



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**“ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORES
ESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST”**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Chicaiza Jácome, Karol Mayte

Tutora: PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth

**Ambato - Ecuador
Septiembre, 2023**

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORESESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST” desarrollado por Chicaiza Jácome, Karol Mayte, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos y científicos necesarios, de acuerdo a las normas legales establecidas para el proceso de graduación de la Institución. Por lo tanto, autorizo la presentación de esta investigación ante el organismo pertinente, a fin de que sea sometido a la evaluación por parte de los docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre del 2023

LA TUTORA



firmado electrónicamente por:
MARIA ELIZABETH
PROANO PEREZ

Proaño Pérez, María Elizabeth

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST”, como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente. Los fundamentos de la investigación se basan en una exhaustiva recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, septiembre del 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
KAROL MAYTE
CHICAIZA JÁCOME

Chicaiza Jácome, Karol Mayte

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth CI: 1803000569, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST**”, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre del 2023



Proaño Pérez, María Elizabeth

C.I: 1803000569

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Chicaiza Jácome, Karol Mayte con CI: 1752729556, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST”**, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación. Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre del 2023



Chicaiza Jácome, Karol Mayte

C.I: 1752729556

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación **“ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST”**, de Chicaiza Jácome, Karol Mayte, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, septiembre del 2023

Para su constancia firma,

Presidente

1er Vocal

2do Vocal



Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 25 de julio de 2023

De mi mayor consideración:

Por medio de la presente, se certifica la aceptación luego de la revisión por pares del artículo científico ***“Análisis de marcadores tumorales en pacientes con tumores estromales gastrointestinales GIST”*** de los autores *Karol Mayte Chicaiza Jacome, Proaño Pérez Elizabeth*, en la revista **Salud, Ciencia y Tecnología**.

El artículo se encuentra publicado en el sitio web de la revista con el siguiente identificador persistente: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023524>

Cuando la maqueta del artículo se encuentre disponible en el sitio de la revista usted podrá compartir libremente el PDF en sus redes sociales científicas, blogs y/o repositorios institucionales, dado que el artículo se distribuye bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0.

La revista **Salud, Ciencia y Tecnología** es una revista científica, indexada en Scopus y CAB Abstracts, revisada por pares, con sistema de revisión a doble ciego. Su finalidad es promover la difusión de las publicaciones científicas derivadas de investigaciones nacionales o extranjeros.

Sin otro particular, en nombre de los editores de la revista le saludamos cordialmente y les enviamos nuestra felicitación por este logro académico.

  **EDITORIAL**
SALUD, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
SALUDCYT.ORG

Dr. William Castillo González

Editor Jefe - Revista Salud, Ciencia y Tecnología

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-920X>

Revista
indexada en:



Scopus



CAB ABSTRACTS



SALUDCYT



DEDICATORIA

Dedico este artículo de revisión a todas aquellas personas que han sido indispensables a lo largo de mi trayectoria académica, en primer lugar, quiero agradecer a Dios por permitirme culminar con éxito una etapa más en mi vida. De la misma forma quiero agradecer de manera especial a mis padres Ángel y Mónica porque han sido un pilar fundamental durante este difícil proceso, siempre supieron guiarme, brindarme mucho cariño, amor y nunca me dejaron sola en los momentos que quería rendirme.

Gratitud total a mis hermanas Katerine y Kamila, quienes confiaron en mis capacidades y siempre tenían las palabras de aliento indicadas para reconfortarme y han compartido conmigo la ilusión de alcanzar este gran objetivo. Con sus palabras de aliento, paciencia y confianza me ha impulsado a superar obstáculos y perseguir mis sueños con determinación.

Quiero hacer una mención especial a mis amigas Milena, Nicol, Jessica, quienes estuvieron a mi lado a lo largo de este proceso, día a día compartiendo risas, preocupaciones e incluso llantos, pero siempre juntas ayudándonos la una a la otra, gracias por brindarme su sincera amistad sin esperar nada a cambio.

Además, quiero agradecer a Oliver por formar parte de este sueño y estar incondicionalmente para mí y ayudarme en cosas que incluso estaban fuera de tus manos, gracias por tus palabras de aliento y nunca dejar que me rinda, tu amor y cariño ha sido fundamentales para culminar esta etapa con éxito.

Gracias a mi angelito que me cuida desde el cielo, estoy segura que en donde esté se sientes orgullosa de mí y celebras este triunfo con la misma alegría que yo. De igual manera un agradecimiento profundo a mi fiel compañera Ova quien me acompañaba en las noches de desvelo, gracias por ese amor incondicional, mi amor de cuatro patas.

Chicaiza Jácome, Karol Mayte

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar un especial agradecimiento a la Universidad Técnica de Ambato por la oportunidad de recibir formación profesional en esta prestigiosa institución. Agradezco a todos los profesores que compartieron sus conocimientos con mi persona.

Me gustaría hacer una mención especial el apoyo incondicional de mi tutora de este proyecto de investigación, la PhD. Elizabeth Proaño. Este logro fue posible gracias a su paciencia y orientación. Su determinación durante todo el proceso ha sido invaluable. Estoy eternamente agradecida por su generosidad y sabiduría.

Chicaiza Jácome, Karol Mayte

“ANÁLISIS DE MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON TUMORESESTROMALES GASTROINTESTINALES GIST”

RESUMEN

Introducción. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son sarcomas que tienen su origen en las células intersticiales de Cajal, que representan <1% de todos los tumores gastrointestinales. El diagnóstico de GIST involucra pruebas de imagen y determinaciones invasivas como endoscopia y biopsia, la biopsia puede dar un diagnóstico positivo mediante la tinción inmunohistoquímica de KIT o PDGFRA, las cuales pueden diagnosticar el 95 % de los GIST. Los microRNAs (miRNAs), son moléculas reguladoras en la fisiología de la angiogénesis, la inmunología y el origen neural en la biología de GIST, y podrían convertirse en una valiosa estrategia pronóstica. **Objetivo.** El propósito del trabajo es establecer los marcadores tumorales (miRNAs) para el diagnóstico temprano de pacientes con GIST. **Método.** Se manejó un enfoque cualitativo, de tipo bibliográfico-documental y a través de la consulta en diversas bases de datos encontradas en revistas científicas indexadas. **Resultados.** Los miR-221, miR-222, cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST. La relación miR221/222 se considera como biomarcador genético para diagnosticar el riesgo de desarrollar GIST y el hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsa-miR-218-5p. **Conclusiones.** Las nuevas técnicas no invasivas de diagnóstico de GIST podrían convertirse en una valiosa estrategia de diagnóstico temprano y seguimiento del tratamiento del paciente.

PALABRAS CLAVE: DIAGNÓSTICO, MRNA, MIRNAS, SARCOMAS, KIT.

“TUMOR MARKER ANALYSIS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS GIST”

ABSTRACT

Introduction. GISTs are sarcomas arising from interstitial cells of Cajal that account for about 1% of all gastrointestinal tumors. The diagnosis of GIST involves imaging tests and invasive determinations such as endoscopy and biopsy. KIT and PDGFRA immunohistochemistry staining can detect 95% of GISTs in biopsy samples. MicroRNAs (miRNAs) play a crucial role in angiogenesis physiology, immunology, and neural origins of GIST biology, and may be able to provide a valuable prognostic clue.

Objective. This research aims to establish tumor markers (miRNAs) for the early diagnosis of GIST patients. **Method.** A qualitative approach was used, of a bibliographic-documentary type, and through consultation in various databases found in indexed scientific journals. **Results.** miR-221, miR-222 play a functional, diagnostic, therapeutic, and prognostic role in GIST. The miR221/222 ratio is considered a genetic biomarker to detect the risk of developing GIST and hsa-miR-218-5p was the best predictor in the development of GIST as well as hsa-miR-146a-5p, hsa-miR- 222-3p, hsa-miR-126-3p and hsa-miR-218-5p. **Conclusions.** New non-invasive diagnostic techniques for GIST could become a valuable strategy for early diagnosis and monitoring of patient treatment.

KEYWORDS: DIAGNOSIS, MRNA, MIRNAS, SARCOMAS, KIT.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son sarcomas que tienen su origen en las células intersticiales de Cajal se ubican en el interior de la capa muscular y se encargan de la motilidad gastrointestinal ⁽¹⁾. Los GIST son tumores gastrointestinales inusuales con una alta tasa de transformación maligna, a pesar de que representan <1% de todos los tumores gastrointestinales; dentro de los tumores mesenquimales gastrointestinales los GITS son los más comunes. La mayoría de los GIST se presentan de forma asintomática ⁽²⁾.

En Ecuador, los tumores gastrointestinales se consideran un problema de salud pública. El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en el 2018 reportó 1 687 muertes por cáncer, correspondientes a 2,3% de muertes totales, es decir 9,8 casos por cada 100.000 habitantes ⁽³⁾. Además, se ha reportado que la prevalencia de cáncer gástrico es de 61% en hombres y 39% en mujeres, con edad promedio de 68 años. GIST representa entre el 1-3% de las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal. La incidencia se estima entre 4 a 10 casos por millón de habitantes al año, distribuyéndose en hombres y mujeres de manera similar ⁽⁴⁾. Los GIST tienen una frecuencia de 5,9% con relación a otros tipos de cánceres gástricos en Ecuador ⁽⁵⁾.

La patología de GIST es originada por mutaciones oncogénicas de ganancia de función en los genes KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA) que conducen a la activación constitutiva del receptor de tirosina quinasa ⁽⁶⁾. KIT regula funciones celulares como la proliferación, la apoptosis, la quimiotaxis y la adhesión, y es importante para el desarrollo y mantenimiento de mastocitos, células madre hematopoyéticas, melanocitos, gametocitos y células intersticiales de Cajal ⁽⁷⁾. Se estima que alrededor del 85 % de los GIST contienen mutaciones de ganancia de función en los receptores tirosina quinasa KIT (CD117), el 5% en el receptor PDGFRA ⁽⁸⁾, y el 10 % restante de los GIST son producidas por mutaciones en BRAF y NF-1 ⁽⁹⁾.

La detección del tumor y las metástasis en GIST presentan un reto para el radiólogo, pueden ser identificados mediante la tomografía computarizada y resonancia magnética, ecografía abdominal, ultrasonografía, endoscopia y angiografía ⁽¹⁰⁾. El diagnóstico histopatológico de GIST se determina mediante detección inmunohistoquímica de los receptores KIT y (PDGFRA); sin embargo, esto se realiza cuando el tumor ya se ha desarrollado ⁽¹¹⁾. Los biomarcadores para la detección temprana de tumores gastrointestinales incluyen CEA y CA 19.9, estos marcadores

tumorales se utilizan para diagnosticar el cáncer de colon y páncreas, también se emplean en patologías como las enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades hepáticas ⁽¹²⁾.

Las mutaciones excluyentes de KIT y PDGFRA son eventos claves en la patogénesis de GIST, y su comprensión se vuelve cada vez más importante a medida que se dispone de tratamientos específicos dirigidos a su activación de inhibidores tirosina quinasa ⁽¹³⁾. Se ha demostrado que los factores de transcripción ETV1 y MITF regulan la proliferación y supervivencia de GIST; los cuales pueden o no ser activados por KIT y PDGFRA ⁽¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁾. Además, se ha demostrado que miR-1246 y miR-5100 son capaces de regular la expresión de ETV1 y MITF en líneas celulares de GIST ⁽¹⁷⁾.

Los miRNA son fragmentos de RNA de cadena simple no codificado que tienen un rol importante en el control de la expresión genética post-transcripcional ^(18,19), de tal manera que conduce a la modificación de la homeostasis celular, regulan la expresión de genes diana, intervienen en la invasión, migración, proliferación y apoptosis ⁽¹⁹⁾. Su estructura está compuesta entre 19 y 25 nucleótidos de longitud y están junto a un grupo fosfato en el extremo 5' y un grupo hidroxilo en el extremo 3'. Se encargan en regular la síntesis de proteínas adhiriéndose a los RNA mensajeros ⁽²⁰⁾.

La desregulación de los miRNA está presente en la mayoría de los cánceres como el gástrico, colorrectal, pancreático entre otros. Las modificaciones a nivel molecular indican que los miRNA pueden ser considerados como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, aportando herramientas valiosas en la detección del cáncer. Los estudios del perfil de expresión de miRNA ha permitido que se identifique las vías moleculares donde participan estos biomarcadores, incluyendo los genes KIT/AKT y PDGFRA ⁽¹⁹⁾. El objetivo de este estudio fue identificar los marcadores tumorales utilizados para el diagnóstico precoz en pacientes con GIST. Esta revisión de la literatura permitió caracterizar marcadores como los miRNAs que ayudan en el diagnóstico precoz de GIST para evitar el desarrollo de otras enfermedades asociadas a metástasis y la muerte del paciente.

METODOS

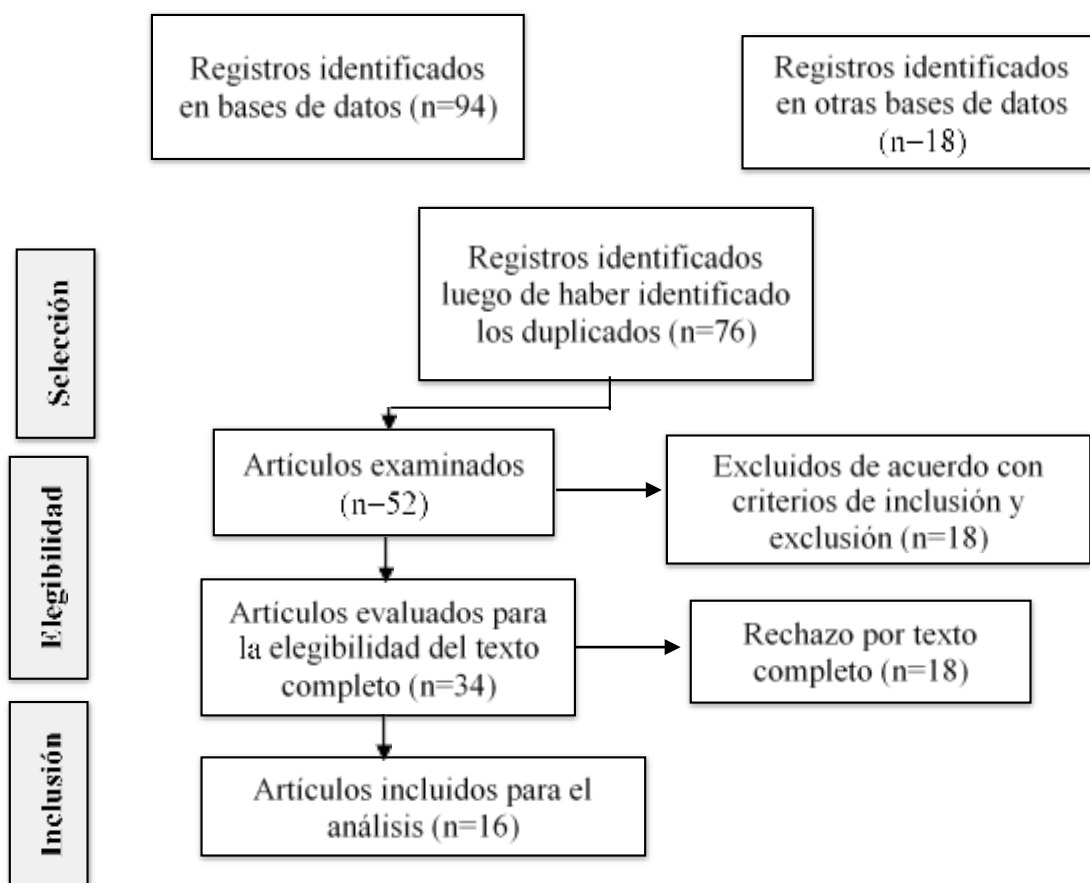
Se analizaron los biomarcadores de los cuales se buscó miRNA tumorales de pacientes identificados con tumores del estroma gastrointestinal - GIST para lo cual, se centró en una investigación cualitativa, de tipo bibliográfico documental, que permitió la recopilación de información a través de la consulta basadas en revistas y artículos científicos de alta credibilidad relacionados al tema, además se analizó los resultados

obtenidos y discusión.

Para la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de información retrospectiva, se utilizó diversas bases de datos como son Medigraphic, The Lancet, PubMed, Cochrane, Elsevier, Sciencedirect, Scientific Electronic Library (Scielo), SCIMAGO, en donde se pudo hallar artículos actualizados con datos reales acerca del tumor del estroma gastrointestinal (GIST). El criterio temporal del estudio fue de 5-10 años de antigüedad utilizando las siguientes palabras claves: diagnóstico, pronóstico, miRNAs y GIST. Se identificaron un total de 94 artículos los cuales después de un proceso de revisión solo fueron seleccionados 16 para análisis de este estudio (Figura 1). Se utilizó también el apoyo de filtros de búsqueda para la obtención de información actualizada, estos filtros fueron obtenidos en base al año de publicación, la metodología de estudio, autores, entre otros.

Figura 1

Proceso metodológico manejado en la recopilación de artículos científicos



Nota. Proceso para la recopilación de información de los artículos científicos acerca de los biomarcadores de GIST (miRNAs). Elaborado por la autora.

RESULTADOS

Tabla 1 miRNAs predictores de GIST

Nº	Autor	Biomarcadores complementarios	Pacientes con seguimiento clínico	Participación de biomarcadores en GIST	Conclusiones
1	<i>Chunyan et al.</i> (21).	miR-590-5p	-----	Pronósticos de GIST	Se construyó una red que relaciona circRNA-miRNA-mRNA con GIST, donde se identificaron estrategias para la predicción, el diagnóstico y la terapia de los pacientes con GIST.
2	<i>Peng & Liu</i> (22)	miRNAs Proteína de los exosomas ADN	50 pacientes de 40 y 70 años	Pronósticos de GIST	El ADN exosómico y los miRNAs se consideran biomarcadores pronósticos prometedores para los GIST.
3	<i>Albakova et al.</i> (23)	miRNA Proteínas de choque térmico (HSPs)	70 pacientes con GIST presentes en suero	Herramientas de diagnóstico. Regulador de la HSPs para biomarcadores sanguíneos.	Regulación de la apoptosis, respuestas inmunitarias, angiogénesis y metástasis
4	<i>Bure et al.</i> (24)	miRNA RNA no codificante lncRNA	105 pacientes con GIST	Regulación en el desarrollo del GIST. Mejorar el pronóstico y terapia.	Características patológicas heterogéneas y sensibilización de células al imatinib.

5	Gyvyte <i>et al.</i> (25)	miRNA mRNA	40 pacientes con GIST	Incremento de células apitelioides y mixtas Detección del tumor	Regulación postranscripcional de la expresión génica
6	Stefanou <i>et al.</i> (26)	hsa-miRNA-218-5p	20 pacientes con GIST (14 masculinos; 6 femeninos)	Predictor del desarrollo de GIST	Determinación del riesgo de desarrollo de la enfermedad.
7	Kim <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	miRNA y expresión KIT con el uso de PCR	31 pacientes con GIST	Reduce la expresión de moléculas y priva el crecimiento de células	Reduce la expresión de KIT al inhibir la expresión endógena de miR-494
8	Yun <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	Mutaciones de ganancia de función – KIT MiRNA Survivin (BIRC5)	35 pacientes con GIST	miR-494 inhibe los GIST al afectar genes en la vía del ciclo celular	Afectan la expresión del KIT Inhibe la proliferación y formación de colonias que alterna el ciclo celular
9	Ravegnini <i>et al.</i> (29)	miRNA miR221/222	115 casos de GIST	Interrumpe el sitio de unión de miR-22/222, es uno de los posibles biomarcadores genéticos para el riesgo de desarrollar KIT-ET GIST	La variante de KIT rs17084733 se considera como un posible biomarcador genético valioso para el riesgo de desarrollar KIT-WT GIST
10	Dorraki <i>et al.</i> (30)	miRNA-148b	----	Supresor de tumores que regula los oncogenes a la invasión, apoptosis y proliferación	La expresión aberrante de miR- 148b participa en la carcinogénesis de neoplasias malignas.
11	Kupcinskas J.	miR-23b, miR-221, miR-	----	Papel funcional,	Participan en las vías de

	(19)	222, miR-210, miR-214, MiR-34a, miR-218, miR-221/222, miR-494, miR-21, miR-221/222 y miR-125 ^a , miR-186, miR-196a y miR-133b		diagnóstica, terapéutica y pronóstica en los GIST	carcinogénesis a través de la regulación postranscripcional
12	Nannini <i>et al.</i> (31)	miR-221, miR-222, miR-17, miR-20 ^a , miR494, miR-196, miR-133, miR-218	---	Diferenciación, la proliferación y la apoptosis en GIST.	Tumorigénesis, la progresión de la enfermedad, el pronóstico y la resistencia a fármacos
13	Wang <i>et al.</i> (32)	miRNA-148b	106 tejidos de cáncer gástrico	Regula la frecuencia en GIST y es supresor de tumores al inhibir la proliferación celular	Suprime el crecimiento de células de cáncer gástrico
14	Ge <i>et al.</i> (33)	miRNA-31	1 paciente	Supresor de tumores en el cáncer gástrico (GC)	Puede modificar las capacidades de invasión y migración de células GC in vitro
15	Li <i>et al.</i> (34)	miR-148/152	---	Reductor de la formación de colonias, migración celular, viabilidad celular y resistencia a fármacos	Disminución de la familia miR-148/152 en las células madre del cáncer gástrico y tratamiento del CG

Nota. La tabla expone el perfil de de miRNAs en pacientes con tumores estromales gastrointestinales GIST. Elaborado por la autor

DISCUSIÓN

Los estudios de biomoléculas han sido investigados extensamente en distintos tipos de cánceres, en lo referente a la etiopatogenia del GIST se ha evidenciado que algunos miRNA se expresan de manera diferencial ^(21,35-37). Los miRNA se pueden dividir como oncogenes, genes supresores de tumores, prometastásicos y supresores de metástasis ⁽³⁸⁻³⁹⁾. La asociación entre los miRNAs y GIST fue conocido a través de un estudio en el año 2018 en el que se menciona que, miR-182 estaba regulado positivamente de manera aberrante en los GIST. ⁽¹⁹⁻³⁶⁻⁴⁰⁾. La sobreexpresión de miR-214, miR210, miR-23b y miR-221/miR-222 se asocian con GIST ⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

Koeltz *et al.* fueron considerados los primeros autores en demostrar que miR-221 y miR-222 pueden actuar como reguladores de la expresión de tirosina quinasas (KIT) en GIST. La relación miR221/222 es un biomarcador genético para diagnosticar el riesgo de desarrollar tumores estromales ⁽²⁹⁾. Kupcinkas *et al.* coincide que los miR-221, miR-222, cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST ⁽¹⁹⁻³¹⁾. Nannini *et al.* encontraron que los miR-221 y miR-222 se encuentran poco expresados en GIST ⁽⁴¹⁾.

Una probable explicación radica que la expresión de los miRNA podría estar relacionada por diferentes mecanismos, como cambios epigenéticos o modificaciones en la transcripción de los mRNA ⁽⁴²⁾. La baja expresión de estos miRNAs conduce a una sobreexpresión de la proteína KIT en las células progenitoras hematopoyéticas, lo que se evidencia un rol funcional los microRNAs en la patogénesis de los GIST ⁽³⁹⁾.

Por otra parte, el miR-196a se ha relacionado con un grado de alto riesgo y metástasis en tejidos GIST ⁽¹⁹⁻³⁵⁾. El miR-133 y el miR-218 cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST ⁽¹⁹⁻³⁾. La expresión baja de miR-186 está relacionada con la recurrencia metastásica y un mal pronóstico ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾.

Stefanou *et al.* señala que el hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que el hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsa-miR-218-5p ⁽²⁶⁾. El hsa-miR-218-5p fue considerado como marcador predictor en la detección del GIST a través de un estudio cohorte donde participaron 20 pacientes, de los cuales 14 eran hombres y 6 fueron mujeres ⁽²⁵⁾.

Chunyan *et al.* identificó que la expresión de miR-590-5p fue alta y la expresión de fosfolamban (PLN) fue disminuida ⁽²¹⁾. Fosfolamban se encarga en regular la recaptación de calcio en la relajación muscular. La fosforilación de PLN se da mediante la proteína quinasa I, lo que desencadena en un incremento de la tasa de eliminación sarcoplásmica y liberación de calcio intracelular. El ingreso de iones de calcio operada

por reservorios de calcio media la mayor parte del ingreso de iones de calcio y podría considerarse un factor en la regulación del calcio intracelular en las células de Cajal y neoplasias del estroma gastrointestinal ⁽²¹⁾.

El miR-1915 tiene correlación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en pacientes con GIST (19). Dorraki *et al.* y Wang *et al.* determinaron que el miRNA-148b regula la frecuencia en GIST ⁽³⁰⁻³²⁾. El miRNA-182 interviene en el crecimiento de las células GIST y tiene capacidad de regular negativamente y se sobreexpresa involucrando al desarrollo y progreso de tumores del estroma del tracto digestivo, sin embargo, varios de ellos no solo se encuentran relacionados con GIST, ya que intervienen también en la carcinogénesis de otras patologías gastrointestinales ⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

Finalmente, algunas dianas terapéuticas muestran resultados prometedores. El silenciamiento de miR-182 a través de un inhibidor específico suprime la proliferación celular y mejora la apoptosis ⁽⁴⁰⁾. El miR494 aumenta la apoptosis y suprime el crecimiento celular en GIST, por lo que se considera como una estrategia terapéutica para GIST ⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los tumores del estroma gastrointestinal al ser sarcomas malignos son una problemática a nivel mundial, debido al gran número de decesos que lo provoca. La proteómica y la medicina de precisión han proporcionado nuevas técnicas de diagnóstico no invasivas como es el caso del diagnóstico biomolecular de la expresión o supresión de miRNAs.

Los miRNAs que presentaron un papel pronóstico en los tumores estromales fueron los miR-221, miR-222, miR-23b, miR-221, miR-222, miR-210, miR-214, MiR-34a, miR-218, miR-221/222, miR-494, miR-21, miR-221/222, miR-125a, miR-186, miR-196a y miR-133b. El hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que el hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsa-miR-218-5p.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Canelo A, Llano A, López E, Mantilla J, Mejía L, Polo S. Case report: Gastrointestinal stromaal tumor (GIST) in the jejunum. Rev la Fac Med Humana. 2023;23(1):138-42.
2. Villafuerte W, Ostaiza I, Lissette W, Palomeque X. Tumores del estroma gastrointestinal: revisión y manejo multidisciplinario. J Am Heal. 2021;4(1):26-35.
3. Acuña S, Solís P, Oñate P, Martínez E, Chaves S. Epidemiología Del Cáncer De Estómago En Un Centro De Referencia Del Ecuador. Rev Medica Vozandes. 2021;31(2):19-25.

4. Fernando Gortaire M, María M, Estrada C. Tumor del Estroma Gastrointestinal de Ileon: reporte de un caso. *Rev Médica-Científica CAMBIOS HECAM* [Internet]. 2017 [citado 17 de julio de 2023];16(1):73-7. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/281>
5. Andrade C, Rodríguez E, Novillo L. Análisis epidemiológico del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período Análisis epidemiológico del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero-diciembre del año 2016 de. *Rev médica CAMBIOS HCAM*. 2018;17(1):10-4.
6. Fletcher JA, Rubin BP. KIT Mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev*. 1 de febrero de 2007;17(1):3-7.
7. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* [Internet]. mayo de 2006 [citado 22 de julio de 2023];23(2):91-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193822/>
8. Parab T, DeRogatis M, Boaz A, Grasso S, Issack P, Duarte D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. febrero de 2019;10(1):144-54.
9. Kays JK, Sohn JD, Kim BJ, Goze K, Koniaris LG. Approach to wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2023];3(November). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603728/>
10. Inoue A, Ota S, Yamasaki M, Batsaikhan B, Furukawa A, Watanabe Y. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. *Jpn J Radiol*. 2022;40(11):1105-20.
11. Nguyen P, Thanh N, Xuan T, Nhu P, Nguyen P. Histopathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in a Cohort of Vietnamese Patients. *Clin Pathol (Thousand Oaks, Ventur County, Calif)*. 2020;13(1):1-4.
12. Olivares A, Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *Cienc y Salud*. 2020;4(1):27-47.
13. Fernández J, Cantín S, García E, Varo E, González J, Asencio J, et al. Recent advances in gastrointestinal stromal tumors: Where are we going? *Cir y Cir (English Ed)*. 2022;90(2):267-77.
14. Serrano-Candelas E, Ainsua-Enrich E, Navinés-Ferrer A, Martín M. Silencing of adaptor protein SH3BP2 reduces KIT/PDGFRA receptors expression and impairs gastrointestinal tumors growth. *Mol Oncol*. 2018;
15. Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J. ETV1 is a lineage-specific survival

- factor in GIST and cooperates with KIT in oncogenesis. *Nature*. 2010;467(7317):849-53.
16. Proaño-Pérez E, Serrano-Candelas E, García-Valverde A, Rosell J, Gómez-Peregrina D, Navinés-Ferrer A, et al. The microphthalmia-associated transcription factor is involved in gastrointestinal stromal tumor growth. *Cancer Gene Ther*. noviembre de 2022;(August):115-7.
 17. Proaño-Pérez E, Serrano-Candelas E, Mancía C, Navinés-Ferrer A, Guerrero M, Martín M. SH3BP2 Silencing Increases miRNAs Targeting ETV1 and Microphthalmia-Associated Transcription Factor, Decreasing the Proliferation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancers (Basel)*. diciembre de 2022;14(24).
 18. González A, Leiva L, Pacha A, Valenzuela G, Fernández G. EPIDEMIOLOGÍA Y NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA. *Enfermería Investig [Internet]*. 28 de diciembre de 2022 [citado 4 de julio de 2023];7(4):74-88. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/1871>
 19. Kupcinkas J. Small molecules in rare tumors: Emerging role of microRNAs in GIST. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):1-18.
 20. Lamadrid M, Díaz F, Molina A. Los microRNA: una herramienta que podría ser usada como biomarcadores de la corticogénesis fetal. *Perinatol y Reprod humana [Internet]*. 2014 [citado 23 de julio de 2023];28. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372014000300005
 21. Chunyan Z, Yanpeng H, Changshun X, Fulai G, Xiaoli X, Xiukun C, et al. Potential Value of Circular RNA circTBC1D4 in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Immunol Res*. 2022;22(1):1-15.
 22. Peng F, Liu Y. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine: Progress in Diagnosis and Treatment Research. *Cancer Manag Res*. 2020;12(1):3877-89.
 23. Albakova Z, Siam M, Sacitharan P, Ziganshin R, Ryazantsev D, Sapozhnikov A. Extracellular heat shock proteins and cancer: New perspectives. *Transl Oncol*. febrero de 2021;14(2):1-16.
 24. Bure I, Haller F, Zaletaev D V. Coding and Non-coding: Molecular Portrait of GIST and its Clinical Implication. *Curr Mol Med*. 2018;18(4):252-9.
 25. Gyvyte U, Juzenas S, Salteniene V, Kupcinkas J, Poskiene L, Kucinkas L, et al. MiRNA profiling of gastrointestinal stromal tumors by next-generation sequencing. *Oncotarget*. junio de 2017;8(23):37225-38.
 26. Stefanou I, Dovrolis N, Gazouli M, Theodorou D, Zografos GK, Toutouzas KG. miRNAs expression pattern and machine learning models elucidate risk for gastric

- GIST. *Cancer Biomarkers*. 2022;33(1):237-47.
27. Kim WK, Yang H-K, Kim H. MicroRNA involvement in gastrointestinal stromal tumor tumorigenesis. *Curr Pharm Des*. 2013;19(7):1227-35.
 28. Yun S, Kim WK, Kwon Y, Jang M, Bauer S, Kim H. Survivin is a novel transcription regulator of KIT and is downregulated by miRNA-494 in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2080-93.
 29. Ravegnini G, Serrano C, Simeon V, Sammarini G, Nannini M, Roversi E, et al. The rs17084733 variant in the KIT 3' UTR disrupts a miR-221/222 binding site in gastrointestinal stromal tumour: a sponge-like mechanism conferring disease susceptibility. *Epigenetics*. junio de 2019;14(6):545-57.
 30. Dorraki N, Ghale-Noie ZN, Ahmadi NS, Keyvani V, Bahadori RA, Nejad AS, et al. miRNA-148b and its role in various cancers. *Epigenomics*. 2021;13(24):1939-60.
 31. Nannini M, Ravegnini G, Angelini S, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. miRNA profiling in gastrointestinal stromal tumors: implication as diagnostic and prognostic markers. *Epigenomics*. 2015;7(6):1033-49.
 32. Wang Y, Li J, Kuang D, Wang X, Zhu Y, Xu S, et al. MiR-148b-3p functions as a tumor suppressor in GISTs by directly targeting KIT. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):1-17.
 33. Ge F, Wang C, Wang W, Liu W, Wu B. MicroRNA-31 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting RhoA in human gastric cancer. *Oncol Rep*. 2017;38(2):1133-9.
 34. Li X, Li L, Wu J. The members of the miR-148/152 family inhibit cancer stem cell-like properties in gastric cancer via negative regulation of ITGA5. *J Transl Med*. 2023;21(1):1-13.
 35. Kupcinkas J. Small Molecules in Rare Tumors: Emerging Role of MicroRNAs in GIST. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 17 de julio de 2023];19(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385688/>
 36. Wu C, Tzen C, Wang S, Yeh C. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (Gist): From the molecular genetic point of view. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):1-15.
 37. Ling T, Yu F, Cao H. miR-182 controls cell growth in gastrointestinal stromal tumors by negatively regulating CYLD expression. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3705-13.
 38. Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2017 [citado 18 de julio de 2023];1509:1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826912/>
 39. Ihle MA, Trautmann M, Kuenstlinger H, Huss S, Heydt C, Fassunke J, et al. miRNA-221 and miRNA-222 induce apoptosis via the KIT/AKT signalling pathway in gastrointestinal stromal tumours. *Mol Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 17

de julio de 2023];9(7):1421-33. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25898773/>

40. Liu X, Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 11 de febrero de 2019 [citado 17 de julio de 2023];21(2):145-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003531/>
41. Nannini M, Ravegnini G, Angelini S, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. miRNA profiling in gastrointestinal stromal tumors: implication as diagnostic and prognostic markers. *Epigenomics* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 17 de julio de 2023];7(6):1033-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447534/>
42. Koelz M, Lense J, Wrba F, Scheffler M, Dienes HP, Odenthal M. Down-regulation of miR-221 and miR-222 correlates with pronounced Kit expression in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Oncol* [Internet]. febrero de 2011 [citado 22 de julio de 2023];38(2):503-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132270/>