonomía del Cáncer.....	20
Cáncer Colorrectal.....	20
Leucemia Mieloide Aguda.....	20

Cáncer de Mama.....	21
Cáncer de Pulmón.....	22
Cáncer Gástrico.....	23
Biogénesis de los miARNs.....	24
Aplicaciones clínicas de los miARNs.....	25
Importancia de los Metaanálisis.....	25
Definición de Términos.....	27
Oncogenes.....	27
Genes Supresores de Tumores.....	27
Microarreglo.....	28
QRT-PCR.....	29
Diferencias entre métodos de medición de miARN.....	29
Normalización.....	30
Normalización DESeq.....	30
Operacionalización del Evento de Estudio.....	31
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	
Tipo de investigación.....	32
Diseño de investigación.....	32
Población y Muestra	33
Unidad de Investigación.....	33
Selección del Tamaño Muestral.....	33
Estrategias de Búsqueda y Criterios de Selección.....	33
Instrumentos de Recolección de Datos.....	34
Procedimiento de Investigación.....	35
Selección de los miARNs.....	35
Realización de la búsqueda.....	35
Elegibilidad y exclusión de los artículos.....	37
Análisis estadístico.....	41
Diseño de Análisis.....	44
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	

Resultados.....	46
Discusión.....	49
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
Conclusiones.....	60
Recomendaciones.....	61
BIBLIOHEMEROGRAFIA.....	63
ANEXOS.....	74

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLA

TABLA	Pág
1. Operacionalización del evento de estudio.....	31
2. Instrumento de Recolección de Datos.....	34
3. Conjunto de datos normalizados.....	42
4. Conjunto de datos del miARN-21.....	43

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURA

FIGURA		Pág
1.	miARNs sobreexpresados en relación al tipo de cáncer.....	36
2.	Diagrama de flujo, miARN-21.....	38
3.	Diagrama de flujo, miARN-221.....	39
4.	Diagrama de flujo, miARN-222.....	40
5.	Forest plot de los niveles de expresión del miARN-21.....	47
6.	Sub clasificación de tipos de cáncer de pulmón.....	51
7.	Sub clasificación de tipos de cáncer de colon.....	51
8.	Sub clasificación de tipos de cáncer de mama.....	52
9.	Sub clasificación de tipos de cáncer de gástrico.....	52
10.	500 pacientes con cáncer de pulmón con más mutaciones y sus 50 genes más mutados.....	54
11.	Forest plot de Metaanálisis de la asociación entre la expresión de miARN-21 y el pronóstico.....	55
12.	Forest plot de estudios que evaluaron los índices de riesgo de alta expresión del miARN-21.....	56
13.	Datos de expresión del miARN-21.....	57
14.	Datos de expresión del miARN-21.....	58

ÍNDICE DE ANEXOS

TABLA	Pág
1. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (AML).....	75
2. Biogénesis de los miARN.....	75
3. Microarreglo.....	76

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANALISIS
ESCUELA DE BIOANALISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
“DR JOSE RAFAEL LUNA”



TIPOS DE CÁNCER EN ADULTOS RELACIONADOS CON LOS BIOMARCADORES MIARN-21, MIARN-221 Y MIARN-222, EN FUENTES DE DIVULGACIÓN PRIMARIA.

Autoras:

Hernández Barazarte, Eylim Andreina
Laury Daniela, Rivas Pérez

Tutor:

Marquina Sulbarán, David

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Ésta representa un grupo de enfermedades que se inician a través de la aparición de mutaciones en el genoma que conllevan a la alteración de la expresión de los genes. Estos genes se encuentran modulados, entre otras moléculas, por miARNs, los cuales son fragmentos de ARN monocatenario, capaces de reprimir la traducción de proteínas por medio de la unión por complementariedad de bases con regiones del ARN mensajero (ARNm) que codifica a proteína. Investigaciones recientes han demostrado, que éstos miARNs pueden ser considerados como buenos biomarcadores para detectar la presencia de cáncer a través de la expresión diferencial con pacientes sanos. Debido a que no se cuenta con una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura que integre la asociación entre los miARNs y diversos tipos de cáncer, los autores de esta investigación procedieron a la realización de un metaanálisis. Es por eso que el presente estudio tuvo como objetivo principal: Comparar las semejanzas y diferencias entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, en fuentes de divulgación primaria de 2008 hasta 2018. La muestra estuvo representada por 7 artículos originales recolectados desde las bases de datos Pubmed y Pubmed Central, que contienen los datos de expresión de 610 pacientes de los que se obtuvieron 727 muestras de sangre. Como resultado total de los 10 casos de cáncer analizados en general se encontró que no existen diferencias de expresión del miARN-21 entre los pacientes con cáncer respecto a los controles, lo que indica que el miARN-21 no podría considerarse como un biomarcador molecular general detectable en sangre o biopsia líquida de todos los tipos de cáncer evaluados.

Palabras claves: Cáncer, miARN-21, sangre, plasma, PCR, microarreglo

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, ocasionando alrededor de 8,2 millones de muertes en el año 2012. Ésta representa un grupo de enfermedades que se inician a través de la aparición de mutaciones en el genoma que conllevan a la alteración de la expresión de los genes relacionados con el metabolismo, la reparación del ADN, la proliferación celular y la apoptosis.

En investigaciones recientes se ha observado que este cambio en la expresión de los genes en las células cancerosas se encuentra modulado, entre otras moléculas, por microARNs (miARNs), los cuales son fragmentos de ARN de 21 a 25 nucleótidos, capaces de reprimir la traducción de proteínas por medio de la unión por complementariedad de bases con regiones del ARN mensajero (ARNm) que codifica dicha proteína. Estos miARNs pueden ser medidos de forma poco invasiva en muestras sanguíneas a través de técnicas analíticas de alta sensibilidad como la reacción de la cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (QRT-PCR) y los microarreglos.

Actualmente se han realizado gran cantidad de investigaciones que indican que estas características pueden calificar a los miARNs como un buen biomarcador para detectar la presencia de cáncer a través de la expresión diferencial con pacientes sanos, pero no se cuenta con una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura que integre la asociación entre los miARNs y diversos tipos de cáncer, en muestras de sangre. Por lo que los autores se plantean buscar las diferencias de expresión de los miARN-21 miARN-221 y miARN-222 entre el cáncer de pulmón, mama, colorrectal, gástrico y leucemia.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En el 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Según el Informe mundial sobre el cáncer, la incidencia del mismo podría aumentar en un 50% hasta el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, 2014). Las células normales del cuerpo se diferencian, crecen, se dividen para crear nuevas células y mueren de manera programada. Sin embargo, existen factores químicos, físicos y/o biológicos que traen como consecuencia procesos carcinogénicos que hacen que las células normales comiencen a desarrollarse sin control. En consecuencia, ésta pérdida de auto-regulación puede desarrollar un cáncer, el cual es considerado como la transformación de una célula normal en maligna mediante un proceso multifásico que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa (Organización Mundial para la Salud, 2015). Existen muchos tipos de cáncer, y todos comienzan con un crecimiento sin control de las células anormales, las cuales se comportan y crecen a velocidades distintas pero mayores que las células normales del tejido afectado.

Las aproximaciones teóricas que sustentan esta investigación están relacionadas con la carcinogénesis, los biomarcadores, los biomarcadores de miARN, y además los biomarcadores de miARN y el cáncer. La

carcinogénesis comprende el proceso en el cual se produce una alteración en los genes de la célula, es decir en su ADN, mediante el cual una célula adquiere la capacidad de multiplicarse de manera descontrolada, llegando a invadir otros órganos del cuerpo (Browder, 2012). Respecto a los biomarcadores, se refieren a características de señalización que pueden usarse como guía para la evaluación de sistemas biológicos (Schlenk, 1999). En este orden de ideas, los miARNs podrían actuar como buenos biomarcadores, puesto que son estables en varios fluidos corporales como el plasma, y la mayoría de las secuencias se conservan entre diferentes especies (Bartel, 2004). Además, se ha demostrado que estos miARNs son de gran importancia para el diagnóstico del cáncer, debido a que se han encontrado alteraciones en la expresión de miARNs en diversos tipos de cáncer (Ávila y cols, 2011).

Entre los principales tipos de cáncer que causan mortalidad a nivel mundial están el pulmonar (1,69 millones de defunciones), y hepático (788.000 defunciones). También, el cáncer colorrectal (774.000 defunciones), gástrico (754.000 defunciones), mamario (571.000 defunciones), y el cáncer de esófago (400.000 defunciones) (Organización Mundial para la Salud, 2015).

En 2016 en Estados Unidos, el año mas reciente para el que se dispone de datos de incidencia, se notificaron 1.658.716 casos nuevos de cáncer y 598.031 personas murieron por esta enfermedad (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2019).

En estadísticas realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer, 2016; se preveía que para 2018 serían diagnosticados 1.735.350 casos nuevos de cáncer y que 609.640 personas morirían por la enfermedad en dicho país. Según las proyecciones los cánceres más comunes serán el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y bronquios, el cáncer de próstata, el cáncer de colon y recto, el cáncer de vejiga, el melanoma de piel, el linfoma no

Hodgkin, el cáncer de tiroides, el cáncer de riñón y pelvis renal. Además, de la leucemia, el cáncer de endometrio y el cáncer de páncreas.

El cáncer es la segunda causa de muerte en Venezuela. Anualmente fallecen más de 24 mil pacientes por algún tipo de cáncer, de estas 1942 personas perdieron la vida por cáncer de mama, pasando a ser esta la principal causa de muerte en mujeres, seguido por el cáncer de cuello uterino; en el caso de los hombres, el cáncer de próstata es el que presenta la mayor incidencia, seguido de el de pulmón y el de las vías digestivas que afecta a ambos sexos (Sociedad Americana del Cáncer, 2015).

En un nuevo estudio estandarizado sobre incidencia y mortalidad realizado por la Sociedad Anticancerosa de Venezuela precisa que en 2017 habrían muerto 26.510 personas en Venezuela a consecuencia de algún tipo de cáncer. Con detalle, de 2014 a 2017 se pronosticó un aumento de 21,75% de fallecimientos por cáncer de próstata, no se presentó variación significativa en el caso del cáncer de pulmón, pero sí hubo un aumento significativo en el caso de deceso por cáncer de mama (14,87%). Al hablar de incidencia, para 2017 se estimó que hubo una disminución del 7% de nuevos casos (Sociedad Anticancerosa de Venezuela, 2018).

En investigaciones recientes se ha observado que los miARNs juegan un papel importante en la carcinogénesis, debido a que están profundamente involucrados en la patogénesis de varios tipos de cáncer. Estos miARNs actúan modulando la expresión de proteínas a un nivel post transcripcional, teniendo el potencial para promover el cáncer (oncomiARNs) o inhibirlo (miARNs supresores de tumor) (Croce y cols, 2009). Los miARNs son secretados por las células libres o cargados en exosomas, los cuales son vesículas de pequeño tamaño que actúan como mensajeros, llevando información hacia otros tejidos (Zhang H, 2013). Además, estas moléculas pueden ser detectadas tanto en los tejidos afectados como en el suero, otros tejidos y fluidos corporales de los individuos.

Algunos estudios realizados entre 2015-2018 han demostrado que los miARNs se encuentran altamente relacionados con el inicio, transformación, invasión y metástasis de cánceres de diversos orígenes. Entre éstos se encontró que el miARN-221 desempeña un papel importante para predecir el pronóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) y que su detección en muestras de suero o plasma puede hacer que se convierta en un método eficaz para monitorear el pronóstico de los pacientes, y evaluar la eficacia terapéutica en el futuro (Jie y cols, 2015). De igual manera, se ha encontrado que los miARN-221 y miARN-222 se expresan en varios tipos de tumores humanos, tales como adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma colorrectal, y el carcinoma hepatocelular. Además, algunos investigadores han planteado que la inhibición de dichos miARNs podría representar un enfoque novedoso para inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis (Matsuzaki J y cols, 2015).

Otros estudios evidenciaron que la sobreexpresión del miARN-21 puede ser útil como biomarcador para el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama (Gao y cols, 2016). Además, se ha encontrado la sobreexpresión de este miARN en suero de pacientes con cáncer colorrectal, lo que sugiere su efectividad como un biomarcador diagnóstico para esta patología (Yu y cols, 2016).

En la actualidad no se cuenta con una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura que nos indique el estado del arte de la asociación entre los miARN y diversos tipos de cáncer, en muestras de sangre. En tal sentido, el uso de estas moléculas como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de cáncer, aún está en discusión. Por eso los autores de esta investigación formulan el siguiente enunciado holopráxico ¿Cuáles son las semejanzas y diferencias entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, en fuentes de divulgación primarias de 2008 hasta 2018, en el departamento de Biopatología de la Facultad de

Odontología de la Universidad de los Andes, desde enero 2016 hasta junio de 2019?

Justificación del Problema

El cáncer es causado por una proliferación descontrolada y por una sobrevivencia inapropiada de células que han sido dañadas, llevando en la mayoría de los casos a un resultado fatal para el individuo que lo padece, principalmente si es diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad. De esta manera, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo debido a la alta exposición a factores carcinogénicos en ciertos tipos de cáncer y al evidente incremento de la población, lo que genera una mayor aparición de casos en cifras absolutas. De ahí el gran interés en la búsqueda de nuevos biomarcadores sensibles, generales y específicos para cada tipo de cáncer, que permitan detectar cambios neoplásicos tempranos y dar un diagnóstico inicial del cáncer, entre los que destacan los miARNs.

Los miARNs juegan un papel importante sobre la carcinogénesis, ya que estos actúan modulando la expresión de proteínas a un nivel post-transcripcional, teniendo el potencial para promover o inhibir el cáncer. Estas moléculas son liberadas a la sangre por las células cancerosas y pueden ser fácilmente detectados y medidos en una pequeña muestra, lo cual podría traducirse en una mayor supervivencia de los pacientes.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Comparar las semejanzas y diferencias entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, en fuentes de divulgación primaria de 2008 hasta 2018, en el Departamento de Biopatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes, desde enero 2016 hasta junio 2019.

Objetivos Específicos

- Identificar los artículos originales sobre los tipos de cáncer en adultos relacionados con los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, con criterios de elegibilidad en las fuentes de divulgación primaria.
- Interpretar la validez interna y externa de los artículos sobre los tipos de cáncer en adultos relacionados con los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, con criterios de elegibilidad.
- Analizar los artículos originales sobre los tipos de cáncer en adultos relacionados con los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222 elegidos y validados.
- Comparar las diferencias y semejanzas entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222 en correspondencia con el nivel de expresión obtenidos para la unidad de investigación seleccionada.

Alcances de la Investigación

Hernández Sampieri y cols. (2010) refirieron que los alcances de un estudio están representados por la amplitud del conocimiento que se quiere saber. Específicamente, esta amplitud depende del nivel de complejidad, marcado por una acción verbal que implica logro. En tal sentido, esta investigación tiene un nivel de complejidad que va desde la exploración hasta la comparación del fenómeno, ya que en el objetivo general se propuso comparar las semejanzas y diferencias entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222, en fuentes de divulgación primarias de 2008 hasta 2018, en el Departamento de Biopatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes, desde enero 2016 hasta junio del 2019.

Limitaciones de la Investigación

Dentro de las limitaciones de esta investigación se toman en consideración varios aspectos, entre los cuales se incluyen: el número total de estudios incluidos y el tamaño total de la muestra, que por lo general son relativamente pequeños. Además, no se extiende la búsqueda de datos no publicados que probablemente incluiría un aumento de la proporción de resultados nulos. Los resultados positivos tienden a ser más aceptables por las revistas, mientras que los resultados negativos son a menudo rechazados o ni siquiera se presentan en la revisión.

Por otra parte, en este tipo de investigaciones se utilizan datos de los estudios publicados en lugar de los datos de pacientes individuales, lo que limita la capacidad de explorar el potencial de confusión por diversos factores demográficos y clínicos (por ejemplo, el origen étnico, el sexo y de los regímenes de tratamiento).

La calidad de los estudios combinados influye significativamente en el nivel de confianza de los metanálisis. Por lo tanto, se realizó una evaluación metodológica de los estudios para evitar la inclusión de algunos estudios de mala calidad.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEORICO

Trabajos Previos

Wei, Zhanhuai, Li y Qichun. (2016), publicaron en la Revista Oncología Clínica y Molecular un trabajo de investigación con diseño documental titulado: MicroARN circulante como potencial marcador diagnóstico para Cáncer colorrectal (CCR): Un meta-análisis, cuyo objetivo fue analizar el valor diagnóstico del miARN-21 en cáncer colorrectal. Para ello los autores hicieron sus revisiones en varias bases de datos relevantes tales como (PubMed, Embase, OvidSP, The Cochrane Library y Web of Science), y en tres bases de datos chinas (Chinese National Knowledge Infrastructure, Wei Pu DATA y Wan Fang DATA). Este estudio incluyó 9 estudios con 746 pacientes con CCR y 476 controles sanos. Utilizaron modelos de características operativas de receptor (ROC) de resumen bivariado y jerárquico arrojando los siguientes resultados: sensibilidad y especificidad combinadas= 72% con intervalo de confianza (IC) de 95%, 62-80 y 85% con IC de 95%, 80-88, respectivamente. Además, se evaluaron los índices de probabilidad positiva y negativa (PLR Y NLR), siendo: 4,65 con un (IC) de 95%, 3,42 a 6,33) y 0,33 con (IC) del 95%, 0,24 a 0,47), respectivamente. Así mismo, el valor de la razón de posibilidades diagnósticas (DOR) fue de 14,03 (IC 95%, 7,65–25,74) con un resultado de área bajo la curva (AUC) característica del operador receptor del resumen de 0,87 lo que indican que estos resultados para el miARN-21 tienen un valor de diagnóstico potencial con sensibilidad moderada y buena especificidad y precisión para el CCR.

Yin, Zhou, Dang, Yan J y Zhang. (2015), publicaron en la revista *Medicine* un trabajo de tipo documental denominado: Rol potencial del miARN-21 circulante en el diagnóstico y pronóstico del cáncer del sistema digestivo: una revisión sistemática y un metaanálisis. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el papel potencial de miARN-21 para el diagnóstico de cáncer del sistema digestivo. Para ellos los autores hicieron sus investigaciones en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science publicaciones relacionadas con el valor diagnóstico de miARN-21 para el cáncer del sistema digestivo, se incluyeron un total de 23 publicaciones (15 artículos para diagnóstico y 8 artículos para pronóstico). Las curvas de características operativas del receptor (ROC) se utilizaron para verificar el rendimiento general de la prueba. Para el metaanálisis de pronóstico, se calcularon los cocientes de riesgo agrupados (HR) de miARN-21 circulante para la supervivencia. En sus resultados obtuvieron una sensibilidad y especificidad combinadas de 0,76 (IC del 95% = 0,70-0,82) y 0,84 (IC del 95% = 0,78-0,89). Además, el área bajo la curva ROC fue de 0,87. Por otra parte, para el metaanálisis de pronóstico, el HR combinado de miARN-21 en circulación fue de 1,94 (IC 95% = 0,99-3,82, P = 0,055), lo que indicó que una mayor expresión de miARN-21 podría predecir una supervivencia más pobre en el cáncer del sistema digestivo. El análisis de subgrupos implicó que la mayor expresión de miARN-21 se correlacionó con una peor supervivencia global en la población asiática en el cáncer del sistema digestivo (HR = 2,41, IC 95% = 1,21-4,77, P = 0,012). En conclusión, los autores sugieren que el miARN-21 circulante puede ser adecuado para ser un biomarcador de diagnóstico y pronóstico para el cáncer del sistema digestivo en los asiáticos.

Wang, Li, Zhu, Gao, Jiang, Li, Hu, y Zhang (2014), publicaron en la revista *Biomed Central Cáncer (BMC)*, un trabajo de investigación con diseño documental, titulado *El miARN-21 y los resultados clínicos de diversos*

carcinomas: una revisión sistemática y meta-análisis. Debido a la urgente necesidad del reconocimiento de nuevos biomarcadores para la predicción del surgimiento y pronóstico del cáncer, decidieron realizar un meta-análisis en el cual resumen y analizan las asociaciones entre el miARN-21 y la supervivencia global (SG) en una variedad de tumores. Para dicho trabajo los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos PubMed y Biomedicina China, y seleccionaron de estos veintisiete artículos que incluían los datos de supervivencia de 3273 pacientes. Posteriormente, agruparon las características clínicas de los pacientes y los resultados de supervivencia, y usaron un cociente de riesgos instantáneos agrupado (CR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para calcular la fuerza de esta asociación. Además, adoptaron un modelo de efectos aleatorios y realizaron un análisis de meta-regresión y subgrupo, y también llevaron a cabo un análisis de sesgo de publicación. El CR agrupado sugirió que los niveles elevados de miARN-21 estaban claramente relacionados con una menor supervivencia global (CR = 2,27 IC del 95%: 1,81 a 2,86), con un índice de medida de heterogeneidad $I^2 = 76,0\%$, $p = 0,001$, lo que demuestra que el miARN-21 podría ser un biomarcador potencialmente útil para predecir el pronóstico del cáncer en futuras aplicaciones clínicas.

Wang, Liu, Sun, Wang, Zou, Jiao, Ning, y Xu (2014), realizaron una publicación en la revista Biomed Central Cáncer (BMC) de una investigación que titularon: Significado pronóstico de la expresión del microARN-221/222 en cánceres: evidencia de 1.204 sujetos, la cual tuvo como objetivo evaluar los efectos de miARN-221/222 y la expresión tanto en la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). En esta investigación los autores realizaron un meta-análisis a partir de una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane, y CNKI, y tomaron de éstas un total de 17 estudios que incluyeron 1.204 sujetos y que fueron incluidos en dicho meta-análisis. Para valorar la

fuerza de la asociación utilizaron el coeficiente de riesgo (CR) y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Al evaluar la importancia pronóstica de la expresión de miARN-221, el CR agrupado fue 1,91 (IC del 95%: 1,28 a 2,85; $p = 0,002$) para la SG y 1,36 (IC del 95%: 0,88 a 2,09; $p = 0,163$) para la SLE. Además, al evaluar la importancia pronóstica de miARN-222 expresión, el CR agrupado fue 2,15 (IC del 95%: 1,51 a 3,06, $p < 0,0001$) y para la SG (IC del 95%: 0,45 a 4,13; $p = 0,581$) 1,37 para la SLE. Con este estudio los investigadores demuestran que la elevada expresión de miARN-221 y miARN-222 se asocia con una mala supervivencia global en pacientes con cáncer, y por consiguiente éstos podrían utilizarse como una estrategia terapéutica potencial en la práctica clínica.

Yang , Zhang, Chen, Xu, Song y Yin (2014), llevaron a cabo una investigación de tipo documental, que fue publicada en la revista Biomed Central Cancer (BMC) sobre el papel pronóstico del miARN-221 en diversas neoplasias malignas en humanos. Su objetivo era evaluar el valor predictivo del miARN-221 en el pronóstico del cáncer. Los autores realizaron un meta-análisis en el cual recopilaron 20 estudios relacionados, los estudios relevantes fueron identificados mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science. Para investigar la asociación entre la alta expresión del miARN-221 y el pronóstico del cáncer calcularon los cocientes de riesgos agrupados (CR) con intervalos de confianza del 95% (IC) de los análisis totales y estratificadas, también la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recidiva (RFS). En sus resultados encontraron que la alta expresión de miARN-221 puede prever un mal pronóstico en los tumores malignos con un (CR agrupado = 1,55, $p = 0,017$), pero no tiene ninguna asociación significativa con la SSR (CRI combinado = 1,02, $p = 0,942$). Además, en los análisis estratificados encontraron que la alta expresión de miARN-221 se asoció significativamente con un mal pronóstico de la supervivencia global en los asiáticos (CR agrupado = 2,04, p

= 0,010) o suero / subgrupo de plasma (agrupados HR = 2,28, p <0,001), e incluso mostró significativamente pobre supervivencia global (SG) (agrupados HR = 1,80, p <0,001) y SSR (CRI combinado = 2,43, p = 0,010) en el subgrupo de carcinoma hepatocelular (CHC), pero se correlacionó con un RFS favorable en subgrupos de cáncer de próstata (CR agrupado = 0,51, p = 0,004). Los autores estimaron que el miARN-221 es adecuado para predecir el pronóstico del cáncer en los asiáticos, y es un biomarcador pronóstico prometedor para el CHC. Asimismo, la detección de miARN-221 en muestras de suero o plasma puede que sea en un método efectivo para el control de pronóstico de los pacientes y la evaluación de la eficacia terapéutica en el futuro.

Antecedentes Históricos

A finales del siglo XX fue cuando se comenzaron a estudiar por primera vez los miARNs, y fueron Lee, Feinbaum, y Ambros quienes en 1993 descubrieron el primer miARN llamado lin-4, el cual fue identificado a partir de un estudio realizado con *Caenorhabditis elegans*, un gusano diminuto proveniente del suelo. Dicho estudio demostró que el lin-4 actúa regulando negativamente el nivel de proteína LIN-14, creando una disminución temporal en LIN-14 en la primera etapa larval, ya que este lin-4 se une a los siete sitios de lin-14 en la región no traducida 3' (3' UTR), y de esta manera reprime la proteína.

Años más tarde, en 2005, Felli, y sus colaboradores realizaron una investigación donde demostraron que los miARN 221 y 222 inhiben la eritropoyesis, ya que el nivel de expresión de dichos miARNs es gradual y modulado bruscamente hacia abajo. Posteriormente, en 2006 Zhang y cols llegaron a la conclusión de que algunos miARNs regulan los procesos de proliferación celular y la apoptosis que son importantes en la formación del

cáncer, ya que a través del uso de técnicas como el análisis de transferencia Northern Blot, PCR en tiempo real y miARN microarrays encontraron que varios miARNs participaron directamente en los cánceres humanos, incluyendo pulmón, mama, cerebro, hígado, cáncer de colon y leucemia, como el miARN-17-92 que pueden funcionar como oncogenes y promover el desarrollo del cáncer mediante la regulación negativa genes supresores de tumores, y el let-7 que funciona como genes supresores de tumor y puede inhibir el cáncer mediante la regulación de oncogenes y/o genes que controlan la diferenciación celular o apoptosis.

Bases Teóricas

Aproximación teórica sobre los biomarcadores

Los biomarcadores son restos de sustancias o sus metabolitos que se encuentran presentes en el organismo de un individuo. Es una característica que se mide y evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o respuestas farmacológicas. También actúa como indicador de los cambios funcionales y estructurales en órganos y células (Repetto y Repetto, 2009). Existen tres tipos de biomarcadores: los de exposición, que se basan en la medición de una sustancia exógena o su metabolito, o el producto de una interacción entre un xenobiótico y algunas moléculas o células blanco dentro de un organismo. Por otra parte, están los biomarcadores de efecto, que se basan en la medición bioquímica, fisiológica, comportamiento u otra alteración dentro de un organismo que, dependiendo de la magnitud, puede ser reconocida y asociada con una enfermedad o alteración en la salud. Por último, los biomarcadores de susceptibilidad, los cuales son indicadores de una incapacidad adquirida o inherente de un organismo para responder a cambios de exposición a un xenobiótico (Botello y cols 2009).

Por lo tanto, los biomarcadores pueden ser utilizados para predecir y controlar los cambios moleculares relacionados con el desarrollo actual o futura aparición de enfermedades, complicaciones o respuestas farmacológicas.

Aproximación teórica sobre los biomarcadores de miARN

El dogma central o principio básico de la biología molecular establece que la información biológica fluye de manera unidireccional, es decir de ADN a ARN y de éste a las proteínas (Crick, 1970). Existe gran parte de este ARN que no codifica a proteínas, el cual hasta hace algún tiempo tenía poco o ningún valor intrínseco, es por esta razón que los microARNs (miARNs) eran desconocidos para la comunidad científica. De hecho, fue sólo en 1993 que se supo de la existencia de los miARN, y fueron Lee y cols, quienes descubrieron el primer miARN (lin-4) en *Caenorhabditis elegans* (Díaz y Antón, 2010).

Desde entonces, los miARNs se definen como pequeños ARN de cadena simple de aproximadamente 21 a 25 nucleótidos de longitud (Robbins y cols, 2010). Son producidos por las células y se han hallado en los diversos fluidos corporales. Estos se pueden unir al ARN mensajero (mARN) para impedir la traducción de las proteínas, mediando de esta forma el silenciamiento génico post-transcripcional (Instituto Nacional del Cáncer, 2009). Han puesto de manifiesto su participación en distintas funciones fisiológicas y patológicas, regulando procesos celulares esenciales, incluyendo ciclo celular, diferenciación, apoptosis y hematopoyesis. También revelan uno de los mecanismos principales de regulación de la expresión genética en la naturaleza.

Estudios recientes han demostrado que los miARNs, por ser reguladores críticos de la traducción para muchas proteínas, están involucrados en la progresión de muchas enfermedades. Entre las enfermedades donde se han hallado alteraciones en los mismos se encuentran enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple y lupus eritromatoso en los cuales está implicado el miARN 150. Así mismo, elevados niveles de miARN195-5p están relacionados con la preclampsia en el embarazo (Sandrin y cols, 2016). Por otra parte, el aumento de miARN en suero está asociado con la presencia de complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2 (Wang y cols, 2016).

Aproximación teórica sobre los biomarcadores miARN y el cáncer

Investigaciones recientes han demostrado un papel clave de los miARNs en el cáncer, debido a que se han encontrado alteraciones en la expresión de miARNs en diversos tipos de tumores. Además, pueden estar asociados a ciertas funciones oncogénicas y de supresión tumoral. Es por esta razón que alteraciones en los perfiles de expresión de miARNs permiten distinguir el tejido tumoral del tejido sano, además de evaluar la agresividad tumoral y evolución clínica en diversos tipos de cáncer. Estos perfiles únicos de expresión parecen no depender de la edad, género o raza, señalando su uso potencial en el diagnóstico y pronóstico del cáncer (Ávila y cols, 2011). Los miARNs representan una nueva clase de reguladores celulares que modulan diversos procesos fisiológicos mediante la regulación de la expresión del gen diana.

Algunos miARNs detectados en sangre pueden reflejar el estado de la enfermedad, lo que les permite ser marcadores serológicos no invasivos para el diagnóstico y vigilancia de la misma (Jiang y cols, 2016). Es por esta razón

que podrían usarse potencialmente como biomarcadores tisulares para el diagnóstico, clasificación y pronóstico de diversos tipos de cáncer.

Un biomarcador ideal en el estudio del cáncer deberá tener varias características: primero, presentar alta especificidad y sensibilidad para detectar la presencia de un tipo de cáncer en particular; debe ser útil para la detección sin importar el género, edad o raza. Además, los niveles de síntesis, expresión y secreción se deben correlacionar con la presencia del cáncer. Segundo, presentar estabilidad en la muestra biológica para que pueda ser medido con precisión después de que la muestra se haya extraído, manipulado o conservado. Además, favorecer el desarrollo de un método de detección relativamente barato, simple y preciso que pueda reproducirse en cualquier laboratorio. De preferencia, debe provenir de una fuente biológica accesible y obtenida de manera poco invasiva (sangre, orina, esputo, etc.), (Ávila, 2011).

Aproximación Teórica sobre la Carcinogénesis

El desarrollo del cáncer, carcinogénesis, es un proceso de múltiples pasos que casi siempre tardan décadas. Los factores que interactúan para influir en el desarrollo del cáncer incluyen predisposición genética, exposición a carcinógenos y función inmunitaria (Browder, 2012). Es un proceso que consta de tres etapas: iniciación, consiste en la alteración de una célula a nivel del genoma (Revista Biocancer, 2010); promoción, que es llevada a cabo por aquel compuesto químico o físico capaz de causar la expansión selectiva de las células iniciadas (Revista Biocancer, 2010); por último, la etapa de la progresión, en la cual las células se vuelven malignas (Browder, 2012).

La etapa de la iniciación está relacionada con tres procesos fundamentales: metabolismo, reparación del ADN y proliferación celular. Así

mismo el compuesto químico o físico implicado en este proceso se denomina agente iniciador o carcinógeno, el cual es capaz de iniciar a las células. Algunos de los mecanismos moleculares y celulares responsables de la iniciación de la carcinogénesis son mutaciones en el genoma como transiciones, pequeñas deleciones, mutaciones puntuales de protooncogenes y oncogenes las cuales pueden ocurrir por procesos estocásticos (Revista Biocancer, 2010).

La etapa de la promoción, es llevada a cabo por aquel compuesto químico o físico capaz de causar la expansión selectiva de las células iniciadas. Los agentes promotores producen una alteración en la transducción de señales celulares. Por lo tanto, su mecanismo de acción reside en una alteración de la expresión génica mediada a través de receptores específicos como es el caso de ciertas hormonas en algunos tipos de cáncer (Revista Biocancer, 2010). Los factores que promueven la aceleración del ciclo celular mediante la estimulación de genes oncógenos y los que permiten que una célula anormal evite la detección inmunitaria, harán que una célula mutada se vuelva carcinógena; sin embargo, esta etapa puede revertirse mediante la eliminación del promotor, aunque cualquier célula que se haya iniciado en forma irreversible tiene la capacidad de ser promovida durante un tiempo indefinido (Browder, 2012).

En la etapa de progresión, el tumor ya se ha desarrollado formando su propio suministro sanguíneo a través de un factor angiogénico tumoral que induce la formación de ramas capilares dentro del tumor. El nuevo sistema vascular nutre el tumor y facilita su crecimiento. Conforme se dividen las nuevas células cancerosas, aparecen nuevas características y las células tumorales adquieren cambios malignos que conducen a la invasión y la tendencia al crecimiento autónomo (Browder, 2012).

Taxonomía del Cáncer

Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales, el cual surge del epitelio colorrectal como resultado de la acumulación de alteraciones genéticas en oncogenes definidos y genes supresores de tumores (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, 2014). Este tipo de cáncer comienza a menudo con la aparición de un pólipo, que se puede formar en la pared interna del colon o el recto, que con el tiempo pueden volverse canceroso. La mayoría de los cánceres colorrectales se desarrollan lentamente durante varios años, usualmente son adenocarcinomas (Instituto Nacional de Cáncer, 2014).

El diagnóstico de cáncer colorrectal se inicia con una exploración del área, la cual se realiza a través de la colonoscopia o la sigmoidoscopia, dependiendo del área de la lesión. Si durante cualquiera de la prueba se sospecha la presencia de un cáncer colorrectal, se toma una biopsia de la zona afectada, la cual proporciona el diagnóstico histológico o histopatológico que generalmente suele ser un diagnóstico definitivo (Sociedad Americana de Cáncer, 2015).

Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda (AML), es una enfermedad neoplásica (Marcucci y Bloomfield, 2016), que se origina generalmente en células del sistema hematopoyético, específicamente en las células madre que producen los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos o basófilos), convirtiéndose en una célula cancerosa denominada “Blastos” la cual no puede ejercer sus funciones normales (Karp, 2011). En la mayoría de los casos se manifiesta inicialmente en la médula ósea y se extiende rápidamente a través de la

sangre y en algunas ocasiones puede afectar otras partes del cuerpo como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central o los testículos (Marcucci y Bloomfield, 2016). El sistema de clasificación más utilizado es la realizada por la Organización Mundial de la Salud en el 2016 ya que utiliza criterios morfológicos y además incluye información genética, citogenética o molecular para identificar subtipos de AML (Anexo 1).

AML con anomalías genéticas recurrentes

AML con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasias mieloides derivadas de tratamiento

AML, sin más especificación

Sarcoma mieloides

Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down

Neoplasia de células plasmacitoides dendríticas blásticas

El diagnóstico presuntivo de LMA se realiza con un análisis de Hematología completa y frotis de sangre periférica, además de observar la cantidad y la apariencia de las células de las muestras sanguíneas. Para identificar y confirmar la LMA y el subtipo se pueden realizar pruebas confirmatorias de médula ósea como la PCR-QRT.

Cáncer de mama

En los Estados Unidos, el cáncer de mama (o cáncer de seno) es el segundo cáncer más común en las mujeres, después del cáncer de piel. Se puede presentar en hombres y mujeres, pero es poco frecuente en los hombres. El cáncer de seno es un tumor maligno que se origina en las células del seno. La mayoría de estos cánceres comienzan en las células que recubren los conductos y son llamados cánceres ductales. Mientras que otros se originan en las células que recubren los lobulillos y son

denominados cánceres lobulillares. Existe además un pequeño número que se origina en otros tejidos, pero son menos comunes (Instituto Nacional de Cáncer, 2014).

El proceso de diagnóstico del cáncer de mama comienza cuando existe la sospecha por la exploración física o una mamografía de rutina. Cualquier hallazgo anormal, tanto en la palpación como en la mamografía, obligan a realizar estudios complementarios para descartar la presencia de un cáncer de mama, entre los cuales se encuentran el ductograma o galactograma, la ductoscopia, y la resonancia magnética nuclear (RNM). Además, se realiza la medición de marcadores tumorales en sangre como el CA15-3 y el CA27.29 y en última instancia la biopsia la cual arrojará un diagnóstico definitivo (DMedicina.com, 2015).

Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en los países industrializados (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, 2014). El cáncer pulmonar comienza en las células que recubren los bronquios y se clasifica en dos tipos principales. El primero es el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), el cual representa aproximadamente el 85% de cáncer de pulmón por lo tanto es el tipo más común, que se caracteriza por crecer y diseminarse más lentamente. El CPCNP a su vez se subdivide en tres 3 formas comunes: Adenocarcinomas, que a menudo se encuentran en una zona exterior del pulmón; Carcinomas escamocelulares, que generalmente se encuentran en el centro del pulmón al lado de un conducto de aire (bronquio); y Carcinomas de células grandes, que pueden ocurrir en cualquier parte del pulmón y que tienden a crecer y diseminarse más rápidamente que los otros 2 tipos. El segundo tipo de cáncer pulmonar es el cáncer pulmonar de células pequeñas, este tipo de cáncer representa aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer

de pulmón y se disemina mucho más rápido que el cáncer pulmonar de células no pequeñas, y se subdivide en dos tipos diferentes de cáncer: Carcinoma de células pequeñas (cáncer de células en avena), y carcinoma combinado de células pequeñas. La mayoría de los cánceres pulmonares de células pequeñas corresponden al primer tipo (Instituto Nacional de Cáncer, 2014).

Para el diagnóstico de cáncer de pulmón se utilizan tomografías computarizadas, radiografías de torax, (estas pruebas de exposición a radiaciones pueden de igual forma aumentar el riesgo de cáncer), citología de esputo en la cual se observa al microscopio para determinar la presencia de células cancerosas. Además, se le pueden determinar en sangre algunos marcadores tumorales específicos como la Enolasa neuronal específica (NSE) (Instituto Nacional del Cáncer, 2014).

Cáncer gástrico o adenocarcinoma gástrico

Los adenocarcinomas gástricos se subdividen en dos grupos, un tipo difuso en el cual no existe cohesión celular, de manera que las células aisladas infiltran y aumentan el espesor de la pared gástrica sin formar un tumor bien delimitado, son más frecuentes en pacientes jóvenes, se forma por todo el estómago incluido el cardias, provocan pérdida de la elasticidad de la pared gástrica (la denominada linitis plástica o aspecto de “bota de cuero”), además de adhesión intercelular deficiente por la falta de E-caderinas. El otro grupo de adenocarcinoma es el intestinal, el cual se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas que forman estructuras similares a glándulas; en este tipo de neoplasias las lesiones suelen ser ulceradas frecuentemente en el antro y la curvatura menor del estómago y a menudo preceden a cambios precancerosos prolongados e iniciados a menudo por *Helicobacter pylori* (Mayer, 2016).

Para el diagnóstico de pacientes con síntomas epigástricos se puede realizar un procedimiento endoscópico para la identificación de úlceras gástricas, las cuales pueden tener aspecto benigno, pero se necesita la biopsia para descartar malignidad. También se puede realizar la esofagogastroscofia y la tomografía computarizada (CT), esta última puede ayudar a determinar la extensión (etapa) del cáncer, y si la cirugía puede ser una buena opción de tratamiento (Mayer, 2016).

Biogénesis de miARNs

La biogénesis de los miARNs comienza en el núcleo, con la transcripción de los genes de miARNs por la ARN polimerasa II. Los transcritos primarios de miARN que se generan se denominan pri-miARN, contienen un capuchón 7-metil guanosina en el extremo 5' y una cola poli A en el extremo 3'. Estas modificaciones son marcas o señales de la transcripción mediada por la polII (Bartel, 2004). Los largos transcritos primarios (pri-miARN) son, en un primer lugar, procesados por la enzima Drosha en el núcleo, dando lugar a intermediarios con forma de horquilla (pre-miARN). Estos pre-miARN son reconocidos y exportados desde el núcleo al citoplasma mediante la proteína transmembrana nuclear Exportina 5, dependiente de Ran-GTP. Una vez en el citoplasma, los pre-miARN son sometidos a un segundo paso de división mediado principalmente por la enzima Dicer, dando lugar a los miARNs maduros, un dúplex de ARN de doble cadena y pequeño tamaño (19-25 nucleótidos por cadena) que contiene dos miARNs. Los miARNs maduros son incorporados en el complejo RISC (*RNA-induced silencing complex*). El miRNA maduro se carga con Argonaute2 (Ago2) en el complejo silenciador inducido por RNA (RISC), y guía al RISC a reprimir la expresión génica mediante el silenciamiento de la traducción o la degradación del mRNA, mediante la unión complementaria a, en su mayoría, la región no traducida 3' de los genes diana (Bartel, 2004) (Anexo 2).

Aplicaciones clínicas de los miARNs

Investigaciones recientes sobre los miARNs han demostrado que éstos desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad genética, y además en el inicio y progresión del cáncer. Es por esta razón que muchos investigadores están descifrando los perfiles de expresión de miARNs para intentar clasificar los diferentes tipos de cáncer, y para buscar nuevos marcadores en base a miARNs que puedan dar un diagnóstico y un pronóstico de la enfermedad (Díaz y Antón, 2010).

Por otra parte, se han reportado evidencias de alteraciones en los patrones de expresión a nivel celular/tisular de ciertos miARNs asociados a procesos patológicos tales como inflamación, desórdenes cardiovasculares, desórdenes neuronales y diabetes. Estas alteraciones presentan perfiles únicos de expresión que no dependen de la edad, sexo o raza (Ávila y cols, 2011).

La identificación de miARNs en los fluidos corporales como plasma, suero, orina, lágrima y saliva, ha provocado un considerable entusiasmo en el campo de biomarcadores y de esta manera llegar a ser una de las piezas más importantes de la medicina personalizada (Cortés y cols, 2011).

Importancia de los Metaanálisis

En los últimos años, la producción científica en cualquier ámbito ha crecido exponencialmente haciendo que resulte muy difícil revisar la investigación de forma exhaustiva y objetiva. Actualmente, examinar cada estudio por separado dada la explosión de conocimiento que existe resultaría un procedimiento sesgado e inefectivo.

Debido a la importancia de comparar resultados de la forma más exacta y fiable posible, los investigadores han dedicado especial atención en desarrollar revisiones sistemáticas científicas que agrupen los resultados del

gran número de publicaciones realizadas en cada área del conocimiento científica, lo que ha llevado al metaanálisis a ser una metodología de investigaciones prescindible para el desarrollo científico y aplicado. El metaanálisis es una metodología capaz de acumular de forma rigurosa y sistemática los resultados de un conjunto de estudios empíricos sobre un mismo problema de investigación mediante la aplicación de análisis estadístico (Huedo y Johnson, 2009).

Por otra parte, este se define como un conjunto de técnicas que permiten la revisión y combinación de resultados de distintos estudios previos para contestar una misma pregunta científica. Inicialmente, estas técnicas empezaron a utilizarse en ciencias sociales y en agricultura durante los años treinta y cuarenta, pero posteriormente se introdujo en la combinación de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de tratamientos. Además, están siendo usados en la disciplina de la *Medicina basada en la evidencia*, la cual posee un enfoque en la práctica médica dirigido a optimizar la toma de decisiones, haciendo hincapié en el uso de pruebas científicas provenientes de investigación bien diseñada y realizada. Esta disciplina utiliza la clasificación de la evidencia y exige que sólo la evidencia fuerte (la que proviene de metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorios) pueda originar recomendaciones médicas (Molina, y Marino, 2001).

En el año 1999 se publicó la declaración QUOROM (*Quality Of Reporting Of Meta-analysis*), cuyo objetivo era establecer unas directrices para mejorar la calidad de la presentación de los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que se publican en las revistas biomédicas. Posteriormente, en el año 2009, se publicó la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), una actualización y ampliación de QUOROM consistente en una lista de comprobación estructurada de 27 ítems. PRISMA sigue la estructura básica de un artículo científico, detallando los contenidos específicos que deberían reportarse en cada sección.

También propone la utilización de un diagrama de flujo para ilustrar el proceso de la revisión.

La finalidad de PRISMA es ayudar a los autores de los metaanálisis a partir de ensayos clínicos u otro tipo de estudios a recordar los aspectos clave que deberían considerar a la hora de publicar su trabajo en forma de artículo en una revista biomédica, así como también a los editores de estas revistas para mejorar el proceso de revisión de los manuscritos y el producto final que se publica (Urrútia y Bonfill, 2013).

Definición de Términos

Oncogenes

Son formas alteradas de genes normales que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Son genes estimuladores dominantes, ya que suele ser suficiente una mutación en una sola copia del gen para producir su efecto, lo que conlleva al desarrollo del cáncer (Díaz y García, 2000).

Los oncogenes fueron los primeros genes causantes de cáncer identificados. En 1975, Michael Bishop y sus colaboradores descubrieron que los genomas de todas las células normales portan secuencias de ADN que están estrechamente relacionadas con oncogenes, llamados protooncogenes, los cuales son responsables de funciones normales básicas en las células sanas pero, cuando mutan, se transforman en oncogenes que contribuyen al desarrollo de cáncer (Pierce, 2009).

Genes Supresores Tumorales

Ejercen un papel regulador negativo en el control de la proliferación celular, además de ser más difíciles de identificar que los oncogenes porque inhiben el cáncer y son recesivos, es decir, ambos alelos deben estar

mutados para que la inhibición sobre la división celular se vea afectada y se produzca el cáncer. Un organismo puede heredar una copia defectuosa del gen y no desarrollar la enfermedad, porque el otro alelo normal sigue produciendo el agente supresor del tumor (Pierce, 2009).

Microarreglo

Los microarreglos son usados para analizar la expresión diferencial de genes, y se monitorizan de manera simultánea los niveles de miles de ellos. Estos suelen utilizarse para identificar genes con una expresión diferencial en condiciones distintas, es decir, para detectar genes que producen ciertas enfermedades mediante la comparación de los niveles de expresión entre células sanas y células que están desarrollando la enfermedad (Rampal, 2007).

Los microarray son básicamente una colección de fragmentos de material genético cDNA (ADN complementario) o de oligonucleótidos de secuencia conocida unidos covalentemente a una superficie. A estos fragmentos de material genético de una sola hebra inmovilizados en el soporte se les llama “sondas”.

Los ácidos nucleicos de las muestras a analizar se marcan por diversos métodos (enzimáticos, fluorescentes, etc.) y se incuban sobre el panel de sondas, permitiendo la hibridación de secuencias homólogas. Durante la hibridación, las muestras de material genético marcadas (*target sequences*) se unirán por complementariedad al material del soporte, permitiendo la así identificación y cuantificación del ADN presente en la muestra. Posteriormente, el escaneo y las herramientas informáticas nos permiten interpretar y analizar los datos obtenidos (González, 2010) (Anexo 3).

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (QRT-PCR)

La transcripción inversa (RT) seguida de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) representa la tecnología más potente para amplificar y detectar cantidades mínimas de ARN, por ser el método más sensible y más confiable, en particular para transcripciones poco abundantes en tejidos con bajas concentraciones de ARN, ARN parcialmente degradado y de tejidos limitados. (Dorak, 2007).

El material de partida puede ser tanto de ARN total, como mensajero. En ambos casos, el ARN se retrotranscribe a cADN usando una enzima llamada transcriptasa inversa o transcriptasa reversa. La metodología consiste en diseñar unos primers específicos que amplifiquen el fragmento del que se desea conocer el nivel de expresión mediante PCR convencional. La expresión de dicho fragmento se detecta por fluorescencia, la cual es medida en cada ciclo de PCR y se obtiene una curva cuando se completan todos los ciclos. Para calificar estos genes expresados de baja abundancia en cualquier matriz biológica, el RT-PCR cuantitativo en tiempo real (qRT-PCR) es el método de elección (Servei de Genòmica i Bioinformàtica, 2016).

Diferencias entre métodos de medición de miARN

Determinar los niveles de expresión de los miARN es de gran interés para los investigadores en muchas áreas de la biología, dado el importante papel que desempeñan estas moléculas en la regulación celular. Dos métodos comunes para medir miRNAs en una muestra de ARN total son micromatrices y RT-PCR cuantitativa (qPCR). Para comprender los resultados de los estudios que utilizan estas dos técnicas diferentes para medir los miRNA, es importante comprender qué tan bien se correlacionan los resultados de estos dos métodos de análisis. Dado que ambos métodos

utilizan el ARN total como material de partida, también es fundamental entender cómo la medición de los miARN podría verse afectada por el método particular de preparación de ARN total utilizado. Los hallazgos en la literatura sugieren que las correlaciones entre los resultados de microarrays de miARN y los resultados de qPCR son generalmente excelentes, al igual que las correlaciones entre los diferentes métodos de preparación de ARN total. (Ach R, Wang H y Curry B. 2008).

Normalización

Para iniciar con el análisis y procesamiento de los datos obtenidos primero estos deben ser normalizados, ya que lo que se busca es disminuir o minimizar los errores causados por factores biológicos y por el ruido técnico introducido en los datos durante el proceso de secuenciación, con el fin de que puedan ser comparables entre sí (Gonzalez, 2010).

La normalización tiene dos objetivos importantes, el primero es llevar a una misma escala todas las muestras o individuos correspondientes a cada condición para evitar así falsos positivos, ya que una muestra con mayor profundidad de secuenciación tiene más probabilidad de tener genes con expresión diferencial (DE) respecto a otra, sin deberse estas diferencias a la condición bajo estudio.

El segundo objetivo trata de eliminar las variaciones biológicas entre las muestras, ya que un gen con una longitud menor puede mostrar un número menor de lecturas que otro con mayor longitud, así como un gen con mayor contenido de GC (Carrasco, 2015).

Normalización DEseq

DEseq es un método de normalización que se incluye en el paquete de Bioconductor DEseq (versión 1.6.0), y se basa en la hipótesis de que la

mayoría de los genes no se expresan de manera diferencial. Calculando un factor de escalada DEseq para un carril determinado se calcula como la mediana de la proporción, para cada gen, de su recuento de lectura sobre su media geométrica en todos los carriles. La idea subyacente es que los genes no expresados diferencialmente deben tener recuentos de lecturas similares en todas las muestras, lo que lleva a una proporción de 1. Suponiendo que la mayoría de los genes no se expresan diferencialmente, la mediana de esta proporción para el carril proporciona una estimación del factor de corrección que debe ser aplicado a todos los recuentos de lectura de este carril para cumplir con la hipótesis. Se escogió este método de normalización por los siguientes motivos (Dillies y cols, 2012):

- 1.- Toma en cuenta diferencias en el tamaño de las bibliotecas.
- 2.- Toma en cuenta diferencias en la composición de la biblioteca.
- 3.- Utiliza valores continuos
- 4.- Es el método más recomendado en la actualidad.

www.bdigital.ula.ve

Operacionalización del Evento de Estudio

Tabla 1: Operacionalización del Evento de Estudio

1. Evento de estudio	2. Definición conceptual	3. Definición operacional	4. Indicador
miRNA-21 miRNA-221 miRNA-222	Tipo de RNA monocatenario no codificante, de una longitud de entre 21 y 25 nucleótidos, que tiene la capacidad de regular la expresión de otros genes a nivel post-transcripcional	Los niveles de miRNA-21, miRNA-221 y miRNA-222 pueden ser medidos a través de QRT-PCR o microarreglos	Hallazgos de diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer y controles sanos

Fuente: Hernández y Rivas.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Hurtado (2010), refirió que el tipo de investigación tiene relación con la interrogante de estudio en la cual se resalta qué se quiere saber. Específicamente, durante esta investigación se pretendió comparar las diferencias y semejanzas entre los tipos de cáncer en adultos y los biomarcadores miARN-21, miARN-221 y miARN-222 en fuentes de divulgación primaria. Por lo tanto, se considera que esta investigación es de tipo comparativa.

Diseño de la Investigación

Hurtado (2010) describió que el diseño de la investigación se refiere a las estrategias implementadas para recolectar la información en una fuente determinada. Estas estrategias están relacionadas con: dónde, cuándo y la amplitud de la información a recolectar. El dónde se refiere al lugar en el cual se recolecta el dato, el cual puede ser un ambiente natural, creado o una fuente documental; siendo el diseño de campo, de laboratorio o documental, respectivamente. El cuándo se refiere al tiempo en el cual se recolectará la información, el cual puede ser presente o pasado, siendo el diseño contemporáneo o histórico, respectivamente. En cuanto al número de veces en el cual se recolecta el dato en un tiempo determinado, el diseño puede ser transversal o evolutivo. La amplitud de la información se refiere a cuantos eventos se considerarán para recolectar los datos, siendo el diseño univariable, bivariable o multivariable. En tal sentido, esta investigación tiene un diseño multivariable ya que se considerarán más de 2 eventos: tipos de cáncer y

biomarcadores (miARN-21, miARN-221, miARN-222). También, tiene un diseño histórico ya que los datos fueron recolectados en fuentes primarias documentales. Y un diseño transversal, pues los datos fueron recolectados una sola vez en cada unidad de investigación. Finalmente, tuvo un diseño documental con fuentes representadas por los artículos originales sobre el evento de estudio.

Población y Muestra

Unidad de Investigación

La población a estudiar está representada por los artículos originales sobre los biomarcadores y tipos de cáncer en adultos, publicados en revistas de divulgación primaria desde 2008 hasta 2018, y almacenados en las base de datos: Pubmed y Pubmed Central.

Selección del Tamaño Muestral

El tamaño muestral es de 7 artículos originales recolectados desde las bases de datos seleccionadas que contenían los datos de expresión de 610 pacientes y 727 muestras.

Estrategias de Búsqueda y Criterios de Selección

Los estudios fueron identificados y seleccionados en las base de datos electrónicas: Pubmed, y Pubmed Central, utilizando las palabras claves según el glosario MeSH (*Medical Subject Headings*): ("MicroRNA-21"[All Fields] OR "miRNA-21"[All Fields] OR "Micro RNA-21"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND microarray[All Fields] AND pcr[All Fields] AND ("2008/03/23"[PubDate] : "2018/03/20"[PubDate] AND "humans"[MeSH Terms]). La temporalidad designada para la búsqueda fue desde marzo

de 2008 hasta marzo de 2018. Se consideraron los siguientes criterios de elegibilidad: (1) estudios relacionados sobre algún tipo de carcinoma en adulto, (2) artículos que midan la expresión de los miARN-21, miARN-221 y miARN-222, (3) estudios que revelen la asociación entre los biomarcadores miARN y tipos de cáncer, (4) estudios con el tamaño de la muestra superior a 10 individuos, (5) estudios en los cuales las muestras fueron de sangre o plasma, (6) validez interna y externa de los estudios seleccionados.

Instrumento de Recolección de Datos

Se elaboró un instrumento recolector de datos que contiene los ítems necesarios para recolectar la información. Este instrumento fue evaluado por un juicio de 4 expertos, quienes expresaron su evaluación a través de un escalamiento tipo Likert. Posteriormente, se determinó el coeficiente de validez y contenido propuesto por Hernández-Nieto (2001). (Tabla 2).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 2: Instrumento de Recolección de Datos

Numero de estudio	Autor	Año de publicación	Tipo de cáncer	Veces que se evaluó el gen	miARN	Cancer			Control			Muestras totales
						Media	Desviación Estándar	Muestras	Media	Desviación Estándar	Muestras	

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

Procedimientos de la Investigación

Los investigadores realizaron la fase interactiva del proceso de investigación a través de un metanálisis, siguiendo los lineamientos relacionados con los elementos preferenciales para informar sobre revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) (Welch y cols, 2013.)

Selección de los miARNs

Para dar inicio a la búsqueda de la pregunta de investigación de éste trabajo se recurrió a la Enciclopedia de Genes y Genomas de la Universidad de Kioto Japón (KEGG), la cual es una base de datos de biología de sistemas. Ésta base de datos muestra los miARNs sobreexpresados (*upregulated*) que podrían utilizarse como posibles biomarcadores moleculares de cáncer, estos pudiesen considerarse como oncogenes que estimulan a la progresión del mismo. Esta base de datos clasifica los miARNs en relación al tipo de cáncer y etapa en la cual se encuentran sobreexpresados.

Para este estudio fueron seleccionados los miARNs 21, 221 y 222, ya en KEGG se encontraban reportados en relación con la patogénesis de varios tipos de cáncer. (Figura1).

Realización de la búsqueda

Se realizó la búsqueda en las bases de datos Pubmed y Pubmed Central, utilizando palabras clave según el tesoro MeSH (*Medical Subject Headings*). Desde esta base de datos se obtuvieron varios artículos: miARN-21 (1.868), para el miARN-221 (520) y para el miARN-222 (164) artículos.

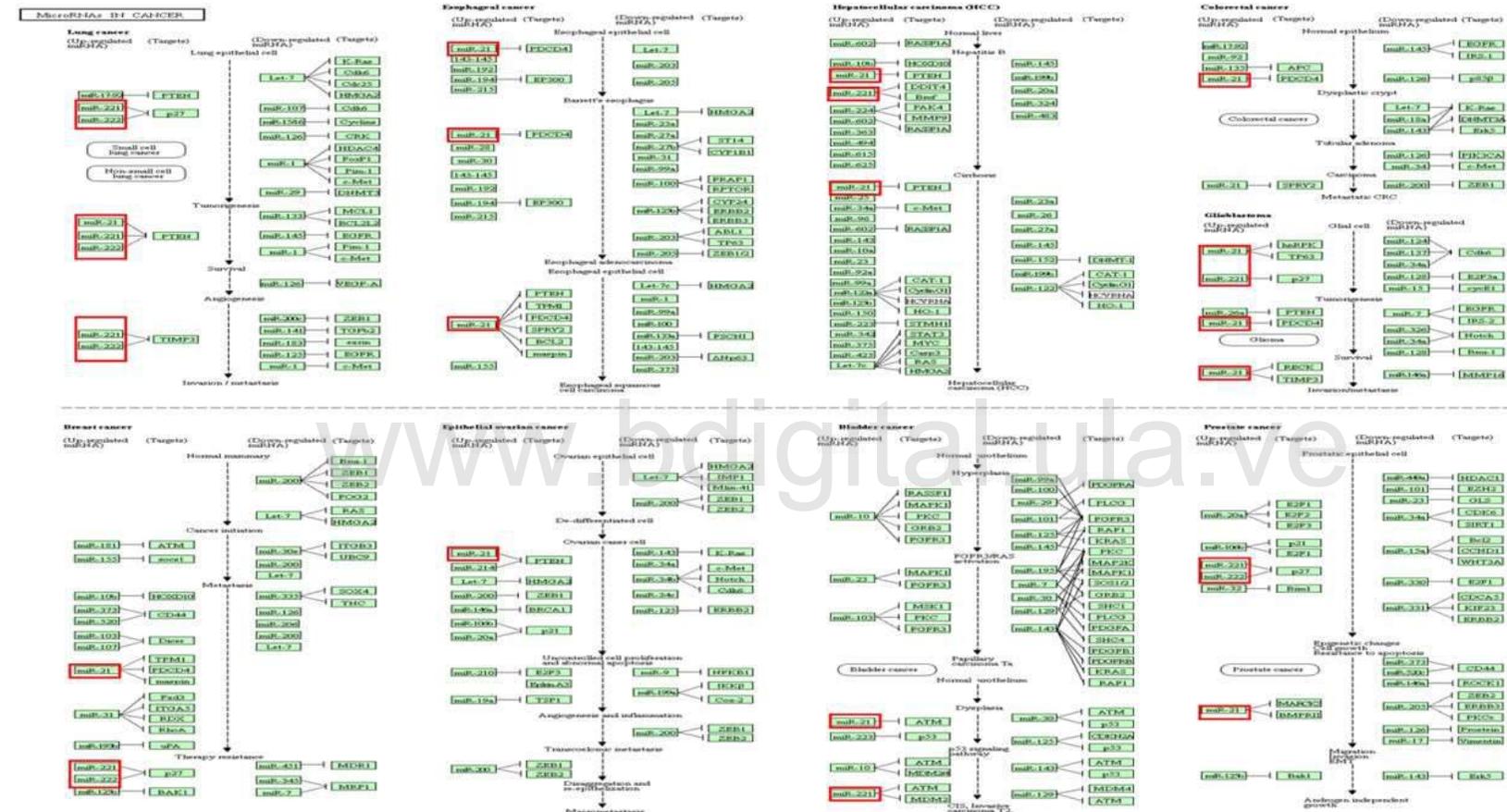


Figura 1: miARNs sobreexpresados en relación al tipo de cáncer.
Fuente: Enciclopedia de Genes y Genomas de la Universidad de Kioto Japón (KEGG), 2015

Elegibilidad y exclusión de los artículos

A partir de la búsqueda obtenida los autores del estudio tomaron en consideración varios criterios de elegibilidad y exclusión para obtener de esa manera los artículos que cumplieran con los objetivos de la investigación. Al momento de la selección de los artículos se encontró que para los miARNs 221 y 222 solo un artículo (1) cumplía con los criterios de elegibilidad, por lo cual estos miARNs no fueron tomados en cuenta para la realización del metaanálisis. Por ende, se seleccionaron 7 artículos con los datos de expresión del miARN-21 (Figuras 2, 3 y 4). Todas las publicaciones identificadas por nuestra estrategia de búsqueda fueron evaluadas de forma independiente por tres revisores. Los desacuerdos sobre estudios controvertidos se resolvieron mediante una discusión completa hasta llegar a un consenso.

www.bdigital.ula.ve

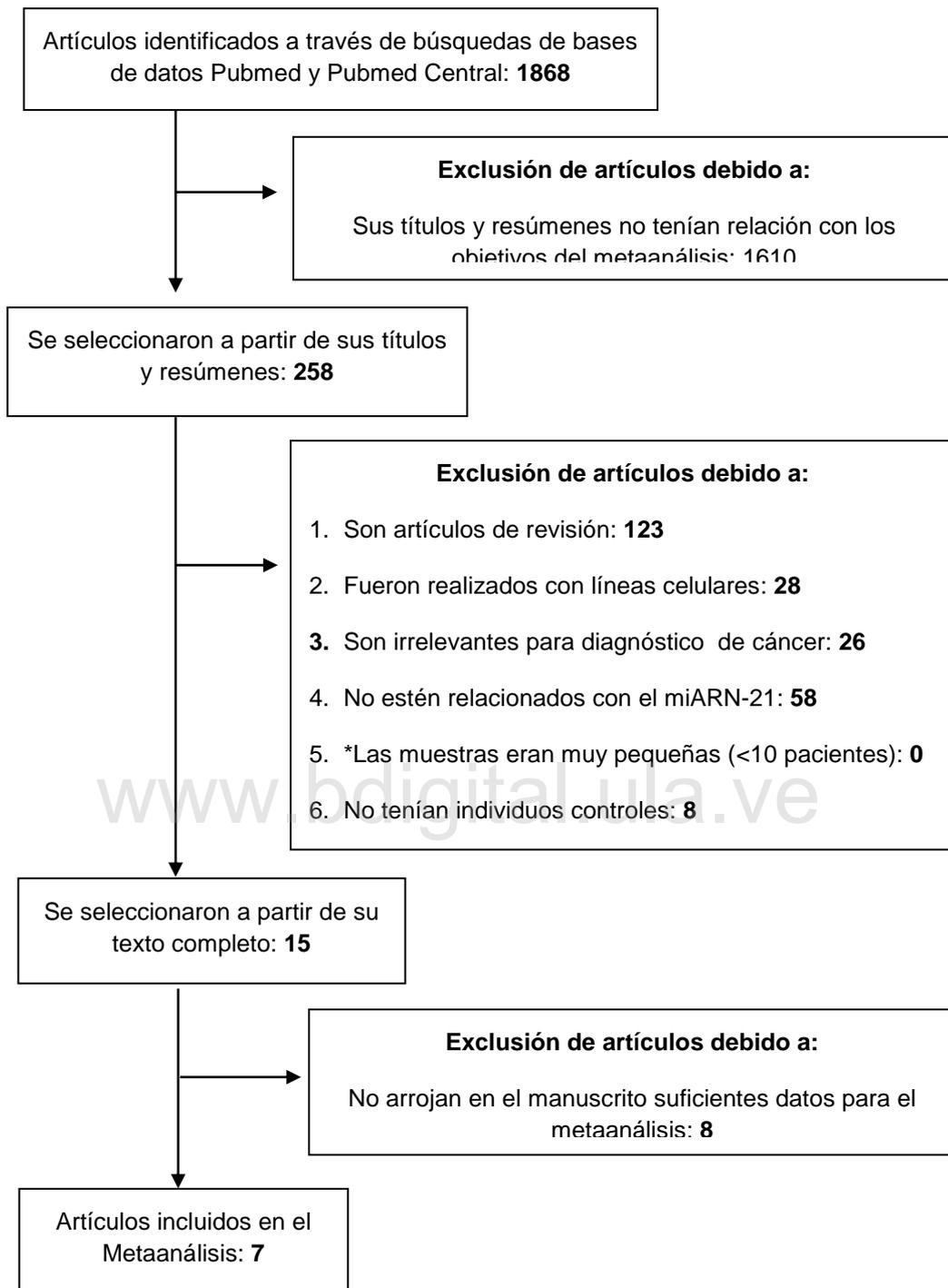


Figura 2: Diagrama de flujo miARN-21

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

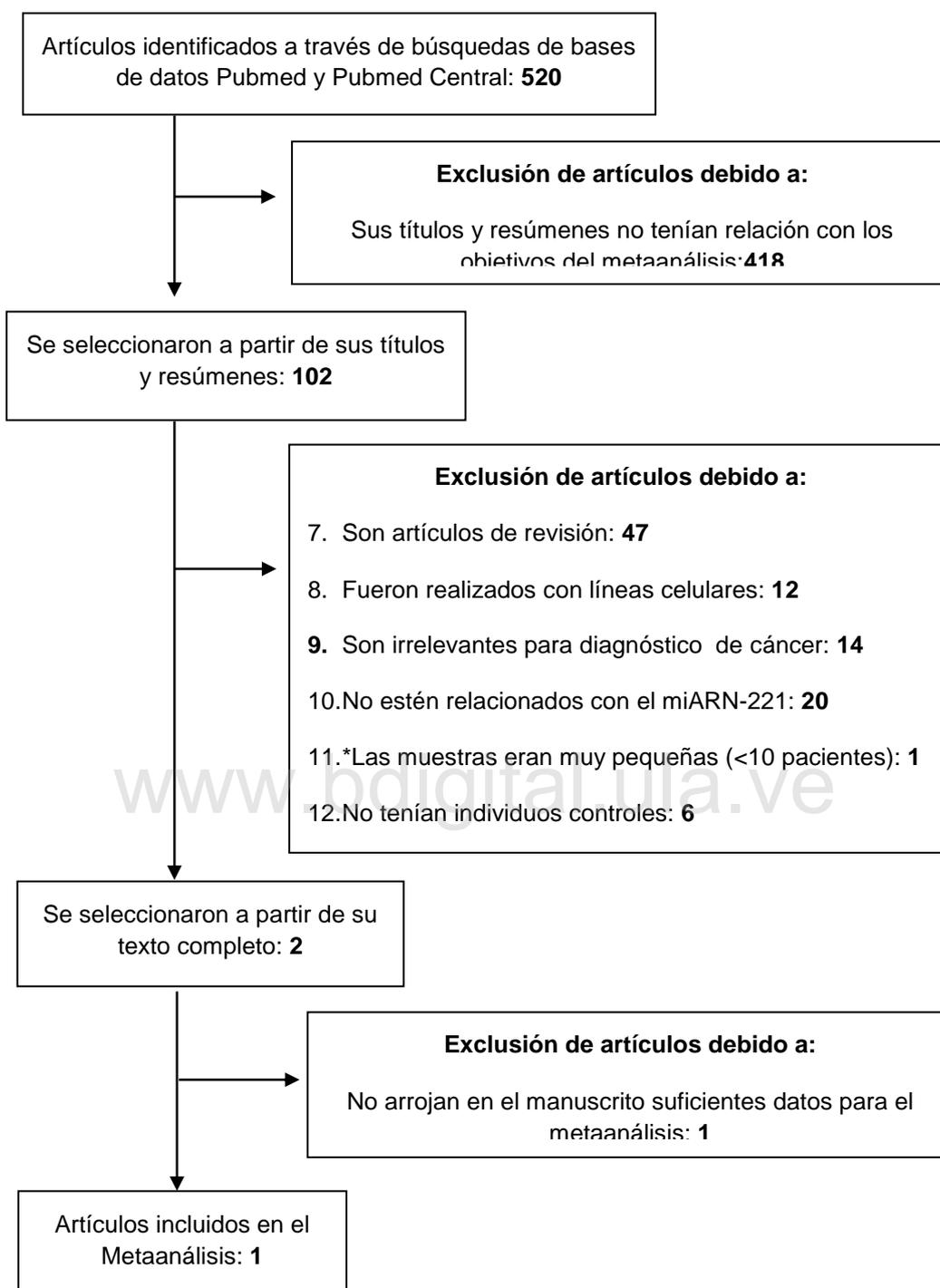


Figura 3: Diagrama de flujo miARN-221

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

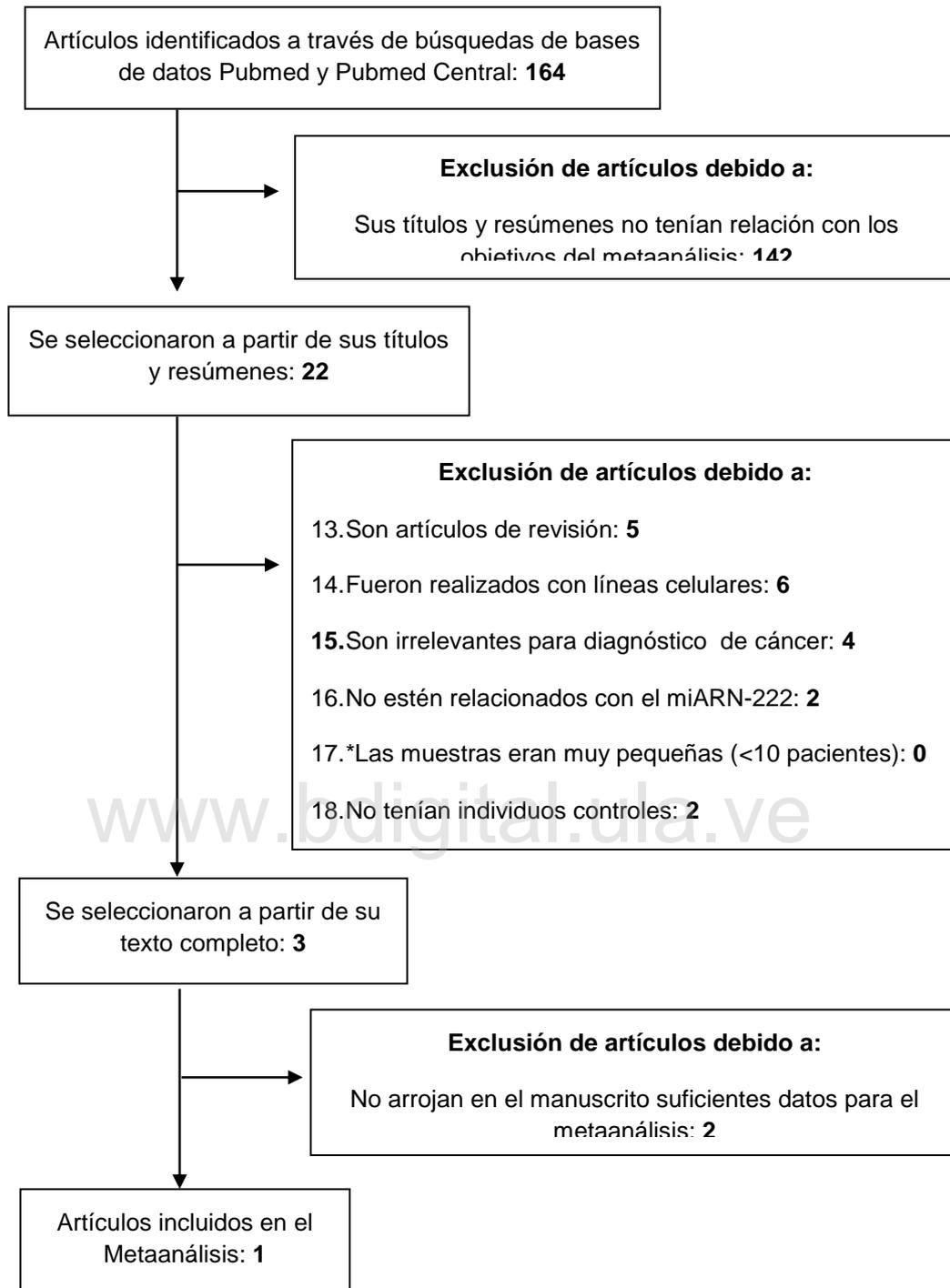


Figura 4: Diagrama de flujo miARN-222

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

4. Análisis estadístico

Para dar inicio al procesamiento estadístico se realizó un proceso de normalización de los datos utilizando el programa Excel 2010, aplicando el procedimiento (DESeq) de aquellos manuscritos que presentaron en materiales suplementarios los datos en bruto de microarreglos, con el objetivo de eliminar el ruido producido por la técnica. Ésta normalización requirió calcular un factor de escalada, para la cual se utiliza todo el conjunto de datos evaluados en el microarreglo, por lo que fue necesario para este estudio normalizar un total de 9.319.081 datos de 364 pacientes (Tabla 3). Luego de normalizados los datos se calculó la media y la desviación estándar de los valores de expresión del miARN-21 de cada estudio (Tabla 4). Las medias, desviaciones estándar y el número de pacientes con cáncer y controles fueron introducidos en el *software Review Manager versión 5.3* (RevMan), que es un programa para la preparación de revisiones sistemáticas y metaanálisis disponible gratuitamente en la página de la Fundación Cochrane.

Para la realización del forest plot se utilizó el modelo de efectos aleatorios, ya que éste toma en cuenta la heterogeneidad entre los estudios aceptando que las diferencias no solo se deben al error por aleatoriedad, sino que se asume que existen diferentes efectos reales genuinos para un mismo parámetro evaluado. Para la medida del efecto se utilizó la diferencia de medias estandarizada debido a que la expresión del gen utiliza valores cuantitativos continuos, este es un estadístico resumen del metaanálisis que se utiliza cuando todos los estudios evalúan el mismo resultado pero lo miden en diferentes escalas con la finalidad de estandarizarlo (Higgins y cols, 2011).

Tabla 3: Conjunto de datos normalizados.

Número de estudio	Pacientes con cáncer y controles	Genes evaluados por muestra	Total de datos normalizados
1	105	1100	115500
2	12	2158	25896
3	20	15552	311040
5	65	143	9295
6	162	54675	8857350
Total de pacientes	364	Total de datos	9.319.081

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

www.bdigital.ula.ve

Tabla 4: Conjunto de datos del miARN-21 en cada estudio.

Autor	Año de publicación	Tipo de cáncer	miARN	Cáncer			Control			Muestras totales	
				Media	Desviación Estándar	Muestras	Media	Desviación Estándar	Muestras		
Schrauder MG	2012	Mama	21-5p	4568836279	4288971520	48	4687770194	4015419919	57	105	
Schrauder MG	2012	Mama	21-3p	4849500431	2098982630	48	5274680682	1836868232	57	105	
Zhang K	2017	Mama	21-5p	2706711947	2688552860	6	3722209710	2966778152	6	12	
Zhang K	2017	Mama	21-3p	0,118	0,052	6	0,119	0,049	6	12	
LaBreche HG	2011	Mama	21	9,715	0,357	72	9,642	0,556	31	103	
LaBreche HG	2011	Gastrointestinal	21	9,977	0,361	22	9,593	0,343	37	59	
Collado M	2008	Colorrectal	21	17,821	1,847	12	17,8	1,377	8	20	
Rommer A	2013	Leucemia mieloide aguda	21	243843934,7	76910865,8	52	237636422,4	44596517,7	13	65	
Shen J	2011	Pulmón	21	6,647	2,045	58	0,628	0,092	28	86	
Abu-Duhier FM	2018	Pulmón	21	2,32	1,7	80	0,715	0,48	80	160	
						404				323	727

Fuente: Hernández y Rivas, 2019

Diseño de Análisis

Los datos de expresión del miARN-21 obtenido de las bases de datos fueron normalizados para eliminar el ruido causado por la técnica. Posterior a ésta normalización se calculó la media y la desviación estándar. Los hallazgos de cada estudio seleccionado fueron agregados con el fin de construir un gráfico para valorar el nivel de expresión del miARN. Esto se hizo comparando el tamaño del efecto del resultado de cada estudio a través de la diferencia de medias estandarizada (DME). La DME de cada estudio se representó en la gráfica por la ubicación de un cuadrado con respecto al eje horizontal inferior. Por otra parte, su intervalo de confianza (IC) del 95% está representado con una línea horizontal que atraviesa el cuadrado equidistantemente. El peso del efecto se representa de forma directamente proporcional al tamaño del cuadrado que a su vez depende del tamaño de la muestra y de manera inversa a la desviación estándar. Cabe resaltar que en el modelo de metaanálisis de efectos aleatorios hace que los pesos del efecto tiendan a equipararse disminuyendo el impacto del número de pacientes en los estudios por lo que dicho valor pierde relevancia en el análisis de los resultados.

Se apreció un efecto de sobreexpresión del miARN cuando el valor de DME y su IC no coincidan con el punto de no efecto, representado en el forest plot por la línea vertical que corresponde al punto del cero (0), considerándose como significancia estadística para el efecto total del grupo o subgrupo una p -valor < 0.05 .

También, se evaluó la heterogeneidad de los resultados entre los trabajos seleccionados, con el propósito de evaluar la extensión de la variabilidad entre los estimados de la muestra de los diferentes estudios cuando son diferentes en su magnitud así como en nivel de oposición de la dirección del efecto en el metaanálisis. Inversamente si hay homogeneidad en la medida en que los estimados sean más similares en magnitud y en la dirección del resultado del efecto, basado en un test de

chi cuadrado y debe considerarse que existe heterogeneidad cuando los valores críticos de significancia son de $p < 0.05$, y través del estadístico índice de heterogeneidad (I^2) que se expresa en términos de porcentaje, por lo general se considera que un grupo es heterogéneo cuando se presenta un $I^2 > 50\%$ y una p -valor < 0.05 .

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Como se describió anteriormente los miARNs juegan un papel importante en la carcinogénesis, y se ha evidenciado que estos podrían ser usados como buenos biomarcadores para el diagnóstico cáncer. De allí, surge la necesidad de realizar esta investigación para buscar las diferencias y semejanzas de los miARN-21, miARN-221 y miARN-222 y algunos tipos de cáncer en adulto. Luego del procesamiento de los datos se obtuvo el siguiente resultado mostrado en la figura 5:

www.bdigital.ula.ve

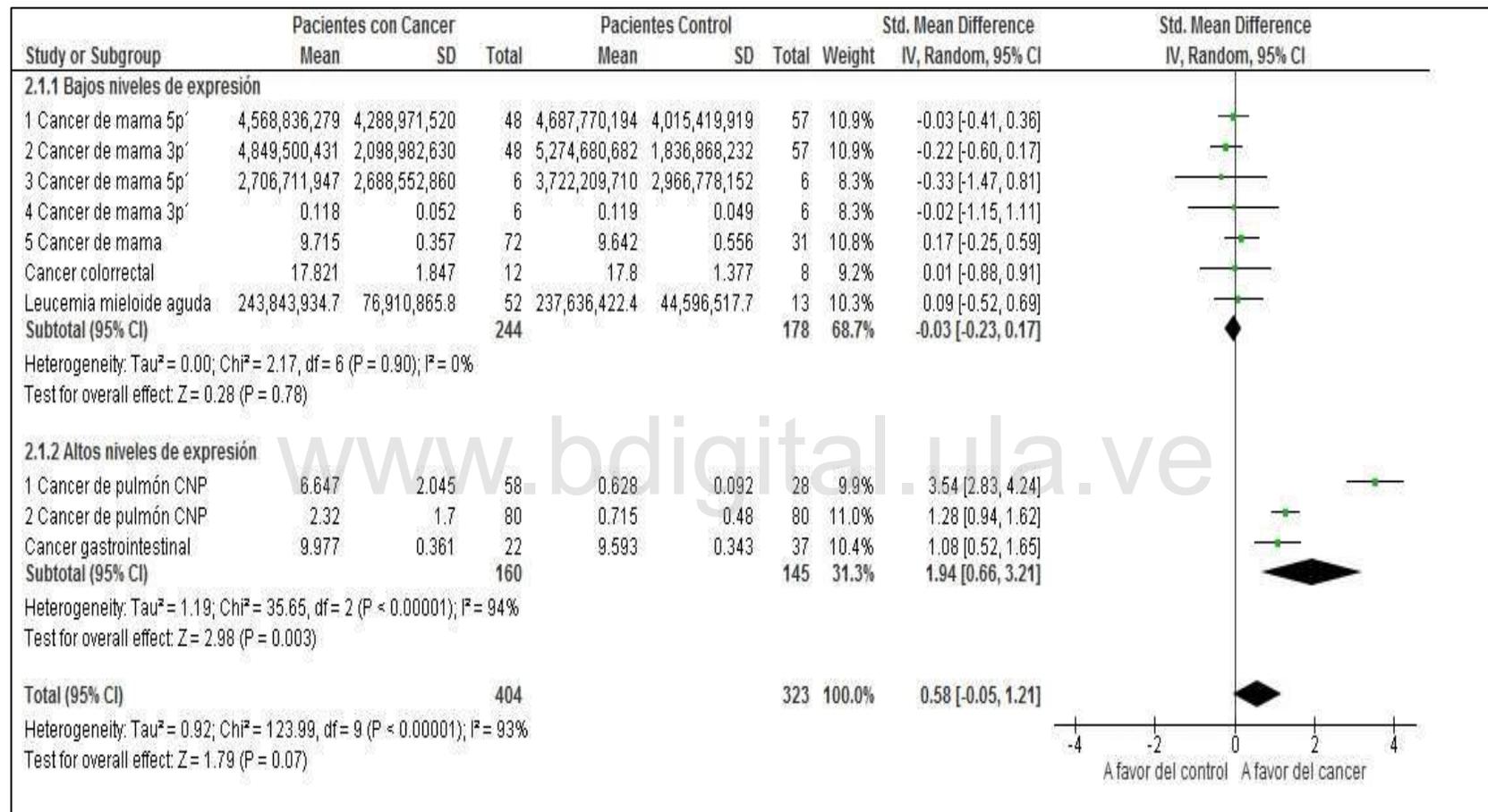


Figura 5: Forest plot de los niveles de expresión del miARN-21.

Fuente: Hernández y Rivas, 2019.

Como resultado total combinado de las 10 estudios analizados incluidos en este metaanálisis se encontró que al aplicar el test de heterogeneidad fue estadísticamente significativo con una $p=0,00001$ y una $I^2=93\%$, lo que indica que existe un alto nivel de heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis. Además se evidenció una diferencia de medias estandarizada de 0,58, con un intervalo de confianza de (-0,05, 1,21), es de hacer notar que tanto el valor de la media como el intervalo incluyen el cero (0) y este representa el valor de no significancia, lo que quiere decir que no se encontraron diferencias de expresión del miARN-21 entre los pacientes con cáncer respecto a los controles, por lo tanto el test de efecto total de diferencias de expresión fue no significativo, con una $p=0,07$.

En el análisis por subgrupos, se encontró que al dividir los estudios de acuerdo al nivel de expresión se evidenció lo siguiente:

El primer subgrupo incluyó los estudios de cáncer de mama, Carcinoma colorrectal (CCR) y Leucemia mieloide aguda (LMA), donde se pudo apreciar homogeneidad entre el grupo, mostrando un test de heterogeneidad no significativo con una $p=0,90$ y una $I^2=0\%$. Es de hacer notar que al aplicar el test del efecto total para este subgrupo del nivel expresión del gen se encontró una diferencia de medias estandarizada de -0,03 con un intervalo de confianza de (-0,23; 0,17), que incluye el valor de no significancia (0), por lo que presenta una $p=0,78$.

En el segundo subgrupo, que incluyó los estudios de cáncer de pulmón de células no pequeñas y adenocarcinoma gástrico, se encontró que al aplicar el test de heterogeneidad fue significativo, con una $p=0,00001$ y una $I^2=94\%$, lo que quiere decir que el miARN-21 mostró distintos niveles de expresión entre los tres estudios, sin embargo es de hacer notar que al aplicar el test de efecto total se evidenció una diferencia de medias estandarizada de 1,94 con un intervalo de confianza de (0,66; 3,21) que no incluye el cero (0), lo que quiere decir que el miARN-21 se encontró sobreexpresado en los

pacientes con cáncer respecto a los controles, por lo tanto el test de efecto total de expresión fue significativo con una $p=0,003$.

Discusión

En el presente metaanálisis se hallaron principalmente tres resultados, un grupo de tipos de cáncer donde no se encontró el miARN-21 sobreexpresado respecto a los controles, otro grupo de tipos de cáncer donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas de sobreexpresión del mismo, y un resultado total de todos los tipos de cáncer evaluados donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de sobreexpresión del miARN-21 en las muestras de individuos con cáncer respecto a los controles.

En el primer subgrupo en que se incluyeron los estudios de Cáncer de mama, Carcinoma colorrectal (CCR) y Leucemia mieloide aguda (LMA), se pudo apreciar homogeneidad entre el grupo y no se evidenciaron diferencias significativas de sobreexpresión del miARN-21 en los pacientes con cáncer respecto a los controles. Cabe resaltar que este grupo está conformado por la evaluación de cinco (5) estudios de cáncer de mama, donde las muestras fueron obtenidas de pacientes en etapa temprana de cáncer; pero al analizar la literatura a fondo se encontró con que éste gen ha sido reportado como sobreexpresado en pacientes con cáncer de mama principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad como en la metástasis (Yan, 2008; Petrović, 2016), por lo tanto los resultados de esta investigación no pueden ser comparables entre sí.

En el segundo subgrupo que incluyó los estudios de cáncer de pulmón de células no pequeñas y adenocarcinoma gástrico se encontró entre estos una alta heterogeneidad, lo que quiere decir que el miARN-21 mostró distintos niveles de expresión entre los tres estudios, sin embargo todos presentaron sobreexpresión en los pacientes con cáncer respecto a los controles sanos; esto es cónsono con lo encontrado en la literatura (Kegg, 2015). Por otro

lado al buscar los procesos generales en los que ha sido relacionado el miARN-21 se hayo la angiogénesis e hipoxia ambas características inherentes a los sellos del cáncer (Hanahan y weinberg, 2000) las cuales son características presentes en todos los tipos de cáncer luego de las etapas iniciales de proliferación de clonas, por lo que podría seguirse postulando como un buen biomarcador de diversos tipos de cáncer.

Sin embargo como resultado total de los 10 estudios analizados e incluidos en este metaanálisis se encontró un alto nivel de heterogeneidad entre los mismos, y en general no se encontraron diferencias significativas de expresión del miARN-21 entre los pacientes con cáncer respecto a los controles. Para tratar de explicar este resultado, podemos iniciar describiendo lo que se evidencia al hacer un análisis de la variedad de subtipos de cáncer, hallados a través de los exámenes disponibles en la actualidad, obtenidos por biopsias, con técnicas de anatomía patológica que se desglosan en las Figuras 6, 7, 8 y 9 expuestas a continuación:

www.bdigital.ula.ve

Selección de tejidos	Selección de tejido secundario	Selección de histología	Selección subhistológica	
Pulmón (39818/18632)	Bronquias (7)	Tumor carcinoide endocrino (158)	Adenocarcinoma acinar (122)	Carcinoma mucocapilardermoide mixto adenocarcinoma (2)
	Izquierda (38)	Carcinoma (39979)	Adenocarcinoma (21345)	Adenocarcinoma mixto de carcinoma de células pequeñas (7)
	Bronquio izquierdo (4)	Otros (280)	Atípico (37)	Proliferación mucinosa (5)
	Lóbulo inferior izquierdo (99)	Síndrome de sobrecrecimiento (1)	Carcinoma basaloide (4)	Carcinoma mucocapilardermoide (12)
	Lóbulo superior izquierdo (132)		Blastoma (34)	Neoplasma (152)
	Lóbulo inferior (5)		Adenocarcinoma bronquiolovascular (614)	Carcinoma no microcítico (12188)
	Lóbulo medio (10)		Carcinosarcoma (6)	NS (1264)
	NS (39003)		Malformación pulmonar congénita (5)	Adenocarcinoma aneuploide (8)
	Derecha (44)		Displasia-carcinoma in situ (9)	Carcinoma pleomorfo (84)
	Bronquio derecho (3)		Adenocarcinoma fetal (7)	Neumocitoma (hemangioma esclerosante) (4)
	Lóbulo inferior derecho (143)		Carcinoma de células gigantes (5)	Síndrome del proteus (1)
	Lóbulo medio derecho (32)		Hiperplasia (86)	Carcinoma sarcomatoso (62)
	Lóbulo superior derecho (289)		Celda grande (1)	Adenocarcinoma de células en anillo de sello (14)
	Lóbulo superior (13)		Carcinoma de células grandes (818)	Carcinoma de células pequeñas (651)
			Unfangiolatomiomatosis (37)	Carcinoma de células escamosas (2185)
		Linfopitelioma como carcinoma (13)	Tumor teratoide (1)	
		Metaplasia (1)	Unidad respiratoria terminal tipo adenocarcinoma (6)	
		Adenocarcinoma micropapilar (79)	Típico (67)	
		Carcinoma adenoescamoso mixto (337)	Carcinoma indiferenciado (53)	

Figura 6: Sub-clasificación de tipos de cáncer de pulmón

Fuente: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, 2019

Selección de tejidos	Selección de tejido secundario	Selección de histología	Selección subhistológica	
Intestino grueso (50909/202695)	Anorectal (1)	Focos de criptas aberrantes (220)	Adenocarcinoma (44494)	Carcinoma mixto (1)
	Año (136)	Adenoma (2490)	Adenoma de pólipo hiperplásico mezclado (49)	Mezclado serrado y tubuloviloso (2)
	Apéndice (249)	Tumor carcinoide endocrino (55)	Tumor limítrofe (4)	Neoplasia mucinosa (11)
	Caecum (500)	Carcinoma (45020)	Carcinoma in situ (7)	Neoplasma (117)
	Colon (10107)	Neoplasia fibroepitelial (1)	Enfermedad de Crohn (2)	Carcinoma neuroendocrino (47)
	Izquierda (335)	Tumor estromal gastrointestinal (4)	Displasia (2)	Normal (3)
	NS (16073)	Melanoma maligno (2)	Displásico (2)	NS (2425)
	Recto (2877)	NS (14)	Fibroadenoma (1)	Pólipo de Peutz-Jeghers (2)
	Derecha (833)	Otros (265)	Célula de cèlz (18)	Adenoma serrado (1329)
		Pólipo serrado (2852)	Hamartoma (5)	Carcinoma serrado (45)
			Neoplasia mucinosa de alto grado (7)	Polioma fibroblástico serrado perineurioma intramucoso (50)
			Hiperplásico (132)	Carcinoma de células pequeñas (4)
			Pólipo hiperplásico (1307)	Husillo (4)
			Pólipo fibruido inflamatorio (1)	Carcinoma de células escamosas (131)
			Pólipo juvenil (3)	Tubular (338)
		Neoplasia mucinosa de bajo grado (40)	Tubuloviloso (197)	
		Carcinoma medular (1)	Colitis ulcerativa (42)	
			Villos (86)	

Figura 7: Sub-clasificación de tipos de cáncer de colon

Fuente: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, 2019

Selección de tejidos	Selección de tejido secundario	Selección de histología	Selección subhistológica	
Mama	Extramamario (73)	Carcinoma (13001)	Carcinoma de células escamosas (20)	Carcinoma positivo para receptores hormonales (330)
	Pezón (14)	Carcinoma in situ (269)	Carcinoma adenocarcinoma quitítico (8)	Carcinoma lobular (481)
	NS (14380)	Neoplasia fibroepitelial (996)	Adenoma (31)	Carcinoma lobular in situ (22)
		Hiperplasia (75)	Adenosis (12)	Carcinoma luminal A (41)
		NS (2)	Hiperplasia ductal atípica (6)	Carcinoma luminal B (39)
		Otros (124)	Hiperplasia lobular atípica (1)	Carcinoma luminal NS (279)
			Carcinoma basal (triple negativo) (393)	Carcinoma medular (38)
			Lesión celular columnar (14)	Carcinoma metaplásico (164)
			Carcinoma ductal y lobular in situ (2)	Neoplasma (26)
			Carcinoma ductal (2663)	Carcinoma neuroendocrino (26)
			Carcinoma ductal in situ (245)	Normal (2)
			Hiperplasia epitelial ductal de hiperplasia de tipo habitual (34)	Carcinoma normal (8)
			Carcinoma ductolobular (95)	NS (6167)
			Carcinoma ER-HER positivo (15)	Papiloma (52)
			Carcinoma ER positivo (1350)	Tumor de filodios (637)
			ER-PR-HER positivo carcinoma (39)	Carcinoma positivo para PR-HER (2)
			Carcinoma ER-PR-positivo (356)	Carcinoma PR positivo (2)
			Fibroadenoma (358)	Cicatriz radial (14)
			Fibrosis (1)	Carcinoma de células pequeñas (4)
			Carcinoma HER-positivo (510)	

Figura 8: Sub-clasificación de tipos de cáncer de mama

Fuente: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, 2019

Selección de tejidos	Selección de tejido secundario	Selección de histología	Selección subhistológica
Tracto gastrointestinal (sitio indeterminado) (140/1517)	Ganglio linfático (1)	Adenoma (3)	Adenocarcinoma (38)
	NS (139)	Tumor carcinoide endocrino (32)	Gastrinoma (11)
		Carcinoma (92)	Hamartoma (8)
		Otros (13)	Pólipo fibroide inflamatorio (1)
			Pólipo juvenil (4)
			NS (78)

Figura 9: Sub-clasificación de tipos de cáncer gastrointestinal

Fuente: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, 2019

A través de esta sub-clasificación se hace evidente que cuando se habla de alguno de estos tipos de cáncer en realidad se está hablando de un conjunto de patologías que podrían generar patrones de expresión de genes distintos en cada una, lo que dificulta el hallazgo de un gen en particular que se sobreexpresa en cáncer en general. El cáncer es una enfermedad genética, causada por más de una mutación en el genoma de un individuo; aunado a esto, es importante considerar que los seres humanos tenemos alrededor de 25.000 genes codificantes de proteína y 100.000 genes no codificantes, y que debido a la inestabilidad genómica (uno de los sellos del cáncer) que genera propensión a mutaciones aleatorias, se puede decir que cada cáncer, en cada individuo, en cada etapa, se podría considerar una enfermedad única, además de la evolución heterogénea intra e inter tumoral; este es el principio del que parte la medicina de precisión. Esto se evidencia en el portal del atlas del genoma del cáncer, Figura 10:

www.bdigital.ula.ve

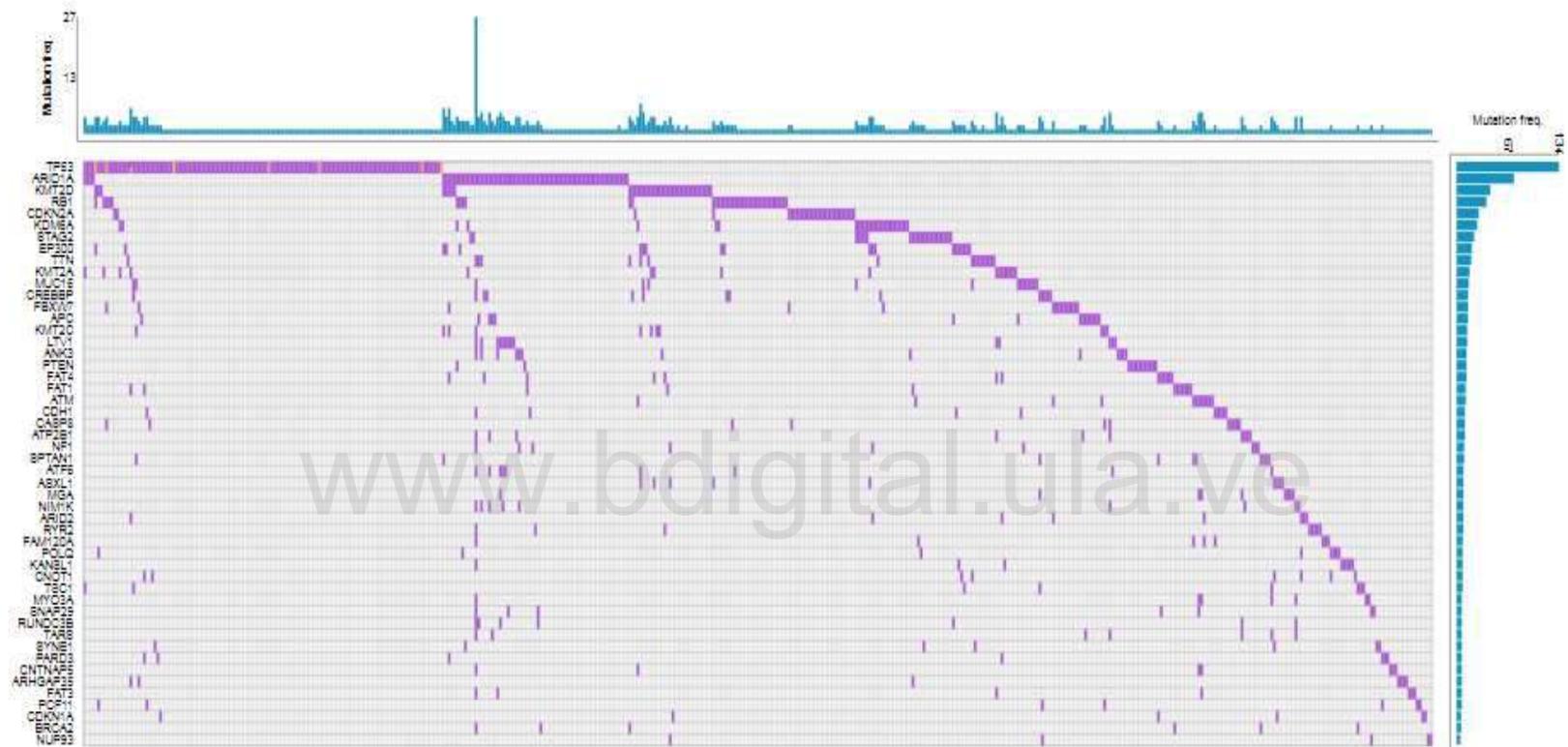


Figura 10: 500 pacientes con cáncer de pulmón con más mutaciones y sus 50 genes más mutados.

Fuente: Catalogue of Somatic Mutation In Cancer, 2019

En la actualidad el cáncer se clasifica de acuerdo al tejido en donde aparecen las mutaciones. Nótese que cada individuo presenta un número distinto de mutaciones y en ubicaciones distintas en el genoma, que produce enfermedades únicas en cada individuo, generando fenotipos particulares que tendrían biomarcadores y tratamientos específicos en cada caso, de ahí la dificultad de encontrar estos anhelados biomarcadores moleculares generales de cáncer.

A continuación se muestran dos metaanálisis del miARN-21 y cáncer que realizaron análisis estadísticos comparables con nuestro metaanálisis (Figuras 11 y 12):

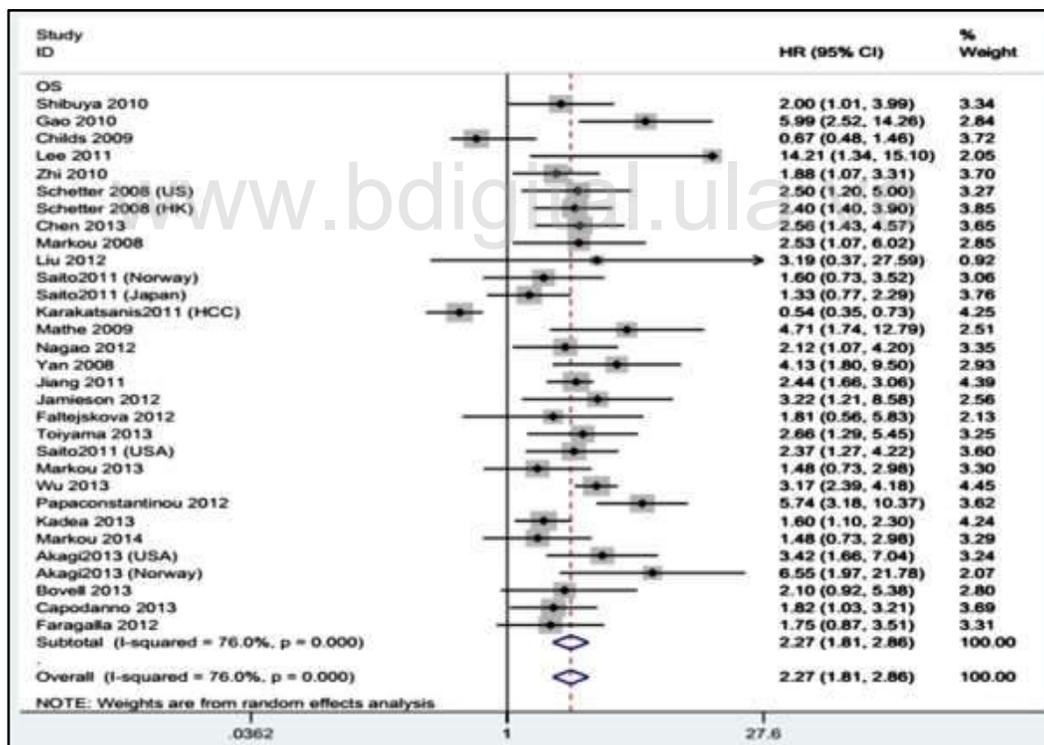


Figura 11: Forest plot de Metaanálisis de la asociación entre la expresión de miARN-21 y el pronóstico.

Fuente: Wang W, 2014

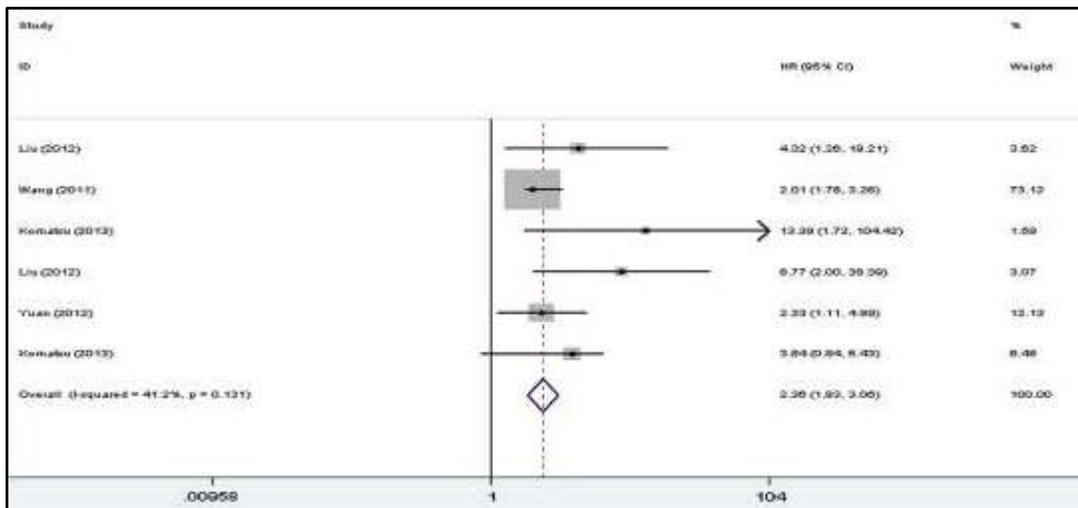


Figura 12: Forest plot de estudios que evaluaron los índices de riesgo de alta expresión del miARN-21 en comparación con la baja expresión para el cáncer.

Fuente: Wang Y, 2014

En términos generales se puede apreciar variabilidad en los niveles de expresión del miARN-21 entre los estudios en el mismo tipo de cáncer, observándose en algunos estudios sobreexpresado en los pacientes con cáncer y en otros no, y si se observa más detalladamente los forest plots los intervalos de confianza de los estudios terminan solapándose unos con otros hasta pasar la línea de no efecto.

Se puede apreciar que ambos metaanálisis presentan un efecto total que evidencia el miARN-21 como sobreexpresado, por lo que concluyen que se puede postular como buen biomarcador de cáncer. Sin embargo al generar tablas con los datos de estos metaanálisis, donde se ordenaron los estudios por tipo de cáncer y por el rango inferior del intervalo de confianza se encontró lo que se evidencia en las Figuras 13 y 14:

Figura 13: Datos de expresión del miARN-21.

Nro. en el metaanálisis	Autor y año de publicación	Tipo de Cáncer	Rango inferior del IC	Rango superior del IC	resultado en nuestro metaanálisis	Otros tipos de cáncer evaluados en nuestro metaanálisis
28	Bovell2013	cáncer colónico	0,92	5,38	No sobre expresado	
12	Faltejsova 2012	cáncer colorectal	0,56	5,83		
2	Shibuya 2010	cáncer colorectal	1,01	3,99		
10	Schetter 2008	cáncer colorectal	1,2	5		
14	Toiyama 2013	cáncer colorectal	1,29	5,45		
11	Schetter 2008	cáncer colorectal	1,4	3,9		
13	Chen 2013	cáncer colorectal	1,43	4,57	No sobre expresado	
25	Markou 2014	cáncer de mama	0,73	2,98		
6	Lee 2011	cáncer de mama	1,34	15,1	Sobre expresado	
5	Yan 2008	cáncer de mama	1,8	9,5		
26	Akagi2013	cáncer de pulmón	1,66	7,04		
27	Akagi2013	cáncer de pulmón	1,97	21,78		
16	Liu2012	cáncer de pulmón de células no p	0,37	27,59		
18	Saito2011	cáncer de pulmón de células no p	0,73	3,52		
20	Markou 2013	cáncer de pulmón de células no p	0,73	2,98		
19	Saito2011	cáncer de pulmón de células no p	0,77	2,29		
29	Capodanno 2013	cáncer de pulmón de células no p	1,03	3,21		
15	Markou 2008	cáncer de pulmón de células no p	1,07	6,02		
17	Saito2011	cáncer de pulmón de células no p	1,27	4,22		
3	Gao 2010	cáncer de pulmón de células no p	2,52	14,26		
8	Zhi 2010	Astrocitoma	1,07	3,31		
4	Childs 2009	carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	0,48	1,46		
31	Mathe 2009	cáncer de células escamosas de esófago	1,74	12,79		
30	Faragalla2012	carcinoma de células renales	0,87	3,51		
1	Nagao 2012	carcinoma ductal de páncreas	1,07	4,2		
24	Kadera2013	carcinoma ductal de páncreas	1,1	2,3		
9	Jamieson 2012	carcinoma ductal de páncreas	1,21	8,58		
22	Papacons 2012	carcinoma ductal de páncreas	3,18	10,37		
23	Karakatsanis2011	carcinoma hepatocelular	0,35	0,73		
21	Wu2013	Glioma	2,39	4,18	No sobre expresado	
7	Jiang 2011	Melanoma	1,66	3,06		
no comparable					No sobre expresado	LMA
no comparable					Sobre expresado	Cáncer gástrico

Fuente: Wang W, 2014

Figura 14: Datos de expresión del miARN-21

Nro. en el metaanálisis	Autor y año de publicación	Tipo de Cáncer	Rango inferior del IC	Rango superior del IC	Resultado en nuestro metaanálisis	Otros tipos de cáncer evaluados en nuestro metaanálisis
1	Liu 2012	Cáncer de pulmón	1,26	19,21	Sobre expresado	
2	Wang 2011	Cáncer de pulmón	1,78	3,26		
3	Komatsu 2013	Cáncer gástrico	1,72	104,42	Sobre expresado	
4	Liu 2012	Cáncer de páncreas	2	38,39	No comparables	
5	Yuan 2012	Osteosarcoma	1,11	4,89		
6	Komatsu 2013	Cáncer esofágico	0,84	6,43		
7	Lawrie 2008	Linfoma de células B	1,83	3,06		
No comparables					No sobre expresados	Leucemia mieloide aguda
						cáncer colorectal
						cáncer de mama

Fuente: Wang Y, 2014

Al comparar el los datos de expresión del miARN-21 que se muestran en el metaanálisis de la figura 13 con lo los datos de expresión que se obtuvieron en ésta investigación, se puede observar que en el caso del cáncer colorrectal ese metaanálisis mostró que cinco de sus estudios arrojaron diferencias de expresión entre los pacientes con cáncer y los controles, y que dos estudios no, y que en el caso de esta investigación no se encontró diferencia de expresión. Es importante destacar que para esta investigación solo se contó con un estudio de cáncer colorrectal, lo que dificulta realizar la comparación, debido a que no hay una tendencia evidente.

En relación al cáncer de mama, un solo estudio no mostró diferencias de expresión y dos sí, pero por otra parte, los cinco estudios incluidos en esta investigación no mostraron diferencias de expresión, cabe resaltar que no se obtuvo información suficiente de los estudios usados para la realización del metaanálisis de la Figura 13, por lo que no se sabe en qué etapa de la enfermedad se encontraban dichos pacientes.

Por otra parte, en el caso del cáncer de pulmón en la Figura 13 se observa que cuatro estudios no mostraron diferencias de expresión, pero seis estudios si, estos últimos concuerdan con los resultados obtenidos de esta investigación, en la cual los dos estudios de cáncer de pulmón mostraron diferencias de expresión entre los pacientes con cáncer y los controles sanos, por lo tanto no hubo una tendencia evidente.

En la Figura 14, se muestra la comparación con otro metaanálisis en el cual se observan los datos de expresión del miARN-21, en el que se muestra relación con lo encontrado en esta investigación, ya que tanto en el cáncer de pulmón como en el gástrico se encuentran sobreexpresados en ambos metaanálisis, lo que demuestra de acuerdo a ésta comparación que el miARN-21 podría ser considerado un buen biomarcador de cáncer de pulmón y gástrico.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las conclusiones presentan el conocimiento nuevo generado durante las fases operativas de la investigación. Por lo tanto, representan la respuesta al enunciado holopráxico, y los sub-logros contenidos en los objetivos específicos (Palella y col, 2010; Hurtado, 2010).

Considerando los resultados obtenidos en esta investigación, se mencionan las siguientes conclusiones:

- Los artículos identificados y seleccionados que estaban relacionados con el miARN-21 y que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad fueron 7 que se incluyeron en el metaanálisis respecto a los miARN-221 y miARN-222 no se encontró suficiente evidencia para la realización del metaanálisis.
- Los datos obtenidos de los artículos seleccionados relacionados con el miARN-21 fueron sometidos a un proceso de normalización y análisis estadístico requerido para realizar el metaanálisis.
- El miARN-21 no se considera un buen candidato como biomarcador molecular detectable en sangre o biopsia líquida para el cáncer de mama, carcinoma colorrectal (CCR) y leucemia mieloide aguda (LMA).

- El miARN-21 podría ser un buen candidato como biomarcador molecular detectable en sangre o biopsia líquida de cáncer de pulmón de células no pequeñas y adenocarcinoma gástrico.
- El miARN-21, de acuerdo a los datos analizados no podría considerarse como un biomarcador molecular general detectable en sangre o biopsia líquida de todos los tipos de cáncer evaluados.

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de metaanálisis con más artículos a partir de otras bases de datos y bajo otros criterios de selección, para aumentar la muestra total y el poder estadístico de la prueba, ya que en este estudio solo se incluyeron 7 artículos que cumplieran con los criterios de elegibilidad acordados.
- Se sugiere la realización de una búsqueda exhaustiva para ver si existen publicaciones de artículos en los cuales los resultados hayan sido negativos para la investigación, de manera que sirvan para realizar una mejor comparación.
- Se aconseja la búsqueda de artículos en los cuales se tengan los datos individuales de cada paciente (el origen étnico, el sexo, la edad y de los regímenes de tratamiento) para orientar mejor al resultado.
- Se recomienda además realizar un metaanálisis a partir de datos de pacientes con cáncer de mama en etapa avanzada, debido a que en

la literatura se describe que este miARN se encuentra sobreexpresado en procesos metastásicos del cáncer de mama.

- Se recomienda la evaluación de grupos de genes para postular como un conjunto de biomarcadores moleculares de cáncer

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOHEMEROGRAFIA

- Agencia internacional para la investigación del cáncer. (2014). *Incidencia del cáncer*. [Página web en línea]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Agencia_Internacional_para_la_Investigaci%C3%B3n_del_C%C3%A1ncer.
- Ach R, Wang H y Curry B. (2008). *Measuring microRNAs: Comparisons of microarray and quantitative PCR measurements, and of different total RNA prep methods*. Review: BMC Biotechnology. Vol: 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2547107/>
- Ávila, F. Urrea, F. Ortiz, B. (2011). *MicroRNAs en el diagnóstico y prognosis del cáncer pulmonar*. Medigraphic literatura biomédica [revista en línea], 112(5): pp.516-535. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn115k.pdf>.
- Barrios M., Gutiérrez L., Becerra L., Vásquez., Orellana A. (2010). De la naturaleza de los Trabajos de Grado de Especialización y Maestría y las Tesis Doctorales. En Romero M (Comp.) *Manual de trabajos de grado de especialización y Maestría y tesis Doctorales* (pp.17-21). Caracas: FEDUPEL.
- Bartel, D.P. (2004). *MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function*. *Cell* [Revista en línea], 116(2), pp: 288. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867404000455>
- Bio cancer research journal. (2010). *Principios generales del cancer. Etapas de la Carcinogénesis*. Vol (1) [Página web en línea]. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/7/principios-generales-del-cancer>.
- Botello, A. Rendon, J. Gold G. Agraz C. (2009). *Golfo de México contaminación ambiental: Diagnostico y tendencia*. (2^{da} Ed). México. Pp124.
- Browder, R. (2012) *Fisiopatología*. (1^{era} Ed). España: el manual moderno S.A. pp 89-92.

Carrasco S, 2015. Técnicas de análisis de expresión diferencial basadas en conteos para el estudio de datos de RNA-Seq usando R y Bioconductor. Pp: 7.

Catalogue of somatic mutations in cancer. (COSMIC). Clasificación de por tipo de tejido histológico de la Leucemia mieloide aguda. (LMA). Disponible en: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=haematopoietic_and_lymphoid_tissue&ss=all&hn=haematopoietic_neoplasm&sh=acute_myeloid_leukaemia&in=t&src=tissue&all_data=n

Catalogue of somatic mutations in cancer. (COSMIC). Clasificación por tipo de tejido histológico del cancer de seno. Disponible en: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=breast&ss=all&hn=all&sh=&in=t&src=tissue&all_data=n

Catalogue of somatic mutations in cancer. (COSMIC). Clasificación por tipo de tejido histológico del cancer gastrico. Disponible en: [https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=gastrointestinal_tract_\(site_indeterminate\)&ss=all&hn=all&sh=&in=t&src=tissue&all_data=n](https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=gastrointestinal_tract_(site_indeterminate)&ss=all&hn=all&sh=&in=t&src=tissue&all_data=n)

Catalogue of somatic mutations in cancer. (COSMIC). Clasificación por tipo de tejido histológico del cancer de pulmón. Disponible en: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=lung&ss=all&hn=all&sh=&in=t&src=tissue&all_data=n

Catalogue of somatic mutations in cancer. (COSMIC). Clasificación por tipo de tejido histológico del cancer colorrectal. Disponible en: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=large_intestine&ss=all&hn=all&sh=&in=t&src=tissue&all_data=n

Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones sistematicas de intervenciones Version 5.1.0. Actualizada en marzo 2011. Internet. Barcelona. Centro Cochrane 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

- Centro para el control y prevención de enfermedades (2015): *Estadísticas para diferentes tipos de cáncer, Estados Unidos*. [Página web en línea]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/types.htm>.
- Centro para el control y prevención de enfermedades (2018): *Estadísticas para diferentes tipos de cáncer, Estados Unidos*. [Página web en línea]. Disponible en: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>.
- Collado M, Garcia V, Garcia J, Alonso I, Lombardia L, Diaz-Uriarte R, Fernández LA, Zaballos A, Bonilla F, Serrano M. (2007). *Genomic profiling of circulating plasma RNA for the analysis of cancer*. Review: *Clinical Chemistry*. 53(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717129>.
- Crick, F. (1970). *Central Dogma of Molecular Biology*. (pp: 561–563). Cambridge: Nature.
- Croce, C y Visone, R. (2009). *MiARNs y Cáncer*. [Revista en línea], 174(4), pp: 18. Consultado el 12 de mayo de 2015 en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671346/>.
- DMedicina.com salud y bienestar. (2015). Diagnóstico de *Cáncer de seno*. [Página web en línea]. Disponible en:
- Díaz, S. Antón, L. (2010). *El papel de los MiARNs en el cáncer desarrollo y potencialidad*. (pp: 1-31). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Diaz, E y García, C. (2000). *Oncología clínica básica*. (pp: 62). España: Aran ediciones S.A.
- Dillies M, Rau A, Aubert J, Antier Ch, Jeanmougin M, Servant N, Keime C, Marot G, Castel D, Estelle J, Guenerc G, Jagla B, Jouneau L, Laloe D, Gall C, Le crom B, Guedj M, Jaffretzic F. (2012). *A comprehensive evaluation of normalization methods for Illumina high-throughputRNA sequencing data análisis*. Review: *Briefings in bioinformatics*. Vol: 14. (6). Pp:671-683.
- Dorak M. (2007). *Real-time PCR*. Editorial: Taylor Y Francis Group. Pp: 39.

- Duhier F, Javid J, Sughayer M, Mir R, Albalawi T, Alauddin S. (2018). *Clinical Significance of Circulatory miRNA-21 as an Efficient Non-Invasive Biomarker for the Screening of Lung Cancer Patients*. Review: Asian Pacific Journal of cancer prevention. 19 (9). Pp: 2607–2611. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249464/>.
- Enciclopedia de genes y genomas de la universidad de Kioto japon (KEGG). (2017). MicroRNAs in cancer - Homo sapiens (human). Disponible en: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=hsa05206&show_description=show.
- Felli, N. Fontana, L. Pelosi, E. Botta, R. Bonci, D. Facchiano, F. Liuzzi, F. Lulli, V. Morsilli, O. Santoro S. Valtieri, M. Calin, GA. Liu, CG. Sorrentino, A. Croce, CM y Peschle, C (2005). *MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation*. [Revista: Proceedings of the national Academy of the United States of America], 102(50), (pp: 1) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330772>.
- Gao Y, Cai Q, Huang Y, Li S, Yang H, Sun L, Chen K y Wang Y. (2016). *MicroRNA-21 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer patients: a pooled analysis of individual studies*. Review Oncotarget. 7(23). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27153564>.
- González J. (2010). *Análisis de datos de microarrays*. Pp: 10. Disponible en: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/8578/Memoria%20PFC%20Jose%20Gonzalez.pdf>.
- Hanahan D y Weinberg R. (2000). The hallmarks of cancer. Review: Cell. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931>.
- Heather G, Nevins J y Huang E. (2011). *Integrating Factor Analysis and a Transgenic Mouse Model to Reveal a Peripheral Blood Predictor of Breast Tumors*. Review: Biomed Central: Medical Genomics. 4: 61.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178481/>.

Hernández-Nieto R. (2002). Antecedentes del problema, necesidad de un nuevo coeficiente. En *Contribuciones al análisis estadístico: coeficientes Cvp y Cvc* (pp. 82-92). Mérida: ULA, IESINFO.

Hurtado J. (2010). Diseño de Investigación. En el proyecto de investigación, comprensión holística de la metodología y la Investigación (pp. 147-151). Bogotá-caracas: Ediciones Quirón.

Huedo, T y Jonhson, B. (2009). *Modelos estadísticos en meta-análisis. Serie metodología y análisis de datos en ciencias sociales*. España: Netbiblo. (Pp: 5-7) [Libro en línea]. Disponible en: https://books.google.co.ve/books?id=61lyol_6jK0C&printsec=frontcover&dq=metaanálisis&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj5hpGn_vXLAhWlwiYKHWK0Dp0Q6AEIIDAB#v=onepage&q=metaanálisis&f=false.

Instituto nacional de cáncer. (2009) MicroARN. [Página web]. Disponible en: <https://www.google.co.ve/search?q=instituto+nacional+del+cancer+MiARN&oq=instituto+nacional+del+cancer+MiARN&aqs=chrome..69i57.10488j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.

Instituto Nacional del cáncer. (2014). *Tipos de cáncer (Cancer de seno)*. [Página web en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>.

Instituto Nacional del cáncer. (2014). *Tipos de cáncer (Cancer colorrectal)*. [Página web en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal>.

Instituto Nacional del cáncer. (2014). *Tipos de cáncer (cancer de pulmon)*. [Página web en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon>.

Instituto Nacional del cáncer. (2014). *Detección del cancer de pulmon (cancer de pulmon)*. [Página web en línea]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/deteccion-pulmon-pdq>.

Instituto nacional del cáncer (2016). *Estadística del cáncer en Estados Unidos*. [Pagina web en línea]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/estadisticas>

Jiang, X. Du, L. Duan, W. Wang, R. Yan, K. Wang, L. Li, J. Zheng, G. Zhang, X. Yang, Y. Wang, C. (2016). *Serum microRNA expression signatures as novel noninvasive biomarkers for prediction and prognosis of muscle-invasive bladder cancer*. [revista en línea], 7 (24). Pp: 36733–36742. Consultado el 23 de abril de 2018 en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095035/>

Jie Yang , Jia-yi Zhang , Jing Chen , Yang Xu ,Ning-hong Song y Chang-jun Yin .2015. *Papel pronóstico del microARN-221 Prognostic Role of MicroRNA-221 in Various Human Malignant Neoplasms: A Meta-Analysis of 20 Related Studies. Review: PloSOne*. 9(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903772/>

Karp Judith (2011). Leucemia mieloide aguda. Pp: 6,10-11. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_aml.pdf

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. (2014). *Cáncer colorrectal*. Disponible en: http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=hsa05210&show_description=show

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. (2014). *Cáncer de pulmón*. Disponible en: http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=hsa05222&show_description=show

Lee, RC. Feinbaum, RL y Ambros, V. (1993). *The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14*. [Revista: Cell], 75(5): (pp: 1) disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252621>

- Matsuzaki, J y Suzuki H. (2015). *Role of MicroRNAs-221/222 in Digestive Systems*. [Revista: Journal of Clinical Medicine], 4(8). Pp: 1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555077/>
- Marcucci y Bloomfield, (2016). Principios de medicina interna, *Leucemia Mieloide aguda*. 19ªedic. vol 2. editorial: McGraw-hill. Pp: 678-679.
- Mayer R. (2016). Harrinson. Principios de medicina interna. Adenocarcinoma gastrico 19aEdic. Vol 2. Editorial: McGraw-Hill. Pp: 534-535.
- Molina, E y Marino, A. (2013). *Introducción al análisis de datos en Meta-análisis*. España: Díaz De santos. [Libro en línea]. Disponible en: https://books.google.co.ve/books?id=Ozm0v_ZjIUkC&printsec=frontcover&dq=metaanálisis&hl=es-19&sa=X&ved=0ahUKEwj5hpGn_vXLAhWlwiYKHWK0Dp0Q6AEIGjA#v=onepage&q=metaanálisis&f=false
- Organización mundial de la salud. (2015). *Incidencia del cáncer*. [Página web en línea]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Parella y Martins (2010), Metodología de la investigación cuantitativa Caracas, Fedupel. •a Edición. Tamayo y Tamayo M. (2003), Proceso de la Investigación. Panapo. Caracas.
- Petrović N. 2016.miR-21 Might be Involved in Breast Cancer Promotion and Invasion Rather than in Initial Events of Breast Cancer Development. Review:molecular diagnosis & teraphy. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891730>
- Pierce B. (2009). *Genética un enfoque conceptual*. (3^{era} Ed).Buenos Aires: Medica Panamericana. pp: 630.
- Rampal J. (2007). Microarrays: Applications and Data Analysis. Vol (2): Disponible en <https://books.google.co.ve/books?id=QqXsebCbnIUC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>

- Repetto, M y Repetto, G. (2009). *Toxicología fundamental*. (4^{ta} Ed) España: Díaz de Santos. Pp: 484
- Robbins y cotran. 2010. *Patología Estructural y funcional*. (8^{va} Ed). España. Elsevier Saundier.
- Rommer A, Steinleitner K, Hackl H, Schneckenleithner C, Engelmann M, Scheideler M, Vlatkovic I, Kralovics R, Cerny-Reiterer S, Valentin P, Sill H, Wieser R. (2013). *Overexpression of primary microRNA 221/222 in acute myeloid leukemia*. Review: Biomed Central: Cancer. 13: 364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733744/>.
- Sandrim, VC. Eleuterio, N. Pilan, E. Tanus-Santos, JE. Fernandez, K. Cavalli, R. (2016). *Plasma levels of increased miR-195-5p correlates with the sFLT-1 levels in preeclampsia*. [Revista Pubmed], 35(2). pp:150-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910493>.
- Shen J, Todd N, Zhang H, Yu L, Lingxiao X, Mei Y, Guarnera M, Liao J, Chou A, Lu Ch, Jiang Z,1 Fang H, Katz R y Jiang F. (2010). *Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer*. Review: Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 91(4). Pp: 579–587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130190/>.
- Schrauder M, Strick R, Schulz-Wendtland R, Strissel PL, Kahmann L, Loehberg CR, Lux MP, Jud SM, Hartmann A, Hein A, Bayer CM, Bani MR, Richter S, Adamietz BR, Wenkel E, Rauh C, Beckmann MW, Fasching PA. (2012). *Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection*. Review: PloS One. 7(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242178>.
- Servei de Genòmica i Bioinformàtica. (2016). Real Time PCR (RT-PCR). Pagina Disponible en: <http://sct.uab.cat/genomica-bioinformatica/es/content/rt-pcr>.

- Schlenk, D. (1999). *Necessity of defining biomarkers for use in ecological risk assessments*. 1^{era} Ed. England: Pergamon, pp. 48-53.
- Sociedad anticancerosa de Venezuela. (2015). *Estadísticas de cáncer 2014*. [Página web]. Disponible en: <http://atusaludenlinea.com/2015/10/14/el-cancer-en-venezuela-habla-en-numeros-la-sociedad-anticancerosa-lo-combate-con-trabajo-y-conviccion/>.
- Sociedad anticancerosa de Venezuela. (2018). *Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2017*. 2^{da} Edic. Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2017.pdf>.
- Sociedad americana de cáncer (2015). *Estadísticas del cáncer*. [Página web en línea]. Disponible en: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.69602708.566468812.1524519216-695640202.1524519216#!/
- Sociedad americana de cáncer (2015). *Datos y cifras del cáncer*. [Página web en línea]. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/todos-datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos>.
- Sociedad americana del cáncer. (2014). *Diagnóstico del cáncer colorrectal*. [Página web en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/recomendaciones-de-la-sociedad-americana-contr-el-cancer.html>.
- Urrútia G y Bonfill X. (2013). La declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la Revista Española de Salud Pública. *Revista española de la salud pública*. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272013000200001.

- Wang, C. Wan S. Yang, T. Niu, D. Zhang, A. Yang, C. Cai, J. Wu, J. canción, J Zhang, CY. Zhang, C. Wang, J. (2016). *Increased serum microRNAs are closely associated with the presence of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus*. [Revista: Scientific Reports]. 6(20032). (pp: 1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831044>
- Wang, J. Liu, S. Sun, G. Wang, F. Zou, Y. Jiao, Y. Ning, J. Xu, J. (2014). *Prognostic significance of microRNA-221/222 expression in cancers: evidence from 1,204 subjects*. [Revista: the international journal of biological markers], 29(2): (pp: 1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474451>.
- Wang, W. Li, J. Zhu, W. Gao, Ch. Jiang, R. Li, W, Hu, Q y Zhang, B. (2014). *MicroRNA-21 and the clinical outcomes of various carcinomas: a systematic review and meta-analysis*. [Revista Biomed Central cáncer], 14(819), (pp: 1) disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232634/>.
- Wang Y, Gao X, Wei F, Zhang X, Yu J, Zhao H, Sun Q, Yan F, Yan C, Li H, Ren X. 2014 Diagnostic and prognostic value of circulating miR-21 for cancer: a systematic. Review and meta-analysis. Review: Gene. 533(1): 389-97 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076132>
- Wei, Y, Zhanhuai W, Li Sh y Qichun W. 2016. Circulating microRNA-21 as a potential diagnostic marker for colorectal cancer: A meta-analysis. Review: molecular and clinical oncology. 4(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734224/>
- Yang, J. Zhang, J. Chen, J. Xu, Y. Song, N. y Yin, Ch. (2014). *Prognostic Role of MicroRNA-221 in Various Human Malignant Neoplasms: A*

- Meta-Analysis of 20 Related Studies*. [Revista: PloS one], 9(1), (pp: 1).
disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903772/>
- Yan, L. Huang, X. Shao, Q. Huang, M. Deng, L. Wu, Q. Zeng, Y. Shao, J. (2008) MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. Review: RNA. New York. 14(11):2348–2360
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812439>
- Yin C, Zhou X, Dang Y, Yan J y Zhang G. (2015). Potential Role of Circulating MiR-21 in the Diagnosis and Prognosis of Digestive System Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Review Medicine. 94(50). disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683919>
- Yu W, Wang Z, Shen L y Wei Q. (2016). *Circulating microRNA-21 as a potential diagnostic marker for colorectal cancer: A meta-analysis*. Review: Molecular and clinical oncology. 4(2). Pp: 237-244. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26893868>
- Zhang, B. Pan, X. Cobb, GP. Anderson, TA. (2006). *microRNAs as oncogenes and tumor suppressors*. [Revista: Developmental Biology], 302(1). (pp: 1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989803>
- Zhang H, (2013). *Emerging concepts of tumor Exosome- Mediated cell-cell communication*. (Pp: 33-34).
- Zhang K, Wang Y, Wang Y, Song Y, Zhu J, Si PC, Ma R. (2017). *Identification of microRNA biomarkers in the blood of breast cancer patients based on microRNA profiling*. Review: Gene. 619:10-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359916>.

ANEXOS

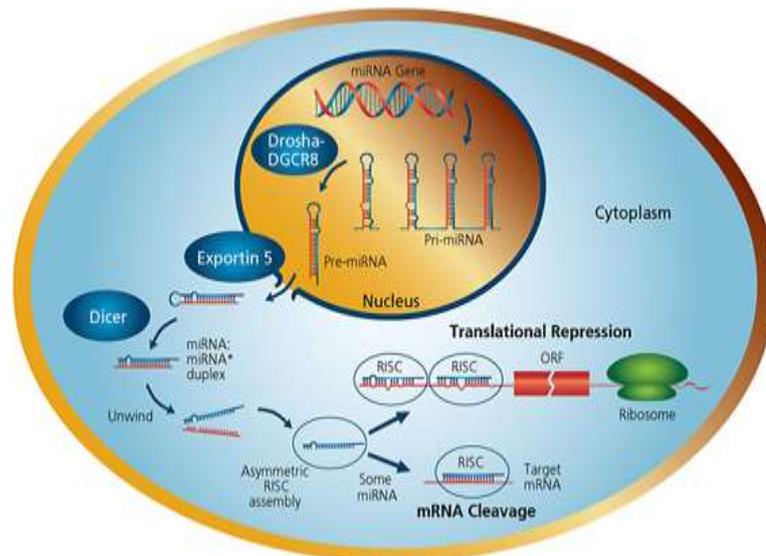
www.bdigital.ula.ve

Anexo 1: Clasificación de la leucemia mieloide aguda (AML).

<p>AML con anomalías genéticas recurrentes AML con t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1b</i> AML con inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11b</i> Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARAb</i> AML con t(9;11)(p11;q23); <i>MLLT3-MLL</i> AML con t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> AML con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> AML (megacarioblastica) con t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> Entidad provisional: AML con <i>NPM1</i> mutado Entidad provisional: AML con <i>CEBPA</i> mutado</p>
AML con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides derivadas de tratamiento
AML, sin más especificación
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down Mielopoyesis anormal transitoria Leucemia mieloide relacionada con síndrome de Down

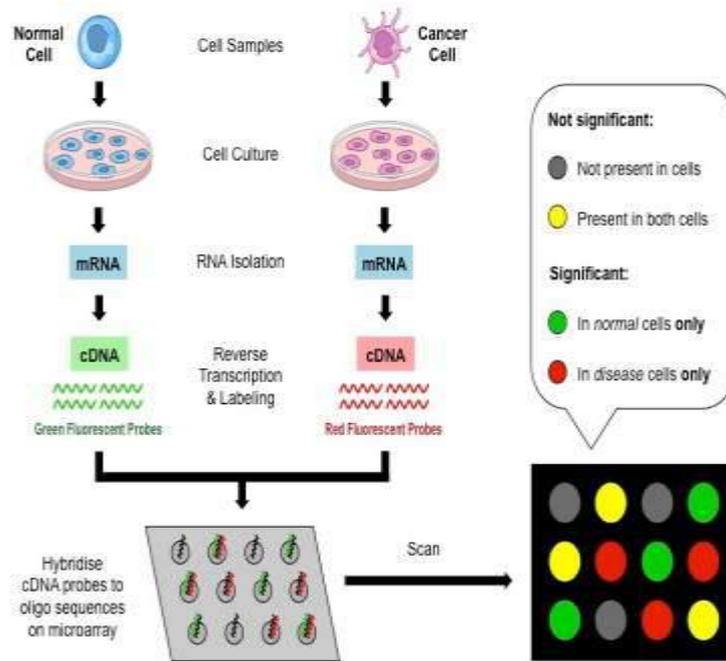
Fuente: Marcucci y Bloomfield, (2016).

Anexo 2: Biogénesis de los miARN



Fuente: Bartel, 2004.

Anexo 3: Microarreglo.



Fuente: Microbiology notes.

www.bdigital.ula.ve