

**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE QUITO**

CARRERA:

INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA DE LOS RECURSOS NATURALES

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

INGENIEROS EN BIOTECNOLOGÍA DE LOS RECURSOS NATURALES

TEMA:

**ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE LA CONVERGENCIA DE GENES EN CÁNCER Y
REGENERACIÓN DE TEJIDOS, UN DILEMA EN LA SALUD**

ESTEFANÍA LIZBETH ABARCA SÁNCHEZ

ERICK GONZALO VELASTEGUI PEÑAFIEL

DIRECTORA:

GERMANIA MARGARITA KAROLYS GUTIÉRREZ

Quito, febrero del 2021

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Nosotros Estefanía Lizbeth Abarca Sánchez, con documento de identificación N° 1723037915, y Erick Gonzalo Velasteguí Peñafiel, con documento de identificación N° 1804764387, manifestamos nuestra voluntad y cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autores del trabajo de titulación intitulado: “Análisis Bioinformático de la convergencia de genes en cáncer y regeneración de tejidos, un dilema en la salud”, mismo que ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingeniera e Ingeniero en Biotecnología de los Recursos Naturales, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En aplicación a lo determinado en la Ley de Propiedad Intelectual, en mi condición de autores nos reservamos los derechos morales de la obra antes citada. En concordancia, suscribo este documento en el momento que hago entrega del trabajo final en digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.



.....
Nombre: Estefanía Lizbeth Abarca Sánchez
Cédula: 1723037915



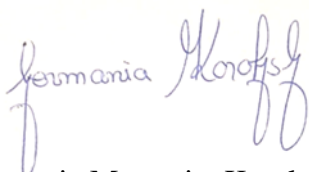
.....
Nombre: Erick Gonzalo Velasteguí Peñafiel
Cédula: 1804764387

Quito, febrero del 2021.

Declaratoria de coautoría del docente tutor/a

Yo, declaro que bajo mi dirección y asesoría fue desarrollado el trabajo de titulación “Análisis Bioinformático de la convergencia de genes en cáncer y regeneración de tejidos, un dilema en la salud” realizado por Estefanía Lizbeth Abarca Sánchez y Erick Gonzalo Velasteguí Peñafiel, obteniendo un producto que cumple con todos los requisitos estipulados por la Universidad Politécnica Salesiana para ser considerados como trabajo final de titulación.

Quito, febrero del 2021

A handwritten signature in blue ink, reading "Germania Karolys". The signature is written in a cursive style with a large initial 'G'.

Germania Margarita Karolys Gutiérrez

Cédula de identidad: 170849249-9

Dedicatoria

“No vayas por donde guía el camino. Ve, en cambio, donde no hay camino y deja rastro”

Ralph Waldo Emerson

A mis padres, Norma y Juan por ser el pilar fundamental en mi vida, por su apoyo, por motivarme y amarme incondicionalmente, por todo el esfuerzo realizado para darme la oportunidad de crecer profesionalmente.

A mis hermanos y amigos

por apoyarme siempre, día a día en el transcurso de esta etapa universitaria.

Estefanía Lizbeth Abarca Sánchez

A mis padres por brindarme su apoyo, paciencia, amor y sabiduría en esta etapa universitaria y a lo largo de mi vida

A mi hermana por ser mi mayor fuente de inspiración y una compañía incondicional

A mi gatita Luna por acompañarme en las noches a lo largo de estos años

A mis primos y amigos por hacer de esta etapa algo memorable

Erick Gonzalo Velasteguí Peñafiel

Agradecimientos

A nuestra querida Tutora M. Sc. Germania Karolys por convertirse en una gran guía, por su calidez y calidad de persona, por la confianza brindada, por la orientación, el apoyo y el tiempo dedicado a ayudar con los desafíos inherentes al desarrollo de este trabajo.

Un agradecimiento especial Ph.D. Andrés Caicedo, Ph.D. Francisco Cabrera y MSc. Andrés López por brindarnos la oportunidad de participar en su proyecto y por la acertada orientación, el soporte y discusión crítica que nos permitió un buen aprovechamiento del estudio realizado.

A CEDIA por patrocinar y permitir el desarrollo de este proyecto.

A nuestro amigo, hermano y futuro colega, Leonardo Silva, por ser un pilar fundamental en este proyecto y en nuestra vida universitaria, el tiempo compartido fue maravilloso.

Índice de contenido

Introducción	1
Capítulo 1	3
1. Marco Conceptual.....	3
1.1. Cicatrización de heridas	3
1.2. Etapas de la cicatrización de heridas.....	4
1.2.1. Inflamatoria o Exudativa	6
1.2.2. Proliferativa	8
1.2.3. Diferenciación, maduración o remodelación.....	9
1.3. Genes con mayor relevancia en regeneración de tejidos y su relación con el sistema inmunológico.....	10
1.4. El cáncer.....	10
1.4.1. Marcadores del cáncer (Hallmark).	11
1.4.2. El cáncer y la cicatrización de heridas.....	17
1.5. Bases de datos biológicas.....	18
Capítulo 2	20
2. Metodología	20
2.1. Identificación de genes distintivos de cáncer y regeneración de tejidos.....	20
2.1.1. Base de datos inicial de genes	20

2.1.2.	Análisis de Enriquecimiento y discriminación de genes en regeneración de tejidos	20
2.1.3.	Discriminación de genes por el nivel de expresión	21
2.1.4.	Identificación de genes distintivos de cáncer.	21
2.2.	Correlación de genes que participan en cáncer y regeneración de tejidos	22
2.2.1.	Identificación de genes por procesos biológicos asociados con cáncer y cicatrización de heridas	22
2.2.2.	Identificación de vías biológicas y dianas terapéuticas	23
Capítulo 3	24
3. Resultados y Discusión	24
3.1.	Identificación de genes distintivos de cáncer y regeneración de tejidos.....	24
3.1.1.	Análisis de enriquecimiento y discriminación de genes relacionados con procesos de regeneración de tejidos.....	24
3.1.2.	Discriminación de genes por nivel de expresión	25
3.1.3.	Genes distintivos del cáncer.	26
3.1.4.	Discriminación de genes que participan en cáncer y regeneración de tejidos.....	28
3.2.	Correlacionar procesos biológicos entre el cáncer y la regeneración de tejidos.....	28
3.2.1.	Procesos biológicos	28
3.2.1.1.	Supresión del crecimiento.....	30
3.2.1.2.	Escape respuesta inmune al cáncer	30
3.2.1.3.	Inmortalidad replicativa	32

3.2.1.4.	Promover la inflamación.....	33
3.2.1.5.	Invasión y metástasis	34
3.2.1.6.	Angiogenesis.....	35
3.2.1.7.	Inestabilidad y mutación del genoma	36
3.2.1.8.	Escape de la muerte celular programada	37
3.2.1.9.	Cambio celular energético	38
3.2.1.10.	Señal Proliferativa.....	39
3.2.2.	Vías biológicas y dianas terapéuticas	40
4.	Conclusiones	48
5.	Recomendaciones	50
6.	Bibliografía	51
7.	Anexos	66

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de la fase de coagulación en cicatrización	5
Figura 2. Diagrama de la fase inflamatoria en cicatrización.....	7
Figura 3. Diagrama de la fase proliferativa en cicatrización	8
Figura 4. Diagrama de la fase de diferenciación en cicatrización.....	10
Figura 5. Cantidad de procesos implicados en GO y vías biológicas.	24
Figura 6. Genes implicados en procesos de cicatrización de heridas	25
Figura 7. Z-score linajes y hallmarks	27
Figura 8. Genes principales en proceso de cicatrización de herida.....	28
Figura 9. Diagrama Circos de genes principales y procesos biológicos	29
Figura 10. Vías Biológicas de genes distintivos de cáncer. KEGG, REAC, WikiPathways	42
Figura 11. Vía PI3K-AKT correlacionada con los 7 genes encontrados	46

Resumen

La Biomedicina moderna ha centrado los estudios en patologías relacionadas con el cáncer y la cicatrización de heridas. Estos dos procesos comparten mecanismos celulares y metabólicos similares, lo que ha evidenciado que poseen una participación genética similar. Sin embargo, los genes que se asocian en a los dos procesos no han sido bien reportados ni caracterizados. El presente estudio busca analizar con programas bioinformáticos la convergencia de genes en cáncer y regeneración de tejidos con su implicación en la salud. Para el análisis se inició con un conjunto de 393 genes obtenidos del Navegador de Ontología Genética del Laboratorio Jackson, que participan en cicatrización. Para determinar la relevancia en procesos de cicatrización, se analizó la expresión de estos genes en modelos PDX obteniéndose 66 genes con alta expresión y 71 genes con baja expresión. Para identificar los genes característicos para cáncer se utilizó el Catálogo de mutaciones somáticas en cáncer (COSMIC) obteniendo 20 genes distintivos en cáncer. Finalmente se comparó los parámetros Hallmark de estos genes con los procesos característicos de cicatrización, llegando a un grupo de 7 genes principales EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR y PTEN. Para la implicación médica el análisis de enriquecimiento mediante g: Profiler de los 7 genes permitió identificar la ruta de señalización PI3K-AKT como la más significativa y que actualmente es foco de investigación en cáncer y posible potenciador de la cicatrización.

PALABRAS CLAVE: cáncer, cicatrización de heridas, genes, hallmark, PI3K-AKT

Abstract

Modern Biomedicine has focused studies on pathologies related to cancer and wound healing. These two processes share similar cellular and metabolic mechanisms, which has shown that they have a similar genetic participation. However, the genes that are associated with the two processes have not been well reported or characterized. The present study seeks to analyze with bioinformatics programs the convergence of genes in cancer and tissue regeneration with its implication in health. The analysis began with a set of 393 genes obtained from the Genetic Ontology Navigator of the Jackson Laboratory, which participate in healing. To determine the relevance in healing processes, the expression of these genes was analyzed in PDX models, obtaining 66 genes with high expression and 71 genes with low expression. To identify the characteristic genes for cancer, the Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) was used, obtaining 20 distinctive genes in cancer. Finally, the Hallmark parameters of these genes were compared with the characteristic healing processes, reaching a group of 7 main genes EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR and PTEN. For medical implication, the enrichment analysis using g: Profiler of the 7 genes made it possible to identify the PI3K-AKT signaling pathway as the most significant and which is currently a focus of research in cancer and a possible healing enhancer.

KEY WORDS: cancer, wound healing, hallmarks, genes, PI3K-AKT.

Introducción

Desde hace tiempo el cáncer ha sido descrito como una herida que nunca termina de cicatrizar (Balkwill & Mantovani, 2001; Dvorak, 2015) esto debido a la similitud metabólica y celular que se da en ambos procesos. Con la diferencia de que en la cicatrización se da un alto nivel de control y dirección angiogénica en contraste con la constante activación descontrolada de vías en cáncer (MacCarthy-Morrogh & Martin, 2020).

La cicatrización de heridas es un mecanismo de defensa complejo y evolucionado que integra una cascada de respuestas celulares a la lesión que restaura la homeostasis del tejido, la integridad epidérmica y la función de barrera de la piel (Hu *et al.*, 2014; Rodrigues, Kosaric, Bonham, & Gurtner, 2019). Mecanismos moleculares y vías de señalización que son críticos en la cicatrización de heridas se ven implicados en la proliferación de células cancerosas y metástasis en particular la respuesta inflamatoria y proliferativa (Schäfer & Werner, 2008; Rybinski, Franco-Barraza, & Cukierman, 2014).

La cicatrización de heridas se da en cuatro fases precisas y altamente reguladas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación (Guo & DiPietro, 2010). Se ha comprobado que el descontrol o el alargamiento en el proceso impulsado por factores como las aberraciones en la expresión génica pueden llevar a una reparación tardía de la herida (Nourian *et al.*, 2019). Estos procesos retardados, especialmente en la respuesta inflamatoria en heridas crónicas, se han comparado con la inflamación en cáncer (Dvorak, 2015). Particularmente la inflamación, la angiogénesis o proliferación, el metabolismo energético celular y la actividad inmunitaria son procesos que se utilizan para catalogar genes Hallmark en cáncer y estos coinciden con los puntos clave dentro del proceso de curación de heridas, destacando la respuesta inflamatoria y

proliferativa, en donde la cicatrización de heridas y el cáncer son dos procesos que dependen de mecanismos moleculares similares (MacCarthy-Morrogh & Martin, 2020). Por ejemplo, en situaciones inflamatorias agudas normales, como después de un daño tisular, la respuesta inflamatoria es autolimitante y las células inmunitarias se resuelven por apoptosis o regresan a la circulación, mientras que en la formación de tumores las señales proinflamatorias se continúan intensificando para apoyar las necesidades del tumor (Arwert, Hoste, & Watt, 2012).

Por todo lo previamente mencionado, el conjunto de datos genómicos y los hallazgos in silico recopilados en este estudio puede proporcionar conocimientos potenciales en los procesos genéticos que involucran al cáncer y la cicatrización de heridas. El objetivo de este estudio es identificar los genes que se relacionan con el proceso de cicatrización y el cáncer, mediante el uso de herramientas bioinformáticas. Discutir cuál es la vía de señalización con mayor relevancia y a través de literatura científica analizar posibles dianas terapéuticas y aproximaciones innovadoras para atacar el cáncer desde la cicatrización de heridas.

Capítulo 1

1. Marco Conceptual

1.1. Cicatrización de heridas

La cicatrización de heridas es un proceso en extremo complejo, que requiere de la activación de diversos mecanismos celulares metabólicos, inmunológicos y genéticos que poseen como finalidad el recuperar la integridad del tejido afectado, permitiendo su reconstrucción restaurando su funcionalidad original (Guarín, Quiroga, & Landínez, 2013).

La cicatrización de heridas ha formado parte en la historia misma de la especie humana, dado que sobrevivieron aquellos individuos cuyas heridas no se infectaron, que cicatrizaron a tiempo y de forma correcta como para permitirles sobrevivir y tener descendencia (Martínez, Vázquez, & Valdés, 2001). Actualmente, en el ser humano una buena cicatrización implica un remodelamiento no solo correctamente funcional; sino estético y esto último ha sido foco de investigación en medicina regenerativa de las últimas décadas (Falabella & Valencia, 2000).

En el caso de la piel humana la cicatrización es crucial dado que al tratarse de la superficie de contacto con el exterior una correcta y rápida cicatrización hará la diferencia entre contraer infecciones o no. En el cuerpo humano la piel cubre una superficie de 1.7 m² aproximadamente lo que la convierte en el órgano más grande de su anatomía (Fernández, Mañez, Pujalte., & Garcerá, 2008). Comprende tres capas funcionales denominadas epidermis, dermis y endodermis, además hay que mencionar que se generan cicatrices siempre que la epidermis sea afectada y la lesión se extienda a la dermis, ya que en el caso de la piel humana resulta imposible regenerar el tejido altamente especializado que ha sido destruido, tal es el caso de la endodermis (Arenas, 2003). Es debido a que aproximadamente un tercio de los individuos adultos poseen cicatrices notables.

También se puede mencionar que las cicatrices o queloides cutáneos no sólo causan desconfianza estética en sus portadores, sino que llegan a causar dolor e incomodidad si se encuentran en la proximidad de las articulaciones e interrumpen la movilidad de las mismas (Arenas, 2003).

La reparación de tejidos, pese a su alta complejidad se lo puede clasificar como un proceso lineal, mismo donde actúan en mayor o menor medida diversos factores, inductores o silenciadores que provocan la inflamación, proliferación y diferenciación celular en donde de manera paulatina se conduce a una integración de cambios dinámicos que abarcan todos los componentes sanguíneos mediadores dirigidos a la proliferación de células parenquimatosas. El proceso de curación en piel ejemplifica de manera práctica e ilustra los principios de reparación de la mayoría de los tejidos del cuerpo (Salamat, 2010).

1.2. Etapas de la cicatrización de heridas

La cicatrización de heridas, es un proceso fisiológico que desencadena una cascada de respuestas celulares, fisiológicas y genéticas. Sin embargo, el punto de inicio tras una herida es la coagulación sanguínea en la región sangrenta afectada (Monroe & Hoffman, 2012).

Inmediatamente tras la ruptura de un conducto sanguíneo se "activan" agentes que inducen la coagulación sanguínea en el lugar donde se generó la herida y paralelamente se inhiben anticoagulantes presentes en torrente sanguíneo, y así aparece el coágulo (Connect, 2019). La obstrucción de los vasos se da en tres etapas:

La primera etapa empieza con una reacción química inicial de respuesta inmediata a la ruptura de vasos sanguíneos, que desencadena la activación de alrededor de doce coagulantes sanguíneos que generan la protrombina (amalgama de sustancias activas coagulantes) (Hall, 2016). En la segunda etapa, la Protrombina se convierte en trombina que al activarse desencadena una respuesta

proteolítica y que actúa sobre el fibrógeno a nivel molecular para generar fibrina, misma que se aglomera para detener el flujo sanguíneo tras el daño, por último, en la tercera etapa la fibrina se acumula y atrapa plaquetas presentes en la sangre que junto a la tromboplastina cierran el flujo sanguíneo generando un coágulo (Connect, 2019) (Figura 1).

Tras este proceso de “cierre inicial” se desencadenan de manera organizada tres fases altamente especializadas en la cicatrización de una herida: inflamatoria o exudativa, proliferativa y de diferenciación, maduración o remodelación.

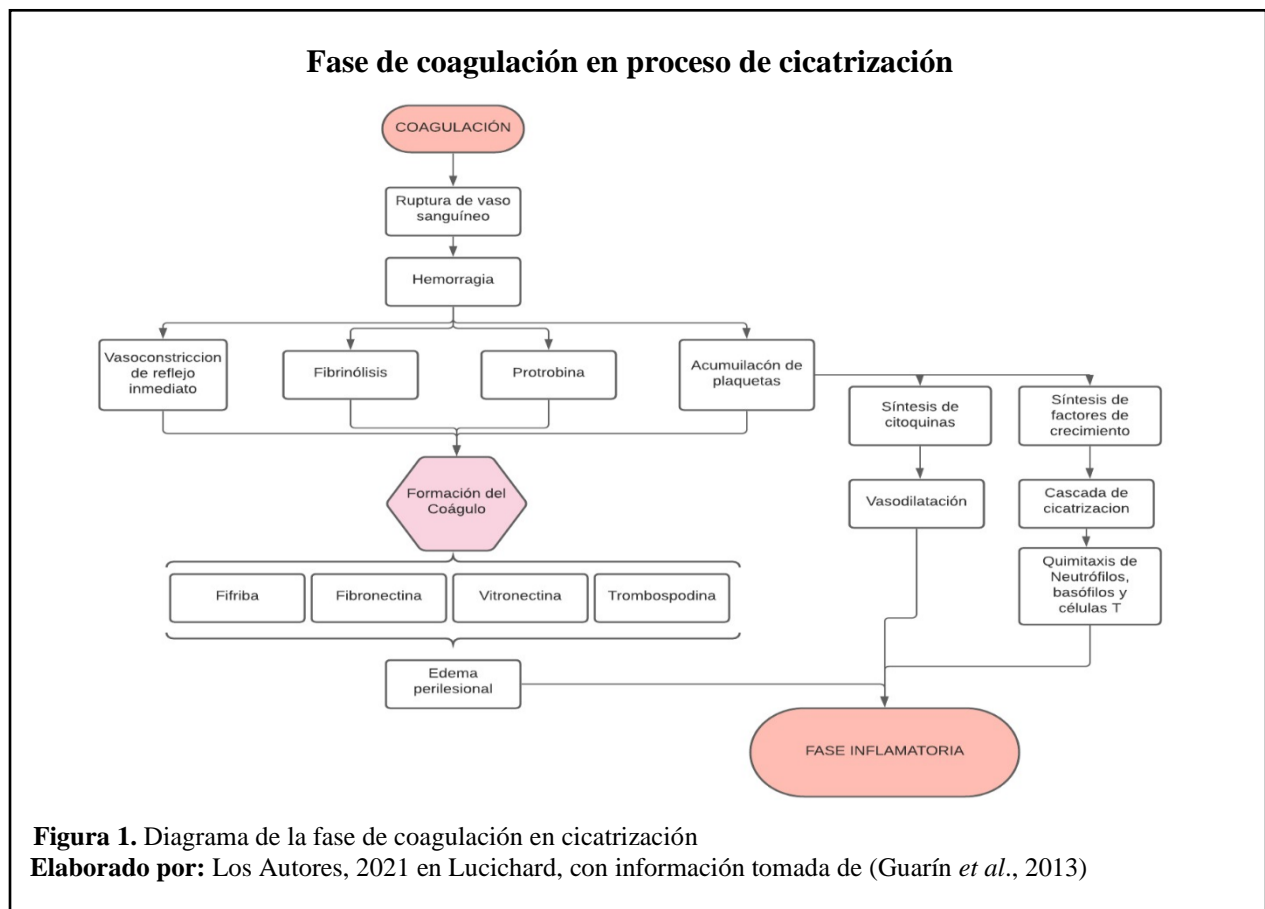


Figura 1. Diagrama de la fase de coagulación en cicatrización

Elaborado por: Los Autores, 2021 en Lucichard, con información tomada de (Guarín *et al.*, 2013)

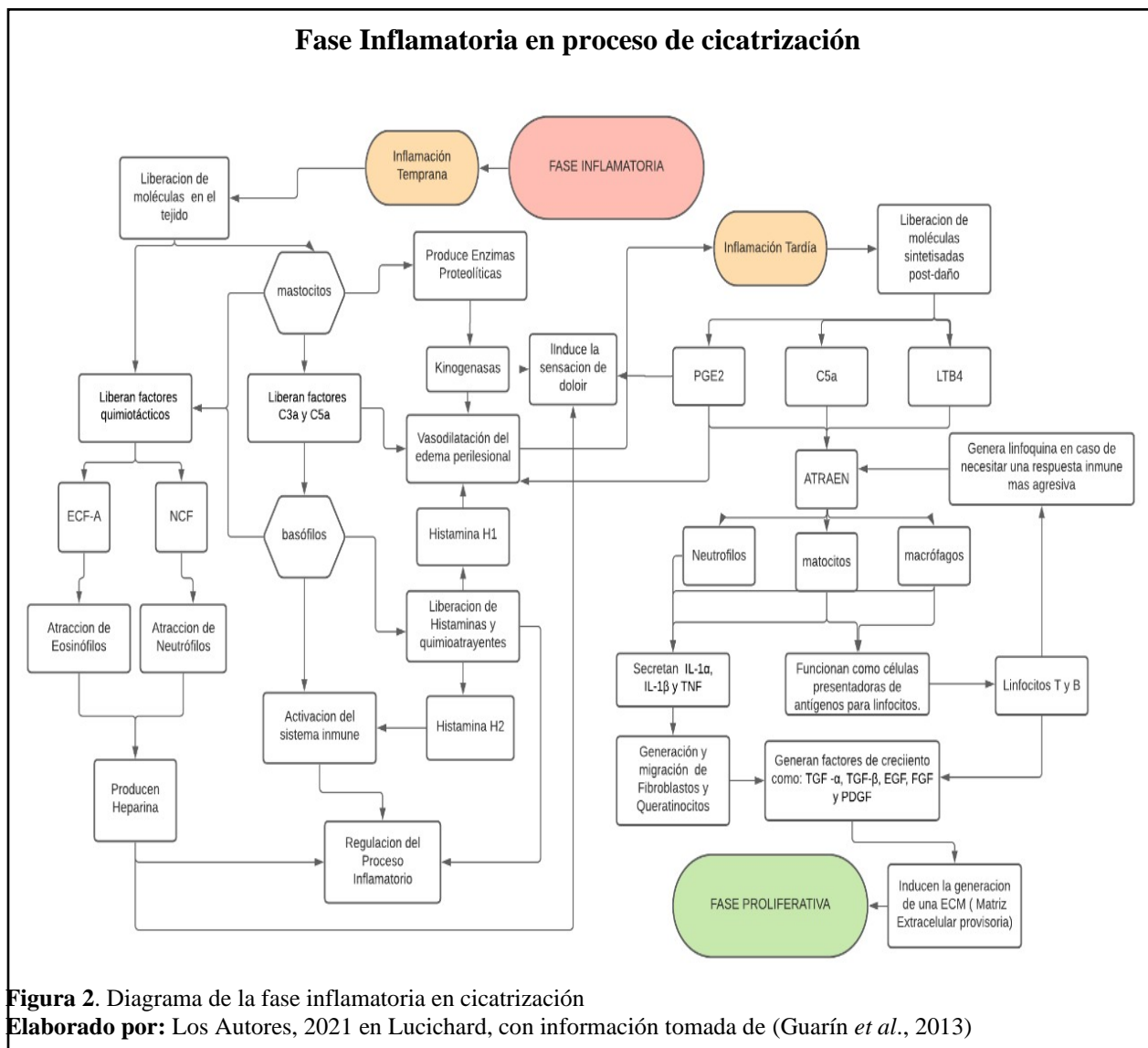
1.2.1. Inflamatoria o Exudativa

Se trata de un mecanismo de defensa tisular que comprende diversos procesos vasculares, celulares y moleculares que poseen una finalidad de defensa ante una herida (González & Beltrán, 2010). Se la llama también exudativa debido a la secreción de sangre y plasma que se da inmediatamente al producirse una herida y al generarse un coágulo, además de esto se genera un enrojecimiento e hinchazón de la zona afectada. En esta fase tanto neutrófilos como macrófagos se focalizan y concentran en el tejido en busca de agentes patógenos, desechos orgánicos e inorgánicos o tejido muerto que pueda afectar el proceso de cierre de la herida (Fernández *et al.*, 2008).

La función principal del proceso inflamatorio es la de conservar la homeostasis en el sitio afectado y durante este proceso se genera la vasoconstricción que ayudado de la generación del coágulo tienen como objetivo frenar el sangrado (A. C. D. O. Gonzalez, Andrade, Costa, & Medrado, 2016). Dentro del procesos inflamatorios existe 3 puntos clave, que se deben mencionar para entender este proceso:

El primer proceso es la liberación de moléculas mediadoras que promueven el inicio del proceso inflamatorio, el principal promotor de estos agentes son los mastocitos que son particularmente abundantes en la estructura de conductos sanguíneos, además de la liberación de moléculas mediadoras de la inflamación por lisis, existen mecanismos de señalización como los factores C3a y C5a que no poseen una función proinflamatoria pero que se unen a la membrana de mastocitos y basófilos para que estos aún sin haber sufrido una lisis, liberen sus agentes proinflamatorios (González & Beltrán, 2010). El segundo paso es la llegada de células, tras la expresión de moléculas sintetizadas o preexistentes, este conjunto de moléculas genera diversas alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos, como se mencionó previamente con funciones específicas en el proceso

inflamatorio y cicatrizante (González & Beltrán, 2010). En cuanto se producen estas alteraciones promueven la participación de ciertas moléculas y grupos celulares específicos como: Basófilos, neutrófilos, linfocitos T y B (Jin, Yang, & Li, 2010). Por último y fundamental se debe regular la respuesta inflamatoria, evitando una sobrecarga tanto en la misma actividad inflamatoria e inmune en la zona afectada. Esta regulación se obtiene al controlar la actividad de sustancias mediadoras preexistentes o generadas para la actividad proinflamatoria y esto se da mediante inhibición de las mismas, por factores reguladores (Figura 2).



1.2.2. Proliferativa

Es la segunda etapa de la cicatrización y no ocurre en un momento en específico, más bien se da en un segundo plano desde la fase inflamatoria, pero se potencia al frenarse los estímulos proinflamatorios en el área, y por la inducción de factores angiogénicos por parte de los macrófagos (Wallace & Zito, 2019). En esta fase ocurre una angiogénesis orientada a la reepitelización del área afectada, cabe recalcar que en caso de tratarse de quemaduras o abrasiones muy superficiales se dará a partir de los restos de folículos pilosebáceos presentes en el tejido aún vivo (González & Beltrán, 2010). La finalidad de la etapa proliferativa radica en la sustitución de la superficie de la herida afectada por nuevo tejido funcional y de relleno (Reinke & Sorg, 2012). El proceso general de proliferación se describe en la Figura 3.

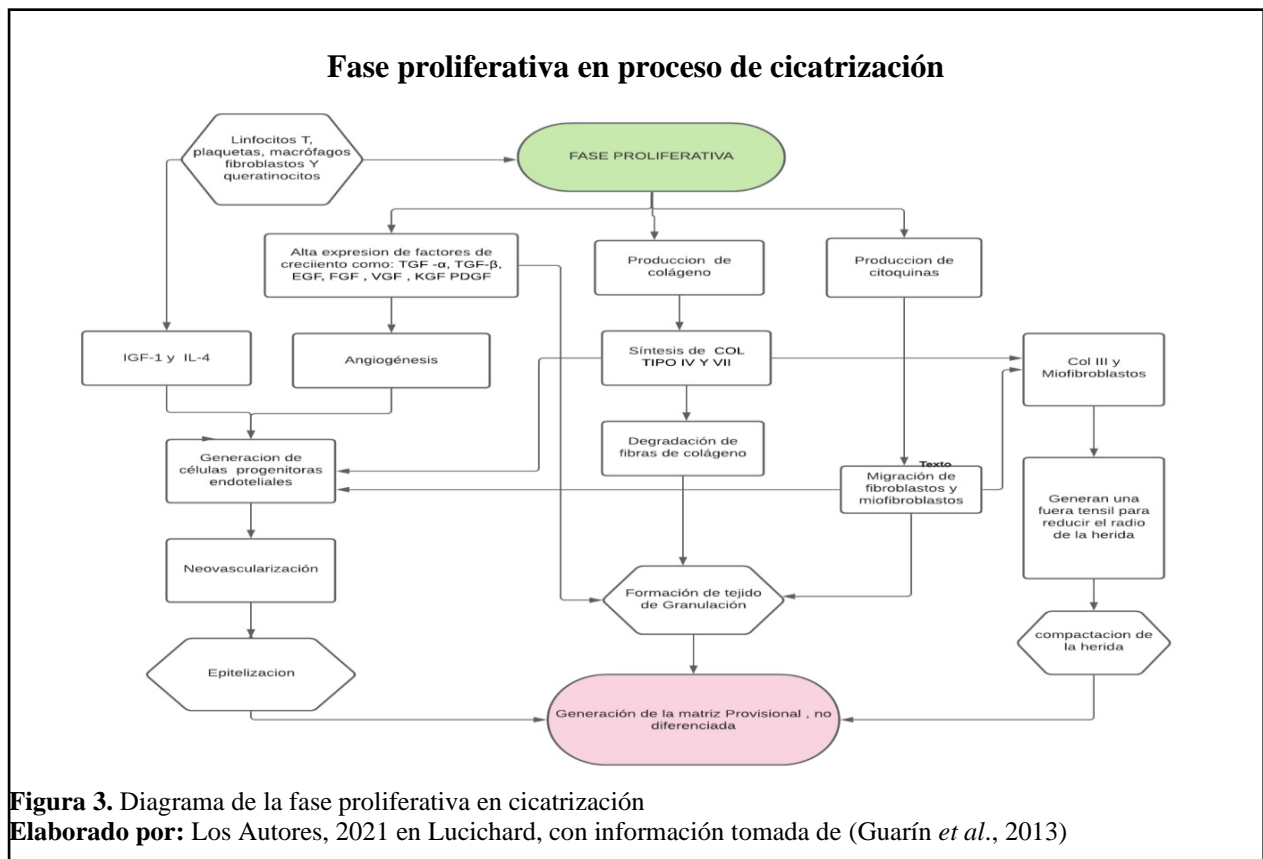
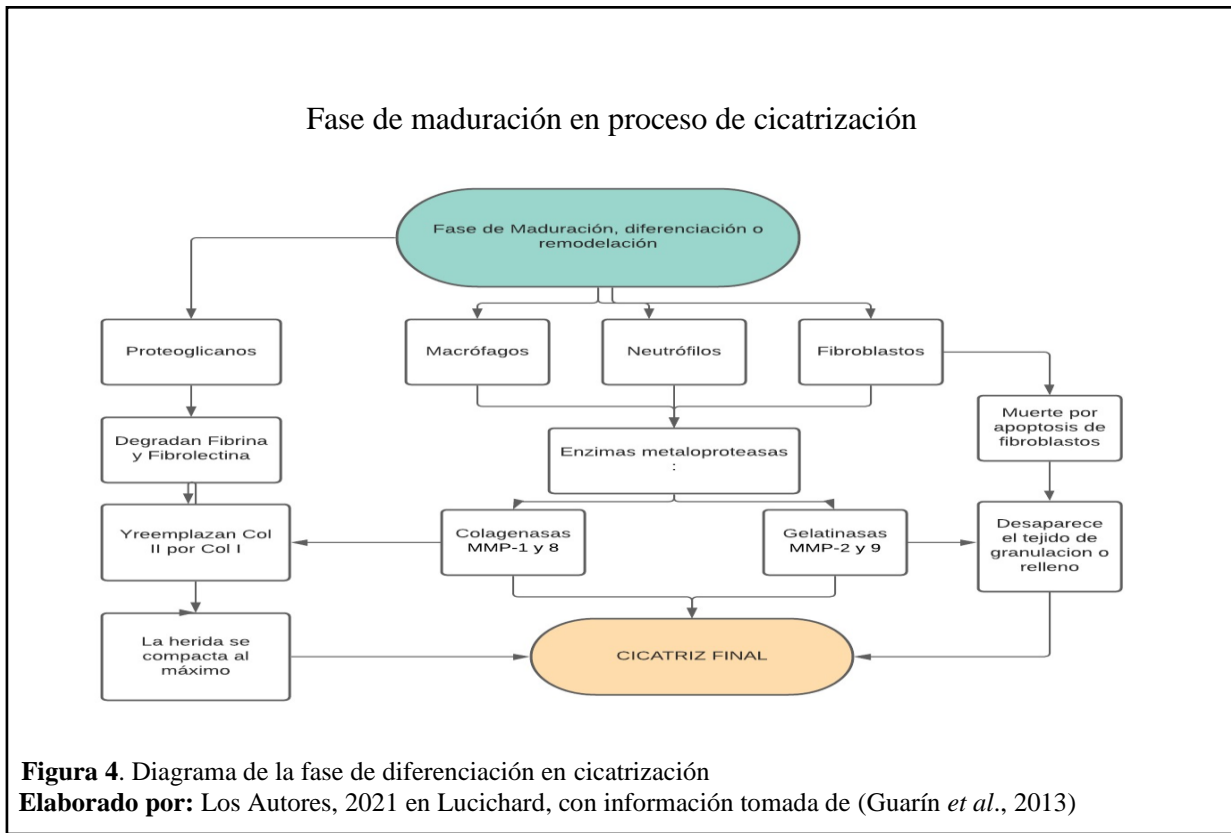


Figura 3. Diagrama de la fase proliferativa en cicatrización

Elaborado por: Los Autores, 2021 en Lucichard, con información tomada de (Guarín *et al.*, 2013)

1.2.3. Diferenciación, maduración o remodelación

Etapa conclusiva en la regeneración de un tejido, se caracteriza por la alta cantidad de depósitos de colágeno en la zona afectada, se estima que la correcta organización y degradación de este colágeno hace la diferencia entre una buena cicatrización o cicatrices hipertróficas y queloides en caso de una sobreacumulación de colágeno (Broughton, Janis, & Attinger, 2006). La fibrina y la fibrolectina acumuladas en las etapas anteriores son reemplazadas principalmente por proteoglicanos y colágeno tipo 1, este colágeno tiene una menor fuerza tensil lo que a diferencia del colágeno tipo 3 de la etapa proliferativa, permite el amoldamiento del nuevo tejido evitando la generación de cicatrices queloides (Fernández *et al.*, 2008). El colágeno se degrada permitiendo la contracción de la herida por los últimos remanentes de fibrina alcanzan su punto máximo y la diferenciación de tejido tisular es evidente, también se generan nuevas terminaciones nerviosas, aunque en su mayoría atrofiadas (Wallace & Zito, 2019). En esta última fase, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos estimulados por TGF- β 1 y otros factores de crecimiento, lo que promueve la contracción de la herida y produce una reducción del tamaño del área de la herida (Smith, Martínez, Martínez, & McCulloch, 2019). El tejido de granulación se degrada, lo que hace que el tejido maduro de la herida sea avascular y acelular, lo que también se conoce como formación de cicatrices (Gurtner *et al.*, 2008). Durante esta etapa, la composición de la matriz se altera y cambia el tipo de colágeno presente en la misma, que es realizado por metaloproteinasa de matriz (MMP) producida por fibroblastos, macrófagos y células endoteliales para fortalecer la cicatriz (Gonzalez *et al.*, 2016). El proceso se describe en la Figura 4.



1.3. Genes con mayor relevancia en regeneración de tejidos y su relación con el sistema inmunológico.

Existe una amplia variedad de estudios que reportan genes con una participación importante en la cicatrización de heridas (información detallada en el Anexo 1), entre ellos se encuentran factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), vascular (VGF), plaquetario (PDGF), transformante (TGF), de fibroblastos (FGF), queratinocitos (KGF) y tejido conectivo (CTGF); colágenos como COL3A1 y una variedad de interleucinas proinflamatorias y metaloproteinasas. Sin embargo, por la cantidad de genes implicados y la complejidad que abarca el proceso de cicatrización es necesario priorizar grupos de genes para analizar su potencial de estudio y aplicación en medicina regenerativa.

1.4. El cáncer

Es una patología caracterizada por una proliferación celular incontrolada en nuestro cuerpo, que sufre ciertas interacciones genéticas o epigenéticas (REINCA, 2017). Las células tumorales se

dividen sin límite, evitan la muerte celular y tienden a generalizarse metastáticamente, además poseen características particulares tales como la forma celular, funcionales de su membrana superficial, entre otras (REINCA, 2017). Los genes responsables en el desarrollo de un tumor activan señalizaciones angiogénicas y de crecimiento celular, uno de ellos el protooncogén EGFR, por otro lado, existen genes cuya función es frenar el ciclo angiogénico y otros actúan como supresores de tumores un ejemplo de estos es PTEN que es biomarcador en cancer de Cerebro, Melanoma, Próstata y Pulmón (Vogelstein & Kinzler, 2004).

1.4.1. Marcadores del cáncer (Hallmark).

Los Hallmark son conocidos como los sellos o marcadores distintivos del cáncer propuestos por los investigadores Hanahan y Weinberg, en una revisión del 2000, propusieron un diseño que comprende seis procesos biológicos que adquiere y caracteriza a un tumor. Incluyen (1) mantenimiento de la señalización proliferativa, (2) evadir los supresores de crecimiento, (3) resistencia a la muerte celular, (4) permitir la inmortalidad replicativa, (5) inducir angiogénesis y (6) activar la invasión y metástasis (Hanahan & Weinberg, 2000).

A los 11 años de la publicación los autores consideraron que era momento de actualizarla, en su nueva revisión explican la regulación de los distintos procesos relacionados con el sistema inmune, reconocen la influencia de las alteraciones del metabolismo energético tumoral, de esta forma se convierten en diez marcadores distintivos del cáncer (7) desregularización energética celular, (8) inestabilidad y mutación del genoma, (9) evitar la destrucción inmune, (10) tumor que promueve la inflamación (Hanahan & Weinberg, 2011).

Marcadores distintivos del cáncer: 1) Mantenimiento señal proliferativa

Característica intrínseca del tejido y células cancerosas. Las células cancerosas, desregulan señales angiogénicas generalmente mediadas por diversos factores proliferativos que ellas mismo generan y se convierten en dueñas de su propio destino a diferencia de células sanas (Hanahan & Weinberg, 2011). Las señales son transmitidas por agentes que promueven el crecimiento y desencadenan su vía de señalización al interactuar con receptores de la membrana externa de las células, por ejemplo, EGFR está relacionado con una gran variedad de tumores, que incluyen cabeza, cuello, glioblastoma, colon, mama y pulmón. La sobreexpresión o su activación constitutiva provocan mutaciones, estimula la proliferación y supervivencia celular (Roskoski, 2014).

Marcadores distintivos del cáncer: 2) Evadir los supresores de crecimiento

Las células cancerosas tienen la capacidad de inducir y mantener señales estimulantes del crecimiento de acción positiva, pero también deben evitar mecanismos que cancelan aquellas señalizaciones de proliferación celular, en la mayoría de casos su naturaleza es de supresión tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011). En muchos tumores en etapa tardía, la señalización de factores de diferenciación como TGF- β se redirige para evitar el ciclo angiogénico descontrolado, activando la transición epitelial a mesenquimal, esto último es característico del tejido metastático (Ikushima & Miyazono, 2010).

Marcadores distintivos del cáncer: 3) Resistencia a la muerte celular

Un tejido con apoptosis generalizada libera agentes que promueven una respuesta inmunitaria inherente (Montico, Nigro, Casolaro, & Dal Col, 2018). P53 ha sido reportado en muchos tumores y timos de cáncer como un promotor de la supervivencia de células oncogénicas (Muller & Vousden, 2014).

La autofagia es una respuesta importante en la fisiología celular que desencadena una descomposición en orgánulos intercelulares. Como la apoptosis, la autofagia tiene componentes reguladores y efectores (Levine & Kroemer, 2008). Por ejemplo, la vía de señalización PI3K, AKT y Mtor que regulan aguas abajo, y el resultado puede regenerar autofagia o apoptosis (Levine & Kroemer, 2008).

Marcadores distintivos del cáncer: 4) Permitir la inmortalidad replicativa

Las células cancerosas necesitan replicarse continuamente para formar tumores, algunas pueden pasar con un número limitado de ciclos de incremento, a la muerte celular. Cuando las células vencen este paso, se consideran tener inmortalización. Esta capacidad de proliferación ilimitada está relacionada con los telómeros (Blasco, 2005).

Marcadores distintivos del cáncer: 5) Inducir la Angiogénesis

Es el proceso en el que se genera nuevo tejido a partir de ciclos celulares sucesivos y diferenciación celular, además permite que células cancerígenas tengan una dotación continua de nutrientes. VEGF-A un tipo de inductor de angiogénico celular y la trombospondina-1 son inductores e inhibidores de la angiogénesis, respectivamente (Hanahan & Weinberg, 2011). La angiogénesis de la herida al inicio consiste en una red entrelazada con capilares con fugas, pero es solo una condición transitoria, y los vasos rápidamente adquieren una capa de pericitos y se vuelven completamente permeables después de pocos días (Gurevich *et al.*, 2018). La angiogénesis en el sitio de reparación de la herida suele tener una tasa similar de limitación que, en un cáncer en crecimiento, y su limitación se asocia con heridas crónicas que no cicatrizan, mientras que la incapacidad para resolver los vasos de la herida se ha relacionado con el crecimiento excesivo de las cicatrices queloides (Johnson & Wilgus, 2014). Mientras que el proceso de la angiogénesis

ocurre durante el desarrollo y en la cicatrización de la herida, está mal regulada en los tumores (MacCarthy-Morrogh & Martin, 2020). Existen tipologías de cáncer sumamente agresivos donde la angiogénesis desencadena procesos metastáticos muy prematuramente (Hanahan & Weinberg, 2011).

Marcadores distintivos del cáncer: 6) Activar la evasión y metástasis

Los cánceres provocan la muerte cuando se vuelven invasivos y hacen metástasis. Cientos de genes se activan, en el avance de las células cercanas a la herida y muchos de ellos también forman la firma transcripcional de los carcinomas invasivos; algunos de estos genes juegan un papel en la proteólisis o el aflojamiento de las uniones celulares (Schäfer & Werner, 2008). La epidermis del borde de la herida debe migrar a través de una superficie de la herida donde falta la membrana basal, moverse sobre este medio requiere que las células epidérmicas se vuelvan a equipar con los receptores de la matriz de integrina apropiadas y producir factores que permitan el camino de la herida corte una vía entre la costra y el tejido de granulación. Para esto último se requiere el aumento de producción de varias proteasas, en particular metaloproteinasa de matriz 1 (MMP1), que facilita la dinámica de adhesión de la matriz de la integrina al separar localmente varios productos de expresión de la ECM y asociadas a la ECM. Estos pasos tienen paralelos en todos los cánceres de piel durante eventos invasivos tempranos en los que un paso limitante es la ruptura de la barrera de la BM que separa la epidermis del tejido conectivo subyacente (Rohani & Parks, 2015).

Característica habilitadora: 7) Inestabilidad y mutación de genoma

La progresión de un tumor puede describirse como procesos de errores continuos y retroalimentados en la estructura celular de un individuo, esto ya que por una mutación en una célula cancerosa se transmitirá a sus células progenitoras (también cancerígenas) y estas a su vez están sujetas a factores epigenéticos que generan aún más inestabilidad génica (Berdasco & Esteller, 2010), pero algunas expansiones clonales bien pueden ser provocadas por cambios no mutacionales que afectan la regulación de la expresión génica. El genoma tiene la extraordinaria capacidad de detectar y resolver defectos en el ADN asegurando que las tasas de mutaciones espontáneas sean bajas durante cada generación celular. En el transcurso de la adquisición de la lista amplia de genes mutantes necesarios para generar la tumorigénesis, las células cancerosas a menudo aumentan las tasas de mutación (Negrini, Gorgoulis, & Halazonetis, 2010). La acumulación de mutaciones puede acelerarse comprometiendo mecanismos de reparación y control cuya finalidad en células sanas sería inducir la apoptosis por la complejidad del daño genético (Jackson & Bartek, 2009). El papel de p53 es fundamental aquí, lo que lleva a que se lo denomine “el guardián del genoma” (de León & Pareja, 2019).

Característica habilitadora: 8) Tumor que promueve la inflamación

La inflamación puede contribuir a múltiples aspectos como suministrar al tumor de los nutrientes necesarios para su maquinaria celular, además de que por sí característica fisiológica atrae células inmunitarias que a su vez desencadenan mecanismos de angiogénesis y crecimiento celular además de la formación de EMT (DeNardo, Andreu, & Coussens, 2010). Cabe destacar, la inflamación es evidente en las primeras etapas de la progresión neoplásica y se ha demostrado que es capaz de promover el desarrollo de neoplasias en cánceres (Qian & Pollard, 2010). Los componentes

inflamatorios también pueden liberar agentes sensibles a reactivar con oxígeno, que a su vez pueden alterar más la estructura del DNA y la función celular, favoreciendo la propagación del cáncer a tejido metastático (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010).

Marcador emergente: 9) Desregularización energética celular

La proliferación celular crónica incontrolada es un factor clave en la neoplastia cancerígena además del metabolismo energético para impulsar el crecimiento y la división celular descontrolada. El tejido cancerígeno debe compensar ampliamente el consumo energético glutámico para sobrellevar el ritmo de proliferación patológico del cáncer (Jones & Thompson, 2009). En la medicina se aprovechan la emisión de positrones porque las células cancerosas que utilizan principalmente la glucólisis son mucho más exigentes de glucosa que las células normales estas generan principalmente energía a través de la fosforilación oxidativa, en la tomografía la glucosa marcada radiactivamente resalta las células cancerosas dentro de los tejidos (Bensinger & Christofk, 2012).

Marcador emergente: 10) Evitar la destrucción inmune

Un papel importante el sistema inmunológico es la resistencia o erradicación de la formación y progresión de neoplasias, tumores en etapa tardía y micro metástasis. La vigilancia inmunológica propone que las células y los tejidos son monitoreados constantemente por un sistema inmunológico siempre alerta, y dicha vigilancia inmunológica es responsable de reconocer y eliminar a las células cancerosas incipientes y, por lo tanto, tumores nacientes (Hanahan & Weinberg, 2011).

1.4.2. El cáncer y la cicatrización de heridas

La cicatrización de heridas y el cáncer son dos procesos que dependen de mecanismos moleculares similares. La reparación del daño tisular es un proceso autolimitado; la formación de tumores se caracteriza por la activación continua de las vías involucradas. La interacción de diferentes tipos de células, como las células epiteliales, mesenquimales e inmunes, es de gran importancia tanto en la reparación de heridas como en la formación de tumores (Arwert *et al.*, 2012). Dentro de los agentes que inducen crecimiento, citocinas y quimiocinas presentes en el proceso de regeneración o reparación de tejidos y presentes en tumores se han identificado a EGF, TGF alfa, FGF, PDGF, VEGF, variedad de interleucinas ($1\alpha, 1\beta, 6,$) o TNF (información detallada en el Anexo 2) vinculan estos procesos a nivel genético. Una diferencia entre el cáncer y la cicatrización de heridas se relaciona con los componentes del microambiente, en la cicatrización de heridas, la inflamación puede resolverse una vez que se produce la reepitelización, pero este no es el caso durante la tumorigénesis, los cambios en el microambiente provocados por la lesión tisular pueden permitir el desarrollo de un tumor (Gonda, Tu, & Wang, 2009). También se ha reportado que el aumento de células epiteliales y la proliferación es necesaria para que vuelva la cicatrización de heridas a su estado normal en el cierre de la herida, sin embargo, en los tumores, este tipo de procesos puede continuar sin control. Otro ejemplo de la cicatrización de heridas es que los fibroblastos depositan el exceso de colágeno, este proceso se lo conoce como fibrosis, que conduce a la formación de cicatrices. El tejido conectivo fibrótico constituye un entorno altamente permisivo para la formación de tumores (Egeblad, Nakasone, & Werb, 2010).

1.5. Bases de datos biológicas

La fuente de información biológica informática es un recurso importante para guardar datos, construir, y procesar datos alrededor del mundo (Attwood, Gisel, Eriksson, & Bongcam-Rudloff, 2011). La diversidad y el crecimiento exponencial de datos han generado un recurso indispensables para la generación bioinformática de resultados en experimentación computacional antes de llegar a experimentos *in-vivo* (Bourne, 2005). Las bases de datos y sobre todo el procesamiento de información genética nos permite identificar los atributos y aproximaciones de la funcionalidad de un conjunto de genes de cualquier organismo del que se tenga suficiente información, el procesamiento de datos abarca tanto el análisis de la función en procesos biológicos como su ubicación en componentes celulares (Shaw, 2016). Por otra parte, la utilización de bases de datos en modelos de ratón PDX han sido una herramienta indispensable para generar datos con mayor repetitividad y son particularmente útiles en cáncer para analizar el perfil de genes expresados en tumores (representación gráfica en Anexo 3). Estos análisis de expresión génica en modelos de ratón permiten no solo estimar la participación de cada gen (sobre expresado o subexpresados) en un tumor, sino que al evaluar su actividad se puede estimar el nivel de participación de cada gen antes de un estudio *in vivo* (Siolas & Hannon, 2013). Ratones PDX permiten el descubrimiento de biomarcadores que predicen la sensibilidad y la resistencia a los fármacos, esto permite tratar con mayor precisión a los pacientes con cáncer (Jung, Seol, & Chang, 2018). Dado que los ratones PDX se derivan de tumores humanos, ofrecen una ruta hacia la medicina personalizada para pacientes con cáncer, dado que estos tienen la capacidad de rastrear el inicio y la progresión de la metástasis, así como el destino de las células tumorales circulantes mediante citometría de flujo *in vivo* de tumores implantados (Siolas & Hannon, 2013).

En cuanto a identificar la participación de genes en vías biológicas existen herramientas bioinformáticas como g: Profiler que realiza análisis de enriquecimiento para un grupo de genes, proteínas y sondas de microarrays para proporcionar mapeos de genes ortólogos basados en la información recopilada de la base de datos Ensembl y (g: SNPense) (Raudvere *et al.*, 2019). Esto resulta útil cuando lo que se busca es afectar a la mayor cantidad de genes relevantes en un proceso dado que estos interactúan en una misma ruta y esta puede ser el objetivo de un tratamiento u fármaco experimental (Patel *et al.*, 2013). También existen bases de datos que discriminan grupos o genes individuales en base a ciertos criterios patológicos, en el caso de COSMIC es la fuente más grande del mundo de información sobre mutaciones somáticas relacionados con cánceres humanos. Esto es de utilidad para identificar no solo la relevancia de un gen como marcador de cáncer sino para especificar el proceso oncológico a la cual se lo asocia. Es decir, si promueve una inflamación o proliferación descontrolada, altera la producción energética celular, suprime el crecimiento, escapa de la respuesta inmune, promueve la inmortalidad celular, promueve la invasión o metástasis o si escapan de la muerte celular programada (Hanahan & Weinberg, 2011; Tate *et al.*, 2019).

Capítulo 2

2. Metodología

2.1. Identificación de genes distintivos de cáncer y regeneración de tejidos

2.1.1. Base de datos inicial de genes

Se recuperó un conjunto de genes relacionados con el término de cicatrización de heridas (GO: 0042060) de la base de datos Ontología Genética (http://www.informatics.jax.org/vocab/gene_ontology). Es parte de la base de datos del genoma del ratón (MGD) (Eppig, Blake, Bult, Kadin, & Richardson, 2007). Esta base de datos almacena una gran cantidad de información sobre el genoma como su expresión y funcionamiento de líneas específicas de ratones de laboratorio con el objetivo de generar modelos aproximados para experimentación en humanos tanto para diagnóstico de enfermedades como para el tratamiento de las mismas (Drabkin, Blake, & Mouse Genome Informatics Database, 2012).

2.1.2. Análisis de Enriquecimiento y discriminación de genes en regeneración de tejidos

Los 393 genes se analizaron en el recurso bioinformático g: Profiler (Raudvere *et al.*, 2019), para determinar los procesos biológicos más relevantes. Esta evaluación de enriquecimiento permite generar una interpretación de las listas de genes generadas a partir de experimentos a escala del genoma, donde se correlacionan las funciones y mecanismos de un grupo de genes a partir de datos bioinformáticos (Reimand *et al.*, 2019). El Laboratorio Jackson utiliza como modelo a ratones de prueba, es por ello que dentro del menú de opciones en g: Profiler se escogió en organismo: “Mus Musculus”. En el menú de opciones avanzadas, para el alcance estadístico del dominio se escogió

“Solo genes anotados” y la prueba estadística para obtener anotaciones significativas se escogió FDR.

2.1.3. Discriminación de genes por el nivel de expresión

A través de la base de datos de biología de tumores de ratón (MTB; <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>) (Krupke *et al.*, 2005). Se realizó una búsqueda nivel del de expresión proteica del conjunto de los genes implicados en los procesos de cicatrización de heridas, para que la base de datos muestre toda la información sobre el sitio primario del tumor y el tipo de cáncer al que está asociado. Las proteínas de las que se sugiere obtener información se colocaron en la sección de búsqueda, esto permitió observar una tabla de expresión de proteínas en modelos PDX. Una vez obtenidos los niveles de expresión de las proteínas en los modelos PDX, se eligió los linajes que tienen subexpresión y sobreexpresión en base a los siguientes principios: La sobreexpresión de proteína tiene una puntuación $Z \geq 2$ y la subexpresión de proteína tiene una puntuación $Z \leq -2$. El conocimiento acerca de la subexpresión y sobreexpresión de una proteína en un tejido determinado nos permite estimar el comportamiento de dicha proteína en estudios in vivo, es decir si se espera obtener una sobre o subexpresión al evaluar el comportamiento de un gen determinado en un tejido. Sin embargo, en este estudio in silico servirá para aumentar la relevancia de genes cuya expresión se vea promovida o silenciada al participar en cicatrización de tejidos y cáncer.

2.1.4. Identificación de genes distintivos de cáncer.

A partir de la lista de genes relacionados con la cicatrización de heridas, se determinó cuáles de ellos son marcadores del cáncer relevantes en este proceso, para lo cual se valió un recurso bioinformático que acoge el catálogo de mutaciones somáticas oncológicas (en inglés Catalog of

Somatic Mutations in Cancer cuyas iniciales son COSMIC) (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Este recurso informático también proporciona información sobre los procesos a nivel celular y de tejido en los que participa un gen que se ha relacionado patología (Tate *et al.*, 2019). En el buscador de COSMIC, se colocaron individualmente cada gen para obtener la información sobre los sellos distintivos del cáncer, dentro de los cuales cada gen puede actuar como supresor o promotor.

2.2. Correlación de genes que participan en cáncer y regeneración de tejidos

2.2.1. Identificación de genes por procesos biológicos asociados con cáncer y cicatrización de heridas

Para la selección de los genes que se correlacionan en los procesos de cáncer y regeneración de tejidos, se priorizó aquellos que participen en la mayor cantidad de procesos como marcadores de cáncer (promueve la inflamación, cambio energético celular, señal proliferativa, angiogénesis, supresión del crecimiento, escape de la respuesta inmune, inmortalidad celular, invasión y metástasis, inestabilidad del genoma y escape de la muerte celular programada). Paralelamente se identificó aquellos que se relacionan con los 5 procesos que vinculan al cáncer con regeneración de tejidos (la inflamación, la angiogénesis o proliferación, el metabolismo energético celular y la actividad inmunitaria). Con estos resultados se seleccionaron los genes que participan en más de 5 de los 10 procesos relacionados con el cáncer y más de 2 de 5 procesos relacionados con regeneración de tejidos. Para correlacionar los genes que participan en procesos relacionados con cáncer y cicatrización se realizó un diagrama de circos utilizando una versión interactiva en línea de Circos disponible en <http://mkweb.bcgsc.ca/circos/tableviewer> (Krzywinski *et al.*, 2009). Para esto con los genes identificados en procesos asociados en cáncer y regeneración de tejidos se suben a esta página en formato de texto, posteriormente la página utiliza la aplicación Circos para convertir tablas de datos en visualizaciones compuestas circularmente (Krzywinski *et al.*, 2009).

2.2.2. Identificación de vías biológicas y dianas terapéuticas

Se realizó un análisis de enriquecimiento de los marcadores relacionados con genes de cáncer y cicatrización de heridas utilizando g: Profiler (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>) (Reimand *et al.*, 2019), para obtener anotaciones con FDR de Benjamini-Hochberg $< 0,01$ analizando vías biológicas (KEGG, Reactome y WikiPathways).

Se analizó la vía biológica más representativa en las cuales están involucrados los genes obtenidos, además se buscó en literatura sobre posibles dianas terapéuticas que involucren esta vía y como tratar tanto el cáncer y mejorar la cicatrización a partir de la misma.

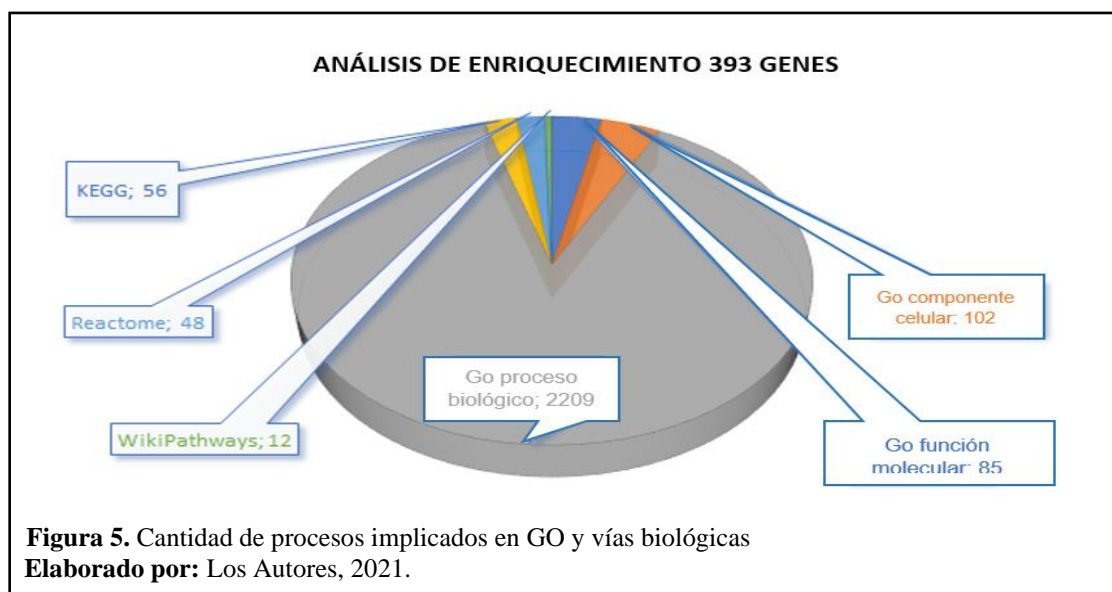
Capítulo 3

3. Resultados y Discusión

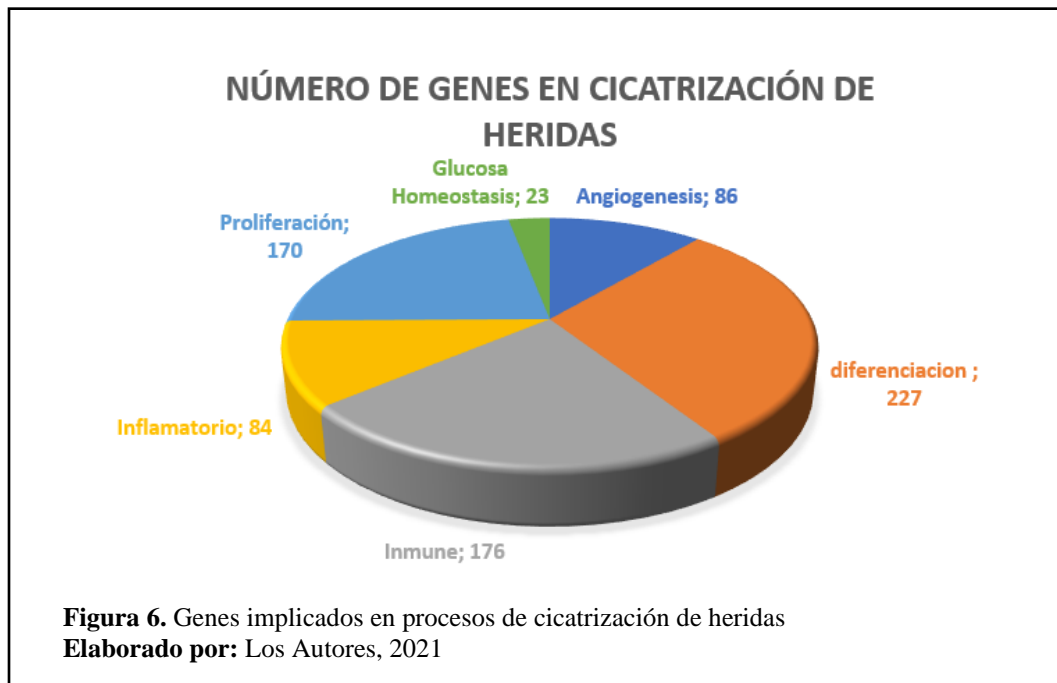
3.1. Identificación de genes distintivos de cáncer y regeneración de tejidos.

3.1.1. Análisis de enriquecimiento y discriminación de genes relacionados con procesos de regeneración de tejidos.

De la base inicial recuperada de 393 genes del Navegador de Ontología Genética del Laboratorio Jackson. A partir de esta, se realizó un análisis de enriquecimiento utilizando G: Profiler, mediante este análisis, ajustando el umbral de significancia con un $FDR < 0,001$ se identificó que los 393 genes se encuentran relacionados en: 85 funciones moleculares, 2209 procesos biológicos, 102 componentes celulares, 56 vías biológicas KEGG, 48 vías biológicas Reactome y 12 WikiPathways. Se puede observar en la figura 5 que el GO “Procesos Biológicos” es la actividad con mayor participación dentro del conjunto de genes. Este proceso es una anotación de ontología génica que incluye la mayor diversidad de actividades moleculares, en las que se encuentran reparación del DNA, transducción de señales, transporte de nutrientes, etc (Ashburner *et al.*, 2000).



Las subcategorías de los genes implicados en “GO: procesos biológicos” y “Go: vías biológicas” característicos de cicatrización de heridas se pueden observar en la figura 6, de los 393 analizados: 84 genes responsables de la respuesta inflamatoria, 170 genes responsables del proceso Proliferación, 176 genes de respuesta inmune, 227 genes de diferenciación, 86 genes en el proceso de angiogénesis y 23 genes en respuesta a glucosa homeostasis. Cabe destacar que existen genes que pueden estar involucrados en dos procesos al mismo tiempo (Tabla Anexo 4-9).



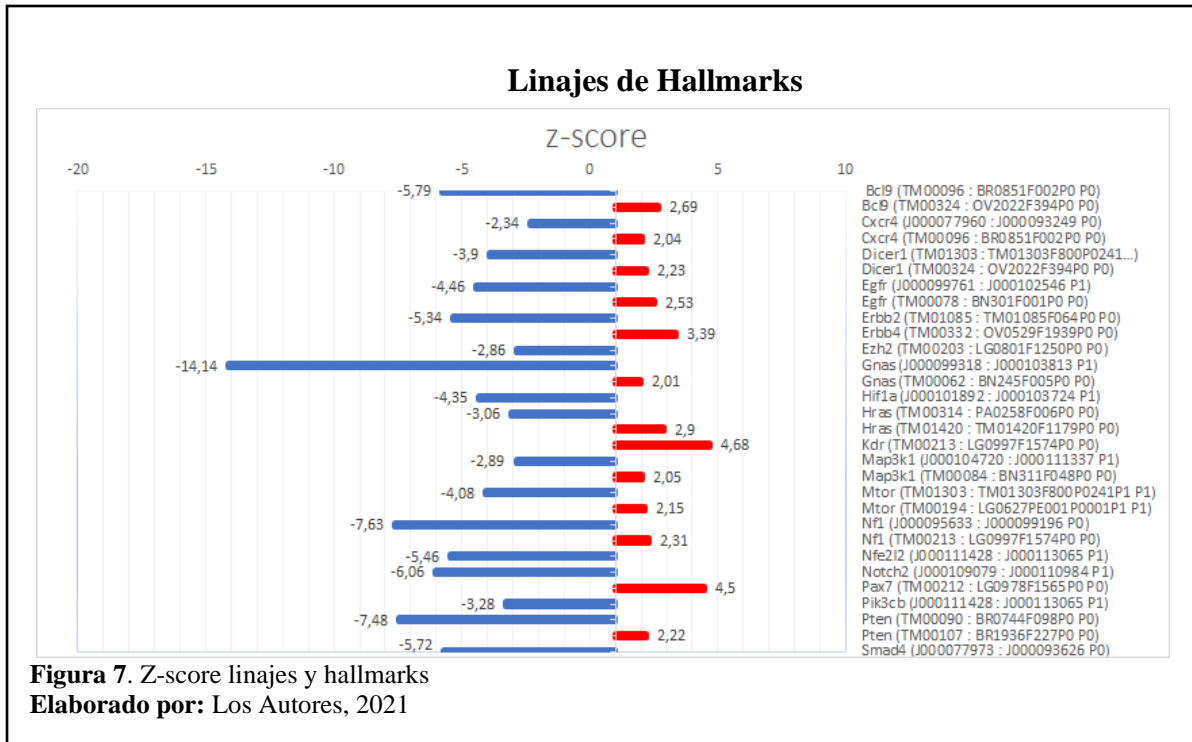
3.1.2. Discriminación de genes por nivel de expresión

A partir de la base de datos de biología de tumores de ratón (MTB; <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>) (Krupke *et al.*, 2005). De los 393 genes implicados en el proceso biológico de cicatrización de heridas, se determinó los linajes con menor subexpresión ($Z \text{ Score} \leq -2$) y los linajes con mayor sobreexpresión ($Z \text{ Score} \geq 2$). Tras una serie de filtros se obtuvieron 67 genes con alta expresión significativa y 71 genes con baja expresión significativa con su ID de modelo de ratón respectivo (Tabla en el Anexo 10, 11).

El análisis de la expresión de genes no pretende dar una mayor o menor relevancia a los genes encontrados sino apoyar con información adicional del comportamiento de los mismos en tejidos con procesos celulares similares a los de cicatrización, en este caso tejido cancerígeno que es donde se evalúan los modelos de ratones PDX, generando una aproximación de la expresión génica de nuestro grupo de 393 genes, sin embargo, se encontró resultados solo de 356 genes (Siolas & Hannon, 2013). Además, esta actividad de subexpresión y sobreexpresión podría ser de relevancia en futuros estudios *in-vivo*. Hacer esta aproximación de la actividad génica en cicatrización vs cáncer se realiza por los recientes avances que vinculan la actividad genética, metabólica y celular de estos dos procesos (MacCarthy-Morrogh & Martin, 2020).

3.1.3. Genes distintivos del cáncer.

Del conjunto de los 393 genes relacionados con regeneración de tejidos se identificó 20 hallmarks de cáncer que participan en procesos biológicos relacionados con cáncer y regeneración de tejidos. Tanto en cáncer como en regeneración existen diversos mecanismos de señalización y activación que en varios casos comprenden una subexpresión o sobreexpresión de genes, particularmente descontrolados en cáncer (Deonarine *et al.*, 2007; Gonzales Rengifo, Gonzales Castañeda, Espinosa Guerinoni, & Rojas Tubeh, 2007). Entendiendo este principio y como se mencionó anteriormente sobre la actividad genética, metabólica y celular que vincula el cáncer y la regeneración de tejidos; se seleccionó los linajes de modelos PDX previamente obtenidos que correspondan a cada uno de los 20 genes Hallmark que a su vez provienen del conjunto inicial de 393 genes vinculados a regeneración de tejidos.

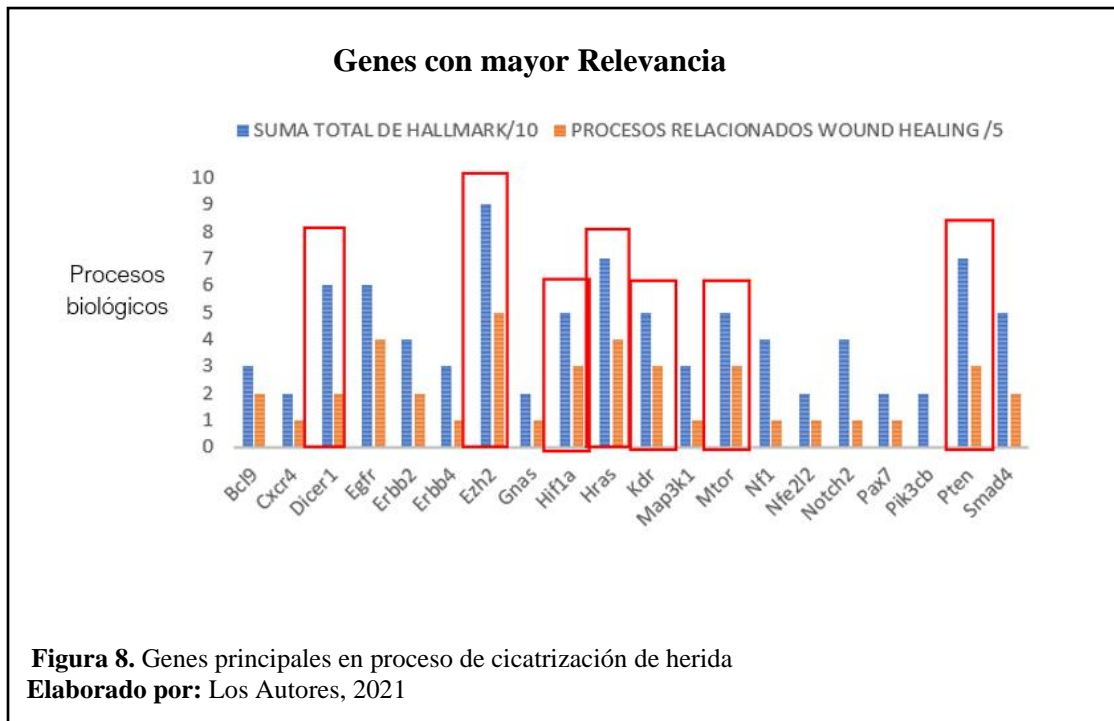


Los 20 genes analizados se relacionan con 13 linajes con expresión alta significativa (línea roja) ($z\text{-score} \geq 2$). El linaje con mayor sobreexpresión fue el TM00213:LG0997F1574P0P0 del gen KDR con un ($z\text{-score} = 4,68$) y 17 linajes con expresión baja significativa (línea azul) ($z\text{-score} \leq -2$) el linaje con mayor subexpresión fue el J000099318:J000103813P1 del gen GNAS con un ($z\text{-score} = -14,14$). Se observó que algunos genes presentaban las dos respuestas.

El gen GNAS actúa en varios procesos de la cicatrización de heridas como activación celular, homeostasis química, coagulación sanguínea y respuesta a una lesión (Sultana *et al.*, 2017) mientras que el gen KDR actúa como principal mediador de la proliferación endotelial, supervivencia y migración celular (Constantino *et al.*, 2007).

3.1.4. Discriminación de genes que participan en cáncer y regeneración de tejidos.

Al realizar el análisis de enriquecimiento de los 20 genes, analizando los procesos biológicos relacionados con cáncer y regeneración de tejidos, se identificaron 7 genes (EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR y PTEN) (Figura 8) que participan en procesos biológicos asociados con cáncer y la regeneración de tejidos (Anexo 12).



3.2. Correlacionar procesos biológicos entre el cáncer y la regeneración de tejidos.

3.2.1. Procesos biológicos

Al realizar el diagrama de Circos se pudo evidenciar la relación de los genes con los procesos biológicos asociados con cáncer y regeneración de tejidos (Figura 9).

Correlación de genes con procesos de cicatrización

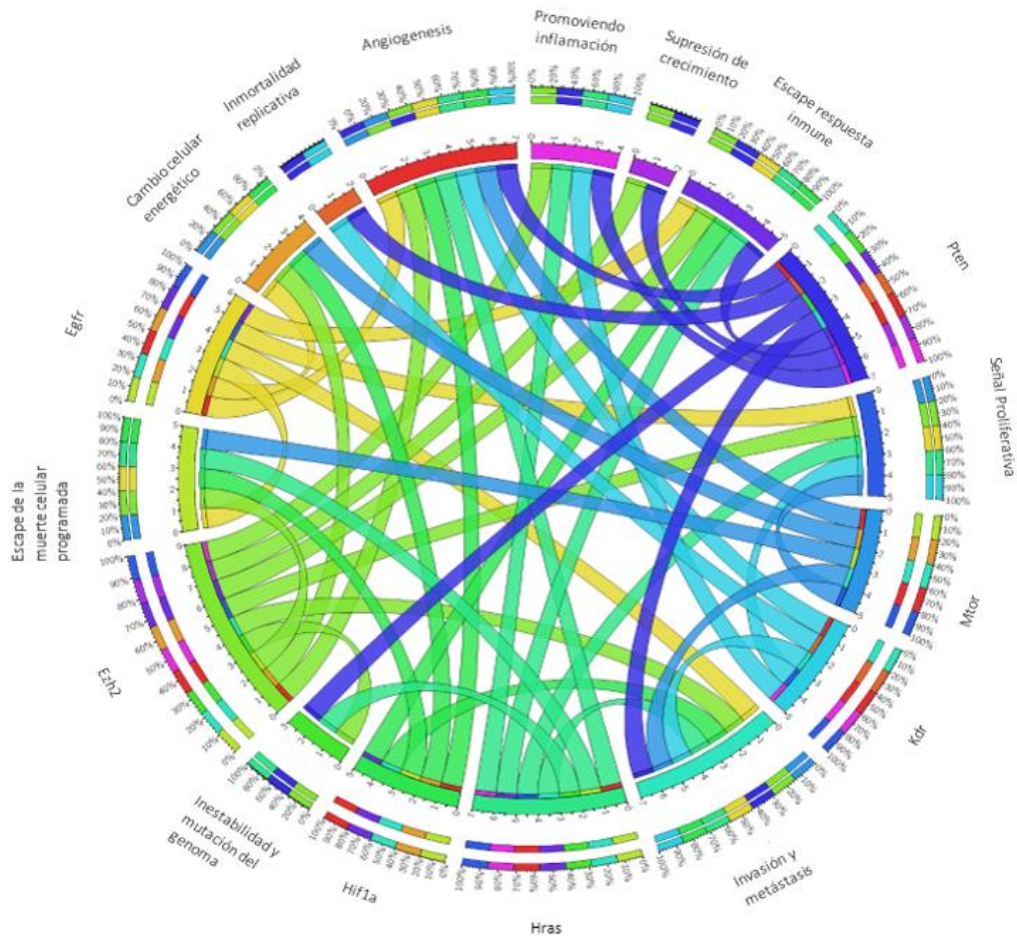


Figura 9. Diagrama Circos de genes principales y procesos biológicos
Elaborado por: Los Autores, 2021. Fuente: (Krzywinski *et al.*, 2009)

Los genes que se encuentran asociados con la supresión de crecimiento son el EZH2 y el PTEN. El gen EZH2 expresa una histona-lisina N-metiltransferasa, esta enzima actúa como un represor transcripcional en la célula. EZH2 regula los genes ZNF24 y Runx1 a través de la compactación de la región promotora H3K27me3, los genes ZNF24 y Runx1 inhiben la transcripción de VEGFA suprimiendo el crecimiento (M. Huang *et al.*, 2020). En cuanto a cicatrización en específico se ha vinculado la inhibición de EZH2 con una disminución considerable en la acción del VEGFA siendo importante al reparar un tejido dañado (Q. Zhang, Dong, Liu, Sakuragi, & Guo, 2017). El gen

PTEN codifica para una fosfatasa la esfosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa, se ha catalogado como supresor de tumores, con funciones reguladoras de crecimiento y supervivencia (C. Y. Chen, Chen, He, & Stiles, 2018). Debido a que su producto de expresión (fosfatasa) cancela los grupos fosforilados de diferentes vías de señalización que promueven la proliferación celular (Sansal & Sellers, 2004).

3.2.1.1. Supresión del crecimiento

Los genes que se encuentran asociados con la supresión de crecimiento son el EZH2 y el PTEN. El gen **EZH2** expresa una histona-lisina N-metiltransferasa, esta enzima actúa como un represor transcripcional en la célula. EZH2 regula los genes ZNF24 y Runx1 a través de la compactación de la región promotora H3K27me3, los genes ZNF24 y Runx1 inhiben la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFA) suprimiendo el crecimiento (M. Huang *et al.*, 2020). En cuanto a cicatrización en específico se ha vinculado la inhibición de EZH2 con una disminución considerable en la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFA) que es importante en reparación de tejido dañado (Q. Zhang *et al.*, 2017). El gen **PTEN** codifica para una fosfatasa la esfosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa, se ha catalogado como supresor de tumores, con funciones reguladoras de crecimiento y supervivencia (C. Y. Chen *et al.*, 2018). Debido a que su producto de expresión (fosfatasa) cancela los grupos fosforilados de diferentes vías de señalización que promueven la proliferación celular (Sansal & Sellers, 2004).

3.2.1.2. Escape respuesta inmune al cáncer

Los genes que se encuentran asociados con la respuesta inmune al cáncer son EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS y PTEN. **EGFR** codifica en un receptor localizado en la membrana celular que a su vez corresponde a un agente promotor de la proliferación epidérmica. Se expresa en células

como macrófagos, monocitos, células T CD4 efectoras y receptoras, que expresan FoxP3 (Xin Yao *et al.*, 2012). Se ha evidenciado que los antagonistas de EGFR utilizados para atacar tumores pueden interferir con el funcionamiento del sistema inmunológico (Burtneß, Goldwasser, Flood, Mattar, & Forastiere, 2005) (MacDonald & Zaiss, 2017). El gen **EZH2** es un importante inductor en la transición epitelial mesenquimatosas (EMT), además de que se ha comprobado que las plaquetas inducen una regulación positiva en EZH2 y la respuesta inmune es importante a lo largo del proceso cicatrización (Q. Zhang *et al.*, 2017). El gen **HIF1A**, la activación de HIF1A es esencial para la infiltración y activación de células mieloides, la integridad funcional y la defensa antimicrobiana del sistema inmunológico (Cramer *et al.*, 2003). El escape inmunológico en el cáncer es un proceso multifacético que resulta de la supresión de los mecanismos efectoras inmunes o la adquisición de la resistencia intrínseca de las células tumorales (Barsoum, Koti, Siemens, & Graham, 2014). La hipoxia puede influir en estos aspectos del escape inmune modificando las propiedades intrínsecas de células tumorales, la autofagia inducida por hipoxia promueve la supervivencia de las células tumorales a través de varios mecanismos, incluida la eliminación de las mitocondrias dañadas que producen especies de oxígeno reactivas citotóxicas (Zhang *et al.*, 2008). El gen **HRAS** es una oncoproteína importante en el cáncer, en un estudio demuestran que la señalización oncogénica de HRAS promueve el escape inmunológico del tumor al estabilizar el ARNm de PD-L1, siendo este es un factor clave de la evasión inmunitaria del cáncer (Glodde & Hölzel, 2017). El gen **PTEN** es necesario para mantener la homeostasis inmunológica (Brandmaier, Hou, Demaria, Formenti, & Shen, 2017). La señalización de PTEN influye en una amplia gama de células inmunitarias, también modula fundamentalmente el funcionamiento de células inmunitarias al promover señales reguladoras (Shrestha *et al.*, 2015). Al modificar el estado de activación de múltiples tipos de células inmunitarias y modular los fenotipos de las células T, PTEN ejerce una influencia considerable sobre la dirección de las respuestas inmunitarias (Kral *et*

al., 2016). La pérdida de funciones de PTEN, por aberraciones genéticas o por el silenciamiento epigenético se ha relacionado con la transformación maligna, la progresión, la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia en varios cánceres (X. Wang *et al.*, 2018).

3.2.1.3. Inmortalidad replicativa

Los genes que se encuentran asociados con la inmortalidad replicativa son KDR Y PTEN. El gen **KDR** codifica a un receptor de la membrana celular conocido como VEGFR-2 (Gogat *et al.*, 2004). Se ha evidenciado que KDR reduce la capacidad de autorrenovación en glioblastomas, eliminando VEGFR-2 en células madre de glioma por shRNA, se redujo notablemente su capacidad de autorrenovación, formando túbulos e iniciando tumores (Xiaohong Yao *et al.*, 2013). El gen **PTEN** actúa como un gen supresor para la inmortalidad replicativa. Las células madre cancerosas tienen la capacidad de proliferación indefinida y generar a partir de estos nuevos tejidos cancerosos (Hill & Wu, 2009). Dentro de esto la pérdida de PTEN puede provocar el desarrollo de células madre cancerosas y en última instancia tumorigénesis (Xiaohong Yao *et al.*, 2013).

Este marcador característico del cáncer, no tiene una relación directa con la respuesta a la reparación tisular (MacCarthy-Morrogh & Martin, 2020). Lo más cerca que llega una célula al borde de la herida es a evadir los “genes supresores de crecimiento” cuando alguna de las rutas de proliferación y migración no se silencian epigenéticamente de forma transitoria, pero cuando la herida se repara, se silenciarán nuevamente (T. Shaw & Martin, 2009), de formas que no ocurren en el cáncer. Tampoco se han encontrado evidencia de que el transporte celular desde el borde del borde de un tejido en regeneración se vuelva inmortal. Al contrario, las células epidérmicas y fibroblastos en el margen de la herida pueden volverse senescentes y estudios recientes sugieren

que el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) tiene señales que son beneficiosas para la reparación (Hiebert *et al.*, 2018).

3.2.1.4. Promover la inflamación

Los genes que se encuentran asociados con promover la inflamación son EZH2, HRAS, KDR y PTEN. El gen **EZH2** mantiene la inflamación crónica (Katoh, 2016). La inflamación crónica puede inducir una reprogramación epigenética y promover la transformación oncogénica. Por el contrario, los cambios genéticos y epigenéticos en las células tumorales crearan un microambiente inflamatorio, provocando la progresión del tumor (Mantovani, Allavena, Sica, & Balkwill, 2008). Se ha evidenciado que inducir la expresión de IL-6 / TNF dependiente de EZH2 y la inhibición de IFNGR1 promueven la tumorigénesis manteniendo la inflamación crónica (Lee *et al.*, 2011). El Gen **HRAS**, en el modelo clásico de carcinogénesis cutánea, los papilomas y los carcinomas malignos dependen de la inflamación crónica y casi todos tienen mutaciones de Hras, se ha comprobado que la reducción de la inflamación o la pérdida de Hras conduce a una fuerte reducción en el desarrollo general del tumor (Wong *et al.*, 2013). El gen **KDR** que codifica a VEGF contribuye a la inflamación independientemente de sus funciones angiogénicas (Xiong *et al.*, 2009). Un aumento de la señalización de VEGF / KDR no solo mejora la angiogénesis, sino que también juega un papel clave en la inflamación crónica (Paradowska *et al.*, 2019). El gen **PTEN** tiene un gran potencial para regular negativamente a PI3K -AKT y, en consecuencia, ejercer un efecto inhibitor contra tumores o aliviar la inflamación (Yu, Zhang, Li, & Yu, 2018).

3.2.1.5. Invasión y metástasis

Los genes que se encuentran asociados con la invasión y metástasis son EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR y PTEN. El gen **EGFR**, en un estudio demostraron que la actividad de FAK (quinasa de adhesión focal) se regula negativamente por desfosforilación tras la estimulación de EGF en una variedad de líneas de células tumorales que sobreexpresan EGFR (Lu, Jiang, Blume-Jensen, & Hunter, 2001). La regulación a la baja funcional de FAK fue esencial y suficiente para los cambios morfológicos celulares inducidos por EGF, el desprendimiento celular de la ECM y el aumento de la motilidad celular, la invasión y la metástasis (Lu *et al.*, 2001). El gen **EZH2**. En un estudio en carcinoma, se menciona que este gen podría promover la invasión y la metástasis a través de EMT catalizando la trimetilación de lisina 27 en la histona 3 (H3K27me3) y, en consecuencia, induciendo la represión transcripcional de E-cadherina (Luo *et al.*, 2016). El gen **HIF1A**, al actuar como un regulador en la hipoxia, este fenómeno es importante y puede contribuir a la melanogénesis y metástasis del melanoma (Ercin *et al.*, 2020). El gen **HRAS**, dentro de la regulación ascendente específica de H-Ras promueve la invasión a través de la metaloproteínasa 2 de la matriz en tumores (Park, Kim, Noh, Hwang, & Moon, 2011). El gen **KDR**, en un estudio con cultivos primarios de melanomas derivadas de pacientes y muestras humanas, evaluaron la proliferación, la invasión y los niveles de VEGF, estudiaron la variante KDR Q472H, resultando ser más invasivos que los del tipo KDR salvaje (Silva *et al.*, 2016). El gen **MTOR**, está presente en muchos tipos de cáncer, se estima que el 50% de carcinomas están ligados a mutaciones de Mtor (Tan, Moad, & Tan, 2014), se conoce que promueve la EMT en el cáncer de próstata (Chen *et al.*, 2015). El gen **PTEN**, en un estudio se analizó el papel de PTEN en la invasión utilizando las dos líneas celulares de glioma altamente infiltrantes U87MG (que carece de PTEN funcional) y LN229 (PTEN de tipo salvaje), demostrando que los dominios de PTEN independientes de fosfatasa

redujeron notablemente el potencial invasivo de las células de glioma, definiendo un papel estructural para PTEN (Javadi *et al.*, 2017).

3.2.1.6. Angiogenesis

Los genes que se encuentran asociados con la angiogénesis son EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR y PTEN. El gen **EGFR** es clave en la participación de neutrófilos y mastocitos antes de inducir la angiogénesis. Se ha comprobado que heridas con inhibición de EGFR disminuye la migración de queratinocitos y por ende la inducción de factores de crecimiento (Repertinger *et al.*, 2004). El gen **EZH2** inhiben la transcripción VEGF y se ha reportado que este gen es crucial para regular la angiogénesis, la migración y la formación de tubos de las células endoteliales (Potente, Gerhardt, & Carmeliet, 2011). Por lo tanto, el VEGF se ha considerado una diana terapéutica crítica para la regulación de la angiogénesis (Huang *et al.*, 2020). El gen **HIF1A**, la hipoxia se considera tradicionalmente un estímulo importante para el crecimiento de fibroblastos y la angiogénesis. Ambas respuestas adaptativas se logran activando HIF-1, que regula muchos procesos necesarios para la reparación de heridas durante la isquemia en tejidos dañados (Hong *et al.*, 2014). En condiciones fisiológicas y patológicas, la activación de HIF-1 también es el principal estímulo para la angiogénesis de conductos sanguíneos de la regeneración de tejidos (Koch & Claesson-Welsh, 2012). La angiogénesis está regulada por el equilibrio entre los factores estimulantes del crecimiento y los factores inhibidores del crecimiento y el estrés fisiológico como los cambios en los niveles de oxígeno (Koch & Claesson-Welsh, 2012). El gen **HRAS**, se estima que al igual que otros genes de la misma familia como KRAS Y NRAS son potenciales oncogenes debido a su alta participación en procesos de angiogénesis, diferenciación celular y apoptosis (Giehl, 2005). El gen **KDR**, se encuentra correlacionado con dos receptores de tirosina quinasa particularmente importantes en células endoteliales, estos son KDR y Flt-1, estos responden ante el factor de

crecimiento epitelial vascular VEGF para desencadenar angiogénesis fisiológica y patológica. Es destacable mencionar que cuando se induce estrés por hipoxia en tejido umbilical humano, Flt-1 aumenta su expresión mientras que KDR puede verse ligeramente reprimido, hay que mencionar que la hipoxia es un factor común en una herida previamente a la cicatrización (Ruthenborg, Ban, Wazir, Takeda, & Kim, 2014). El gen **MTOR**, en la angiogénesis, MTOR actúa como regulador central, además MTOR actúa como un interruptor crítico para el catabolismo y anabolismo celular endotelial, determinando así si estas células crecen y proliferan (Mead, Zeremski, & Guba, 2009). El gen **PTEN** regula negativamente la señalización que desencadena PI3K mismo que es clave en el crecimiento y la supervivencia celular en procesos de angiogénesis (Pinzón, Serrano, & Sanabria, 2010). Se ha mencionado que PTEN posee dos funciones bioquímicas de gran relevancia en cáncer tiene actividad tanto de lípido fosfatasa como de proteína fosfatasa, señalizaciones celulares claves en angiogénesis y respuesta inmune (H. Wu, Goel, & Haluska, 2003).

3.2.1.7. Inestabilidad y mutación del genoma

Los genes que se encuentran asociados con la inestabilidad y mutación del genoma son EZH2, HRAS y PTEN. El gen **EZH2**, los niveles elevados de EZH2, un regulador crítico de la memoria celular, señalan la presencia de metástasis, así mismo la sobreexpresión de EZH2 promueve el crecimiento de carcinomas invasivos poco diferenciados (Gonzalez *et al.*, 2011). El gen **HRAS**. Una de sus funciones centrales es la de participar como un agente regulador en la división celular inducida ante la presencia de factores de crecimiento, se considera a HRAS como una oncoproteína y pertenece a la superfamilia proteica RAS, misma que por su nivel de participación y relevancia en la señalización biológica celular (Colicelli, 2004). El gen PTEN, se lo ha relacionado con una amplia variedad de tipos de cáncer, destacando su importancia en tejido metastásico o cánceres avanzados. Por otro lado, esta fosfatasa participa con células epiteliales y regula la actividad de

TGF- β , otro supresor de tumores, cuyas mutaciones o alteraciones estructurales están relacionadas en una gran cantidad de tipos de melanomas (Ávila-Rodríguez, Segura-Villalobos, Ibarra-Sánchez, González-Espinosa, & Macías-Silva, 2020). En el marcador “inestabilidad y mutación del genoma”, aquí, nuevamente, no ha resultado probable que esta característica habilitadora del cáncer tenga una relación directa en la reparación de tejidos, a menos que se consideren heridas crónicas con inflamación persistente, posean una carga viral excesiva y exposición al daño de los rayos UV (Iqbal, Sinha, & Jaffe, 2015). Las anomalías celulares en el cáncer y, posiblemente, con mayor relevancia para la regeneración de tejidos se ha observado en *Drosophila* se cuyas células fusionan y se vuelven sincitiales (célula con varios núcleos), pero esto no está asociado con mutación o inestabilidad genómica (Iqbal *et al.*, 2015).

3.2.1.8. Escape de la muerte celular programada

Los genes que se encuentran asociados con este proceso son EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS y MTOR. El gen **EGFR**, las células epiteliales normales cuentan con un complemento de contactos fisiológicos célula-célula e interacciones célula-matriz que reducen su dependencia de las señales de supervivencia proporcionadas por el EGFR (Javadi *et al.*, 2017). Por el contrario, las células tumorales que se enfrentan en condiciones inadecuadas entre la célula y la matriz dependen fundamentalmente de la activación de EGFR para sobrevivir, lo que las hace más susceptibles a la inducción de apoptosis por bloqueo de EGFR (Javadi *et al.*, 2017). El gen **EZH2**, en un estudio en linfoma tras ser silenciado o inhibir su actividad de histona metiltransferasa, dio como resultado un incremento notable en la tasa de apoptosis y el estadio celular G1 en células de linfoma de células T anaplásicas cutáneas primarias en modelos de ratón (Yi *et al.*, 2018). El gen **HIF1A**. La regulación a la baja de HIF1A promueve la inducción apoptótica y disminuye la incidencia inmunológica debido a la hipoxia, esto sugiere que HIF1A es un candidato potencial para la

orientación terapéutica contra el cáncer (Wang, Pakunlu, Tsao, Pozharov, & Minko, 2004). El gen **HRAS**, en cicatrización de heridas se ha vinculado que factores importantes en este proceso como EGFR reclutan proteínas como HRAS, KRAS o Nras desde el citoplasma celular, para desencadenar cascadas de señalización mediante la fosforilación de serina / treonina quinasa que tiene como finalidad activar factores de transcripción involucrados en proliferación y supervivencia celular (Leiser *et al.*, 2015). El gen **MTOR**, este gen tiene gran actividad en la capa basal, subasal y espinosa del epitelio adyacente a la herida contribuyendo a las diferentes interacciones epiteliales que implica el transporte y orientación de queratinocitos y además de tejido estromal en la regeneración de tejidos (Squarize, Castilho, Bugge, & Gutkind, 2010).

3.2.1.9. Cambio celular energético

Los genes que se encuentran asociados con el cambio celular energético son EGFR, EZH2, HIF1A y MTOR. El gen **EGFR**, la señalización de EGFR mejora la glucólisis aeróbica en las células de cáncer para promover el crecimiento tumoral y el escape inmunológico (Lim *et al.*, 2016). El gen **EZH2**, promueve la glucólisis aeróbica a través del silenciamiento epigenético de varios mi-ARN que se dirigen a CTNBN1 (Yingyi Wang *et al.*, 2016). El gen **HIF1A** actúa sobre el mecanismo homeostático celular además de promover la expresión de variedad de genes mismos que participan en la maquinaria energética mitocondrial, también se lo ha vinculado a HIF1A como un agente proliferativo y angiogénico y con participación ante la hipoxia (Hong *et al.*, 2014). En la etapa inicial del proceso inflamatorio, el sitio de la herida suele ser hipóxico. Esto se debe a la ruptura de la vasculatura alrededor de la herida, lo que conduce a un suministro de oxígeno insuficiente, y la entrada rápida de células inflamatorias exagera la entrada de células inflamatorias que participan en el proceso de curación con una alta demanda metabólica de oxígeno (Bosco *et al.*,

2008). El gen **MTOR** activa la glucólisis, regula el alza de biosíntesis de proteínas, lípidos y nucleótidos, inhibe la autofagia, y estimula HIF1A (Liko & Hall, 2015).

3.2.1.10. Señal Proliferativa

Los genes que se encuentran asociados con la señal proliferativa son EGFR, EZH2, HRAS, KDR y MTOR. El gen **EGFR**, desencadena una respuesta del metabolismo celular a partir de la fosforilación de este receptor; en el ámbito de cicatrización EGFR como se ha mencionado con anterioridad actúa sobre la angiogénesis epitelial y la estratificación celular en el restablecimiento del además de la actividad inflamatoria en la regeneración de tejidos (Repertinger *et al.*, 2004). El gen **EZH2** regula la proliferación celular potencialmente dirigiéndose a RUNX3 (Lian *et al.*, 2018). El gen **HRAS**, las mutaciones activadoras causan hipersensibilidad a factores externos estimulantes del crecimiento (Schubbert, Shannon, & Bollag, 2007). El gen **KDR**, en cicatrización y restablecimiento de tejidos es resulta fundamental su función, dado que actúa como principal mediador de la proliferación endotelial, supervivencia, migración, morfogénesis tubular y brotación inducidas por VEGF (principal inductor de morfogénesis vascular). También se estima que al VEGF regular la supervivencia, migración y proliferación de células endoteliales, el receptor KDR o VGFR sería particularmente importante en la inducción de estos procesos (Constantino *et al.*, 2007). El gen **MTOR** con respecto con la cicatrización se facilita por el cierre óptimo de la herida gracias a la regulación en la angiogénesis y transporte de células epiteliales, además la evidencia creciente sugiere que su desregulación está asociada con enfermedades humanas, como el cáncer y la diabetes (Sarbasov, Ali, & Sabatini, 2005). Dentro de este aspecto posee un rol muy relevante en la regeneración de tejidos y en la conservación de la homeostasis tisular su actividad en células epiteliales permite regular la expresión de un amplio conjunto de genes implicados en la

cicatrización como citocinas, factores de crecimiento como TGFb, TGFa, FGF y VEGF (Haigh, 2008).

3.2.2. Vías biológicas y dianas terapéuticas

El análisis mediante g: Profiler con $FDR < 0,01$ muestra las vías biológicas más importante (Figura 10). La vía de KEGG más importante es la resistencia al inhibidor de tirosina quinasa EGFR. Este gen participa en el mantenimiento epitelial (crecimiento epidérmico, diferenciación, cicatrización de heridas y migración de queratinocitos), siendo esto fundamental en la fisiología y el desarrollo de la epidermis (Abdullah, Haigentz, & Piperdi, 2012). EGFR también sirve como estímulo para el crecimiento del cáncer. Las mutaciones de este gen y la sobreexpresión de proteínas, que activan vías descendentes, están asociadas con cánceres, especialmente cáncer de pulmón. Actualmente se administran varias terapias con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) contra EGFR y son inicialmente efectivas en pacientes con cáncer que tienen mutaciones de EGFR o activación aberrante de EGFR. Sin embargo, el desarrollo de resistencias a inhibidores orientados a estas rutas es habitual (Huang & Fu, 2015).

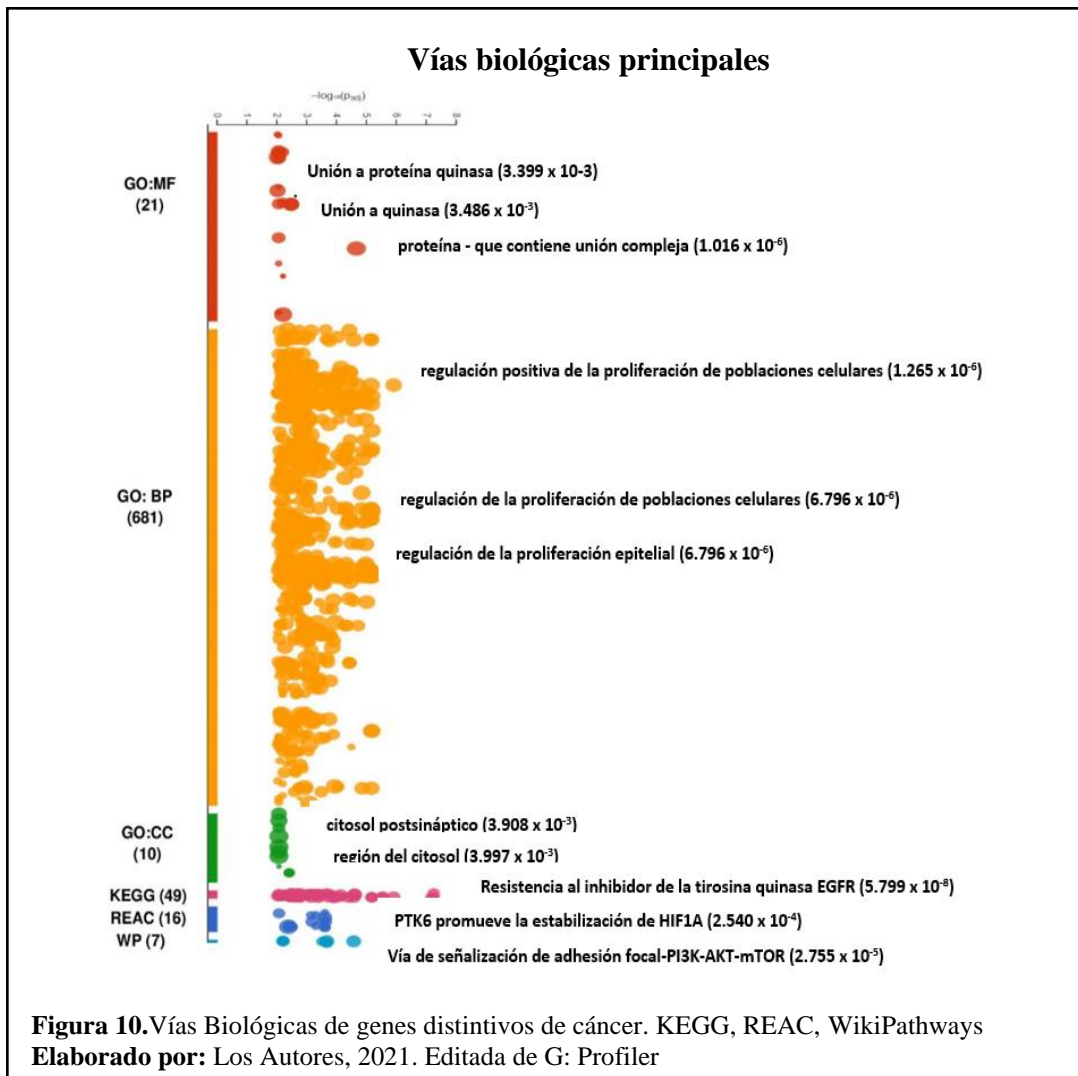
La vía de Reactome más importante es PTK que promueve la estabilización de HIF1A. PTK6 es una tirosina quinasa citoplasmática no receptora que se ha demostrado que se expresa altamente en varios tipos de tumores: pulmón, cabeza, cuello, linfomas B y T (Brauer, Zheng, Wang, & Tyner, 2010; Zhao *et al.*, 2013).

HIF1A es un regulador de la respuesta a la hipoxia, la hipoxia induce genera que diversas actividades celulares se desencadenen, como la angiogénesis, restablecimiento del metabolismo, muerte celular inducida, immortalización y migración celular; siendo estos importantes para el proceso de cicatrización de una herida (Semenza, 2012). Finalmente, la vía de WikiPathways más

importante fue la vía de señalización de Adhesión Focal-PI3K-Akt-Mtor. Esta última vía cuenta con la participación de 6 de 7 genes, siendo la más importante.

La vía de WikiPathways más importante es la de Adhesión Focal-PI3K-Akt-Mtor, La serina / treonina quinasa AKT es un componente importante de la señalización de la ruta fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). Sobreexpresión y activación persistente de AKT son impulsados por oncogenes, factores de crecimiento y citocinas (Castilho, Squarize, & Gutkind, 2013). En un estudio encontraron la regulación positiva de la función AKT durante la cicatrización de heridas observado en un modelo de cola de ratón, en él se encontró sobreexpresión de AKT fosforilada confinado a las áreas proliferativas y migratorias de la herida, donde la fosforilación de AKT permanece restringida a la capa más externa de la epidermis caracterizada por tardía etapa de diferenciación celular. Estos resultados indican una importancia central de AKT como molécula que actúa aguas abajo de múltiples vías implicadas en la cicatrización de heridas (Pankow, Bamberger, Klippel, & Werner, 2006).

La ruta con mayor relevancia que comparten entre los 7 genes reportado en este estudio (EGFR, EZH2, HIF1A, HRAS, KDR, MTOR y PTEN) es PI3K-AKT, cada uno de estos genes ejerce una actividad dentro de esta vía que es relevante en regeneración de tejidos y cáncer, además las aproximaciones en dianas terapéuticas sobre la ruta PI3K-AKT podrían afectar de manera directa o indirecta a los 7 genes principales en cáncer y regeneración de tejidos encontrados en este estudio (Figura 9).



La fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K) es activada por numerosos genes y conduce a la unión de la proteína quinasa B (AKT) a la membrana celular (Martini, De Santis, Braccini, Gulluni, & Hirsch, 2014). Promueve el metabolismo, la proliferación, la supervivencia celular, el crecimiento, angiogénesis y progresión del cáncer en respuesta a señales extracelulares (Brazil & Hemmings, 2001; Vanhaesebroeck, Guillermet-Guibert, Graupera, & Bilanges, 2010).

Dentro de la vía PI3K- AKT el gen EGFR participa activamente al promover tanto el crecimiento como la migración y supervivencia celular (Vivanco & Sawyers, 2002). Mutaciones en EGFR se relacionan con una sobreexpresión de las vías Ras, estas a su vez activan PI3K-AKT

desencadenando un proceso angiogénico debido a estas mutaciones y a la actividad de EGFR, este gen es un objetivo terapéutico para tratamiento de cáncer (Sanders & Albitar, 2010). Con respecto a la cicatrización se ha estudiado la relevancia de PI3K-AKT en variedad de experimentos como la inducción de esteroides de androstenediol para potenciar la proliferación celular a partir de esta vía (Plaza, 2014). También se estima que esteroides podrían promover una angiogénesis elevada de tejido epidérmico e inclusive podría favorecer la supervivencia de mastocitos en tejido cardíaco dañado (Rodríguez *et al.*, 2007). Se ha comprobado que una alta cantidad de glucosa (en caso de diabetes) interviene notablemente en la función del EGFR y detiene la fosforilación de AKT basal, lo que resulta en un retraso en la regeneración de tejidos, en individuos con hiperglucemia la vía de señalización PI3K - AKT se puede ver afectada, generando cicatrización atrofiada (Xu & Yu, 2011). Se sabe que las células de tejido canceroso tienden a producir una alta tasa de glucólisis aerobia para sobrevivir a los altos niveles replicativos y se ha demostrado que la vía AKT, aunque no presente mutaciones para promover la angiogénesis en cáncer, es capaz promover la glucólisis aeróbica para el mantenimiento energético de estas células en proliferación descontrolada (Carnero, Blanco-Aparicio, Renner, Link, & Leal, 2008). AKT aumenta los niveles de NADH y NADPH siendo claves en la generación energética celular y también impiden la activación de BAX (proapoptótico), promoviendo la supervivencia celular (Elstrom *et al.*, 2004). Se ha vinculado a las mitocondrias con PI3K-AKT ya que inhibe factores apoptóticos como Bax que son generados en el proceso denominado “permeabilidad mitocondrial” y que tienen como fin generar una muerte celular inducida (Rathmell *et al.*, 2003). Por lo antes mencionado se ha estudiado en ratones el potencial de incidir tanto en mitocondrias como en la vía PI3K-AKT para la regulación tumoral preventiva, esto mediante la utilización de resveratrol una fitoalexina vegetal (Cabezas & Batista, 2010), sin embargo, los mecanismos de señalización específicos de mitocondrias, PI3K-AKT y fitoalexinas aún no están bien descritos.

Por su parte EZH2 regula la vía PI3K-AKT a partir de un gen no codificante denominado LINC00665 (Liu *et al.*, 2019). Se ha demostrado que la señalización mediada por esteroides a través de la vía PI3K-AKT da como resultado la fosforilación de EZH2, reduciendo los niveles de trimetilación de lisina 27 en la histona H3 (H3K27Me3) en cromatina, es decir se descompactarían regiones de forma casi específica (Bredfeldt *et al.*, 2010). Asociado a esto se han estudiado tratamientos orientados a la inhibición de la actividad histónica de EZH2 en fármacos dirigidos a PI3K / AKT en contra del cáncer de pulmón (Riquelme *et al.*, 2016).

HIF-1A, estimula significativamente la producción del factor de VEGF, esto se da tanto al regenerar u tejido como en tumores (pero de manera inestable en cáncer). Sin embargo, la inducción de PI3K / AKT en tejido tumoral también suele promover el aumento de expresión de VEGF, esto último puede estar ligado a procesos dependientes o independientes de HIF-1 (Jiao *et al.*, 2020). Es relevante que respuesta al receptor de antígeno en la señalización de citocinas en las vías PI3K-AKT-mTORC1-Hif1a y c-myc, suprime el desarrollo de células T y linfogénesis, esto para controlar la expansión celular y la proliferación homeostática (Miyazaki *et al.*, 2015).

Existe evidencia de que el tratamiento con esteroides aumenta significativamente la fosforilación de AKT en células LE, así como de los mediadores posteriores FRAP1 (Mtor), GSK3B y MDM2. La subunidad alfa de HIF1 (HIF1A) estaba presente en las células LE (epiteliales luminales del útero de ratón) antes del tratamiento con Esteroides (Kazi, Molitoris, & Koos, 2009). También se ha identificado que la regulación progresiva de aumente en OSBPL3 por parte de HIF1A, aumenta la progresión de cáncer colorrectal mediado por RAS (Jiao *et al.*, 2020).

La proteína HRAS participan en variedad de rutas de la biología celular y están asociadas con la estructura de la membrana celular. Además, se ha evidenciado que HRAS activa las vías VEGFA

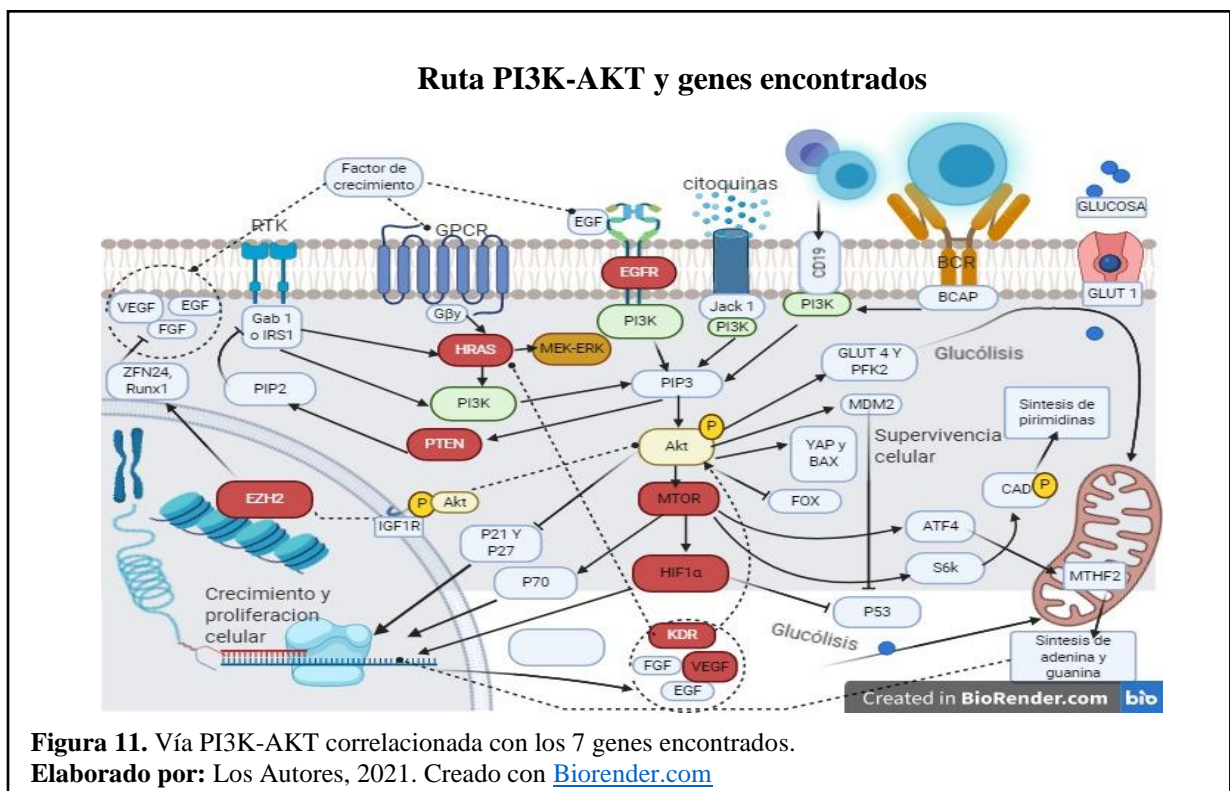
/ PI3K / AKT y la señalización Raf-1 (Wu *et al.*, 2016). HRAS se encuentra comúnmente mutado en tumores originados en tejidos epiteliales estratificados, incluido el carcinoma epitelial (Miglietta, Gouda, Cogoi, Pedersen, & Xodo, 2015).

La unión de VEGF a KDR induce autofosforilación de residuos de tirosina intracelular KDR y consecuentemente se activan varias vías de señalización (Constantino *et al.*, 2007). Existe evidencia de que la interacción entre VEGF y KDR es fundamental para el restablecimiento de la monocapa epitelial en heridas. En este proceso la vía PI3K / AKT está involucrada en el transporte intracelular de KDR activado por VEGF. Además, se ha estimado que VEGF no solo activa a KDR, sino que también (valiéndose de este receptor) ingresa en la matriz intracelular y valiéndose de esta vía PI3K / AKT es transportada al núcleo (Constantino *et al.*, 2007).

El gen Mtor es fundamental para la migración y proliferación de varias células, esta vía se relaciona con la supervivencia que se activa constitutivamente en muchos tipos de cáncer, se estima que el 50% de carcinomas están ligados a mutaciones de Mtor (Tan *et al.*, 2014). Los mecanismos para la activación de la vía incluyen la pérdida de la función de PTEN, ya sea por amplificación o mutación de PI3K o la amplificación o mutación de AKT, o exposición a carcinógenos (Karar & Maity, 2011). Los componentes de esta vía son frecuentemente anormales en una variedad de tumores, la inhibición de Mtor en pacientes con cáncer se realiza con rapamicina y análogos con propiedades farmacológicas mejoradas (Morgensztern & McLeod, 2005).

PI3K es uno de los elementos centrales de señalización que median múltiples estímulos extracelulares y PTEN es un regulador negativo de esta vía, al sobre expresar este gen se desencadenaría ciertos tipos de cáncer por un mal control de vía PI3K (Zhao, 2007). Particularmente la vía PI3K ejerce sus efectos a través de AKT, que es su molécula diana aguas

abajo en metabolismo celular, por lo tanto, regula diversas funciones celulares, incluida la proliferación celular, transformación celular, apoptosis, crecimiento tumoral y angiogénesis. Sin embargo, el mecanismo total por el cual las señalizaciones de PI3K / PTEN regulan cada uno de estos procesos in vivo queda por dilucidar, por ejemplo, VEGF es fundamental para la angiogénesis tumoral al igual que PTEN sin embargo no se conoce una señalización exacta de estos dos factores oncogénicos importantes. Pese a lo antes mencionado se ha encontrado que al inhibir PTEN por ARNip favorece la migración de células endoteliales vasculares cultivadas. También se ha encontrado que PTEN podría modular la señalización mediada por VEGF además la angiogénesis tumoral a través de la vía PI3K / AKT / VEGF / eNOS (Ma *et al.*, 2009). En cáncer se utiliza rapamicina como vía de interrupción de PI3K-AKT como tratamiento oncológico (Engelman, Luo, & Cantley, 2006).



Para mejorar la cicatrización de heridas se ha estudiado el potencial de PI3K-AKT en la aplicación de células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC), donde al inducir señalización en células del tejido cicatrizante alteran el comportamiento normal de las células propias del tejido; estos estudios han identificado que las células madre inducen a que los fibroblastos promuevan la proliferación y migración celular además de aumentar la expresión del colágeno tipo I (Col 1), colágeno tipo III (Col 3), MMP1, bFGF y TGF- β 1 y que generan una aceleración significativa en la cicatrización de heridas a través de la vía PI3K- AKT (W. Zhang *et al.*, 2018). En un estudio en ratones, utilizaron extractos de *Lactobacillus reuteri* para acelerar el proceso de cicatrización a partir de las rutas PI3K -AKT - β -catenina - TGF β 1 (Xiao *et al.*, 2017). En el proceso de cáncer, PI3K-AKT es una ruta con intenso estudio en búsqueda de agentes que logren interrumpir efectivamente y sin generar resistencia, dado que su activación descontrolada es característica en muchos tipos de tumores malignos (Davies, Reddy, Caivano, & Cohen, 2000; Noorolyai, Shajari, Baghbani, Sadreddini, & Baradaran, 2019). Actualmente se está potenciando el uso de inhibidores de PI3K como “buparlisib” (inhibidor de pan-PI3K BKM120) y “Alpelisib” (inhibidor selectivo de PI3K α BYL719), especialmente su uso frente a tumores sólidos, además de que a inicios del 2020 se encontraron más de 50 fármacos en desarrollo para interrumpir PI3K / AKT / Mtor (Noorolyai *et al.*, 2019). En la tabla del Anexo 4 se puede observar una lista de inhibidores para la vía PI3KAKT.

4. Conclusiones

- Los estudios de correlación bioinformática permitieron obtener un grupo reducido de genes con relevancia en procesos de cáncer y regeneración de tejidos (EGFR, HIF1a, PTEN, Mtor, EZH2, KDR, HRAS). Existe un vínculo entre cáncer y regeneración de tejidos no solo por los genes que participan en ambos procesos, sino por los mecanismos que ejercen estos, tales como inflamación, proliferación, diferenciación, alteraciones energéticas etc., que son característicos tanto en la reparación de un tejido como en un proceso carcinogénico.
- Se obtuvo un grupo de 20 genes hallmark de cáncer que participan en procesos de regeneración de tejidos a través de la base de datos COSMIC. Esta herramienta realiza un censo de los genes del cáncer a través de un esfuerzo continuo para catalogar los genes que contienen mutaciones que se han implicado causalmente en el cáncer y explicar cómo la disfunción de estos genes conduce a la enfermedad, el censo no es estático, sino que se actualiza cuando sale a la luz nueva evidencia, por ese motivo existen genes con relevancia de los que aún no hay profundidad de investigación o la suficiente información reportada de sus mecanismos como para ser catalogados como “hallmark”, sin embargo, esto no implica que no puedan tener una relevancia significativa en cáncer y por lo tanto en regeneración de tejidos.
- Se encontró que el grupo de 7 genes (EGFR, HIF1a, PTEN, Mtor, EZH2, KDR, HRAS) participa de forma significativa sobre una vía de señalización o pathway denominada PI3KAKT. De entre los genes obtenidos PTEN y Mtor poseen la mayor relevancia dentro de la ruta PI3K-AKT como agentes de control indispensables y cuyas mutaciones se han relacionado con gran variedad de tipos de cáncer. La vía PI3K-AKT ha sido ampliamente

descrita por la relevancia que tiene en procesos de proliferación y supervivencia celular, lo que la ha convertido en el foco de interés para diversos tratamientos de cáncer, esto al punto de que a 2020 se estima que 50 diferentes fármacos oncológicos están enfocados en diversos puntos de esta ruta. En su mayoría están destinados a interrumpir la señalización de la misma.

- La utilización de diversos compuestos químicos como como “buparlisib” (inhibidor de panPI3K BKM120) y “Alpelisib” (inhibidor selectivo de PI3K α BYL719), compuestos vegetales como fitoalexinas para reducir la actividad de PI3K-AKT en cáncer debido a que fármacos como “Serafenib” generan cierta resistencia corporal al prolongar su uso en tratamientos oncológicos. A pesar de esto el desarrollo de compuestos farmacológicos orientados al control de esta ruta serán claves en el tratamiento de cáncer en los siguientes años.

5. Recomendaciones

- Utilizar otras herramientas bioinformáticas como el software “Cytoscape” como alternativa para visualizar el análisis de enriquecimiento, con el fin de generar interacciones de red de los GO más relevantes: procesos biológicos y vías biológicas.
- Realizar un estudio de la expresión génica de los genes identificados (EGFR, HIF1a, PTEN, Mtor, EZH2, KDR, HRAS) en la regeneración de una herida quirúrgica cutánea en ensayos preclínicos.
- Evaluar la participación de este grupo de genes en las vías de señalización evaluando posibles dianas terapéuticas.
- Realizar en un futuro, un estudio donde incluyan más genes que cubran las cualidades de hallmark en cáncer y que a su vez tendría relevancia en procesos de cicatrización.

6. Bibliografía

- Abdullah, S. E., Haigentz, M., & Piperdi, B. (2012). Dermatologic Toxicities from Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors against EGFR: Pathophysiology and Management. *Chemotherapy Research and Practice*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/351210>
- Alvarez, R. H., Kantarjian, H. M., & Cortes, J. E. (2006). Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(9), 1241–1257. <https://doi.org/10.4065/81.9.1241>
- Arenas, J. (2003). [Dermatología] Las heridas y su cicatrización. *Offarm: Farmacia y Sociedad*, 22(5), 126–132. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13047753>
- Arwert, E. N., Hoste, E., & Watt, F. M. (2012, March). Epithelial stem cells, wound healing and cancer. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 12, pp. 170–180. <https://doi.org/10.1038/nrc3217>
- Ashburner, M., Ball, C. A., Blake, J. A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J. M., ... Sherlock, G. (2000, May). Gene ontology: Tool for the unification of biology. *Nature Genetics*, Vol. 25, pp. 25–29. <https://doi.org/10.1038/75556>
- Attwood, T. K., Gisel, A., Eriksson, N.-E., & Bongcam-Rudloff, E. (2011). Concepts, Historical Milestones and the Central Place of Bioinformatics in Modern Biology: A European Perspective. *Bioinformatics - Trends and Methodologies*. <https://doi.org/10.5772/23535>
- Ávila-Rodríguez, D., Segura-Villalobos, D. L., Ibarra-Sánchez, A., González-Espinosa, C., & Macías-Silva, M. (2020). TGF- β y células cebadas: reguladores del desarrollo del tumor. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 23, 1–11. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.200>
- Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001, February 17). Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*, Vol. 357, pp. 539–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- Barsoum, I. B., Koti, M., Siemens, D. R., & Graham, C. H. (2014). Mechanisms of hypoxia-mediated immune escape in cancer. *Cancer Research*, Vol. 74, pp. 7185–7190. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2598>
- Beare, A. H. M., O’Kane, S., Krane, S. M., & Ferguson, M. W. J. (2003). Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant mouse. *Journal of Investigative Dermatology*, 120(1), 153–163. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12019.x>
- Beer, H. D., Gassmann, M. G., Munz, B., Steiling, H., Engelhardt, F., Bleuel, K., & Werner, S. (2000). Expression and function of keratinocyte growth factor and activin in skin morphogenesis and cutaneous wound repair. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 5(1), 34–39. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00009.x>
- Bensinger, S. J., & Christofk, H. R. (2012). New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, Vol. 23, pp. 352–361. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.02.003>

- Berdasco, M., & Esteller, M. (2010, November 16). Aberrant Epigenetic Landscape in Cancer: How Cellular Identity Goes Awry. *Developmental Cell*, Vol. 19, pp. 698–711. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.10.005>
- Blasco, M. A. (2005, August). Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, Vol. 6, pp. 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg1656>
- Bosco, M. C., Puppo, M., Blengio, F., Fraone, T., Cappello, P., Giovarelli, M., & Varesio, L. (2008, November 6). Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration. *Immunobiology*, Vol. 213, pp. 733–749. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.07.031>
- Bourne, P. (2005). Will a Biological Database Be Different from a Biological Journal? *PLoS Computational Biology*, 1(3), e34. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010034>
- Brandmaier, A., Hou, S. Q., Demaria, S., Formenti, S. C., & Shen, W. H. (2017, June 1). PTEN at the interface of immune tolerance and tumor suppression. *Frontiers in Biology*, Vol. 12, pp. 163–174. <https://doi.org/10.1007/s11515-017-1443-5>
- Brauer, P. M., Zheng, Y., Wang, L., & Tyner, A. L. (2010). Cytoplasmic retention of protein tyrosine kinase 6 promotes growth of prostate tumor cells. *Cell Cycle*, 9(20), 4190–4199. <https://doi.org/10.4161/cc.9.20.13518>
- Brazil, D. P., & Hemmings, B. A. (2001, November 1). Ten years of protein kinase B signalling: A hard Akt to follow. *Trends in Biochemical Sciences*, Vol. 26, pp. 657–664. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(01\)01958-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(01)01958-2)
- Bredfeldt, T. G., Greathouse, K. L., Safe, S. H., Hung, M.-C., Bedford, M. T., & Walker, C. L. (2010). Xenoestrogen-Induced Regulation of EZH2 and Histone Methylation via Estrogen Receptor Signaling to PI3K/AKT. *Molecular Endocrinology*, 24(5), 993–1006. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0438>
- Brigstock, D. R. (2010, March). Connective tissue growth factor (CCN2, CTGF) and organ fibrosis: Lessons from transgenic animals. *Journal of Cell Communication and Signaling*, Vol. 4, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1007/s12079-009-0071-5>
- Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006, June). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol. 117. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>
- Burtess, B., Goldwasser, M. A., Flood, W., Mattar, B., & Forastiere, A. A. (2005). Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), 8646–8654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4646>
- Cabezas, I. L., & Batista, A. H. (2010). Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular programada. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*, 29(2). Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000200011

- Carnero, A., Blanco-Aparicio, C., Renner, O., Link, W., & Leal, J. (2008). The PTEN/PI3K/AKT Signalling Pathway in Cancer, Therapeutic Implications. *Current Cancer Drug Targets*, 8(3), 187–198. <https://doi.org/10.2174/156800908784293659>
- Castilho, R., Squarize, C., & Gutkind, J. (2013, September). Exploiting PI3K/mTOR signaling to accelerate epithelial wound healing. *Oral Diseases*, Vol. 19, pp. 551–558. <https://doi.org/10.1111/odi.12070>
- Causa, E., & Vila, H. (2014). *EGF: Innovación y Seguridad*. 1–50. Retrieved from https://co.fagron.com/sites/default/files/epifactor_abril_2014_0.pdf
- Chen, C. Y., Chen, J., He, L., & Stiles, B. L. (2018, July 9). PTEN: Tumor suppressor and metabolic regulator. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 9, p. 338. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>
- Chen, X., Cheng, H., Pan, T., Liu, Y., Su, Y., Ren, C., ... Liang, C. (2015). mTOR regulate EMT through RhoA and Rac1 pathway in prostate cancer. *Molecular Carcinogenesis*, 54(10), 1086–1095. <https://doi.org/10.1002/mc.22177>
- Colicelli, J. (2004). Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Science's STKE : Signal Transduction Knowledge Environment*, Vol. 2004, p. RE13. <https://doi.org/10.1126/stke.2502004re13>
- Connect, E. (2019). Coagulación sanguínea: proceso y factores más importantes. *Elsevier, 2019*. Retrieved from https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/coagulacion-sanguinea-proceso-y-factores-mas-importantes?fbclid=IwAR1_8uBF7CL6hyy-LgO89WE3o5kncpz-17uCW9rxo-EeRcNYt4QarkHMWSs
- Constantino Rosa Santos, S., Miguel, C., Domingues, I., Calado, A., Zhu, Z., Wu, Y., & Dias, S. (2007). VEGF and VEGFR-2 (KDR) internalization is required for endothelial recovery during wound healing. *Experimental Cell Research*, 313(8), 1561–1574. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.02.020>
- Cramer, T., Yamanishi, Y., Clausen, B. E., Förster, I., Pawlinski, R., Mackman, N., ... Johnson, R. S. (2003). HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*, 112(5), 645–657. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00154-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00154-5)
- Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M., & Cohen, P. (2000). Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochemical Journal*, 351(1), 95–105. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3510095>
- de León, J., & Pareja, A. (2019). Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(2), 84–92. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.11>
- DeNardo, D. G., Andreu, P., & Coussens, L. M. (2010, June). Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity. *Cancer and Metastasis Reviews*, Vol. 29, pp. 309–316. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9223-6>
- Deonarine, K., Panelli, M. C., Stashower, M. E., Jin, P., Smith, K., Slade, H. B., ... Stroncek, D.

- F. (2007). Gene expression profiling of cutaneous wound healing. *Journal of Translational Medicine*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-11>
- Drabkin, H. J., Blake, J. A., & Mouse Genome Informatics Database. (2012). Manual Gene Ontology annotation workflow at the Mouse Genome Informatics Database. *Database : The Journal of Biological Databases and Curation*, 2012. <https://doi.org/10.1093/database/bas045>
- Dvorak, H. F. (2015). Tumors: Wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunology Research*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0209>
- Egeblad, M., Nakasone, E. S., & Werb, Z. (2010, March 16). Tumors as organs: Complex tissues that interface with the entire organism. *Developmental Cell*, Vol. 18, pp. 884–901. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.05.012>
- Elstrom, R. L., Bauer, D. E., Buzzai, M., Karnauskas, R., Harris, M. H., Plas, D. R., ... Thompson, C. B. (2004). Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Research*, 64(11), 3892–3899. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2904>
- Engelman, J. A., Luo, J., & Cantley, L. C. (2006). The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nature Reviews Genetics*, 7(8), 606–619. <https://doi.org/10.1038/nrg1879>
- Eppig, J. T., Blake, J. A., Bult, C. J., Kadin, J. A., & Richardson, J. E. (2007). The mouse genome database (MGD): New features facilitating a model system. *Nucleic Acids Research*, 35(SUPPL. 1), D630–D637. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1940>
- Ercin, M. E., Bozdoğan, Ö., Çavuşoğlu, T., Bozdoğan, N., Atasoy, P., & Koçak, M. (2020). Hypoxic gene signature of primary and metastatic melanoma cell lines: Focusing on HIF-1 β and NDRG-1. *Balkan Medical Journal*, 37(1), 15–23. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.3.145>
- Falabella, A. F., & Valencia, I. C. (2000). Aspectos básicos en la cicatrización de las heridas. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana*, 28(4), 144–161.
- Farber, P. L., Isoldi, F. C., & Ferreira, L. M. (2020). Electric Factors in Wound Healing. *Advances in Wound Care*, wound.2019.1114. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1114>
- Fernández, V. L., Mañez, V. M., Pujalte., y B. F., & Garcerá, M. G. (2008). La cicatrización de heridas. *Enfermería Dermatológica*, 8–14.
- Florin, L., Hummerich, L., Dittrich, B. T., Kokocinski, F., Wrobel, G., Gack, S., ... Angel, P. (2004). Identification of novel AP-1 target genes in fibroblasts regulated during cutaneous wound healing. *Oncogene*, 23(42), 7005–7017. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207938>
- Gálvez-Gastélum, F. J., Sandoval-Rodríguez, A. S., & Armendáriz-Borunda, J. (2004). El factor de crecimiento transformante beta como blanco terapéutico. *Salud Pública de México*, 46(4), 341–350. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342004000400009>
- Giehl, K. (2005, March). Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biological*

Chemistry, Vol. 386, pp. 193–205. <https://doi.org/10.1515/BC.2005.025>

- Glodde, N., & Hölzel, M. (2017, December 19). RAS and PD-L1: A Masters' Liaison in Cancer Immune Evasion. *Immunity*, Vol. 47, pp. 1007–1009. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.001>
- Gogat, K., Le Gat, L., Van Den Berghe, L., Marchant, D., Kobetz, A., Gadin, S., ... Menasche, M. (2004). VEGF and KDR Gene Expression during Human Embryonic and Fetal Eye Development. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(1), 7–14. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-1096>
- Goldberg, M. T., Han, Y. P., Yan, C., Shaw, M. C., & Garner, W. L. (2007). TNF- α suppresses α -smooth muscle actin expression in human dermal fibroblasts: An implication for abnormal wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(11), 2645–2655. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700890>
- Gonda, T. A., Tu, S., & Wang, T. C. (2009, July 1). Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. *Cell Cycle*, Vol. 8, pp. 2005–2013. <https://doi.org/10.4161/cc.8.13.8985>
- Gonzales Rengifo, G. F., Gonzales Castañeda, C., Espinosa Guerinoni, D., & Rojas Tubeh, C. (2007). Overexpression of genes of glycolytic pathway enzymes in cancer cells. In *Acta Med Per* (Vol. 24).
- Gonzalez, A. C. D. O., Andrade, Z. D. A., Costa, T. F., & Medrado, A. R. A. P. (2016, September 1). Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Vol. 91, pp. 614–620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
- González, B., & Beltrán, M. (2010). El proceso inflamatorio. *UCLM Facultad de Enfermería*. Retrieved from [http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero4/pinflamatorio4.htm\[18/02/2010\]11:54:21|ELPROCESOINFLAMATORIO](http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero4/pinflamatorio4.htm[18/02/2010]11:54:21|ELPROCESOINFLAMATORIO)
- Gonzalez, M. E., DuPrie, M. L., Krueger, H., Merajver, S. D., Ventura, A. C., Toy, K. A., & Kleer, C. G. (2011). Histone methyltransferase EZH2 induces Akt-dependent genomic instability and BRCA1 inhibition in breast cancer. *Cancer Research*, 71(6), 2360–2370. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1933>
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010, March). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, Vol. 140, pp. 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Guarín, C., Quiroga, P., & Landínez, N. (2013). Proceso de Cicatrización de heridas de piel , campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev. Fac. Med.*, 61(4), 441–448.
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gurevich, D. B., Severn, C. E., Twomey, C., Greenhough, A., Cash, J., Toye, A. M., ... Martin, P. (2018). Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression. *The EMBO Journal*, 37(13).

<https://doi.org/10.15252/embj.201797786>

- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- Hagerott, B. N., Blumstein, A. J., McGarry, L. E., Cohen, H. M., Tenorio, C. A., Powell, B. D., ... Blaber, M. (2020). A bell-shaped dose–response of topical FGF-1 in accelerating dermal wound healing in aged female BALB/cByJ mice. *Journal of Proteins and Proteomics*, 11(3), 183–191. <https://doi.org/10.1007/s42485-020-00040-z>
- Haigh, J. J. (2008). Role of VEGF in Organogenesis. In *VEGF in Development* (pp. 52–67). https://doi.org/10.1007/978-0-387-78632-2_5
- Hall, J. (2016). Tratado de fisiología médica . In *Elsevier* (13th ed., pp. 451–461). Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/guyton-y-hall-tratado-de-fisiologia-medica/hall/978-84-9113-024-6>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer Review evolve progressively from normalcy via a series of pre. In *Cell* (Vol. 100).
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, Vol. 144, pp. 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hiebert, P., Wietecha, M. S., Cangkrama, M., Haertel, E., Mavrogonatou, E., Stumpe, M., ... Werner, S. (2018). Nrf2-Mediated Fibroblast Reprogramming Drives Cellular Senescence by Targeting the Matrisome. *Developmental Cell*, 46(2), 145-161.e10. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.012>
- Hill, R., & Wu, H. (2009, May 1). PTEN, stem cells, and cancer stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 284, pp. 11755–11759. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800071200>
- Hong, W. X., Hu, M. S., Esquivel, M., Liang, G. Y., Rennert, R. C., McArdle, A., ... Longaker, M. T. (2014). The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 3(5), 390–399. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0520>
- Hu, M. S., Maan, Z. N., Wu, J. C., Rennert, R. C., Hong, W. X., Lai, T. S., ... Lorenz, H. P. (2014). Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Annals of Biomedical Engineering*, 42(7), 1494–1507. <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1010-z>
- Huang, L., & Fu, L. (2015, September 1). Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Vol. 5, pp. 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.001>
- Huang, M., Huang, X., Jiang, B., Zhang, P., Guo, L., Cui, X., ... Liang, P. (2020). linc00174-EZH2-ZNF24/Runx1-VEGFA Regulatory Mechanism Modulates Post-burn Wound Healing. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 21, 824–836. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.07.010>
- Ikushima, H., & Miyazono, K. (2010, June). TGF β 2 signalling: A complex web in cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 10, pp. 415–424. <https://doi.org/10.1038/nrc2853>

- Iqbal, F. M., Sinha, Y., & Jaffe, W. (2015). Marjolin's ulcer: A rare entity with a call for early diagnosis. *BMJ Case Reports*, 2015. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208176>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009, October 22). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, Vol. 461, pp. 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Javadi, A., Deevi, R. K., Evergren, E., Blondel-Tepaz, E., Baillie, G. S., Scott, M. G. H., & Campbell, F. C. (2017). PTEN controls glandular morphogenesis through a juxtamembrane β -Arrestin1/ARHGAP21 scaffolding complex. *ELife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.24578>
- Jiao, H. li, Weng, B. shu, Yan, S. shan, Lin, Z. mo, Wang, S. yang, Chen, X. ping, ... Ye, Y. ping. (2020). Upregulation of OSBPL3 by HIF1A promotes colorectal cancer progression through activation of RAS signaling pathway. *Cell Death and Disease*, 11(7). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02793-3>
- Jin, R., Yang, G., & Li, G. (2010). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 87(5), 779–789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
- Johnson, K. E., & Wilgus, T. A. (2014). Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Advances in Wound Care*, 3(10), 647–661. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517>
- Jones, R. G., & Thompson, C. B. (2009, March 1). Tumor suppressors and cell metabolism: A recipe for cancer growth. *Genes and Development*, Vol. 23, pp. 537–548. <https://doi.org/10.1101/gad.1756509>
- Jung, J., Seol, H. S., & Chang, S. (2018, January 1). The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer Research and Treatment*, Vol. 50, pp. 1–10. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.307>
- Karar, J., & Maity, A. (2011). PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00051>
- Katoh, M. (2016, February 1). Mutation spectra of histone methyltransferases with canonical SET domains and EZH2-targeted therapy. *Epigenomics*, Vol. 8, pp. 285–305. <https://doi.org/10.2217/epi.15.89>
- Kazi, A. A., Molitoris, K. H., & Koos, R. D. (2009). Estrogen Rapidly Activates the PI3K/AKT Pathway and Hypoxia-Inducible Factor 1 and Induces Vascular Endothelial Growth Factor A Expression in Luminal Epithelial Cells of the Rat Uterus1. *Biology of Reproduction*, 81(2), 378–387. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.076117>
- Koch, S., & Claesson-Welsh, L. (2012). Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Vol. 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006502>
- Kral, J. B., Kuttke, M., Schrottmaier, W. C., Birnecker, B., Warszawska, J., Wernig, C., ... Schabbauer, G. (2016). Sustained PI3K Activation exacerbates BLM-induced Lung Fibrosis via activation of pro-inflammatory and pro-fibrotic pathways. *Scientific Reports*, 6.

<https://doi.org/10.1038/srep23034>

- Krupke, D. M., Näf, D., Vincent, M. J., Allio, T., Mikaelian, I., Sundberg, J. P., ... Eppig, J. T. (2005). The mouse tumor biology database: Integrated access to mouse cancer biology data. *Experimental Lung Research*, 31(2), 259–270. <https://doi.org/10.1080/01902140490495633>
- Krzywinski, M., Schein, J., Birol, I., Connors, J., Gascoyne, R., Horsman, D., ... Marra, M. A. (2009). Circos: An information aesthetic for comparative genomics. *Genome Research*, 19(9), 1639–1645. <https://doi.org/10.1101/gr.092759.109>
- Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019, July 30). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, Vol. 707, pp. 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>
- Lee, S. T., Li, Z., Wu, Z., Aau, M., Guan, P., Karuturi, R. K. M., ... Yu, Q. (2011). Context-Specific Regulation of NF- κ B Target Gene Expression by EZH2 in Breast Cancers. *Molecular Cell*, 43(5), 798–810. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.011>
- Leiser, D., Medová, M., Mikami, K., Nisa, L., Stroka, D., Blaukat, A., ... Zimmer, Y. (2015). KRAS and HRAS mutations confer resistance to MET targeting in preclinical models of MET-expressing tumor cells. *Molecular Oncology*, 9(7), 1434–1446. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.04.001>
- Levine, B., & Kroemer, G. (2008, January 11). Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, Vol. 132, pp. 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
- Lian, R., Ma, H., Wu, Z., Zhang, G., Jiao, L., Miao, W., ... Yu, W. (2018). EZH2 promotes cell proliferation by regulating the expression of RUNX3 in laryngeal carcinoma. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 439(1–2), 35–43. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3133-7>
- Liko, D., & Hall, M. N. (2015, October 3). mTOR in health and in sickness. *Journal of Molecular Medicine*, Vol. 93, pp. 1061–1073. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1326-7>
- Lim, S. O., Li, C. W., Xia, W., Lee, H. H., Chang, S. S., Shen, J., ... Hung, M. C. (2016). EGFR signaling enhances aerobic glycolysis in triple-negative breast cancer cells to promote tumor growth and immune escape. *Cancer Research*, 76(5), 1284–1296. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2478>
- Lin, Z.-Q., Kondo, T., Ishida, Y., Takayasu, T., & Mukaida, N. (2003). Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *Journal of Leukocyte Biology*, 73(6), 713–721. <https://doi.org/10.1189/jlb.0802397>
- Liu, X., Lu, X., Zhen, F., Jin, S., Yu, T., Zhu, Q., ... Guo, R. (2019). LINC00665 Induces Acquired Resistance to Gefitinib through Recruiting EZH2 and Activating PI3K/AKT Pathway in NSCLC. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 16, 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.010>
- Lu, Z., Jiang, G., Blume-Jensen, P., & Hunter, T. (2001). Epidermal Growth Factor-Induced Tumor Cell Invasion and Metastasis Initiated by Dephosphorylation and Downregulation of

- Focal Adhesion Kinase. *Molecular and Cellular Biology*, 21(12), 4016–4031.
<https://doi.org/10.1128/mcb.21.12.4016-4031.2001>
- Luo, H. N., Jiang, Y., Ma, S. J., Chang, H. H., Yi, C. X., Cao, H., ... Ren, X. Y. (2016). EZH2 promotes invasion and metastasis of laryngeal squamous cells carcinoma via epithelial-mesenchymal transition through H3K27me3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 479(2), 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.055>
- Ma, J., Sawai, H., Ochi, N., Matsuo, Y., Xu, D., Yasuda, A., ... Takeyama, H. (2009). PTEN regulate angiogenesis through PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in human pancreatic cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 331(1–2), 161–171.
<https://doi.org/10.1007/s11010-009-0154-x>
- MacCarthy-Morrogh, L., & Martin, P. (2020, September 1). The hallmarks of cancer are also the hallmarks of wound healing. *Science Signaling*, Vol. 13.
<https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.AAY8690>
- MacDonald, F., & Zaiss, D. M. W. (2017). The Immune System's Contribution to the Clinical Efficacy of EGFR Antagonist Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 8(AUG), 575.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00575>
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008, July 24). Cancer-related inflammation. *Nature*, Vol. 454, pp. 436–444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- Martínez, S., Vázquez, R., & Valdés, R. (2001). Cirugía : bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma /. *Cirujano General*, 23(4), 316–317. Retrieved from
<https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1466§ionid=101741297>
- Martini, M., De Santis, M. C., Braccini, L., Gulluni, F., & Hirsch, E. (2014). PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. *Annals of Medicine*, 46(6), 372–383.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2014.912836>
- Mead, H., Zeremski, M., & Guba, M. (2009). mTOR Signaling in Angiogenesis. In *mTOR Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer Therapy* (pp. 49–74). https://doi.org/10.1007/978-1-60327-271-1_3
- Miglietta, G., Gouda, A. S., Cogoi, S., Pedersen, E. B., & Xodo, L. E. (2015). Nucleic Acid Targeted Therapy: G4 Oligonucleotides Downregulate HRAS in Bladder Cancer Cells through a Decoy Mechanism. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6(12), 1179–1183.
<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00315>
- Miyazaki, M., Miyazaki, K., Chen, S., Chandra, V., Wagatsuma, K., Agata, Y., ... Murre, C. (2015). The E–Id protein axis modulates the activities of the PI3K–AKT–mTORC1–Hif1a and c-myc/p19arf pathways to suppress innate variant TFH cell development, thymocyte expansion, and lymphomagenesis. *Genes and Development*, 29(4), 409–425.
<https://doi.org/10.1101/gad.255331.114>
- Monroe, D. M., & Hoffman, M. (2012). The clotting system - A major player in wound healing. *Haemophilia*, 18(SUPPL.5), 11–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02889.x>

- Montico, B., Nigro, A., Casolaro, V., & Dal Col, J. (2018, February 16). Immunogenic apoptosis as a novel tool for anticancer vaccine development. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19020594>
- Morgensztern, D., & McLeod, H. L. (2005). PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy. *Anti-Cancer Drugs*, 16(8), 797–803. <https://doi.org/10.1097/01.cad.0000173476.67239.3b>
- Muller, P. A. J., & Vousden, K. H. (2014, March 17). Mutant p53 in cancer: New functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*, Vol. 25, pp. 304–317. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.021>
- Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010, March). Genomic instability an evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 11, pp. 220–228. <https://doi.org/10.1038/nrm2858>
- Noorolyai, S., Shajari, N., Baghbani, E., Sadreddini, S., & Baradaran, B. (2019, May 25). The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer. *Gene*, Vol. 698, pp. 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.076>
- Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., & Raeisi Dehkordi, S. (2019, March 29). Skin tissue engineering: Wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research and Therapy*, Vol. 10, pp. 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
- Osaki, M., Oshimura, M., & Ito, H. (2004). PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*, 9(6), 667–676. <https://doi.org/10.1023/B:APPT.0000045801.15585.dd>
- Pankow, S., Bamberger, C., Klippel, A., & Werner, S. (2006). Regulation of epidermal homeostasis and repair by phosphoinositide 3-kinase. *Journal of Cell Science*, 119(19), 4033–4046. <https://doi.org/10.1242/jcs.03175>
- Paradowska-Gorycka, A., Stypinska, B., Pawlik, A., Malinowski, D., Romanowska-Prochnicka, K., Manczak, M., & Olesinska, M. (2019). Kdr (Vegfr2) genetic variants and serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Biomolecules*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/biom9080355>
- Park, S., Kim, E. S., Noh, D. Y., Hwang, K. T., & Moon, A. (2011). H-Ras-specific upregulation of granulocyte colony-stimulating factor promotes human breast cell invasion via matrix metalloproteinase-2. *Cytokine*, 55(1), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.03.002>
- Patel, M. N., Halling-Brown, M. D., Tym, J. E., Workman, P., & Al-Lazikani, B. (2013). Objective assessment of cancer genes for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(1), 35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd3913>
- Pinzón, C. E., Serrano, M. L., & Sanabria, M. C. (2010, June 11). Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de La Salud*, Vol. 7, pp. 47–66. Retrieved from <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/358/304>

- Plaza Parrochia, F. L. (2014). *Evaluación del ingreso de esteroides sulfatados y su metabolización intracelular : implicancia en el proceso de proliferación celular en células endometriales de mujeres con síndrome de ovario poliquístico* (Universidad de Chile). Retrieved from <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131770>
- Potente, M., Gerhardt, H., & Carmeliet, P. (2011, September 16). Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, Vol. 146, pp. 873–887. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.039>
- Qian, B. Z., & Pollard, J. W. (2010, April). Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. *Cell*, Vol. 141, pp. 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
- Rathmell, J. C., Fox, C. J., Plas, D. R., Hammerman, P. S., Cinalli, R. M., & Thompson, C. B. (2003). Akt-Directed Glucose Metabolism Can Prevent Bax Conformation Change and Promote Growth Factor-Independent Survival. *Molecular and Cellular Biology*, 23(20), 7315–7328. <https://doi.org/10.1128/mcb.23.20.7315-7328.2003>
- Raudvere, U., Kolberg, L., Kuzmin, I., Arak, T., Adler, P., Peterson, H., & Vilo, J. (2019). g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update). *Nucleic Acids Research*, (1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkz369>
- Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., ... Bader, G. D. (2019). Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap. *Nature Protocols*, 14(2), 482–517. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0103-9>
- REINCA. (2017). *Inmunoterapia frente al cáncer: Utilización del Sistema Inmunitario para combatir el cáncer*. Retrieved from https://issuu.com/seimmunologia/docs/inmunoterapia_frente_al_cancer
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012, August). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, Vol. 49, pp. 35–43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Repertinger, S. K., Campagnaro, E., Fuhrman, J., El-Abaseri, T., Yuspa, S. H., & Hansen, L. A. (2004). EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *Journal of Investigative Dermatology*, 123(5), 982–989. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23478.x>
- Riquelme, E., Behrens, C., Lin, H. Y., Simon, G., Papadimitrakopoulou, V., Izzo, J., ... Wistuba, I. I. (2016). Modulation of EZH2 expression by MEK-ERK or PI3K-AKT signaling in lung cancer is dictated by different KRAS oncogene mutations. *Cancer Research*, 76(3), 675–685. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1141>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: A cellular perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Rodríguez Lozano, J., Fuente De La González, A., & Fonseca Capdevila, E. (2007). Melanoma and sexual steroids. Is there a relationship? *Piel*, 22(9), 438–447. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(07\)73114-3](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(07)73114-3)

- Rohani, M. G., & Parks, W. C. (2015, May 1). Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biology*, Vol. 44–46, pp. 113–121.
<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.002>
- Roskoski, R. (2014). The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological Research*, Vol. 79, pp. 34–74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.11.002>
- Ruthenborg, R. J., Ban, J. J., Wazir, A., Takeda, N., & Kim, J. W. (2014, September 1). Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Molecules and Cells*, Vol. 37, pp. 637–643. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0150>
- Rybinski, B., Franco-Barraza, J., & Cukierman, E. (2014, April 1). The wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad. *Physiological Genomics*, Vol. 46, pp. 223–244. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00158.2013>
- Salamat, M. S. (2010). Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(2), 214–214. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3181cd8dbc>
- Sanders, H. R., & Albitar, M. (2010). Somatic mutations of signaling genes in non-small-cell lung cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, Vol. 203, pp. 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.07.134>
- Sansal, I., & Sellers, W. R. (2004). The Biology and Clinical Relevance of the PTEN Tumor Suppressor Pathway. *Article in Journal of Clinical Oncology*, 22, 2954–2963. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.141>
- Sarbassov, D. D., Ali, S. M., & Sabatini, D. M. (2005, December 1). Growing roles for the mTOR pathway. *Current Opinion in Cell Biology*, Vol. 17, pp. 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2005.09.009>
- Sato, Y., Ohshima, T., & Kondo, T. (1999). Regulatory role of endogenous interleukin-10 in cutaneous inflammatory response of murine wound healing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 265(1), 194–199. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1455>
- Schäfer, M., & Werner, S. (2008, August). Cancer as an overhealing wound: An old hypothesis revisited. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 9, pp. 628–638. <https://doi.org/10.1038/nrm2455>
- Schubert, S., Shannon, K., & Bollag, G. (2007, April). Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 7, pp. 295–308. <https://doi.org/10.1038/nrc2109>
- Schultz, G., Gibson, D., Cullen, B., Legerstee, R., & Harding, K. (2009). MMPsPs Made Easy. *Wounds International*, 1–6.
- Semenza, G. L. (2012, February 3). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, Vol. 148, pp. 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Shaw, D. R. (2016). Searching the mouse genome informatics (MGI) resources for information

- on mouse biology from genotype to phenotype. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2016, 1.7.1-1.7.16. <https://doi.org/10.1002/cpbi.18>
- Shaw, T., & Martin, P. (2009). Epigenetic reprogramming during wound healing: Loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes. *EMBO Reports*, 10(8), 881–886. <https://doi.org/10.1038/embor.2009.102>
- Shirakata, Y., Kimura, R., Nanba, D., Iwamoto, R., Tokumaru, S., Morimoto, C., ... Hashimoto, K. (2005). Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *Journal of Cell Science*, 118(11), 2363–2370. <https://doi.org/10.1242/jcs.02346>
- Shrestha, S., Yang, K., Guy, C., Vogel, P., Neale, G., & Chi, H. (2015). Treg cells require the phosphatase PTEN to restrain TH1 and TFH cell responses. *Nature Immunology*, 16(2), 178–187. <https://doi.org/10.1038/ni.3076>
- Silva, I. P., Salhi, A., Giles, K. M., Vogelsang, M., Han, S. W., Ismaili, N., ... Osman, I. (2016). Identification of a Novel Pathogenic Germline KDR Variant in Melanoma. *Clinical Cancer Research*, 22(10), 2377–2385. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1811>
- Siolas, D., & Hannon, G. J. (2013, September 1). Patient-derived tumor xenografts: Transforming clinical samples into mouse models. *Cancer Research*, Vol. 73, pp. 5315–5319. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1069>
- Smith, P. C., Martínez, C., Martínez, J., & McCulloch, C. A. (2019). Role of Fibroblast Populations in Periodontal Wound Healing and Tissue Remodeling. *Frontiers in Physiology*, 10, 270. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00270>
- Squarize, C. H., Castilho, R. M., Bugge, T. H., & Gutkind, J. S. (2010). Accelerated Wound Healing by mTOR Activation in Genetically Defined Mouse Models. *PLoS ONE*, 5(5), e10643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010643>
- Sultana, J., Calabró, M., Garcia-Serna, R., Ferrajolo, C., Crisafulli, C., Mestres, J., & Trifirò, G. (2017). Biological substantiation of antipsychotic-associated pneumonia: Systematic literature review and computational analyses. *PLoS ONE*, 12(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187034>
- Tan, H. K., Moad, A. I. H., & Tan, M. L. (2014). The mTOR signalling pathway in cancer and the potential: MTOR inhibitory activities of natural phytochemicals. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(16), 6463–6475. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.16.6463>
- Tate, J. G., Bamford, S., Jubb, H. C., Sondka, Z., Beare, D. M., Bindal, N., ... Forbes, S. A. (2019). COSMIC: The Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
- Valdivia-Silva, J. E., & Maya-Pastén, M. (2015). Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 2 The resident guardians cells of the skin and their roe in the immune response. Part 2. In *PERU* (Vol. 25).
- Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M., & Bilanges, B. (2010, May). The

- emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 11, pp. 329–341. <https://doi.org/10.1038/nrm2882>
- Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in humancancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 489–501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004, August). Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, Vol. 10, pp. 789–799. <https://doi.org/10.1038/nm1087>
- Wallace, H. A., & Zito, P. M. (2019). Wound Healing Phases. In *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262065>
- Wang, X., Cao, X., Sun, R., Tang, C., Tzankov, A., Zhang, J., ... Young, K. H. (2018). Clinical Significance of PTEN Deletion, Mutation, and Loss of PTEN Expression in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Neoplasia (United States)*, 20(6), 574–593. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.03.002>
- Wang, Yang, Pakunlu, R. I., Tsao, W., Pozharov, V., & Minko, T. (2004). Bimodal effect of hypoxia in cancer: role of hypoxia inducible factor in apoptosis. *Molecular Pharmaceutics*, 1(2), 156–165. <https://doi.org/10.1021/mp034031n>
- Wang, Yingyi, Wang, M., Wei, W., Han, D., Chen, X., Hu, Q., ... Zhang, J. (2016). Disruption of the EZH2/miRNA/ β -catenin signaling suppresses aerobic glycolysis in glioma. *Oncotarget*, 7(31), 49450–49458. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10370>
- Wong, C. E., Yu, J. S., Quigley, D. A., To, M. D., Jen, K. Y., Huang, P. Y., ... Balmain, A. (2013). Inflammation and Hras signaling control epithelial-mesenchymal transition during skin tumor progression. *Genes and Development*, 27(6), 670–682. <https://doi.org/10.1101/gad.210427.112>
- Wu, H., Goel, V., & Haluska, F. G. (2003, May 19). PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene*, Vol. 22, pp. 3113–3122. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206451>
- Wu, X. Y., Liu, W. T., Wu, Z. F., Chen, C., Liu, J. Y., Wu, G. N., ... Li, G. (2016). Identification of HRAS as cancer-promoting gene in gastric carcinoma cell aggressiveness. *American Journal of Cancer Research*, 6(9), 1935–1948. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27725900>
- Xiao, W., Tang, H., Wu, M., Liao, Y., Li, K., Li, L., & Xu, X. (2017). Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Bioscience Reports*, 37(6). <https://doi.org/10.1042/BSR20170658>
- Xiong, Y., Huo, Y., Chen, C., Zeng, H., Lu, X., Wei, C., ... Luo, J. (2009). Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 tyrosine 1175 signaling controls VEGF-induced von Willebrand factor release from endothelial cells via phospholipase C- γ 1- and protein kinase A-dependent pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 284(35), 23217–23224. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.019679>
- Xu, K., & Yu, F. S. X. (2011). Impaired epithelial wound healing and EGFR signaling pathways in the corneas of diabetic rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(6),

3301–3308. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5670>

- Yao, Xiaohong, Ping, Y., Liu, Y., Chen, K., Yoshimura, T., Liu, M., ... Bian, X. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR-2) Plays a Key Role in Vasculogenic Mimicry Formation, Neovascularization and Tumor Initiation by Glioma Stem-like Cells. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057188>
- Yao, Xin, Ahmadzadeh, M., Lu, Y. C., Liewehr, D. J., Dudley, M. E., Liu, F., ... Robbins, P. F. (2012). Levels of peripheral CD4 +FoxP3 + regulatory T cells are negatively associated with clinical response to adoptive immunotherapy of human cancer. *Blood*, 119(24), 5688–5696. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386482>
- Yi, S., Sun, J., Qiu, L., Fu, W., Wang, A., Liu, X., ... Wang, Y. (2018). Dual Role of EZH2 in Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: Promoting Tumor Cell Survival and Regulating Tumor Microenvironment. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(5), 1126–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.036>
- Yu, C., Zhang, B., Li, Y. L., & Yu, X. R. (2018). SIX1 reduces the expression of PTEN via activating PI3K/AKT signal to promote cell proliferation and tumorigenesis in osteosarcoma. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 105, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.028>
- Zhang, H., Bosch-Marce, M., Shimoda, L. A., Yee, S. T., Jin, H. B., Wesley, J. B., ... Semenza, G. L. (2008). Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *Journal of Biological Chemistry*, 283(16), 10892–10903. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800102200>
- Zhang, Q., Dong, P., Liu, X., Sakuragi, N., & Guo, S. W. (2017). Enhancer of Zeste homolog 2 (EZH2) induces epithelial-mesenchymal transition in endometriosis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06920-7>
- Zhang, W., Bai, X., Zhao, B., Li, Y., Zhang, Y., Li, Z., ... Hu, D. (2018). Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Experimental Cell Research*, 370(2), 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.035>
- Zhao, C., Chen, Y., Zhang, W., Zhang, J., Xu, Y., Li, W., ... Deng, A. (2013). Expression of protein tyrosine kinase 6 (PTK6) in nonsmall cell lung cancer and their clinical and prognostic significance. *Oncotargets and Therapy*, 6, 183–188. <https://doi.org/10.2147/OTT.S41283>
- Zhao, M. (2007, December). PTEN: A promising pharmacological target to enhance epithelial wound healing. *British Journal of Pharmacology*, Vol. 152, pp. 1141–1144. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707503>

7. Anexos

Anexo 1. Tabla de genes con relevancia en cicatrización de heridas

Gen	Células promotoras	Fase de la cicatrización	Función en cicatrización	Referencias
EGF (Factor de crecimiento epidérmico)	Plaquetas, Macrófagos, queratinocitos	Inflamación, Proliferación	Promotor angiogénico de adhesividad y movilidad celular, particularmente acelera la llegada de queratinocitos y promotores de la granulación.	(Causa & Vila, 2014; Shirakata <i>et al.</i> , 2005)
VGF (Factor de crecimiento vascular)	Macrófagos, queratinocitos	Inflamación, Proliferación	Promueve el crecimiento y desarrollo de la angiogénesis vascular	(Farber, Isoldi, & Ferreira, 2020)
PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas)	Plaquetas, Macrófagos, Células musculares y endoteliales	Proliferación, Diferenciación	Promueve la angiogénesis de vasos sanguíneos y células mesenquimales	(Alvarez, Kantarjian, & Cortes, 2006)

TGF (Factor de crecimiento transformante)	Plaquetas, Células endoteliales, Linfocitos, Macrófagos	Inflamación, Proliferación, Diferenciación	Promueve la quimiotaxis de fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. A la par posee funciones de proliferación celular, angiogénesis, diferenciación, migración en caso de heridas y apoptosis como control continuo de la expresión de otros factores de crecimiento	(Gálvez-Gastélum, Sandoval-Rodríguez, & Armendáriz-Borunda, 2004).
FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos)	Plaquetas, Macrófagos, queratinocitos	Proliferación	Promueve la angiogénesis de fibroblastos, células gliales y musculares. También posee un papel en la reorganización de queratinocitos.	(Hagerott <i>et al.</i> , 2020)
KGF (Factor de crecimiento de queratinocitos)	Queratinocitos, Fibroblastos	Proliferación, Diferenciación	Posee un papel importante en la reepitelización del tejido además de la formación del tejido de granulación y la migración de celular. Protege al nuevo tejido por la anoxia del tejido sin vascularizar	(Beer <i>et al.</i> , 2000)
CTGF (Factor de crecimiento de tejido conectivo)	LT $\gamma\delta$ (Linfocitos T gamma y delta)	Inflamación, Proliferación, Diferenciación	Importante en la adhesión celular, la migración, la proliferación y la angiogénesis. Su sobreexpresión promueve la generación de cicatrices fibrosas y queloides.	(Brigstock, 2010; Valdivia-Silva & Maya-Pastén, 2015)

TNF	Macrófagos, Linfocitos T	Inflamación, Proliferación	Influyen en varios procesos en el sitio de la herida, incluida la estimulación de la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, la síntesis y la descomposición de las proteínas de la matriz extracelular, la quimiotaxis de fibroblastos y la regulación de la respuesta inmune. También promueve la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetarias	(Goldberg, Han, Yan, Shaw, & Garner, 2007)
COL3A1	Fibroblastos	Inflamación, Proliferación	Produce activación local del endotelio vascular, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. Facilita la agregación plaquetaria y tiene función en la coagulación sanguínea	(Kuivaniemi & Tromp, 2019)
COL1A1	Fibroblastos	Proliferación, Diferenciación	En etapa proliferativa y de diferenciación, reemplazan al tejido fibroso y conjuntivo además del Col III disminuyendo la fuerza tensil en la zona afectada.	(Beare, O'Kane, Krane, & Ferguson, 2003)
IL-1	Macrófagos, Células B, CD	Inflamación, Proliferación, Diferenciación	Pirogénico, proinflamatorio, proliferación y diferenciación, proliferación de células, induce la generación de otras interleucinas como IL-1 y participan en la generación del coágulo	(Florin <i>et al.</i> , 2004)
IL-6	Células T	Inflamación, Proliferación	Participa en la coagulación sanguínea y actúa como pirógeno en la respuesta inflamatoria además de la generación de inmunoglobulinas para la quimiotaxis de la respuesta inmune.	(Lin, Kondo, Ishida, Takayasu, & Mukaida, 2003)

IL-10	Macrófagos, Linfocitos T	Inflamación, Proliferación	Inhibe la producción de citocinas y la función de las células mononucleares y actúa como antiinflamatorio. Funciona a manera de regulador ante la sobreexpresión de pro agentes proinflamatorios	(Sato, Ohshima, & Kondo, 1999)
MMP	Macrófagos, Neutrófilos	Inflamación, Proliferación, Diferenciación	Poseen un papel importante proliferación celular, migración (adhesión / dispersión), diferenciación, angiogénesis, apoptosis y respuesta inmune. Son particularmente necesarios para la migración de las células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales. También promueven la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos	(Schultz, Gibson, Cullen, Legerstee, & Harding, 2009)

Elaborado por: Los autores, 2021

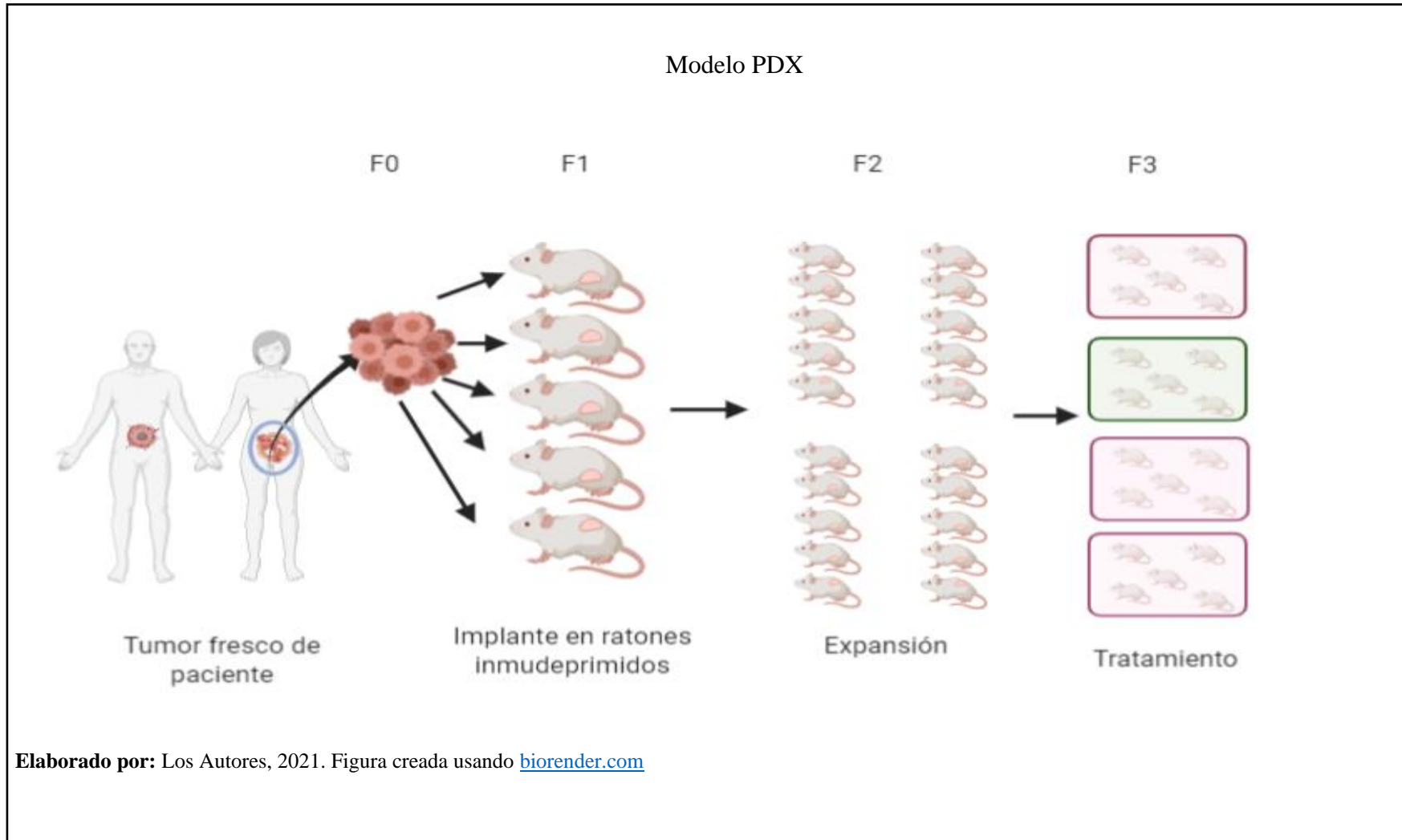
Anexo 2. Tabla de factores de crecimiento y citocinas que influyen en la cicatrización de heridas y progresión tumoral

Factores de crecimiento y citocinas	Receptores	Función en cicatrización de heridas	Función en cáncer
<i>Factores de crecimiento</i>			
Familia EGF (EGF, TGF α)	EGFR	Regeneración epidérmica y mesenquimal, acelera la cicatrización de heridas	Invasión de células cancerosas, señalización de macrófagos y crecimiento autocrino de células tumorales
Familia FGF (FGF2)	FGFR1 Y FGFR2	Proceso temprano de angiogénesis, proliferación de fibroblastos y reepitelización mediante migración de queratinocitos	Proliferación de angiogénesis y fibroblasto
Familia TGF β	TGF β R1 Y TGF β R2	Atrae neutrófilos y macrófagos, angiogénesis, migración de células epiteliales y cicatrización de heridas	Desarrollo de tumores, invasión de células tumorales y metástasis
PDGF	PDGFR	Atrae neutrófilos y macrófagos, y media la deposición de ECM y angiogénesis, estimula la cicatrización de heridas cuando se aplica tópicamente	Recluta infiltrado inflamatorio y angiogénesis
VEGF	VEGFR1-3	Angiogénesis	Invasión de células tumorosa y angiogénesis

<i>Citocinas</i>			
IL-1 α , IL-1 β	IL-1R	Proliferación de fibroblastos y queratinocitos, reclutamiento de neutrófilos	Proliferación de células tumorales, angiogénesis, inflamación
IL-6	IL-6R	Proliferación de fibroblastos y reclutamiento de neutrófilos	Desarrollo tumoral, invasión célula tumoral y metástasis
TNF	TNFR1 Y TNFR2	Infiltración de leucocitos	Promoción o supresión tumoral

Elaborado por: Los Autores, 2021. Tabla adaptada de (Arwert *et al.*, 2012)

Anexo 3. Representación gráfica de un modelo de xenoinjerto derivado de paciente (PDX)



Anexo 4: Tabla de genes implicados proceso de respuesta inflamatoria.

Fuente	Nombre proceso	término_id	genes
GO: BP	Respuesta inflamatoria	GO:0006954	ADRB2, AGER, ALOX5, ANO6, ANXA1, APOE, AXL, B4GALT1, C3, CCL2, CCN3, CCN4, CCR2, CD40LG, CD81, CLEC10A, CRP, CX3CL1, DUSP10, EGFR, F2, F2R, F2RL1, F3, F8, F12, FCER1G, FN1, GJA1, GPX1, HIF1A, HMGB1, HMOX1, IGF1, IL1A, INS2, KLKB1, KNG1, LILRB4A, LYN, MAPK14, MDK, NFE2L2, NLRP6, NOTCH2, P2RX1, PF4, PLA2G4A, PPARA, PPARD, PRCP, PRDX2, PRKCQ, PROC, PTGER4, PTN, REG3A, REG3G, S100A9, SDC1, SELP, SERPINC1, SERPINE1, SERPINF2, SLC11A1, SMAD3, SYK, SYT11, TBXA2R, TGFB1, THBS1, TIMP1, TLR4, TNF, TYRO3, WFDC1, WNT5A
GO: BP	Regulación de la respuesta inflamatoria	GO:0050727	ADRB2, AGER, ANXA1, APOE, C3, CCN3, CCN4, CCR2, CD81, CX3CL1, DUSP10, EGFR, F2, F12, FCER1G, GPX1, IGF1, INS2, LYN, MAPK14, MDK, NLRP6, PLA2G4A, PPARA, PPARD, PROC, PTGER4, S100A9, SERPINE1, SMAD3, SYT11, TLR4, TNF, TYRO3, WFDC1, WNT5A
GO: BP	Cicatrización de heridas implicada en la respuesta inflamatoria	GO:0002246	AGER, CCR2, CLEC10A, F2R, HIF1A, HMOX1, IL1A, TIMP1
GO: BP	Respuesta inflamatoria a las heridas	GO:0090594	AGER, CCR2, CLEC10A, F2R, HIF1A, HMOX1, IL1A, MDK, TIMP1
GO: BP	Respuesta inflamatoria aguda	GO:0002526	ALOX5, ANO6, B4GALT1, C3, CRP, F2, F3, F8, F12, FCER1G, FN1, IL1A, INS2, PRCP, REG3A, REG3G, SERPINC1, SERPINF2, TNF

GO: BP	Regulación negativa de la respuesta inflamatoria	GO:0050728	ADRB2, AGER, APOE, CCN3, CX3CL1, DUSP10, F2, GPX1, IGF1, INS2, MDK, NLRP6, PPARA, PPARD, PROC, PTGER4, SMAD3, SYT11, TYRO3, WFDC1
GO: BP	Reemplazo de tejido conectivo involucrado en la cicatrización de heridas de respuesta inflamatoria.	GO:0002248	AGER, CLEC10A, F2R, HIF1A, IL1A, TIMP1
GO: BP	Regulación positiva de la respuesta inflamatoria	GO:0050729	AGER, C3, CCN4, CCR2, CD81, CX3CL1, EGFR, F12, FCER1G, MDK, PLA2G4A, PTGER4, S100A9, SERPINE1, TLR4, TNF, WNT5A
GO: BP	Producción de mediador molecular involucrado en la respuesta inflamatoria	GO:0002532	ALOX5, DUSP10, F2, FCER1G, INS2, LYN, MAPK14, P2RX1, PRDX2, SERPINE1, SYK, TLR4
GO: BP	Respuesta inflamatoria al estímulo antigénico	GO:0002437	C3, CD81, FCER1G, GPX1, IL1A, LILRB4A, NLRP6, NOTCH2, SERPINC1, TNF
GO: BP	Regulación de la respuesta inflamatoria al estímulo antigénico	GO:0002861	C3, CD81, FCER1G, GPX1, NLRP6, TNF
GO: BP	Migración de leucocitos implicada en la respuesta inflamatoria	GO:0002523	CCL2, CX3CL1, MDK, PTN, S100A9
GO: BP	Secreción de serotonina involucrada en la respuesta inflamatoria	GO:0002442	FCER1G, P2RX1, SYK

GO: BP	Producción de serotonina involucrada en la respuesta inflamatoria	GO:0002351	FCER1G, P2RX1, SYK
GO: BP	Estallido respiratorio involucrado en la respuesta inflamatoria	GO:0002536	DUSP10, INS2, PRDX2
GO: BP	Regulación positiva de la respuesta inflamatoria al estímulo antigénico	GO:0002863	C3, CD81, FCER1G, TNF
KEGG	Regulación del mediador inflamatorio de los canales TRP	KEGG:04750	ALOX12, F2RL1, GNAS, IGF1, KNG1, KNG2, MAPK14, PIK3CB, PLA2G4A, PRKCA, PRKCD, PRKCE, PRKCQ, PTGER4

Nota: BP= proceso biológico

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler.

Anexo 5. Tabla de genes implicados en el proceso de proliferación

Fuente	Nombre proceso	término id	genes
GO: BP	Proliferación de la población celular	GO:0008283	<p>ABCC8,ACVRL1,ADRB2,AGER,AKIRIN1,ALOX5,ALOX12,ANXA1,ANXA2,APOE,APOH,AQP1,B4GALT1,BC004004,CADM4,CASK,CAV1,CAV3,CCL2,CCN1,CCN3,CCN4,CCR2,CD9,CD34,CD40LG,CD81,CD109,CD151,CDKN1A,CDKN1B,CEACAM1,CFLAR,CLDN1,CLDN3,CLDN19,CNN2,COMP,CPB2,CRP,CX3CL1,CXADR,DDR1,DUSP10,DYSF,EGFR,ENG,EPPK1,ERBB2,ERBB4,EZH2,F2,F2R,F2RL1,F3,FBLN1,FGF1,FGF2,FGF7,FGF10,FLNA,FN1,FNTB,FOXC2,FZD6,FZD7,FZD9,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNAS,GPX1,HBEGF,HIF1A,HMGB1,HMGCR,HMOX1,HNF4A,HPSE,HRAS,HRG,IGF1,IL1A,INS2,INSL3,ITGB1,ITGB3,JAML,KANK1,KDR,KLF5,KLRH1,KPNA1,LILRB4A,LYN,MAPK14,MDK,MIR675,MMP12,MSLN,MSX2,MTOR,MUC16,MUSTN1,MYH10,MYOD1,NACA,NF1,NOG,NOTCH2,PAK1,PAX7,PDCD10,PDGFA,PDGFB,PDGFRA,PDPN,PF4,PIK3CB,PLA2G4A,PLAU,PPARD,PRDX2,PRKCA,PRKCD,PRKCQ,PRKG1,PTEN,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,REG3A,REG3G,RREB1,SCRIB,SDC4,SELENO N,SERPINE2,SERPINF2,SH2B3,SHH,SLC4A1,SLC7A11,SLC11A1,SMAD3,SMAD4,SNAI2,SOX15,SRF,SRSF6,SYK,TARBP2,TGFB1,TGFB2,THBS1,TIMP1,TLR4,TNF,TSPAN32,VEGFA,VEGFB,WFDC1,WNT3A,WNT4,WNT5A,WNT7A,WNT10B,XBP1,YAP1</p>

GO: BP	Regulación de la proliferación de la población celular	GO:0042127	ABCC8,ACVRL1,ADRB2,AGER,AKIRIN1,ALOX5,ALOX12,ANXA1,ANXA2,APOE,APOH,AQP1,B4GALT1,CADM4,CASK,CAV1,CAV3,CCL2,CCN1,CCN3,CCN4,CCR2,CD9,CD40LG,CD81,CD109,CDKN1A,CDKN1B,CEACAM1,CFLAR,CLDN1,CLDN3,CLDN19,CNN2,COMP,CPB2,CRP,CX3CL1,CXADR,DDR1,DUSP10,DYSF,EGFR,ENG,EPPK1,ERBB2,ERBB4,EZH2,F2,F2R,F3,FBLN1,FGF1,FGF2,FGF7,FGF10,FLNA,FN1,FNTB,FZD7,FZD9,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNAS,GPX1,HBEGF,HIF1A,HMGB1,HMGCR,HMOX1,HNF4A,HPSE,HRAS,HRG,IGF1,IL1A,INS2,INSL3,ITGB1,ITGB3,JAML,KDR,KLF5,KLRH1,LYN,MAPK14,MDK,MIR675,MMP12,MSTN,MSX2,MTOR,MUC16,MUSTN1,MYOD1,NACA,NF1,NOG,NOTCH2,PAK1,PAX7,PDCD10,PDGFA,PDGFB,PDGFRA,PDPN,PF4,PLA2G4A,PLAU,PPARD,PRKCA,PRKCQ,PRKG1,PTEN,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,REG3A,REG3G,RREB1,SCRIB,SDC4,SELENON,SERPINE2,SERPINF2,SH2B3,SHH,SLC4A1,SLC7A11,SMAD3,SMAD4,SNAI2,SOX15,SRF,SRSF6,SYK,TGFB1,TGFB2,THBS1,TIMP1,TLR4,TNF,TSPAN32,VEGFA,VEGFB,WFDC1,WNT3A,WNT5A,WNT7A,WNT10B,XBP1,YAP1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de poblaciones celulares	GO:0008284	ACVRL1,ADRB2,AGER,ALOX12,ANXA1,ANXA2,AQP1,B4GALT1,CAV1,CAV3,CCL2,CCN1,CCN4,CCR2,CD40LG,CD81,CDKN1A,CDKN1B,CFLAR,CLDN1,COMP,CX3CL1,CXADR,DYSF,EGFR,ERBB2,ERBB4,EZH2,F2,F2R,F3,FBLN1,FGF1,FGF2,FGF7,FGF10,FLNA,FN1,FNTB,FZD7,FZD9,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNAS,HBEGF,HIF1A,HMGB1,HMGCR,HMOX1,HPSE,HRAS,IGF1,IL1A,INS2,INSL3,ITGB1,ITGB3,JAML,KDR,KLF5,KLRH1,LYN,MAPK14,MDK,MMP12,MTOR,MUSTN1,NACA,NF1,NOG,NOTCH2,PAK1,PAX7,PDCD10,PDGFA,PDGFB,PDGFRA,PLA2G4A,PLAU,PPARD,PRKCA,PRKCQ,PTEN,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,REG3A,REG3G,RREB1,SELENON,SERPINF2,SHH,SLC4A1,SMAD4,SOX15,SRSF6,SYK,TGFB1,TGFB2,THBS1,TIMP1,TLR4,TNF,VEGFA,VEGFB,WNT3A,WNT5A,WNT7A,WNT10B,XBP1,YAP1

GO: BP	Regulación de la proliferación de células epiteliales	GO:0050673	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, B4GALT1, CASK, CAV1, CCL2, CD109, CDKN1B, CEACAM1, CFLAR, CLDN1, CPB2, CXADR, DUSP10, DYSF, EGFR, ENG, EPPK1, ERBB2, ERBB4, F3, FGF1, FGF2, FGF7, FGF10, FZD7, GATA2, GJA1, GPX1, HMGB1, HMOX1, HRAS, IGF1, ITGB3, JAML, KDR, MDK, MMP12, MTOR, MUC16, NF1, NOG, NOTCH2, PDCD10, PDGFB, PLAU, PPAR, PRKCA, PTEN, PTN, REG3A, REG3G, RREB1, SHH, SMAD3, SNAI2, SRSF6, TGFB1, TGFB2, THBS1, TLR4, TNF, VEGFA, VEGFB, WFDC1, WNT3A, WNT5A, WNT7A, WNT10B, XBP1, YAP1
GO: BP	Proliferación de células epiteliales	GO:0050678	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, B4GALT1, BC004004, CASK, CAV1, CCL2, CCN3, CD34, CD109, CDKN1B, CEACAM1, CFLAR, CLDN1, CPB2, CXADR, DUSP10, DYSF, EGFR, ENG, EPPK1, ERBB2, ERBB4, F3, FGF1, FGF2, FGF7, FGF10, FZD7, GATA2, GJA1, GPX1, HMGB1, HMOX1, HRAS, IGF1, ITGB3, JAML, KDR, MDK, MMP12, MTOR, MUC16, NF1, NOG, NOTCH2, PDCD10, PDGFB, PIK3CB, PLAU, PPAR, PRKCA, PTEN, PTN, REG3A, REG3G, RREB1, SHH, SMAD3, SNAI2, SRSF6, TGFB1, TGFB2, THBS1, TLR4, TNF, VEGFA, VEGFB, WFDC1, WNT3A, WNT5A, WNT7A, WNT10B, XBP1, YAP1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células epiteliales	GO:0050679	ACVRL1, B4GALT1, CAV1, CCL2, CFLAR, CLDN1, CXADR, DYSF, EGFR, ERBB2, ERBB4, F3, FGF1, FGF2, FGF7, FGF10, FZD7, GATA2, HMGB1, HMOX1, HRAS, IGF1, ITGB3, JAML, KDR, MDK, MMP12, MTOR, NF1, NOG, NOTCH2, PDGFB, PRKCA, PTN, REG3A, REG3G, RREB1, SHH, SRSF6, TGFB1, TLR4, TNF, VEGFA, VEGFB, WNT3A, WNT5A, WNT7A, XBP1, YAP1

GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de la población celular	GO:0008285	ABCC8, ACVRL1, AGER, AKIRIN1, ALOX5, APOE, APOH, B4GALT1, CASK, CAV1, CCN3, CD9, CD109, CDKN1A, CDKN1B, CEACAM1, CLDN3, CLDN19, CPB2, CRP, CXADR, DDR1, DUSP10, ENG, EPPK1, ERBB2, ERBB4, F2R, FBLN1, FGF2, FGF10, FNTB, GATA1, GATA2, GJA1, HMOX1, HNF4A, HRAS, HRG, IGF1, IL1A, INSL3, ITGB1, LYN, MIR675, MSTN, MSX2, MUC16, MYOD1, NF1, NOG, PAK1, PDCD10, PD PN, PPARD, PRKG1, PTEN, PTN, PTPN6, SCRIB, SDC4, SERPINE2, SH2B3, SH H, SMAD3, SMAD4, SNAI2, SRF, TGFB1, TGFB2, THBS1, TNF, TSPAN32, WF DC1, WNT5A, WNT10B
GO: BP	Proliferación de células musculares	GO:0033002	AGER, AKIRIN1, ALOX12, CAV1, CCN3, CCN4, CDKN1A, CDKN1B, CFLAR, CX3CL1, CXADR, EGFR, ERBB4, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA4, GJA1, HBEGF, HIF1A, HMGCR, HMOX1, IGF1, ITGB3, KPNA1, MAPK14, MSTN, MTOR, NOG, PAK1, PDGFB, PPARD, PRKG1, PTEN, PTK2, SELENON, SERPINF2, SHH, TGFB2, THBS1, TNF, VEGFA, YAP1
GO: BP	Proliferación de células endoteliales	GO:0001935	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, CAV1, CCL2, CD34, DYSF, ENG, F3, FGF2, GATA2, GJA1, HMGB1, HMOX1, IGF1, ITGB3, KDR, MDK, MTOR, NF1, PDCD10, PDGFB, PIK3CB, PRKCA, THBS1, TNF, VEGFA, VEGFB, WNT5A, XBP1
GO: BP	Regulación de la proliferación de células endoteliales	GO:0001936	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, CAV1, CCL2, DYSF, ENG, F3, FGF2, GATA2, GJA1, HMGB1, HMOX1, IGF1, ITGB3, KDR, MDK, MTOR, NF1, PDCD10, PDGFB, PRKCA, THBS1, TNF, VEGFA, VEGFB, WNT5A
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de células epiteliales	GO:0050680	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, CASK, CAV1, CD109, CDKN1B, CEACAM1, CPB2, DUSP10, ENG, EPPK1, GJA1, MUC16, NF1, PDCD10, PPARD, PTEN, PTN, SNAI2, TGFB1, TGFB2, THBS1, TNF, WFDC1, WNT5A, WNT10B

GO: BP	Proliferación de células de músculo liso	GO:0048659	AGER, ALOX12, CAV1, CCN3, CCN4, CDKN1A, CDKN1B, CX3CL1, EGFR, FGF2, GJA1, HBEGF, HIF1A, HMGCR, HMOX1, IGF1, ITGB3, MTOR, PAK1, PDGFB, PPARD, PRKG1, PTEN, PTK2, SERPINF2, THBS1, TNF, VEGFA
GO: BP	Regulación de la proliferación de células de músculo liso	GO:0048660	AGER, ALOX12, CAV1, CCN4, CDKN1A, CDKN1B, CX3CL1, EGFR, FGF2, GJA1, HBEGF, HIF1A, HMGCR, HMOX1, IGF1, ITGB3, MTOR, PAK1, PDGFB, PPARD, PRKG1, PTEN, PTK2, SERPINF2, THBS1, TNF, VEGFA
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células endoteliales	GO:0048146	ACVRL1, CAV1, CCL2, DYSF, F3, FGF2, GATA2, HMGB1, HMOX1, IGF1, ITGB3, KDR, MDK, MTOR, NF1, PDGFB, PRKCA, VEGFA, VEGFB, WNT5A
GO: BP	Proliferación de células musculares estriadas	GO:0001938	AKIRIN1, CFLAR, CXADR, ERBB4, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA4, GJA1, KPNA1, MAPK14, MSTN, NOG, PPARD, PTEN, SELENON, SHH, TGFB2, YAP1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células de músculo liso	GO:0014855	AGER, ALOX12, CCN4, CX3CL1, EGFR, FGF2, GJA1, HBEGF, HIF1A, HMGCR, HMOX1, IGF1, ITGB3, MTOR, PAK1, PDGFB, PTK2, SERPINF2, THBS1, TNF, VEGFA
GO: BP	Proliferación de leucocitos	GO:0048661	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CD151, CDKN1A, CEACAM1, CRP, CX3CL1, ERBB2, F2RL1, FGF10, GJA1, HMGB1, IGF1, IL1A, LILRB4A, LYN, PRDX2, PRKCD, PRKCQ, PTK2, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SLC11A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A, WNT4
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de fibroblastos	GO:0010837	AGER, ANXA2, AQP1, CDKN1A, EGFR, FBLN1, FGF10, FN1, FNTB, GAS6, IGF1, ITGB3, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, TGFB1, WNT5A

GO: BP	Proliferación de células mononucleares	GO:0070661	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CD151, CDKN1A, CEACAM1, CRP, ERBB2, FGF10, GJA1, HMGB1, IGF1, IL1A, LILRB4A, LYN, PRDX2, PRKCD, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SLC11A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A, WNT4
GO: BP	Proliferación de linfocitos	GO:0048145	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CD151, CDKN1A, CEACAM1, ERBB2, FGF10, GJA1, HMGB1, IGF1, IL1A, LILRB4A, LYN, PRDX2, PRKCD, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SLC11A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A, WNT4
GO: BP	Regulación de la proliferación de fibroblastos	GO:0048144	AGER, ANXA2, AQP1, CDKN1A, EGFR, FBLN1, FGF10, FN1, FNTB, GAS6, IGF1, ITGB3, NF1, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, TGFB1, WNT5A
GO: BP	Proliferación de fibroblastos	GO:0043616	AGER, ANXA2, AQP1, CDKN1A, EGFR, FBLN1, FGF10, FN1, FNTB, GAS6, IGF1, ITGB3, NF1, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, TGFB1, WNT5A
GO: BP	Regulación de la proliferación de queratinocitos	GO:0032943	CASK, CD109, FGF7, FGF10, MDK, NOTCH2, REG3A, REG3G, SNAI2, SRSF6, TLR4, YAP1
GO: BP	Proliferación de células T	GO:0060054	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CD151, CEACAM1, ERBB2, GJA1, HMGB1, IGF1, IL1A, LILRB4A, PRDX2, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SLC11A1, SYK, TGFB1, WNT4
GO: BP	Regulación de la proliferación de hepatocitos	GO:2000177	CEACAM1, CFLAR, CPB2, FGF1, MDK, PLAUI, PTN, TNF, WNT3A, XBP1
GO: BP	Proliferación de queratinocitos	GO:0046651	CASK, CD109, FGF7, FGF10, MDK, NOTCH2, PPARG, REG3A, REG3G, SNAI2, SRSF6, TLR4, YAP1

GO: BP	Proliferación de células epiteliales implicadas en la morfogénesis del hígado	GO:0072575	CEACAM1, CFLAR, CPB2, FGF1, MDK, NOTCH2, PLAU, PTN, TNF, WNT3A, XBP1
GO: BP	Proliferación de hepatocitos	GO:0072574	CEACAM1, CFLAR, CPB2, FGF1, MDK, NOTCH2, PLAU, PTN, TNF, WNT3A, XBP1
GO: BP	Regulación de la proliferación de leucocitos	GO:2000345	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, CEACAM1, CRP, ERBB2, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, LYN, PRKCQ, PTK2, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A
GO: BP	Regulación de la proliferación de células mononucleares	GO:0061351	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, CEACAM1, CRP, ERBB2, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, LYN, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células epiteliales implicada en la cicatrización de heridas	GO:0042098	B4GALT1, CLDN1, CXADR, FZD7, JAML, MMP12, WNT7A
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de células endoteliales	GO:0001937	ACVRL1, AGER, ALOX5, APOE, APOH, CAV1, ENG, GJA1, NF1, PDCD10, THBS1, TNF
GO: BP	Regulación de la proliferación de células precursoras neurales	GO:0010838	CX3CL1, FGF2, FLNA, FZD9, GATA2, HIF1A, IGF1, LYN, MDK, NF1, NOG, PTN, SHH, TGFB1, VEGFA, WNT3A, WNT5A

GO: BP	Regulación de la proliferación de linfocitos	GO:0032944	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, CEACAM1, ERBB2, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, LYN, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SYK, TGFB1, TLR4, WNT3A
GO: BP	Proliferación de células precursoras neurales	GO:0070663	CX3CL1, FGF2, FLNA, FZD6, FZD9, GATA2, HIF1A, IGF1, LYN, MDK, NF1, NOG, PTN, SHH, TARBP2, TGFB1, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT7A
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de leucocitos	GO:0060038	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, LYN, PRKCQ, PTK2, SHH, SLC4A1, SYK, TLR4, WNT3A
GO: BP	Proliferación de células del músculo esquelético	GO:2000179	AKIRIN1, CFLAR, FGF2, KPNA1, MSTN, PPARD, SELENON, SHH
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de queratinocitos	GO:0072089	FGF7, FGF10, MDK, NOTCH2, REG3A, REG3G, TLR4
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de hepatocitos	GO:0050670	CFLAR, FGF1, MDK, PTN, TNF, WNT3A, XBP1
GO: BP	Proliferación de células del músculo cardíaco	GO:0014857	CXADR, ERBB4, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA4, GJA1, MAPK14, NOG, PTEN, TGFB2, YAP1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células precursoras neurales	GO:1990874	CX3CL1, FGF2, FLNA, FZD9, HIF1A, IGF1, LYN, MDK, NOG, SHH, VEGFA, WNT3A

GO: BP	Regulación de la proliferación de células T	GO:1904705	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, ERBB2, HMGB1, IGF1, IL1A, PRKCQ, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, SLC4A1, SYK, TGFB1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de linfocitos	GO:0014856	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, PRKCQ, SHH, SLC4A1, SYK, TLR4, WNT3A
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células mononucleares	GO:2000347	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CDKN1A, FGF10, HMGB1, IGF1, IL1A, PRKCQ, SHH, SLC4A1, SYK, TLR4, WNT3A
GO: BP	Regulación de la proliferación de células del músculo esquelético	GO:0070665	AKIRIN1, CFLAR, FGF2, MSTN, PPARD, SELENON, SHH
GO: BP	Regulación de la proliferación de células de músculo liso asociada a vasos	GO:0050671	CDKN1A, CDKN1B, FGF2, GJA1, HMOX1, IGF1, PAK1, PDGFB, PRKG1, PTEN, TNF
GO: BP	Proliferación de células de músculo liso asociada a vasos	GO:0032946	CDKN1A, CDKN1B, FGF2, GJA1, HMOX1, IGF1, PAK1, PDGFB, PRKG1, PTEN, TNF
GO: BP	proliferación de células satélite del músculo esquelético	GO:0051450	AKIRIN1, CFLAR, FGF2, KPNA1, MSTN, PPARD
GO: BP	Proliferación de mioblastos	GO:0072091	GPX1, IGF1, MSTN, MYOD1, PAX7, PPARD, SOX15

GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células T	GO:0042129	AGER, ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, HMGB1, IGF1, IL1A, PRKCQ, SHH, SLC4A1, SYK
GO: BP	Regulación de la proliferación de células del músculo cardíaco	GO:0060043	CXADR, ERBB4, FGF2, GATA4, GJA1, MAPK14, NOG, PTEN, YAP1
GO: BP	Regulación de la proliferación de mioblastos	GO:2000291	IGF1, MSTN, MYOD1, PAX7, PPARD, SOX15
GO: BP	Regulación de la proliferación de células satélite del músculo esquelético	GO:1904706	AKIRIN1, CFLAR, FGF2, MSTN, PPARD
GO: BP	Proliferación de neuroblastos	GO:0007405	CX3CL1, FZD9, HIF1A, NF1, PTN, SHH, TGFB1, VEGFA, WNT3A
GO: BP	Regulación de la proliferación de neuroblastos	GO:0014842	CX3CL1, HIF1A, NF1, PTN, SHH, TGFB1, VEGFA
GO: BP	Regulación de la proliferación de células gliales	GO:0014841	ABCC8, IGF1, LYN, MTOR, PTK2, PTN, TNF
GO: BP	Regulación de la proliferación de células	GO:1903587	GATA2, HMOX1, PDCD10, THBS1, VEGFA

	endoteliales implicada en la angiogénesis		
GO: BP	Proliferación de células gliales	GO:1902692	ABCC8, CX3CL1, IGF1, LYN, MTOR, PTK2, PTN, TNF
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de mioblastos	GO:0060251	IGF1, PAX7, PPARD, SOX15
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de células mononucleares	GO:2000647	CEACAM1, CRP, ERBB2, LYN, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, TGFB1
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación en músculo liso	GO:0048662	CDKN1A, CDKN1B, HMOX1, PRKG1, PTEN
GO: BP	Regulación de la proliferación de osteoblastos	GO:0042102	CCN1, GATA1, HPSE, ITGB3, MIR675, SMAD3
GO: BP	Proliferación de células endoteliales en angiogénesis.	GO:0014009	GATA2, HMOX1, PDCD10, THBS1, VEGFA
GO: BP	proliferación de células T inmaduras en el timo	GO:0002043	ERBB2, IL1A, SHH, WNT4

GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de leucocitos	GO:2000288	CEACAM1, CRP, ERBB2, LYN, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, TGFB1
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células gliales	GO:0033688	IGF1, LYN, MTOR, PTK2, TNF
GO: BP	Proliferación de osteoblastos	GO:0060252	CCN1, GATA1, HPSE, ITGB3, MIR675, SMAD3
GO: BP	Proliferación de células epiteliales en la morfogénesis de las glándulas salivales.	GO:0033687	FGF10, SHH, TNF
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de células de músculo liso asociada a vasos	GO:0060664	FGF2, GJA1, IGF1, PAK1, PDGFB, TNF
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de células de músculo liso	GO:0032945	CAV1, CDKN1A, CDKN1B, HMOX1, PPARD, PRKG1, PTEN
GO: BP	Proliferación de células T inmaduras	GO:2000178	ERBB2, IL1A, SHH, WNT4
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de	GO:0070447	GATA2, NF1, PTN, TGFB1, WNT5A

	células precursoras neurales		
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de progenitores de oligodendrocitos	GO:0033690	LYN, NOG, SHH
GO: BP	Regulación positiva de la proliferación de osteoblastos	GO:0070664	CCN1, GATA1, HPSE, ITGB3
GO: BP	Regulación negativa de la proliferación de linfocitos	GO:0060045	CEACAM1, ERBB2, LYN, PTPN6, SCRIB, SDC4, SHH, TGFB1

Nota: BP= proceso biológico

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler.

Anexo 6. Tabla de genes implicados en el proceso de respuesta inmune

Fuente	Nombre proceso	término id	genes
GO: BP	Proceso del sistema inmunológico	GO:0002376	ACTG1,ADAMTS13,ADTRP,AGER,AKIRIN1,ALOX5,ALOX15,ANO6,ANXA1,ANXA2,AP3B1,APOE,AXL,B4GALT1,BLOC1S3,BLOC1S6,C3,C9,CAV1,CCL2,CCN3,CCN4,CCR2,CD9,CD34,CD36,CD40LG,CD44,CD81,CD109,CD151,CDKN1A,CEACAM1,CFH,CLDN1,CNN2,COL3A1,CRK,CRP,CX3CL1,CXADR,DMTN,DUSP10,DYSF,ERBB2,EVL,EZH2,F2,F2RL1,F7,F11R,FCER1G,FGA,FGF10,FGG,FZD7,FZD9,GAS6,GATA1,GATA2,GJA1,GNAS,GPX1,HIF1A,HMGB1,HMOX1,HRAS,HRG,IGF1,IL1A,INS2,ITGA2B,ITGB1,ITGB3,JAML,KLRH1,KRT6A,LILRB4A,LOX,LYN,LYST,MAPK14,MDK,MERTK,MMP12,MPIG6B,MSTN,MTOR,MYH9,NBEAL2,NF1,NFE2L2,NLRP6,NOTCH2,P2RY12,PDGFB,PDGFRA,PDPN,PECAM1,PF4,PIK3CB,PLA2G4A,PLEK,PLG,PRDX2,PRKCD,PRKCE,PRKCQ,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,RAB27A,REG3A,REG3G,S100A9,SCRIB,SDC4,SELP,SERPINC1,SERPINE1,SERPING1,SH2B3,SHH,SLC4A1,SLC7A11,SLC11A1,SLC12A2,SMAD3,SRF,STXBP1,STXBP3,SYK,SYT11,TARBP2,TEC,TGFB1,TGFB2,THBS1,TLR4,TNF,TSPAN32,TYRO3,UBASH3A,UBASH3B,VEGFA,VEGFB,VPS33B,WNT3A,WNT4,WNT5A,WNT10B,XBP1
GO: BP	Regulación del proceso del sistema inmunológico	GO:0002682	ADTRP,AGER,AKIRIN1,ALOX15,ANO6,ANXA1,AP3B1,APOE,AXL,BLOC1S3,BLOC1S6,C3,C9,CAV1,CCL2,CCN3,CCR2,CD9,CD36,CD40LG,CD81,CDKN1A,CEACAM1,CFH,COL3A1,CRK,CRP,CX3CL1,DUSP10,DYSF,ERBB2,F2RL1,F7,FCER1G,FGF10,GAS6,GATA1,GATA2,GNAS,GPX1,HIF1A,HMGB1,HMOX1,HRAS,HRG,IGF1,IL1A,INS2,ITGA2B,ITGB3,KLRH1,LILRB4A,LOX,LYN,MAPK14,MDK,MERTK,MMP12,MSTN,MTOR,NF1,NLRP6,NOTCH2,P2RY12,PECAM1,PF4,PIK3CB,PLA2G4A,PRDX2,PRKCQ,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,SCRIB,SDC4,SELP,SERPINE1,SERPING1,SHH,SLC4A1,SLC7A11,SLC11A1,SM

			AD3,STXBP1,SYK,SYT11,TARBP2,TEC,TGFB1,TGFB2,THBS1,TLR4,TNF,TS PAN32,TYRO3,UBASH3A,UBASH3B,VEGFA,VEGFB,WNT3A,WNT5A,XBP1
GO: BP	Regulación positiva del proceso del sistema inmunológico	GO:0002684	AGER,AKIRIN1, ANO6,ANXA1,AP3B1,AXL,BLOC1S3,BLOC1S6,C3,C9,CAV1,CCL2,CCR2,CD 36,CD40LG,CD81,CDKN1A,CEACAM1,CFH,CRP,CX3CL1,DUSP10,DYSF,F2R L1,F7,FCER1G,FGF10,GAS6,GATA2,GNAS,HMGB1,HMOX1,HRAS,HRG,IGF 1,IL1A,ITGA2B,ITGB3,KLRH1,LILRB4A,LYN,MAPK14,MDK,MMP12,MSTN, NOTCH2,P2RY12,PECAM1,PF4,PIK3CB,PLA2G4A,PRKCQ,PTGER4,PTK2,PT N,PTPN6,SELP,SERPINE1,SERPING1,SHH,SLC4A1,SLC11A1,STXBP1,SYK,T EC,TGFB1,TGFB2,THBS1,TLR4,TNF,UBASH3A,VEGFA,VEGFB,WNT3A,WNT 5A,XBP1
GO: BP	Desarrollo del sistema inmunológico	GO:0002520	AGER, ANXA1, ANXA2, AP3B1, AXL, CCN4, CCR2, CD34, CD40LG, CD81, CD109, CEACAM1, CNN2, DMTN, DUSP10, ERBB2, EZH2, F2RL1, FCER1G, FGF10, FZD7, FZD9, GAS6, GATA1, GATA2, GNAS, HIF1A, HMGB1, IL1A, ITGB3, LOX, LYN, MAPK14, MDK, MERTK, MPIG6B, MTOR, MYH9, NBEAL2, NF1, NFE2L2, NOTCH2, PDGFRA, PDPN, PF4, PLEK, PRDX2, PTGER4, PTN, PTPN6, SH2B3, SHH, SLC4A1, SMAD3, SRF, SYK, TGFB1, TGFB2, TNF, TYRO3, UBASH3B, VEGFA, VPS33B, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT10B, XBP1

GO: BP	Regulación negativa del proceso del sistema inmunológico	GO:0002683	ADTRP, ALOX15, ANXA1, AXL, CCN3, CCR2, CEACAM1, COL3A1, CRK, CX3CL1, DUSP10, ERBB2, FCER1G, GATA2, GPX1, HMGB1, HMOX1, IGF1, INS2, LILRB4A, LYN, MDK, MERTK, MMP12, NF1, NLRP6, PRDX2, PTGER4, PTPN6, SCRIB, SDC4, SERPING1, SHH, SYT11, TARBP2, TGFB1, TGFB2, THBS1, TNF, TSPAN32, TYRO3, UBASH3A, UBASH3B
GO: BP	Respuesta inmune	GO:0006955	ACTG1, ADAMTS13, AGER, ALOX5, ALOX15, ANXA1, APOE, AXL, C3, C9, CCL2, CCR2, CD36, CD40LG, CD81, CEACAM1, CFH, CLDN1, COL3A1, CRK, CRP, CX3CL1, DUSP10, DYSF, EVL, F2, F2RL1, FCER1G, FGA, FGB, FGG, GAS6, GATA2, GPX1, HMGB1, HMOX1, HRAS, HRG, IL1A, INS2, KRT6A, LILRB4A, LYN, LYST, MAPK14, MDK, MMP12, MTOR, NLRP6, NOTCH2, PF4, PLA2G4A, PRKCD, PRKCE, PRKCQ, PTGER4, PTK2, PTPN6, RAB27A, REG3A, REG3G, S100A9, SERPINC1, SERPING1, SLC11A1, SMAD3, STXBP1, STXBP3, SYK, TEC, TGFB1, TGFB2, THBS1, TLR4, TNF, TYRO3, UBASH3A, VEGFA, WNT5A, XBP1
GO: BP	Regulación del proceso efector inmunológico	GO:0002697	AGER, ANXA1, C3, CCL2, CCR2, CD36, CD81, CEACAM1, CFH, CRK, DUSP10, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HMOX1, INS2, LILRB4A, LYN, MAPK14, MMP12, PTPN6, SERPING1, STXBP1, SYK, TARBP2, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, TSPAN32, WNT5A, XBP1
GO: BP	Proceso efector inmunológico	GO:0002252	AGER, ANXA1, C3, C9, CCL2, CCR2, CD36, CD40LG, CD81, CEACAM1, CFH, CRK, CRP, CXADR, DUSP10, DYSF, F2, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HMOX1, INS2, LILRB4A, LYN, LYST, MAPK14, MDK, MMP12, MTOR, NOTCH2, PRDX2, PRKCD, PRKCE, PTGER4, PTPN6, RAB27A, SERPING1, SLC11A1, STXBP1, STXBP3, SYK, TARBP2, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, TSPAN32, WNT5A, XBP1

GO: BP	Regulación de la respuesta inmune	GO:0050776	AGER, ALOX15, ANXA1, APOE, C3, C9, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, CFH, COL3A1, CRK, CRP, DUSP10, F2RL1, FCER1G, GATA2, GPX1, HMGB1, HMOX1, HRAS, HRG, INS2, LILRB4A, LYN, MMP12, NLRP6, PLA2G4A, PRKCQ, PTPN6, SERPING1, SLC11A1, SMAD3, STXBP1, SYK, TEC, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, TYRO3, UBASH3A, WNT5A, XBP1
GO: BP	Activación de leucocitos implicada en la respuesta inmune	GO:0002366	ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, DYSF, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HMOX1, LILRB4A, LYN, MDK, MTOR, NOTCH2, PRKCE, PTGER4, RAB27A, SLC11A1, STXBP1, STXBP3, SYK, TGFB1, TLR4, XBP1
GO: BP	Activación celular involucrada en la respuesta inmune	GO:0002263	ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, DYSF, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HMOX1, LILRB4A, LYN, MDK, MTOR, NOTCH2, PRKCE, PTGER4, RAB27A, SLC11A1, STXBP1, STXBP3, SYK, TGFB1, TLR4, XBP1
GO: BP	Regulación negativa de la respuesta inmune	GO:0050777	ALOX15, ANXA1, CCR2, CEACAM1, COL3A1, CRK, DUSP10, GPX1, HMOX1, INS2, LILRB4A, MMP12, NLRP6, PTPN6, SERPING1, TGFB1, TGFB2, TYRO3
GO: BP	Regulación positiva del proceso efector inmunológico	GO:0002699	ANXA1, C3, CCL2, CCR2, CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMOX1, LILRB4A, LYN, MAPK14, STXBP1, SYK, TGFB1, TLR4, TNF, WNT5A, XBP1
GO: BP	Respuesta inmune adaptativa	GO:0002250	AGER, ALOX15, ANXA1, C3, C9, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, CRP, DUSP10, FCER1G, FGA, FGB, FGG, HMGB1, HRAS, LILRB4A, LYN, MTOR, PLA2G4A, PRKCD, PRKCQ, PTPN6, RAB27A, SERPING1, SLC11A1, SYK, TEC, TGFB1, TNF, VEGFA

GO: BP	Producción de citoquinas implicadas en la respuesta inmune	GO:0002367	CCR2, CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, GAS6, HMOX1, MAPK14, SLC11A1, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, WNT5A
GO: BP	Activación de células mieloides involucrada en la respuesta inmune.	GO:0002275	CCR2, DYSF, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HMOX1, LILRB4A, LYN, PRKCE, STXBP1, STXBP3, SYK
GO: BP	Regulación de la producción de citocinas implicada en la respuesta inmunitaria	GO:0002718	CCR2, CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, HMOX1, MAPK14, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, WNT5A
GO: BP	Regulación positiva de la respuesta inmune	GO:0050778	ANXA1, C3, C9, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, CFH, CRP, F2RL1, FCER1G, GATA2, HMGB1, HRAS, HRG, LYN, MMP12, PLA2G4A, PRKCQ, PTPN6, SERPING1, SLC11A1, STXBP1, SYK, TEC, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, UBASH3A, WNT5A, XBP1
GO: BP	Regulación negativa del proceso efector inmunológico	GO:0002698	ANXA1, CCR2, CEACAM1, CRK, DUSP10, HMOX1, INS2, LILRB4A, PTPN6, SERPING1, TARBP2, TGFB1, TGFB2, TNF
GO: BP	Regulación de la respuesta inmune adaptativa	GO:0002819	AGER, ALOX15, ANXA1, C3, CCR2, CD81, CEACAM1, DUSP10, FCER1G, HMGB1, PLA2G4A, PRKCQ, PTPN6, SLC11A1, TGFB1, TNF

GO: BP	Activación de linfocitos implicada en la respuesta inmunitaria	GO:0002285	ANXA1, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, F2RL1, FCER1G, HMGB1, MDK, MTOR, NOTCH2, PTGER4, RAB27A, SLC11A1, TGFB1, TLR4, XBP1
GO: BP	Activación de células T involucrada en la respuesta inmune	GO:0002286	ANXA1, CCR2, CD81, CEACAM1, F2RL1, FCER1G, HMGB1, MDK, MTOR, PTGER4, RAB27A, SLC11A1, TGFB1
GO: BP	Respuesta inmune innata	GO:0045087	ACTG1, ADAMTS13, ANXA1, APOE, AXL, C3, C9, CCL2, CEACAM1, CFH, CLDN1, CRK, CRP, CX3CL1, DUSP10, EVL, F2RL1, FCER1G, FGA, FGB, FGG, HMGB1, INS2, LYN, LYST, MMP12, NLRP6, PTK2, PTPN6, RAB27A, S100A9, SERPING1, SLC11A1, STXB1, STXB3, SYK, TLR4, TYRO3, WNT5A
GO: BP	respuesta inmune adaptativa basada en la recombinación somática de receptores inmunes	GO:0002460	AGER, ANXA1, C3, C9, CCR2, CD40LG, CD81, CEACAM1, CRP, FCER1G, HMGB1, HRAS, MTOR, PLA2G4A, PRKCD, PRKCQ, PTPN6, RAB27A, SERPING1, SLC11A1, TGFB1, TNF, VEGFA
GO: BP	regulación de la respuesta inmune a partir de dominios de la	GO:0002822	AGER, ANXA1, C3, CCR2, CD81, CEACAM1, FCER1G, HMGB1, PLA2G4A, PRKCQ, PTPN6, SLC11A1, TGFB1, TNF

	superfamilia de inmunoglobulinas		
GO: BP	Respuesta inmune de tipo T-héller 1	GO:0042088	ANXA1, CCR2, HMGB1, HRAS, MTOR, PLA2G4A, SLC11A1, VEGFA
GO: BP	regulación de la producción de mediador molecular de la respuesta inmune	GO:0002700	CCR2, CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, HMOX1, MAPK14, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, WNT5A, XBP1
GO: BP	regulación de los mastocitos implicados en la respuesta inmune	GO:0033006	FCER1G, GATA2, HMOX1, LILRB4A, LYN, STXBP1, SYK
GO: BP	respuesta inmune humoral	GO:0006959	ALOX5, C3, C9, CCL2, CCR2, CD81, CFH, CRP, F2, FGA, FGB, HRG, KRT6A, NOTCH2, PF4, PTPN6, REG3A, REG3G, S100A9, SERPING1, TNF
GO: BP	activación de mastocitos	GO:0002279	FCER1G, GATA2, HMOX1, LILRB4A, LYN, STXBP1, SYK
GO: BP	citocinas implicadas en la respuesta inmune	GO:0002720	CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, MAPK14, TLR4, WNT5A
GO: BP	regulación negativa de la	GO:0045824	CEACAM1, CRK, DUSP10, INS2, MMP12, SERPING1, TYRO3

	respuesta inmune innata		
GO: BP	producción de mediador molecular de la respuesta inmune	GO:0002702	CD36, CD81, F2RL1, FCER1G, MAPK14, TGFB1, TLR4, WNT5A, XBP1
GO: BP	recombinación somática de receptores inmunes contruidos a partir de dominios de superfamilias de inmunoglobulinas	GO:0002824	C3, CCR2, CD81, FCER1G, PLA2G4A, PRKCQ, SLC11A1, TGFB1, TNF
GO: BP	Regulación positiva de la respuesta inmune adaptativa	GO:0002821	C3, CCR2, CD81, FCER1G, PLA2G4A, PRKCQ, SLC11A1, TGFB1, TNF
GO: BP	Regulación positiva de la producción de citocinas leucocitarias mieloides implicadas en la	GO:0061081	CD36, FCER1G, TLR4, WNT5A

	respuesta inmunitaria		
GO: BP	Producción de mediador molecular de la respuesta inmune	GO:0002440	CCR2, CD36, CD40LG, CD81, EZH2, F2RL1, FCER1G, GAS6, HMOX1, MAPK14, SLC11A1, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, WNT5A, XBP1
GO: BP	Activación de macrófagos implicada en la respuesta inmune	GO:0002281	DYSF, HMGB1, PRKCE, SYK
REAC	Sistema inmunitario	REAC: R-MMU-168256	ACTG1,AGER,ALOX5,ANO6,ANXA2,B4GALT1,C3,C9,CD34,CD36,CD40LG,CD81,CEACAM1,CFH,CNN2,COL1A1,COL3A1,CPB2,CRK,CRP,CXADR,DSP,DUSP10,EGFR,ENPP4,ERBB2,ERBB4,F2,FCER1G,FGA,FGB,FGF1,FGF2,FGF7,FGF10,FGG,FN1,HBEGF,HMGB1,HPSE,HRAS,IL1A,ITGA2B,ITGB1,ITGB3,JAML,LILRB4A,LYN,MAPK14,MTOR,MYH2,MYH9,NBEAL2,NF1,P2RX1,PDGFRA,PECAM1,PIK3CB,PKM,PLAU,PRCP,PRKCD,PRKCE,PRKCQ,PRKG1,PROS1,PTEN,PTK2,PTPN6,RAB3A,RAB27A,RAP2B,REG3A,REG3G,S100A9,SDC1,SERPING1,SLC11A1,SYK,TLR4,TNF,TNFRSF12A,TREML1
REAC	Sistema inmune innato	REAC: R-MMU-168249	ACTG1, AGER, ALOX5, ANO6, ANXA2, B4GALT1, C3, C9, CD36, CD81, CEACAM1, CFH, CNN2, CPB2, CRK, CRP, DSP, ENPP4, F2, FCER1G, FGA, FGB, FGG, HMGB1, HPSE, HRAS, LILRB4A, LYN, MAPK14, MYH2, MYH9, NBEAL2, P2RX1, PECAM1, PIK3CB, PKM, PLAU, PRCP, PRKCD, PRKCE, PRKCQ, PROS1, PTK2, PTPN6, RAB3A, RAB27A, RAP2B, REG3A, REG3G, S100A9, SERPING1, SLC11A1, SYK, TLR4

REAC	Señalización de citocinas en el sistema inmunológico	REAC: R-MMU-1280215	ACTG1, AGER, CD40LG, CRK, DUSP10, EGFR, ERBB2, ERBB4, FGA, FGB, FGF1, FGF2, FGF7, FGF10, FGG, FN1, HBEGF, HMGB1, HRAS, IL1A, ITGA2B, ITGB3, LYN, MAPK14, NF1, PDGFRA, PIK3CB, PRKCD, PTK2, PTPN6, SDC1, SYK, TNF, TNFRSF12A
------	--	---------------------	---

Nota: BP= proceso biológico

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler

Anexo 7. Tabla de genes implicados en el proceso de diferenciación

Fuente	proceso biológico	genes
GO: BP	Diferenciación celular	<p>ABCC8,ACTA2,ACTG1,ACVRL1,ADRA2C,ADRB1,ADRB2,AGER,AJAP1,AKIRIN1,ALOX5,ANXA1,ANXA2,ANXA6,AP3B1,APOE,ARFGEF1,ARHGAP24,ARHGAP35,AXL,B4GALT1,BCL9,BIN3,BLOC1S3,BLOC1S4,BLOC1S6,BNC1,C1GALT1C1,C3,CAPN3,CASK,CAV1,CAV3,CCL2,CCN1,CCN3,CCN4,CCR2,CD9,CD34,CD36,CD40LG,CD81,CD109,CDKN1A,CDKN1B,CEACAM1,CELSR1,CFH,CFLAR,CLASP1,CLASP2,CLDN1,CLDN3,COL1A1,COL3A1,COL5A1,COMP,CRK,CRP,CX3CL1,CXADR,CXCR4,DDR1,DMTN,DSP,DST,DTNBP1,DUSP10,DYSF,EGFR,ELK3,ENG,EPHB2,ERBB2,ERBB4,EVL,EVPL,EZH2,F2,F2RL1,F11R,FBLN1,FCER1G,FERMT3,FGF1,FGF2,FGF7,FGF10,FGG,FLNA,FN1,FOXA2,FOXC2,FZD7,FZD9,GAP43,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNA13,GNAS,GPR4,GPX1,HIF1A,HMGB1,HMGCR,HNF4A,HOPX,HPS4,HPS6,IFRD1,IGF1,IGSF10,IL1A,INS2,INSL3,ITGB1,ITGB3,KANK1,KLF5,KRT6A,LNPK,LOX,LYN,MAPK14,MDK,MERTK,MIR675,MPIG6B,MRTFA,MSTN,MSX2,MTOR,MUSTN1,MYF6,MYH9,MYH10,MYMK,MYMX,MYOD1,MYOF,MYOZ1,NACA,NBEAL2,NDNF,NF1,NFE2L2,NOG,NOTCH2,P2RY1,P2RY12,PAK1,PARD3,PAX7,PDGFB,PDGFRA,PDPN,PECAM1,PF4,PHLDB2,PIP5K1C,PLEK,PLET1,PLG,PLPP3,PPARA,PPARD,PRDX2,PRKG1,PROC,PTEN,PTGER4,PTGFRN,PTK2,PTK7,PTN,PTPN6,RAB3A,RAB27A,REG3A,REG3G,RREB1,S100A9,SCRIB,SDC1,SDC4,SELENON.</p>
GO: BP	Regulación de la diferenciación celular	<p>ABCC8,ACVRL1,ADRA2C,ADRB1,AGER,AJAP1,AKIRIN1,ALOX5,ANXA1,AP3B1,APOE,AXL,BLOC1S6,BNC1,CAPN3,CASK,CAV1,CAV3,CCN1,CCN3,CCN4,CCR2,CD34,CD36,CD40LG,CD109,CDKN1B,CEACAM1,CLASP1,CLASP2,COL1A1,COL5A1,CRK,CRP,CX3CL1,CXCR4,DMTN,DUSP10,EGFR,ENG,EPHB2,ERBB2,EZH2,F2,F11R,FBLN1,FGF2,FGF10,FLNA,FN1,FOXA2,FZD7,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNAS,HIF1A,HMGB1,HOPX,IFRD1,IGF1,IL1A,INS2,ITGB1,ITGB3,KANK1,KLF5,LNPK,LOX,LYN,MAPK14,MDK,MIR675,MSTN,MSX2,MTOR,MUSTN1,MYF6,MYOD1,NACA,NF1,NFE2L2,NOG,NOTCH2,P2RY12,PAK1,PDGFB,PDGFRA,PDPN,PF4,PHLDB2,</p>

		PPARA,PPARD,PRDX2,PROC,PTEN,PTGER4,PTK2,PTN,PTPN6,REG3A,REG3G,RREB1,SERPINE1,SERPINE2.
GO: BP	Diferenciación de células musculares	ACTG1, ADRB1, BCL9, BIN3, CAPN3, CAV3, CCN3, CCN4, CD9, CD81, CFH, CFLAR, COMP, CXADR, DYSF, ENG, EZH2, FGF10, FZD7, GATA4, GPX1, HOPX, IFRD1, IGF1, INS2, ITGB1, KLF5, LOX, MAPK14, MRTFA, MTOR, MYF6, MYH9, MYH10, MYMK, MYMX, MYOD1, MYOF, MYOZ1, NACA, PAK1, PDGFB, PDGFRA, PPARA, PRKG1, PTGFRN, SDC1, SELENON, SHH, SMAD4, SRF, SYNB, TARBP2, TGFB1, TRIM72, VANGL2, VEGFA, WNT3A, WNT4, WNT10B
GO: BP	Regulación positiva de la diferenciación celular	ACVRL1,ADRA2C,ADRB1,AGER,AKIRIN1,ANXA1,AP3B1,APOE,AXL,BLOC1S6,BNC1,CASK,CAV3,CCN1,CCN4,CCR2,CD34,CD36,CD40LG,CEACAM1,COL1A1,CRK,CX3CL1,CXCR4,DMTN,DUSP10,ENG,EPHB2,EZH2,F11R,FGF2,FLNA,FN1,FOXA2,GAS6,GATA1,GATA2,GATA4,GJA1,GNAS,HIF1A,HMGB1,HOPX,IGF1,ITGB1,ITGB3,KLF5,LYN,MAPK14,MDK,MSX2,MTOR,MUSTN1,MYF6,MYOD1,NOG,NOTCH2,PAK1,PDPN,PF4,PROC,PTEN,PTGER4,PTK2,PTN,RREB1,SERPINE1,SERPINE2,SERPINF2,SHH,SMAD3,SMAD4,SNAI2,SRF,SYK,TARBP2,TGFB1,TGFB2,TNF,TNFRSF12A,VEGFA,WNT3A,WNT4,WNT10B,XBP1,YAP1
GO: BP	Diferenciación de células musculares estriadas	ACTG1, ADRB1, BCL9, BIN3, CAPN3, CAV3, CCN3, CCN4, CD9, CD81, CFLAR, COMP, CXADR, DYSF, EZH2, FZD7, GATA4, GPX1, HOPX, IGF1, INS2, ITGB1, KLF5, LOX, MAPK14, MTOR, MYF6, MYH9, MYH10, MYMK, MYMX, MYOD1, MYOF, MYOZ1, NACA, PAK1, PDGFRA, PPARA, PRKG1, PTGFRN, SDC1, SELENON, SHH, SMAD4, SRF, SYNB, TGFB1, TRIM72, VEGFA, WNT3A, WNT10B

GO: BP	Diferenciación de células epiteliales	ACTA2, ACVRL1, AJAP1, ANXA1, B4GALT1, CAV1, CD34, CD109, CDKN1A, CDKN1B, CEACAM1, CLDN1, CLDN3, CXCR4, DSP, ENG, ERBB4, EVPL, EZH2, F2RL1, F11R, FGF2, FGF10, FLNA, FOXA2, FOXC2, FZD7, GATA4, GJA1, GPR4, GPX1, HIF1A, HNF4A, IGF1, IL1A, KLF5, KRT6A, MSX2, NOTCH2, PARD3, PDPN, PECAM1, PROC, PTK7, PTN, REG3A, REG3G, SCRIB, SDC1, SERPINE1, SLC7A11, SMAD3, SMAD4, SRSF6, TGFB1, TGFB2, TNF, VEGFA, VIL1, WNT4, WNT5A, WNT7A, WNT10B, XBP1, YAP1
GO: BP	Regulación negativa de la diferenciación celular	ABCC8, ACVRL1, AKIRIN1, ANXA1, CAV1, CAV3, CCN3, CCN4, CEACAM1, COL5A1, CRP, DMTN, DUSP10, EGFR, EPHB2, ERBB2, EZH2, F2, FBLN1, FGF10, FOXA2, FZD7, GATA2, HMGB1, HOPX, IFRD1, IGF1, IL1A, ITGB1, ITGB3, KANK1, KLF5, LYN, MDK, MIR675, MSTN, MSX2, NF1, NFE2L2, NOG, P2RY12, PAK1, PDGFB, PF4, PPARA, PPARD, PRDX2, PTEN, PTK2, PTN, REG3A, REG3G, SHH, SMAD3, SMAD4, SNAI2, SRSF6, TGFB1, TGFB2, TNF, TRIM72, UBASH3B, VEGFA, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT7A, WNT10B, YAP1
GO: BP	Diferenciación de miotubos	BCL9, BIN3, CAV3, CCN3, CD9, CD81, CFLAR, GPX1, IGF1, INS2, KLF5, MAPK14, MTOR, MYF6, MYH9, MYMK, MYMX, MYOD1, MYOF, NACA, PTGFRN, SELENON, SHH, SYNBN, TRIM72, WNT10B
GO: BP	Diferenciación de células mesenquimales	AGER, ANXA6, CLASP1, CLASP2, COL1A1, ENG, ERBB4, EZH2, FGF10, FLNA, FN1, FOXA2, FOXC2, GJA1, HIF1A, MDK, MSX2, MTOR, NOG, PDPN, PHLDB2, PTEN, SHH, SMAD3, SMAD4, SNAI2, TGFB1, TGFB2, VANGL2, VEGFA, WNT4, WNT5A
GO: BP	Morfogénesis celular involucrada en la diferenciación	APOE, ARHGAP35, AXL, C1GALT1C1, CASK, CLDN3, CRK, DMTN, DST, DTNBP1, EPHB2, ERBB2, EVL, FBLN1, FERMT3, FLNA, FN1, FZD7, GAP43, GATA1, IFRD1, ITGB1, ITGB3, KANK1, MDK, MERTK, MPIOG6B, MYH9, MYH10, NBEAL2, NOG, PAK1, PARD3, PDPN, PECAM1, PIP5K1C, PTEN, PTK2, PTN, PTPN6, RAB3A,

		RREB1, SCRIB, SHH, SMAD4, SRF, STXBP1, TGFB2, TMEFF2, TNFRSF12A, TYRO3, VANGL2, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT7A
GO: BP	Diferenciación de leucocitos	AGER, ANXA1, ANXA2, AP3B1, AXL, CCN4, CCR2, CD40LG, CD81, CD109, CEACAM1, DUSP10, ERBB2, EZH2, F2RL1, FCER1G, FZD7, FZD9, GAS6, GATA1, GATA2, GNAS, HMGB1, IL1A, ITGB3, LYN, MAPK14, MDK, MERTK, MTOR, MYH9, NF1, NOTCH2, PF4, PRDX2, PTGER4, PTPN6, SHH, SRF, SYK, TGFB1, TNF, TYRO3, UBASH3B, VEGFA, WNT4, XBP1
GO: BP	Regulación de la diferenciación de células musculares.	ADRB1, CAV3, CCN3, CCN4, ENG, EZH2, FZD7, HOPX, IGF1, KLF5, MAPK14, MTOR, MYF6, MYOD1, NACA, PAK1, PDGFB, PPARA, SHH, SMAD4, TARBP2, TGFB1, TRIM72, WNT3A
GO: BP	Diferenciación de miotubos involucrada en la regeneración del músculo esquelético	BCL9, CD9, CD81, KLF5, MYMK, MYMX, MYOD1, PTGFRN, SYNB
GO: BP	Regulación de la diferenciación de las células del músculo estriado	ADRB1, CAV3, CCN3, CCN4, EZH2, FZD7, HOPX, IGF1, MAPK14, MTOR, MYF6, MYOD1, NACA, PAK1, PPARA, SHH, SMAD4, TGFB1, TRIM72, WNT3A
GO: BP	Diferenciación de neuronas	ADRA2C, AGER, APOE, ARFGEF1, ARHGAP35, BLOC1S3, BLOC1S4, BLOC1S6, C3, CASK, CAV1, CFH, CFLAR, CRK, CRP, CX3CL1, CXCR4, DDR1, DST, DTNBP1, EGFR, EPHB2, ERBB2, ERBB4, EVL, EZH2, FLNA, FN1, FOXA2, GAP43, GATA2, GJA1, HIF1A, IFRD1, ITGB1, KANK1, LYN, MDK, MRTFA, MTOR, MYH10, NDNF, NF1, NFE2L2, NOG, PAK1, PAX7, PIP5K1C, PRKG1, PTEN, PTK2, PTK7, PTN, RAB3A, S100A9, SCRIB, SDC4, SERPINE2, SHH, SMAD4, SRF, STXBP1, TGFB2, TNFRSF12A, TOR1A, VANGL2, VEGFA, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT7A, WNT10B

GO: BP	Diferenciación de carricitos	ADRB1, CAV3, CCN4, CXADR, EGFR, FZD7, GATA4, IGF1, ITGB1, KLF5, MTOR, MYH10, MYOD1, PAK1, PDGFRA, PPARA, PRKG1, SMAD4, SRF, TGFB1, TGFB2, VANGL2, VEGFA, WNT3A
GO: BP	Diferenciación de células grasas	ADRB1, ADRB2, ALOX5, CCN4, DUSP10, DYSF, FGF10, GATA2, GPX1, IGF1, KLF5, MAPK14, MSX2, MTOR, PDGFRA, PPARD, RREB1, SMAD3, SNAI2, TGFB1, TNF, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT10B, XBP1, YAP1
GO: BP	Diferenciación de células mieloides	ANXA2, AP3B1, CCN4, CD81, CD109, CEACAM1, DMTN, F2RL1, FCER1G, GATA1, GATA2, GNAS, HIF1A, HMGB1, ITGB3, LOX, LYN, MAPK14, MPIG6B, MTOR, MYH9, NBEAL2, NF1, NOTCH2, PF4, PTPN6, SH2B3, SLC4A1, SRF, TGFB1, TNF, UBASH3B, VEGFA, VPS33B
GO: BP	Regulación de la diferenciación de las células grasas.	ALOX5, CCN4, DUSP10, GATA2, IGF1, KLF5, MAPK14, MSX2, MTOR, PPARD, RREB1, SMAD3, SNAI2, TGFB1, TNF, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT10B, XBP1, YAP1
GO: BP	Regulación de la diferenciación de células epiteliales	ACVRL1, AJAPI, CAV1, CD109, CDKN1B, CEACAM1, EZH2, F11R, FGF2, IL1A, MSX2, PROC, REG3A, REG3G, SERPINE1, SRSF6, TGFB2, TNF, VEGFA, WNT10B, YAP1
GO: BP	Diferenciación de mioblastos	AKIRIN1, CAPN3, HMGCR, IGF1, MAPK14, MSTN, MYF6, MYOD1, PLG, PPARD, SDC1, SHH, SOX15, SRF, TGFB1, TNF, WNT10B
GO: BP	Diferenciación de osteoblastos	CCN1, CCN4, COL1A1, FGF2, GJA1, GNAS, IGF1, LOX, MIR675, MSX2, NF1, NOG, PTGER4, PTK2, SHH, SMAD3, SMAD4, SNAI2, TNF, VEGFA, WNT3A, WNT4, WNT10B, YAP1
GO: BP	Regulación de la diferenciación de leucocitos.	AGER, ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, CD40LG, CEACAM1, DUSP10, ERBB2, GAS6, GATA2, GNAS, HMGB1, ITGB3, LYN, MDK, MTOR, NF1, NOTCH2, PF4, PRDX2, PTPN6, SHH, SYK, TGFB1, TNF, UBASH3B, XBP1

GO: BP	Diferenciación de las células del músculo cardíaco	ADRB1, CAV3, CCN4, CXADR, FZD7, GATA4, IGF1, ITGB1, MTOR, MYH10, MYOD1, PAK1, PDGFRA, PPARA, PRKG1, SMAD4, SRF, TGFB1, VEGFA, WNT3A
GO: BP	Diferenciación de células mononucleares	AGER, ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, CD40LG, DUSP10, ERBB2, EZH2, F2RL1, FCER1G, FZD7, FZD9, GAS6, GATA1, HMGB1, IL1A, LYN, MDK, MERTK, MTOR, MYH9, NOTCH2, PRDX2, PTGER4, PTPN6, SHH, SRF, SYK, TGFB1, TYRO3, VEGFA, WNT4, XBP1
GO: BP	Diferenciación de células endoteliales	ACVRL1, CEACAM1, CLDN1, CLDN3, CXCR4, ENG, F2RL1, F11R, GPX1, PDPN, PECAM1, PROC, PTN, SMAD4, TNF, VEGFA, WNT7A
GO: BP	Diferenciación de leucocitos mieloides	ANXA2, AP3B1, CCN4, CD81, CD109, CEACAM1, F2RL1, FCER1G, GATA1, GATA2, GNAS, ITGB3, LYN, MAPK14, MTOR, MYH9, NF1, NOTCH2, PF4, TGFB1, TNF, UBASH3B, VEGFA
GO: BP	Diferenciación de células gliales	AGER, CD9, DUSP10, EGFR, ERBB2, F2, FGF2, FGF10, GAP43, IGF1, LYN, MDK, MTOR, NF1, NOG, PARD3, PLPP3, PTEN, PTN, S100A9, SERPINE2, SHH, TGFB1, TLR4
GO: BP	Regulación positiva de la diferenciación de células musculares	ADRB1, CAV3, CCN4, ENG, HOPX, IGF1, MAPK14, MTOR, MYF6, MYOD1, SHH, TARBP2, TGFB1, WNT3A
GO: BP	Regulación positiva de la diferenciación de leucocitos	AGER, ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, CD40LG, DUSP10, GAS6, GNAS, HMGB1, ITGB3, MDK, NOTCH2, PF4, SHH, SYK, TGFB1, TNF, XBP1
GO: BP	Diferenciación de linfocitos	ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, CD40LG, DUSP10, ERBB2, EZH2, FCER1G, FZD7, FZD9, GAS6, HMGB1, IL1A, MDK, MERTK, MTOR, NOTCH2, PRDX2, PTGER4, PTPN6, SHH, SRF, SYK, TGFB1, TYRO3, WNT4, XBP1

GO: BP	Regulación de la diferenciación de osteoblastos	CCN1, CCN4, FGF2, GNAS, IGF1, MIR675, MSX2, NOG, PTGER4, PTK2, SMAD3, SNAI2, TNF, VEGFA, WNT4, WNT10B, YAP1
GO: BP	Diferenciación de osteoclastos	ANXA2, CCN4, CD81, CD109, CEACAM1, FCER1G, GNAS, ITGB3, MAPK14, MTOR, NF1, NOTCH2, TGFB1, TNF, UBASH3B
GO: BP	Regulación positiva de la diferenciación de las células del músculo estriado	ADRB1, CAV3, CCN4, HOPX, IGF1, MAPK14, MTOR, MYF6, MYOD1, SHH, TGFB1, WNT3A
GO: BP	Regulación negativa de la diferenciación de células epiteliales	ACVRL1, CAV1, EZH2, IL1A, MSX2, REG3A, REG3G, SRSF6, TGFB2, VEGFA, YAP1
GO: BP	Regulación negativa de la diferenciación de células grasas	CCN4, GATA2, MSX2, SMAD3, TGFB1, TNF, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT10B, YAP1
GO: BP	Diferenciación de células del mesenquima de Smith	CFH, COMP, ENG, FGF10, KLF5, MRTFA, PDGFB, SHH, SRF, TGFB1, VANGL2, WNT4
GO: BP	diferenciación de condrocitos	ANXA6, CCN3, CCN4, COMP, LNPB, MAPK14, MDK, MSX2, MUSTN1, SMAD3, SNAI2, TGFB1, WNT7A, WNT10B
GO: BP	diferenciación de células dendríticas	AGER, AXL, CD40LG, F2RL1, GAS6, GATA1, HMGB1, LYN, NOTCH2, TGFB1
GO: BP	diferenciación de células madre	ANXA6, ERBB4, FGF2, FN1, FOXC2, GATA4, HIF1A, MSX2, NFE2L2, PDGFRA, PTN, SHH, SMAD4, SNAI2, SRF, TGFB2, WNT3A, WNT7A, YAP1

GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de células musculares	CAV3, CCN3, EZH2, FZD7, KLF5, PAK1, PDGFB, PPARA, SHH, SMAD4, TRIM72
GO: BP	morfogénesis celular involucrada en la diferenciación neuronal	APOE, ARHGAP35, CASK, DST, DTNBP1, EPHB2, ERBB2, EVL, FN1, GAP43, IFRD1, ITGB1, MYH10, NOG, PAK1, PIP5K1C, PTEN, PTK2, PTN, RAB3A, SCRIB, SHH, SMAD4, SRF, STXBP1, TGFB2, TNFRSF12A, VANGL2, VEGFA, WNT3A, WNT5A, WNT7A
GO: BP	diferenciación de megacariocitos	GATA1, GATA2, LOX, MPIG6B, NBEAL2, PF4, PTPN6, SH2B3, SRF, VPS33B
GO: BP	regulación positiva de la diferenciación de osteoblastos	CCN1, CCN4, FGF2, GNAS, IGF1, MSX2, PTGER4, VEGFA, WNT4, WNT10B, YAP1
GO: BP	diferenciación sexual	AXL, FGF7, FGF10, FLNA, GATA1, GATA4, GJA1, HNF4A, IL1A, INSL3, MERTK, PDGFRA, PLA2G4A, PTGER4, SDC1, SHH, SMAD4, TGFB2, TYRO3, VEGFA, WNT4, WNT5A
GO: BP	regulación de la diferenciación de carritos	EGFR, FZD7, GATA4, KLF5, SMAD4, TGFB1, TGFB2, WNT3A
GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de células epidérmicas	EZH2, MSX2, REG3A, REG3G, SRSF6, TGFB2
GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de queratinocitos	MSX2, REG3A, REG3G, SRSF6, TGFB2
GO: BP	Diferenciación de células T	ANXA1, AP3B1, CCR2, DUSP10, ERBB2, FCER1G, FZD7, HMGB1, IL1A, MDK, MTOR, PRDX2, PTGER4, SHH, SRF, SYK, TGFB1, WNT4, XBP1

GO: BP	diferenciación de células satélite del músculo esquelético	AKIRIN1, KLF5, MSTN, PAX7, SELENON
GO: BP	diferenciación de células mesangiales glomerulares	ACTA2, CD34, FOXC2, GPR4
GO: BP	regulación de la diferenciación de células mieloides	CEACAM1, GATA1, GATA2, GNAS, HIF1A, HMGB1, ITGB3, LOX, LYN, MAPK14, MTOR, NF1, NOTCH2, PF4, TGFB1, TNF, UBASH3B
GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de las células del músculo estriado	CAV3, CCN3, EZH2, FZD7, PAK1, PPARA, SMAD4, TRIM72
GO: BP	regulación de la diferenciación de linfocitos	ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, DUSP10, ERBB2, GAS6, HMGB1, MDK, PRDX2, PTPN6, SHH, SYK, TGFB1, XBP1
GO: BP	regulación de la diferenciación de mioblastos	AKIRIN1, CAPN3, MAPK14, MSTN, MYF6, MYOD1, PPARD, TGFB1, TNF
GO: BP	diferenciación de las células del músculo esquelético	AKIRIN1, BCL9, GATA4, KLF5, MSTN, MYF6, MYOD1, PAX7, SELENON, WNT3A
GO: BP	regulación de la diferenciación de miotubos	CAV3, CCN3, MAPK14, MTOR, MYF6, MYOD1, NACA, TRIM72
GO: BP	diferenciación de células mesangiales	ACTA2, CD34, FOXC2, GPR4
GO: BP	diferenciación de queratinocitos	ANXA1, CD109, DSP, EVPL, IL1A, KRT6A, MSX2, REG3A, REG3G, SRSF6, TGFB2, WNT5A, YAP1

GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de leucocitos	ANXA1, CEACAM1, ERBB2, GATA2, HMGB1, LYN, MDK, NF1, PRDX2, SHH, UBASH3B
GO: BP	regulación positiva de la diferenciación de células mieloides	GATA1, GATA2, GNAS, HIF1A, HMGB1, ITGB3, MAPK14, NOTCH2, PF4, TGFB1, TNF
GO: BP	regulación de la diferenciación de leucocitos mieloides	CEACAM1, GATA2, GNAS, ITGB3, LYN, MTOR, NF1, NOTCH2, PF4, TGFB1, TNF, UBASH3B
GO: BP	regulación negativa de la diferenciación de carrocitos	EGFR, FZD7, KLF5, SMAD4, WNT3A
GO: BP	diferenciación de células de pericitos	ACTA2, CD34, FOXC2, GPR4
GO: BP	diferenciación de células de músculo liso asociada a vasos	CFH, COMP, ENG, KLF5, PDGFB, SRF, VANGL2
GO: BP	regulación positiva de la diferenciación de linfocitos	ANXA1, AP3B1, AXL, CCR2, DUSP10, GAS6, MDK, SHH, SYK, TGFB1, XBP1
GO: BP	diferenciación de astrocitos	AGER, EGFR, F2, NF1, NOG, PLPP3, S100A9, SERPINE2, SHH, TLR4

Nota: BP= procesos biológicos

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler.

Anexo 8. Tabla de genes implicados en angiogénesis

Fuente	Proceso biológico	Término id	genes
GO: BP	Angiogenesis	GO:0001525	ABCC8,ACTG1,ACVRL1,ADIPOR2,ADRB2,ADTRP,ALOX5,ANXA1,ANXA2,APOH,AQP1,ARHGAP24,B4GALT1,C3,CAV1,CCL2,CCN1,CCN3,CCR2,CD34,CD36,CEACAM1,CFH,CX3CL1,CXCR4,DYSF,ELK3,ENG,EPHB2,F3,FGF1,FGF2,FGF10,FLNA,FN1,FOXC2,GATA2,GATA4,GNA13,GPR4,GPX1,HBEGF,HIF1A,HMGB1,HMOX1,HPSE,HRG,IL1A,ITGB1,ITGB3,KDR,KLF5,MAPK14,MDK,MYH9,NDNF,NF1,NFE2L2,NOTCH2,PDCD10,PDGFRA,PECAM1,PF4,PIK3CB,PKM,PLAU,PLG,PRCP,PRKCA,PTEN,PTK2,PTN,SERPINE1,SHH,SMOC2,SRF,STARD13,SYK,TBXA2R,TGFB2,THBS1,TNF,TNFRSF12A,VANGL2,VEGFA,VEGFB,WNT5A,WNT7A,XBP1
GO: BP	regulación de la angiogénesis	GO:0045765	ABCC8, ACVRL1, ADRB2, ALOX5, APOH, AQP1, C3, CCL2, CCR2, CD34, CD36, CEACAM1, CX3CL1, CXCR4, ENG, F3, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA2, GATA4, GPR4, HIF1A, HMGB1, HMOX1, HRG, IL1A, ITGB1, ITGB3, KDR, MDK, NF1, NFE2L2, PF4, PKM, PLG, PRKCA, PTN, SERPINE1, SHH, SMOC2, STARD13, TBXA2R, TGFB2, THBS1, TNF, TNFRSF12A, VEGFA, VEGFB, WNT5A, XBP1
GO: BP	angiogénesis involucrada en la cicatrización de heridas	GO:0060055	ADIPOR2, ALOX5, B4GALT1, CD34, CX3CL1, CXCR4, FOXC2, GATA2, GPR4, GPX1, HPSE, KDR, NDNF, PIK3CB, PRCP, SERPINE1, SMOC2, TNF, VEGFA, VEGFB, XBP1
GO: BP	regulación positiva de la angiogénesis	GO:0045766	ACVRL1, AQP1, C3, CD34, CX3CL1, CXCR4, ENG, F3, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA2, GATA4, HIF1A, HMGB1, HMOX1, IL1A, ITGB1, ITGB3, KDR, MDK, NFE2L2, PKM, PRKCA, SERPINE1, SHH, SMOC2, TBXA2R, THBS1, VEGFA, VEGFB, WNT5A, XBP1

GO: BP	brote de angiogénesis	GO:0002040	ADTRP, ALOX5, ANXA1, CEACAM1, FGF1, FGF2, FOXC2, GATA2, HMGB1, HMOX1, ITGB1, KDR, PDCD10, PKM, SHH, SRF, STARD13, TBXA2R, THBS1, VEGFA, VEGFB
GO: BP	migración celular involucrada en la angiogénesis de brotes	GO:0002042	ADTRP, ANXA1, FGF2, FOXC2, GATA2, HMOX1, ITGB1, KDR, PDCD10, SRF, STARD13, TBXA2R, THBS1, VEGFA
GO: BP	regulación negativa de la angiogénesis	GO:0016525	ABCC8, ADRB2, ALOX5, APOH, CCL2, CCR2, CD36, GPR4, HRG, NF1, PF4, PLG, PTN, SERPINE1, STARD13, TGFB2, THBS1, TNF
GO: BP	Regulación de la migración celular involucrada en la angiogénesis germinativa.	GO:0090049	ANXA1, FGF2, FOXC2, GATA2, HMOX1, KDR, PDCD10, STARD13, TBXA2R, THBS1, VEGFA
GO: BP	regulación de la angiogénesis de brotación	GO:1903670	ALOX5, CEACAM1, FGF1, FGF2, HMGB1, PKM, SHH, STARD13, THBS1, VEGFA
GO: BP	Regulación positiva de la migración celular involucrada en la angiogénesis de brotes.	GO:0090050	ANXA1, FGF2, FOXC2, GATA2, HMOX1, KDR, VEGFA
GO: BP	regulación positiva de la angiogénesis germinativa	GO:1903672	FGF1, FGF2, HMGB1, PKM, SHH, VEGFA

GO: BP	regulación de la proliferación de células endoteliales de los vasos sanguíneos implicada en la angiogénesis germinativa	GO:1903587	GATA2, HMOX1, PDCD10, THBS1, VEGFA
GO: BP	Proliferación de células endoteliales de vasos sanguíneos implicada en el brote de angiogénesis.	GO:0002043	GATA2, HMOX1, PDCD10, THBS1, VEGFA

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler

Anexo 9. Tabla de genes implicados en Glucosa Homeostasis

Fuente	Proceso biológico	Término_id	genes
GO: BP	glucosa homeostasis	GO:0042593	ABCC8, ADIPOR2, ADRA2A, AGER, ALOX5, CAV3, CCL2, CCN4, CD36, CPB2, FOXA2, GAS6, GATA4, GPX1, HIF1A, HMGCR, HNF4A, IGF1, INS2, PPARD, PRCP, PRKCE, SMAD4, SRF, STXBP3
GO: BP	homeostasis de la glucosa celular	GO:0001678	ABCC8, ADRA2A, AGER, CCL2, CPB2, FOXA2, GAS6, GATA4, GPX1, HIF1A, HMGCR, IGF1, PPARD, PRKCE, SMAD4, SRF, STXBP3

Elaborado por: Los Autores, 2021. Datos tomados de G: Profiler

Anexo 10: Tabla de genes con linajes sobre expresados

Genes	Linaje sobre expresado	z-score
Abcc8	TM00074: BN288F061P0 P0	3,11
Acta2	J000093555: SGJ9355F001P4 P4	3
Adamts13	TM00314: PA0258F006P0 P0	4,09
Adamts18	TM00073: BN287F058P0 P0	3,7
Ager	TM00190: LG0542F5281P0000P10113P2 P2	4,07
Ajap1	TM00381: SA00209F012P0 P0	5,9
Alox12	TM00203: LG0801F1250P0 P0	5,49
Alox15	TM00244: LG1235F082P0 P0	6,19
Apoh	TM00190: LG0542F535P0 P0	5,66
Bloc1s4	TM00355: LG0551F552P0001P...	3,76
C1qtnf1	TM00047: BN0338F1462P0 P0	3,35
C9	TM00185: LG0476F211P0 P0	4,16
Capn3	TM01264: TM01264F667P3 P3	5,11
Ccr2	TM00373: LY0116F1096P0001P1 P1	6,39
Cd34	TM01462: TM01462F1325P0 P0	6,33

Cd40lg	TM00373: LY0116F1096P0001P...	6,41
Cldn19	TM00194: LG0627PE001P0001...	5,22
Comp	TM00001: SA0350F605P0 P0	6,84
Drd5	TM00219: LG1049F1704P0 P0	2,96
F10	TM00134: CN0330F215P0 P0	4,72
F2	TM00356: LG0552F574P0 P0	4,98
F2rl2	TM00279: SA0516F1650P0 P0	3,64
F7	TM00386: BR0555FP0 P0	5,53
Fcer1g	TM00352: CN1854F123P0 P0	4,49
Fga	TM00233: LG1202F380P0 P0	5,55
Fgf7	TM00327: OVJX01F017P0 P0	5,26
Fgg	TM00186: LG0481F231P0 P0	4,06
Fntb	TM01612: TM01612F464P0 P0	4,16
Foxc2	TM00231: LG1197F385P0 P0	3,36
Gjd4	TM00067: BN264F005P0 P0	2,78
Gp5	TM00345: ST1870F165P0 P0	8,58
Gp6	TM00282: SK0068F897P0 P0	6,32

Hmox1	TM00061: BN243F006P0 P0	3,44
Hps6	TM01137: SK0259F028P0 P0	3,49
Hrg	TM00198: LG0671F884P0007P1 P1	3,72
Igf1	TM00335: OV1828F082P0 P0	3,23
Insl3	TM00387: KD0459PE401P0 P0	3,08
Jaml	TM00368: LY0055F667P0 P0	5,88
Kdr	TM00213: LG0997F1574P0 P0	4,68
Kngr1	TM00334: OV1110F024P0 P0	5,68
Lgr6	TM00387: KD0459PE401P0 P	3,34
Mmp12	TM00089: BR0620F037P0001P1 P1	4,57
Mmrn1	TM00373: LY0116F1096P0001P1 P	7,13
Mstn	TM00080: BN303F015P0 P0	4,45
Myf6	TM00360: SA0082F006P0 P0	7,68
Myod1	TM00194: LG0627PE001P0001P1 P1	5,57
Myoz1	TM00137: CN1264F031P0 P0	4,23
Nbeal2	TM00023: BL0429F1608P0 P0	2,99
Nog	TM00282: SK0068F897P0 P0	4,91

P2ry12	TM00208: LG0830F1385P0 P0	6,97
Pax7	TM00263: LG1287F122P0 P0	4,36
Pear1	TM00274: SA0426F1132P0 P	4,1
Plek	TM00274: SA0426F1133P0 P0	5,4
Prkce	TM01443: TM01443F1246P0 P0	3,67
Prss53	J000105006: J000106845 P1	4,49
Rab3a	J000079689: J000095146 P0	4,68
Reg3a	TM00183: CN0458F1766P0 P0	6,94
Serpind1	TM00135: CN1187F1874P0 P0	4,03
Slc11a1	J000105934: J000110859 P1	4,96
Tarbp2	J000111787: J000114179 P1	5,44
Tbxa2r	J000099207: J000103192 P3	5,8
Tec	TM00332: OV0529F1939P0 P0	4,16
Tnf	TM00298: PR1996F336P0 P0	4,41
Trim72	TM01120: CNSTG0001F001P0 P0	5,52
Ubash3a	TM00999: BR1240F002P0 P0	4,83
Vegfb	J000080230: SGJ80246F004P4 P4	2,45

Wfdc1	TM00039: SA0151F1887P0 P0	4,14
-------	---------------------------	------

Elaborado por: Los Autores, 2021.

Anexo 11: Tabla de genes con linaje sub expresado

Gene	Linaje sobre expresado	z-score
Actg1	TM00098: BR1126F030P0 P0	-8,93
Adamts13	TM01031: LG1502F412P0193P	-4,01
Ano6	TM01400: TM01400F1114P0 P0	-5,51
Anxa1	TM00194: LG0627PE001P0001	-4,32
Anxa2	TM01087: TM01087F108P0104	-9,13
Anxa5	J000092712: J000095175 P0	-6,26
Ap3b1	TM00185: LG0476F211P0 P0	-4,75
Arfgef1	TM01160: TM01160F256P0 P0	-4,78
Bcl9	TM00096: BR0851F002P0 P0	-5,79
Bloc1s6	TM01441: TM01441F1237P0 P0	-6,97
Cask	TM01513: TM01513F58P0 P0	-6,73
Cd151	TM00373: LY0116F1096P0001P	-4,22
Cd44	J000100365: J000103115 P1	-3,73
Cd81	TM00190: LG0542F5281P0000	-9,03
Cd9	TM00360: SA0082F006P0 P0	-5,44

Cdkn1a	TM00097: BR1077F016P0 P0	-4,82
Cdkn1b	TM00212: LG0978F1565P0 P0	-5,34
Cflar	J000111428: J000113065 P1	-6,46
Cnn2	TM01087: TM01087F108P0104	-5,23
Coro1b	TM01612: TM01612F464P0 P0	-9,01
Crk	TM00134: CN0330F216P0 P0	-4,17
Cxadr	TM00368: LY0055F667P0 P0	-3,94
Dcbld2	TM00387: KD0459PE400P0 P0	-4,57
Dicer1	TM01303: TM01303F800P0241	-3,9
Dst	TM00368: LY0055F667P3020	-7,57
Dusp10	TM01619: TM01619F497P0 P0	-3,8
Egfr	J000099761: J000102546 P1	-4,46
ErbB2	TM01085: TM01085F064P0 P0	-5,34
F11r	J000101866: J000104661	-5,93
Flna	J000101006: J000101983 P0	-5,73
Fzd6	TM01165: TM01165F276P0160P1 P1	-4,74
Gas6	TM00259: LG1277F109P0 P0	-3,28

Gna13	TM01144: TM01144F186P0 P0	-6,74
Gnas	J000099318: J000103813 P1	-14,14
Gpx1	J000111056: J000112727 P2	-6,41
Hif1a	J000101892: J000103724 P1	-4,35
Hmgb1	J000101121: J000101546 P0	-6,22
Hmgcr	TM00927: OV11094F172P0 P0	-4,7
Hps1	TM01442: TM01442F1243P0 P0	-7,28
Itgb1	TM00194: LG0627PE569P0000P1030P2	-6,74
Macf1	TM01441: TM01441F1236P0 P0	-5,63
Mia3	J000109799: J000114328 P1	-5,09
Mtor	TM01303: TM01303F800P0241P1 P1	-4,08
Myh9	TM01087: TM01087F108P0104P1 P1	-10,68
Naca	J000112882: J000114598 P1	-6,67
Nf1	J000095633: J000099196 P0	-7,63
Nfe2l2	TM00376: SA0568F023P0 P0	-3,99
Ninj1	TM00113: BR1180F160P0472P1 P1	-6,26
Notch2	J000109079: J000110984 P1	-6,06

Pak1	TM01341: TM01341F889P0 P0	-3,69
Pkm	J000100675: J000102706 P0	-5,63
Plec	TM01087: TM01087F108P0 P0	-8,41
Ppara	J000115417: J000115850 P6	-3,48
Prcp	TM01634: TM01634F556P0 P0	-5,04
Prdx2	TM00356: LG0552F574P0000P1027P2 P2	-5,18
Prkce	TM01130: TM01130F147P0 P0	-4,36
Pten	TM00090: BR0744F098P0 P0	-7,48
Rap2b	J000093933: J000097395 P0	-5,55
Rreb1	J000079689: J000095146 P0	-7,94
Scrib	TM01373: TM01373F1015P0343P1 P1	-4,13
Sdc1	TM01373: TM01373F1015P0344P1 P1	-4,27
Sdc4	J000099873: J000101563 P0	-5,92
Smad4	J000077973: J000093626 P0	-5,72
Srsf6	TM00099: BR1367F003P6 P6	-10,06
Stxbp3	TM00832: LG1191aF2114P0 P0	-4,03
Timp1	TM00355: LG0551F552P0 P0	-4,87

Tpsab1	TM00345: ST1870F165P0 P0	-2,75
Vegfa	J000099327: J000100858 P0	-4,32
Vps33b	TM00921: LG1348F198P0 P0	-3,47
Xbp1	TM01215: TM01215F474P0 P0	-6,41
Yap1	J000098169: J000100949 P0	-6,33

Elaborado por: Los Autores, 2021

Anexo 12: Detalle de la obtención de genes Hallmark

GEN	Tumor que promueve la	Cambio energetico	Proliferativa	Angiogenesis	Supresores de crecimiento	Respuesta inmune	inmortalidad replicativa celular	Invasión y metastasis	inestabilidad y mutaciones del genoma	escape de la muerte celular programada	Suma total de Hallmark/10	Procesos relacionados Wound Healing/ 5	# de linajes sub	# de linajes sobre
Bcl9			S	S				S			3	2	7	7
Cxcr4			S					S			2	1	8	1
Dicer1			S	P			P	S-P	P	S-P	6	2	34	1
Egfr		S	S	S		S		S		S	6	4	25	5
ErbB2		S	S					S		S	4	2	17	0
ErbB4			S		S					S-P	3	1	0	9
Ezh2	P	S	S	S	S	S		S	S-P	S	9	5	14	0
Gnas			S		S						2	1	14	1
Hif1a		S		S		S		S		S	5	3	20	0
Hras	S		S	S		P		S	S	S	7	4	6	14
Kdr	S		S	S			S	S			5	3	0	9
Map3k1			S					S	S/P		3	1	11	4
Mtor		S	S	S				S		S	5	3	11	4
Nf1				P	S			P		P	4	1	22	2
Nfe2l2		S								S	2	1	19	1
Notch2			S		S			S		S	4	1	23	0
Pax7			S					S			2	1	0	11
Pik3cb									P	S	2	0	19	0
Pten	S			S	P	P	P	P	P		7	3	19	1
Smad4	S			S/P	S			S/P	P		5	2	15	0

Nota: los Hallmark subrayados de color verde están relacionados directamente con la cicatrización de heridas, los genes subrayados de color amarillos son los 7 genes más representativo. S= supresor; P= promotor

Elaborado por: Los Autores, 2021.

Anexo 13. Tabla de Inhibidores de PI3K-AKT

Inhibidor	Empresa	Fase de ensayo clínico
<i>Inhibidores duales de PI3K y Mtor</i>		
BEZ235	Novartis	Fase I / II
BGT226	Novartis	Fase I / II
XL765	Exelixis	Fase I
SF1126	Semafore	Fase I / II
GSK1059615	GSK	Preclínico
<i>Inhibidores de PI3K</i>		
XL147	Exelixis	Fase I
PX866	Oncotreon	Fase I

GDC0941	Genentech / Piramed / Roche	Fase I
BKM120	Novartis	Fase I
CAL101 (objetivos p110δ)	Productos farmacéuticos de Calistoga	Fase I
<i>Inhibidores de Akt</i>		
Perifosina	Keryx	Fase I / II
GSK690693	GSK	Fase I
VQD002	Violento	Fase I
MK2206	Merck	Fase I
<i>Inhibidores de Mtor (sitio catalítico)</i>		

OSI027	Productos farmacéuticos OSI	Fase I
AZD8055	AstraZeneca	Fase I / II

Elaborado por: Los Autores, 2021. Tabla adaptada de (Osaki, Oshimura, & Ito, 2004)