

ANEXO - ANÁLISIS DE GENES DE CADA CLUSTER

8.5.1.1 Células Epiteliales Tumorales (Clúster Epitelio)

Genes reportados en ambas muestras

KRT8 & KRT18 (Keratinas 8/18): Filamentos intermedios típicos del citoesqueleto. Actúa como soporte estructural, facilita la migración e invasión tumoral. Su sobreexpresión es más frecuente en epitelios escamosos [1, 2].

SLPI (Secretory Leukocyte Protease Inhibitor): Inhibidor NF- κ B proteasas neutrofílicas. Protege a las células del ataque proteolítico. Se vinculan con mayor metástasis y peor pronóstico en cáncer al promover la invasividad y evadir la infiltración inmune [3].

WFDC2 (WAP Four-Disulfide Core Domain 2) (HE4): Proteína secretada usada como marcador en cáncer de ovario. Aumenta la proliferación, invasión y crecimiento tumoral. Su mecanismo de acción no está aclarado, pero se cree que regula la proliferación e invasión celular, puede influir en la regulación del ciclo celular e inhibir la apoptosis, participar en la señalización de la actividad antiproteasa y generar alteraciones genéticas y hormonales [4].

TFF3 (Trefoil Factor 3): Péptido secretado habitualmente por las células caliciformes de la mucosa gastrointestinal con la finalidad de reparar la mucosa. En cáncer cervical, TFF3 podría actuar como oncogén que promueve proliferación, invasión y supervivencia, inhibiendo la apoptosis aunque su rol no está bien establecido. Su presencia sugiere que el tumor activa vías de transcripción, como por ejemplo STAT3, MAPK/ERK, PI3K/AKT, para invadir tejido adyacente. También puede inducir en condiciones de hipoxia favoreciendo la angiogénesis [5, 6].

MUC5B (Mucin 5B): es una mucina secretora de alto peso molecular que forma parte del grupo de las mucinas formadoras de gel [7]. Crea un “manto” protector para la célula tumoral, atrapando factores de crecimiento y evitando el reconocimiento inmunitario [8]. (cloaking inmunológico y resistencia a fármacos).

Genes reportados únicamente en HPV16

ELF3 (E74 Like ETS Transcription Factor 3): Factor de transcripción clave en la proliferación y diferenciación epitelial, tiene acción dual, siendo inhibidora u oncogén de acuerdo al contexto. También actúa regulando la expresión de múltiples vías de señalización [9].

SST (Somatostatina): Inhibe el crecimiento de células normales como tumorales, es posible que se trate de una respuesta celular frente al tumor [10].

SPINT2 (Serine Peptidase Inhibitor, Kunitz Type 2): Inhibe proteasas actuando como un

supresor tumoral. Puede tratarse de una respuesta contra la malignización de la propia célula [11].

CLU (Clusterina): Proteína chaperona anti-apoptótica que neutraliza estrés celular. Está comprobado que la inhibición de la clusterina induce la senescencia de células cancerosas [12].

CLDN3/CLDN4 (Claudina 3/Claudina 4): Proteínas integrada en la membrana que regula el movimiento de iones y soluto. Se ha visto que ambas promueven la muerte celular [13].

KRT19/20 (Queratina 19/Queratina 20): Queratinas asociadas a transición epitelio-mesénquima (EMT), integridad celular y diseminación metastásica [14, 15].

EPCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule): Ligado a células madre tumorales, inicialmente descubierta como un antígeno dominante en carcinoma de colon, se han encontrado funciones pro-cancerosas favoreciendo la proliferación celular sostenida [16].

SSR4 (Signal Sequence Receptor 4): Su función es un tanto desconocida, pero se ha encontrado sobreexpresión de la misma en linfocitos de adenocarcinoma de colon y se vió asociado con peor pronóstico y metástasis [17].

TCN1 (Transcobalamina 1): Transporta vitamina B12, esencial para el metabolismo de los nucleótidos. Se correlaciona con la agresividad del cáncer y un mal pronóstico, sin embargo se desconoce su mecanismo [18].

SLC34A2 (Solute Carrier Family 34 Member 2): Regula fosfato, crítico para señalización y homeostasis energética. Su expresión está relacionada a agresividad del cáncer y mal pronóstico en cáncer de timo y mama mientras que en pulmón mostró lo contrario. Su acción en el adenocarcinoma de cuello uterino no es conocido [19, 20].

PDZK1IP1 (PDZK1 Interacting Protein 1): Inhibe las vías de TGF- β (Factor de credimiento transformante). Tiene efectos antitumorales en colon mientras que en pulmón demostró lo contrario. Su efecto en el adenocarcinoma de cuello uterino es desconocido [21].

APOC1 (Apolipoproteína C1): Modula funciones del metabolismo lipídico, juega un papel crucial en la homeostasis lipídica y en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas. Desconocida su acción en un entorno tumoral [22].

LTF (Ferritin Light Chain): Secuestra hierro, alterando disponibilidad para proliferación celular. Modula el crecimiento celular, la migración, la apoptosis y la angiogénesis mostrando actividad anticancerígena, aunque niveles muy elevados mostraron también aumento de la carcinogénesis y metástasis [23, 24].

GDF15 (Growth Differentiation Factor 15): Suprime infiltración de linfocitos T y activa

macrófagos inmunosupresores (M2) [25].

LCN2 (Lipocalina 2): Estabiliza metaloproteinasas como MMP-9, facilitando la remodelación de matriz extracelular y la metástasis [26].

MZB1 (Marginal Zone B and B1 Cell Specific Protein): Favorece la secreción de IgM, favorece la diferenciación de células B. Asociada a respuestas inmunes tolerogénicas ya que tiene funciones reguladoras de la inflamación y la insulinoresistencia. [27, 28].

SAA1 (Serum Amyloid A1): Promueve inflamación crónica y reclutamiento de células mieloides supresoras. [29].

IGHV3-15 (Immunoglobulin Heavy Variable 3-15): Gen de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, implicado en la diversidad de anticuerpos para reconocer antígenos [30].

IGLV1-51 (Immunoglobulin Lambda Variable 1-51): Gen de la región variable de la cadena ligera lambda de inmunoglobulinas, esencial para la unión específica a antígenos [31].

IGKV2-30 (Immunoglobulin Kappa Variable 2-30): Gen de la región variable de la cadena ligera kappa de inmunoglobulinas, contribuye a la diversidad de anticuerpos [32].

IGHV4-59 (Immunoglobulin Heavy Variable 4-59): Segmento variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, participa en la recombinación para generar anticuerpos diversos [33].

IGHV3-7 (Immunoglobulin Heavy Variable 3-7): Gen variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, clave en la respuesta inmune adaptativa [34].

IGHA1 (Immunoglobulin Heavy Constant Alpha 1): Cadena constante alfa 1 de inmunoglobulina A (IgA), componente crítico en anticuerpos de mucosas [35].

IGLL5 (Immunoglobulin Lambda Like Polypeptide 5): Polipéptido lambda-like 5, asociado al receptor de células pre-B durante el desarrollo linfocitario [36].

JCHAIN (Joining Chain of Multimeric IgA and IgM): Cadena J, une polímeros de IgA/IgM para su transporte a mucosas y neutralización de patógenos [37].

IGLV3-19 (Immunoglobulin Lambda Variable 3-19): Región variable de la cadena ligera lambda, diversifica la especificidad de anticuerpos [38].

IGHV3-30 (Immunoglobulin Heavy Variable 3-30): Gen variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, amplía el repertorio de reconocimiento antigénico [39].

IGLC2 (Immunoglobulin Lambda Constant 2): Cadena constante lambda 2 de inmunoglobulinas, determina la clase de anticuerpos y su función efectora [40].

IGKV1-16 (Immunoglobulin Kappa Variable 1-16): Gen que forma parte de la región variable de la cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas [41].

Genes reportados únicamente en HPV18

AGR2 (Anterior Gradient 2): Promueve proliferación celular y resistencia a apoptosis, asociado a metástasis en cánceres epiteliales. Induce transición epitelio-mesénquima y migración celular [42, 43].

MAPK15 (Mitogen-Activated Protein Kinase 15): Regula el ciclo celular y la respuesta al estrés, potenciando la supervivencia proliferativa. Este comportamiento se ha visto en tumores de células germinales masculinas. También se ha visto que la sobreexpresión promueve la migración e invasión en ciertas patologías oncológicas [44,45].

HSP90AA1 (Heat Shock Protein 90 Alpha Family Class A Member 1): Chaperona que estabiliza oncoproteínas, desempeña un papel crucial en la estabilización de las oncoproteínas E6 y E7, facilitando su función en la oncogénesis. También asiste en el plegamiento de numerosas proteínas clave involucradas en la supervivencia celular [46].

CAPS (Calcyphosine): Es una proteína transportadora de calcio y tiene un papel en la formación y regulación de la integridad del huso mitótico. En células gliales se ha visto que promueve el crecimiento celular [47,48].

RSPH1 (Radial Spoke Head 1), HYDIN (Hydrocephalus-Inducing Homolog), CCDC146 (Coiled-Coil Domain Containing 146), DNAH12 (Dynein Axonemal Heavy Chain 12): Genes relacionados a cilios que podrían alterar la polaridad celular y facilitar la invasión [49, 50, 51, 52].

MS4A8 (Membrane Spanning 4-Domains A8): promueve la proliferación celular y juega un papel importante en la carcinogénesis en el cáncer de próstata, pero su mecanismo es desconocido [53].

BPIFB1 (BPI Fold Containing Family B Member 1): Puede modular la respuesta inflamatoria, reduciendo la actividad antitumoral. Este comportamiento se ha visto en cáncer de mama [54].

PIGR (Polymeric Immunoglobulin Receptor): Transporta IgA a mucosas. Se ha observado en varios tipos de cáncer, aunque su papel como biomarcador diagnóstico y pronóstico aún no está completamente esclarecido [55].

SCGB2A1 (Secretoglobin Family 2A Member 1): codifica una pequeña proteína secretada de la superfamilia de las útero globinas, se considera un marcador candidato para la detección molecular de varios cánceres. Tejidos con sobreexpresión del gen mostraron una formación de esferas más abundante y quimioresistencia en cáncer colorrectal pero su mecanismo es desconocido [56].

ODF3B (Outer Dense Fiber of Sperm Tails 3B), C11orf88 (Chromosome 11 Open Reading Frame 88): Funciones poco claras en cáncer, aunque **ODF3B** se asocia a estructuras del

espermatozoide [57, 58].

8.5.1.2 Linfocitos T (Clúster Linfocitos T)

Genes reportados en ambas muestras:

CD3E (CD3 Epsilon Subunit): Tiene un papel crucial en la activación y función de las células T. Su aparición denota modulación del microambiente tumoral [59].

HLA-B (Major Histocompatibility Complex, Class I, B), B2M (Beta-2-Microglobulin): Componentes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase I [60].

. Su expresión podría indicar:

Presentación antigénica.

Presión selectiva para evadir linfocitos T citotóxicos.

HLA-E (Major Histocompatibility Complex, Class I, E): presenta péptidos a receptores en células NK (natural killer), modulando su actividad y contribuyendo a la regulación de la respuesta inmune [60].

Genes reportados únicamente en HPV16

CXCR4 (C-X-C Motif Chemokine Receptor 4): Es un receptor que juega un papel crucial en la migración y activación de linfocitos T hacia el microambiente tumoral. Su interacción con su ligando, CXCL12 (SDF-1), guía la dirección y localización de estas células inmunitarias, facilitando su infiltración en los tumores. Esta migración sostenida puede contribuir a un entorno proinflamatorio crónico, lo que, en ciertos contextos, puede inducir tolerancia inmunológica [61].

BTG1 (B-Cell Translocation Gene 1): puede desempeñar un papel protector contra la progresión tumoral, posiblemente al influir en el microambiente tumoral y modular las interacciones entre las células tumorales y su entorno. Es importante destacar que la función específica de BTG1 puede variar según el tipo de cáncer y el contexto biológico. Su rol es desconocido en la patología analizada [62].

TNFAIP3/A20 (TNF Alpha Induced Protein 3): Es un inmunomodulador que inhibe la respuesta mediada por NF- κ B. Regula la supervivencia celular al inhibir la apoptosis, protegiendo tanto a linfocitos como a células tumorales en el microambiente y reduciendo la efectividad de la respuesta antitumoral [63].

SARAF (Store-Operated Calcium Entry-Associated Regulatory Factor): Alteraciones en la homeostasis del calcio podrían afectar la señalización celular en el microambiente tumoral. En cáncer de mama, la viabilidad, proliferación y migración dependen en gran medida de SARAF, por lo que probablemente en el adenocarcinoma de cuello uterino cumpla un rol de similar

naturaleza [64].

CD3D (CD3 Delta Subunit) y CD2 (CD2 Molecule): Marcadores de activación de linfocitos T, pero su presencia en el tumor podría estar sujeta al estado de agotamiento [65].

Genes reportados únicamente en HPV18

PTPRC (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C, CD45): Su disfunción en linfocitos T podría alterar la regulación del ciclo celular y favorecer la pérdida de control sobre el crecimiento tumoral. Su expresión y la regulación de ciertos genes asociados podrían tener un impacto significativo en la progresión tumoral y en la respuesta a tratamientos inmunológicos. Sin embargo, se requieren más estudios para comprender completamente estos mecanismos. [66].

ARHGDIB (Rho GDP Dissociation Inhibitor Beta): Regula la dinámica del citoesqueleto vía Rho GTPasas, promoviendo migración y potencial metástasis. Esta dinámica se ha observado en cáncer de mama [67].

HLA-A (Major Histocompatibility Complex, Class I, A), HLA-C (Major Histocompatibility Complex, Class I, C): están presentes en la superficie de todas las células nucleadas y tienen la función principal de presentar péptidos antigénicos al receptor de linfocito T (TCR) en linfocitos T CD8+. Esta presentación es esencial para que las células T CD8+ reconozcan y eliminen células infectadas o transformadas [68].

PTPRCAP (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C Associated Protein): es una proteína adaptadora transmembrana que interactúa específicamente con **PTPRC** (CD45), una fosfatasa tirosina esencial en la activación de linfocitos T y B. Esta interacción es crucial para la regulación de las funciones de estas células inmunitarias. En el contexto del trabajo, su rol es desconocido [69].

IL32 (Interleukin 32): Atrae células inmunosupresoras (ej., macrófagos M2) o induce tolerancia en el microambiente tumoral. Existen varias isoformas y cada una puede tener un efecto diferente. El nivel de expresión no es menor también ya que en niveles de expresión adecuadas puede favorecer la acción de células citotóxicas y natural killer, pero en valores altos regulan la proliferación de NF- κ B y STAT3, favoreciendo a la evasión inmunológica del tumor [70].

8.5.1.3 Linfocitos B (Clúster Linfocitos B)

Genes reportados en ambas muestras:

MZB1 (Marginal Zone B and B1 Cell Specific Protein): Favorece la secreción de IgM,

asociada a respuestas inmunes tolerogénicas ya que tiene funciones reguladoras de la inflamación y la insulinoresistencia [27, 28].

DERL3 (Derlin 3): Participa en degradación de proteínas mal plegadas en retículo endoplásmico (ERAD). Su sobreexpresión tendrá recobrará un sentido diferente de acuerdo al tejido y tipo de cáncer, siendo desconocida la misma en el contexto del trabajo [71].

SSR4 (Signal Sequence Receptor 4): Su función es un tanto desconocida, pero se ha encontrado sobreexpresión de la misma en adenocarcinoma de colon y se vió asociado con peor pronóstico y metástasis [72].

HERPUD1 (Homocysteine Inducible ER Protein With Ubiquitin Like Domain 1): Regula respuesta a estrés del retículo endoplásmico, promoviendo supervivencia celular. En células de cáncer de ovario al promover su supervivencia mediante la inducción de autofagia y la inhibición de la apoptosis [73].

FKBP11 (FK506 Binding Protein 11): tiene un papel como regulador de la respuesta al estrés del retículo endoplásmico y la apoptosis en células epiteliales intestinales durante estados inflamatorios crónicos. Es probable que el contexto del trabajo, también cumpla un rol similar [74].

CD79A (CD79a Molecule): Componente del receptor de células B; su presencia sugiere infiltración linfocitaria, traduce señales de activación [75].

JCHAIN (Joining Chain of Multimeric IgA and IgM): Facilita la formación de anticuerpos multiméricos (IgA/IgM) [37].

SEC11C (SEC11 Homolog C, Signal Peptidase Complex Subunit): esencial para procesar proteínas recién sintetizadas, eliminando sus secuencias de señal en el retículo endoplásmico [76].

Genes reportados únicamente en HPV16

CD38 (CD38 Molecule): Su expresión en linfocitos B podría promover señales pro-proliferativas (ej., vías dependientes de NAD⁺ o calcio) asociadas a transformación linfomatosas. Relacionada a etapas tempranas de la ontogenia de linfocitos B. La actividad enzimática del cáncer de pulmón facilitó la migración, proliferación, formación de colonias y desarrollo de células tumorales [77, 78].

XBP1 (X-Box Binding Protein 1): Regula la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, favoreciendo la supervivencia celular bajo condiciones de estrés metabólico o inflamatorio. Induce la maquinaria necesaria para que las células produzcan anticuerpos y el incremento de receptores que favorecen la migración celular de los plasmocitos. Ésto podría indicar que hay

linfocitos B en estado de plasmocito generando anticuerpos constantes contra el HPV. Esto posiblemente ralentiza el tumor [79].

Genes reportados únicamente en HPV18

PIM2 (Pim-2 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase): Protooncogén que bloquea la apoptosis mediante la fosforilación de proteínas pro-supervivencia (ej., BAD, STAT3), favoreciendo la supervivencia de células tumorales [80].

PRDX4 (Peroxiredoxin 4): Enzima antioxidante que neutraliza especies reactivas de oxígeno (ROS), protegiendo a las células del estrés oxidativo y apoptosis. Siendo su expresión en linfocitos B, es probable que sea una respuesta de la célula para poder sobrellevar una situación de estrés favoreciendo la supervivencia de los linfocitos que se encuentran activos [81].

8.5.1.4 Monocito/Macrófago (Clústeres Monocito/Macrófago)

Genes reportados en ambas muestras:

HLA-DRA (Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Alpha) y HLA-DRB1 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1): Componentes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II, esenciales para presentar antígenos a linfocitos T CD4+. Su significado exacto en esta muestra es desconocido, más allá de estar cumpliendo un rol favorable para el huésped [82].

CD74 (CD74 Molecule): Chaperona que estabiliza el MHC clase II y activa vías pro-supervivencia macrofágicas, favoreciendo la función inmune antitumoral [83].

Genes reportados únicamente en HPV16

HLA-DPA1 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DP Alpha 1), HLA-DPB1 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DP Beta 1), HLA-DQB1 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1), HLA-DQA1 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Alpha 1), HLA-DRB5 (Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 5), HLA-DMA (Major Histocompatibility Complex, Class II, DM Alpha): Genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II, que regulan la presentación antigénica a linfocitos T. Su sobreexpresión en macrófagos podría indicar una respuesta inmune a gran escala pudiendo asociarse con respuestas desreguladas. (ej., inducción de tolerancia inmunológica o activación de células T reguladoras). No hay evidencia suficiente para determinar si la sobreexpresión se traduce a una respuesta inmune adecuada [82].

CD83 (CD83 Molecule): Juega un rol fundamental en la presentación de antígenos y/o activación de células linfáticas como también modulando la actividad de la vía MAPK.

Promueve la proliferación del crecimiento, la formación de esferoides y la capacidad tumorigena in vivo de las células de cáncer de ovario, por lo que se entiende que puede actuar favoreciendo una proliferación sostenida pero limita el potencial de migración e invasividad [84, 85].

Genes reportados únicamente en HPV18

LYZ (Lisozima): Su función principal es antimicrobiana y puede facilitar la fagocitosis de bacterias muertas. De todas maneras, se ha visto que asociado a ciertos tumores como el hepatocelular, se ha visto que la sobreexpresión se relaciona con un tumor más agresivo y de pronóstico más desfavorable. Su rol aún no es del todo conocido pero se considera que puede actuar influyendo en la remodelación de la matriz extracelular [86, 87, 88].

SRGN (Serglicina): Involucrada en la adhesión celular y la formación de gránulos en células inmunes, promoviendo la migración. La serglicina puede afectar la administración de proteasas, quimiocinas y citocinas a los gránulos secretores [89].

LTF (Ferritin Light Chain): Secuestra hierro, alterando disponibilidad para proliferación celular. Modula el crecimiento celular, la migración, la apoptosis y la angiogénesis mostrando actividad anticancerígena, aunque niveles muy elevados mostraron también aumento de la carcinogénesis y metástasis [90, 24]. Es compleja su interpretación de su en las muestras estudiadas.

TYROBP (TYRO Protein Tyrosine Kinase Binding Protein): Regula la señalización de receptores inmunes activando la traducción de señales. Se ha visto que el grado de metilación del mismo está relacionado al pronóstico de ciertas patologías oncológicas. Al unirse a una proteína quinasa desempeñando un rol en el modelado óseo, mielinización cerebral e inflamación, por lo que nos da indicio de que tiene capacidad de modelar el entorno tumoral. Esta última premisa no está completamente confirmada [91, 92].

AIF1 (Allograft Inflammatory Factor 1): es un regulador de la respuesta inmune y de la inflamación. También se encuentra involucrada en procesos como la migración y la fagocitosis. En contexto de carcinoma esofágico se ha visto que está involucrado en el desarrollo propicio de un microambiente tumoral sobrellevando una regulación inmunológica y tisular como también promoviendo la angiogénesis [83, 84].

FCER1G (Fc Epsilon Receptor Ig): Participa en la señalización de receptores de IgE habitualmente. Se ha visto su presencia en contextos tumorales, en donde su rol varía entre diferentes tipos de tumores, pudiendo influir con el microambiente tumoral y la infiltración de células inmunitarias [85, 86].

CTSS (Cathepsin S): Degrada proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), evitando la presentación de antígenos y la detección inmunológica. Desempeña un papel multifacético en el microambiente tumoral, modulando la respuesta inmune, la migración celular, la remodelación del estroma y la angiogénesis. Estos efectos colaboran en la promoción de la progresión tumoral [87].

8.5.1.5 Fibroblastos (Clúster Fibroblasto)

Genes reportados en ambas muestras:

SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine): Glicoproteína de la matriz extracelular que regula la adhesión celular, remodelación tisular y señalización pro-invasiva. En cáncer gástrico, promueve la migración celular, resistencia a quimioterapia y modula la interacción tumor-microambiente [98, 99].

COL6A2 (Collagen Type VI Alpha 2 Chain): Codifica una de las tres cadenas alfa del colágeno tipo VI. La síntesis de colágeno en la matriz extracelular podría aumentar la rigidez del microambiente tumoral, facilitando la migración celular [100, 101].

Genes reportados únicamente en HPV16

TCF4 (Transcription Factor 4): Regula la transcripción de genes asociados a la vía Wnt, que puede promover proliferación en algunos contextos. También desempeña un papel oncogénico significativo, afectando procesos clave como proliferación, migración y apoptosis celular [102].

CAVIN1 (Caveolae Associated Protein 1): modula la distribución lipídica y las señales inflamatorias, creando un microambiente favorable para la progresión y metástasis del cáncer [103].

IGFBP7 (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7): IGFBP7 como un regulador e inductor de la senescencia celular. La senescencia celular es un proceso en el cual las células dejan de dividirse y entran en un estado de reposo permanente. Este mecanismo actúa como una respuesta de protección para evitar la proliferación de células dañadas que podrían convertirse en cancerosas [104].

CALD1 (Caldesmon 1): Facilita la migración celular al regular la dinámica del citoesqueleto (actina-miosina) [105].

BGN (Biglycan): Proteoglicano que regula/induce la inflamación y actúa remodelando la MEC, favoreciendo la invasión [106].

AEBP1 (AE Binding Protein 1): Mediador proinflamatorio, que podría sobreexpresar el nivel de fosforilación de I κ B α , disminuir su expresión, activar la vía de señalización de NF- κ B .

Mediante esta vía, participa en la proliferación celular, metástasis, apoptosis y respuesta inmunitaria [107, 108].

SERPING1 (Serpín Family G Member 1): Inhibe la activación del sistema del complemento, reduciendo la respuesta inflamatoria antitumoral [109].

Genes reportados únicamente en HPV18

SFRP4 (Secreted Frizzled-Related Protein 4): Modula la vía Wnt/ β -catenina, que puede promover proliferación en ciertos contextos. Sin embargo, su papel principal aquí podría ser la regulación de la apoptosis y la remodelación del estroma [110].

COL1A1, COL3A1, COL1A2: Producción masiva de colágeno, que rigidiza la matriz extracelular (MEC) y promueve migración/invasión [111].

LUM (Lumican): Regula la organización de las fibras de colágeno y facilita la adhesión celular. [112].

PCOLCE (Procollagen C-Endopeptidase Enhancer): potencia la actividad de la procolágeno C-proteína en la maduración del colágeno, esencial para la formación y remodelación de la matriz extracelular, reforzando la MEC [113].

DCN (Decorin): Es esencial para la organización de la matriz extracelular, la regulación de la actividad de factores de crecimiento y la modulación de procesos celulares clave, influyendo en la estructura y función de diversos tejidos en el organismo [114].

IGFBP5 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 5): actúa como un regulador clave en la fibrosis modulando la actividad de otros mediadores pro fibróticos [115].

8.5.1.6 Endotelio (Clúster Endotelio)

Genes reportados únicamente en HPV18

GNG11 (G Protein Subunit Gamma 11): Regula vías de señalización de proteínas G, la sobreexpresión cumple un rol fundamental en la inducción de la senescencia celular. Su rol es desconocido [116].

RAMP2 (Receptor Activity Modifying Protein 2): La señalización de AM-RAMP2 en las células endoteliales es esencial para preservar la estructura y función de los vasos sanguíneos. La deficiencia de RAMP2 conduce a una mayor permeabilidad vascular y edema, lo que indica su papel crucial en la estabilidad vascular. También actúa como un supresor de la metástasis tumoral [117].

TM4SF1 (Transmembrane 4 L Six Family Member 1): Es una proteína implicada en la regulación de la motilidad y proliferación celular, con una expresión significativa en células

tumorales y en la vasculatura asociada al tumor [118].

EGFL7 (Epidermal Growth Factor Like Domain 7): Estimula la vascularización y remodelación endotelial [119].

EMCN (Endomucin): Es esencial para mantener la funcionalidad y la integridad de los vasos sanguíneos, modulando la adhesión celular y actuando como un marcador específico de ciertos tipos celulares [120].

PECAM1 (Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1): Facilita la adhesión célula-célula en endotelio en proliferación. Participa en la formación de nuevos vasos sanguíneos al mediar la adhesión y migración de células endoteliales [121].

VWF (Von Willebrand Factor): Favorece la adhesión plaquetaria y estabilidad vascular en tumores [122].

SPTBN1 (Spectrin Beta, Non-Erythrocytic 1): Es una proteína del citoesqueleto que se asocia con la actina, contribuyendo a la forma celular, organización de proteínas de membrana y disposición de organelos. Está involucrada en la progresión tumoral, afectando la migración y adhesión celular, procesos esenciales para la metástasis [123].

A2M (Alpha-2-Macroglobulina): Inhibe proteasas inflamatorias y neutraliza citoquinas proinflamatorias, pudiendo suprimir la respuesta inmune antitumoral [124].

HLA-A (Major Histocompatibility Complex, Class I, A): Presentación aberrante de antígenos podría inducir tolerancia inmunológica o agotamiento de linfocitos T. Esto dependerá del estado linfocitario [125].

C11orf88 (Chromosome 11 Open Reading Frame 88): Función poco clara en contexto endotelial. Gen relacionado a las cilias espermáticas [58].

8.5.1.7 Neutrófilo (Clúster Neutrófilo)

Genes reportados únicamente en HPV18

BCL2A1 (BCL2 Related Protein A1): desempeña un papel crucial en la regulación de la apoptosis y está implicado en la progresión de ciertos tipos de cáncer [126].

FTH1 (Ferritin Heavy Chain 1): facilita la incorporación de hierro en el núcleo central de la ferritina, permitiendo su almacenamiento en una forma soluble y no tóxica. Probablemente relacionada con la activación de las mismas, siendo su rol difícil de comprender para el caso en estudio [127, 24].

SOD2 (Superoxide Dismutase 2): Neutraliza especies reactivas de oxígeno (ROS), protegiendo contra el estrés oxidativo. Se suele encontrar sobreexpresado en HPV16 y HPV18, sin embargo aparentemente esta sobreexpresión no tiene una relación causal [128].

G0S2 (G0/G1 Switch 2): Regula la apoptosis al interactuar con BCL-2 (la inhibe), aunque su papel exacto en cáncer es dual (pro/anti-apoptótico). También se ha visto un rol en la regulación del metabolismo lipídico [129].

S100A8/S100A9 (S100 Calcium Binding Protein A8/A9): es un mediador proinflamatorio tanto agudo como crónico. Se ha visto sobreexpresión en las células tumorales neoplásicas como en las inmunes infiltradas, pero su rol biológico aún está por definir [130].

ACTB (Beta-Actin): Regula el citoesqueleto, facilitando la movilidad de neutrófilos y células tumorales. En la transición epitelio mesenquimal. Las células epiteliales pierden sus características típicas y adquieren propiedades mesenquimatosas, incluyendo mayor motilidad y capacidad invasiva. Este proceso es esencial para la metástasis, donde las células tumorales se diseminan desde el tumor primario a sitios secundarios. La remodelación del citoesqueleto de actina es fundamental en la formación de estructuras invasivas como invadopodios, lamelipodios y filopodios, que facilitan la migración celular [131].

FPR1 (Formyl Peptide Receptor 1): Media la quimiotaxis de neutrófilos hacia el tumor, favoreciendo la invasión. Su inhibición ha demostrado generar un aumento en la apoptosis [132].

NAMPT (Nicotinamide Phosphoribosyltransferase): Sintetiza NAD⁺, promueve la supervivencia de los macrófagos. También cumple un rol en la señalización extracelular que modula funciones inmunológicas y la homeostasis celular. Su función específica en este cluster es difícil de delimitar [133].

IFITM2 (Interferon Induced Transmembrane Protein 2): Interfiere con la presentación de antígenos virales, posiblemente enmascarando al tumor [134].

INDICE

1. Zhang J, Hu S, Li Y. KRT18 is correlated with the malignant status and acts as an oncogene in colorectal cancer. *Biosci Rep.* 2019 Aug 13;39(8):BSR20190884. doi: 10.1042/BSR20190884. PMCID: PMC6692566. PMID: 31345960.
2. Chen H, Chen X, Pan B, Zheng C, Hong L, Han W. KRT8 serves as a novel biomarker for LUAD and promotes metastasis and EMT via NF- κ B signaling. *Front Oncol.* 2022 May 19;12:875146. doi: 10.3389/fonc.2022.875146. PMCID: PMC9160746. PMID: 35664775.
3. Nugteren S, Goos JACM, Delis-van Diemen PM, Simons-Oosterhuis Y, Lindenberg-Kortleve DJ, van Haaften DH, et al. Expression of the immune modulator secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in colorectal cancer liver metastases and matched primary tumors is associated with a poorer prognosis. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1832761.
4. Li J, Chen H, Mariani A, Chen D, Klatt E, Podratz K, Drapkin R, Broaddus R, Dowdy S, Jiang SW. HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 25;14(3):6026-43. doi: 10.3390/ijms14036026.
5. Yang Y, Lin Z, Lin Q, Bei W, Guo J. Pathological and therapeutic roles of bioactive peptide trefoil factor 3 in diverse diseases: recent progress and perspective. *Cell Death Dis.* 2022 Jan 17;13(62). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-022-04530-5>.
6. Yuan Z, Chen D, Chen X, Yang H, Wei Y. Overexpression of trefoil factor 3 (TFF3) contributes to the malignant progression in cervical cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2017 Jan 5;17:7. doi: 10.1186/s12935-016-0379-1. PMCID: PMC5216547. PMID: 28070169.
7. Iranmanesh H, Majd A, Nazemalhosseini Mojarad E, Zali MR, Hashemi M. Investigating the relationship between the expression level of mucin gene cluster (MUC2, MUC5A, and MUC5B) and clinicopathological characterization of colorectal cancer. *Galen Med J.* 2021 Dec 2;10:e2030. doi: 10.31661/gmj.v10i0.2030. PMCID: PMC9086863. PMID: 35572847.
8. Wi DH, Cha JH, Jung YS. Mucin in cancer: a stealth cloak for cancer cells. *BMB Rep.* 2021 Jul 31;54(7):344-355. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.7.064. PMCID: PMC8328826. PMID: 34154702.
9. Ju Y, Fang S, Liu L, Ma H, Zheng L. The function of the ELF3 gene and its mechanism in cancers. *Life Sci.* 2024;328:122637. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122637.
10. Bousquet C, Guillermet J, Vernejoul F, Lahlou H, Buscail L, Susini C. Somatostatin receptors and regulation of cell proliferation. *Dig Liver Dis.* 2004;36(Suppl 1):S42-S48. doi: 10.1016/j.dld.2003.11.007.
11. Li J, Yu C, Yu K, Chen Z, Xing D, Zha B, et al. SPINT2 is involved in the proliferation, migration and phenotypic switching of aortic smooth muscle cells: Implications for the

- pathogenesis of thoracic aortic dissection. *Exp Ther Med*. 2023 Oct 9;26(6):546. doi: 10.3892/etm.2023.12245. PMCID: PMC10623238. PMID: 37928510.
12. Sultana P, Novotny J. Clusterin: a double-edged sword in cancer and neurological disorders. *EXCLI J*. 2024 Jul 9;23:912–936. doi: 10.17179/excli2024-7369. PMCID: PMC11382300. PMID: 39253532.
13. Kominsky SL, Vali M, Korz D, et al. Clostridium perfringens enterotoxin induces cytotoxicity in claudin-3- and claudin-4-expressing human epithelial ovarian cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2004;3(8):773-9.
14. Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Katayama H, Yoshitoshi EY, Ogiso S, et al. Keratin 19, a cancer stem cell marker in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 30;21(13):3081–3091. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1936.
15. KRT20 gene – GeneCards. Weizmann Institute of Science. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KRT20>.
16. Munz M, Baeuerle PA, Gires O. The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling. *Cancer Res*. 2009;69(14):5627-9.
17. He W, Wang B, He J, Zhao Y, Zhao W. SSR4 as a prognostic biomarker and related with immune infiltration cells in colon adenocarcinoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022 Feb;22(2):223-231. doi: 10.1080/14737159.2022.2019015. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34904499.
18. Li H, Guo L, Cai Z. TCN1 is a potential prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in lung adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2022 Mar 14;20:83.
19. Vlasenkova R, Nurgalieva A, Akberova N, Bogdanov M, Kiyamova R. Characterization of SLC34A2 as a potential prognostic marker of oncological diseases. *Biomolecules*. 2021 Dec 14;11(12):1878. doi: 10.3390/biom11121878. PMID: 34944522; PMCID: PMC8699446.
20. Zhang Z, Ye S, Zhang M, Wu J, Yan H, Li X, He J. High expression of SLC34A2 is a favorable prognostic marker in lung adenocarcinoma patients. *Tumour Biol*. 2017;39(7):1010428317720212. doi:10.1177/1010428317720212.
21. Ikeno S, Nakano N, Sano K, Fujii M, Itoh F, Itoh S. La proteína 1 que interactúa con PDZK1 (PDZK1IP1) atrapa la proteína Smad4 y suprime la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). *J Biol Chem*. 2019;294(13):4966-4980. doi:10.1074/jbc.RA118.006267.
22. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its pleiotropic effects in lipid metabolism and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 26;20(23):5939. doi: 10.3390/ijms20235939. PMID: 31779116; PMCID: PMC6928722.

23. Gallo V, Antonini G. Controversial role of lactoferrin in cancer: A narrative review. *Biomed Pharmacother.* 2024 Dec;181:117743. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117743.
24. Hierro y cáncer (II): la lucha entre organismo y tumor. *Cáncer Integral* . Disponible en: <https://cancerintegral.com/hierro-y-cancer-ii-la-lucha-entre-organismo-y-tumor/>.
25. Clínica Universidad de Navarra. Bloqueo de la proteína GDF-15 podría rescatar la resistencia a la inmunoterapia en tumores sólidos. Pamplona: Cancer Center Clínica Universidad de Navarra; 2024. Disponible en: <https://cancercenter.cun.es/noticias/bloqueo-proteina-gdf15-rescatar-resistencia-inmunoterapia-tumores-solidos>.
26. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res.* 2009 Nov 11;69(22):8579-8584. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1934.
27. GeneCards. MZB1 Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MZB1>.
28. Schwickert TA, Schumacher TN, Yu W. MZB1 is a critical regulator of antibody secretion and plasma cell function. *Sci Rep.* 2020;10(1):20302. doi: 10.1038/s41598-020-78293-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78293-3>.
29. Niu X, Yin L, Yang X, Yang Y, Gu Y, Sun Y, et al. Serum amyloid A 1 induces suppressive neutrophils through the Toll-like receptor 2-mediated signaling pathway to promote progression of breast cancer. *Cancer Sci.* 2022 Feb 13;113(4):1140-1153. doi: 10.1111/cas.15287. PMCID: PMC8990718. PMID: 35102665.
30. GeneCards IGHV3-15 gene Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGHV3-15>.
31. GeneCards IGLV1-51 Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGLV1-51>.
32. GeneCards IGKV2-30 Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGKV2-30>.
33. GeneCards IGHV4-59 Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGHV4-59>.
34. GeneCards IGHV3-7 Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGHV3-7>.
35. GeneCards IGHA1 Human Genes | Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGHA1>.
36. GeneCards IGLL5 Human Genes | Gene Database. Disponible en:

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGLL5>.

37. GeneCards JCHAIN Human Genes Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=JCHAIN>.

38. GeneCards IGLV3-19 Human Genes Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGLV3-19>.

39. GeneCards IGHV3-30 Human Genes Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGHV3-30>.

40. GeneCards IGLC2 Human Genes Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGLC2>.

41. GeneCards. IGKV1-16 Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGKV1-16>.

42. GeneCards AGR2 Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AGR2>.

43. Martisova A, Sommerova L, Krejci A, Selingerova I, Kolarova T, Zavadil Kokas F, et al. Identification of AGR2 gene-specific expression patterns associated with epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10845. doi:10.3390/ijms231810845.

44. Rossi M, Colecchia D, Ilardi G, Acunzo M, Nigita G, Sasdelli F, Celetti A, Strambi A, Staibano S, Croce CM, Chiariello M. MAPK15 upregulation promotes cell proliferation and prevents DNA damage in male germ cell tumors. *Oncotarget*. 2016;7(16):22810-22822. doi: 10.18632/oncotarget.8044. PMID: 26988910; PMCID: PMC4991506.

45. Franci L, Inzalaco G, Chiariello M. MAPK15 controls mitochondrial fitness and contributes to prevent cellular senescence. *Autophagic Punctum*. 2022;Pages 381-384. doi:10.1080/27694127.2022.2113016.

46. Ajiro M, Zheng ZM. E6^ΔE7, una nueva isoforma de proteína de empalme del virus del papiloma humano 16, estabiliza las oncoproteínas virales E6 y E7 a través de HSP90 y GRP78. *mBio*. 2015;6(1):e02068-14.

47. Zhu Z, Wang J, Tan J, Yao YL, He ZC, Xie XQ, Yan ZX, Fu WJ, Liu Q, Wang YX, Luo T, Bian XW. Calcyphosine promotes the proliferation of glioma cells and serves as a potential therapeutic target. *J Pathol*. 2021 Sep 6;255(4):374-386. doi: 10.1002/path.5776. PMID: 34370292; PMCID: PMC9291001.

48. Setu B, Nie Q, Echele G, Spencer SA. Calcyphosine is a microtubule-associated protein required for spindle formation and function. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Dec 29. doi:10.1101/2023.12.29.573632.

49. Li L, Kuang T, Li C, Qiu Z, Chen X, Wu L, et al. HYDIN mutation status as a potential predictor of immune checkpoint inhibitors therapy in melanoma patients. *Front Immunol.* 2023;14:1049693. [semanticscholar.org](https://www.semanticscholar.org)
50. Kott A, Duquesnoy P, Copin B, Legendre M, Dastot-Le Moal F, Montantin G, et al. Loss-of-function mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with central-complex and radial-spoke defects. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):561-70.
51. GeneCards. DNAH12 Gene - Dynein Axonemal Heavy Chain 12. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DNAH12>
52. Liu Y, Chen Y, Zhang S, et al. Lack of CCDC146, a ubiquitous centriole and microtubule-associated protein, leads to non-syndromic male infertility in human and mouse. *eLife.* 2023;12:e86845. doi:10.7554/eLife.86845.
53. Ye L, Yao XD, Wan FN, Qu YY, Liu ZY, Shen XX, Li S, Liu XJ, Yue F, Wang N, Dai B, Ye DW. MS4A8B promotes cell proliferation in prostate cancer. *Prostate.* 2014 Jun;74(9):911-22. doi: 10.1002/pros.22802. PMID: 24789009.
54. Hu A, Liu Y, Zhang H, et al. BPIFB1 promotes metastasis of hormone receptor-positive breast cancer via inducing macrophage M2-like polarization. *Cancer Sci.* 2023;114(11):4157-4171. doi:10.1111/cas.15957.
55. GeneCards. PIGR Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PIGR>.
56. Munakata K, Uemura M, Takemasa I, Ozaki M, Konno M, Nishimura J, Hata T, Mizushima T, Haraguchi N, Noura S, Ikenaga M, Okamura S, Fukunaga M, Murata K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. SCGB2A1 is a novel prognostic marker for colorectal cancer associated with chemoresistance and radioresistance. *Int J Oncol.* 2014 Feb 28;44(5):1521-8. doi: 10.3892/ijo.2014.2316.
57. GeneCards. ODF3B Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ODF3B>.
58. GeneCards. HOATZ Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HOATZ>.
59. Liu Y, Wu Y, Zhang P, et al. CXCL12 and CD3E as indicators for tumor microenvironment modulation in bladder cancer and their correlations with immune infiltration and molecular subtypes. *Front Oncol.* 2021 Mar 4;11:636870. doi: 10.3389/fonc.2021.636870.
60. Merck Manuals. Sistema del antígeno leucocitario humano (HLA). Merck Manual, versión para profesionales. Kenilworth (NJ): Merck & Co.;. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%AD>

[A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/sistema-del-ant%C3%ADgeno-leucocitario-humano-hla.](#)

61. Furusato B, Mohamed A, Uhlén M, Rhim JS. CXCR4 and cancer. *Pathol Int.* 2010 Jul;60(7):497-505. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02548.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594270/>.

62. Kim SH, Jung IR, Hwang SS. Emerging role of anti-proliferative protein BTG1 and BTG2. *BMB Rep.* 2022;55(8):380-388. doi:10.5483/BMBRep.2022.55.8.092

63. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2014;35(1):22-31.

64. Jardín I, Nieto-Felipe J, Alvarado S, Díez-Bello R, López JJ, Salido GM, Smani T, Rosado JA. SARAF and EFHB modulate store-operated Ca²⁺ entry and are required for cell proliferation, migration, and viability in breast cancer cells. *Cell Calcium.* 2020;87:102194. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102194. PMID: 34439314; PMCID: PMC8393677.

65. Inmunosalud. Activación de linfocitos T. *Inmunosalud.net* . 2024. Disponible en: <https://www.inmunosalud.net/index.php/defensas/75-08-a-activacion-de-linfocitos-t>.

66. Ye N, Cai J, Dong Y, Chen H, Bo Z, Zhao X, et al. A multi-omic approach reveals utility of CD45 expression in prognosis and novel target discovery. *Front Genet.* 2022;13:928328.

67. Wang X, Bi X, Huang X, et al. Systematic investigation of biomarker-like role of ARHGDI1 in breast cancer. *Cancer Biomark.* 2020;28(1):101-110. doi: 10.3233/CBM-190562.

68. MSD Manual. Sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA). Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/sistema-del-ant%C3%ADgeno-leucocitario-humano-hla?ruleredirectid=756>.

69. GeneCards. PTPRCAP Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PTPRCAP->

70. Meng D, Dong H, Wang C, Zang R, Wang J. Role of interleukin-32 in cancer progression (Review). *Oncol Lett.* 2023;25(54). doi:10.3892/ol.2023.14187.

71. Lin L, Lin G, Lin H, Chen L, Chen X, Lin Q, Xu Y, Zeng Y. Integrated profiling of endoplasmic reticulum stress-related DERL3 in the prognostic and immune features of lung adenocarcinoma. *Front Immunol.* 2022 Oct 7;13:906420. doi: 10.3389/fimmu.2022.906420. PMCID: PMC9585215.

72. He W, Wang B, He J, Zhao Y, Zhao W. SSR4 as a prognostic biomarker and related with immune infiltration cells in colon adenocarcinoma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022 Feb;22(2):223-231. doi: 10.1080/14737159.2022.2019015. Epub 2021 Dec 30. PMID:

34904499.

73. Paredes F, Parra V, Torrealba N, Navarro-Marquez M, Gatica D, Bravo-Sagua R, Troncoso R, Pennanen C, Quiroga C, Chiong M, Caesar C, Taylor WR, Molgó J, San Martín A, Jaimovich E, Lavandero S. HERPUD1 protects against oxidative stress-induced apoptosis through downregulation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Free Radic Biol Med*. 2015 Nov 23;90:206–218. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.024. PMID: 26110961. PMCID: PMC4710961.

74. Wang X, Cui X, Zhu C, Li M, Zhao J, Shen Z, Shan X, Wang L, Wu H, Shen Y, Ni Y, Zhang D, Zhou G. FKBP11 protects intestinal epithelial cells against inflammation-induced apoptosis via the JNK-caspase pathway in Crohn's disease. *Mol Med Rep*. 2018 Nov;18(5):4428-4438. doi: 10.3892/mmr.2018.9485. PMID: 30221722; PMCID: PMC6172375.

75. GeneCards. CD79A Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD79A>.

76. UniProt. SEC11C signal peptidase complex catalytic subunit. UniProt Database . 2025. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9BY50/entry>.

77. Beckman Coulter Life Sciences. Antígeno CD38 . Beckman Coulter; 2025 . Disponible en: <https://www.beckman.es/reagents/coulter-flow-cytometry/antibodies-and-kits/single-color-antibodies/cd38>.

78. Gao L, Liu Y, Du X, et al. El papel intrínseco y el mecanismo del CD38 expresado en el tumor en la progresión del adenocarcinoma de pulmón. *Cell Death Dis*. 2021 Jul 5;12(7):680. doi: 10.1038/s41419-021-03968-2.

79. Olguín Calderón D. Evaluación funcional de células B en respuesta a IL-21 en pacientes con IDCv [tesis doctoral en internet]. Ciudad de México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; 2023. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/4257/SSIT0019307.pdf?sequence=1>.

80. Levy D, Davidovich A, Zirkín S, Frug Y, Cohen AM, Shalom S, et al. Activation of cell cycle arrest and apoptosis by the proto-oncogene Pim-2. *PLoS One*. 2012;7(4):e34736. doi: 10.1371/journal.pone.0034736.

81. UniProt. PRDX4 (Peroxiredoxin-4) . UniProt Database; 2025. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q13162/entry>.

82. Mi Sistema Inmune. Las moléculas MHC: el pasaporte de la inmunidad. 2024. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/las-moleculas-mhc-el-pasaporte-de-la-inmunidad>.

83. Karakikes I, Morrison IE, O'Toole P, Metodievá G, Navarrete CV, Gomez J, Miranda-Sayago

JM, Cherry RJ, Metodiev M, Fernandez N. Interaction of HLA-DR and CD74 at the cell surface of antigen-presenting cells by single particle image analysis. *FASEB J*. 2012 Dec;26(12):4886-96. doi: 10.1096/fj.12-211466. PMID: 22889831.

84. GeneCards. CD83 Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD83>.

85. Batool A, Liu H, Liu YX, Chen SR. CD83, a Novel MAPK Signaling Pathway Interactor, Determines Ovarian Cancer Cell Fate. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 13;12(8):2269. doi: 10.3390/cancers12082269.

86. Clinisciences. CAT Anti-Lisozima CE/IVD para IHC - Hematopatología . Clinisciences; 2025. Disponible en: <https://www.clinisciences.com/es/comprar/cat-anti-lisozima-ce-ivd-para-ihc-hematopatologia-4419.html>.

87. Gu Z, Wang L, Dong Q, et al. Aberrant LYZ expression in tumor cells serves as the potential biomarker and target for HCC and promotes tumor progression via csGRP78. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jul 10;120(29):e2215744. doi: 10.1073/pnas.2215744120.

88. Dai L, Lou N, Huang L, et al. Spatial transcriptomics reveals prognostically LYZ+ fibroblasts and colocalization with FN1+ macrophages in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2025 Feb 25;74(4):123. doi: 10.1007/s00262-025-03968-7.

89. Li XJ, Qian CN. Serglycin in human cancers. *Chin J Cancer*. 2011 Sep;30(9):585-589. doi: 10.5732/cjc.011.10314. PMID: 21880179; PMCID: PMC4013320.

90. Gallo V, Antonini G. Controversial role of lactoferrin in cancer: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2024 Dec;181:117743. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117743.

91. Zheng P, Tan Y, Liu Q, Wu C, Kang J, Liang S, Zhu L, Yan K, Zeng L, Chen B. Deciphering the molecular and clinical characteristics of TREM2, HCST, and TYROBP in cancer immunity: A comprehensive pan-cancer study. *Heliyon*. 2024 Mar 15;10(5):e26993. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26993.

92. GeneCards. TYROBP Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Tyrobp>.

93. De Leon-Oliva D, Garcia-Montero C, Fraile-Martinez O, Boaru DL, García-Puente L, Rios-Parra A, et al. AIF1: Function and connection with inflammatory diseases. *Biology (Basel)*. 2023 May 9;12(5):694. doi: 10.3390/biology12050694. PMCID: PMC10215110. PMID: 37237507.

94. Xu X, Wang D, Li N, et al. The novel tumor microenvironment-related prognostic gene AIF1 may influence immune infiltrates and is correlated with TIGIT in esophageal cancer. *Ann Surg*

Oncol. 2022 May;29(5):2930-2940. doi: 10.1245/s10434-021-10928-9.

95. UniProt. FCER1G - High affinity immunoglobulin epsilon receptor subunit gamma . UniProt Database; 2025. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P30273/entry>.

96. Zhang X, Cai J, Fangzhou C, Yang Z. Prognostic and immunological role of FCER1G in pancancer. Pathol Res Pract. 2022 Dec;240:154174. doi: 10.1016/j.prp.2022.154174.

97. McDowell SH, Gallaher SA, Burden RE, Scott CJ. Leading the invasion: The role of cathepsin S in the tumor microenvironment. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020;1867(12):118781. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118781.

98. Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. Matrix Biol. 2001 Jan;19(8):816-27. doi: 10.1016/s0945-053x(00)00133-5. PMID: 11223341.

99. Sun J, Bai Y-K, Fan Z-G. Clinicopathological and prognostic significance of SPARC expression in gastric cancer: a meta-analysis and bioinformatics analysis. Oncol Lett. 2023 Apr 20;25(6):240. doi: 10.3892/ol.2023.13826.

100. GeneCards. COL6A2 Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COL6A2>.

101. Li X, Li Z, Gu S, Zhao X. A pan-cancer analysis of collagen VI family on prognosis, tumor microenvironment, and its potential therapeutic effect. BMC Bioinformatics. 2022;23:390. doi:10.1186/s12859-022-04959-2.

102. Li Y, Huang C, Yang X. Characterization of TCF4-mediated oncogenic role in cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2019 Sep 1;12(9):3583-3594. PMID: 31934208; PMCID: PMC6949837.

103. Low JY, Brennen WN, Meeker AK, Ikonen E, Simons BW, Laiho M. Stromal CAVIN1 controls prostate cancer microenvironment and metastasis by modulating lipid distribution and inflammatory signaling. Mol Cancer Res. 2020 Jun 3;18(9):1414-1426. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0364. PMCID: PMC8744066; PMID: 32493699.

104. Siraj Y, Aprile D, Alessio N, Peluso G, Di Bernardo G, Galderisi U. IGFBP7 is a key component of the senescence-associated secretory phenotype (SASP) that induces senescence in healthy cells by modulating the insulin, IGF, and activin A pathways. Cell Commun Signal. 2024 Nov 12;22:540. doi: 10.1186/s12964-024-01921-2. PMCID: PMC11558980. PMID: 39533382.

105. Lin JJ-C, Li Y, Eppinga RD, Wang Q, Jin J-P. Roles of caldesmon in cell motility and actin cytoskeleton remodeling. Int Rev Cell Mol Biol. 2009;274:1-68. doi: 10.1016/S1937-6448(08)02001-7.

106. GeneCards. BGN Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BGN>.
- 107: Zhang C, Zhang Z, Zhu Y, Qin S, Zhang W. AEBP1 promotes glioblastoma progression and activates the classical NF-κB pathway. Behav Neurol. 2020;2020:1-10. doi:10.1155/2020/8890452.
108. Aldecoa Bedoya F. El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer. Horiz Med (Lima). 2023;23(1):e1987. doi: 10.36841/hml.2023.e1987.
109. MedlinePlus. SERPING1 gene. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/serping1>.
110. Gálvez-Navas JM, Pérez-Ramírez C, Ramírez-Tortosa MC. Secreted Frizzled-related Protein 4 y el cáncer de mama. Ars Pharm . 2021 Nov 15;62(4):e21740. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942021000400438.
- 111: Armstrong T, Packham G, Murphy LB, Bateman AC, Conti JA, Fine DR, et al. Type I collagen promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10(21):7427-37. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0825.
112. GeneCards. LUM Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LUM&keywords=LUM>.
113. Meszaros JG, Kaartinen V, Holmyard D, Gaudie J, Massé S, McCulloch CA. Procollagen C proteinase enhancer 1 genes are important determinants of the mechanical properties and geometry of bone and the ultrastructure of connective tissues. Mol Cell Biol. 2006;26(1):238-249. doi:10.1128/MCB.26.1.238-249.2006.
114. GeneCards. DCN Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DCN&keywords=DCN>.
115. Nguyen XX, Muhammad L, Nietert PJ, Feghali-Bostwick C. IGFBP-5 promotes fibrosis via increasing its own expression and that of other pro-fibrotic mediators. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Oct 15;9:601. doi: 10.3389/fendo.2018.00601. PMCID: PMC6196226. PMID: 30374330.
116. Yamakawa T, Tanaka S, Yamaguchi K, Yamanishi Y, Fujii M, Imoto I, et al. G-protein gamma subunit GNG11 strongly regulates cellular senescence. Biochem Biophys Res Commun. 2006;351(3):645-50. doi
117. Koyama T, Hata T, Uchiyama H, Mizutani A, Kawamata Y, Tsukamoto T, et al. The endothelial adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular integrity and suppresses tumour metastasis. Cardiovasc Res. 2016;111(4):398-409. doi:10.1093/cvr/cvw166.
118. Lin CI, Merley A, Sciuto TE, Li D, Dvorak AM, Melero-Martin JM, Dvorak HF, Jaminet SC.

TM4SF1: a new vascular therapeutic target in cancer. *Angiogenesis*. 2014 Oct;17(4):897-907. doi: 10.1007/s10456-014-9437-2. Epub 2014 Jul 2.

119. Nichol D, Stuhlmann H. EGFL7: A unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease. *Blood*. 2012;119(6):1345–1352.

120. Zahr A, Alcaide P, Yang J, Jones A, Gregory M, dela Paz NG, Patel-Hett S, Nevers T, Koirala A, Luscinskas FW, Saint-Geniez M, Ksander B, D'Amore PA, Argüeso P. Endomucin prevents leukocyte–endothelial cell adhesion and has a critical role under resting and inflammatory conditions. *Nat Commun*. 2016 Feb 2;7:10363. doi: 10.1038/ncomms10363.

121. Zhou Z, Christofidou-Solomidou M, Garlanda C, DeLisser HM. Antibody against murine PECAM-1 inhibits tumor angiogenesis in mice. *Angiogenesis*. 1999;3(2):181-8. doi: 10.1023/a:1009092107382.

122. Goh CY, Patmore S, Smolenski A, Howard J, Evans S, O'Sullivan J, McCann A. The role of von Willebrand factor in breast cancer metastasis. *Transl Oncol*. 2021 Apr;14(4):101033. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101033.

123. Yang P, Yang Y, Sun P, Tian Y, Gao F, Wang C, et al. β II spectrin (SPTBN1): biological function and clinical potential in cancer and other diseases. *Int J Biol Sci*. 2021;17(1):32-49. doi:10.7150/ijbs.52375.

124. GeneCards. A2M (alpha-2-macroglobulin). Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=A2M>.

125. Weizmann Institute of Science. HLA-A Gene - GeneCards | HLAA Protein | HLAA Antibody. GeneCards: The Human Gene Database. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HLA-A>.

126. Vogler M. Targeting BCL2-proteins for the treatment of solid tumours. *Adv Med*. 2014;2014:943648. doi:10.1155/2014/943648.

127. GeneCards. FTH1 Gene. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTH1>.

128. Rabelo-Santos SH, Termini L, Boccardo E, Derchain S, Longatto-Filho A, Andreoli MA, et al. Strong SOD2 expression and HPV-16/18 positivity are independent events in cervical cancer. *Oncotarget*. 2018;9(31):21630-21640. doi:10.18632/oncotarget.24850.

129. Zhang X, Heckmann BL, Campbell LE, Liu J. G0S2: A small giant controller of lipolysis and adipose-liver fatty acid flux. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017 Oct;1862(10 Pt B):1146-1154. doi:10.1016/j.bbalip.2017.06.007.

130. Srikrishna G. S100A8/A9 in malignancy: emerging insights into its function and clinical utility. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(6):620–628.

131. Izdebska M, Zielińska W, Grzanka D, Gagat M. The role of actin dynamics and actin-binding proteins expression in epithelial-to-mesenchymal transition and its association with cancer progression and evaluation of possible therapeutic targets. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 16;2018:4578373. doi:10.1155/2018/4578373.
132. Cao G, Zhang Z. FPR1 mediates the tumorigenicity of human cervical cancer cells. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5855-5865. doi:10.2147/CMAR.S182795. pmc.ncbi.nlm.nih.gov
133. Jia SH, Parodo J, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Extracellular NAMPT promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism. *J Biol Chem.* 2004;279(33): 34375-80.
134. Gómez-Herranz M, Taylor J, Sloan RD. IFITM proteins: Understanding their diverse roles in viral infection, cancer, and immunity. *J Biol Chem.* 2023;299(1):102741. doi:10.1016/j.jbc.2022.102741.