



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**
Unidad Xochimilco



Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

“Perfiles proteómicos de líquidos de ascitis y derrames pleurales malignos como biomarcadores pronósticos en diferentes tipos de cáncer”

Lugar de Realización: Laboratorio de Síntesis de Polímeros. Edif. N-005. Universidad Autónoma Metropolitana

Fecha de inicio: 19 de agosto de 2021

Fecha de término: 19 de febrero de 2022

Presenta

Brenda Hernández Martínez

Matricula: 2172033039

Dra. Norma Angelica Noguez
Méndez

No. económico: 17902

Asesora interna

Dr. Eric Alejandro García
López

No. económico: 43815

Asesor interno

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Cáncer	5
2.1.1. Epidemiología del cáncer	6
2.1.2 Características moleculares del cáncer	8
2.1.3 Diagnóstico y estadificación del cáncer	12
2.2 Cavityad peritoneal	14
2.2.1 Ascitis	15
2.2.1.2 Ascitis maligna	16
2.3 Cavityad pleural	17
2.3.1 Derrame pleural	18
2.3.1.2 Derrame pleural maligno	20
3. ANTECEDENTES	21
3.1 Biomarcadores	21
3.1.1 Marcadores génicos	23
3.1.2 MicroRNA como biomarcadores	27
3.1.3 Biomarcadores proteicos	29
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
5. JUSTIFICACIÓN	34
6. OBJETIVOS	35
6.1 Objetivo general	35
6.2 Objetivos específicos	35
7. METODOLOGÍA	36
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
8. CONCLUSIONES	65
9. REFERENCIAS	66
10. ANEXOS	79
10.1 Anexo 1	79
10.2 Anexo 2: Glosario	137
10.3 Índice de tablas	139
10.4 Índice de figuras	140

1. INTRODUCCIÓN

El término cáncer designa un amplio grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que se dividen de manera incontrolable, lo que da origen a tumores malignos que pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse hacia sitios remotos (metastatizar) (Kumar et al., 2015).

Se han identificado 8 rasgos característicos del cáncer que constituyen un principio para comprender la enfermedad neoplásica, estos rasgos incluyen: mantener la señalización proliferativa, falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento, evasión de la apoptosis, inmortalidad replicativa, inducción de la angiogénesis, capacidad de invasión y metástasis, reprogramación del metabolismo energético y finalmente evasión de la respuesta inmunológica (Hanahan y Weinberg, 2011)

El cáncer suele presentarse con diferentes condiciones fisiológicas y manifestaciones clínicas, útiles para el diagnóstico, estadificación y pronóstico, como por ejemplo fiebre, disnea, cansancio, hemorragias, pérdida de peso, etc., y cambios anatómicos como la formación de masas tumorales definidas, formación de edemas y cambios en la pigmentación de la piel (Jameson et al., 2019).

El derrame pleural y la ascitis maligna son dos de las manifestaciones clínicas antes mencionadas. El derrame pleural, es la acumulación excesiva de líquido en el espacio pleural; los derrames pleurales malignos constituyen la segunda causa de los derrames exudativos, la mayoría de estos son originados por cáncer de mama, cáncer de pulmón y linfoma (Medford, 2005). Se estima que aproximadamente el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan derrame pleural maligno (Feller-Kopman y Light, 2018).

La ascitis maligna se define como la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal como consecuencia del cáncer (Kiselevsky,2012). Representa Alrededor del 10% de todos los casos de ascitis (Becker et al., 2006) . Los pacientes con cáncer desarrollan asicitis maligna en un 15 a 50%, siendo el cáncer de ovario,

mama, endometrio, colon, estómago y páncreas los de mayor incidencia de ascitis (Plancarte et al., 2004).

La obtención y eliminación del líquido de ascitis y derrame pleural es a través de toracocentesis o paracentesis, ambos procedimientos son realizados por un especialista del área médica. La caracterización molecular de los líquidos acumulados de la cavidad pleural y peritoneal en pacientes oncológicos ha llevado a identificación de citocinas pro y antiinflamatorias, así como diversas proteínas que participan en procesos de evasión de respuesta inmune, regulación negativa de la apoptosis, incremento de la proliferación y migración celular (Kiselevsky, 2012). Por lo que es de gran importancia el análisis de estos líquidos para la búsqueda de posibles biomarcadores diagnósticos o pronósticos, empleando diversas metodologías basadas en la genómica, la transcriptómica y más recientemente en la proteómica que hace uso de técnicas clásicas como la electroforesis bidimensional en gel, la espectrometría de masas y la bioinformática (Torrades, 2004).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Cáncer

Neoplasia es un término que significa crecimiento nuevo y que actualmente es equiparable con el término tumor. Un tumor es una masa anormal de tejido con crecimiento excesivo y desordenado en relación con el tejido sano. Todos los tumores poseen dos componentes: el parénquima tumoral constituido por las células neoplásicas y el estroma reactivo, compuesto por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y un número variable de células del sistema inmunitario adaptativo e innato (Jameson et al., 2019).

Pueden existir tumores benignos o malignos; se dice que un tumor es benigno cuando su aspecto macroscópico y microscópico parece relativamente inocente, es decir, se queda localizado, sin propagarse hacia otros lugares y es susceptible de extirpación quirúrgica local. Los tumores malignos en conjunto se denominan cáncer y se caracterizan por el desarrollo de células anormales que se dividen de manera incontrolable que pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse hacia sitios remotos (metastatizar) (Kumar et al., 2015).

La metástasis del cáncer es un proceso que surge cuando de un tumor en crecimiento las células se diseminan a otras partes del cuerpo, dicha diseminación involucra una variedad de mecanismos celulares que incluyen invadir el estroma, escapar de la vigilancia inmunitaria al inhibir o cooptar sus procesos antitumorales, evadir y modular el microambiente tisular y desarrollar resistencia a la terapéutica (Suhail et al., 2019).

Las células neoplásicas puede diseminarse por cualquiera de estas tres vías: 1) invasión directa de cavidades o superficies corporales; 2) infiltración linfática, e 3) Infiltración hematogena (Kumar et al., 2015) , cabe mencionar que los vasos linfáticos y sanguíneos son la ruta principal de infiltración de células en los órganos metastásicos comunes en todos los tipos de cáncer como lo son ganglios linfáticos, hígado, pulmón, médula ósea y cerebro. Respecto a la invasión de cavidades y la

mayoría de las veces se invade la cavidad peritoneal, aunque puede invadir cualquier otra (pleural, pericárdica, espacio subaracnoideo y espacio articular) (Suhail et al., 2019).

La supervivencia y crecimiento de las células metastásicas está influenciada por una combinación de cambios genéticos y epigenéticos ya que no es simplemente un evento autónomo de la célula, sino que está fuertemente influenciado por microambientes tisulares complejos. Durante mucho tiempo se ha reconocido que las interacciones entre las células cancerosas, los fibroblastos del estroma, las células endoteliales, las células inmunitarias, así como las alteraciones en la tensión de oxígeno del tejido y la arquitectura de la matriz extracelular adyacente, tienen un impacto profundo en la progresión del tumor (Ghajar et al., 2013)

2.1.1 Epidemiología del cáncer

El cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial. En 2020 se reportaron casi 10 millones de fallecimientos causados en su mayoría por los tipos de cáncer pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico de mama, de esófago, páncreas y de próstata. En este mismo año de acuerdo con GLOBOCAN se reportaron un total de 19 292 789 nuevos casos de cáncer siendo las neoplasias con mayor incidencia el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, de próstata, de estómago, de hígado, cérvico uterino y de esófago.

En México GLOBOCAN 2020 indica un número estimado de 195,499 nuevos casos, siendo el cáncer de mama y el cáncer de prostata los de mayor incidencia; y un total de 90,222 fallecimientos, causados principalmente por cáncer de mama, de prostata, cervicouterino y colorrectal.

El cáncer de mama fue la neoplasia con mayor incidencia en el año 2020, representando el 11.7% de los casos nuevos reportados en este año. La edad promedio de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama para este año fue

de 47.8 años y tuvo una mortalidad del 6.9%, correspondiente a 684,996 defunciones.

La segunda enfermedad oncológica con mayor incidencia fue el cáncer de pulmón con un total de 2, 206, 771 correspondiente al 11.4% del total de casos para el año 2020. El cáncer de pulmón ocupa el primer sitio en cuanto a la mortalidad, con un porcentaje del 18% correspondiente a 1 796 144 muertes.

El cáncer de próstata es el tercer cáncer más común en el mundo con una incidencia del 7.3%, correspondiente a 1 414 259 casos, a pesar de mostrar un elevado número de casos nuevos, el número de defunciones fue de 375 304, colocándolo en el sitio número 8 de acuerdo a su mortalidad.

En cuarto sitio se encuentra el cáncer de colon con una incidencia de 1 148 515 casos nuevos para el año 2020 representando el 6% del total de casos reportados para ese año, situándose en el puesto número 5 de acuerdo a su mortalidad. En México el cáncer de colon tuvo una incidencia del 5.7% y ocasionó un total de 6245 muertes.

El cáncer gástrico es el siguiente en el ranking según incidencia. En 2020 se reportaron un total de 1 089 103 casos nuevos para esta neoplasia y un total de 768, 793 defunciones lo que lo posiciona como el tercer tipo de cáncer con mayor letalidad.

Estos fueron los 5 tipos de cáncer con mayor frecuencia considerando ambos sexos, para hombres el ranking según incidencia se encuentra en el siguiente orden: cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, gástrico y cáncer de hígado. En el caso del género femenino los 5 cánceres más comunes son cáncer de mama, colorrectal, cáncer de pulmón, cervicouterino y cáncer de tiroides.

El cáncer de hígado a nivel mundial ocupa el sexto lugar en incidencia con un total de 905, 677 casos nuevos, en cuanto a letalidad se posiciona en el segundo sitio siendo la neoplasia causante de 830,180 muertes en 2020.

El cáncer cervicouterino es muy predominante en la población mexicana, ocupando el sitio número 5 de acuerdo a su incidencia con un total de 9,439 casos representado el 4.8% de los casos, y el sitio número 9 según su mortalidad con un total de 4335 defunciones. A nivel global se posiciona en el lugar número 8 según su incidencia con un total de 604 127 casos y en el lugar número 9 de acuerdo a su mortalidad, ya que esta neoplasia fue responsable del 3.4% de las muertes causadas por cáncer en el año 2020, lo que se traduce a un total de 341 831 defunciones.

Finalmente el cancer de tiroides que fue el quinto más predominante en la población femenina en 2020 representó el 3% de los casos nuevos a nivel global, lo que lo posiciona como el número 10 en el ranking según su incidencia, y en el sitio 25 de acuerdo a su mortalidad causando 43646 defunciones en este año.

2.1.2 Características moleculares del cáncer

Se han identificado 8 rasgos característicos del cáncer que constituyen un principio para comprender la enfermedad neoplásica, estos rasgos incluyen: mantener la señalización proliferativa, falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento, evasión de la apoptosis, inmortalidad replicativa, inducción de la angiogénesis, capacidad de invasión y metástasis, reprogramación del metabolismo energético y finalmente evasión de la respuesta inmunológica (Hanahan y Weinberg, 2011).

Mantener la señalización proliferativa y la falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento está relacionado con genes que fomentan el crecimiento celular autónomo de células cancerosas y se denominan oncogenes que pueden codificar oncoproteínas e inducir el crecimiento celular sin que exista la señal normal correspondiente; así como existen oncogenes también están presentes genes supresores de tumores que detienen la proliferación celular, cuando existe alguna anomalía en estos genes hay un fallo en la inhibición del crecimiento. El gen supresor de tumores del retinoblastoma (RB) está funcionalmente inactivado en una

amplia gama de cánceres, se ha descrito que la pérdida de RB podría acelerar la proliferación e impedir la salida del ciclo celular normal en G1, que se asocia con la diferenciación (Burkhart & Sage, 2008).

La apoptosis es un proceso desencadenado por diversos estímulos, que llevan a la activación de un grupo de cisteínas proteasas llamadas caspasas, que son las encargadas de llevar a cabo la degradación celular hasta formar cuerpos apoptóticos que son fagocitados por otras células. La apoptosis puede llevarse a cabo mediante la vía de receptores de muerte o extrínseca o por la vía mitocondrial o intrínseca, que es regulada por proteínas de la familia Bcl-2, conformada por proteínas que inhiben la apoptosis (anti-apoptóticas) y otras que la promueven (pro-apoptóticas). Se ha reportado que las células tumorales desarrollan mecanismos que les permiten evadir la apoptosis. Siendo estos la alteración en el balance de proteínas pro- y antiapoptóticas, la disminución de la actividad de las caspasas y la falla en la señalización del receptor de muerte celular. Uno de los mecanismos más estudiados es aquel en el que Bcl-2 y Bcl-XL se encuentran sobreexpresados en células cancerosas y protegen de la apoptosis, mientras que los factores proapoptóticos Bax y Bim se encuentran regulados negativamente (Sánchez, 2013).

El potencial ilimitado de replicación que puede deberse a tres factores: la evasión de la senescencia, la evasión de la crisis mitótica y la capacidad de autorrenovación. Se ha reportado que la proteína telomerasa se expresa de manera funcional en cerca de un 90% de las células tumorales espontáneamente inmortalizadas, aunado a esto las mutaciones que inactivan la función de p53, evitan la crisis celular y la muerte o senescencia de las células tumorales, favoreciendo así el estado proliferativo de la célula (Martínez & Blasco, 2011).

Otro rasgo característico del cáncer es el efecto Warburg que se define como un aumento en la tasa de captación de glucosa y producción preferencial de lactato, incluso en presencia de oxígeno, se ha propuesto que el efecto Warburg es un

mecanismo de adaptación para respaldar los requisitos biosintéticos de la proliferación descontrolada. El metabolismo elevado de la glucosa disminuye el pH en el microambiente debido a la secreción de lactato lo que trae consigo una serie de beneficios potenciales de la acidosis para las células cancerosas se ha reportado que los iones H^+ secretados por las células cancerosas se difunden en el entorno circundante y alteran la interfaz del tumor estroma, lo que permite una mayor invasividad (Vaupel, Schmidberger & Mayer, 2019).

Otro rasgo característico del cáncer es la capacidad para invadir y metastatizar. En condiciones normales las células epiteliales son inmóviles y están fuertemente adheridas entre sí y a la matriz circundante. En el cáncer se presenta una transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) desencadenada por una serie de factores de crecimiento, vías de señalización, hipoxia tisular, estrés metabólico y mecánico y rigidez de la matriz, que culminan reprimiendo los genes epiteliales y activando los mesenquimales. Lo que promueve la migración celular. Una vez en circulación, las células tumorales circulantes se exponen a duras condiciones selectivas y deben diseñar técnicas de adaptación para proliferar y generar un tumor en un nuevo sitio. (Liberti & Locasale, 2016).

Las metástasis son unas de las principales causas de muerte por cáncer y se deben a la interacción entre procesos intrínsecos a las células tumorales y señales iniciadas por el entorno tisular. En muchos carcinomas se ha observado una regulación a la baja de E-cadherina (una molécula de adhesión que ayuda a formar uniones adherentes entre células) (Cavallaro & Christofori, 2004).

La angiogénesis hace referencia a la formación de vasos sanguíneos a partir de una red vascular preexistente, este proceso implica la migración y la proliferación de células endoteliales, que están reguladas por múltiples factores pro y antiangiogénicos; cuando un desencadenante promueve los factores pro angiogénicos (como en el caso de una neoplasia maligna) los tejidos vasculares inactivos muestran signos de angiogénesis (Carmeliet y Jain, 2000).

Un desencadenante importante para la angiogénesis es la hipoxia, ya que las células endoteliales poseen una serie de mecanismos de detección de oxígeno, principalmente aquellos que interactúan con la familia del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF), regulando la expresión de múltiples genes involucrados no solo en la angiogénesis, sino también en la supervivencia celular, el metabolismo y la inflamación.

Otros factores desencadenantes del cambio angiogénico en los tumores incluyen el cambio metabólico de las células endoteliales, alteraciones en los genes que controlan la producción de reguladores angiogénicos, e infiltrado de células inflamatorias. Estos factores pueden ser específicos del tipo de neoplasia y alternarse durante varias etapas del desarrollo del tumor (Fouad & Aanei, 2017).

La vasculatura tumoral muestra características morfológicas atípicas, como poseer vasos sanguíneos dilatados y desorganizados, además la inmadurez vascular y la falta de asociación de células murales conducen a una permeabilidad excesiva, mala perfusión y aumento de la hipoxia, es por ello que los tumores presentan un alto grado de heterogeneidad vascular, con sitios hipervascularizados y otras regiones de baja densidad vascular. Los nuevos vasos sanguíneos resultantes se encargan de suministrar oxígeno y con nutrientes a las células tumorales, lo cual permite que aumente el tamaño del tumor y también que las células cancerosas se infiltren hacia sitios remotos, es decir realizar metástasis (Viallard y Larrivé, 2017).

Finalmente, la característica del cáncer de la capacidad para evadir la respuesta inmune indica que las células cancerosas cuentan con una serie de alteraciones que les permiten evadir esta respuesta como la regulación al alza de PDL1 y PDL2 que juegan un papel importante en la supresión del sistema inmunológico (Kumar *et al.*, 2015).

Por lo tanto el cáncer es el resultado de una función celular alterada que puede deberse a múltiples cambios genéticos y epigenéticos, y que pueden ser propiciados por distintos factores exógenos y endógenos a los que se les conoce como factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del cáncer; entre estos factores destacan el consumo de alcohol, fumar, exposición a la radiación ultravioleta y radiación ionizante, una dieta alta en grasas, carnes rojas y alimentos ultraprocesados, un estilo de vida sedentario o con baja actividad física y las infecciones causadas por bacterias y virus oncogénicos (Lewandowska et al., 2019).

2.1.3 Diagnóstico y estadificación del cáncer

La mayoría de las personas con cáncer presentan diversas manifestaciones clínicas, como por ejemplo fiebre, disnea, cansancio, hemorragias, pérdida de peso, etc., (Jameson et al., 2019). El conocimiento de los síntomas y signos iniciales es clave para que el cáncer se pueda diagnosticar y tratar en etapas tempranas. Aunque el diagnóstico depende del tipo del cáncer, por lo general, cuando un médico sospecha de cáncer por primera vez, se realiza algún tipo de estudio de imágenes, como radiografías, ecografías o tomografía computarizada (Hamilton, 2010), a pesar de que estas pruebas pueden mostrar la presencia, ubicación y tamaño de una masa anormal, no pueden confirmar que el cáncer sea la causa. Confirmar que se trata de una enfermedad neoplásica puede realizarse mediante la obtención de células o tejido (biopsia). Existen muchos tipos diferentes de biopsias. Los tipos más comunes son los siguientes: 1) biopsia por incisión, en la que se extrae solo una muestra del tejido; 2) biopsia por escisión, en la que se extrae por completo una masa o un área dudosa, y 3) biopsia con aguja, en la que se extrae una muestra de tejido o líquido con una aguja. A partir de estos procedimientos se puede confirmar la presencia o ausencia de células tumorales malignas, e incluso identificar marcadores tumorales que pueden ser útiles para realizar la estadificación del cáncer o monitorear la efectividad de un tratamiento (Cabreras M y Catellano C, 2003).

Existen diversos sistemas de estadificación del cáncer, uno de ellos es el sistema TNM. La letra T se refiere al tamaño y extensión del tumor principal, la N se refiere a la diseminación del cáncer (hacia ganglios linfáticos) y la M se refiere a si el cáncer se ha metastatizado, este sistema también involucra números después de cada letra que dan más detalles acerca del cáncer y que se describen a continuación:

Tumor primario (T)

- TX: indica que no puede medirse un tumor primario
- T0: Indica que no puede encontrarse un tumor primario
- T1, T2, T3, T4: Se refieren al tamaño y/o extensión del tumor principal. En cuanto más grande es el número después de la T, mayor es el tumor. Las T pueden dividirse todavía más para proveer más detalle, como T3a y T3b (Greene, 2004).

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: Indica que no puede medirse el cáncer en los ganglios linfáticos cercanos
- N0: Indica que no hay cáncer en los ganglios linfáticos cercanos
- N1, N2, N3: Se refieren al número y ubicación de los ganglios linfáticos que tienen cáncer. En cuanto más grande es el número después de la N, más son los ganglios linfáticos en los que el cáncer se ha infiltrado (Greene, 2004).

Metástasis (M)

- MX: Indica que no puede medirse la metástasis
- M0: Indica que el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo

- M1: Hace referencia a que el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (Greene, 2004).

Determinar el estadio del cáncer es de suma importancia para dar una terapéutica adecuada, ya que conforme mayor es el estadio se presentan más signos y síntomas, que pueden deteriorar la calidad de vida del paciente y favorecer un pronóstico poco favorable, tal es el caso del derrame pleural maligno y la ascitis maligna, dos manifestaciones clínicas que requieren una terapéutica específica y en ocasiones de procedimientos invasivos, ambas manifestaciones suelen presentarse en estadios avanzados de la enfermedad sobre todo cuando se ha presentado metástasis.

2.2 Cavidad peritoneal

El peritoneo es una membrana con una extensión aproximada de 1.7m^2 , del total de esta superficie sólo 1m^2 está implicado en el intercambio de líquidos, dentro de esta cavidad existe una cantidad de líquido denominado líquido peritoneal que circula hacia los vasos linfáticos subdiafragmáticos en los cuales se filtran diversas partículas. La cantidad de líquido peritoneal usualmente es menos de 50 mL y posee las siguientes características: peso específico menor de 1.016, concentración proteínica inferior a 3 g/dl, cuenta de leucocitos por debajo de $3000/\mu\text{l}$, acción antimicrobiana mediada por complemento y nula formación de coágulos por fibrinógeno (Carrier et al., 2014). Mantener un volumen adecuado de líquido peritoneal depende del equilibrio entre la producción y absorción del mismo, suceso que obedece la ley de Starling en donde se plantea que un líquido se mueve de un medio compartimento con una alta presión hidrostática hacia un compartimento con baja presión hidrostática, y de un compartimento con baja presión oncótica hacia un compartimento con alta presión oncótica, por lo tanto, cuando se observa un exceso en la producción de líquido peritoneal las causas pueden estar relacionadas con componentes que propicien un cambio en las presiones antes mencionadas (Jameson et al., 2019).

2.2.1 Ascitis

Se define como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal y representa un estado de retención corporal de sodio y agua. Existen diversos factores que contribuyen a la formación del líquido de ascitis entre los que se encuentran una presión hidrostática incrementada, disminución de la presión coloido-osmótica y un aumento en la permeabilidad de los capilares (Plancarte, R et.al, 2004).

El líquido de ascitis se puede clasificar en dos tipos: exudado o trasudado y principalmente depende del desequilibrio entre las funciones de absorción, secreción y de la cantidad de proteínas que contenga. Los líquidos trasudados tienen una cantidad menor a 20 g.l-1 de albúmina, mientras que los exudados poseen una cantidad mayor a 30 g.l-1 de albúmina, y se encuentran asociados con valores totales de proteínas de más de 2,5 g.dl-1, cuenta de células sanguíneas de más de 250 /ml y niveles de lactato deshidrogenasa mayores al 50% en relación a su valor sérico (Plancarte, R et.al, 2004).

Determinar si la ascitis es un líquido de tipo trasudado o exudado es fundamental para realizar un diagnóstico certero e indicar el manejo y tratamiento adecuado, para esto entre los análisis que se le realizan al líquido de ascitis se encuentran una inspección general en cuanto a su apariencia, llevar a cabo la cuantificación de proteínas, albúmina, glucosa, recuento celular y diferencial, realizar tinciones de Gram y ácido-alcohol resistentes, citología y en algunos casos verificar los niveles de amilasa, LDH, triglicéridos y cultivo para tuberculosis (Pérez Cabrerías y Castellano, 2003).

La ascitis puede ser consecuencia de diversas patologías, locales o generales como cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva hepática, hipoalbuminemia (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, desnutrición), enfermedades ováricas, enfermedad

pancreática, ascitis quilosa, infecciones (bacterianas, tuberculosas, fúngicas, parasitarias), neoplasias, enfermedad del tejido conectivo, etc. (Jameson et al., 2019).

2.2.1.2 Ascitis maligna

Cuando la ascitis se origina como consecuencia de una enfermedad neoplásica se denomina ascitis maligna y esta representa alrededor del 10% de todos los casos de ascitis (Becker et al., 2006). La ascitis como manifestación clínica es más común en ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, el 35% de las pacientes con cáncer de ovario presentan ascitis al momento de su diagnóstico y 60% al momento de su fallecimiento. En general el porcentaje los pacientes con cáncer que desarrollan ascitis maligna se encuentra entre el 15 y el 50%, siendo el cáncer de ovario, mama, endometrio, colon, estómago y páncreas los de mayor incidencia de ascitis (Kisilevsky, 2012).

En muchas ocasiones la ascitis maligna es resultado del depósito de células tumorales en el peritoneo y la disminución de proteínas en la sangre. El depósito de células tumorales bloquea la reabsorción del fluido por el peritoneo y posteriormente la reabsorción de las proteínas, por lo que el fluido tiende a moverse de los vasos sanguíneos a la cavidad abdominal. De igual manera la enfermedad hepática puede obstruir la circulación de la sangre y ocasionar un incremento en la presión venosa que obliga a una salida del fluido de los vasos sanguíneos a la cavidad abdominal, por último la falla congestiva cardiaca también puede producir un aumento de la presión venosa dando como resultado una extravasación del fluido desde los vasos sanguíneos a la cavidad abdominal (Plancarte, R et.al, 2004).

Cuando la ascitis se presenta en pequeñas cantidades suele ser asintomática; pero cantidades crecientes de líquido de ascitis causan distensión abdominal y molestias, anorexia, náuseas, saciedad temprana, pirosis, dolor en el costado y

dificultad respiratoria, afectando la calidad de vida del paciente; en estas circunstancias el manejo de la ascitis maligna se vuelve imprescindible.

Se han utilizado muchas estrategias para lograr paliación, el tratamiento de primera línea es la paracentesis, un procedimiento que permite eliminar del líquido de ascitis y con ello aliviar los síntomas que está generase, en este procedimiento se realiza una punción en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, en el que posteriormente se introduce una aguja que penetra en la cavidad peritoneal, se extrae su parte interna y se conecta la cánula a una bomba de aspiración. El proceso se da por finalizado cuando el flujo por la cánula se hace intermitente. Aunque no se ha establecido la cantidad de líquido que puede ser drenado por sesión; algunos consideran segura la extracción de hasta 5 litros. No obstante, independientemente del volumen extraído, generalmente se requieren paracentesis a repetición con un intervalo de 7 a 11 días, lo que implica admisiones hospitalarias y riesgo de complicaciones (Pérez Cabrerías y Castellano, 2003).

Después de la paracentesis, los diuréticos y la derivación peritoneovenosa son los más utilizados. Los diuréticos aunque son principalmente efectivos en ascitis por hipertensión portal no maligna, tienen una respuesta global del 44% pero pierden su eficacia con el tiempo. En casos particulares, se han intentado procedimientos quirúrgicos radicales o terapias intracavitarias agresivas; sin embargo, hasta la fecha se han realizado pocos ensayos prospectivos aleatorizados para comparar tratamientos alternativos. (Becker, Galandi y Blum, 2006)

2.3 Cavidad pleural

La pleura es la membrana serosa que cubre el pulmón y la cara interior de la cavidad torácica. Se divide en pleura visceral y pleura parietal. La pleura visceral cubre la parte exterior del pulmón y las cisuras interlobares y la parietal cubre la parte interna de la pared torácica, el diafragma y el mediastino. En el interior de la de la pleura parietal hay vasos sanguíneos y linfáticos que permiten el movimiento de líquido desde el espacio pleural hacia el interior de los vasos linfáticos. El espacio pleural se forma entre las capas parietal externa y visceral interna y contiene una

pequeña cantidad de fluido para mantener la posición durante la respiración. El líquido pleural es un ultrafiltrado del plasma sanguíneo. El volumen normal del líquido pleural es 0.1-0.2 mL/kg en la mayoría de los mamíferos, mismo que se distribuye a través del espacio pleural en una superficie de 1000 cm² y en un grosor de 10-20µm por pulmón. (Yalcin, Choong y Eizenberg, 2013)

La producción del líquido pleural depende de diferencias hidrostáticas y oncóticas en la presión sistémica de la circulación pulmonar y el espacio pleural y su reabsorción está regulada por los vasos pleurales y linfáticos. Normalmente los vasos linfáticos tienen la capacidad de absorber hasta 20 veces más la cantidad de líquido pleural que se produce. En condiciones normales el líquido pleural se encuentra en un equilibrio constante de producción y absorción dentro del espacio pleural. Debido a que tanto la velocidad de producción y aclaramiento es de 0.01 mL / kg / h, lo que permite mantener un volumen constante en el espacio pleural (Yalcin, Choong y Eizenberg, 2013).

2.3.1 Derrame pleural

El derrame pleural se define como la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural y representa una alteración del equilibrio entre la producción y la reabsorción, puede ser causado por cambios fisiopatológicos como una presión oncótica baja, presión capilar pulmonar elevada, permeabilidad aumentada, obstrucción linfática y la presión intrapleural negativa disminuida. (Jany & Welte, 2019)

La obtención del líquido pleural para realizar un diagnóstico certero se realiza mediante un procedimiento denominado toracocentesis. La toracocentesis (TRC) consiste en la punción puntual de la pared torácica para la retirada de líquido y/o aire del espacio pleural, mediante aguja fina hueca o catéter sobre aguja. La punción torácica se realiza siempre a la altura intercostal, deslizando la aguja por encima del borde superior de la costilla inferior para evitar la lesión del paquete vasculonervioso intercostal (Martín-Torres y Martín-Sánchez, 2003).

Una vez obtenido el líquido pleural es necesario se realizar su análisis, para clasificarlo como derrame pleural de tipo trasudado o exudado, en este análisis se observa el aspecto del líquido y se cuantifican los niveles de lactato deshidrogenasa y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames exudativos cumplen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos ninguno (Martín-Torres & Martín-Sánchez, 2003):

- Proteínas de líquido pleural/proteínas séricas >0.5
- LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6
- LDH mayor al límite superior en suero

Aunado a esto. se ha visto que la medición del colesterol también puede ser de ayuda, una concentración de colesterol superior a 55 mg / dL combinada con una concentración de LDH superior a 200 U / mL es muy específica para la presencia de un derrame de tipo exudativo, este y otros criterios para definir el tipo de derrame pleural se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características del líquido pleural: trasudado frente a exudado. Las muestras pleurales y séricas deben ser obtenidas simultáneamente. Para considerar el líquido pleural como trasudado, deben cumplirse todos los requisitos especificados, mientras que para que se considere exudado es suficiente con un criterio. (Martín-Torres & Martín-Sánchez, 2003)

	Trasudado	Exudado
<i>Aspecto</i>	Claro o pajizo	Claro, lechoso, turbio o sanguinolento
<i>Olor</i>	Inoloro	Puede ser maloliente
<i>Densidad</i>	< 1.016	>1.016
<i>Proteínas</i>	< 3 g/dl	>3g/dl
<i>Cociente proteínas P/S</i>	< 0.5	>0.5

<i>LDH pleural</i>	<200 U/l	>200 U/l
<i>Cociente LDH P/S</i>	< 0.6	>0.6
<i>Cociente LDH P/S normal</i>	< 2/3	>2/3
<i>Leucocitos</i>	<10 ³ /mm ³	>10 ³ /mm ³
<i>Hematíes</i>	<10 ⁵ /mm ³	<10 ⁵ /mm ³
<i>pH</i>	>7.3	<7.3
<i>Glucosa</i>	>60 mg/dl	<60 mg/dl
<i>Colesterol</i>	<60 mg/dl	>60 mg/dl

Cuando el derrame pleural es de tipo trasudado las patologías que comúnmente lo causan son insuficiencia cardiaca congestiva, mixedema, hipoalbuminemia, síndrome de vena cava superior, síndrome nefrótico y enfermedad hepática en estadios avanzados; en cambio cuando se caracteriza como un derrame pleural exudativo las causas más comunes son enfermedades infecciosas, enfermedades neoplásicas, embolia pulmonar, colagenopatías vasculares, perforación esofágica, pancreatitis, hemotórax, quilotórax, reacción de hipersensibilidad a fármacos, abscesos intraabdominales, etc (Jameson et al., 2019).

2.3.1.2 Derrame pleural maligno

El derrame pleural maligno se caracteriza por la presencia de células malignas. Es una manifestación clínica común en pacientes con enfermedad neoplásica en etapa metastásica, que se origina cuando las células tumorales se infiltran en el espacio pleural a través de la diseminación hematológica, directa o linfática, lo que lleva a una acumulación de líquido en el espacio pleural causada por el bloqueo del drenaje linfático (Skok, Hladnik, Grm & Crnjac, 2019).

Esta manifestación clínica suele presentarse en el 15% de los pacientes con cáncer siendo el cáncer de pulmón, cáncer de mama, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin),

cáncer de ovario y gástrico las neoplasias en las que con mayor frecuencia, aunque cabe mencionar que en el 5-10% de los casos de derrame pleural maligno no es posible identificar el tumor primario (Kiselevsky,2012).

Usualmente esta complicación en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad neoplásica se asocia con pronósticos precarios, diversos estudios muestran que la mortalidad en pacientes con derrame pleural maligno es mayor que en aquellos con cáncer metastásico sin derrame pleural maligno. El pronóstico en un grupo de pacientes con esta patología depende de muchos factores, como la edad, la puntuación de rendimiento, el tipo de tumor, el estadio del tumor, la comorbilidad, la composición del líquido pleural y la respuesta al tratamiento (Kiselevsky,2012).

Se ha visto que el periodo medio de sobrevida es de 4 a 6 meses una vez que se ha diagnosticado derrame pleural maligno, con excepción de cuando el derrame pleural es originado por cáncer de mama, en cuyo caso el periodo de sobrevida es suele ser mayor a un año, y contrasta notablemente con los carcinomas de pulmón y del sistema gastrointestinal en los que la supervivencia global varía de 2 a 3 meses (Feller-Kopman & Light, 2018).

Esto hace evidente que el tipo de tumor tiene un efecto importante en la supervivencia y ha hecho que en los últimos años se estudien biomoléculas que sean indicadores de pronóstico para predecir la supervivencia de los pacientes.

3. ANTECEDENTES

3.1 Biomarcadores

En la actualidad, los biomarcadores tumorales constituyen una herramienta utilizada para detectar, diagnosticar, estadificar y tratar ciertos tipos de cáncer.

Un biomarcador se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como una indicación de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas. Los biomarcadores pueden ser utilizados

en la detección, el diagnóstico, o en el seguimiento de enfermedades , como indicadores de pronóstico, para tratar reacciones adversas a medicamentos, desarrollar tratamientos personalizados, identificar tipos de células y para estudios farmacodinámicos (Aronson & Ferner, 2017).

Cuando se habla de cáncer los biomarcadores usualmente son nombrados marcadores tumorales y son moléculas producidas por las células cancerosas o por células normales del cuerpo, como respuesta a la presencia de una enfermedad neoplásica, útiles para el diagnóstico y estadificación. (Aronson & Ferner, 2017)

Los MT pueden agruparse según dos criterios: uno basado en el origen y otro basado en su utilidad clínica, expresada en términos de sensibilidad y especificidad.

Con base en su origen, clásicamente se han clasificado en dos grupos: los producidos por las células tumorales, que se denominan derivados del tumor; y los inducidos por la presencia del mismo y producidos por el huésped, que se llaman asociados al tumor. Entre los primeros estarían la mayoría de los MT más conocidos: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno prostático específico (PSA), la subunidad beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (beta-HCG), etc. Entre los segundos se incluyen proteínas de fase aguda (PCR, ferritina) y moduladores del sistema inmune (citocinas o interleucinas) (Hermida Lazcano et al., 2022).

De acuerdo con estos criterios de sensibilidad y especificidad, los MT podrían clasificarse en tres grandes grupos:

1. MT de muy elevada especificidad y sensibilidad.
2. MT de especificidad y sensibilidad variable.
3. MT de baja especificidad.

En el primer grupo se incluyen los MT que, si bien pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de estas o, ante incrementos importantes, indican casi siempre la presencia de un tumor maligno. Los máximos

exponentes de este grupo son la beta-HCG y la calcitonina (Hermida Lazcano et al., 2022).

En el segundo grupo se incluyen los MT con sensibilidad y especificidad bajas en los estadios iniciales, con valores séricos indistinguibles en la mayoría de los casos de los hallados en sujetos sanos o en pacientes con algunas enfermedades benignas. Por el contrario, en los estadios avanzados, las concentraciones séricas de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. En este grupo se incluyen la mayoría de los MT utilizados en la práctica clínica: PSA, AFP, CEA, el antígeno carbohidratado 125 (CA 125), el antígeno carbohidratado 153 (CA 15.3), la enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno carcinoma de células escamosas (SCC), entre otros (Hermida Lazcano et al., 2022).

En el tercer grupo, esto es, el de los MT de baja especificidad se incluyen los MT con una sensibilidad dependiente del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. Se incluyen aquí enzimas como la lactato deshidrogenasa (LDH) o antígenos asociados a citoqueratinas, como la citoqueratina 19 (CYFRA 21) (Hermida Lazcano et al., 2022).

Estas moléculas, pueden ser de tipo genético, epigenético, metabólico, inmunológico o proteico. Cabe aclarar que los marcadores tumorales no sólo juegan un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad neoplásica, sino que también pueden jugar un rol pronóstico, por ejemplo niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) en derrame pleural de pacientes con adenocarcinoma de pulmón se han asociado con un periodo menor de sobrevida, independientemente del hecho de presentar derrame pleural (Mehta et al., 2010).

Para identificar un biomarcador se requiere tomar una muestra del fluido o tejido de interés (biopsia líquida o sólida) y someterla a diferentes análisis que van desde pruebas bioquímicas hasta métodos de diagnóstico molecular basados en biomoléculas como el DNA, RNA, MicroRNAs o ciertas proteínas (Sarhadi & Armengol, 2022).

3.1.1 Marcadores génicos

Los perfiles de expresión de genes son una tecnología que identifica la actividad de los mismos para ser usada como firma molecular para predecir el pronóstico y servir de guía al tratamiento. Respecto al cáncer de mama existen tres pruebas genómicas que son biomarcadores de pronóstico, en virtud de que brindan un riesgo estimado de recurrencia e información de pronóstico independiente de la obtenida con los factores clínicos y patológicos estándar las cuáles son Oncotype DX, MammaPrint® y PAM50 (Sánchez-Forgach, Carpinteyro-Espín, Alemán-Áviles y Sánchez-Basurto, 2017).

Oncotype DX, evalúa la expresión de 21 genes (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, MMP11, CTSL2, GRB2, HER2, ER, PGR, BCL2, SCUBE2, GSTM1, CD68, BAG1, ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC) a nivel de ARNm, mediante RT-PCR. A Partir de la expresión relativa de los genes evaluados se calcula la puntuación de recurrencia (RS) según este valor, los pacientes se dividen en 3 categorías, las puntuaciones superiores a 30 se consideran de alto riesgo, las puntuaciones entre 18 y 30 tienen un riesgo intermedio y las puntuaciones inferiores a 18 se consideran de bajo riesgo. El Oncotype DX tiene dos propósitos principales en pacientes con cáncer de mama, el primer objetivo es predecir la posibilidad de recurrencia de la enfermedad y el segundo objetivo es encontrar pacientes que probablemente se beneficien de la quimioterapia adyuvante (Barzaman et al., 2020).

MammaPrint es otra prueba molecular validada que utiliza micro arreglos para evaluar la expresión de 70 genes que participan principalmente en las vías reguladoras del cáncer. Según la expresión de dichos genes, los pacientes se dividen en dos grupos: de bajo riesgo y alto riesgo de recurrencia del cáncer, esta prueba permite predecir la posibilidad de recurrencia del cáncer y sirve como un marcador importante para el tratamiento (Tian et al., 2010).

Tabla 2. Función biológica de genes MammaPrint y rasgos característicos del cáncer del cáncer. Los genes mammaprint están involucrados en la progresión del tumor y metástasis relacionada con procesos biológicos y cubre los seis bien definidos rasgos característicos del cáncer (Tian et al., 2010).

Rasgos característicos del cáncer	Comportamiento característico de las células tumorales	Nombre del gen
Evasión de la apoptosis	Adquirir resistencia a la apoptosis	<i>BBC3</i>
Insensibilidad a las señales de paro del crecimiento	Fallo en las señales de inhibición de crecimiento	<i>TGFB3</i>
Autosuficiencia en las señales de crecimiento	Expresión alterada de los factores de crecimiento	<i>ESM1</i>
		<i>IGFBP5</i>
		<i>FGF18</i>
		<i>SCUBE2</i>
		<i>TGFB3</i>
		<i>WISP1</i>
Evasión de la apoptosis	Proliferación y transformación oncogénica	<i>FLT1</i>
Insensibilidad a las señales anti crecimiento		<i>HRASLS</i>
Autosuficiencia en las señales de crecimiento		<i>STK32B</i>
		<i>RASSF7</i>
		<i>DCK</i>
		<i>MELK</i>
		<i>EXT1</i>
		<i>GNAZ</i>
		<i>EBF4</i>
<i>MTDH</i>		

		<i>PITRM1</i>
		<i>QSCN6L1</i>
Potencial replicativo ilimitado	Ciclo celular descontrolado	<i>CCNE2</i>
		<i>ECT2</i>
		<i>CENPA</i>
		<i>LIN9</i>
		<i>KNTC</i>
		<i>MCM6</i>
		<i>NUSAP1</i>
		<i>ORC6L</i>
		<i>TSPYL</i>
		<i>RUNDC1</i>
		<i>PRC1</i>
		<i>RFC4</i>
		<i>RECQL5</i>
		<i>CDCA7</i>
		<i>DTL</i>
Invasión a tejido y metástasis	Remodelación y alteración de la adhesión de la matriz extracelular	<i>COL4A2</i>
		<i>GPR180</i>
		<i>MMP9</i>
		<i>GPR126</i>
		<i>RTN4RL1</i>
	Ganancia de motilidad o reorganización de los filamentos de actina	<i>DIAPH3</i>
		<i>CDC42BPA</i>
		<i>PALM2</i>
Angiogénesis sostenida	Alteración del metabolismo bajo un microambiente de hipoxia	<i>ALDH4A1</i>
		<i>AYTL2</i>
		<i>OXCT1</i>
		<i>PECI</i>
		<i>GMPS</i>

		<i>GSTM3</i>
		<i>SLC2A3</i>
	Expresión alterada de efectores de la angiogenesis conocidos	<i>FLT1</i>
		<i>FGF18</i>
		<i>COL4A2</i>
		<i>GPR180</i>
		<i>EGLN1</i>
		<i>MMP9</i>
Función desconocida	Función desconocida	<i>LOC100288906</i>
		<i>C9orf30</i>
		<i>ZNF533</i>
		<i>C16orf61</i>
		<i>SERF1A</i>
		<i>LOC730018</i>
		<i>LOC100131053</i>
		<i>AA555029_RC</i>
		<i>LGP2</i>
		<i>NMU</i>
		<i>UCHL5</i>
		<i>JHDMH1</i>
		<i>AP2B1</i>
		<i>MS4A7</i>
<i>RAB6B</i>		

3.1.2 MicroRNA como biomarcadores

Los microRNA son un tipo de RNA de entre 19 y 25 nucleótidos de longitud con un grupo fosfato en el extremo 5' y un grupo hidroxilo en el extremo 3'. Juegan un papel regulador en la síntesis de proteínas uniéndose a los mensajeros (RNAm) (Mehler & Mattick, 2006).

El sitio de unión del microARN al ARNm es corto (6 a 8 pares de bases) y, por lo tanto, cada microARN tiene el potencial de dirigirse a múltiples ARNm diferentes. Cambios en la expresión de los microARN pueden originarse por la amplificación o delección de la secuencia, la metilación del promotor y la activación del factor de transcripción (Hayes, Peruzzi & Lawler, 2014).

La desregulación de microARN en el cáncer se informó por primera vez en 2002, cuando se identificó un grupo de dos microARN, miR-15 y miR-16, en 13q14.3, una región frecuentemente eliminada en la leucemia linfocítica crónica (LLC). (Calin et al., 2002).

Los microRNA pueden emplearse como biomarcadores en diferentes tipos de cáncer, ya que han mostrado estabilidad en diversos fluidos corporales. La mayoría de las investigaciones han estudiado a los microRNA que se encuentran en suero, pero otros estudios los han cuantificado en fluidos como líquido cefalorraquídeo, orina y saliva, etc (Calin et al., 2002).

Actualmente se encuentran activos diversos estudios clínicos que pretenden validar estos microRNAs como biomarcadores. Por ejemplo un estudio clínico sobre glioblastoma, ha detectado que el miARN-10b (mir-10b), se expresa en niveles más altos en los glioblastomas en comparación con el tejido cerebral normal. Este estudio prueba la hipótesis de que en las muestras de glioma primario los patrones de expresión de mir-10b servirán como marcador de pronóstico y diagnóstico. Además, al conocer la función del anti-mir-10b en el bloqueo del crecimiento de glioblastoma los investigadores probarán in vitro la sensibilidad de los tumores primarios individuales al tratamiento con anti-mir-10b, por lo que el mir-10b no sólo podría ser un biomarcador, sino también una diana terapéutica (Gaur, 2022).

3.1.3 Biomarcadores proteicos

Los biomarcadores proteicos han ganado gran reconocimiento debido a su alta correlación con la actividad biológica celular, dado que las proteínas son directamente responsables de las funciones celulares, por lo tanto encontrar niveles de expresión anormales es una indicación de la alteración celular que se está presentando debido a un proceso patológico (Pedroza Díaz, Ortiz Reyes & Vásquez Duque, 2012).

La proteómica es la nueva etapa en la investigación biológica que emana naturalmente como continuación de la genómica; pero vinculada fuertemente a esta, la genómica y los genomas no responden de qué manera se da el funcionamiento del organismo, mientras que el genoma de un individuo permanece constante a lo largo de su vida, el proteoma es dinámico y cambiante, según la edad, condición y tipo celular entre otros; por lo tanto es necesario estudiar dichas proteínas (Mojica et. al. 2003).

En el cáncer el estudio de estas proteínas puede realizarse a partir de una biopsia sólida como tejido o de alguna biopsia líquida como suero, sangre, líquido cefalorraquídeo, ascitis maligna y derrame pleural maligno. Algunos de los marcadores tumorales proteicos validados y de gran uso en la práctica clínica son PSA, Antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 125, antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19.9), alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG) (Hermida Lazcano et al., 2022).

El marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (CEA) contribuye de forma con un adecuado manejo de la salud del paciente con diagnóstico establecido de cáncer colorrectal, pues aquellos pacientes con un CEA sérico preoperatorio >5ng/ml presentan un peor pronóstico, independientemente del estadio tumoral. También es útil en el seguimiento de la enfermedad, ya que cuando los niveles de CEA no se normalizan tras la resección quirúrgica implica la presencia de enfermedad residual (Locker et al., 2006).

En cuanto a CA 125 es una glicoproteína de elevado peso molecular, cuya presencia se ha comprobado en su presencia en las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix y fondo vaginal), en pleura, pericardio y peritoneo (Barceló et al., 2006).

Esta proteína se usa en el seguimiento del cáncer de ovario, aunque también se ha observado un aumento en sus concentraciones en otros tipos de cáncer como el de mama, endometrio, gastrointestinal, pulmonar y hematológico (Dilek, Ayakta, Demir, Meral & Ozturk, 2005).

Otro biomarcador proteico que ha sido validado es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) que normalmente es producido en bajas concentraciones en los epitelios biliar, gástrico, pancreático, colónico, salival, endometrial y bronquial, pero en estados patológicos suele elevarse (Ortiz Higareda, Chapa Azuela, Hernández Mejía, Aguilera Salgado & Cruz Martínez, 2022).

El CA 19-9 se considera el marcador más útil en el manejo de enfermedades malignas pancreatobiliares, particularmente, en el caso del cáncer de páncreas, donde se eleva en un 69% a 92% de estos pacientes, lo que ha permitido su uso con fines diagnósticos, pronósticos y de seguimiento (Locker et al., 2006).

Para el carcinoma hepatocelular la alfafetoproteína (AFP) es un biomarcador cuyos niveles han sido asociados con el estado evolutivo de la enfermedad, una gran proporción de pacientes con CHC en estadio inicial presentan unos niveles de AFP normales por lo que funge como un biomarcador pronóstico (Forner, Liccioni & Reig, 2014), asociándose los niveles elevados de AFP a un riesgo elevado de recidiva/progresión tumoral y peor supervivencia en los diferentes estadios de la enfermedad (Merani et al., 2011).

De las proteínas anteriormente mencionadas, tal vez el biomarcador más comúnmente empleado y validado sea el antígeno prostático específico (PSA). El antígeno prostático específico (PSA) es una proteasa perteneciente a la familia de las calicreínas. Es secretado por las células epiteliales y también está presente en las células de cáncer de próstata. Su función es digerir el coágulo formado por las semenogelinas después de la eyaculación. El PSA se encuentra principalmente en el semen, aunque también se puede encontrar en pequeñas cantidades en la sangre. La probabilidad de tener cáncer de próstata aumenta a medida que el nivel de PSA sube, pero no hay un valor límite establecido que pueda indicar con certeza si un hombre tiene o no tiene cáncer de próstata. Muchos médicos usan un valor límite de PSA de 4 ng/mL o superior al decidir si un hombre podría requerir una biopsia (American Cancer Society, 2022).

Debido al uso generalizado de la detección del PSA, la incidencia del cáncer de próstata ha aumentado considerablemente. Sin embargo tanto la mortalidad como la incidencia relacionada con el estadio metastásico han disminuido significativamente en las últimas tres décadas (Pérez & García Perdomo, 2021).

Aunque ya la mayoría de estos marcadores tumorales han sido detectados en muestras de tejido, suero o sangre es importante destacar la importancia del análisis de otras muestras líquidas como las ascitis maligna o el derrame pleural maligno puesto que en ellas podrían detectarse proteínas que no sólo estén presentes en las etapas tempranas de la enfermedad.

Para el análisis proteómico de estas muestras la electroforesis bidimensional y espectrometría de masas son dos de las técnicas empleadas en su detección. Las ventajas de la electroforesis bidimensional son que es un método probado y confiable, es reproducible y cuantitativo cuando se combina con tintes fluorescentes, por otra parte la espectrometría de masas permite identificar proteínas desconocidas, esta técnica emite un espectro con numerosas señales superpuestas que es un patrón único de una proteína determinada y posteriormente

con la ayuda de un software de análisis se compara el espectro con una base de datos de secuencias de péptidos conocidas, identificando así la proteína desconocida (Ohlendieck, 2018).

Actualmente la investigación de los componentes proteicos de una muestra de también hace uso de técnicas novedosas como la bioinformática, una herramienta capaz de analizar millones de datos de datos simultáneamente y que permite correlacionar la expresión de una proteínas con variables de interés clínico de una manera más rápida.

4 .PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial . En 2020 se reportaron casi 10 millones de fallecimientos causados en su mayoría por los tipos de cáncer pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y de mama. En ese mismo año los tipos de cáncer con mayor incidencia fueron cáncer de mama, pulmonar colorrectal, de próstata, de piel (no melanoma) y gástrico. (GLOBOCAN, 2020)

En México GLOBOCAN 2020 indica un número estimado de 195,499 nuevos casos, siendo el cáncer de mama y el cáncer de prostata los de mayor incidencia; y un total de 90,222 fallecimientos , causados principalmente por cáncer de mama, de prostata, cervicouterino y colorrectal.

Los biomarcadores tumorales han sido una herramienta muy empleada para detectar de manera temprana alguna enfermedad neoplásica. El concepto de un biomarcador, se basa en que estas moléculas se producen por las células tumorales de forma exclusiva y sus cantidades aumentan por encima de los valores fisiológicos o basales, indicando así la enfermedad (Astudillo de la Vega & Ochoa Carrillo, 2010).

En la actualidad, los biomarcadores tumorales se utilizan para detectar, diagnosticar, estadificar y tratar ciertos tipos de cáncer. Pueden ser de tipo genético, epigenético, metabólico, inmunológico o proteico.

Se han identificado diversos biomarcadores que parecen expresarse en forma anormal cuando ciertos tipos de cáncer se presentan. El problema se encuentra cuando estos mismos biomarcadores se pueden expresar en otros padecimientos o inclusive en ciertos estados metabólicos. Por lo que es necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores que sean específicos de un tipo de cáncer o puedan emplearse en conjunto con otros biomarcadores que permitan detectar o estadificar la enfermedad neoplásica (Astudillo de la Vega & Ochoa Carrillo, 2010).

5. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el derrame pleural y la ascitis maligna son dos manifestaciones clínicas que se presentan en estadios avanzados de la enfermedad neoplásica y a que la obtención de una biopsia líquida (en este caso ascitis maligna y derrame pleural maligno) es un procedimiento rutinario y menos invasivo que una biopsia convencional, se facilita el análisis proteómico de dichas muestras, con el fin de identificar posibles biomarcadores proteicos con potencial pronóstico y/o diagnóstico en diferentes tipos de cáncer que permitan establecer asociaciones con variables de interés clínico. Por lo que en el presente proyecto se pretende realizar una revisión de artículos de investigación, para identificar aquellas proteínas que se han detectado en muestras de derrame pleural maligno y ascitis maligna, específicas de un tipo de cáncer y que tengan un potencial pronóstico y/o diagnóstico para la enfermedad neoplásica.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica y análisis bioinformáticos de los perfiles proteómicos de líquidos de ascitis y derrames pleurales malignos con el fin de identificar posibles biomarcadores pronósticos en diferentes tipos de cáncer.

6.1.1 Objetivos específicos:

1. Realizar una búsqueda sistemática en bases de datos mediante palabras clave como cáncer, ascitis maligna, derrame pleural, proteómica y biomarcador.
2. Describir la relación entre las enfermedades neoplásicas y los derrames exudativos (derrame pleural maligno y ascitis maligna).
3. Analizar perfiles proteómicos de líquidos de ascitis y derrames pleurales malignos en diferentes tipos de cancer
4. Identificar proteínas que sean posibles biomarcadores con potencial pronóstico en diferentes tipos de cáncer y establecer su participación en diversos procesos biológicos.
5. Realizar un análisis bioinformático de posibles biomarcadores de relevancia clínica y correlacionarlos con el pronóstico de sobrevida.

7. METODOLOGÍA

Realizar una búsqueda sistemática acerca de perfiles proteómicos de líquidos de ascitis y derrames pleurales malignos con el fin de identificar posibles biomarcadores pronósticos en diferentes tipos de cáncer, en las bases de datos: PubMed, ScienceDirect, SciFinder, Oxford Academic y ScieLo, empleando las palabras clave: cáncer, ascitis maligna, derrame pleural, proteómica y biomarcador. Se excluirán los artículos que tengan una fecha de publicación menor al año 2011 y estén publicados en revistas cuyo factor de impacto sea menor a 3. La información seleccionada se organizará con ayuda de tablas y se realizará un análisis empleando la herramientas bioinformática cBioPortal y string.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó una búsqueda empleando las palabras clave cáncer, ascitis maligna, derrame pleural, proteómica y biomarcador. La búsqueda sobre análisis proteómicos de ascitis maligna en las bases de datos antes mencionadas y empleando las palabras clave arrojó un total de 222 artículos y la búsqueda sobre análisis proteómicos de derrame pleural maligno únicamente arrojó 108 artículos considerando el periodo 2011- 2022. Se excluyeron estuvieran publicados en revistas cuyo factor de impacto fuera menor a 3, así como aquellos que fueran artículos de revisión, capítulos de libro, o revisiones sistemáticas.. Finalmente se eligieron aquellos que mencionaron o identificaran proteínas que fueran posibles biomarcadores diagnósticos o pronósticos en distintos tipos de cáncer. Los artículos seleccionados se describen a continuación.

Se sabe que tanto en el líquido de ascitis maligna como en el derrame pleural maligno se pueden encontrar una gran cantidad de componentes proteicos que pueden estar implicados en interacciones que modulen muchas de las características del cáncer, como la proliferación celular, la resistencia a la muerte celular , o su capacidad para migrar y hacer metástasis. Por eso su identificación como posibles biomarcadores de pronóstico es de gran relevancia ya que podría facilitar la toma de decisiones médicas para mejorar la calidad de vida del paciente.

En el cáncer de páncreas la ascitis maligna se manifiesta en el 20% de los pacientes y su causa es multifactorial, ya sea por obstrucción de vasos linfáticos, aumento de la producción de exudado por el propio tumor o por la producción de péptidos que alteran la permeabilidad vascular. En el año 2011 Kosanam et al. Realizaron un análisis proteómico del líquido de ascitis de 3 pacientes (de 76 y 56 años) diagnosticados con cáncer de páncreas con presencia de metástasis. Empleando técnicas cromatográficas de exclusión por tamaño, intercambio iónico, en conjunto con espectrometría de masas, lograron identificar un total de 816 proteínas de las cuales sólo 493 fueron identificadas en los tres pacientes, estableciendo diversos criterios y consultando bases de datos como Oncomine, Unigene y Protein atlas

finalmente identificaron los siguientes 20 posibles biomarcadores para cáncer de páncreas POSTN, APOL1, LUM, DSP, NRP1, HSPG2, LAMC1, TCN1, SAA2, MMP2, PRSS2, GC, SPP1, NCAM1, CSFR, JUP, TPI1, ECM1, PLA2G7, STMN1 (Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011).

Cabe mencionar que éstas no son las únicas proteínas con potencial pronóstico que se han detectado a partir de líquido de ascitis maligna, recientemente Kitamura y colaboradores estudiaron el proteoma del líquido de ascitis de 10 pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático, en donde detectaron un total de 336 proteínas pero sólo 187 fueron comunes en múltiples muestras, de estas proteínas únicamente 18 se caracterizaron como posibles biomarcadores que fueron clasificadas en tres categorías: proteínas de la matriz extracelular, relacionadas con procesos inmunológicos y las proteínas del metabolismo. En proteínas de la matriz extracelular se incluyeron LYVE-1, trombospondina- 4, versican , decorina, colágeno cadena alfa-1 y vinculina, aquellas proteínas relacionadas con procesos inmunológicos fueron Ficolina-3 y VSIG4, dentro de las implicadas en el metabolismo de encuentran Aminopeptidasa N (CD13), l-lactato deshidrogenasa y Apolipoproteína C-II. Finalmente se hallaron otras proteínas que no fueron incluidas dentro de estas categorías pero que sí fueron consideradas posibles biomarcadores para el cáncer de páncreas, que son las siguiente Hornerina, dismutasa, mucina 5AC, glicoproteína plaquetaria cadena alfa, endosialina y activador del factor de crecimiento de hepatocitos (KITAMURA et al., 2021).

Cabe destacar que muchas de estas proteínas juegan roles importantes al contribuir a un pobre pronóstico y favorecer la diseminación peritoneal, tal es el caso de la autotaxina (ATX), un factor estimulante de la motilidad autocrina que se identificó originalmente en el sobrenadante de cultivo de células de melanoma metastásico. En diversos artículos se ha informado que las cantidades de ATX se encuentran elevadas en varios tipos de cáncer, los que contribuye a la invasión celular, de igual manera se ha reportado que los niveles séricos de autotaxina aumentan específicamente en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (Nakai et al., 2011).

Empleando un modelo murino Jinnio et al. hallaron niveles elevados en la cantidad de ATX presente en ascitis maligna originada por adenocarcinoma ductal pancreático. Además hallaron una correlación positiva entre la cantidad de ATX en la ascitis y la diseminación peritoneal de los tumores y que tras la administración intraperitoneal de un inhibidor de ATX se suprime la diseminación peritoneal y ascitis maligna. (Jinno et al., 2020).

Como se sabe la ascitis maligna es una manifestación que no sólo se presenta en un tipo de cáncer en específico. El cáncer de ovario es una de las neoplasias en donde las ascitis maligna se presenta con mayor frecuencia, se ha reportado que 35% de las pacientes con cáncer de ovario presentan ascitis al momento de su diagnóstico y 60% al momento de su fallecimiento. Diversos investigadores han estudiado el proteoma de ascitis maligna cuando es causada por cáncer de ovario.

En el año 2009 Kuk y colaboradores empleando técnicas como cromatografía líquida y espectrometría de masas analizaron el proteoma de líquido de ascitis obtenido de pacientes mujeres con cáncer de ovario en etapa avanzada, logrando identificar un total de 445 proteínas de las cuales 157 también se encontraron en una base de datos de proteomas plasmáticos. Los autores establecieron un conjunto de criterios de filtrado para poder seleccionar proteínas que tuvieran un potencial como biomarcador, por lo que se descartaron 148 proteínas (que no eran extracelulares o membranosas), además se eliminaron todas las proteínas séricas de alta abundancia como albúmina , inmunoglobulinas y proteínas relacionadas con el complemento, para finalmente identificar 25 proteínas que previamente ya se habían caracterizado como biomarcadores de cáncer de ovario y 52 nuevas proteínas que fueron AGRN, BCAM, LTBP2, CD248, CD59, CLU, CPA4, CST3, CST6, CTGF, DAG1, DKK3, DSC2, DSG2,ECM1, EFEMP1, FAM3C, FBLN1, FOLR1, FSTL1, GLOD4, GM2A, GPX3, HSPG2,HTRA1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, LRG1, MST1, MXRA5, NID2, NPC2, NUCB1, PCOLCE, PLEC1, PLTP, PROCR, PROS1, PSAP, QSCN6, SECTM1, SERPINA6, SOD1,

SVEP1, TAGLN2, CCDC19, TGFB1, y VASN, candidatas a posibles biomarcadores para el cáncer de ovario (Kuk et al., 2009).

Shender y colaboradores también analizaron el proteoma de muestras de líquido de ascitis maligna, en su estudio utilizaron diez muestras de ascitis por cáncer de ovario y cinco muestras de ascitis por cirrosis alcohólica portal. El análisis proteómico identificó un total de 2096 proteínas, 1855 coinciden para las ascitis causada por cáncer de ovario y cirrosis, por lo cual sólo 424 proteínas fueron específicas para la ascitis maligna. Las proteínas TGM2, U2AF1, U2AF2 y HNRHPU se detectaron exclusivamente en muestras de cáncer en análisis de inmunotransferencia y LC-MS (Shender et al., 2014.)

Cabe mencionar que el 34 % de las proteínas propias de la ascitis maligna se clasificaron como extracelulares y el 40 % se encontraron dentro de exosomas, por lo que la presencia de un elevado número de proteínas exosomales en la ascitis maligna podría estar asociado con el aumento de la producción de exosomas por parte de las células cancerosas, lo que se comprobó cuando número de vesículas que se aislaron de la ascitis maligna fue significativamente mayor que el de las muestras de cirrosis (Shender et al., 2014).

Los exosomas son pequeñas vesículas de origen endosómico que a menudo son secretadas por células tumorales, se ha visto que los exosomas pueden influir en la progresión tumoral al promover la migración tumoral durante la metástasis. Runz y colaboradores hallaron que la ascitis maligna por cáncer de ovario contiene exosomas positivos para CD24, aunque CD24 en los exosomas no se correlacionan con el nivel de expresión de CD24 del tumor correspondiente. También encontraron que la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), (sobrexpresada en los carcinomas de ovario) se secretaba en los exosomas. A pesar de que CD24 y EpCAM no son proteínas específicas del cáncer de ovario, es importante mencionar que CD24 se ha correlacionado con un mal pronóstico en pacientes que padecen carcinoma epitelial de ovario, carcinoma de mama, cáncer de pulmón de células no

pequeñas, carcinoma de próstata y cáncer colorrectal, por lo que identificarlo en exosomas presentes en líquido de ascitis permite comprender de mejor manera los factores que favorecen la diseminación del cáncer de ovario (Runz et al., 2007).

El cáncer gástrico es otra neoplasia que puede generar ascitis maligna. Jin y colaboradores en el año 2017 realizaron un estudio en el que compararon el proteoma del líquido de ascitis generado por cáncer gástrico, ellos analizaron 57 muestras de ascitis maligna de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en estadio 4, considerando como control un total de 27 muestras de ascitis de pacientes diagnosticados con cirrosis hepática . Empleando técnicas de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas identificaron 1638 proteínas en las muestras de ascitis maligna, pero 1228 de estas proteínas también se encontraban en las muestras control, por lo que sólo 410 proteínas fueron características del cáncer gástrico. Para seleccionar los candidatos a biomarcadores los autores examinaron la relación entre las proteínas que se expresaban de manera predominante en cáncer gástrico y la expresión de su mRNA, así obtuvieron únicamente 12 candidatos putativos y sólo las proteínas PCG y POSTN fueron verificadas mediante ELISA (Jin et al., 2018).

En otro estudio se analizó el proteoma de muestras de ascitis maligna cuando esta es generada por carcinoma hepatocelular. El desarrollo del carcinoma de este tipo de cáncer suele ser asintomático en los estadios tempranos de la enfermedad y los pacientes rara vez son diagnosticados en etapas tempranas debido a la falta de biomarcadores. En 2018 Zhang y colaboradores lograron identificar 112 proteínas en líquido de ascitis maligna derivado de pacientes con carcinoma hepatocelular, del total de proteínas 69 estaban reguladas a la alza y 43 estaban reguladas negativamente. Se emplearon diversos criterios de filtrado para detectar las proteínas que mostraron diferencias estadísticamente significativas al compararla con las muestras control que corresponden a líquido de ascitis generado por una descompensación hepática. Las proteínas se clasificaron en 47 categorías que se dividieron en tres grandes grupos: proteínas de agrado de información y

procesamientos, de procesamiento celular y señalización y proteínas de metabolismo. B4E1B2, Q6MZU6, A2MYE1, A2J1N3, A8K9J7, B0AZL7, A0N8J1, P35908, Q04756 fueron las proteínas más significativas que se encontraba reguladas a la alza, mientras que Q6PIQ7, Q6DHW4, A0A0J9YXX1, E5RIF9, Q5NV65 fueron las proteínas reguladas a la baja (Zhang et al., 2018).

Se ha reportado en estudios anteriores que las proteínas de la familia de la queratina indican un alto riesgo para la metástasis, invasión y el pobre pronóstico del tumor. La anhidrasa carbónica. También ha tenido una correlación positiva entre los niveles de la proteína, el estadio de la enfermedad neoplásica y un desfavorable pronóstico de supervivencia

De igual manera que la ascitis maligna el líquido de derrame pleural maligno contiene abundantes proteínas y su análisis proteómico permite identificar aquellas que sean potenciales biomarcadores.

El cáncer de pulmón es la neoplasia que en estadios metastásicos lleva al desarrollo de derrame pleural maligno con una frecuencia del 37%. El adenocarcinoma de pulmón es una neoplasia que fácilmente puede invadir la cavidad pleural y ocasionar derrame pleural, este líquido puede contener abundantes proteínas, algunas de estas pueden encontrarse expresadas de manera específica cuando se trata de este tipo de neoplasia por lo que pueden tener una relevancia clínica.

En el año 2012 Wang y colaboradores realizaron un estudio en el que estudiaron el proteoma de 20 muestras de derrame pleural, de las cuales 10 pertenecían a derrame pleural maligno por adenocarcinoma pulmonar y las 10 restantes a derrame pleural benigno, (6 correspondían a derrame pleural por tuberculosis y 4 a derrame pleural asociado a neumonía). Los pacientes con adenocarcinoma pulmonar se situaban en los estadios 2, 3 y 4. Mediante un análisis por electroforesis bidimensional se detectaron 2000 spots proteicos 5 spots regulados positivamente y 4 regulados negativamente en el grupo de derrame pleural por adenocarcinoma en comparación con las muestras de derrame pleural por tuberculosis, 14 spots mostraron un incremento en su expresión y 10 una

disminución en su expresión al comparar las muestras de adenocarcinoma con las de derrame pleural por neumonía. Del total de spots identificados mediante espectrometría de masas únicamente 4 proteínas mostraban los mismos cambios en el grupo de adenocarcinoma pulmonar al ser comparadas con los grupos de derrame pleural por tuberculosis y derrame pleural por neumonía . Dichas proteínas fueron el precursor de hemopexina y el precursor de apolipoproteína J transtirretina y Jumonji domain containing 5, cuya expresión diferencial fue validada mediante western blot (Wang et al., 2012).

En ese mismo año anexina A2, proteína JUP, subrabasina, proteína inducida por el factor de crecimiento transformante beta, V-set, la proteína que contiene el dominio de inmunoglobulina 4, el precursor I de fapsoriasina 2 y actina citoplasmica 1, fueron proteínas halladas en muestras de derrame pleural originado por adenocarcinoma de pulmón detectadas mediante cromatografía capilar de líquidos acoplada a espectrometría de masas, cabe mencionar que dichas proteínas aún no se habían sido reportadas en suero por lo que son relevantes en la búsqueda de nuevos biomarcadores para el cáncer de pulmón(Sheng & Zhu, 2013)

La isoforma 1 de la proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa (CARD9) es otra proteína que se ha encontrado en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma pulmonar y que es un potencial biomarcador proteico. Cuando los niveles de CARD9 se reducen llevan a la disminución de la activación de la vía de señalización de NF-KB o MAPK, esto aunado a los cambios en algunas secreciones de citocinas, conduce a la disminución de la apoptosis de las células tumorales y al aumento de la proliferación que finalmente promueven la tumorigénesis . (Li et al., 2016)

Posteriormente en el año 2017 Chang y colaboradores compararon los perfiles proteómicos de pacientes con derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón, derrame pleural de tipo exudativo causado por tuberculosis y derrame pleural trasudativo causado por otras enfermedades (como cirrosis hepática y falla cardíaca congestiva). Un total de 15 muestras fueron

analizadas mediante métodos proteómicos como electroforesis bidimensional, DIGE, y MALDI-TOF-MS. Al comparar la expresión en proteica revelada en los geles encontraron spots que mostraron expresión diferencial, por lo que dichos spots fueron removidos del gel y digeridos en péptidos por proteasas, para posteriormente realizar el análisis MALDI-TOF-MS. Los investigadores hallaron 28 spots de proteínas que mostraron cambios relevantes al compararlos en todas las muestras. 16 de estos spots se encontraban regulados a la alza mientras que estaban regulados negativamente en las muestras de derrame pleural maligno, también de estos 28 spots 10 mostraron cambios consistentes al compararlos con las otras muestras. Las 10 proteínas identificadas fueron transtiretina, haptoglobina, proteína asociada a metástasis (MTA)1, proteína del complejo t 1, proteína de unión al factor de crecimiento de fibroblastos 1, ceruloplasmina humana, precursor de lisozima, gelsolina, clusterina (inhibidor de lisis del complemento), y peroxiredoxina 3. Transtiretina, haptoglobina, MTA1, proteína 1 del complejo T y proteína de unión al factor de crecimiento de fibroblastos 1 fueron proteínas que se encontraban reguladas a la alza y que se han asociado a con la carcinogénesis y el crecimiento celular (Cappelleso et al., 2015).

La transtiretina es una proteína de transporte en el suero que transporta la hormona tiroidea tiroxina (T_4) y la proteína de unión al retinol unida al retinol (Vieira & Saraiva, 2014) La desempeña diferentes funciones en la tumorigénesis. Tiene la capacidad de estimular la proliferación mediante la activación de las vías Akt/mTOR y NFκB. También posee la capacidad de regular la diferenciación de las células inmunitarias. En un modelo murino se comprobó que altos niveles de transtiretina conduce a una mayor diferenciación de células de linaje mielóide y una disminución de las células CD8⁺ y B220⁺. Además de estas funciones la Transtiretina regula funciones de las células endoteliales y favorece la angiogénesis (Lee et al., 2018).

Las proteínas MTA modulan un espectro de procesos promotores del cáncer, que incluyen transformación, invasión, supervivencia, respuesta al daño del ADN, angiogénesis, inflamación, metástasis y quimioresistencia. MTA1 favorece el proceso de oncogénesis a través de la estimulación de las vías de señalización Ras,

Wnt1 y STAT3 y al antagonizar los supresores de tumores, como p53 (Ohshiro et al., 2010) (Li et al., 2009).

La proteína de unión al factor de crecimiento de fibroblastos actúa como una proteína transportadora que libera factores de unión a fibroblastos (FGF) del almacenamiento de la matriz extracelular (EM) moviliza los FGF de acción paracrina, almacenados en la matriz extracelular, y los presenta a sus receptores afines. FGFBP1 mejora la señalización de FGF, incluida la angiogénesis durante la progresión del cáncer, y está regulada al alza en distintas neoplasias (Schmidt et al., 2018).

La proteína del complejo T 1 subunidad alfa es un complejo de chaperona molecular que ayuda al plegamiento de proteínas tras la hidrólisis de ATP. La proteína 1 del complejo T (CCT) que contiene chaperonina tiene ocho subunidades, CCT 1-8, que están desreguladas en varios tipos de cáncer. En el carcinoma de células escamosas de esófago se encontró que CCT8 se halla implicado en la migración e invasión de células al regular la α -actina y la β -tubulina, y el aumento de su expresión se asocia con un mal pronóstico del paciente y resistencia al cisplatino (Yang et al., 2018).

Aunque la mayoría de las ocasiones el derrame pleural maligno es causado por cáncer de pulmón existen otras neoplasias que pueden generar un desequilibrio en la producción y almacenamiento de este líquido de la cavidad pleural. El mesotelioma maligno es una de estas neoplasias. Los pacientes con mesotelioma pueden presentar derrame pleural meses o años antes de ser detectado. Mundt, et.al. identificaron siete proteínas candidatas a biomarcadores, las cuales fueron aldo-ceto reductasa 1B10, apolipoproteína CI, galectina 1, miosina-VIIb, superóxido dismutasa 2, tenascina C y trombospondina, que fueron validadas mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas en un grupo más grande de pacientes con mesotelioma o carcinomas metastásicos y en derrames de pacientes con condiciones benignas. De estas siete proteínas la galectina 1 se identificó como sobreexpresada en derrames de adenocarcinoma de pulmón en comparación con el mesotelioma y se validó como un predictor de carcinomas metastásicos contra el

mesotelioma maligno, aunque la galectina 1 tuvo una expresión relativamente baja en el mesotelioma maligno, su presencia podría ser suficiente para permitir que progrese un fenotipo más agresivo del cáncer, reduciendo así la supervivencia del paciente (Mundt et al., 2014).

En este mismo tipo de cáncer previamente ya se había caracterizado a la apolipoproteína 1 como un potencial biomarcador diagnóstico (Hegmans et al., 2009) pero en el estudio realizado por Mundt, dicha proteína no mostró valor diagnóstico pero sí podría tener un valor pronóstico.

Los posibles biomarcadores proteómicos descritos en los artículos anteriores se muestran en las siguientes tablas, divididas de acuerdo al tipo de cáncer, en ellas se mencionan como sus características fisicoquímicas como función el peso molecular y punto isoeléctrico.

Para el adenocarcinoma de páncreas fueron dos los artículos que mencionan un total de 39 proteínas con potencial de biomarcador pronóstico. Cinco de estas proteínas ya habían sido caracterizadas como marcadores para cáncer de páncreas, de acuerdo con la base de datos The Human Protein Atlas-, y se encuentran implicadas en procesos como la adhesión celular y la angiogénesis. (Véase Anexo 1)

En este tipo de cáncer 32 de las 39 proteínas con potencial pronóstico se encuentran relacionadas con al menos una proteína. HSPG2 es la proteína que muestra más interacciones con otras proteínas (8 en total). HSPG2, es un componente de la membrana basal glomerular (GBM), es responsable de la carga electrostática negativa fija de la membrana, y que proporciona una barrera que es tanto selectiva en tamaño como en carga. Sirve como sustrato de unión para las células y juegan papeles esenciales en la vascularización. HSPG2 ha sido caracterizada como marcador pronóstico desfavorable en cáncer urotelial y en líquido de ascitis maligna causado por adenocarcinoma de páncreas se encuentra sobreexpresada. GP1BA, C4BPB, TCN1, STM1, MUC5AC, HRNR y ERAP1 fueron

las proteínas que no muestran interacciones con ninguna otra proteína con potencial pronóstico para el cáncer de páncreas.

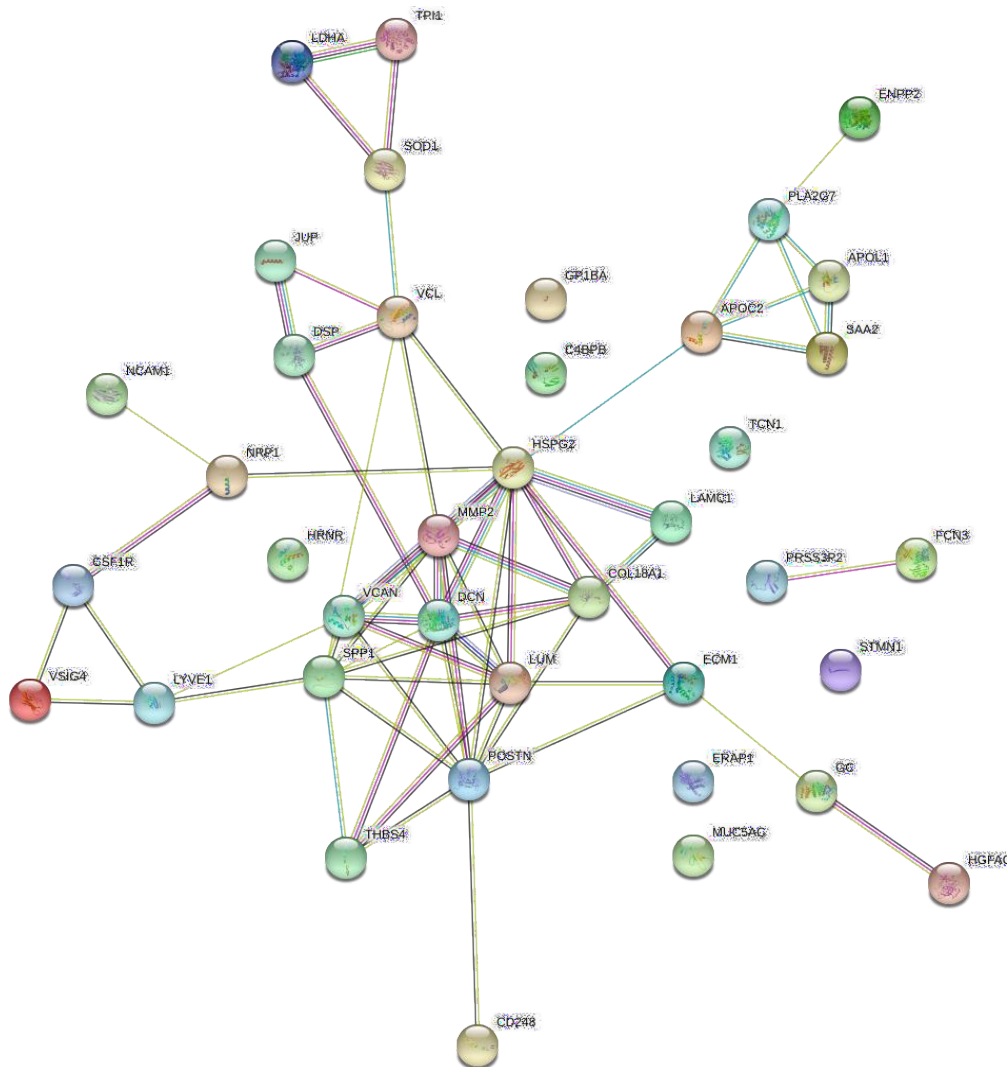


Figura 1. Red de interacciones proteína-proteína de los 39 potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por adenocarcinoma de páncreas. Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. Las aristas en color rosa representan las interacciones que se determinaron experimentalmente, las color azul aquellas que se determinaron con bases de datos seleccionadas, las color rojo representan fusiones de genes, en color azul se señala la co-ocurrencia de genes, las aristas negras representan la co-expresión de proteínas y las lavanda las proteínas homólogas.

En el líquido de ascitis maligna causada por cáncer de ovario se hallaron 55 proteínas candidatas a biomarcadores para esta neoplasia, de estas proteínas ninguna había sido caracterizada previamente como biomarcador del cáncer de ovario. Cuarenta y cinco proteínas mostraron algún tipo de interacción con al menos otra proteína. El Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) fue la proteína que mostró interacciones con una mayor cantidad de proteínas (9 en total), CTGF participa en varios procesos biológicos, como la proliferación celular, la migración, la diferenciación y el desarrollo de hueso, cartílago. La expresión de CTGF se ha relacionado con el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis. Además muestra una expresión aberrante en muchas formas de cáncer, tales como cáncer de próstata, mama y esófago, y en gliomas y melanomas (Sherbet, 2011).

Tal vez por su elevada expresión en diversas enfermedades neoplásicas no ha sido caracterizada como un biomarcador diagnóstico o pronóstico para un cáncer en específico pero sí como un objetivo terapéutico (Shimo et al., 2006).

El resto de las proteínas candidatas a biomarcadores pronósticos que muestran interacciones entre ellas han sido caracterizadas como biomarcadores en otros tipos de cáncer (cáncer urotelial, cáncer renal y hepático principalmente. Véase anexo) cuando se encuentran expresados en tejido por lo que no se descarta que sean posibles candidatos a biomarcadores pronósticos para el cáncer de ovario cuando se hallan en ascitis maligna.

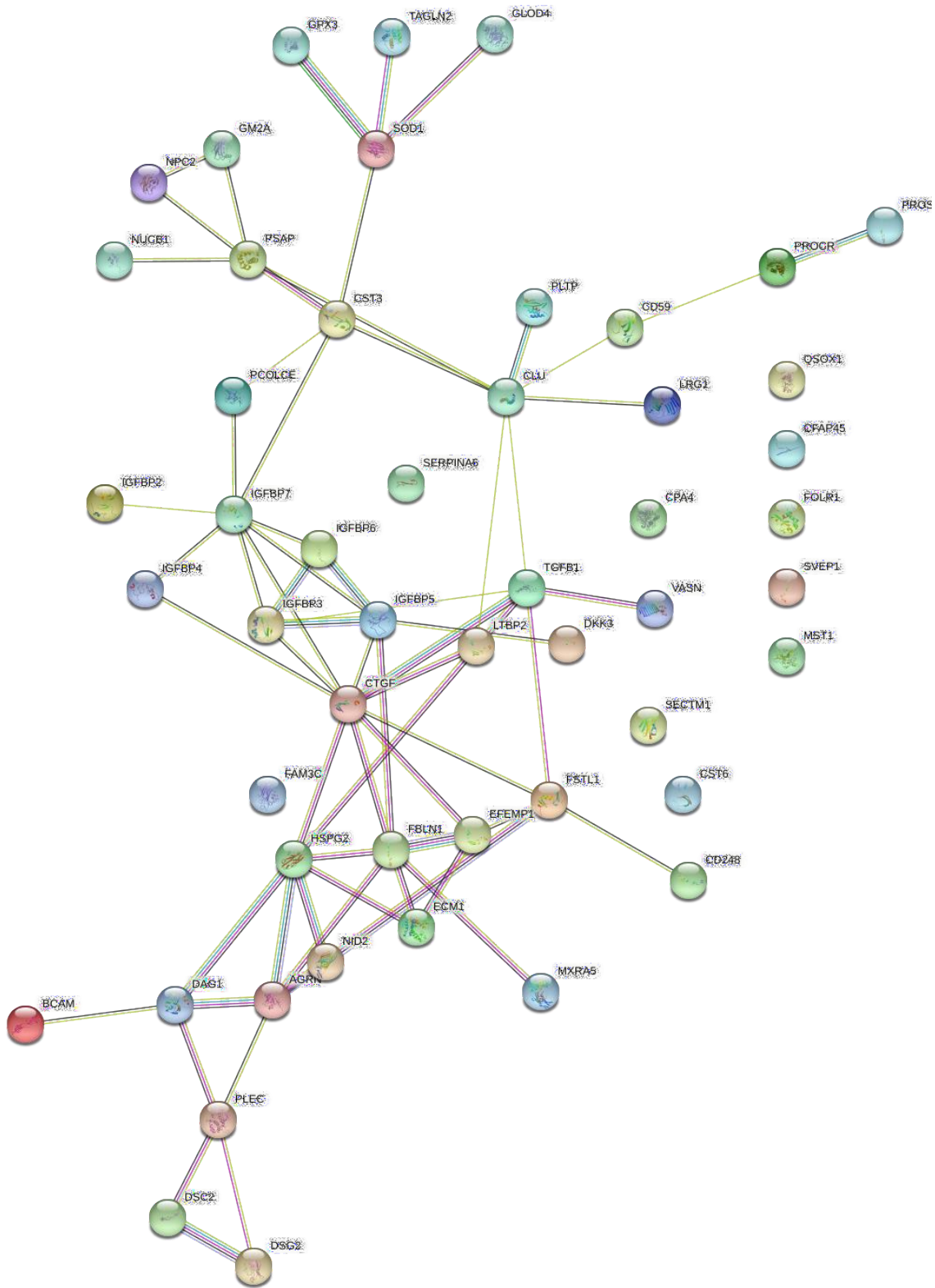


Figura 2 . Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer de ovario. Los

nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. Las aristas en color rosa representan las interacciones que se determinaron experimentalmente, las color verde aquellas que se determinaron con bases de datos seleccionadas, las color rojo representan fusiones de genes, en color azul se señala la co-ocurrencia de genes, las aristas negras representan la co-expresión de proteínas y las lavanda las proteínas homólogas.

En el cáncer gástrico las interacciones presentadas entre las proteínas candidatas a biomacadores pronósticos fueron menos que en los casos anteriores, sólo las proteínas MUC5AC, PGC, BPIFB1, CEACAM5 mostraron como interacción la co expresión de genes (señalada con la arista color negro). De todas las proteínas halladas sólo Periostina (POSTN) ha sido previamente caracterizada como un marcador proteico desfavorable para el cáncer gástrico cuando se encuentra expresado en tejido. POSTN es una proteína de matriz extracelular que está asociada con la transición epitelial-mesenquimatoso en las células cancerosas. En el cáncer gástrico, los niveles de POSTN aumentan significativamente en comparación con el tejido gástrico normal (Lv et al., 2014) que se sobre exprese tanto en tejido como en líquido de ascitis maligna en etapas clínicas avanzadas tiene gran relevancia al ser un potencial biomarcador pronóstico pues podría estar asociado con la progresión de la enfermedad.

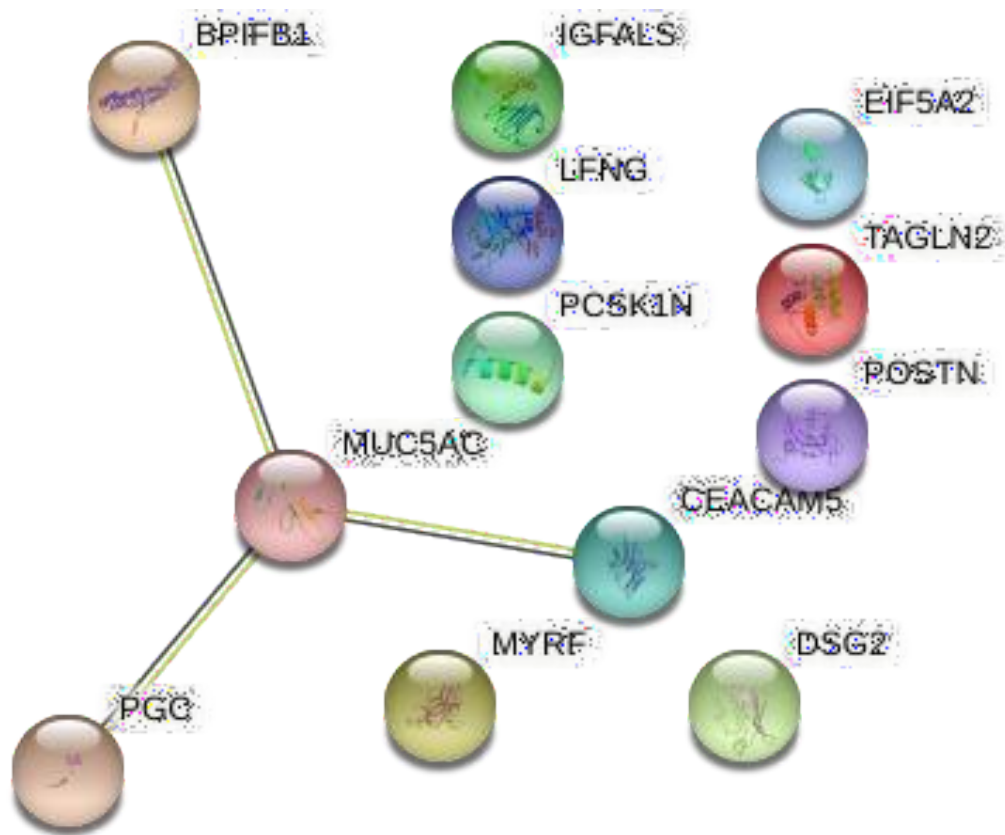


Figura.3. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer gástrico. Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. Las aristas en color rosa representan las interacciones que se determinaron experimentalmente, las color verde aquellas que se determinaron con bases de datos seleccionadas, las color rojo representan fusiones de genes, en color azul se señala la co-ocurrencia de genes, las aristas negras representan la co-expresión de proteínas y las lavanda las proteínas homólogas.

En el caso de las proteínas halladas en ascitis maligna causada por cáncer hepático sólo tres de trece se encontraron en la base de datos STRING y ninguna de ellas mostró interacciones con otras proteínas (Véase figura 4). En este tipo de cáncer no sólo se reportaron proteínas sobre expresadas, sino también aquellas que estuvieron reguladas a la baja en las muestras de ascitis maligna. El cáncer de

hepático fue uno de los pocos en donde los estudios mencionan candidatos a biomarcadores proteínas que se encuentran sub expresadas, pues cambios en los niveles de estas proteínas podrían ser empleados para indicar un pronóstico más certero al comparar con los niveles en otro tipo de cáncer o en individuos sanos, cabe aclarar que ni las proteínas sobre expresadas ni las sub expresadas han sido previamente caracterizadas como biomarcadores para este ni para ningún otro tipo de cáncer, por lo que de comprobarse su presencia en otros estudios que contemplen un mayor número de muestras y muestras de otro tipo como suero o tejido podría tratarse de nuevos potenciales biomarcadores pronósticos para el cáncer hepático.

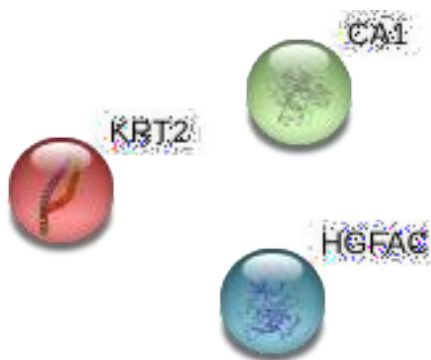


Figura 4. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer hepático. Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. En este caso no se observan aristas de ningún color porque no existe ninguna interacción entre las proteínas.

El derrame pleural maligno fue el otro tipo de biopsia líquida en el que se hallaron distintas proteínas en dos tipos de cáncer: el cáncer de pulmón y el mesotelioma maligno.

En el caso del mesotelioma maligno fueron 6 las proteínas candidatas a biomarcador para este tipo de cáncer halladas en las muestras de derrame pleural

maligno. En este tipo de cáncer la situación es similar a la del cáncer hepático puesto que no se muestran interacciones de ningún tipo entre las proteínas. Cinco de ellas ya fueron caracterizadas como biomarcadores para algún otro tipo de cáncer, las cuáles fueron AKR1B10, APOC1, LGALS1, SOD2, , THBS1. La apolipoproteína C 1 (APOC1) se considera un biomarcador de pronóstico favorable cuando se expresa en tejido hepático, por otro lado los niveles de esta proteína en derrame pleural maligno causado por mesotelioma maligno parecen indicar lo contrario de acuerdo a lo reportado en los estudios de Hegmans y Mundt , por lo que en este caso podría funcionar como un biomarcador de pronóstico desfavorable.

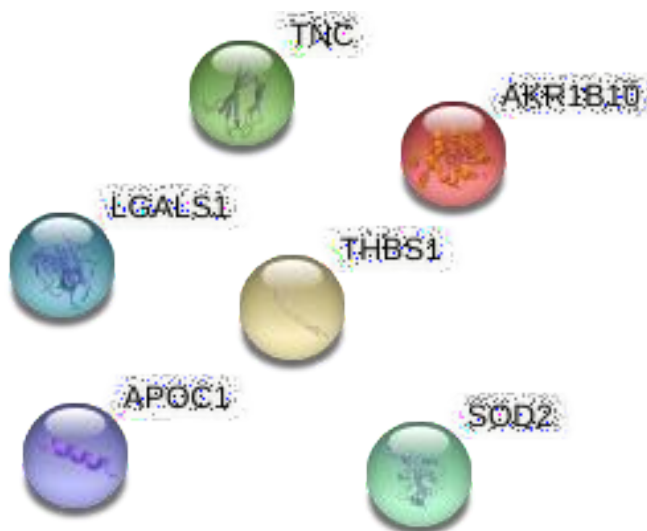


Figura 5. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en derrame pleural maligno causado por mesotelioma maligno . Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. En este caso no se observan aristas de ningún color porque no existe ninguna interacción entre las proteínas.

Para el cáncer de pulmón son más las proteínas que se reportan en los estudios publicados, y en uno de ellos no sólo se informa aquellas que fueron detectadas en niveles más elevados al comparar con sus muestras control, sino también aquellas

que se encuentran subexpresadas. Por lo que para este caso las proteínas detectadas se dividieron en sobreexpresadas y su expresadas y así mostrar las interacciones proteicas en cada uno de estos grupos. Las proteínas sobreexpresadas en el líquido de derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón fueron menos que las subexpresadas, algo distinto de todos los otros tipos de cáncer. Las proteínas sobre expresadas fueron GPR98, PGLYRP2, CD14, C7, SHBG, IGHG2, AHSG, RBP4, LUM, TTR, ANXA2, JUP, TGFBI, VSIG4, ACTB, CARD9 (Véase tabla) De las cuales sólo VSIG4, CD14, LUM, TGFBI, ANXA2, ACTB, TTR, AHSG, RBP4 Y SHBG mostraron interacción con al menos otra proteína, siendo siendo Transtirretina (TTR) la proteína con un mayor número de interacciones.

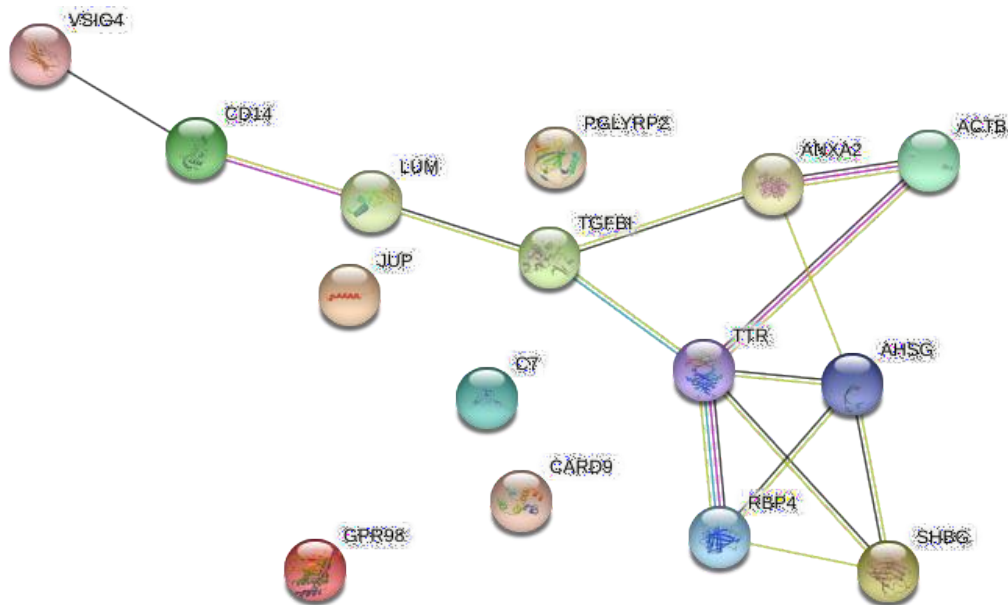


Figura 6. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos sobreexpresados en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón. Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. Las aristas en color rosa representan las interacciones que se determinaron experimentalmente, las color azul aquellas que se determinaron con bases de datos seleccionadas, las color rojo representan fusiones de genes, en color azul se señala la co-ocurrencia de genes, las aristas

negras representan la co-expresión de proteínas y las lavanda las proteínas homólogas.

En el caso de las proteínas subexpresadas sólo se encontraron 14 de las 24 proteínas en la base de datos STRING y únicamente 11 de las 14 mostraron algún tipo de interacción. Las Histonas fueron aquellas proteínas con un mayor número de interacciones, por otro lado ARHGAP25, BASP1 y ARAP 1 fueron las proteínas que no presentaron interacción con ninguna otra.

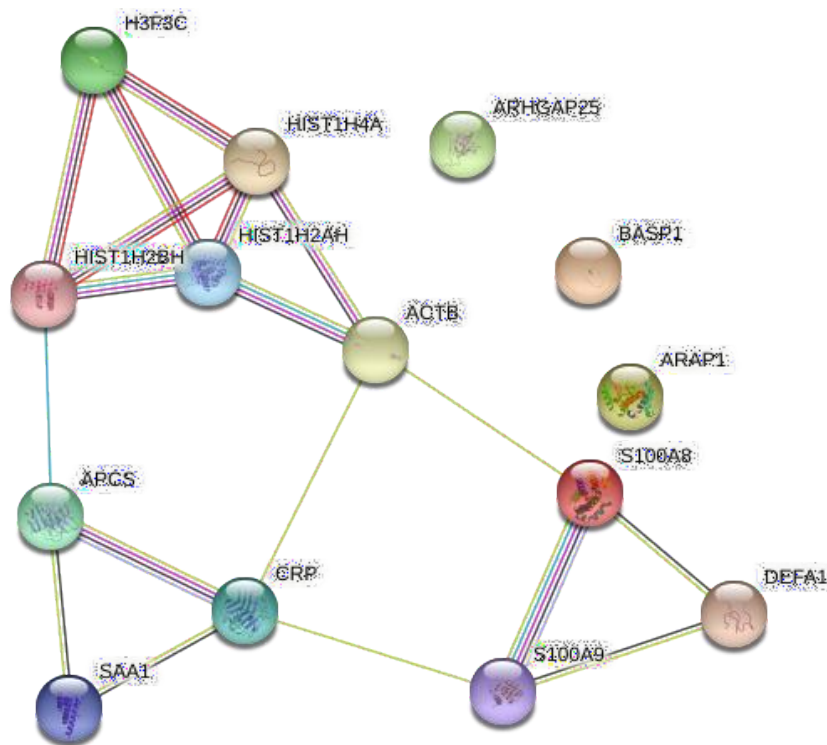


Figura 7. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos sobreexpresados en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón. Los nodos mostrados en diferentes colores representan cada una de las proteínas. Las aristas en color rosa representan las interacciones que se determinaron experimentalmente, las color azul aquellas que se determinaron con bases de datos seleccionadas, las color rojo representan fusiones de genes, en color azul se señala la co-ocurrencia de genes, las aristas

negras representan la co-expresión de proteínas y las lavanda las proteínas homólogas.

En los estudios mencionados anteriormente se detectaron proteínas que podrían tener este papel pero sólo unas cuantas se han identificado en más de un estudio y validado también en muestras de suero en etapas tempranas de la enfermedad. A continuación se describen las proteínas que cumplieron con estas características. La autotaxina es una proteína miembro 2 de la familia de ecto nucleótidos pirofosfatasa/ fosfodiesterasa codificada por el gen ENPP2 (Shao, Yu, He, Chen & Liu, 2019), que en condiciones normales se expresa en diversos tejidos. Se encarga de hidrolizar lisofosfolípidos para producir la molécula de señalización ácido lisofosfatídico (LPA) en fluidos extracelulares. También puede actuar sobre la esfingosina fosforilcolina produciendo esfingosina-1-fosfato, un modulador de la motilidad celular y participa en varios procesos relacionados con la motilidad, como la angiogénesis y el crecimiento de neuritas. La autotaxina también se desempeña como un factor angiogénico al estimular la migración de las células del músculo liso y la formación de microtúbulos (Tang, Benesch & Brindley, 2020).

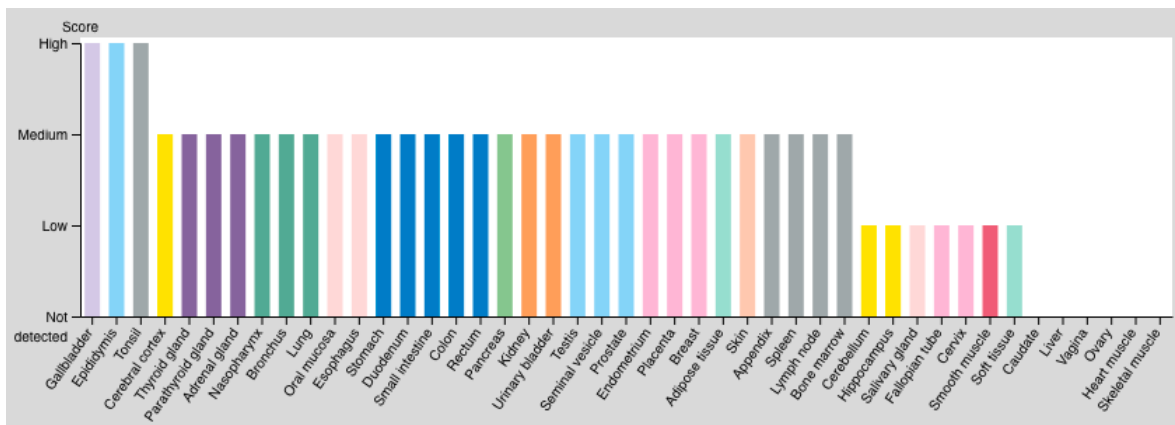


Figura 8. Expresión de la Autotaxina en diferentes tejidos en condiciones normales.

El Ácido lisofosfatídico(principal producto de la reacción catalizada por la autotaxina) es un glicerofosfolípido, formado por una cadena de ácido graso, una cabeza de fosfato sobre el esqueleto de glicerol, normalmente se encuentra

presente en diversos fluidos como la sangre, ascitis fluido folicular, saliva, etc y también en el interior de las células (Valdés-Rives & González-Arenas, 2017).

Niveles altos de LPA se han reportado en diferentes neoplasias. La señalización de LPA ha tenido un rol clave en la resistencia al tratamiento protegiendo las células del daño causado por la citotoxicidad de los fármacos (Aiello & Casiraghi, 2021).

La autotaxina es una proteína que se ha visto implicada en procesos de invasión y metástasis en cáncer. Se han observado niveles elevados de proteína ATX en la sangre y los tejidos malignos de pacientes con diferentes con glioblastoma multiforme, linfoma folicular y los siguientes cánceres: tiroides , pulmón, mama, hepático, pancreático, renal, vejiga, próstata, ovario y endometrio (Tang, Benesch & Brindley, 2020). Así mismo se ha visto que los niveles de LPA aumentan en los cánceres como consecuencia, lo que se considera un indicador de mal pronóstico. En un estudio realizado por Jinnio et al. Empleando un modelo murino hallaron niveles elevados en la cantidad de ATX presente en ascitis maligna originada por adenocarcinoma ductal pancreático. Además de una correlación positiva entre la cantidad de ATX en la ascitis y la diseminación peritoneal de los tumores y que tras la administración intraperitoneal de un inhibidor de ATX se suprime la diseminación peritoneal y ascitis maligna. En el modelo in vitro la inhibición de ATX suprimió la migración celular a través de la inhibición de la vía MAPK y la vía PI3K lo que concuerda con el modelo in vivo en donde se suprimieron los marcadores de proliferación celular, Ki67 y PCNA, y la vía MAPK en tumores peritoneales diseminados. Al inhibir la ATX también se inhibió la señalización del ácido lisofosfatídico (LPA) un mediador de lípidos que actúa a través de receptores acoplados a proteínas G y cuya señalización en cáncer de páncreas juega un papel importantes al promover la proliferación e invasión celular y con ellos favorecer la progresión del tumor.

La autotaxina no sólo ha sido detectada en líquido de ascitis maligna; Yousuke y colaboradores analizaron los niveles de antitoxina en suero de 169 pacientes con

diferentes tipos de cáncer del sistema digestivo, de los cuales 103 muestras pertenecían a pacientes con cáncer de páncreas, 8 correspondían a cáncer de esófago, 18 a cáncer gástrico, 19 a cáncer de los conductos biliares y 21 a cáncer colorrectal y 73 a enfermedades pancreáticas benignas. El incremento de autotaxina fue observado principalmente en las las muestras de pacientes femeninas con cáncer de páncreas, además se reportó una fuerte correlación entre la actividad en suero de la autotaxina y los niveles de LPA en plasma. De igual manera el LPA ha sido reportado en altos niveles en ascitis de pacientes con cáncer de páncreas.

Al consultar la base de datos CbioPortal y realizar una búsqueda de ENPP2 en cáncer de pancreas no se encontro correlación entre alguna alteración génica presente en este gen y el periodo de sobrevida, así como tampoco se observa un incremento de los niveles de ENPP2 dependiendo del sexo de los pacientes.



Figura 9. Expresión de ENPP2 en pacientes con cáncer de páncreas y su relación con el periodo de sobrevida.

Cabe mencionar que los datos proporcionados en esta base de datos corresponden muestras de tejido, por lo que a pesar de que la autotaxina no mostró correlación con alguna de las variables elegidas, si se ha reportado su presencia en suero de pacientes con adenocarcinoma de páncreas por lo que podría ser utilizada en conjunto con otros biomarcadores para determinar la presencia de este tipo de cáncer y contribuir con un diagnóstico certero. Además que se haya informado la presencia de autotaxina tanto en suero como en ascitis maligna de pacientes con

cáncer de páncreas refuerza la idea de que esta proteína sea un potencial biomarcador pronóstico pues estaría presente en etapas tempranas pero también en etapas tardías de la enfermedad, además también es una potencial diana farmacológica pues su inhibición podría reducir los niveles de LPA otra molécula implicada en la invasión y metástasis, algo que favorece a los pacientes con diseminación peritoneal en estadios avanzados (Jinno et al., 2020)

Respecto a los derrames pleurales malignos una proteína que ha sido mencionada en dos estudios del proteoma de dichos derrames cuando son generados por adenocarcinoma pulmonar es la Transtirretina. La transtirretina es codificada por el gen TTR . Es una proteína portadora homotetramérica que transporta hormonas tiroideas en el plasma y el líquido cefalorraquídeo. También participa en el transporte de retinol (vitamina A) en el plasma al asociarse con la proteína de unión al retinol. La proteína también puede estar implicada en otros procesos intracelulares, como la proteólisis, la regeneración nerviosa, la autofagia y la homeostasis de la glucosa. (Sanguinetti et al., 2022) Normalmente se expresa en islotes pancreáticos, túbulos renales e hígado, así como plexos coroideos en hipocampo (The Human Protein Atlas, 2022).

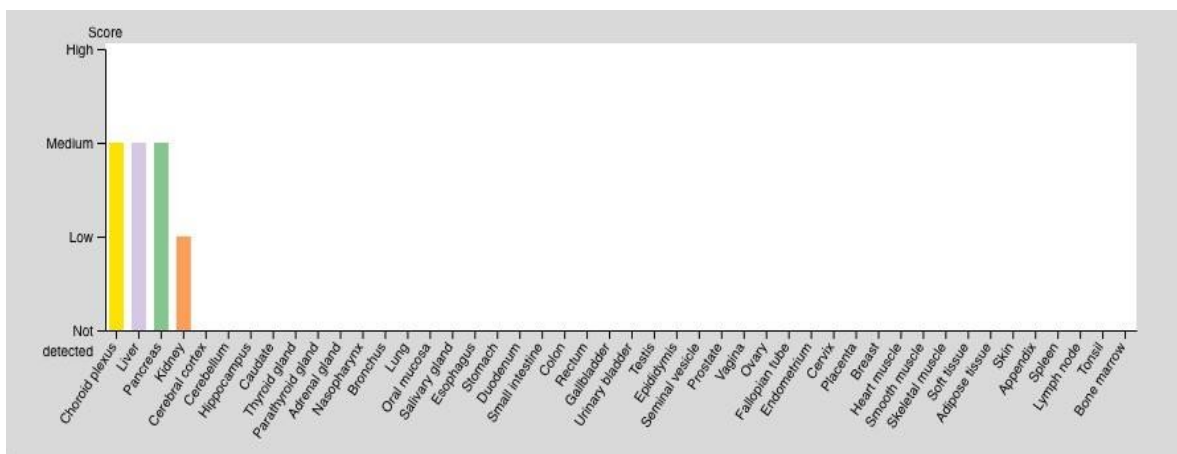


Figura 10. Expresión de Transtirretina en condiciones normales

Se ha informado que la TTR se sintetiza en algunos tumores endocrinos del páncreas (como el glucagonoma y el insulinoma maligno) y el adenocarcinoma ductal pancreático, los carcinoides del intestino medio y el carcinoma de células renales. TTR también se ha detectado en todos los subtipos probados de carcinoma

de pulmón, con la excepción del adenocarcinoma mucinoso. Siendo el adenocarcinoma aquel que mostró la tasa de expresión de TTR positiva más alta, especialmente en los estadios III y IV, y el carcinoma de células escamosas mostró la tasa de expresión de TTR más baja. (Hao, Sun, Xiao, He & Liu, 2016)

De igual forma se ha detectado que los niveles de TTR en suero y derrame pleural de pacientes con cáncer de pulmón son significativamente más altos en comparación con los niveles de TTR en pacientes con infección pulmonar. (DING et al., 2014) Por lo que además de ser un potencial biomarcador pronóstico para adenocarcinoma pulmonar, los niveles de esta proteína serían de gran utilidad para discernir entre un derrame pleural maligno y benigno.

Lumican es otra proteína que ha sido detectada en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma pulmonar. Es el principal proteoglicano de queratán sulfato de la córnea, pero también se distribuye en matrices de colágeno intersticiales por todo el cuerpo. En condiciones normales se expresa principalmente en el ojo, pero también cuenta con expresión citoplásmica en variostejidos.

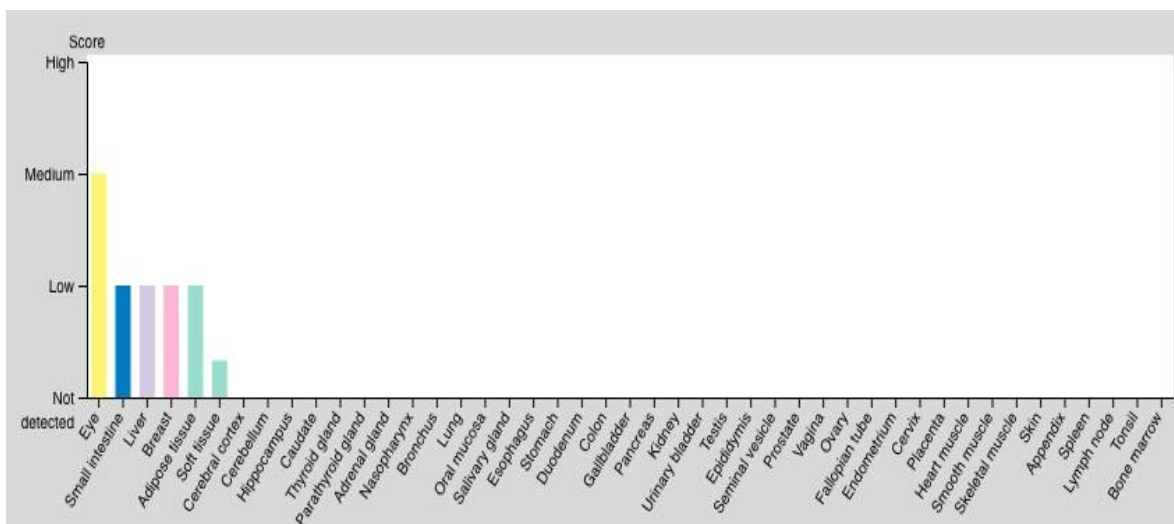


Figura 11. Expresión de la proteína Lumican en condiciones normales.

El papel de Lumican en enfermedades neoplásicas ha sido un poco contradictorio, ya que su función pro tumorigénica o anti tumorigénica depende del tipo de cáncer, tejido o fluido en el que se exprese. Por ejemplo se ha reportado que en el cáncer de color la expresión de lumican fue significativamente mayor en el carcinoma y adenocarcinoma de alto riesgo en comparación con el adenocarcinoma de bajo riesgo (Wit et al., 2017)

De igual manera en el cáncer gástrico se ha visto el paper pro tumorigénico de esta proteínas, pues la expresión elevada de lumican en tejido tumoral se asoció con una mayor invasión tumoral y un periodo de supervivencia más corto en comparación con aquellos que tenían niveles más bajos de lumican (Chen, Zhang, Zuo, Ma & Song, 2017).

Por otro lado Li et al. informaron que una mayor expresión de lumican en el tejido estromal de PDAC se asoció con una disminución de la proliferación de células cancerosas y mayores tasas de supervivencia (Appunni et al., 2021).

Respecto a la expresión de Lumican en derrames pleurales malignos se detectó que esta proteína forma parte del perfil proteómico del derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón.

En este estudio realizado Cappelleso et al. observaron que la expresión de lumican era menor en el tejido canceroso, en comparación con la matriz estromal adyacente. Sin embargo, el líquido del derrame pleural maligno tenía niveles más altos de lumican que probablemente se secretaron a partir de los fibroblastos del estroma que sobreexpresaban lumican. Además, el análisis del líquido pleural mediante estudios iTRAQ ha demostrado que lumican se co-expresa con una cascada de otras proteínas (Appunni et al., 2021).

Lo que podría indicar que los elementos del estroma dentro de los tejidos cancerosos también pueden expresar lumican y tener implicaciones pronósticas (Cappelleso et al., 2015).

Anteriormente se había reportado que en adenocarcinoma pulmonar el nivel de expresión de lumican en las células cancerosas se correlacionó con la invasión pleural y el mayor tamaño del tumor y que en el carcinoma de células escamosas el nivel de expresión de lumican en células cancerosas se correlacionó con la formación de un patrón queratinizado, y la expresión de lumican estromal se correlacionó con la invasión vascular. En ambos tipos de cáncer, el nivel de expresión de lumican en células cancerosas no se correlacionó con el pronóstico del paciente (Matsuda et al., 2008).

LUM y TTR fueron los dos potenciales biomarcadores pronósticos para adenocarcinoma pulmonar cuando estos son detectados en derrames pleurales malignos. Aunque ambos se presentan en este tipo de cáncer de pulmón, los pacientes no presentan niveles elevados del mRNA de ambos genes. Se encontró que solo en el 2.5% de los pacientes los niveles de mRNA para LUM eran elevados y que en el 2.7% de los casos los niveles de mRNA para TTR mostraban una expresión alta, pero estos no se identificaron en los mismos pacientes.

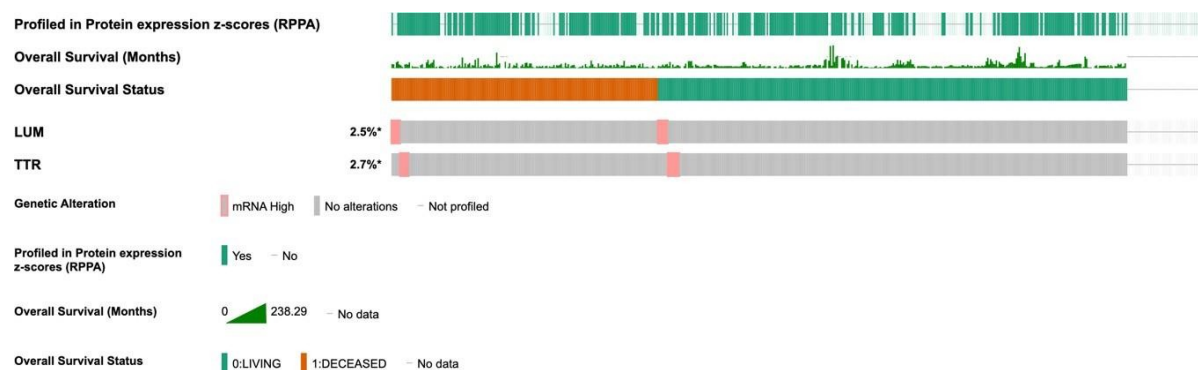


Figura 12. Expresión de LUM y TTR en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y su relación con el periodo de sobrevida.

Además los niveles elevados del mRNA de LUM y TTR se detectaron en pacientes con un corto periodo de sobrevida.

Por lo que es posible que no sólo sus niveles de expresión de RNA correlacionen con un mal pronóstico de sobrevida, sino también los niveles de dichas proteínas en derrame pleural maligno y de ser identificadas en plasma de pacientes con adenocarcinoma de pulmón podrían funcionar como biomarcadores de diagnóstico temprano.

Por último en derrames pleurales malignos causados por mesotelioma fue detectada en dos estudios la proteína apolipoproteína C1 que juega un papel importante en el metabolismo de las proteínas plasmáticas (Yi et al., 2019).

De acuerdo con la base de datos The Human Protein Atlas en condiciones normales se expresa en duodeno y testículos.

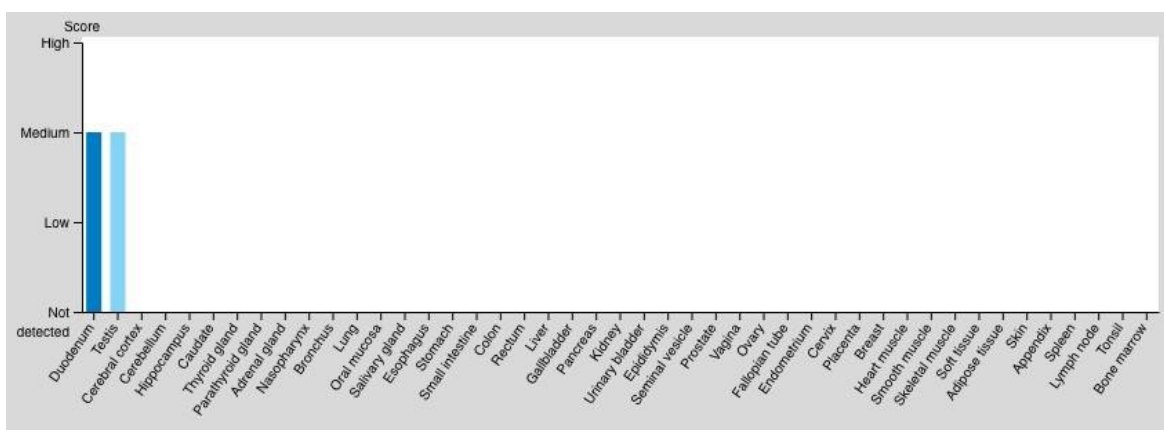


Figura 13. Expresión de Apolipoproteína C1 en condiciones normales.

APOC1 se ha visto implicada en diversos procesos biológicos como la remodelación de la membrana, el catabolismo del colesterol y la reorganización dendrítica (Leduc, Jasmin-Bélanger & Poirier, 2010).

Diversos estudios han reportado que dicha proteína podría estar asociada con diferentes tipos de cáncer. En el cáncer de páncreas un alto nivel de APOC 1 en el suero preoperatorio se correlacionó significativamente con un mal pronóstico de los pacientes (Takano et al., 2007). También se ha reportado que los niveles de APOA1 aumentaron en el suero de pacientes con adenocarcinoma de próstata. (Su et al., 2018) y también de pacientes con cáncer gástrico (Yi et al., 2019).

En el caso de su expresión en el mesotelioma maligno no se ha validado en muestras de suero pero si ha sido detectada en derrames pleurales malignos causados por esta enfermedad.

De acuerdo con la información obtenida en la base de datos cBioPortal el 8% de los pacientes con mesotelioma maligno presentan niveles elevados de mRNA, que además se relacionan con un pobre periodo de sobrevida.

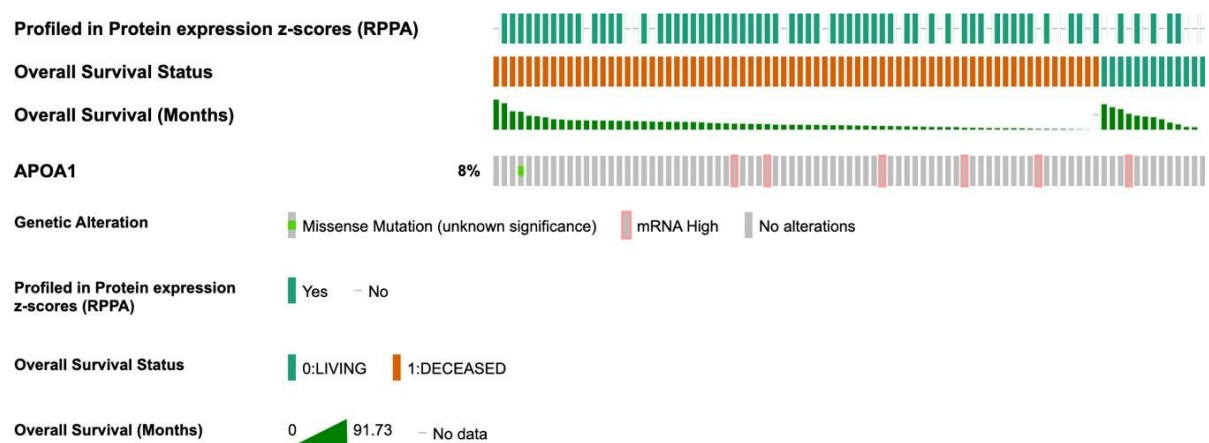


Figura 14. Expresión de APOA1 en pacientes con mesotelioma maligno y su relación con el periodo de sobrevida.

Por lo que APOC1 podría desempeñar un rol importante en el desarrollo o progresión del mesotelioma maligno, y hallarlo en derrame pleural maligno también comprueba que está presente en estadios avanzados de la enfermedad por lo que es un potencial biomarcador pronóstico para este tipo de cáncer.

8. CONCLUSIONES

La búsqueda de biomarcadores de naturaleza proteica ha cobrado gran relevancia en las últimas décadas, permitiendo así facilitar el diagnóstico o dar un pronóstico más certero en diferentes tipos del cáncer. Estudiar el proteoma de las biopsias líquidas confiere una ventaja al paciente al ser un procedimiento menos invasivo que una biopsia convencional y teniendo así un panorama más amplio de las proteínas involucradas en el desarrollo, ambiente y progresión del cáncer. Tanto el derrame pleural maligno como la ascitis maligna son dos líquidos originados por cambios en las presiones oncóticas y cambios en la permeabilidad del endotelio como consecuencia de enfermedades neoplásicas, generalmente desarrollados en estadios avanzados de la enfermedad. Estos líquidos posiblemente pueden presentar células provenientes del tumor primario que pueden tener características de una célula maligna y en ellos también están presente gran cantidad de proteínas involucradas en la tumorigénesis. De los estudios anteriormente mencionados la lista de proteínas es verdaderamente amplia. Una muestra puede tener de cientos a miles de proteínas y sólo algunas de ellas serán de importancia para el diagnóstico o pronóstico de la enfermedad; detectar estas proteínas puede parecer todo un reto, pero el desarrollo de técnicas como la electroforesis bidimensional, MALDI-TOF y SELDI-TOF han hecho posible su procesamiento y análisis. En esta revisión bibliográfica las proteínas autotaxina, lumican, transtirretina y apolipoproteína C1 fueron aquellas reportadas en más de un estudio que analizaron el proteoma de líquidos de ascitis maligna y derrame pleural maligno (presentes en estadios avanzados de la enfermedad) por lo que podrían ser potenciales biomarcadores pronósticos en los tipos de cáncer pancreático, pulmonar y mesotelioma maligno respectivamente. Autotaxina y transtirretina fueron dos proteínas que también se han encontrado en muestras de suero de pacientes con los tipos de cáncer pancreático y pulmonar, por lo que además de ser posibles indicadores pronósticos podrían ser potenciales biomarcadores diagnósticos para estas enfermedades neoplásicas. Aunque ninguna de estas proteínas ha sido validada como biomarcador representan un hallazgo esperanzador y un impulso para continuar con la búsqueda de marcadores tumorales que mejoren la calidad de vida del paciente.

9. REFERENCIAS

1. Kumar, V., Abbas, A., Aster, J., Robbins, S., Perkins, J., Manzarbeitia Arambarri, F., & Fernández Aceñero, M. (2015). Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional (9 ed.) ELSEVIER
2. Jameson, J., Kasper, D., Longo, D., Fauci, A., Hauser, S., Loscalzo, J., & Harrison, T. (2019). *Harrison principios de medicina interna*. México: McGraw Hill.
3. Suhail, Y., Cain, M., Vanaja, K., Kurywchak, P., Levchenko, A., Kalluri, R., & Kshitiz. (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Systems*, 9(2), 109-127. doi: 10.1016/j.cels.2019.07.003
4. Ghajar, C., Peinado, H., Mori, H., Matei, I., Evason, K., & Brazier, H. et al. (2013). The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nature Cell Biology*, 15(7), 807-817. doi: 10.1038/ncb2767
5. Hanahan, D., & Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
6. Burkhart, D., & Sage, J. (2008). Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nature Reviews Cancer*, 8(9), 671-682. doi: 10.1038/nrc2399
7. Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562. doi: 10.1016/s0716-8640(13)70659-x
8. Martínez, P., & Blasco, M. (2011). Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nature Reviews Cancer*, 11(3), 161-176. doi: 10.1038/nrc3025
9. Vaupel, P., Schmidberger, H., & Mayer, A. (2019). The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *International Journal Of Radiation Biology*, 95(7), 912-919. doi: 10.1080/09553002.2019.1589653

10. Liberti, M., & Locasale, J. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. *Trends In Biochemical Sciences*, 41(3), 211-218. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
11. Cavallaro, U. Y Christofori, G., 2004. Multitasking in Tumor Progression: Signaling Functions of Cell Adhesion Molecules. *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York* , 1014(1), pp.58-66.
12. Carmeliet, P. y Jain, R., 2000. Angiogénesis en el cáncer y otras enfermedades. *Naturaleza* , 407 (6801), págs. 249-257.
13. Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5), 1016–1036.
14. Viallard, C. y Larrivéé, B., 2017. Angiogénesis tumoral y normalización vascular: dianas terapéuticas alternativas. *Angiogénesis* , 20(4), pp.409-426.
15. Lewandowska, A., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T. y Laskowska, B., 2019. Factores ambientales de riesgo para el cáncer: artículo de revisión. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* , 26(1), pp.1-7.
16. Hamilton, W., 2010. Diagnóstico de cáncer en atención primaria. *British Journal of General Practice* , 60(571), pp.121-128.
17. Greene, F., 2004. TNM: Our Language of Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54(3), pp.129-130.
18. Kiselevsky, M. (2012). Malignant effusions. Dordrecht: Springer Science and Business Media.
19. Carrier, P., Jacques, J., Debette-Gratien, M., Legros, R., Sarabi, M., & Vidal, E. et al. (2014). L'ascite non liée à la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et étiologies. *La Revue De Médecine Interne*, 35(6), 365-371. doi: 10.1016/j.revmed.2013.12.001
20. Plancarte, R., Guillén, M. R., Guajardo, J., & Mayer, F.. (2004). Ascitis en los pacientes oncológicos: Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11(3), 156-162. Recuperado en 13 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000300006&lng=es&tlng=es.

21. Román Vargas, Rossana. (2007). Ascitis. *Acta Médica Peruana*, 24(1), 34-39. Recuperado en 12 de julio de 2022, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000100009&lng=es&tlng=es.
22. Becker, G., Galandi, D. y Blum, H., 2006. Ascitis maligna: revisión sistemática y guía de tratamiento. *Revista Europea de Cáncer* , 42(5), pp.589-597.
23. Aronson, J., & Ferner, R. (2017). Biomarkers—A General Review. *Current Protocols In Pharmacology*, 76(1). doi: 10.1002/cpph.19
24. Hermida Lazcano, I., Sánchez Tejero, E., Nerín Sánchez, C., Cordero Bernabé, R., Mora Escudero, I., & Pinar Sánchez, J. (2022). Marcadores Tumorales. Retrieved 16 February 2022, from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
25. American Cancer Society. (2022). Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas. Cáncer de próstata. Retrieved 29 July 2022, from <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8999.00.pdf>
26. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M., & Moradi-Kalbolandi, S. et al. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535
27. Calin, G., Dumitru, C., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., & Noch, E. et al. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 99(24), 15524-15529. doi: 10.1073/pnas.242606799
28. Gaur, A. (2022). Evaluating the Expression Levels of MicroRNA-10b in Patients With Gliomas - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Retrieved 29 July 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849952>

29. Hayes, J., Peruzzi, P., & Lawler, S. (2014). MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends In Molecular Medicine*, 20(8), 460-469. doi: 10.1016/j.molmed.2014.06.005
30. KITAMURA, F., MIYATA, T., UEMURA, N., UCHIHARA, T., IMAI, K., & HAYASHI, H. et al. (2021). Proteomic Analysis of Malignant Ascites From Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Anticancer Research*, 41(6), 2895-2900. doi: 10.21873/anticancer.15071
31. Kosanam, H., Makawita, S., Judd, B., Newman, A., & Diamandis, E. (2011). Mining the malignant ascites proteome for pancreatic cancer biomarkers. *PROTEOMICS*, 11(23), 4551-4558. doi: 10.1002/pmic.201100264
32. Mehler, M., & Mattick, J. (2006). Non-coding RNAs in the nervous system. *The Journal Of Physiology*, 575(2), 333-341. doi: 10.1113/jphysiol.2006.113191
33. Mehler, M., & Mattick, J. (2006). Non-coding RNAs in the nervous system. *The Journal Of Physiology*, 575(2), 333-341. doi: 10.1113/jphysiol.2006.113191
34. Pérez, L., & García Perdomo, H. (2021). Detección de antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata (CaP): recomendaciones principales. *Revista Mexicana De Urología*, 81(2), 1-7.
35. Sánchez-Forgach, E., Carpinteyro-Espín, U., Alemán-Áviles, J., & Sánchez-Basurto, C. (2017). Validación y aplicación clínica de MammaPrint ® en pacientes con cáncer de mama. *Cirugía Y Cirujanos*, 85(4), 320-324. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.019
36. Tian, S., Roepman, P., van't Veer, L., Bernards, R., De Snoo, F., & Glas, A. (2010). Biological Functions of the Genes in the Mammaprint Breast Cancer Profile Reflect the Hallmarks of Cancer. *Biomarker Insights*, 5, BMI.S6184. doi: 10.4137/bmi.s6184
37. Cappellesso, R., Millionsi, R., Arrigoni, G., Simonato, F., Carocchia, B., & Iori, E. et al. (2015). Lumican Is Overexpressed in Lung Adenocarcinoma Pleural Effusions. *PLOS ONE*, 10(5), e0126458. doi: 10.1371/journal.pone.0126458

38. Jin, J., Son, M., Kim, H., Kim, H., Kong, S., & Kim, H. et al. (2018). Comparative proteomic analysis of human malignant ascitic fluids for the development of gastric cancer biomarkers. *Clinical Biochemistry*, *56*, 55-61. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.04.003
39. Jinno, N., Yoshida, M., Hayashi, K., Naitoh, I., Hori, Y., & Natsume, M. et al. (2020). Autotaxin in ascites promotes peritoneal dissemination in pancreatic cancer. *Cancer Science*, *112*(2), 668-678. doi: 10.1111/cas.14689
40. Kuk, C., Kulasingam, V., Gunawardana, C., Smith, C., Batruch, I., & Diamandis, E. (2009). Mining the Ovarian Cancer Ascites Proteome for Potential Ovarian Cancer Biomarkers. *Molecular & Cellular Proteomics*, *8*(4), 661-669. doi: 10.1074/mcp.m800313-mcp200
41. Lee, C., Ding, X., Zhao, T., Wu, L., Perkins, S., Du, H., & Yan, C. (2018). Transthyretin Stimulates Tumor Growth through Regulation of Tumor, Immune, and Endothelial Cells. *The Journal Of Immunology*, *202*(3), 991-1002. doi: 10.4049/jimmunol.1800736
42. Li, D., Divijendra Natha Reddy, S., Pakala, S., Wu, X., Zhang, Y., Rayala, S., & Kumar, R. (2009). MTA1 Coregulator Regulates p53 Stability and Function. *Journal Of Biological Chemistry*, *284*(50), 34545-34552. doi: 10.1074/jbc.m109.056499
43. Li, H., Tang, Z., Zhu, H., Ge, H., Cui, S., & Jiang, W. (2016). Proteomic study of benign and malignant pleural effusion. *Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology*, *142*(6), 1191-1200. doi: 10.1007/s00432-016-2130-7
44. Nakai, Y., Ikeda, H., Nakamura, K., Kume, Y., Fujishiro, M., & Sasahira, N. et al. (2011). Specific increase in serum autotaxin activity in patients with pancreatic cancer. *Clinical Biochemistry*, *44*(8-9), 576-581. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.128
45. Ohshiro, K., Rayala, S., Wigerup, C., Pakala, S., Natha, R., & Gururaj, A. et al. (2010). Acetylation-dependent oncogenic activity of metastasis-associated protein 1 co-regulator. *EMBO Reports*, *11*(9), 691-697. doi: 10.1038/embor.2010.99

46. Runz, S., Keller, S., Rupp, C., Stoeck, A., Issa, Y., & Koensgen, D. et al. (2007). Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM. *Gynecologic Oncology*, *107*(3), 563-571. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.08.064
47. Shender, V., Pavlyukov, M., Ziganshin, R., Arapidi, G., Kovalchuk, S., & Anikanov, N. et al. (2014). Proteome–Metabolome Profiling of Ovarian Cancer Ascites Reveals Novel Components Involved in Intercellular Communication. *Molecular & Cellular Proteomics*, *13*(12), 3558-3571. doi: 10.1074/mcp.m114.041194
48. Sheng, S., & Zhu, H. (2013). Proteomic analysis of pleural effusion from lung adenocarcinoma patients by shotgun strategy. *Clinical And Translational Oncology*, *16*(2), 153-157. doi: 10.1007/s12094-013-1054-9
49. Vieira, M., & Saraiva, M. (2014). Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomolecular Concepts*, *5*(1), 45-54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038
50. Wang, Z., Wang, C., Huang, X., Shen, Y., Shen, J., & Ying, K. (2012). Differential proteome profiling of pleural effusions from lung cancer and benign inflammatory disease patients. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Proteins And Proteomics*, *1824*(4), 692-700. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.01.016
51. Zhang, J., Liang, R., Wei, J., Ye, J., He, Q., & ChunlingYuan et al. (2018). Identification of Candidate Biomarkers in Malignant Ascites from Patients with Hepatocellular Carcinoma by iTRAQ-Based Quantitative Proteomic Analysis. *Biomed Research International*, *2018*, 1-11. doi: 10.1155/2018/5484976
52. Appunni, S., Rubens, M., Ramamoorthy, V., Anand, V., Khandelwal, M., & Saxena, A. et al. (2021). Lumican, pro-tumorigenic or anti-tumorigenic: A conundrum. *Clinica Chimica Acta*, *514*, 1-7. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.011
53. Appunni, S., Rubens, M., Ramamoorthy, V., Anand, V., Khandelwal, M., & Saxena, A. et al. (2021). Lumican, pro-tumorigenic or anti-tumorigenic: A conundrum. *Clinica Chimica Acta*, *514*, 1-7. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.011

54. Cappellesso, R., Millionsi, R., Arrigoni, G., Simonato, F., Carocchia, B., & Iori, E. et al. (2015). Lumican Is Overexpressed in Lung Adenocarcinoma Pleural Effusions. *PLOS ONE*, *10*(5), e0126458. doi: 10.1371/journal.pone.0126458
55. Chen, L., Zhang, Y., Zuo, Y., Ma, F., & Song, H. (2017). Lumican expression in gastric cancer and its association with biological behavior and prognosis. *Oncology Letters*. doi: 10.3892/ol.2017.6842
56. de Wit, M., Carvalho, B., Delis-van Diemen, P., van Alphen, C., Beliën, J., Meijer, G., & Fijneman, R. (2017). Lumican and versican protein expression are associated with colorectal adenoma-to-carcinoma progression. *PLOS ONE*, *12*(5), e0174768. doi: 10.1371/journal.pone.0174768
57. DING, H., LIU, J., XUE, R., ZHAO, P., QIN, Y., ZHENG, F., & SUN, X. (2014). Transthyretin as a potential biomarker for the differential diagnosis between lung cancer and lung infection. *Biomedical Reports*, *2*(5), 765-769. doi: 10.3892/br.2014.313
58. Hao, S., Sun, S., Xiao, X., He, D., & Liu, L. (2016). Selective expression of transthyretin in subtypes of lung cancer. *Journal Of Molecular Histology*, *47*(3), 239-247. doi: 10.1007/s10735-016-9666-3
59. Hegmans, J., Veltman, J., Fung, E., Verch, T., Glover, C., & Zhang, F. et al. (2009). Protein Profiling of Pleural Effusions to Identify Malignant Pleural Mesothelioma Using SELDI-TOF MS. *Technology In Cancer Research & Treatment*, *8*(5), 323-332. doi: 10.1177/153303460900800502
60. Jinno, N., Yoshida, M., Hayashi, K., Naitoh, I., Hori, Y., & Natsume, M. et al. (2020). Autotaxin in ascites promotes peritoneal dissemination in pancreatic cancer. *Cancer Science*, *112*(2), 668-678. doi: 10.1111/cas.14689
61. Lv, H., Liu, R., Fu, J., Yang, Q., Shi, J., & Chen, P. et al. (2014). Epithelial cell-derived periostin functions as a tumor suppressor in gastric cancer through stabilizing p53 and E-cadherin proteins via the Rb/E2F1/p14ARF/Mdm2 signaling pathway. *Cell Cycle*, *13*(18), 2962-2974. doi: 10.4161/15384101.2014.947203
62. Mundt, F., Johansson, H., Forshed, J., Arslan, S., Metintas, M., & Dobra, K. et al. (2014). Proteome Screening of Pleural Effusions Identifies Galectin 1 as

- a Diagnostic Biomarker and Highlights Several Prognostic Biomarkers for Malignant Mesothelioma. *Molecular & Cellular Proteomics*, 13(3), 701-715. doi: 10.1074/mcp.m113.030775
63. Schmidt, M., Garman, K., Lee, Y., Zuo, C., Beck, P., & Tan, M. et al. (2018). The Role of Fibroblast Growth Factor-Binding Protein 1 in Skin Carcinogenesis and Inflammation. *Journal Of Investigative Dermatology*, 138(1), 179-188. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.847
64. Sherbet, G. (2011). Connective Tissue Growth Factor. *Growth Factors And Their Receptors In Cell Differentiation, Cancer And Cancer Therapy*, 105-110. doi: 10.1016/b978-0-12-387819-9.00009-8
65. Shimo, T., Kubota, S., Yoshioka, N., Ibaragi, S., Isowa, S., & Eguchi, T. et al. (2006). Pathogenic Role of Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN2) in Osteolytic Metastasis of Breast Cancer. *Journal Of Bone And Mineral Research*, 21(7), 1045-1059. doi: 10.1359/jbmr.060416
66. Yang, X., Ren, H., Shao, Y., Sun, Y., Zhang, L., & Li, H. et al. (2018). Chaperonin-containing T-complex protein 1 subunit 8 promotes cell migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma by regulating α -actin and β -tubulin expression. *International Journal Of Oncology*. doi: 10.3892/ijo.2018.4335
67. Astudillo de la Vega, H., & Ochoa Carrillo, F. (2010). El estado actual y el futuro de los biomarcadores moleculares en el cáncer. *Gaceta Mexicana De Oncología*, 9(6), 239-241.
68. Feller-Kopman, D., & Light, R. (2018). Pleural Disease. *New England Journal Of Medicine*, 378(8), 740-751. doi: 10.1056/nejmra1403503
69. Jany, B., & Welte, T. (2019). Pleural Effusion in Adults—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377
70. Martín-Torres, F., & Martín-Sánchez, J. (2003). Toracocentesis y drenaje pleural. *Anales De Pediatría Continuada*, 1(3), 159-165. doi: 10.1016/s1696-2818(03)71608-4

71. Matsuda, Y., Yakamoto, T., Kudo, M., Kawahara, K., Kawamoto, M., & Yakajima, Y. et al. (2008). Expression and roles of lumican in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *International Journal Of Oncology*, 33(6), 1177-1185. doi: 10.3892/ijo_00000107
72. Skok, K., Hladnik, G., Grm, A., & Crnjac, A. (2019). Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Medicina*, 55(8), 490. doi: 10.3390/medicina55080490
73. Sarhadi, V., & Armengol, G. (2022). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021. doi: 10.3390/biom12081021
74. Mehta, S., Shelling, A., Muthukaruppan, A., Lasham, A., Blenkiron, C., Laking, G., & Print, C. (2010). Predictive and prognostic molecular markers for cancer medicine. *Therapeutic Advances In Medical Oncology*, 2(2), 125-148. doi: 10.1177/1758834009360519
75. Barceló, B., Barceló, A., Riesco, M., Pérez, G., Castanyer, B., & Vila, M. (2006). Variabilidad de las concentraciones séricas de CA 125 en mujeres sanas en función de la edad, situación hormonal y otras condiciones. *Clínica E Investigación En Ginecología Y Obstetricia*, 33(4), 122-129. doi: 10.1016/s0210-573x(06)74100-4
76. DILEK, I., AYAKTA, H., DEMIR, C., MERAL, C., & OZTURK, M. (2005). CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clinical And Laboratory Haematology*, 27(1), 51-55. doi: 10.1111/j.1365-2257.2004.00655.x
77. Forner, A., Liccioni, A., & Reig, M. (2014). ¿Es útil la alfafetoproteína y otros marcadores en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular?. *Gastroenterología Y Hepatología*, 37(1), 17-20. doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.09.006
78. Hermida Lazcano, I., Sánchez Tejero, E., Nerín Sánchez, C., Cordero Bernabé, R., Mora Escudero, I., & Pinar Sánchez, J. (2022). Marcadores Tumorales. Retrieved 3 August 2022, from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006

79. Locker, G., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J., Kemeny, N., & Macdonald, J. et al. (2006). ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 24(33), 5313-5327. doi: 10.1200/jco.2006.08.2644
80. Locker, G., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J., Kemeny, N., & Macdonald, J. et al. (2006). ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 24(33), 5313-5327. doi: 10.1200/jco.2006.08.2644
81. Merani, S., Majno, P., Kneteman, N., Berney, T., Morel, P., Mentha, G., & Toso, C. (2011). The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Journal Of Hepatology*, 55(4), 814-819. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.040
82. Ortiz Higareda, V., Chapa Azuela, O., Hernández Mejía, B., Aguilera Salgado, A., & Cruz Martínez, R. (2022). Sensibilidad y especificidad del CA 19-9 para el diagnóstico de neoplasias pancreatobiliares en pacientes con ictericia de origen obstructivo. Retrieved 3 August 2022, from https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992011000100003
83. Pedroza Díaz, N., Ortiz Reyes, B., & Vásquez Duque, G. (2022). Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. Retrieved 3 August 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000300004#:~:text=Los%20biomarcadores%20proteicos%20han%20ganado,alteraci%C3%B3n%20celular%20que%20se%20est%C3%A1
84. Ohlendieck, K. (2018). Difference Gel Electrophoresis. *Methods In Molecular Biology*. doi: 10.1007/978-1-4939-7268-5
85. Leduc, V., Jasmin-Bélanger, S., & Poirier, J. (2010). APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends In Molecular Medicine*, 16(10), 469-477. doi: 10.1016/j.molmed.2010.07.008
86. Su, W., Sun, L., Yang, S., Zhao, H., Zeng, T., Wu, W., & Wang, D. (2018). Apolipoprotein C1 promotes prostate cancer cell proliferation in vitro. *Journal*

- Of Biochemical And Molecular Toxicology*, 32(7), e22158. doi: 10.1002/jbt.22158
87. Takano, S., Yoshitomi, H., Togawa, A., Sogawa, K., Shida, T., & Kimura, F. et al. (2007). Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncogene*, 27(20), 2810-2822. doi: 10.1038/sj.onc.1210951
88. Yi, J., Ren, L., Wu, J., Li, W., Zheng, X., Du, G., & Wang, J. (2019). Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer. *Annals Of Translational Medicine*, 7(16), 380-380. doi: 10.21037/atm.2019.07.59
89. Yi, J., Ren, L., Wu, J., Li, W., Zheng, X., Du, G., & Wang, J. (2019). Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer. *Annals Of Translational Medicine*, 7(16), 380-380. doi: 10.21037/atm.2019.07.59
90. Aiello, S., & Casiraghi, F. (2021). Lysophosphatidic Acid: Promoter of Cancer Progression and of Tumor Microenvironment Development. A Promising Target for Anticancer Therapies?. *Cells*, 10(6), 1390. doi: 10.3390/cells10061390
91. Sanguinetti, C., Minniti, M., Susini, V., Caponi, L., Panichella, G., & Castiglione, V. et al. (2022). The Journey of Human Transthyretin: Synthesis, Structure Stability, and Catabolism. *Biomedicines*, 10(8), 1906. doi: 10.3390/biomedicines10081906
92. Shao, Y., Yu, Y., He, Y., Chen, Q., & Liu, H. (2019). Serum ATX as a novel biomarker for breast cancer. *Medicine*, 98(13), e14973. doi: 10.1097/md.00000000000014973
93. Tang, X., Benesch, M., & Brindley, D. (2020). Role of the autotaxin–lysophosphatidate axis in the development of resistance to cancertherapy. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular And Cell Biology Of Lipids*, 1865(8), 158716. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158716

94. The Human Protein Atlas. (2022). Tissue expression of TTR - Summary - The Human Protein Atlas. Retrieved 16 August 2022, from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118271-TTR/tissue>
95. Valdés-Rives, S., & González-Arenas, A. (2017). Autotaxin-Lysophosphatidic Acid: From Inflammation to Cancer Development. *Mediators Of Inflammation*, 2017, 1-15. doi: 10.1155/2017/917309
96. García Robles, Reggie, Ayala Ramírez, Paola Andrea, & Perdomo Velásquez B., Sandra Paola. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71. Consultado en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732012000100006&lng=en&tlng=es.
97. Silveira, B. W., Araújo, L. A., Albuquerque, L. D., Vasconcelos, F. D., Lima, E. B., Góes, A. C., & Veras, L. B. (2021). Assembly and use of a low-cost paracentesis simulator for the teaching of puncture and drainage of ascites. *Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões*, 49. doi:10.1590/0100-6991e-20223099
98. Rodwell V.W., & Bender D.A., & Botham K.M., & Kennelly P.J., & Weil P(Eds.), (2016). *Harper. Bioquímica ilustrada*, 30e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1814§ionid=127361271>
99. Romanova, Elena V. (2017). *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology || Mass Spectrometry of Proteins* doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.02432-9
100. Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2019). *Bioquímica Médica*. Barcelona: Elsevier España.
101. Worsfold, P., Poole, C., & Townshend, A. (2005). *Encyclopedia of Analytical Science* (2da ed.). ELSEVIER
102. Munson, Phillip B. (2018). *Diagnostic and Therapeutic Applications of Exosomes in Cancer || Introduction to Exosomes and Cancer*. , (), 1–10. doi:10.1016/B978-0-12-812774-2.00001-8

103. Bhatia, S., & Dahiya, R. (2015). Concepts and techniques of plant tissue culture science. *Modern Applications of Plant Biotechnology in Pharmaceutical Sciences*, 121-156. doi:10.1016/b978-0-12-802221-4.00004-2

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

Tipo de cáncer	Gen	Proteína	Peso molecular	Punto isoelectrico	Función	Isoformas	Biomarcador	Sobreexpresado o sobreexpresado	Estudios en donde se ha reportado
Cancer de pancreas	<i>POSTN</i>	Periostin	93.314	7.27	La proteína codificada se une a las integrinas para apoyar la adhesión y migración de las células epiteliales. Esta proteína juega un papel en el mantenimiento y la metástasis de las células madre del cáncer.	7	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de pulmón (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>APOL1</i>	Apolipoproteína L1	43.97	5.6	lipoproteína de alta densidad secretada que se une a la apolipoproteína AI. Está involucrado en la formación de la mayoría de los ésteres de colesterol en el plasma y también promueve la salida de colesterol de las células.	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer urotelial (favorable) y cáncer de pulmón (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>LUM</i>	Lumicano	38.42	6.16	Lumican puede regular la organización de las fibrillas de colágeno y el crecimiento circunferencial, la transparencia de la	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					córnea y la migración de células epiteliales y la reparación de tejidos				
	<i>DSP</i>	Desmoplaquina	20.65	7.08	Tiene un papel regulador independiente de la actividad de la fosfatasa en la apoptosis mediada por MAP3K5/ASK1, evitando la inhibición de MAP3K5/ASK1 por AKT1.	7	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable) y cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>NRP1</i>	Neuropilina 1	103.134	5.58	Receptor de superficie celular implicado en el desarrollo del sistema cardiovascular, en la angiogénesis, en la formación de determinados circuitos neuronales y en la organogénesis fuera del sistema nervioso.	3	Marcador pronóstico en cáncer de estómago (desfavorable), cáncer de cuello uterino (desfavorable), cáncer renal (desfavorable) y glioma (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>HSPG2</i>	Heparán sulfato proteoglicano 2	468.83	6.06	Componente de la membrana basal glomerular (GBM), responsable de la carga electrostática negativa fija de la	5	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					membrana, y que proporciona una barrera que es tanto selectiva en tamaño como en carga. Sirve como sustrato de unión para las células. Juega papeles esenciales en la vascularización. Crítico para el desarrollo normal del corazón y para regular la respuesta vascular a la lesión				
	<i>LAMC1</i>	Subunidad de laminina gamma 1	177.603	5.01	Al unirse a las células a través de un receptor de alta afinidad, se cree que la laminina media en la unión, migración y organización de las células en los tejidos durante el desarrollo embrionario al interactuar con otros componentes de la matriz extracelular	1	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>TCN1</i>	Transcobalamina 1	48.207	4.96	Se une a la vitamina B12 con afinidad femtomolar y la protege del ambiente ácido del estómago.		Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

						-	de mama (favorable)		
	<i>SAA2</i>	Amiloide sérico A2	13.527	9.2	Esta proteína es una importante proteína de fase aguda que se expresa en gran medida en respuesta a la inflamación y la lesión tisular. Esta proteína también juega un papel importante en el metabolismo de HDL y la homeostasis del colesterol	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>MMP2</i>	Matriz metalopeptidasa 2	73.882	5.26	Metaloproteínasa ubiquitina que participa en diversas funciones como la remodelación de la vasculatura, la angiogénesis, la reparación de tejidos, la invasión tumoral, la inflamación y la ruptura de la placa aterosclerótica.	3	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>PRSS2</i>	Serina proteasa 2	26.488	4.78	En el íleon, puede participar en el procesamiento de defensinas, incluido DEFA5	2	Marcador pronóstico en cáncer de mama (favorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

									Diamandis, 2011)	
	GC	Proteína fijadora de vitamina D GC	-	-	-	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer hepático (favorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)	
	<i>SPP1</i>	Fosfoproteína secretada	1	35.423	4.37	Está implicada en la unión de los osteoclastos a la matriz ósea mineralizada.	4	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable), cáncer de páncreas (desfavorable) y cáncer de cuello uterino (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>NCAM1</i>	Molécula de adhesión de células neurales 1		95.574	4.79	Esta proteína es una molécula de adhesión celular involucrada en la adhesión neurona-neurona, fasciculación de neuritas, crecimiento de neuritas, etc.	6	Marcador pronóstico en cáncer de páncreas (favorable) y cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>CSF1R</i>	Receptor del factor 1 estimulante de colonias		107.984	5.93	Tirosina-proteína quinasa que actúa como receptor de superficie celular	2	Marcador pronóstico en cáncer renal	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					para CSF1 e IL34 y juega un papel esencial en la regulación de la supervivencia, proliferación y diferenciación de células precursoras hematopoyéticas, especialmente fagocitos mononucleares, como macrófagos y monocitos		(desfavorable) y cáncer testicular (desfavorable)		Diamandis, 2011)
	<i>JUP</i>	Plakoglobina de unión	81.745	5.75	La presencia de plakoglobina tanto en los desmosomas como en las uniones intermedias sugiere que juega un papel central en la estructura y función de las placas submembranas.	6	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>TPI1</i>	Triosafosfato isomerasa 1	26.669	6.45	La triosafosfato isomerasa es una enzima metabólica extremadamente eficiente que cataliza la interconversión entre el fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y el D-gliceraldehído-3-fosfato (G3P) en la glucólisis y la gluconeogénesis.	3	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable) y cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>ECM1</i>	Proteína de matriz extracelular 1	60.674	6.25	Participa en la formación de hueso endocondral como regulador negativo de la mineralización ósea. Estimula la proliferación de células endoteliales y promueve la angiogénesis. Inhibe la actividad proteolítica de MMP9	4	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de páncreas (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>PLA2G7</i>	Fosfolipasa A2 grupo VII	50.077	7.23	Fosfolipasa A2 independiente del calcio asociada a lipoproteínas implicada en el catabolismo de fosfolípidos durante la respuesta inflamatoria y al estrés oxidativo	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)
	<i>STMN1</i>	Proteína Estatmina 1	17.303	5.75	Participa en la regulación del sistema de filamentos de microtúbulos (MT) desestabilizando los microtúbulos. Previene el ensamblaje y promueve el desensamblaje de los microtúbulos.	2	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kosanam, Makawita, Judd, Newman y Diamandis, 2011)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

Adenocarcinoma de páncreas	<i>LYVE-1</i>	Receptor 1 de hialuronano endotelial de vasos linfáticos	35.213	8.59	Desempeña un papel en la regulación autocrina del crecimiento celular mediado por reguladores de crecimiento que contienen unión de secuencia de retención de superficie celular (CRS). Puede actuar como transportador de hialuronano (HA), ya sea mediando su captación para el catabolismo dentro de las propias células endoteliales linfáticas, o su transporte a la luz de los vasos linfáticos aferentes para su posterior recaptación y degradación en los ganglios linfáticos	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de ovario (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>THBS4</i>	Trombospondina 4	105.869	4.44	Glicoproteína adhesiva que media en las interacciones de célula a célula y de célula a matriz y está involucrada en varios procesos que incluyen proliferación celular, migración, adhesión y unión, respuesta	1	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					inflamatoria a la lesión del SNC, regulación de la inflamación vascular y respuestas adaptativas del corazón a la presión. sobrecarga y en la función y remodelación del miocardio				
	VCAN	Versicano	372.82	4.43	Puede desempeñar un papel en la señalización intercelular y en la conexión de las células con la matriz extracelular. Puede participar en la regulación de la motilidad, el crecimiento y la diferenciación celular. Se une al ácido hialurónico.	5	Marcador pronóstico en cáncer de estómago (desfavorable), cáncer renal (desfavorable) y melanoma (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	DCN	Decorin	39.747	8.75	Esta proteína juega un papel en el ensamblaje de las fibrillas de colágeno. La unión de esta proteína a múltiples receptores de la superficie celular interviene en su papel en la supresión tumoral, incluido un efecto	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					estimulante sobre la autofagia y la inflamación y un efecto inhibitor sobre la angiogénesis y la tumorigénesis.				
	<i>COL18A1</i>	Collagen alfa-1 (XVIII) chain	178.188	5.67	Probablemente juega un papel importante en la determinación de la estructura de la retina, así como en el cierre del tubo neural.	3	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (favorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>VCL</i>	Vinculina	123.799	5.5	Proteína de unión al filamento de actina (actina F) implicada en la adhesión célula-matriz y la adhesión célula-célula. Regula la expresión de E-cadherina en la superficie celular y potencia la mecano-detección por el complejo E-cadherina.	3	Marcador pronóstico en cáncer de páncreas (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>FCN3</i>	Ficolin-3	32.903	6.2	Puede funcionar en la inmunidad innata a través de la activación de la vía del complemento de lectina.	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>VSIG4</i>	Proteína 4 que contiene el dominio de inmunoglobulina y V-set	43.987	5.93	Receptor fagocítico, fuerte regulador negativo de la proliferación de células T y la producción de IL2. Potente inhibidor de las convertasas de la vía alternativa del complemento	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer colorrectal (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>C4BPB</i>	Cadena beta de proteína de unión a C4b	28.357	5.05	Controla la vía clásica de activación del complemento. Se une como cofactor al inactivador C3b/C4b (C3bINA), que luego hidroliza el fragmento del complemento C4b.	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>ERAP1</i>	Aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático	107.235	6.02	Aminopeptidasa que juega un papel central en el recorte de péptidos, un paso necesario para la generación de la mayoría de los péptidos de unión a HLA de clase I	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>LDHA</i>	L-lactato deshidrogenasa cadena A	36.689	8.44	Interconvierte simultánea y estereoespecíficamente piruvato y lactato con interconversión	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de hígado	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					concomitante de NADH y NAD		(desfavorable), cáncer de pulmón (desfavorable), cáncer de páncreas (desfavorable) y cáncer de cuello uterino (desfavorable)		
	<i>APOC2</i>	Apolipoproteína C-II	11.284	4.64	Desempeña un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas como activador de la lipoproteína lipasa. Tanto la apolipoproteína C-II como la apolipoproteína C-II pueden activar la lipoproteína lipasa.	3	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>HRNR</i>	Hornerin	282.39	10.05	Participa en la organización de la envoltura celular y el establecimiento de la barrera cutánea.	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>SOD1</i>	Superóxido dismutasa extracelular	15.936	5.7	Destruye los radicales que normalmente se producen dentro de las células y que son tóxicos para los sistemas biológicos	1	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>MUC5AC</i>	Mucina 5 AC	585.57	6.71	Glicoproteína formadora de gel del epitelio gástrico y del tracto respiratorio que protege la mucosa de infecciones y daños químicos uniéndose a microorganismos y partículas inhalados que posteriormente son eliminados por el sistema mucociliar	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>GP1BA</i>	Glicoproteína plaquetaria Ib cadena alfa	71.54	5.87	GP-Ib, una proteína de membrana superficial de las plaquetas, participa en la formación de tapones plaquetarios uniéndose al dominio A1 del vWF, que ya está unido al subendotelio.	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>CD248</i>	Endosialina	80.859	5.18	Glicoproteína transmembrana EXPRESADA tanto en tejidos en desarrollo como adultos que experimentan angiogénesis fisiológica o patológica activa. La	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					endosialina a menudo se sobreexpresa en los tumores, particularmente en las células del estroma y en los pericitos que cubren los vasos, y su transcripción es inducida por la hipoxia a través del factor de transcripción HIF-2.				
	<i>HGFAC</i>	Activador del factor de crecimiento de hepatocitos	70.682	6.99	Actúa como serina proteasa que convierte el factor de crecimiento de hepatocitos en forma activa.	1	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
	<i>ENPP2</i>	Autotaxina	98.994	7.14	Hidroliza lisofosfolípidos para producir la molécula de señalización ácido lisofosfatídico (LPA) en fluidos extracelulares	3	Marcador pronóstico en cáncer de páncreas (favorable)	Sobreexpresado	(KITAMURA et al., 2021)
Cáncer de ovario	<i>AGRN</i>	Agtrin	217.32	6.01	Glicoproteína de la lámina basal de sulfato de heparán que juega un papel central en la formación y el mantenimiento de la unión neuromuscular	7	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					(UNM) y dirige eventos clave en la diferenciación postsináptica				
	<i>BCAM</i>	Molécula de adhesión de células basales	67.404	5.53	Esta proteína puede desempeñar un papel en el cáncer de células epiteliales y en la vasooclusión de los glóbulos rojos en la enfermedad de células falciformes	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable), cáncer de endometrio (desfavorable) y cáncer colorrectal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>LTBP2</i>	Proteína de unión beta del factor de crecimiento transformante latente 2	195.052	5.05	Esta proteína es el miembro más grande de la familia LTBP que posee regiones únicas y con la mayor similitud con las fibrilinas. Por lo tanto, se ha sugerido que puede tener múltiples funciones: como miembro del complejo latente TGF-beta, como componente estructural de las microfibrillas y un papel en la adhesión celular	3	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>CD248</i>	Endosialina	80.859	5.18	Puede desempeñar un papel en la angiogénesis tumoral. ¹ Publicación	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009) (Kuk et al., 2009)
	<i>CD59</i>	Glicoproteína CD59	14.177	6.02	Potente inhibidor de la acción del complejo de ataque a la membrana del complemento (MAC). Actúa uniéndose a los complementos C8 y/o C9 del MAC ensamblado, evitando así la incorporación de las múltiples copias de C9 requeridas para la formación completa del poro osmótico	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable), cáncer de páncreas (desfavorable), cáncer de cabeza y cuello (desfavorable), cáncer de cuello uterino (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>CLU</i>	Homólogo de proteína de mitocondrias agrupadas	146.67	5.75	Proteína de unión a ARNm implicada en la distribución citoplasmática adecuada de las mitocondrias. Se une específicamente a los ARNm de proteínas mitocondriales	7	Marcador pronóstico en cáncer de tiroides (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					codificadas en el núcleo en el citoplasma y regula el transporte o la traducción de estas transcripciones cerca de las mitocondrias, desempeñando un papel en la biogénesis mitocondrial.				
	CPA4	Carboxipeptidasa A4	47.351	6.23	Metaloproteasa que podría estar implicada en la vía de hiper acetilación de histonas (4	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	Sobreexpresado
	CST3	Cistatina-C	15.799	9	Como inhibidor de las cisteína proteinasas, se cree que esta proteína desempeña un papel fisiológico importante como regulador local de la actividad de esta enzima.	-	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (favorable) y cáncer urotelial (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	CST6	Cistatina-M	16.511	8.32	Las proteínas de cistatina tipo 2 son una clase de inhibidores de cisteína proteinasa que se encuentran en una variedad de fluidos y	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					secreciones humanas, donde parecen proporcionar funciones protectoras. Este gen codifica una cistatina de la familia tipo 2, que está regulada a la baja en las células tumorales de mama metastásicas en comparación con las células tumorales primaria				
	<i>CTGF</i>	Factor de crecimiento de tejido conectivo	38.091	8.43	Principal atrayente del tejido conjuntivo secretado por las células endoteliales vasculares. Promueve la proliferación y diferenciación de los condrocitos. Media la adhesión celular dependiente de heparina y cationes divalentes en muchos tipos de células, incluidos fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliales y epiteliales	2	-	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>DAG1</i>	Distroglicano 1	97.441	8.71	El complejo distroglicano está involucrado en una	9	Marcador pronóstico en cáncer	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					serie de procesos que incluyen el ensamblaje de la laminina y la membrana basal, la estabilidad del sarcolema, la supervivencia celular, la mielinización de los nervios periféricos, la estructura nodal, la migración celular y la polarización epitelial.		renal (favorable)		
	<i>DKK3</i>	Proteína 3 relacionada con Dickkopf	38.39	4.59	Antagoniza la señalización canónica de Wnt al inhibir la interacción de LRP5/6 con Wnt y al formar un complejo ternario con la proteína transmembrana KREMEN que promueve la internalización de LRP5/6.	4	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>DSC2</i>	Desmocolina-2	99.962	5.19	Componente de las uniones intercelulares de desmosomas. Involucrado en la interacción de las proteínas de la placa y los filamentos intermedios que	2	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de pulmón (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					median la adhesión célula-célula. Puede contribuir al posicionamiento de las células epidérmicas (estratificación) al mediar la adhesividad diferencial entre células que expresan diferentes isoformas				
	<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	122.294	5.13	Componente de las uniones intercelulares de desmosomas. Involucrado en la interacción de las proteínas de la placa y los filamentos intermedios que median la adhesión célula-célula.	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable), cáncer de páncreas (desfavorable), cáncer de pulmón (desfavorable), cáncer de cabeza y cuello (desfavorable), cáncer colorrectal (favorable) y cáncer de cuello uterino (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>ECM1</i>	Proteína de matriz extracelular 1	60.674	6.25	Participa en la formación de hueso	4	Marcador pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					endocondral como regulador negativo de la mineralización ósea. Estimula la proliferación de células endoteliales y promueve la angiogénesis. Inhibe la actividad proteolítica de MMP9		en cáncer renal (desfavorable), cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de páncreas (desfavorable)		
	<i>EFEMP1</i>	Proteína de matriz extracelular tipo fibulina que contiene EGF 1	54.641	4.95	Se une a EGFR, el receptor de EGF, induciendo la autofosforilación de EGFR y la activación de vías de señalización aguas abajo. Puede desempeñar un papel en la adhesión y migración celular. Puede funcionar como un regulador negativo de la diferenciación de condrocitos.	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de endometrio (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>FAM3C</i>	Proteína FAM3C	24.68	8.52	Puede estar involucrado en la formación laminar de la retina. Promueve la transición epitelial a mesenquimatosa.	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>FBLN1</i>	Fibulina-1	77.214	5.07	Puede desempeñar un papel en la	4	Marcador pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					adhesión y migración celular a lo largo de las fibras proteicas dentro de la matriz extracelular (MEC). Podría ser importante para ciertos procesos de desarrollo y contribuir a la organización supramolecular de la arquitectura ECM, en particular a las de las membranas basales. Ha sido implicado en un papel en la transformación celular y la invasión tumoral, parece ser un supresor de tumores.		en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de endometrio (favorable)		
	<i>FOLR1</i>	Receptor de folato alfa	29.819	8.3	Se une al folato y derivados reducidos del ácido fólico y media la entrega de 5-metiltetrahidrofolato y análogos de folato en el interior de las células (-	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>FSTL1</i>	Proteína relacionada con folistatina 1	34.986	5.39	Glicoproteína secretada que está implicada en diversos procesos fisiológicos, como la	2	Marcador pronóstico en cáncer renal	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					angiogénesis, la regulación de la respuesta inmunitaria, la proliferación y diferenciación celular		(desfavorable)		
	<i>GLOD4</i>	Proteína 4 que contiene dominio de glioxalasa	34.793	5.4	Activa la actividad de unión de cadherina. Situado en el exosoma extracelular	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>GM2A</i>	Activador de gangliósido GM2	20.838	5.17	Este gen codifica una pequeña proteína transportadora de glicolípidos que actúa como un cofactor específico de sustrato para la enzima lisosomal beta-hexosaminidasa A.	2	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>GPX3</i>	Glutación peroxidasa 3	25.552	8.26	Protege las células y las enzimas del daño oxidativo, al catalizar la reducción del peróxido de hidrógeno, los peróxidos lipídicos y el hidroperóxido orgánico, por parte del glutatión.	5	Marcador pronóstico en cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>HSPG2</i>	Proteína central de proteoglicano de sulfato	468.83	6.06	Componente integral de las	5	Marcador pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

		de heparán específica de la membrana basal			membranas basales. Componente de la membrana basal glomerular (GBM), responsable de la carga electrostática negativa fija de la membrana, y que proporciona una barrera que es tanto selectiva en tamaño como en carga. Sirve como sustrato de unión para las células. Juega papeles esenciales en la vascularización.		en cáncer urotelial (desfavorable)		
	<i>IGFBP2</i>	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	34,814	7.48	Inhibe las tasas de crecimiento y desarrollo mediadas por IGF. Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y se ha demostrado que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular.	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y melanoma (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>IGFBP3</i>	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3	31.674	9.03	Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y	2	Marcador pronóstico en cáncer renal	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					se ha demostrado que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular		(desfavorable), cáncer colorrectal (desfavorable) y cáncer hepático (desfavorable)		
	<i>IGFBP4</i>	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 4	27.934	6.81	Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y se ha demostrado que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de endometrio (favorable) y cáncer de hígado (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>IGFBP5</i>	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 5	30.57	8.58	Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y se ha demostrado que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular	1	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>IGFBP6</i>	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 6	25.322	8.15	Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y se ha demostrado	3	Marcador pronóstico en glioma (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular				
	<i>IGFBP7</i>	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7	29.13	8.25	Las proteínas de unión a IGF prolongan la vida media de los IGF y se ha demostrado que inhiben o estimulan los efectos de promoción del crecimiento de los IGF en el cultivo celular	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>LGR1</i>	Receptor de hormona foliculoestimulante	78.265	6.77	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia 1 de receptores acoplados a proteína G. Es el receptor de la hormona estimulante del folículo y funciona en el desarrollo de las gónadas.	4	-	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>MST1</i>	Serina/treonina-proteína quinasa 4	55.63	4.97	Quinasa proapoptótica activada por estrés que, después de la	2	Marcador pronóstico en cáncer de	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					escisión de la caspasa, ingresa al núcleo e induce la condensación de la cromatina seguida de la fragmentación del ADN internucleosómico.		páncreas (favorable)		
	<i>MXRA5</i>	Proteína 5 asociada a la remodelación de matriz	312.15	8.57	En riñón, tiene propiedades antiinflamatorias y antifibróticas al limitar la inducción de la expresión de quimiocinas, fibronectina y colágeno en respuesta a TGF β 1 y estímulos proinflamatorios.	-	Marcador pronóstico en glioma (desfavorable) y cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>NID2</i>	Nidogen-2	151.254	5.09	Glicoproteína de adhesión celular que se encuentra ampliamente distribuida en las membranas basales. Se une a los colágenos I y IV, al perlecan y a la laminina 1. Probablemente tiene un papel en las interacciones entre la matriz extracelular y la célula.	2	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>NPC2</i>	Transportador de colesterol intracelular NPC 2	16.57	7.57	Transportador de colesterol intracelular que actúa en concierto con NPC1 y juega un papel importante en la salida de colesterol del compartimento lisosomal.	2	Marcador pronóstico en cáncer colorrectal (desfavorable), cáncer de estómago (desfavorable), cáncer de hígado (desfavorable) y cáncer de tiroides (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>NUCB1</i>	Nucleobindina-1	53.879	5.15	Principal proteína fijadora de calcio del aparato de Golgi que puede desempeñar un papel en la homeostasis del calcio (por similitud). Actúa como un factor de intercambio de nucleótidos de guanina no receptor que se une y activa las subunidades alfa de las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) (por similitud).	5	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>PCOLCE</i>		47.972	7.41	Se une al propéptido C-terminal del		Marcador pronóstico en cáncer	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

		Procolágeno C- endopeptidasa potenciador 1			procolágeno tipo I y mejora la actividad de la proteinasa C del procolágeno. La parte C-terminal procesada de PCPE (CT-PCPE) puede tener una actividad inhibidora de metaloproteinasas.	-	renal (desfavorable) y melanoma (desfavorable)		
	<i>PLEC1</i>	Plectina	531.791	5.74	Entrelaza filamentos intermedios con microtúbulos y microfilamentos y ancla filamentos intermedios a desmosomas y hemidesmosomas. También podría unir proteínas musculares como la actina a complejos de membrana en el músculo.	9	-	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>PLTP</i>	Proteína de transferencia de fosfolípidos	54.739	6.53	Interviene en la transferencia de fosfolípidos y colesterol libre de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (lipoproteínas de baja densidad o LDL y lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL) a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como en el	4	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					intercambio de fosfolípidos entre las propias lipoproteínas ricas en triglicéridos				
	<i>PROCR</i>	Receptor de proteína C endotelial	26.671	6.7	Se une a la proteína C activada. Mejora la activación de la proteína C por el complejo de trombina-trombomodulina; juega un papel en la vía de la proteína C que controla la coagulación de la sangre.	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>PROS1</i>	Proteína S dependiente de vitamina K	75.123	5.48	proteína plasmática anticoagulante; es un cofactor de la proteína C activada en la degradación de los factores de coagulación Va y VIIIa. Ayuda a prevenir la coagulación y estimula la fibrinólisis	7	Marcador pronóstico en cáncer urotelial (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>PSAP</i>	Portador mitocondrial homólogo 1	41.544	9.4	Transportador mitocondrial potencial. Puede jugar un papel en la apoptosis.	3	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>QSCN6</i>	Sulfhidrido oxidasa 1	82.578	9.13	Cataliza la oxidación de grupos sulfhidrido en tioles peptídicos y proteicos a disulfuros con la reducción de oxígeno a peróxido de hidrógeno	2	-	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>SECTM1</i>	Proteína secretada y transmembrana 1	27.039	7	Este gen codifica una proteína transmembrana y secretada con características de una proteína transmembrana tipo 1a. Se encuentra en un patrón perinuclear similar al aparato de Golgi y se piensa que está involucrado en procesos hematopoyéticos y/o del sistema inmunitario	7	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>SERPINA6</i>	Globulina transportadora de corticosteroides	45.141	5.64	Principal proteína transportadora de glucocorticoides y progestágenos en la sangre de casi todas las especies de vertebrados	2	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (favorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>SOD1</i>	Superoxido dismutasa extracelular	15.936	5.7	Destruye los radicales que normalmente se	1	El producto genético no	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					producen dentro de las células y que son tóxicos para los sistemas biológicos		es pronóstico		
	<i>SVEP1</i>	Sushi SVEP1 , factor de von Willebrand tipo A, EGF y dominio de pentraxina que contiene 1	390.17	5.32	Predicho para permitir la actividad de unión de iones de calcio y la actividad de unión de cromatina. Se prevé que participe en el desarrollo de la epidermis y la morfogénesis de los vasos linfáticos	4	Marcador pronóstico en cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>TAGLN2</i>	Transgelina-2	22.391	8.41	La proteína codificada por este gen es similar a la proteína transgénica, que es uno de los primeros marcadores de músculo liso diferenciado. Aún no se ha determinado la función específica de esta proteína, aunque se cree que es un supresor de tumores	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de mama (desfavorable) y cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>CCDC19</i>	Proteína asociada a cilios y flagelos 45	65.73	8.94	Proteína de unión a AMP que puede facilitar el latido ciliar y flagelar dependiente de	2	-	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					dineína ATPasa a través de la homeostasis del nucleótido de adenina.				
	<i>TGFB1</i>	Proproteína del factor de crecimiento transformante beta-1	44.341	8.83	Precursor de las cadenas del péptido asociado a la latencia (LAP) y del factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-beta-1), que constituyen la subunidad reguladora y activa del TGF-beta-1, respectivamente.	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)
	<i>VASN</i>	Vasorin	71.713	7.16	Activa la actividad de unión beta del factor de crecimiento transformante. Involucrado en la regulación negativa de la transición epitelial a mesenquimatosa y la regulación negativa de la vía de señalización del receptor beta del factor de crecimiento transformante.	-	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (desfavorable)	Sobreexpresado	(Kuk et al., 2009)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>TGM2</i>	Proteína-glutamina gamma-glutamyltransferasa 2	77.329	5.11	Aciltransferasa dependiente de calcio que cataliza la formación de enlaces covalentes entre la glutamina unida a péptidos y varias aminas primarias, como el grupo gamma-amino de la lisina unida a péptidos, o mono y poliaminas, produciendo así proteínas reticuladas o aminadas, respectivamente.	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de páncreas (desfavorable)	Sobreexpresado	(Shender et al., 2014)
	<i>U2AF1</i>	Subunidad de 35 KDaFactor de empalme U2AF	27.872	9.09	Desempeña un papel fundamental en el empalme tanto constitutivo como dependiente del potenciador al mediar en las interacciones proteína-proteína y en las interacciones proteína-ARN necesarias para la selección precisa del sitio de empalme en 3'.	4	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Shender et al., 2014)
	<i>U2AF2</i>	Subunidad de 65 kDa del factor de empalme U2AF	52.501	9.19	Induce la inclusión del exón pre-ARNm de troponina T cardiaca (TNNT2)	2	Marcador pronóstico en cáncer de hígado	Sobreexpresado	(Shender et al., 2014)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					en el músculo. Regula la inclusión del exón 5 de TNNT2 a través de la competencia con MBNL1.		(desfavorable)		
Cáncer gástrico	<i>POSTN</i>	Periostin	93.314	7.27	La proteína codificada se une a las integrinas para apoyar la adhesión y migración de las células epiteliales. Esta proteína juega un papel en el mantenimiento y la metástasis de las células madre del cáncer.	7	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de pulmón (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>BPIFB1</i>	Miembro 1 de la familia B que contiene pliegues de BPI	52.442	6.72	Puede desempeñar un papel en la inmunidad innata en la boca, la nariz y los pulmones. Se une al lipopolisacárido bacteriano (LPS) y modula las respuestas celulares al LPS	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>TAGLN2</i>	Transgelina-2	22.391	8.41	La proteína codificada por este gen es similar a la proteína transgelina, que es uno de los primeros marcadores de músculo liso	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de mama (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					diferenciado. Aún no se ha determinado la función específica de esta proteína, aunque se cree que es un supresor de tumores		e) y cáncer de hígado (desfavorable)		
	<i>PGC</i>	Gastricsin	42.426	4.36	Especificidad más restringida que la pepsina A, pero muestra una escisión preferencial en los enlaces Tyr- -Xaa. Alta actividad sobre la hemoglobina.	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>IGFALS</i>	Subunidad lábil ácida del complejo de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	66.035	6.33	Participa en interacciones proteína-proteína que dan como resultado complejos proteicos, unión receptor-ligando o adhesión celular	2	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (favorable) y cáncer de endometrio (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>MUC5AC</i>	Mucina 5 AC	585.57	6.71	Glicoproteína formadora de gel del epitelio gástrico y del tracto respiratorio que protege la mucosa de infecciones y daños químicos uniéndose a microorganismos y partículas inhalados	-	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					que posteriormente son eliminados por el sistema mucociliar				
	<i>MYRF</i>	Factor regulador de mielina	124.397	7.05	Constituye un precursor del factor de transcripción. Interviene en la escisión autocatalítica que libera el factor regulador de mielina, componente N-terminal que activa específicamente la transcripción de los genes de mielina del sistema nervioso central (SNC)	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>EIF5A2</i>	Factor de iniciación de la traducción eucariota 5A-2	16.793	5.38	Proteína de unión a ARNm implicada en el alargamiento de la traducción. Tiene una función importante a nivel de la renovación del ARNm, probablemente actuando aguas abajo del decapado. Crítico para la síntesis eficiente de enlaces peptídicos entre residuos de prolina consecutivos.	3	Marcador pronóstico en cáncer de cabeza y cuello (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>CEACAM5</i>	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 5	76.796	5.43	Glicoproteína de la superficie celular que desempeña un papel en la adhesión celular, la señalización intracelular y la progresión tumoral	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	122.294	5.13	Componente de las uniones intercelulares de desmosomas. Involucrado en la interacción de las proteínas de la placa y los filamentos intermedios que median la adhesión célula-célula.	5	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable), cáncer de páncreas (desfavorable), cáncer de pulmón (desfavorable), cáncer de cabeza y cuello (desfavorable), cáncer colorrectal (favorable) y cáncer de cuello uterino (desfavorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
	<i>PCSK1N</i>	Inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1	27.372	6.22	La proteína codificada por este gen funciona como un inhibidor de la prohormona convertasa 1, que regula la escisión	-	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (desfavorable) y cáncer	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					proteolítica de los precursores de péptidos neuroendocrinos.		renal (favorable)		
	<i>LFNG</i>	LFNG O-fucosilpéptido 3-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa	41.773	9.35	Glicosiltransferasa que inicia la elongación de los residuos de fucosa unidos a O unidos a repeticiones similares a EGF en el dominio extracelular de las moléculas Notch.	4	Marcador pronóstico en cáncer de endometrio (favorable)	Sobreexpresado	(Jin et al., 2018)
Carcinoma hepatocelular	<i>B4E1B2</i>	Serotransferrina	74.832	6.81	Las transferrinas son proteínas transportadoras de unión de hierro que pueden unir dos iones Fe ³⁺ en asociación con la unión de un anión, generalmente bicarbonato. Es responsable del transporte de hierro desde los sitios de absorción y degradación del hemo hasta los de almacenamiento y utilización.	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
	<i>Q6MZU6</i>	Q6MZU6	51.099	7.85	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

<i>A2MYE1</i>	A2MYE1	10.393	8.7	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018 Zhang et al., 2018
<i>A2J1N3</i>	Factor reumatoideo RF-IP20	10.507	9.23	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>A8K9J7</i>	Histona H2B	13.996	10.31	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>B0AZL7</i>	B0AZL7	66.001	6.33	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>A0N8J1</i>	A0N8J1	10.771	8.54	-	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>P35908</i>	Queratina, tipo II epidérmico	65.433	8.07	Asociado con la activación, proliferación y queratinización de queratinocitos. Desempeña un papel en el establecimiento de la barrera epidérmica.	-	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>Q04756</i>	Activador del factor de crecimiento de hepatocitos	70.682	6.99	Activa el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) al convertirlo de una cadena simple a una forma heterodimérica.	1	-	Sobreexpresado	Zhang et al., 2018
<i>Q6PIQ7</i>	Q6PIQ7	25.021	8.14	-	-	-	Subexpresado	Zhang et al., 2018

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>Q6DHW4</i>	Q6DHW4	25.108	8.17	-	-	-	Subexpresado	Zhang et al., 2018
	<i>A0A0J9YX X1</i>	Variable pesada de inmunoglobulina IGHV5-10-1	12.773	8.46	Región V del dominio variable de cadenas pesadas de inmunoglobulinas que participa en el reconocimiento de antígenos.	.	-	Subexpresado	Zhang et al., 2018
	<i>E5RIF9</i>	E5RIF9	16.318	5.78	-	-	-	Subexpresado	Zhang et al., 2018
	<i>Q5NV65</i>	Q5NV65	10.383	4.66	-	-	-	Subexpresado	Zhang et al., 2018
Mesotelioma maligno	<i>AKR1B10</i>	aldo-ceto reductasa 1B10	36.02	7.66	Cataliza la reducción dependiente de NADPH de una amplia variedad de compuestos que contienen carbonilo a sus alcoholes correspondientes.	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer colorrectal (favorable)	Sobreexpresado	(Mundt et al., 2014)
	<i>APOC1</i>	apolipoproteína C1	9.332	8.01	Inhibidor de la unión de lipoproteínas al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proteína relacionada con el receptor de LDL y el receptor de lipoproteínas de	7	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (favorable)	Sobreexpresado	(Hegmans et al., 2009), (Mundt et al., 2014)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					muy baja densidad (VLDL).				
	<i>LGALS1</i>	galectina 1	14.716	5.3	Lectina que se une a beta-galactósido y una amplia gama de carbohidratos complejos. Desempeña un papel en la regulación de la apoptosis, la proliferación celular y la diferenciación celular. Inhibe la actividad de la proteína fosfatasa CD45 y, por lo tanto, la desfosforilación de la quinasa Lyn. Fuerte inductor de la apoptosis de las células T.	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer endometrial (favorable), cáncer hepático (desfavorable) y cáncer urotelial (desfavorable)	Sobreexpresado	(Mundt et al., 2014)
	<i>SOD2</i>	superóxido dismutasa 2	24.75	8.35	Destruye los radicales de anión superóxido que normalmente se producen dentro de las células y que son tóxicos para los sistemas biológicos.	4	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Mundt et al., 2014)
	<i>TNC</i>	tenascina C	240.85	4.79	Proteína de la matriz extracelular implicada en la guía de las neuronas migratorias y los axones durante el desarrollo, la	6	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Mundt et al., 2014)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					plasticidad sináptica y la regeneración neuronal. Promueve el crecimiento de neuritas a partir de neuronas corticales que crecen en una monocapa de astrocitos.				
	<i>THBS1</i>	trombospondina	129.383	4.71	Glicoproteína adhesiva que media en las interacciones célula a célula y célula a matriz. Se une a la heparina. Puede desempeñar un papel en la dentinogénesis y/o el mantenimiento de la dentina y la pulpa dental (por similitud). Ligando para CD36 que media propiedades antiangiogénicas.	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de estómago (desfavorable)	Sobreexpresado	(Mundt et al., 2014)
Adenocarcinoma de pulmón	<i>GPR98</i>	Receptor acoplado a proteína G de adhesión V1	693.069	4.53	Receptor acoplado a proteína G que tiene un papel esencial en el desarrollo de la audición y la visión. Se acopla a proteínas G-alfa(i), GNAI1/2/3, proteínas G-alfa(q), GNAQ, así como a proteínas G-alfa(s),	4	-	Sobreexpresado	(Cappellessio et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					GNAS, inhibiendo la actividad de la adenilato ciclasa (AC) y producción de AMPc.				
	<i>PGLYRP2</i>	N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa	62.217	7.25	Puede desempeñar un papel depurador al digerir el peptidoglicano biológicamente activo (PGN) en fragmentos biológicamente inactivos. No tiene actividad bacteriolítica directa	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>CD14</i>	Antígeno de diferenciación de monocitos CD14	40.076	5.84	Correceptor para lipopolisacárido bacteriano. Junto con LBP, se une al lipopolisacárido monomérico y lo entrega al complejo LY96/TLR4, mediando así la respuesta inmunitaria innata al lipopolisacárido bacteriano (LPS)	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>SHBG</i>	Globulina fijadora de hormonas sexuales	43.779	6.22	Funciona como una proteína transportadora de andrógenos, pero también puede estar involucrada en procesos mediados por receptores.	5	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					Cada dímero se une a una molécula de esteroide. Específico para 5-alfa-dihidrotestosterona, testosterona y 17-beta-estradiol.				
	<i>IGHG2</i>	Inmunoglobulina pesada constante gamma 2	35.901	7.66	Región constante de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	1	-	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>AHSG</i>	Alfa-2-HS-glicoproteína	39.341	5.43	Promueve la endocitosis, posee propiedades opsónicas e influye en la fase mineral del hueso. Muestra afinidad por los iones de calcio y bario.	1	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>RBP4</i>	Proteína de unión a retinol 4	23.01	5.76	Entrega retinol de las reservas del hígado a los tejidos periféricos. En el plasma, el complejo RBP-retinol	1	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (favorable) y cáncer de	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					interactúa con la transtiretina, lo que evita su pérdida por filtración a través de los glomérulos renales.		endometrio (desfavorable)		
<i>LUM</i>	Lumican	38.42	6.16	Lumican puede regular la organización de las fibrillas de colágeno y el crecimiento circunferencial, la transparencia de la córnea y la migración de células epiteliales y la reparación de tejidos	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Cappelleso et al., 2015)	
<i>TTR</i>	Transtirretina	15.887	5.49	Proteína transportadora de hormonas tiroideas. Probablemente transporta la tiroxina desde el torrente sanguíneo hasta el cerebro.	2	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Wang et al., 2012) (Cappelleso et al., 2015)	
<i>ANXA2</i>	anexina A2	38.604	7.57	Proteína de unión a la membrana regulada por calcio cuya afinidad por el calcio aumenta en gran medida por los fosfolípidos aniónicos. Se une a dos iones de calcio con alta afinidad. Puede estar	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de páncreas (desfavorable), cáncer de hígado (desfavorable)	Sobreexpresado	Sheng & Zhu, 2013)	

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					involucrado en la respuesta al estrés por calor.		e), cáncer urotelial (desfavorable), cáncer de endometrio (favorable) y cáncer de pulmón (desfavorable)		
	<i>JUP</i>	Plakoglobina de unión	81.745	5.75	La presencia de plakoglobina tanto en los desmosomas como en las uniones intermedias sugiere que juega un papel central en la estructura y función de las placas submembranas.	6	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable)	Sobreexpresado	Sheng & Zhu, 2013)
	<i>TGFBI (BIGH3)</i>	Proteína inducida por el factor de crecimiento transformante beta	74.681	7.62	Desempeña un papel en la adhesión celular. Puede desempeñar un papel en las interacciones entre las células y el colágeno (por similitud).	7	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de cuello uterino (desfavorable), cáncer de ovario (desfavorable) y cáncer de endometrio (favorable)	Sobreexpresado	Sheng & Zhu, 2013)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

	<i>VSIG4</i>	Proteína 4 que contiene el dominio de inmunoglobulina y V-set	43.987	5.93	Receptor fagocítico, fuerte regulador negativo de la proliferación de células T y la producción de IL2. Potente inhibidor de las convertasas de la vía alternativa del complemento.	3	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer colorrectal (desfavorable)	Sobreexpresado	(Sheng & Zhu, 2013)
	<i>ACTB</i>	Actin	41.737	5.29	La actina es una proteína altamente conservada que se polimeriza para producir filamentos que forman redes entrecruzadas en el citoplasma de las células.	12	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (desfavorable)	Subexpresado	(Sheng & Zhu, 2013)
	<i>CARD9</i>	Proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa	62.241	5.79	Participa en la activación de células mieloides a través de receptores clásicos asociados con ITAM y TLR: requerido para la activación de MAPK mediada por TLR, mientras que no es requerido para la activación de NF-kappa-B inducida por TLR (por similitud).	3	El producto genético no es pronóstico	Sobreexpresado	(Li et al., 2016)
	<i>S100A8</i>	Proteína S100-A8	10.835	6.5	Es una proteína de unión a calcio y zinc	1	Marcador pronóstico	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					que desempeña un papel destacado en la regulación de los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria. Puede inducir la quimiotaxis y adhesión de neutrófilos.		en cáncer renal (desfavorable)		
	ARHGAP25	Isoforma 2 Proteína activadora de Rho GTPasa 25	73.435	6.04	Codifica reguladores negativos de Rho GTPasas, que están implicados en la remodelación de actina, la polaridad celular y la migración celular.	6	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer cervicouterino (favorable)	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)
	S100A9	Proteína S100-A9	13.242	5.7	Es una proteína de unión a calcio y zinc que juega un papel destacado en la regulación de los procesos inflamatorios y la respuesta inmune : 21325622). Puede inducir la quimiotaxis de los neutrófilos, la adhesión, puede aumentar la actividad bactericida de los neutrófilos al promover la fagocitosis a través	-	Marcador pronóstico en cáncer de hígado (desfavorable) y cáncer renal (desfavorable)	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					de la activación de SYK, PI3K/AKT y ERK1/2				
	<i>DEFA1</i>	Neutrofilo defensina 1	10.201	6.54	La defensina, alfa 1, se encuentra en los gránulos microbicidas de los neutrófilos y probablemente desempeña un papel en la defensa del huésped mediada por fagocitos	-	El producto genético no es pronóstico	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)
	<i>HIST1H2AH</i>	Histona H2A tipo 1-H	13.906	10.88	Componente central del nucleosoma. Los nucleosomas envuelven y compactan el ADN en cromatina	-	El producto genético no es pronóstico	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)
	<i>CRP</i>	Isoforma 2 de Proteína C reactiva	25.039	5.45	Despliega varias funciones asociadas con la defensa del huésped: promueve la aglutinación, la inflamación capsular bacteriana, la fagocitosis y la fijación del complemento a través de su unión dependiente de calcio a la fosforilcolina. Puede interactuar con el ADN y las histonas y puede eliminar el	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					material nuclear liberado por las células circulantes dañadas.				
	<i>HIST1H4A</i>	Histone H4	11.367	11.36	Las histonas son proteínas nucleares básicas que son responsables de la estructura del nucleosoma de la fibra cromosómica en eucariotas	-	El producto genético no es pronóstico	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>HIST1H2BH</i>	Histona H2B tipo 1-H	13.892	10.31	Las histonas son proteínas nucleares básicas que son responsables de la estructura del nucleosoma de la fibra cromosómica en eucariotas	-	Marcador pronóstico en cáncer de cabeza y cuello (desfavorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>IGHM</i>	Ig cadena mu región constante	49.44	6.35	Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B. En la fase de reconocimiento de la inmunidad humoral, las inmunoglobulinas unidas a la membrana sirven como receptores	2	Marcador pronóstico en cáncer de cabeza y cuello (favorable), cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cuello uterino (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					que, al unirse a un antígeno específico, desencadenan la expansión clonal y la diferenciación de				
	<i>BASP1</i>	Isoform 2 of Brain acid soluble protein 1	22.693	4.62	Este gen codifica una proteína unida a la membrana con varios sitios de fosforilación transitoria y motivos PEST.	2	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (desfavorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>H3F3C</i>	Histone H3.3C	15.214	11.11	Las histonas son proteínas nucleares básicas que son responsables de la estructura del nucleosoma de la fibra cromosómica en eucariotas	-	El producto genético no es pronóstico	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>IGKV1-5</i>	Ig kappa chain V-I region EU	12.782	8.49	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de mama (favorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					producidas por los linfocitos B.				
	<i>IGHV3-23</i>	Ig heavy chain V-III region TIL	12.582	8.49	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)
	<i>SAA1</i>	Proteína sérica amiloide A	13.532	6.28	Esta proteína es una importante proteína de fase aguda que se expresa en gran medida en respuesta a la inflamación y la lesión tisular. Esta proteína también juega un papel importante en el metabolismo de HDL y la homeostasis del colesterol. Los altos niveles de esta proteína están asociados con enfermedades inflamatorias	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable)	Subexpresado	(Cappellesso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					crónicas, como la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Crohn.				
	<i>APCS</i>	Componente P de amiloide sérico	25.387	6.1	Puede interactuar con el ADN y las histonas y puede eliminar el material nuclear liberado por las células circulantes dañadas. También puede funcionar como una lectina dependiente de calcio.	-	El producto genético no es pronóstico	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>IGHG1</i>	Ig cadena gamma-1 región C	36.106	8.46	Región constante de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>ARAP1</i>	Isoforma 2 de Arf-GAP con dominio Rho-GAP, repetición ANK y proteína que contiene dominio PH 1	162.192	5.86	Proteína activadora de GTPasa dependiente de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato que	7	Marcador pronóstico en cáncer de páncreas (favorable),	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					modula la remodelación del citoesqueleto de actina mediante la regulación de los miembros de la familia ARF y RHO		cáncer de tiroides (favorable) y cáncer de hígado (desfavorable)		
	<i>IGLV1-47</i>	Ig cadena lambda V-I región WAH	12.284	5.55	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>IGLC2</i>	Ig cadena lambda-2 resgiones C	11.294	6.91	Región constante de cadenas ligeras de inmunoglobulina. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de mama (favorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	
	<i>IGKV1D-33</i>	Ig kappa cadena V-I region AG	12.284	4.53	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de	-	El producto genético no	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.		es pronóstico		
	<i>IGKV4-1</i>	Ig kappa cadena V-IV region Len	13.38	5.09	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de mama (favorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
	<i>LBP</i>	Proteína de unión a lipopolisacáridos	53.384	6.23	Juega un papel en la respuesta inmune innata. Se une a la fracción de lípido A de los lipopolisacáridos bacterianos (LPS), un glicolípido presente en la membrana externa de todas las	-	Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable), cáncer de cérvix (desfavorable) y cáncer de estómago	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					bacterias Gram-negativas		(desfavorable)		
-	Ig kappa chain V-III region WOL	-	-	-	-	-	-	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)
-	Ig kappa cadena V-II region TEW	12.957	5.61	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.	-	-	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)	
<i>PLCH1</i>	Isoform 3 of 1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase eta-1	189.223	7.87	La producción de las moléculas de segundo mensajero diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) está mediada por enzimas fosfolipasa C específicas de fosfatidilinositol activadas por calcio.	4	Marcador pronóstico en cáncer renal (favorable)	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)	
-	Ig lambda chain V-III region SH	12.042	4.76	Región V del dominio variable de cadenas ligeras de inmunoglobulina que participa en el reconocimiento de	-	-	Subexpresado	(Cappelleso et al., 2015)	

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

ANEXO 1. Tabla 1. Posibles biomarcadores proteicos en diferentes tipos de cáncer y sus características reportados en diferentes artículos.

					antígenos. Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana producidas por los linfocitos B.				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La información del peso molecular, punto isoelectrico, función, isoformas y su carácter de biomarcador en otros tipos de cáncer se obtuvo de las bases de datos UniProt y The Human Protein Atlas.

(-): La información no ha sido reportada en ninguna base de datos

Glosario

Cambios epigenéticos: Son los cambios heredables en el ADN e histonas que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos y modifican la estructura y condensación de la cromatina por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo (García et al., 2012).

Electroforesis: Es un método de separación que se basa en la migración de especies cargadas en un medio de soporte (un líquido o un gel hidrofílico) bajo la influencia de un campo eléctrico. La capacidad para separar especies cargadas varía desde pequeños iones inorgánicos u orgánicos hasta biomoléculas (como ADN o proteínas) (Worsfold, Poole, y Townshend, 2005).

Endotelio: Órgano situado en una posición anatómica estratégica entre la sangre y la pared vascular que le permite actuar como receptor y transmisor de señales (Jameson et al., 2019).

Espectrometría de masas: Es una técnica analítica utilizada para determinar la composición de sustancias químicas midiendo con precisión sus masas moleculares. En el análisis MS, las moléculas de interés se vaporizan e ionizan, y la relación masa-carga (m/z) determina las proporciones de iones moleculares. (Romanova, 2017)

Exosoma: Son nanovesículas secretadas por las células que están presentes en todos los fluidos corporales tanto en condiciones normales como fisiopatológicas (Munson, 2018) .

Glicoproteína: Son proteínas que contienen cadenas de oligosacáridos (glucanos) unidos de manera covalente a aminoácidos (Rodwell et al., 2016) .

Isoelectroenfoque: Técnica que se realiza en un microcanal o gel que contiene un gradiente de pH estabilizado, formado por anfólitos, que son especies zwitteriónicas con un rango de puntos isoeléctricos . Cuando se aplica una carga a la solución, los anfólitos se autoorganizan en un gradiente de pH estable (Baynes y Dominiczak, 2019).

Paracentesis: La paracentesis es una intervención que consiste en el drenaje del líquido ascítico mediante punción con un catéter, bajo anestesia local (Silveira et al., 2021).

Punto isoeléctrico: Es el pH en el que la carga total de la proteína es cero (una carga neutra) (Bhatia & Dahiya, 2015).

Toracocentesis: La toracocentesis consiste en la punción puntual de la pared torácica para la retirada de líquido y/o aire del espacio pleural, mediante aguja fina hueca o catéter sobre aguja (Martín-Torres y Martín-Sánchez, 2003).

Índice de tablas

Tabla 1. Características del líquido pleural: trasudado frente a exudado.	19
Tabla 2. Función biológica de genes MammaPrint y rasgos característicos del cáncer del cáncer.	25

Índice de figuras

Figura 1. Red de interacciones proteína-proteína de los 39 potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por adenocarcinoma de páncreas.	47
Figura 2 . Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer de ovario.	49
Figura.3. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer gástrico.	51
Figura 4. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en ascitis maligna causada por cáncer hepático.	52
Figura 5. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos hallados en derrame pleural maligno causado por mesotelioma maligno.	53
Figura 6. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos sobreexpresados en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón.	54
Figura 7. Red de interacciones proteína-proteína de los potenciales biomarcadores proteicos pronósticos subexpresados en derrame pleural maligno causado por adenocarcinoma de pulmón.	55
Figura 8. Expresión de la Autotaxina en diferentes tejidos en condiciones normales.	56
Figura 9. Expresión de ENPP2 en pacientes con cáncer de páncreas y su relación con el periodo de supervivencia.	57
Figura 10. Expresión de Transtirretina en condiciones normales	58

Figura 11. Expresión de la proteína Lumican en condiciones normales.	60
Figura 12. Expresión de LUM y TTR en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y su relación con el periodo de sobrevida.	62
Figura 13. Expresión de Apolipoproteína C1 en condiciones normales.	63
Figura 14. Expresión de APOA1 en pacientes con mesotelioma maligno y su relación con el periodo de sobrevida.	64