

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE  
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

INFORME FINAL DEL SERVICIO SOCIAL

PARA OBTENER EL GRADO  
DE LICENCIADA EN BIOLOGÍA

**ANÁLISIS DE RNAS LARGOS NO CODIFICANTES EN  
LA REGULACIÓN DEL FENOTIPO TRONCAL  
EN CÁNCER DE MAMA.**

QUE PRESENTA EL ALUMNO

**Jorge Aldama Giles**

2152029075

ASESORES

Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez  
No. Ec. 8758

Dra. Karla Itzel Vázquez Santillán  
No. Cédula 11603809

Ciudad de México, 11 de Enero 2023.

# Índice

1.Marco institucional.....	3
2.Introducción .....	3
3.Ubicación geográfica.....	4
4.Objetivos .....	4
5. Especificación y fundamento de las actividades desarrolladas .....	4
5.1. Las células troncales del cáncer de mama y RNA no codificantes .....	4
5.1.1 Generalidades .....	4
6. Metodología .....	5
6.1 Cultivo de línea celular MDA 231. ....	5
6.2 Tripsinización.....	6
6.3 Transfección.....	6
6.4 Cuantificación de células. ....	6
6.5 PCR. ....	7
6.6 RT-PCR.....	7
6.7 Actividades principales. ....	8
6.8 Análisis estadístico.....	9
7. Resultados .....	9
8. Análisis y discusión de resultados.....	14
8.1 Interpretación de Gráficos 1. de lncRNAs asociados a la supervivencia de pacientes con cáncer de mama .....	14
8.2 Interpretación de Gráficos 2. Expresión génica en muestras de cáncer. ....	15
8.3 Interpretación de Gráficos 3. Nivel de expresión génica en comparación con cada uno de los subtipos de cáncer de mama.....	16
9. Objetivos alcanzados.....	17
10. Conclusión.....	17
11. Referencias.....	18
12. Anexos.....	21

## **1.Marco institucional.**

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) es el undécimo Instituto Nacional de Salud, fundado en el año 2004, como resultado del trabajo efectuado desde 2001 por el Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica, integrado por la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de la Secretaría de Salud, y la Fundación Mexicana para la Salud.

## **2.Introducción.**

El cáncer de mama representa el tipo de cáncer más frecuente entre la población femenina a nivel mundial. Esta neoplasia representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en edad reproductiva <sup>1</sup>. Esta enfermedad puede tratarse con diferentes enfoques terapéuticos, incluyendo quimio, radioterapia, cirugía o la combinación de estos, sin embargo, aproximadamente 40% de las pacientes recaen en un periodo de 1 a 10 años, lo que dificulta la erradicación de la enfermedad <sup>2</sup>. Desafortunadamente, las pacientes con recurrencia tumoral tienen tumores más resistentes, lo cual reduce la esperanza de vida de las pacientes <sup>3</sup>.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea caracterizada por diferencias sustanciales en las características celulares y moleculares de las células que conforman un tumor. Es bien sabido que los tumores contienen un subconjunto de células troncales cancerosas (CTC) que contribuyen a la heterogeneidad intra tumoral. Estas células pueden autorrenovarse y/o generar una progenie fenotípicamente diversa que alimenta la masa tumoral. Las células troncales participan en el tumor génesis, la progresión tumoral y metástasis <sup>4</sup>.

Las CTC tienen mecanismos eficientes que evitan que las terapias convencionales las eliminen, conduciendo así a la progresión del tumor, la diseminación metastásica y la recurrencia del cáncer <sup>5-6</sup>. Estas características las convierten en blancos atractivos para el desarrollo de terapias eficaces. La identificación de moléculas que contribuyen a la regulación de las CTC puede traducirse en nuevos enfoques terapéuticos para superar la resistencia a los fármacos <sup>6-7</sup>.

El mantenimiento y regulación de las CTC está dada por múltiples vías de señalización, factores de transcripción y moléculas reguladoras como los RNAs largos no codificantes <sup>6-8</sup>. Los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) son moléculas que pueden actuar tanto en el núcleo como en el citoplasma regulando la función de otras moléculas. Evidencias recientes han demostrado que los RNAs largos no codificantes regulan la expresión de factores de transcripción que mantienen la pluripotencial, participan en la adquisición y mantenimiento de la quimio resistencia, controlan la división celular y determinan el destino celular <sup>8-11</sup>.

### **3.Ubicación geográfica.**

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), lugar donde se realizó el Servicio Social, se localiza en Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan, 14610 Ciudad de México, CDMX.

### **4.Objetivos.**

- Adquirir las técnicas de cultivo y mantenimiento de líneas celulares.
- Evaluar la expresión de lncRNAs y marcadores de troncalidad.
- Realizar una comparación entre el nivel de expresión de los lncRNAs asociados a la sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama
- Analizar la expresión de lncRNAs en muestras de pacientes de cáncer de mama.
- Analizar la expresión génica de cada gen con respecto a cada subtipo de cáncer de mama.

### **5. Especificación y fundamento de las actividades desarrolladas.**

#### **5.1. Las células troncales del cáncer de mama y RNA no codificantes.**

##### **5.1.1 Generalidades.**

El primer lncRNAs descubierto en eucariontes fue H19, el cual fue detectado en 1984 por Tilghman y colaboradores, quienes examinaron una biblioteca de cDNA de hígado fetal en busca de clones abundantes que se hibridaban solo con una sonda de cDNA de hígado fetal, y no con una sonda de cDNA de hígado de ratones adultos; el clon se designó como H19 debido a que su posición era el clon 19 en la fila H. Aunque este transcrito tenía señales de terminación de traducción en ORFs pequeños no se unió a ribosomas y fue incapaz de traducirse.

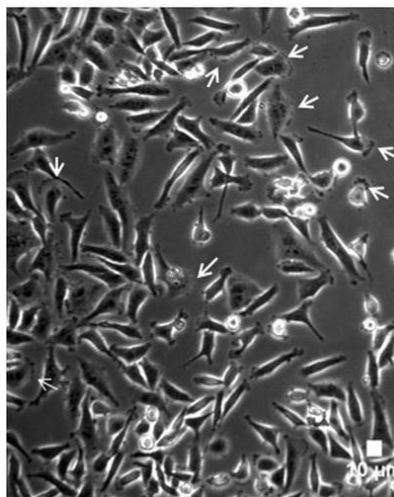
Los lncRNAs son RNAs que carecen de potencial codificante y poseen una longitud mayor a 200 nucleótidos, los cuales ejercen sus funciones a nivel transcripcional y/o postranscripcional. Los lncRNAs están involucrados en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo el cáncer <sup>11</sup>. Evidencias acumuladas han mostrado que los lncRNAs se expresan de manera anormal en muchos tipos de tumores y pueden desempeñar funciones importantes en la regulación de la proliferación, apoptosis, quimioresistencia, metástasis y en la regulación de las CTC <sup>8-11</sup>.

Actualmente, se han identificado algunos lncRNAs que participan en la regulación de las células troncales de cáncer de mama y / o que promueven la adquisición de características asociadas con la troncalidad. El hallazgo de estas moléculas que regulan la función de las CTC puede proporcionar nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama. Identificar las funciones que ejercen los lncRNAs y comprender los mecanismos moleculares por los cuales actúan es fundamental para establecer qué lncRNAs pueden ser los mejores candidatos para futuras estrategias terapéuticas <sup>11, 12</sup>. A pesar de los esfuerzos para ampliar la información sobre las implicaciones funcionales de los lncRNAs, hasta ahora hay muy pocos lncRNAs que participan en la regulación de la población de CTC de cáncer de mama. Es por ello que este proyecto plantea analizar la expresión de lncRNAs en células troncales de cáncer

## **6. Metodología.**

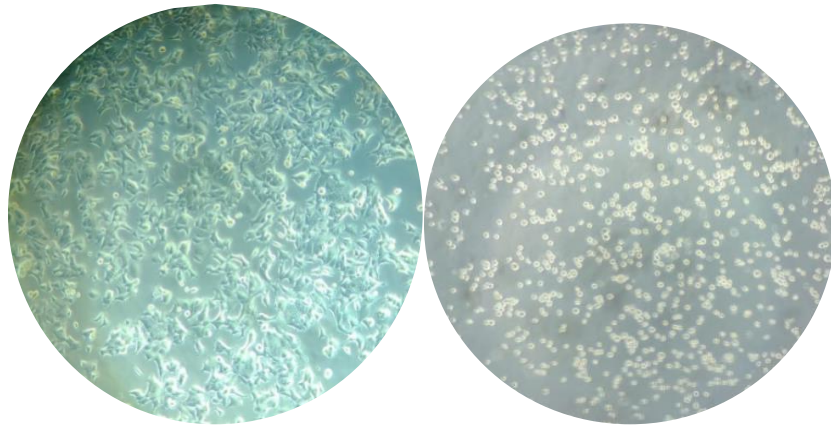
### **6.1 Cultivo de línea celular MDA 231.**

La línea celular del cáncer de mama MDA 231 de tipo basal triple negativo fue proporcionada por el instituto nacional de medicina genómica y fue cultivada en medio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) que contiene 3.7 g de  $\text{NaHCO}_3$ , 3.5 g de  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  y suplementado con 5% de suero fetal bovino. Este medio se utilizó para el mantenimiento, desarrollo y favorecimiento de las células.



Toma al microscopio de línea celular MDA 231 <sup>13</sup>.

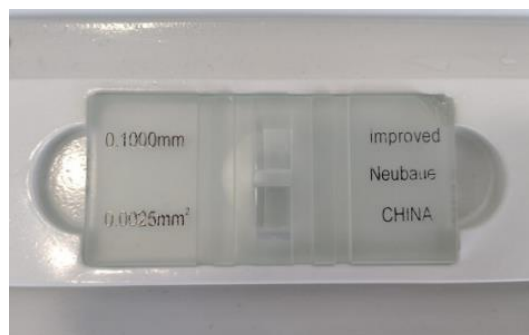
**6.2 Tripsinización.** Esta técnica es utilizada en cultivos celulares para quitar la adherencia de las células del sustrato de cultivo usando tripsina, la función de esta enzima serina proteasa es degradar las proteínas de adhesión.



Proceso de tripsinización celular.

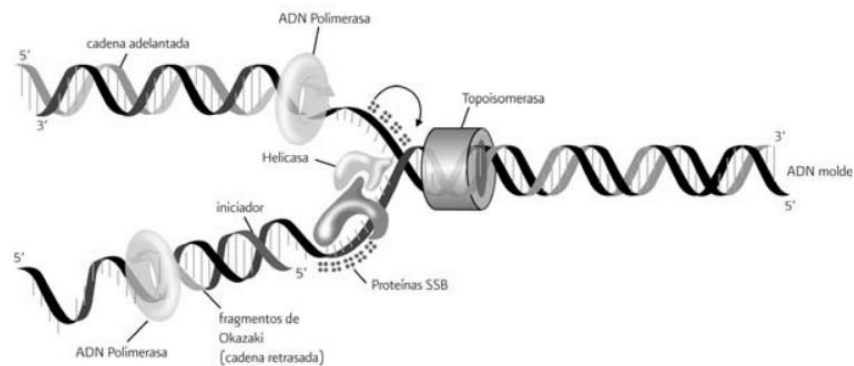
**6.3 Transfección.** Esta técnica consiste en introducir de manera in vitro ADN en una célula, con el fin de que se exprese a través de la transcripción o traducción.

**6.4 Cuantificación de células.** Para el recuento de células se emplea la cámara de Neubauer, este es un aparato el cual cuenta con retículas para facilitar el conteo celular presente en un micro litro<sup>14</sup>.



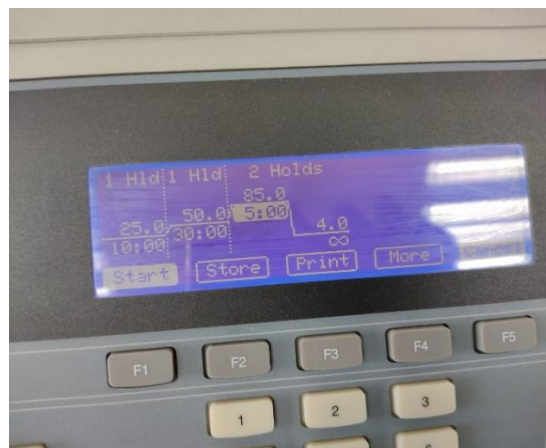
Cámara de conteo neubauer.

**6.5 PCR.** Esta técnica permite obtener de manera in vitro miles de millones de copias de ADN a partir de una sola molécula. Este proceso comprende las fases de la desnaturalización, alineamiento y extensión, realizándolas de manera cíclica hasta obtener el número de copias de ADN deseado<sup>15</sup>.



En la PCR se simula en un tubo lo que ocurre durante la replicación celular<sup>15</sup>.

**6.6 RT-PCR.** En esta técnica se utiliza una enzima retro-transcriptasa con el fin de retro transcribir una hebra de ARN en ADN complementario.



Programación del termociclador para realizar PCR.



## 6.7 Actividades principales.

En los primeros días de mi ingreso al laboratorio fui capacitado y orientado con respecto a mi cronograma de actividades, así como de los diferentes equipos que se encontraban dentro del laboratorio, su respectivo uso y cuidados. Una vez orientado sobre mis actividades tuve la tarea de tener en mi cuidado unas células de la línea celular del cáncer de mama MDA 231 de tipo basal triple negativo donde consecutivamente iba realizando traspases para obtener nuevos cultivos de la línea siguiendo el proceso de cultivo utilizando medio DMEM y tripsinización adecuado.

También una de las actividades que ejercía fue el realizar técnicas moleculares como PCR con base al procedimiento de un kit para realizar PCR. Para corroborar que la técnica haya sido un éxito, corroboraba la PCR realizando electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Dentro de mi tiempo comprendido de mi servicio social, la doctora Karla me incentivaba a participar en seminarios emitidos y realizados por los mismos chicos del servicio, con el fin de ampliar el conocimiento y el conocer más acerca sobre la filogenia del cáncer.

Así mismo parte de la incentivación fue el cursar cursos extracurriculares en los cuales tuve la oportunidad de participar en cursos sobre: Sistema Linux 1, Medicina Genómica, regulación epigenética y ARN no codificantes, los cuales considero fue un antes y un después que impactaron en mi conocimiento.

La última actividad que realice durante mi instancia fue el crio preservación la línea celular MDA 231, con un kit rápido de crio preservación, manteniendo así el stock de la línea celular.

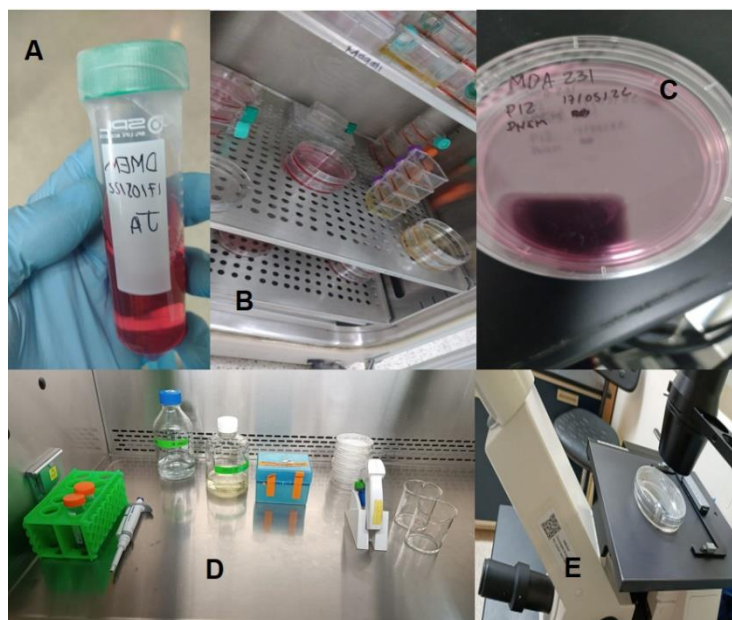


Figura 1. A) Medio DMEM suplementando con suero fetal bovino 5%, B) Incubadora para el crecimiento de la línea celular, C) Cultivo de células MDA-231. D) Campana de flujo para el mantenimiento de la línea celular y E) Observación de las células por microscopio.



## 6.8 Análisis estadístico.

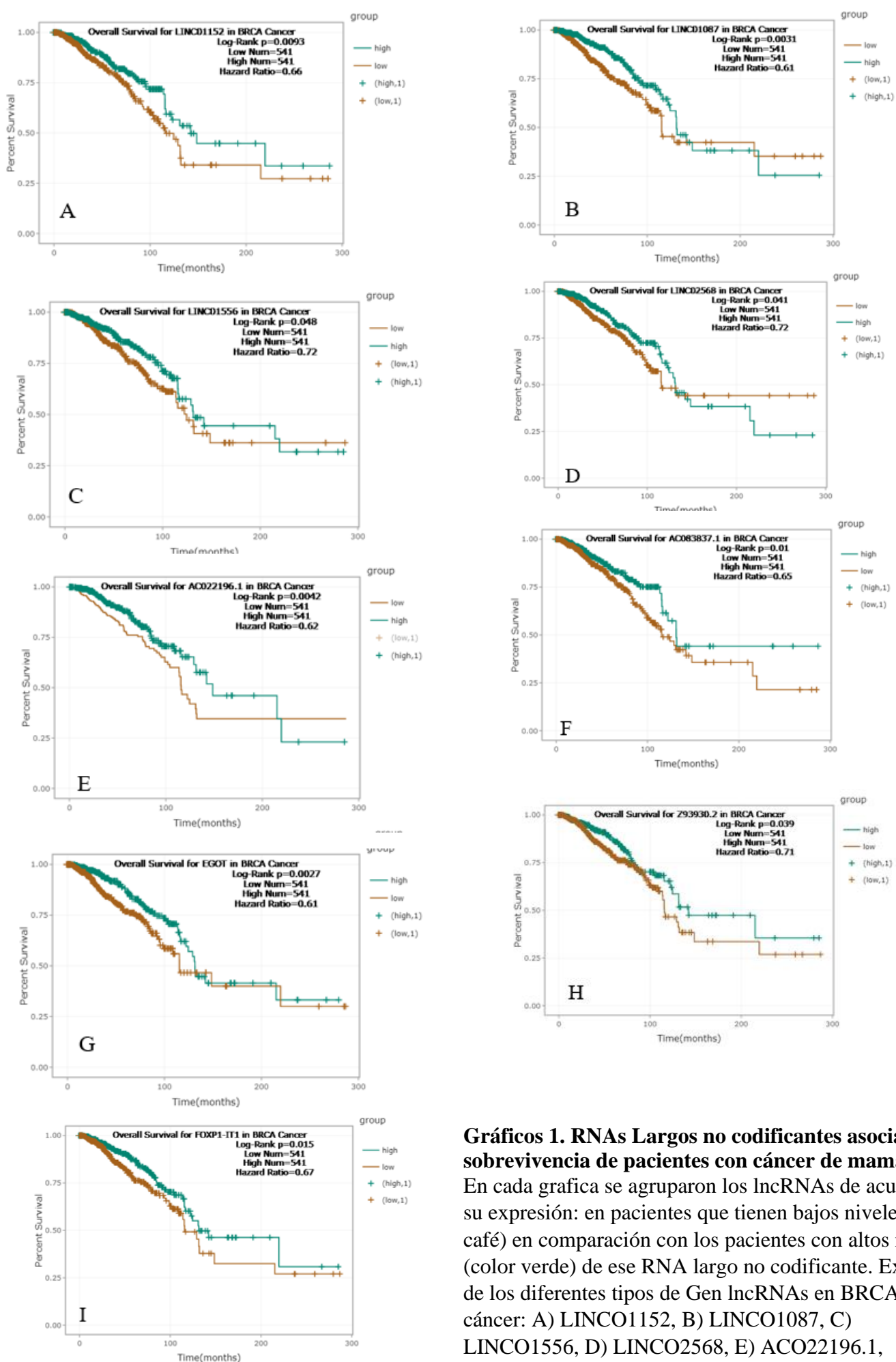
Para este trabajo se realizó una base de datos con la ayuda de la paquetería de office (Excel) con los siguientes datos requeridos; gen, ensamble id, marcadores de troncalidad y marcadores de diferenciación (Anexo). En total se buscaron setenta y ocho genes y estos datos fueron obtenidos de GeneCards®: The Human Gene Database y ENCORI For RNA Interactomes, en el apartado de RNA-RNA CoExpression y se obtuvieron el coeficiente R , posteriormente utilizando ENCORI For RNA Interactomes en el apartado Gene Survival Analysis se buscó aquel gen su coeficiente R sea menor a 0.005 de los setenta y ocho, solo nueve son <0.005 (Tabla 1).

Se analizaron los nueve genes seleccionados utilizando ENCORI en el apartado de Gene Differential Expression donde se obtuvieron gráficos que representaban la expresión de cada lncRNA asociados a la sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama. Por último, se utilizó el sistema TANRIC: Query para obtener graficas de la expresión de los nueve lncRNA.

## 7. Resultados.

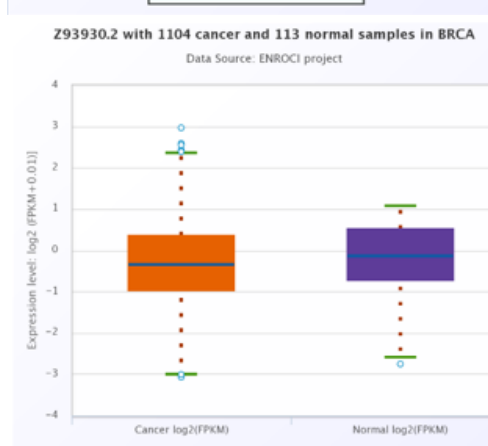
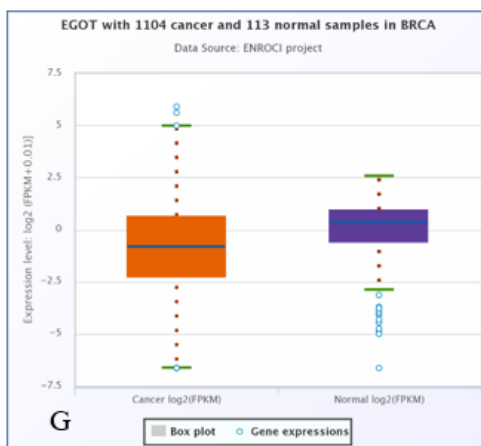
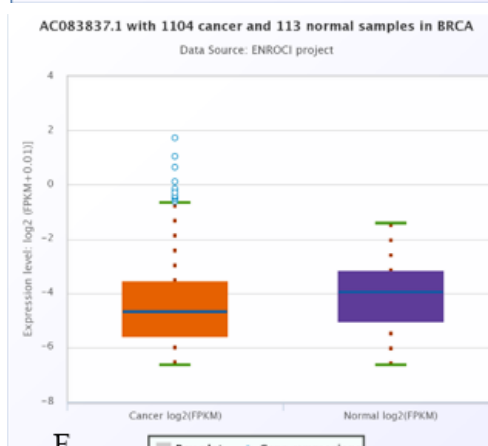
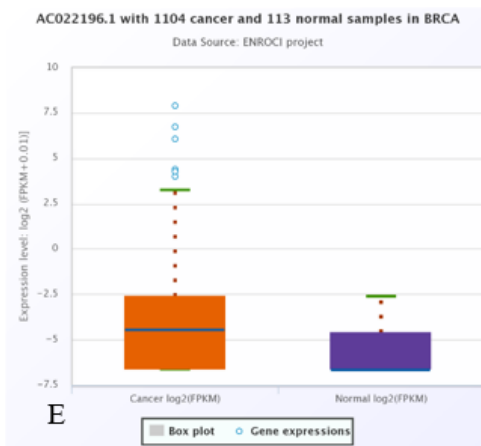
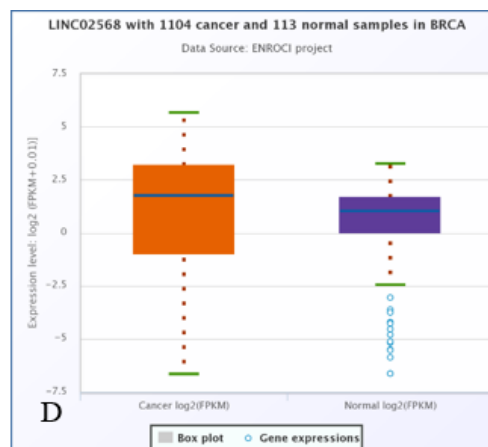
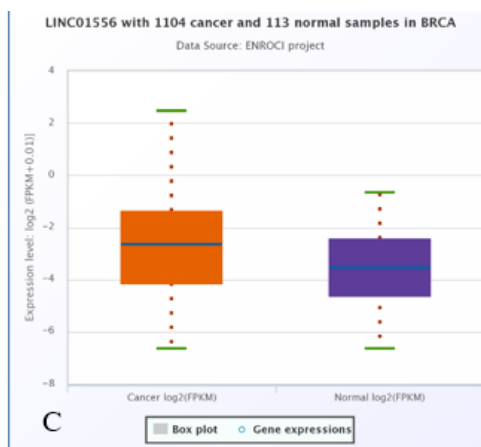
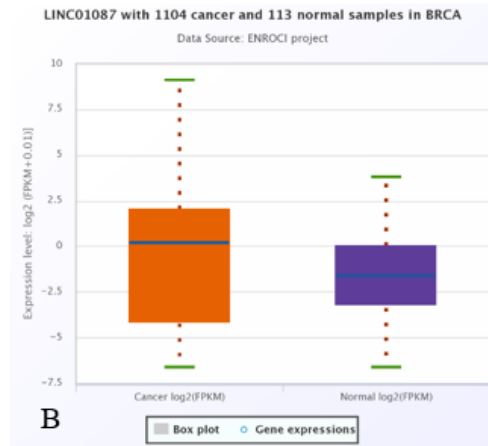
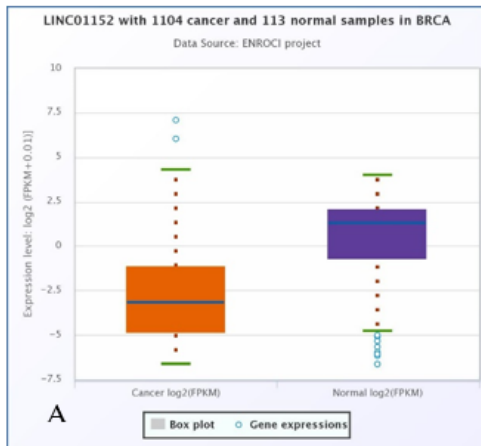
Tabla 1. Genes, Marcadores de troncalidad y marcadores de diferenciación.

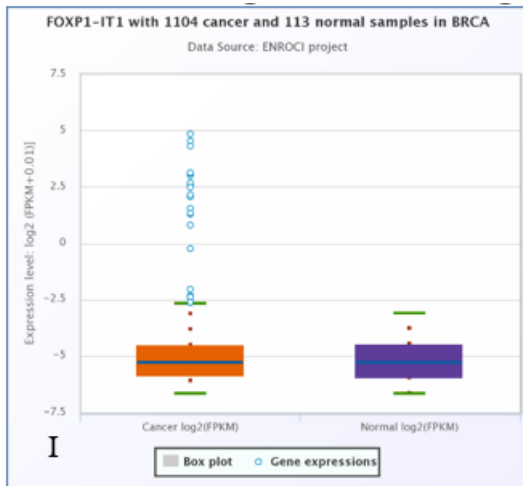
Gene	LINC01152	LINC01087	LINC01556	LINC02568	AC022196.1	AC083837.1	EGOT	Z93930.2	FOXP1-IT1
EnsambleID	ENSG00000256124	ENSG00000224559	ENSG00000204709	ENSG00000259459	ENSG00000259390	ENSG00000261618	ENSG00000235947	ENSG00000226471	ENSG00000242094
PROM1	0.448	-0.347	-0.107	-0.233	-0.321	0.293	-0.093	-0.186	-0.048
POU5F1	0.442	-0.426	0.014	-0.51	-0.015	0.284	-0.275	-0.198	-0.08
cKIT	0.538	-0.055	-0.166	-0.055	-0.145	0.236	0.072	-0.179	0.066
Notch1	0.469	-0.344	-0.064	-0.393	-0.283	0.273	-0.145	-0.334	-0.103
DNER	0.486	-0.374	-0.068	-0.499	-0.23	0.17	-0.289	-0.117	-0.115
WNT10A	0.323	-0.248	0.025	-0.286	-0.255	0.406	-0.144	-0.175	-0.195
Nestin	0.372	-0.142	0.001	-0.143	-0.112	-0.052	-0.156	-0.195	-0.145
ALDH1A3	0.378	-0.221	-0.139	-0.207	-0.186	0.282	-0.064	-0.207	-0.041
SOX9	0.341	-0.266	0.029	-0.151	-0.271	0.2	-0.045	-0.096	-0.05
LIF	0.338	-0.164	0.016	-0.08	-0.216	0.267	0.008	-0.103	-0.07
cd49f	0.412	-0.21	-0.123	-0.199	-0.026	0.106	-0.062	-0.124	0.036
vim	0.305	-0.218	-0.088	0.41	-0.206	0.19	-0.125	-0.231	-0.189
wnt5b	0.301	-0.224	-0.065	-0.215	-0.128	0.151	-0.063	-0.148	-0.136
Jag2	0.261	-0.065	0.052	-0.068	-0.093	-0.131	-0.098	-0.1	-0.248
cdh2	0.126	-0.126	-0.115	-0.203	-0.008	0.118	-0.115	-0.148	0.001
fosl1	0.251	-0.419	-0.019	-0.4	-0.31	0.212	-0.216	-0.17	-0.269
snai1	0.146	-0.358	-0.038	-0.324	-0.24	0.197	-0.255	-0.29	-0.272
muc1	-0.196	0.219	0.093	0.464	0.177	-0.047	0.302	0.194	0.058
cdh1	-0.03	0.046	0.093	-0.078	0.149	-0.113	-0.076	0.08	-0.06
bmp4	-0.153	0.273	-0.056	0.451	0.155	-0.028	0.158	0.071	0.111
ESR1	-0.331	0.685	0.063	0.69	0.434	-0.249	0.457	0.235	0.277
PGR1	0.212	-0.024	-0.097	0.019	-0.078	0.04	-0.025	-0.179	-0.109



## Gráficos 1. RNAs Largos no codificantes asociados a la sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama.

En cada grafica se agruparon los lncRNAs de acuerdo con su expresión: en pacientes que tienen bajos niveles (color café) en comparación con los pacientes con altos niveles (color verde) de ese RNA largo no codificante. Expresión de los diferentes tipos de Gen lncRNAs en BRCA en cáncer: A) LINCO1152, B) LINCO1087, C) LINCO1556, D) LINCO2568, E) ACO22196.1, F)AC063837.1, G) EGOT, H) Z93930.2 y I) FOXP1-IT.

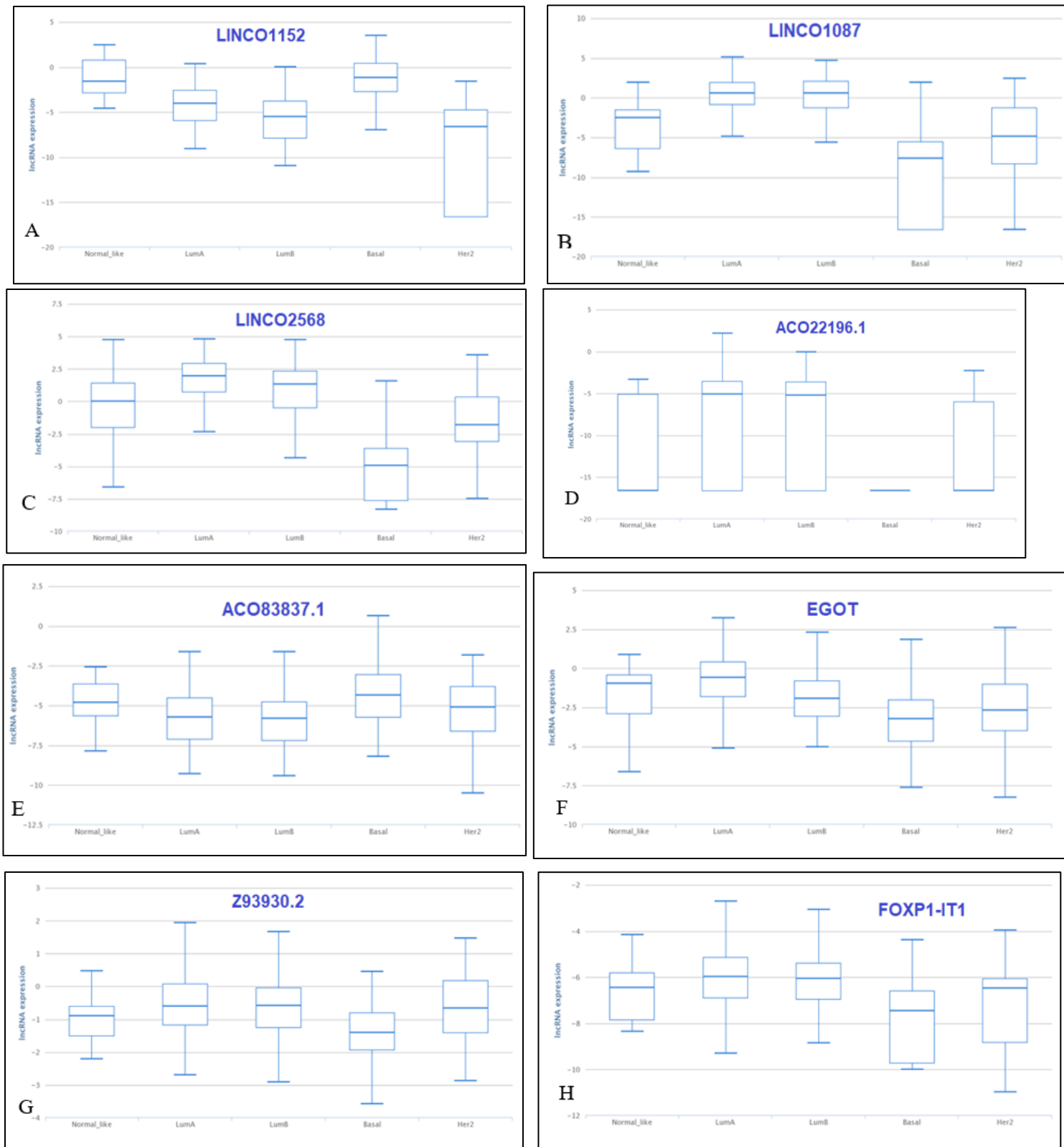




## Gráficos 2. Expresión génica en muestras de cáncer.

En estos gráficos podemos observar la expresión de cada uno de los genes utilizados con pacientes con cáncer en comparación con pacientes sin cáncer.

Expresión génica de genes de cáncer; A) LINCO1152, B) LINCO1087, C) LINCO1556, D) LINCO2568, E) ACO22196.1, F) AC063837.1, G) EGOT, H) Z93930.2 y I) FOXP1-IT.



**Gráficos 3. Nivel de expresión génica en comparación con cada uno de los subtipos de cáncer de mama.**

En los gráficos (A-H) podemos observar la cuanto es el nivel de expresión de los genes empleados en los subtipos de cáncer de mama tales como: Luminal A, Luminal B, Basal y Her2.

Nivel de expresión de gen; A) LINCO1152, B) LINCO1087, C) LINCO2568, D) ACO22196.1, E) ACO83837.1, F) EGOT, G) Z93930.2 Y H) FOXP1-IT1.

## **8. Análisis y discusión de resultados.**

### **8.1 Interpretación de Gráficos 1. de lncRNAs asociados a la supervivencia de pacientes con cáncer de mama.**

En la gráfica A podemos observar que los pacientes con bajos niveles del gen LINCO1152 tienen una menor tasa de supervivencia en comparación con los pacientes que tienen una mayor tasa en cuanto a expresión del gen. Por otra parte, el grupo de pacientes cuyo nivel de expresión del gen LINCO1087 (Gráfica B) la tasa de supervivencia es alta a comparación con los pacientes con una baja expresión. Sin embargo, a partir del centésimo mes la tasa de supervivencia de los pacientes con bajo nivel se mantiene estable a comparación del otro grupo con un nivel de expresión bajo, el cual decae. Por lo tanto, en el gráfico C el grupo con mayor expresión del gen LINCO1556 tuvo una mayor tasa de supervivencia en comparación con el grupo con un bajo nivel de expresión.

En el gen Linco2568 (gráfico D), el grupo con mayor expresión génica tubo una tasa mayor en comparación con el grupo con una expresión baja, sin embargo, el grupo con una expresión baja a partir del centésimo décimo mes se mantuvo en una expresión constante mientras que el grupo con una expresión alta de cayó su expresión a partir de ese mes.

Mientras que el grupo con una alta expresión génica del gen ACO22196.1 (Gráfico E), tuvo una mayor tasa de supervivencia en comparación con el grupo que tuvo una baja expresión del gen. Sin embargo, en el grupo donde se tenía una mayor expresión comenzó a decaer en el duodécimo mes hasta mantenerse constante, en comparación con el grupo con baja expresión donde la expresión decayó en el centésimo décimo mes.

De acuerdo con lo observado en el gráfico F, podemos concluir altos niveles de expresión del gen AC063837.1 donde sostuvo una tasa de supervivencia alta hasta el centésimo trigésimo mes donde se mantuvo constante. En comparación con el grupo con una baja expresión donde decayó después del duodécimo mes.

El gen EGOT (gráfico G) tuvo una mayor expresión, este mantuvo una tasa de supervivencia alta hasta después del centésimo mes donde ambos grupos mantuvieron similar los niveles de expresión y tasa de supervivencia. Al igual que el gen Z93930.2 (gráfico H) tuvo una mayor expresión manteniendo su tasa de supervivencia por encima del grupo con baja expresión, decayendo la expresión finalmente después del duodécimo mes para ambos grupos.

Por último, en el gen FOXP1-IT (Gráfico I) la tasa de supervivencia del grupo con mayor expresión génica se mantuvo por encima del grupo con baja expresión.

## **8.2 Interpretación de Gráficos 2. Expresión génica en muestras de cáncer.**

En el grafico A los pacientes con tejido canceroso contra pacientes sin cáncer podemos observar que este el gen LINCO1152 tiene muy poca expresión de pacientes sin cáncer, pero su expresión aumenta en pacientes con cáncer de mama. Así mismo en el grafico B el gen LINCO1087 tiene muy poca expresión tanto en pacientes con cáncer como en pacientes sanos. El grafico C podemos observar que el gen LINCON1556 se expresa ligeramente más en pacientes con cáncer que en pacientes sanos.

Por otro lado, en el gen LINCO2568 (grafico D) existe un bajo nivel de expresión tanto en pacientes con cáncer como en pacientes sanos, sin embargo, en pacientes sanos su expresión es casi nula, en comparación cuando ya se tiene cáncer se ve un incremento considerable de tal expresión de acuerdo con la media.

De acuerdo con el grafico E podemos observar que la expresión génica del gen (ACO22196.1), es nula y casi inexistente en pacientes sanos, sin embargo, en pacientes con cáncer de mama existe una expresión muy reconocible he incluso el gen puede encontrarse sobre expresado. Mientras en el grafico F en el gen (AC063837.1), este gen en pacientes sanos se encuentra ligeramente por encima de la media de pacientes con cáncer sin embargo existen casos en los cuales se logra ver una sobre expresión de este gen en pacientes con cáncer de mama.

Podemos observar en el grafico G que la expresión génica de EGOT puede ser ligeramente por encima de la expresión en tejido canceroso, sin embargo, en algunos casos puede ser casi inexistente su presencia. En pacientes con cáncer este gen puede encontrarse por debajo de la media de pacientes sanos, pero en algunos casos puede existir una sobre expresión de este gen.

En el grafico H del gen Z93930.2 podemos observar que en pacientes sanos la media de la expresión génica se encuentra ligeramente por encima de la media en tejido canceroso, aunque también al ser un tejido libre de cáncer podemos tener una expresión casi inexistente. En algunos casos este gen se puede encontrar sobre expresado o inexistente en casos extremos.

Por último, el gen FOXP1-IT representado en el grafico I, se encuentra en el mismo nivel de expresión tanto en pacientes sanos como en pacientes con cáncer, sin embargo, es evidente que se puede encontrar sobre expresado en pacientes con cáncer de mama.



### **8.3 Interpretación de Gráficos 3. Nivel de expresión génica en comparación con cada uno de los subtipos de cáncer de mama.**

El gen LINCO1152 representado en el grafico A, podemos observar la expresión del gen la cual se encuentra a un nivel similar para los subtipos Luminal A y B, con una mayor expresión en cánceres de tipo basal y un bajo nivel de expresión en HER2.

Mientras que en el gen LINCO1087 (grafico B), el nivel de expresión del gen se encuentra a un nivel similar para los subtipos Luminal A y B, con un nivel de expresión en HER2 bajo, y un nivel de expresión en subtipo Basal muy bajo.

Como se puede observar en el grafico C el nivel de expresión del gen LINCO1556 se encuentra similar en cuanto a los subtipos Luminal A y B, por consiguiente, en un nivel más bajo en HER2 y en el tipo Basal se encuentra un menor nivel de expresión.

Para el gen ACO22196.1 (grafico D), este se encuentra en un nivel de expresión alto en Luminal A y B, y bajo para los subtipos Basal y HER2. Por otro lado, en el grafico E, el gen AC063837.1, en los subtipos Luminal A y B la media del nivel de expresión se lee similar, siendo el subtipo Basal el de mayor nivel de expresión y en el subtipo HER2 el de menor nivel de expresión del gen.

En el gen EGOT del grafico F podemos observar que, el nivel de expresión génica es más alto en el subtipo Luminal A, por consiguiente, en el subtipo Luminal B y HER2, siendo el subtipo Basal el de menor nivel de expresión.

El nivel de expresión del gen Z93930.2 representado en el grafico G, es similar en los subtipos Luminal A, Luminal B y de tipo HER2, mientras que el subtipo Basal tiene un nivel de expresión bajo en comparación con los demás subtipos.

En el último grafico H podemos observar que en el gen FOXP1-IT1, los subtipos Luminal A y B el nivel de expresión es similar, por consiguiente, el de tipo HER2 y el que tiene un nivel más bajo en comparación con los demás subtipos es el Basal.

## **9. Objetivos alcanzados.**

En el tiempo de prestación de mi servicio social cumplí satisfactoriamente cada uno de los objetivos y metas personales dentro de las actividades que realicé dentro del INMEGEN.

Dentro de mis objetivos cumplidos fue el realizar las técnicas de cultivo necesarias para llevar a cabo el mantenimiento de líneas celulares, realizando estas técnicas en el mantenimiento de la línea celular MDA 231 basal triple negativo de cáncer de mama.

También realice la evaluación de la expresión de cada RNAs largo no codificantes utilizado, donde para seleccionar aquellos lncRNAs realice una base de datos para encontrar cual genera de interés para la evaluación con base en los marcadores de troncalidad, marcadores de diferenciación, así como su coeficiente R.

Por último, realice la evaluación de la expresión de los lncRNAs en muestras de pacientes con ausencia de cáncer contra pacientes con presencia de cáncer de mama con el fin de determinar cómo se comportaba la expresión de los genes en la filogenia de la enfermedad. Así como la expresión génica de cada uno de los nueve genes en cada subtipo de cáncer.

## **10. Conclusión.**

El mundo de los RNA largos no codificantes es aún un campo muy extenso y vasto para estudiar y al mismo tiempo un campo de suma importancia por el papel que desempeñan, como indicadores de la regulación postranscripcionales, la represión de la traducción, expresión génica o silenciamiento génico. También es importante mencionar, como su nivel de expresión cambia en los diferentes subtipos de cáncer de mama, lo cual nos proporciona más información para poder entender más acerca sobre la filogenia de la enfermedad.

## 11. Referencias.

1. World Health Organization. IARC. Cancer today [Internet] Consultado el 06 de enero de 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?projection=globe>
2. Ahmad A. Pathways to breast cancer recurrence. *ISRN Oncol.* 2013;2013:290568.
3. Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer-How We Can Rise to the Challenge. *Cells.* 2019 Aug 22;8(9):957.
4. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell.* 2012 Jun 14; 10(6):717-728.
5. Li X, Lewis MT, Huang J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 7;100(9):672-9.
6. Luo M, Clouthier SG, Deol Y, Liu S, Nagrath S, Azizi E, Wicha MS. Breast cancer stem cells: current advances and clinical implications. *Methods Mol Biol.* 2015;1293:1-49.
7. Zhou J, Chen Q, Zou Y, Chen H, Qi L, Chen Y. Stem Cells and Cellular Origins of Breast Cancer: Updates in the Rationale, Controversies, and Therapeutic Implications. *Front Oncol.* 2019 Aug 28;9:820.
8. Castro-Oropeza R, Melendez-Zajgla J, Maldonado V, Vazquez-Santillan K. The emerging role of lncRNAs in the regulation of cancer stem cells. *Cell Oncol (Dordr).* 2018 Dec;41(6):585-603.
9. Chen S, Zhu J, Wang F, Guan Z, Ge Y, Yang X, Cai J. lncRNAs and their role in cancer stem cells. *Oncotarget.* 2017 Oct 30;8(66):110685-110692.
10. Lecerf C, Peperstraete E, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Propagation and Maintenance of Cancer Stem Cells: A Major Influence of the Long Non-Coding RNA H19. *Cells.* 2020 Dec 5;9(12):2613.

11. Rinn J.L., Chang H.Y. Genome Regulation by Long Noncoding RNAs. *Annu. Rev. Biochem.* 2012;81:145–166.
12. Brown JM, Wasson MD, Marcato P. The Missing Lnc: The Potential of Targeting Triple-Negative Breast Cancer and Cancer Stem Cells by Inhibiting Long Non-Coding RNAs. *Cells.* 2020 Mar 20;9(3):763.
13. Sélos Fabiana, et. al.: ROCK inhibition with Fasudil induces beta-catenin nuclear translocation and inhibits cell migration of MDA-MB 231 human breast cancer cells. 2017 Octubre 20.
14. Gomes Raimundo: Hemograma Cómo Hacer e Interpretar. Cap 7. Errores en los hemogramas automatizados: los interferentes y sus correcciones. 2019; N<sup>o</sup> Edición: 2<sup>a</sup>, 684 páginas.
15. Serrato Díaz Alejandra, Lluvia Flores Rentería, Jaime Aportela Cortez y Edgar Sierra Palacios: Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. 2014 Pag 53-73. ISBN: 978-607-8246-72-4.



## 12. Anexos.

Tabla 2. Base de datos

Gene	AL157387.1	AC093001.1	LINC01087	AC044784.1	AL356311.1	MYB-AS1	XIST	VCAN-AS1	AC098848.1	AL356966.1	AC013652.1	AC022196.1	AL133370.1	SNHG14	AC092127.2	AC109361.2	AC044784.2	AC087500.2	C15orf54	AL390294.1	TSIX	EGOT	CERS6-AS1	AC109630.1	MEG8
EsemblID	ENS000000224918	ENS000000244468	ENS000000224639	ENS000000223808	ENS000000233823	ENS000000236703	ENS000000222907	ENS000000249835	ENS000000267112	ENS000000224366	ENS000000259345	ENS000000253381	ENS000000258837	ENS000000224078	ENS000000270124	ENS000000250740	ENS000000234732	ENS000000263164	ENS000000175746	ENS000000232638	ENS000000270641	ENS000000235471	ENS000000227617	ENS000000259269	ENS000000225746
PROM1	-0.196	-0.318	-0.347	-0.49	-0.48	-0.228	-0.037	0.12	-0.156	0.127	-0.33	-0.321	0.163	-0.149	-0.089	-0.364	-0.262	-0.109	0.126	-0.378	-0.016	-0.083	-0.295	-0.17	0.097
POU5F1	-0.471	-0.357	-0.426	-0.493	-0.455	-0.292	-0.144	-0.044	-0.260	0.241	-0.337	-0.015	-0.062	-0.190	-0.027	-0.364	-0.252	-0.097	0.174	-0.466	-0.03	-0.275	-0.268	-0.104	-0.028
ckIT	-0.042	-0.199	-0.055	-0.261	-0.24	0.004	0.116	0.242	0	0.159	-0.204	-0.145	0.145	0.047	-0.067	-0.056	-0.14	0.018	0.111	-0.175	0.054	0.072	-0.261	-0.056	0.173
Notch1	-0.296	-0.275	-0.344	-0.396	-0.474	-0.169	0.018	0.17	-0.169	0.208	-0.3	-0.283	0.021	-0.153	-0.079	-0.259	-0.258	-0.157	0.186	-0.374	-0.024	-0.145	-0.42	-0.136	0.064
DNER	-0.332	-0.244	-0.374	-0.401	-0.43	-0.276	-0.158	-0.043	-0.264	0.113	-0.259	-0.23	-0.034	-0.095	-0.02	-0.354	-0.278	-0.175	0.155	-0.442	-0.091	-0.289	-0.268	-0.123	0.024
WNT10A	-0.25	-0.188	-0.248	-0.35	-0.408	-0.272	-0.105	-0.036	-0.21	0.121	-0.313	-0.255	0.079	-0.18	-0.033	-0.335	-0.261	-0.059	0.006	-0.328	-0.084	-0.144	-0.272	-0.195	0.034
Nestin	-0.168	-0.145	-0.142	-0.222	-0.25	-0.201	-0.161	0.002	-0.185	0.035	-0.14	-0.112	-0.070	-0.054	-0.03	-0.21	-0.205	-0.042	0.112	-0.107	-0.152	-0.156	-0.139	-0.107	0.065
ALDH1A3	-0.101	-0.108	-0.221	-0.335	-0.407	-0.175	0.053	0.28	-0.109	0.156	-0.178	-0.186	0.199	-0.017	-0.108	-0.14	-0.211	-0.15	0.180	-0.325	0.028	-0.064	-0.31	-0.093	0.241
SOX9	-0.118	-0.296	-0.266	-0.29	-0.317	-0.133	-0.03	0.012	0.007	0.055	-0.251	-0.271	0.192	-0.112	-0.095	-0.25	-0.121	0.021	-0.001	-0.195	-0.026	-0.045	-0.158	-0.156	-0.001
LIF	-0.046	-0.182	-0.164	-0.272	-0.262	-0.112	0.044	0.165	-0.082	0.118	-0.232	-0.216	0.126	0.002	-0.082	-0.14	-0.166	-0.043	0.069	-0.156	0.02	0.008	-0.219	-0.138	0.194
cd49f	-0.078	-0.064	-0.21	-0.138	-0.192	-0.029	0.131	0.17	0.007	0.083	-0.002	-0.026	0.074	0.076	-0.119	-0.081	-0.119	-0.085	0.24	-0.274	0.076	-0.062	-0.265	0.031	0.043
vim	-0.127	-0.094	-0.218	-0.278	-0.349	-0.285	-0.147	0.216	-0.214	-0.024	-0.207	-0.206	0.051	-0.148	-0.186	-0.233	-0.26	-0.13	0.084	-0.261	-0.158	-0.125	-0.231	-0.198	0.23
wnf5b	-0.179	-0.095	-0.224	-0.263	-0.283	-0.253	-0.123	0.129	-0.194	0.038	-0.155	-0.128	0.075	-0.13	-0.09	-0.24	-0.219	-0.085	0.107	-0.218	-0.076	-0.063	-0.194	-0.131	0.153
Jag2	-0.068	-0.047	-0.065	-0.087	-0.122	-0.146	-0.187	-0.173	-0.175	-0.003	-0.164	-0.083	-0.05	-0.096	-0.066	-0.126	-0.189	-0.004	-0.126	0.02	-0.245	-0.098	-0.054	-0.143	-0.117
cdh2	-0.074	0.034	-0.126	-0.035	-0.211	-0.083	0.106	0.233	0	0.042	0.086	-0.008	0.06	-0.021	-0.024	-0.091	-0.052	-0.161	0.226	-0.206	0.098	-0.115	-0.148	0.005	0.149
fosl1	-0.332	-0.182	-0.419	-0.427	-0.453	-0.391	-0.234	-0.04	-0.328	0.027	-0.354	-0.31	0.024	-0.222	-0.173	-0.409	-0.312	-0.19	0.069	-0.389	-0.124	-0.216	-0.247	-0.234	0.065
snai1	-0.301	-0.055	-0.358	-0.308	-0.383	-0.368	-0.19	0.041	-0.279	0.013	-0.25	-0.24	0.033	-0.214	-0.183	-0.347	-0.281	-0.233	0.044	-0.356	-0.148	-0.255	-0.235	-0.195	0.036
muc1	0.355	0.192	0.219	0.246	0.195	0.15	0.1	0.025	0.203	-0.14	0.128	0.177	0.245	0.047	-0.053	0.246	0.165	0.057	-0.108	0.272	0.01	0.302	0.173	0.042	0.048
cdh1	-0.088	0.226	0.046	0.186	0.074	0.045	0.046	-0.019	0.077	-0.007	0.166	0.149	-0.021	-0.014	-0.014	0.025	0.064	-0.119	0.058	-0.014	0.044	-0.076	0.026	0.105	-0.154
bmp4	0.404	0.361	0.273	0.331	0.244	0.217	0.195	0.119	0.24	-0.063	0.212	0.155	0.206	0.186	0.039	0.27	0.157	0.091	-0.073	0.223	0.069	0.158	0.135	0.053	0.156
ESR1	0.568	0.305	0.685	0.635	0.862	0.558	0.297	0.036	0.422	-0.073	0.414	0.434	-0.031	0.353	0.107	0.558	0.466	0.327	-0.142	0.689	0.16	0.457	0.401	0.28	0.005
PGR1	0.084	0.037	-0.024	-0.11	-0.202	-0.022	0.02	0.168	0.017	0.009	-0.077	-0.078	0.144	0.025	-0.016	-0.017	-0.142	-0.041	-0.058	-0.14	-0.052	-0.025	-0.073	-0.098	0.144

Tabla 3. Base de datos

Gene	DGCR9	AC141930.1	AC023509.1	AC012404.1	SNHG8	AC141930.2	AC089987.2	AC104825.1	AC096733.1	DSCAM-AS1	AC122108.1	Z93930.2	AC098679.1	AC131953.1	AL671710.1	UNC00905	AC027277.1	AC144450.1	AC079329.1	AC091564.6	TAB3-AS2	AL157871.1	UNC02568	MEG3	UNC00504	AC015818.9
EnsembleID	ENSG00000273032	ENSG00000229613	ENSG00000257379	ENSG00000259481	ENSG00000269893	ENSG00000231482	ENSG00000259121	ENSG00000251615	ENSG00000246335	ENSG00000235123	ENSG00000259187	ENSG00000228471	ENSG00000250614	ENSG00000250906	ENSG00000273192	ENSG00000167459	ENSG00000256013	ENSG00000203635	ENSG00000254680	ENSG00000256680	ENSG00000235912	ENSG00000238514	ENSG00000235463	ENSG00000214548	ENSG00000249360	ENSG00000267075
PRDM1	0.211	-0.229	-0.213	-0.044	-0.03	-0.126	0.068	-0.185	-0.138	-0.258	0	-0.186	0	-0.196	-0.03	-0.008	0	-0.21	0	0.091	0	0	-0.233	0.148	-0.45	0.035
POU5F1	0.397	-0.439	-0.231	-0.052	-0.151	-0.296	0.121	-0.342	-0.135	-0.358	0	-0.198	0	-0.247	0.145	0.029	0	-0.418	0	-0.002	0	0	-0.51	-0.035	-0.627	0.011
cKIT	0.103	-0.109	-0.054	0.021	0.03	-0.12	0.068	-0.01	0.021	-0.133	0	-0.179	0	0.049	-0.029	-0.025	0	-0.08	0	0.17	0	0	-0.055	0.251	-0.215	0.032
Notch1	0.257	-0.243	-0.073	-0.14	-0.13	-0.172	0.118	-0.269	-0.16	-0.289	0	-0.334	0	-0.099	0.084	-0.022	0	-0.213	0	0.074	0	0	-0.393	0.195	-0.496	0.019
DNER	0.324	-0.363	-0.173	-0.058	-0.099	-0.26	0.099	-0.288	-0.145	-0.301	0	-0.117	0	-0.272	0.057	0.028	0	-0.337	0	0.02	0	0	-0.499	-0.05	-0.523	0.027
WNT10A	0.23	-0.291	-0.172	-0.131	0.031	-0.158	0.163	-0.219	-0.198	-0.196	0	-0.175	0	-0.278	0.163	0.024	0	-0.288	0	0.163	0	0	-0.286	0.2	-0.417	-0.022
Nestin	0.166	-0.239	-0.178	-0.093	0.049	-0.164	0.025	-0.066	-0.105	-0.156	0	-0.195	0	-0.148	0.172	-0.005	0	-0.251	0	0.135	0	0	-0.143	0.157	-0.254	0.039
ALDH1A3	0.123	-0.058	-0.105	-0.037	-0.174	0.024	0.071	-0.088	-0.089	-0.181	0	-0.207	0	-0.067	-0.088	-0.007	0	-0.041	0	0.074	0	0	-0.207	0.334	-0.339	0.018
SOX9	0.22	-0.264	-0.103	0.001	-0.03	-0.136	0.041	-0.142	-0.088	-0.349	0	-0.096	0	-0.134	-0.019	-0.07	0	-0.257	0	0.038	0	0	-0.151	-0.003	-0.31	-0.31
LIF	0.138	-0.111	-0.053	-0.061	0.017	0.004	0.075	-0.081	-0.074	-0.153	0	-0.103	0	-0.053	0.054	-0.068	0	-0.102	0	0.154	0	0	-0.08	0.367	-0.202	-0.021
cd49f	0.105	-0.148	-0.024	-0.007	-0.189	-0.122	0.056	-0.12	-0.002	-0.371	0	-0.124	0	0.05	-0.225	-0.057	0	-0.109	0	0.023	0	0	-0.199	-0.019	-0.211	-0.002
vim	0.076	-0.19	-0.225	-0.129	-0.088	0.004	0.033	-0.155	-0.188	-0.204	0	-0.231	0	-0.195	0.024	-0.032	0	-0.201	0	0.171	0	0	0.41	0.41	-0.293	-0.028
wnt5b	0.134	-0.202	-0.197	-0.074	-0.036	-0.049	0.071	-0.114	-0.134	-0.163	0	-0.148	0	-0.183	0.045	-0.004	0	-0.2	0	0.196	0	0	-0.215	0.291	-0.278	0.021
Jag2	0.167	-0.179	-0.121	-0.152	0.162	-0.189	-0.022	-0.017	-0.171	-0.089	0	-0.1	0	-0.119	0.324	-0.014	0	-0.213	0	0.163	0	0	-0.088	0.119	-0.148	-0.07
cdh2	0.093	0.028	-0.02	-0.024	-0.246	0.097	0.017	-0.124	-0.047	-0.068	0	-0.148	0	-0.001	-0.145	0.002	0	0.044	0	-0.038	0	0	-0.203	0.171	-0.127	0.043
fosl1	0.23	-0.404	-0.232	-0.177	-0.064	-0.172	0.066	-0.342	-0.22	-0.329	0	-0.17	0	-0.372	0.074	-0.055	0	-0.404	0	0.072	0	0	-0.4	0.124	-0.494	-0.032
snai1	0.203	-0.332	-0.173	-0.186	-0.222	-0.153	0.038	-0.272	-0.232	-0.192	0	-0.29	0	-0.281	0.084	0.02	0	-0.339	0	0.032	0	0	-0.324	0.14	-0.455	-0.015
muc1	-0.195	0.322	0.139	0.046	0.027	0.271	-0.013	0.256	0.053	0.131	0	0.194	0	0.173	-0.103	-0.082	0	0.296	0	0.053	0	0	0.464	0.172	0.387	-0.078
cdh1	0.009	0.124	0.129	-0.058	-0.252	0.015	-0.028	-0.045	0.022	0.103	0	0.08	0	0.06	-0.129	0.052	0	0.137	0	-0.184	0	0	-0.078	-0.253	-0.004	-0.041
bmp4	-0.092	0.368	0.166	0.091	-0.04	0.281	-0.032	0.286	0.056	0.158	0	0.071	0	0.262	-0.03	-0.037	0	0.352	0	0.092	0	0	0.451	0.314	0.386	0.007
ESR1	-0.322	0.528	0.351	0.195	0.172	0.293	-0.056	0.504	0.303	0.419	0	0.235	0	0.494	-0.102	-0.016	0	0.512	0	0.049	0	0	0.69	0.078	0.828	-0.039
PGR1	0.143	0.002	-0.083	-0.035	-0.035	0.084	0.029	0.115	-0.098	-0.052	0	-0.179	0	-0.016	0.099	0.002	0	-0.006	0	0.182	0	0	0.019	0.379	-0.085	-0.028



Tabla 4. Base de datos

Gene	ENSG0000022813	ENSG0000024849	ENSG0000017946	ENSG0000024288	ENSG0000026134	ENSG0000025826	ENSG0000024784	ENSG0000025947	ENSG0000024985	ENSG0000022807	ENSG0000025737	ENSG0000026109	ENSG0000021416	ENSG0000024719	ENSG0000025119	ENSG0000024983	ENSG0000023106	ENSG0000025141	ENSG0000025591	ENSG0000024548	ENSG0000025660	ENSG0000025193	ENSG0000024679	ENSG0000023707	ENSG0000025032	ENSG0000025327	ENSG0000025525
EsembleID	-0.456	-0.389	-0.091	0.016	-0.317	-0.07	-0.048	-0.249	-0.033	0.07	-0.334	0.081	-0.318	-0.107	0.448	0.112	0.401	-0.354	0.342	0.379	-0.3	0.293	-0.387	0.342	-0.227	0.417	0
PROM1	-0.592	-0.553	-0.043	0.039	-0.193	0.016	-0.08	-0.192	-0.215	0.042	-0.294	-0.253	-0.397	0.014	0.442	0.239	0.4	-0.395	0.397	0.28	-0.341	0.284	-0.404	0.009	-0.322	0.518	0
POU5F1	-0.259	-0.16	-0.035	0.174	-0.157	-0.062	0.066	-0.119	0.062	0.092	-0.202	0.096	-0.131	-0.166	0.538	0.089	0.301	-0.168	0.281	0.301	0.041	0.236	-0.185	0.312	0.016	0.218	0
cKIT	-0.481	-0.406	-0.032	0.078	-0.287	-0.074	-0.103	-0.214	-0.178	0.043	-0.362	0.015	-0.307	-0.064	0.469	0.166	0.397	-0.31	0.39	0.243	-0.224	0.273	-0.293	0.245	-0.21	0.381	0
Notch1	-0.472	-0.42	-0.111	-0.058	-0.183	0.009	-0.115	-0.189	-0.24	0.008	-0.281	-0.129	-0.297	-0.068	0.486	0.103	0.346	-0.315	0.322	0.189	-0.288	0.17	-0.325	0.044	-0.233	0.302	0
DNER	-0.41	-0.399	-0.035	-0.031	-0.238	0.011	-0.195	-0.258	-0.09	-0.012	-0.335	0.073	-0.258	0.025	0.333	0.293	0.442	-0.301	0.265	0.357	-0.301	0.406	-0.288	0.225	-0.284	0.318	0
WNT10A	-0.316	-0.228	-0.052	0.017	-0.162	-0.003	-0.145	-0.126	-0.137	0.01	-0.111	0.016	-0.123	0.001	0.372	-0.074	0.18	-0.167	0.147	0.183	-0.129	-0.052	-0.173	-0.042	-0.181	0.086	0
Nestin	-0.31	-0.192	-0.114	0.036	-0.216	-0.083	-0.041	-0.172	-0.172	0.129	-0.365	0.25	-0.216	-0.139	0.378	0.066	0.343	-0.259	0.255	0.305	-0.189	0.282	-0.256	0.388	-0.125	0.263	0
ALDH1A3	-0.273	-0.248	0.057	-0.013	-0.189	-0.033	-0.05	-0.23	0.04	0.02	-0.123	-0.104	-0.228	0.029	0.341	0.084	0.235	-0.16	0.281	0.287	-0.138	0.2	-0.209	0.232	-0.219	0.366	0
SOX9	-0.19	-0.177	0.017	0.051	-0.166	-0.061	-0.07	-0.195	0.105	0.082	-0.216	0.203	-0.17	0.016	0.338	0.021	0.324	-0.118	0.207	0.265	-0.104	0.267	-0.159	0.276	-0.202	0.151	0
LIF	-0.19	-0.139	-0.101	0.072	-0.093	-0.094	0.036	0.002	0.023	0.055	-0.318	-0.056	-0.213	-0.123	0.412	0.049	0.137	-0.075	0.247	0.237	-0.073	0.106	-0.038	0.14	0.027	0.16	0
cd49f	-0.351	-0.272	-0.146	-0.125	-0.289	-0.057	-0.189	-0.235	0.023	0.083	-0.36	0.41	-0.201	-0.088	0.305	0.082	0.439	-0.231	0.195	0.281	-0.289	0.19	-0.219	0.275	-0.244	0.123	0
vim	-0.333	-0.247	-0.126	-0.076	-0.197	-0.005	-0.136	-0.15	-0.036	0.062	-0.304	0.248	-0.187	-0.065	0.301	0.078	0.363	-0.197	0.156	0.265	-0.178	0.151	-0.193	0.206	-0.214	0.154	0
wni5b	-0.219	-0.177	0.11	-0.004	-0.064	-0.028	-0.248	-0.135	-0.047	-0.122	-0.02	-0.007	0.012	0.052	0.261	-0.121	0.121	-0.132	0.037	0.021	-0.047	-0.131	-0.105	-0.035	-0.226	0.072	0
Jag2	-0.07	-0.075	-0.199	-0.03	-0.082	-0.023	0.001	0.01	-0.029	0.102	-0.248	0.317	-0.074	-0.115	0.128	0.068	0.199	-0.12	0.103	0.127	-0.14	0.118	-0.072	0.093	0.089	0.018	0
cdh2	-0.475	-0.438	-0.123	-0.104	-0.318	0.014	-0.269	-0.282	-0.07	-0.009	-0.378	0.017	-0.348	-0.019	0.251	0.131	0.347	-0.364	0.267	0.321	-0.425	0.212	-0.353	0.117	-0.445	0.253	0
fosl1	-0.418	-0.332	-0.161	-0.089	-0.245	0.021	-0.272	-0.222	-0.087	-0.036	-0.399	0.148	-0.274	-0.038	0.146	0.153	0.556	-0.371	0.235	0.225	-0.378	0.197	-0.334	0.094	-0.271	0.262	0
snai1	0.351	0.295	0.071	-0.05	0.017	-0.046	0.058	0.1	0.429	0.01	0.205	0.25	0.239	0.093	-0.195	-0.084	-0.122	0.245	-0.229	-0.093	0.131	-0.047	0.238	0.234	0.037	-0.124	0
muc1	0.09	0.131	-0.126	0.047	0.241	0.053	-0.06	0.132	-0.077	-0.158	0.028	-0.111	0.088	0.093	-0.03	-0.007	-0.138	-0.015	-0.082	-0.114	0.042	-0.113	0.087	-0.104	0.256	-0.028	0
cdh1	0.382	0.425	0.094	0.017	0.155	0.076	0.111	0.104	0.329	0.105	0.05	0.331	0.29	-0.056	-0.153	-0.096	-0.156	0.162	-0.233	-0.038	0.236	-0.028	0.2	0.17	0.144	-0.22	0
bmp4	0.69	0.724	0.26	0.138	0.419	-0.018	0.277	0.387	0.212	0.042	0.514	0.136	0.501	0.063	-0.331	-0.185	-0.469	0.616	-0.397	-0.371	0.672	-0.249	0.595	-0.112	0.469	-0.439	0
ESR1	-0.07	-0.103	0.129	-0.011	-0.184	-0.033	-0.109	-0.11	0.079	0.073	-0.273	0.313	0	-0.097	0.212	0.023	0.149	-0.15	0.085	0.14	-0.04	0.04	-0.184	0.218	-0.121	-0.041	0

## Firmas de asesores



Asesor Interno

Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez



Asesor externo

Dra. Karla Itzel Vázquez Santillán