****

“PAPEL DE LAS VESÍCULAS LIBERADAS POR CÉLULAS MONONUCLEARES HUMANAS TRATADAS CON GENISTEÍNA”

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

AUTORA: MARIA ISABEL SÁNCHEZ-PASCUALA CALLAU

TUTOR: JUAN GAMBINI BUCHÓN

CURSO ACADÉMICO 2018/2019

SEGUNDA CONVOCATORIA JUNIO 2019

**Índice**

1. **Introducción y antecedentes**
2. **Justificación**
3. **Objetivos**
4. **Material y métodos**

**4.a Obtención de miRNAS significativos**

**4.b Obtención de genes diana significativos**

1. **Resultados**
2. **Discusión**
3. **Conclusión y bibliografía**

**Resumen**

La genisteína es una isoflavona, se conoce que su estructura es bastante similar a la del estrógeno. Sabemos que en ensayos preclínicos se le ha dado la función antioxidante, moduladora de la inflamación e inhibidor de cambios epigenéticos de la genisteína. Esto atribuye una función preventiva y de tratamiento de enfermedades cuyas patogénesis son: desórdenes metabólicos, obesidad y cáncer.

Existe asociación a la desregulación de vías de señalización celular: Inflamación, daño oxidativo, metilación y acetilación de DNA, que son vías principales desreguladas en estas enfermedades.

Además, conocemos que, al estar presente en la soja, su presencia es básica en la dieta del mundo asiático donde es muy abundante su consumo y donde destaca la longevidad de su población. Por ello en este estudio el objetivo es conocer que efectos ejerce sobre el sistema inmunológico la presencia de genisteína y conocer si puede influenciar en la patogénesis de alguna patología.

Para ello se tomaron muestras de sangre de voluntarias sanas, se las células mononucleares y linfocíticas. Se prepararon dos muestras una con y otra sin genisteína. Tras 48 horas se obtuvieron del sobrenadante unas microvesículas con miRNAS en su interior, tanto de la muestra con genisteína como sin. En un segundo paso se preparó una muestra con células madre de las voluntarias sanas y las microvesículas obtenidas. A las 48 horas se obtuvieron otros miRNAS resultantes de la segunda muestra.

Estos mediante un sistema de PCR se informatizaron, así pues, se obtuvieron 16 miRNAS significativos, el fin de la búsqueda ha sido conocer los genes de diana de estos miRNAS y si eran significativos.

Al final fueron 24 los genes significativos sobre los que se ha hecho una búsqueda bibliográfica de su estructura, función, publicaciones y artículos existentes sobre cada uno de los genes significativos.

Algunos de los genes estudiados se han asociado a diferentes tumores en los que se sobrexpresavan o infraexpresavan. esto lo hemos comparado con nuestro estudio en el que la presencia de genisteína ha generado una sobre o infraexpresión génica.

Así pues, conocemos que la genisteína puede jugar tanto un papel positivo como negativo según la patología.

**Abreviaturas**

**-miRNA: Micro ARN**

**-mRNA: ARN mensajero**

**-RE: Retículo endoplásmico**

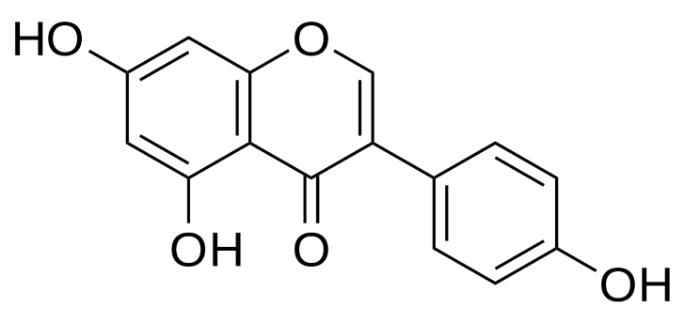
**-AG: Aparato de Golgi**

**-CHC: Cáncer hepatocelular**

1. **Introducción y antecedentes**

La genisteína es un fitoestrógeno de la categoría de las isoflavonas de la soja que fue originalmente identificada y aislada de la genista tinctoria, de ahí el nombre, y se sintetizó por primera vez en 1929 por Baker y Robinson.

La estructura química de ésta es 4,5,7-Trihidroxyisoflavona.



La función de los carbonos 4 y 7 en el anillo fenol son similares en estructura y función al grupo OH en el estradiol. Debido a su estructura la genisteína es capaz de unirse a los receptores de estrógenos, tanto en su isoforma alfa como beta, y por ende estimular la función estrogénica.

Debido a las grandes similitudes estructurales entre genisteína y estrógeno se evidencia un rol importante en el tratamiento de los síntomas de la postmenopáusicos (reducción de masa ósea, vaginitis, sofocos etc.)

Además, se ha demostrado en ensayos preclínicos la función antioxidante, moduladora de la inflamación e inhibidor de cambios epigenéticos de la genisteína. Esto atribuye una función preventiva y de tratamiento de enfermedades cuyas patogénesis son: desórdenes metabólicos, obesidad y cáncer. Existe asociación a la desregulación de vías de señalización celular: Inflamación, daño oxidativo, metilación y acetilación de DNA, que son vías principales desreguladas en estas enfermedades.

En diferentes ensayos humanos y animales se le da un rol importante a la genisteína para la posibilidad de tratamiento conjunto con quimioterapia, radioterapia y cirugía; se ha visto efectos adversos en estos tratamientos tales como: resistencia a la quimioterapia, deterioro del paciente, o pobre resultado del tratamiento.

Esto ha llevado a la búsqueda, en investigación, de una terapia diferente a los tratamientos que ya tenemos y que sea sinérgica a éstos. Por ejemplo, la genisteína, muestra efectos sinérgicos en combinación con tratamiento convencional quimioterápico en fármacos como tamoxifeno, docetaxel y adriamicina.

Pero no todo es positivo, la genisteína tiene una elevada multifunción debido a su biodisponibilidad baja, y es que en su metabolización sus diferentes metabolitos, pueden estimular muchas vías diferentes contribuyendo al desarrollo celular, lo cual puede ser beneficioso para el desarrollo de cáncer.

Además, es importante tener en cuenta que la función de ésta también varía mucho según la concentración en sangre. Ya que puede activar a bajas dosis receptor de estrógenos beta y a dosis altas, lo hará tanto a receptores beta como alfa. Además, variará su efecto según la cantidad y tipo de receptores de cada célula.

La soja, es un alimento muy extendido en la dieta asiática que se está occidentalizando cada vez más, y sabemos que tiene funciones sobre el funcionamiento del organismo.

Por otra parte, sabemos que existe una gran asociación entre la dieta, tanto durante el periodo intraútero, perinatal, infancia y adulto, y el funcionamiento del sistema inmune. (6)

Los componentes de la dieta tienen una fuerte asociación con el equilibrio entre las interleuquinas proinflamatorias o antiinflamatorias. Un desequilibrio en la dieta puede llevar a una situación donde exista una constante elevación de sustancias proinflamatorias llevando al desarrollo con los años de enfermedades como cáncer, enfermedades inflamatorias de intestino, alergia y atopia, diabetes tipo II, enfermedades autoinmunes y aparición temprana de enfermedades típicas de aparición en edad avanzada.

Además, también conocemos una fuerte asociación entre la microbiota del intestino y el sistema inmunológico. Esta microbiota a su vez varía en función de la dieta de cada individuo pudiendo desencadenar una situación más proinflamatoria en el organismo.

Por ello nos planteamos la idea que existen dietas ricas en principios activos proinflamatorios que acortan la longevidad y otras antiinflamatorias ricas en principios activos que benefician la longevidad.

En este estudio tenemos dos piezas clave para el conocimiento de la respuesta de las células mononucleares a su exposición a la genisteína. Ambas son herramientas para conocer esta respuesta. Estas son las microvesículas y los miRNAs.

Empezando por las microvesículas, son cuerpos celulares liberados de una variedad de células sanas (fundamentalmente células endoteliales, plaquetas, leucocitos y monocitos) así como de células tumorales, que portan material génico, proteico etc., por lo que constituyen un sistema de comunicación célula-célula tanto local como sistémico (MV). En función del tamaño y mecanismo de producción son exosomas, cuerpos apoptóticos y micropartículas.

En nuestro estudio son relevantes los exosomas, estas son vesículas pequeñas de 40-100nm en cuyo interior transportan miRNA, mRNA, fragmentos de ADN o proteínas.

Tienen su función en la respuesta inmune, progresión tumoral y otros procesos degenerativos.

Por otra parte, ha sido muy relevante el uso del miRNA el cual ha sido la herramienta fundamental del estudio.

Los miRNA son una clase de sRNA (short RNA) o ARN cortos reguladores, que se componen de una cadena simple y tienen de 18 a 25 nucleótidos. Son genes moduladores de la expresión génica a nivel del proceso de transcripción de ARN mensajero (mRNA), formando el complemento reverso de este mRNA, generalmente en el extremo 3’ -no traducible. La interacción funcional entre ambos (mRNA y micro RNA) deriva en la degradación del mRNA y en la represión traduccional, pudiendo causar modificaciones epigenéticas, o bien previene la traducción del mRNA sin degradarlo. Además, sabemos que un miRNA puede tener muchos mRNA como diana, al igual que un mRNA puede ser la diana de muchos miRNA.

Junto al miRNA existen otros tipos de ARN cortos y no codificantes cuya función no es trascribir una proteína sino regular la expresión génica, estos son: ARN transferencia, ARN nucleolar, ARN nuclear, ARN fago y viral, ARN pequeño de interferencia, ARN Piwi.

El primer miRNA observado fue lin-4 que regula los diferentes estadios de la larva C. elegans. Desde entonces se han ido reconociendo en el genoma de diversas especies desde gusanos, mosquitos hasta humanos, y el número de miRNAs sigue aumentado debido a la biología molecular y la bioinformática (1)

Se cree que el genoma humano se compone de 1-5% miRNA, y que este regula al menos 30% del genoma.

**Distribución genómica de los miRNA**

Aunque la mayoría de los genes para miRNA están distribuidos a lo largo del genoma, otro 50% se encuentran formando grupos y se expresan conjuntamente. Esta regulación se consigue mediante la síntesis de un transcrito policistrónico (pri-miRNA), que posteriormente es fragmentado para generar múltiples miRNAs.

Los genes para la generación de miRNA están situados tanto en exones como en intrones de RNA no codificante, así como en intrones de RNA codificante.

Biogénesis de miRNA

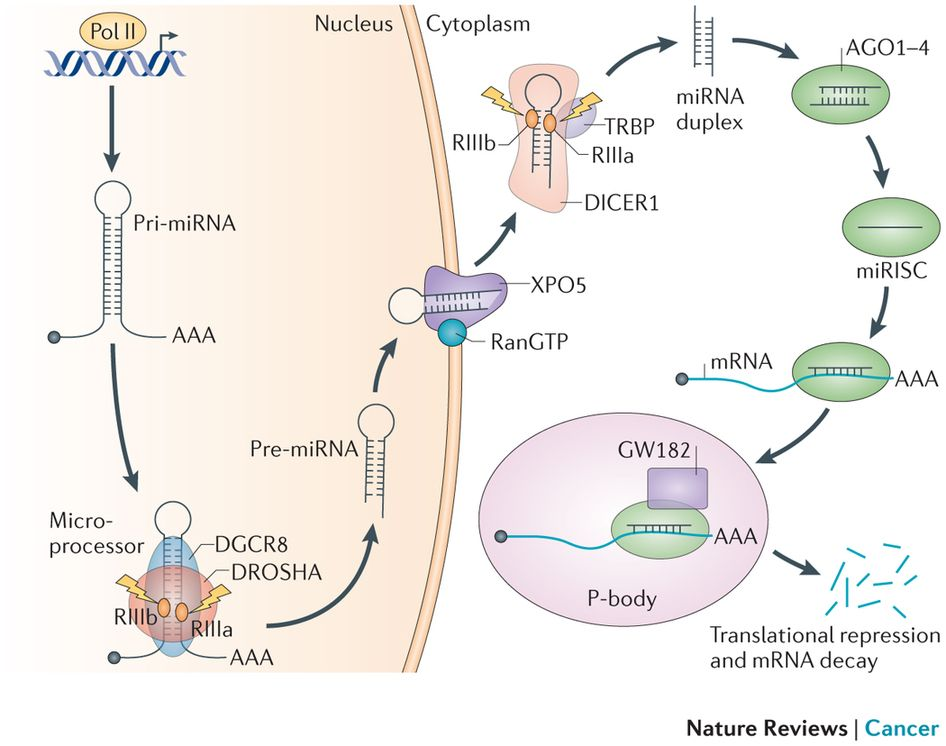
La vía de génesis de miRNA incluye varias etapas, inicialmente los miRNA son generados en el núcleo por una enzima RNA polimerasa II, a pesar de que algunos son generados por RNA polimerasa III. Se transcribe desde ADN por esta enzima para formar un micro ARN primario (pri-miRNA), el cual contiene de 300-1000 nucleótidos. Estos transcritos primarios se autocomplementan formando estructuras en tallo y bucle.

Posteriormente, este largo pri-miRNA es procesado por endonucleasas DROSHA y DGCR8. El pre-miRNA tiene una horquilla como estructura secundaria, que incluye regiones donde hay un apareamiento imperfecto de la dsRNA, en esta parte es donde el complejo microprocesador DROSHA lo rompe y libera uno o más premiRNA o precursores de miRNA de 70-90 nucleótidos de longitud.

Seguidamente, el pre-miRNA es exportado fuera del núcleo por Ran-GTP y un receptor Exportina-5. Una vez en el citoplasma, en el complejo DICER-1, se encuentran las enzimas RNasa III junto con el cofactor de transactivación TRBP. Esta enzima corta el tallo y bucle de pre-miRNA, para generar un RNA dúplex formado por una cadena de miRNA maduro y una de miRNA complementario de 22 nucleótidos de longitud. Después de la digestión, DICER permanece asociada al miRNA dúplex, que posteriormente es liberado por acción de RNA helicasa A.

A continuación, el RNA Dúplex es separado, un miRNA (sentido) es degradado, mientras que la cadena miRNA (antisentido o guía) es satisfactoriamente incorporada al RISC.

EL complejo ISC se compone de varias proteínas, principalmente Argonauta (AGO), y además Dicer y TRBP. Las proteínas AGO están localizadas en regiones específicas del citoplasma denominados cuerpos-P (cuerpos de procesamiento de mRNA) los cuales son regiones con altas tasas de degradación de mRNA vía deadenilación; aunque también puede ser almacenado el mRNA en estos cuerpos-P y posteriormente ser liberado para su traducción.



**Expresión génica y mecanismo de regulación**

Es característico de lo miRNAs su apareamiento imperfecto con el mRNA. Los miRNA se unen en la región 3’UTR (no traducible) de sus mRNA blanco para reprimir la expresión génica.

Estos mecanismos son: a) bloqueo del inicio de la traducción, b) represión post-inicio de la traducción y c) desestabilización del mRNA blanco a través de un proceso de deadenilación. Estos procesos a su vez, aunque son aparentemente diferente no se excluyen mutuamente.

En estos tres mecanismos, los mRNA diana, son reclutados en los cuerpos-P para almacenamiento o degradación; sin embargo, bajo condiciones de estrés estos mRNAs almacenados pueden ser liberados y traducidos.

**Circulación de microRNAs**

Los micro RNA y sus precursores son altamente estables a la degradación, se encuentran en el suero, saliva, orina, humor vítreo, jugos gástricos, secreciones pancreáticas, líquido sinovial, entre otros fluidos corporales (5).

La estabilidad de miRNAs en fluidos es debido a su asociación con la proteína Ago-2, cuerpos multivesculares, y por su incorporación a exososmas, microvesículas y cuerpos apoptóticos, o bien, en partículas de lipoproteínas de alta densidad, las cuales podrían sernos útiles como biomarcadores clínicos.

En efecto, la detección de miRNAs en sangre como biomarcadores de diagnóstico en una amplia variedad de enfermedades y el uso de estos miRNAs como marcadores de la evolución de enfermedad tras tratamiento, está demostrado que puede ser muy útil.

Los miRNAs son estables a la degradación y responsables del silenciamiento génico en la mayoría de las células eucarióticas, lo cual le provee de uso como biomarcadores en la detección temprana de muchas enfermedades, incluyendo casi todos los procesos biológicos, desde desarrollo a oncogénesis. (2)

Por ende, debido a su elevada estabilidad en fluidos y su posibilidad de ser liberado en el organismo in vivo, objetivándose una ganancia o pérdida de función, nos lleva a enfocarlo de un modo terapéutico. Replanteamos el uso de miRNAs como fármaco que podemos usar como tratamiento de enfermedades.

En esta investigación se han tomado muestras de células linfocíticas y mononucleares de voluntarias sanas, mediante la extracción de una muestra sanguínea a cada una de ellas.

Estas células inmunes, las hemos separado en dos grupos: en dos placas Petri diferentes, un control en las que se añadieron células en medio sin nada y otra en la que se han añadido células en un medio de genisteína.

Las dejamos ambas placas 48 horas de incubación. A la espera de que hubiese una respuesta celular, en este caso, que secretaran microvesículas con miRNAs.

Del sobrenadante se han obtenido estas microvesículas, tanto de la muestra como del control y ambas conjuntamente, se han añadido a una nueva placa Petri, en este caso con células madre del sistema inmune o células STEM, también extraída de las voluntarias.

El objetivo de esto es conocer la influencia de estos miRNAs provenientes del cultivo con Genisteína sobre la traducción del mRNA de esta célula madre, para compararlo frente a las microvesículas de la muestra control.

Posteriormente estos miRNA se han bioinformatizado mediante affimetrix genechip para así conocer que genes han resultado genes diana significativos para los miRNAs.

1. **Justificación**

Se conoce que la población asiática es una de las más longeva, y como ya he comentado anteriormente existe una gran asociación entre la dieta, el sistema inmunológico y ciertas patologías de origen inflamatorio.

Por este motivo, hemos enfocado nuestro estudio al conocimiento del efecto de un principio activo de uno de los principales alimentos de este tipo de dieta, la soja y la genisteína, para conocer que efectos desencadena sobre las células mononucleares del sistema inmune.

1. **Objetivos**

El objetivo de esta investigación es estudiar los efectos de la genisteína sobre las células mononucleares humanas y liberación de vesículas con miRNAs por parte de estas células.

Como objetivo específico queremos conocer la función de los genes diana de estos miRNAs para poder conocer sobre qué mecanismos modifica y que cambio generará la exposición celular a esta proteína, genisteína.

1. **Material y métodos**

**4.a. Obtención de miRNAs significativos**

Tras la bioinformatización de los resultados de los cultivos celulares realizados mediante el uso de affimetrix genechip, aparecen 16 miRNAS significativos en el interior de las microvesículas.

**4.b. Obtención de genes diana significativos**

Tras obtener los 16 miRNAs significativos, el fin de la búsqueda ha sido conocer los genes de diana de estos miRNAS y si eran significativos.

Para ello he utilizado una base de datos online, que permite conocer que genes diana tiene cada miRNA hasta la fecha. Esta web es [**www.miRDB.org**](http://www.miRDB.org)tras la obtención de todos los genes diana de cada uno de los miRNA he realizado una sustancial búsqueda para conocer cual de ellos nos aparece significativo en nuestro estudio.

Tras la obtención de 24 genes significativos sobre los que ejerce efecto los miRNAs excretados por las células en cultivo con genisteína, se obtuvo en **Pubmed** información sobre estos 24 genes.

Así pues, podemos conocer en que tejidos se expresa más y en que tejidos se expresa menos, la proteína que codifican la función, estructura y localización de ésta.

Además, para conocer un poco más se buscaron publicaciones de revisiones o estudios en lo que se habla de este gen, de su proteína y su función, y si su alteración está asociada a patologías o tumores, o cualquier información trascendente.

1. **Resultados**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Micro RNA** | hsa-miR-4270 | hsa-miR-1224-5p | hsa-miR-6891-5p | hsa-miR-378 | hsa-miR-1225-5p |
| **Gen** |  |  | KRT38 |  |  |
|  |  | RAB2B |  |  |
|  |  | JAK1 |  |  |
|  |  | RNF220 |  |  |
|  | COQ4 | COPG2 | KIAA1522 |  |
|  | FMNL3 | TEAD1 | NCAPG | FAM214A |
| GFRA1 | TSPAN5 | RAB30 | PTGES3 | FAM49B |
|  | PRSS16 | SEC22B | AGK |  |
|  |  | PCSK6 |  |  |
|  |  | RCAN1 |  |  |
|  |  | RXRA |  |  |
|  |  | SLC39A10 |  |  |
|  |  | ALDH1L2 |  |  |

Para la investigación he utilizado 5 de los 16 miRNAs obtenidos del cultivo, de estos 5 miRNAs he obtenido que existen 24 genes diana significativos, con un p<0’05 frente los controles.

**MiRNA: hsa-miR-4270**  y sus genes diana:

1. **GFRA1**

**Descripción:**

* Símbolo oficial: GFRA1
* Nombre completo oficial: GDNF familia de receptor alfa 1
* También llamado: RETL1, GDNFR, GFR-ALPHA 1, RET 1L, TRNR1
* Localización: 10q 25.3

**Función:**

Este gen codifica un miembro de la familia de las proteínas receptoras de factores neurotróficos derivados de la línea celular glial.

Se expresa en 25 tejidos del cuerpo humano, donde más en grasa y cerebro, y donde menos en placenta y médula ósea.

La preproteína es proteolíticamente procesada para generar un receptor maduro. El factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNFR) y neurturin (NTN), son estructuralmente parecidos; son factores neurotróficos potentes que juegan un importante papel en el control de la supervivencia neuronal y su diferenciación.

Éste es un receptor glicosilfosfatidilinositol (GPI) que se asocia a GDNFR y NTN y media la activación del receptor RET tirosin kinasa.

Es conocido que el complejo GDNF/GFRA1 activa a RET (proto-oncogén) y potencia el desencadenamiento de las vías de activación mediante proteína kinasa activada por mitógeno activo (MAPK)/señal extracelular activada por kinasas y fosfoinositido 3-kinasa, promoviendo así la diferenciación, proliferación y supervivencia de las neuronas. Por ellos se plantea como una posible diana en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La vía no conocida de señalización de GFRA1, que es independiente de RET debe operar a través de L1 y moléculas de adhesión neural (L1CAM, NCAM), entre otros, aunque se conoce poco. (12)

En un estudio se presenta a GFRA1 como un antígeno de cáncer de mama triple negativo (receptores hormonales y HER2 negativos), se trata de un 51-kDa glicosilfosfatidilinositol (GPI) receptor de superficie y coactivador de RET.

**MiRNA: hsa-miR-1224-5p** y sus genes diana:

1. **COQ4:**

**Descripción:**

-Símbolo oficial: COQ4

-Nombre completo: Coenzima Q4

-También llamado: CGI-92, COQ10D7

-Localización: 9q34.11

**Función:**

Se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más duodeno y tiroides, y donde menos en páncreas y médula ósea.

El gen CoQ4, codifica una proteína de 265 aminoácidos que se encuentra de manera ubicua perifericamente asociada a la propia membrana mitocondrial al lado de la matriz.

La función precisa en el humano se desconoce, pero encontramos un ortólogo a ésta en la levadura, saccharomyces cerevisiae. En ella observamos un papel fundamental para el mantenimiento estructural y la estabilización de un complejo multiheteromérico, incluyendo muchas, si no todas, las enzimas de biosíntesis del CoQ10.

Por ello, es un componente de la vía de biosíntesis del CoQ10, se trata de un componente esencial de la cadena de transporte electrónica, que lanza electrones entre el complejo I o II a complejo III de la cadena de transporte mitocondrial.

Ésta proteína parece jugar un rol estructural en la estabilización de un complejo que contiene la mayoría de enzimas de biosíntesis de coenzima Q.

La Coenzima Q10, o Ubiquinona, es un componente lipofílico de la cadena de transporte electrónico. Su función es lanzar los electrones resultantes del NADH (Nicotinamida adenina dinucleótico, en su forma reducida) y FADH2 (flavín adenín dinucleótido, en su forma reducida) hacia el complejo III (cIII) o Ubiquinona-citocromo C reductasa de la cadena de transporte electrónico.

La CoQ actúa como antioxidante y estabilizador de membrana, es un cofactor de enzimas mitocodriales y juega un papel fundamental en la biosíntesis de pirimidina, aceptor de eletrones, desde dihidroorotato dehidrogenasa.

La CoQ tiene un anillo de quinona y un tallo de isoprenoide de diferente longitud según espécie, en el humano 10.

1. **FMNL3**

**Descripción:**

-Símbolo oficial: FMNL3

-Nombre completo: Formin like 3

-También llamado: FRL2, WBP3, FHOD3, WBP-3

-Localización: 12q13.12

**Función:**

Este gen se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más en ganglios linfáticos y testículos, y donde menos en páncreas e hígado.

La proteína codificada por este gen contiene dominio para el homólogo 2 de formina, presenta elevada similitud de secuencia de la proteína de ratón wbp3. Dos transcritos alternativos codificadores de dos isoformas diferentes se han descrito.

FMNL3 se trata de una formina, reguladora de la actina y los microtúbulos del citoesqueleto. En cuanto a la actina, las forminas son factores que permiten el ensamblaje de la actina y actúan en una variedad de procesos basados en la actina.

Los filamentos de actina formados por forminas son también usados para la construcción de filopodias (16), que son proyecciones sensoriales que permiten a las células migratorias migrar en sentido al entorno externo.

El dominio homólogo de la formina 2 (FH2) cataliza la nucleación de filamentos de actina e influencia en la elongación.

Se ha observado que la formina FMNL3 es un regulador de la angiogénesis, a nivell del citoesqueleto de las células endoteliales.

El proceso de angiogénesis requiere de células endoteliales para experimentar profundos cambios de forma y polaridad. Convirtiendo su elevado aplanamieto morfológico en vasos en reposo, a una forma muy alargada e invasiva. Se conoce poco este proceso y que proteínas lo regulan.

En un artículo, en el que habla de un ensayo, se realiza un cultivo de celulas endoteliales para examinar el citoesqueleto de éstas bajo la morfogénesis de de la angiogénesis.

En éste estudio se observa que la elongación de células endoteliales durante la angiogénesis se acompaña de la estabilización de microtúbulos y su alineación en matrices paralelas con dirección a la punta de crecimiento.

En este estudio se expone una librería de forminas humanas en las que se identifica FMNL3 (formin-like 3) como reguladora crucial de la elongación de células endoteliales durante angiogénesis.

Se observa en embriones de pez zebra en los que se utilizaron siRNA para silenciar la expresión de FMNL3, observándose una angiogéneis aberrante y escasa, por ello sabemos que es crucial. Una de las explicaciones para esto fue la disrupción entre interacciones físicas entre células endoteliales y fibroblastos.

Concluyendo que la FMNL3 es un regulador de microtubulos endoteliales durante la angiogénesis y se requiere para la elongación de células endoteliales en su forma inactiva, para su forma elongada y activa angiogénica.

1. **TSPAN5**

**Descripción:**

-Símbolo oficial: TSPAN5

-Nombre completo: Tetraspanin 5

-También llamado: NET-4, NET4, TM4SF9, TSPAN-5

-Localización: 4q23

**Función:**

Este gen se expresa en 20 tejidos del cuerpo humano, donde más en cerebro y ovario, y donde menos en hígado y páncreas.

La proteína codificada por éste gen es una miembro de la proteína transmembrana 4, o también conocida como, tetraspanina. La mayoría son proteínas de superfície que se caracterizan por presentar dominios hidrofóbicos. Las proteínas median los eventos de transducción que tienen un papel en la regulación del desarrollo celular, activación, crecimiento y motilidad.

Las tetraspaninas son una gran família de proteínas transmembrana de 204 a 355 aminoácidos y 25-50kDa. Se caracteriza por cuatro dominios transmembrana conservados, uno amino-terminal pequeño citoplasmático, otro carboxi-terminal en el tallo, un lazo extracelular grande y otro pequeño.

Existen 28 miembros formando ésta família en mamifero. Son parecidas a las integrinas tienen 4 dominios transmembrana y están presentes en la mayorías de células y tejidos, excepto eritrocitos. Existe una asociación entre tetraspaninas y otras proteínas mediante microdominios para formar extensas redes de proteína transmembrana que regulan la motilidad celular, desencadenan agregación celular homotípica y participa en varios tipos de función celular y señalización, entre ellos: adhesión, migración, invasión, señalización, fusión célula-célula, infección por virus oncológicos.

Se conoce poco sobre la función de TSPAN5, se ha visto presente una elevada expresión en estructutras de la corteza cerebral como hipocampo, amígadala y células de purkinje. Por ello se ha relacionado con la maduración y desarrollo del cerebro.

Por otra parte, se ha visto una elevación de su expresión asociada a la señalización RANKL en precursored de osteoclastos, y una inhibición de la expresión cuando ya se da el proceso de osteoclastogénesis. Siguiendo un rol de formación e inhibición en la formación de osteoclastos.

1. **PRSS16**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: PRSS16

- Nombre comleto: serin proteasa 16

- También llamado: TSSP

- Localización: 6p22.1

**Función:**

Se expresa en 19 tejidos del cuerpo humano donde más en tiroides y estómago, y donde menos en hígado y corazón.

Se cree que tiene función en la vía de presentación de antígenos alternativa utilizada por las células epiteliales de la corteza tímica donde se expresa altamente, durante la selección positiva de células T. El gen se encuentra en el gran grupo de genes de histonas en el cromosoma 6 cerca del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I.

(19)El desarrollo y mantenimiento de autotolerancia, es básico para el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Influyen tanto factores genéticos como ambientales. En particular el complejo HLA está fuertemente asociado a enfermedades autoinmunes. El gen de este complejo se localiza en el brazo corto del cromosoma 6.

El complejo de HLA, es una amplia región génica que alberga un gran número de genes codificantes de moléculas asociadas a la respuesta inmune, aunque es ifícil conocer que genes están asociados a la autoinmunidad.

Uno de los genes asociados al desarrollo de Diabetes Mellitus I y enfermedad celíaca marcado por asociación de microsatélites en la región HLA I, y las enfermedades asociadas fueron independientes al desequilibrio en el ligamento con los genes primeramente envueltos codificantes de moleculas de HLA presentadoras de péptidos.

**MiRNA: hsa-miR-6891-5p** y sus genes diana:

1. **KRT38**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: KRT38

- Nombre completo: Keratin 38

- También llamado: HA8, hHa8, KRTHA8

- Localización: 17q21.2

**Función:**

La expresión de este gen es baja, y se localiza en los siguientes tejidos, por orden de mayor a menos expresión: glándula salival, piel, endometrio, esófago, glándula adrenal, testículos.

La proteína codificada por éste gen es miembro de la família de genes de queratina. Como la queratina tipo I, del pelo, es una proteína acídica que heterodimeriza con el tipo II para formar pelo y uñas. El tipo I de queratinas se encuentran en en una zona de cromosoma 17q 12-q21, y tienen la misma dirección de transcripción.

Las queratinas son dos miembros de una família de filamentos intermedios reconocida (tipo I: queratina acídica, tipo II: queratina básica, tipo III: desmina-vimentina, tipo IV: neurofilamento, tipoV: lámina) que son divergentes de las queratinas epidérmicas.

Las queratinas abarcan un rango de peso molecular de 40-70kD, en las tipo I que tienen puntos isoeléctricos acídicos, siendo en general más pequeñas que las tipo dos, que son neutras ligeramente básicas.

La mayoría de queratinas del pelo, se arupan en dos grupos, de 40-48kD y 59-62kD. Y se ha clasificado de la diferente forma: (20)

-Tipo a: Ia y IIa forman parte de las queratinas duras (pelo, uñas…)

-Tipo : Ib y IIb forman parte de las querantinas blanda (epidermis y otros tejidos blandos…)

Las queratinas del pelo, a diferencia de las epidérmicas contienen 7’6% de cisteína frente las epidérmicas que sólo 2’9%.

Como subunidades de filamentos intermediarios que son, presentan una estructura secundaria común; presentan un dominio central alfa-helicoidal altamente conservado, conformado por cuatro vueñtas de espiral y un dominio terminal no helicoidal que puede ser de diferentes longitudes y secuencias.

Monómeros de queratinas acídicas y básicas interaccionan para formar un heterodímero, que se unirá con otro para formar un tetrámero. Éste polimerizará dando un filamento final de 10nm.

En cuanto a la família tipo I de quertina del pelo humana, esta formada por nueve miembros individuales, los cuales los podemos dividir en tres grupos. Grupo A (hHa1, hHa3-I, hHa3-II, hHa4), grupo B (hHa7, hHa8), cada uno contiene queratinasdel cabello relacionadas estructuralmente, mientras que el grupo C (hHa2, hHa5 y hHa6) no está relacionado estructuralmente con las queratinas del pelo.

Mediante un estudio de anticuerpos frente estas queratinas del pelo, mediante western blott se establece un catálogo bidimensional que comprende dos tipos diferentes de queratina tipo I. Un grupo fuertemente expresado (hHa1, hHa3-I/II, hHa4 y hHa5) y otro débilmente expresado (hHa2, hHa6, hHa7 y hHa8).

Estudios de hibridación *in situ* y de expresión inmunohistoquímica del folículo piloso del cuero cabelludo, muestran que la queratina hHa2 y la hHa5 definen el estadío primario de diferenciación capilar. La expresión de hHa5 en la matriz capilar y la coexpresión de hHa5/hHa2 en las células tempranas de la cutícula del pelo, mientras que su diferenciación no requiere la expresión de otras queratinas, ya que as células de la matriz se embarcan en l avía cortical mediante la expresión secuencial de hHa1, hHa3-I/II, y hHa4, el cual es sustituido por hHa6 en en estadío avanzado de la diferenciación cortical, y ela hHa8 se expresa heterogéneamente en las células corticales. Éstos seis tipos de queratina tipo I están envueltos con la diferenciación terminal en la fase anagen del pelo.

Como se ve falta la acción de la queratina tipo I hHa7 que no se relaciona con la fase anagen del folículo piloso del cuero cabelludo, si no con las células de la corteza central, en el raro y pequeño folículo que permite el crecimeinto del vello del cuerpo.

1. **RAB2B**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: RAB2B

- Nombre completo: RAB2B miembro de la família de oncogenes RAS

- Localización: 14q11.1-14q11.2

**Función**:

Se localiza en 27 tejidos, donde más en médula ósea y testículos, y donde menos en páncreas y glándula salival.

Miembros de la família de proteínas Rab son no transformantes, monoméricas guanosín trifosfato (GTPases) de la superfamília RAS. Contiene cuatro regiones altamente conservadas involucradas en la unión a GTP e hidrólisis.

Proteínas Rab son preniladas y se encargan del tráfico vesicular del tráfico endocítico y exocítico y las fusión, en las células eucarióticas. Éste tráfico desde el retículo endoplásmico al aparato de golgi.

En células de mamíferos, se han descrito alrededor de 50 proteínas Rab diferentes, presentan patrones tisulares de diferenciación específicos y localización subcelular específica.

Las proteínas Rab, contienen cuatro dominios altamente conservados supersecundarias ncesarias para la unión a GTP.

Para determinar la localización cromosómica del gen humano Rab2B se utiliza la base de datos génica internacional a NCBI (22), se determinan 2312 pares de bases de longitud en 14q11.1-14q11.2. El gen tiene ocho intrones y nueve exones con patrón AG-GT codifica una proteinas de 216 residuos de aminoácidos

Se realiza un estudio de 16 tejidos humanos y ocho tejios tumorales humanos, un estudio basada en PCR. Se observó que muchas proteinas Rab se localizan de manera ubicua en todo el organismo, variando su nivel de exprsion entre tipos celulares. Por otra parte hay proteinas Rab localizadas en celulas y tejidos específicos.

El modeLo de expresión del gen Rab2B revela que existe una elevada transcripción en riñón, próstata, pulmón, hígado, timo y colon; y baja en placenta, páncreas y múculo esquelético

1. **JAK1**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: JAK1

- Nombre completo: Janus kinasa 1

- También llamado: JTK3, JAK1A, JAK1B

- Localización: 1p31.3

**Función:**

El gen se expresa de manera elevada en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más ne glándulas linfáticas y grasa, donde menos en apéndice y bazo.

Éste gen codifica una proteína que es miembro de una clase de proteinas pertenecientes a las enzimas asociadasa citoquinas. Son tirosín-quinasas (PTK) no específicas. Forman parte de las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica.

Su estructura está formada por cuatro dominios que se distribuyen de manera adyacente. Se trata del dominio ERM en el extremo amino terminal y es de unos 300 aminoácidos, seguido del dominio SH2 de 100 aminoácido y une a los péptidos con fosfotirosina mediante puentes de hidrógeno, el tercer dominio es una proteína homóloga a quinasa y finalemente el dominio quiasa donde reside la actividad enzimática y se sitúa en el extremo carboxilo terminal.

La quinasa codificada fosforila STAT (activadores de trasncripción y transductores de señal) por ello, juega un rol importante en la señal de transducción de interferon-alfa/beta y interferon-gamma.

1. **RNF220**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: RNF220

- Nombre completo: Ring finger protein 220

- También llamado: C1orf164

- Localización: 1p34.1

**Función:**

Este gen se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más en cerebro y testículos, y donde menos en hígado y páncreas.

El gen RNF220 se localiza en el cromosoma 1, contiene 22 exones y codifica un dedo de zinc que tiene dos dominio principales. Todavía se desconoce la función de éste gen, se sabe que actúa como una ligasa E3 la cual interactúa con SIN3B y promueve su ubiquitinación y degradación proteosómica.

SIN3B es una proteína asociada a la cromatina, la cual, es principlamente expresada en testículo especialmente en el núcleo de la célula germinal SIN3B juega un papel vital en la fase de paquitene de la meiosis.

1. **COPG2**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: COPG2

- Nombre completo: Subunidad gamma 2 del complejo proteico de la capa de recubrimiento.

- También llamado: 2-COP, gamma-2-COP

- Localización: 7q32.2

**Función:**

Este gen se expresa en 27 tejidos de cuerpo humano, donde más en ovario y testículos, y donde menos en glándula salival y páncreas.

COPG2 contiene 24 exones y se extiende a más de 50 pares de basesde ADN. Se expresa en tejidos tanto adultos como fetales, en éstos se incluyen músculo esquelético, piel, riñón, glándula adrenal, placa coriónica y amnios.

Se transcribe y expresa desde el alelo paterno, monoalélico, aunque en casos se ha visto que desde una duplicación del alelo materno, siendo bialélico, podría podría transcribirse también en tejido hepático, cerebro fetal y líneas celulares linfoblásticas. Entre sus vías se encuentran, el metabolismo de las proteínas y el transporte retrógrado de golgi a retículo endoplásmico.

El coatómero, es un complejo proteico citosólico se une a los motivos de la dilisina y se asocia de manera reversible con las vesículas no recubiertas de clatrina del aparato de Golgi, que median el transporte de proteínas biosintéticas desde el RE, a través del Golgi hasta la red trans de Golgi. El complejo de coatómero, es esencial para el transporte retrógrado de Golgi a ER de proteínas marcadas con dilisina.

El complejo de coatómero, también influye en la integridad estructural de Golgi, así como en el procesamiento, la actividad y el reciclado endocítico de los receptores de LDL (por similitud).

1. **TEAD1**

**Descripción:**

-Símbolo oficial: TEAD1

- Nombre completo: Factor de transcrición del dominio TEA 1

- También llamado: AA, REF1, TCF13, TEF-1, NTEF-1, TCF-13, TEAD-1

- Localización: 11p15.3

**Función:**

La expresión de este gen es ubicua y se realiza en 27 tejidos, donde más en esófago y grasa, donde menos en glándula salival y páncreas.

Éste gen codifica un factor potenciador transcripcional ubicuo que es miembro de la família de dominios TEA/ATTs. Ésta proteína dirige la trasactivación de una amplia variedad de genes; en células placentarias también actúa como represor transcripcional.

En la família TEAD (1-4) todos sus miembros presentan una estructura similar, que unen a una secuencia de ADN 5’-CATTCC-3’ llamado citidina-adenosina-timidina músculo específico. (MCAT) que contienen genes que permiten el crecimiento celular, de este modo también puede haber un efecto oncogénico.

Un dominio de unión al ADN altamente conservado denominado dominio TEA.

La estructura tridimensional del dominio TEA ha sido identificada, contiene 3 hélices alfa (H1,H2,H3) mediante la H2 se une al ADN. Otro dominio conservado de TEAD, es el dominio de unión YAP1 o TAZ, que se encuentra en el extremo C, permite la unión de cofactores. Éstos son necesarios para inducir la expresión génica, ya que por si misma no puede.

Se asocia a la vía de desarrollo del miocardio, múculo esquelético, múculo liso. Mediante la regulación de los genes de la cadena pesada de la miosina, genes músculos cardíacos troponina T e I, regulación de la proliferación y apoptosis. Esto es debido a su asociación con la vía “Hipppo Kinasa”, esta vía controla el tamaño de los órganos mediante proliferación celular y apoptosis

1. **RAB30**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: RAB 30

**-** Nombre completo: RAB 30 miembro de la família de oncogenes RAS

- Localización: 11q14.1

**Función:**

La expresión del gen se localiza en 26 tejidos, donde más en cerebro y ganglio linfático, y donde menos en páncreas y médula ósea.

Este gen se traduce en unas proteínas pequeñas, Rab GTP-asas, que son clave en el tráfico intracelular de membranas desde la formación, transporte y fusión de vesículas con membranas. El ciclo de proteínas RABs desde una forma de GDP-inactiva a GTP-activa permite un mecanismo capaz de reclutar en membrana celular diferentes conjuntos efectores responsables de la formación de vesículas, el movimiento, el anclaje y la fusión (por similitud). Requerido para la integridad estructural del aparato de Golgi, posiblemente mediando interacciones con proteínas de andamios citoplásmicos.

Las Rab proteínas son la família más grande de GTPasas pequeñas, son moléculas de 20-25kDa.

Rab30 es una proteína ubicua de 23kDa que se identificó por primera vez en 1996 en el melanocito. Se localiza en el aparato de golgi y se encarga del tráfico correcto entre reticulo endoplásmico y aparato de golgi. De hecho, el agotamieento de Rab30 podría influenciar en la estructura del AG no siendo así en el tráfico vesicular.(2)

1. **SEC22B**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: SEC22B

- Nombre completo: Proteína de tráfico de vesículas homóloga B SEC22 (gen/pseudogen)

- También llamado: ERS-24, SEC22L1

- Localización: 1p12

**Función:**

Este gen se expresa en 27 tejidos, donde más en grasa y tiroides, y donde menos en médula ósea y páncreas.

La proteína codificada por éste gen es un miembro de la família de proteínas de tráfico de vesículas SEC22. Parece formar complejo con SNARE y se cree que desempeña un papel en el tráfico de proteínas RE-Golgi.

SNARE es el acrónimo en inglés de receptores de proteínas de fijación soluble de NSF (Factor sensible a la N-etilmaleimida), éstas se encragan de facilitar las fusión de las vesículas encargadas del trasnporte de moléculas necesarias para la fusión de las vesículas.

Se ha estudiado la función de la proteína SEC22B en el transporte de vesículas de retículo endoplásmico a aparato de golgi vía anterógrada y se ha visto que forman un complejo SNARE junto Bos1p, Bet1p, Sed5p, esto se havisto en estudios genéticos y bioquímicos.

Por otra parte, también se ha visto que realiza transporte retrógrado desde AG a RE, y actúa formando SNARE junto a la proteína Ufe1p localizada en RE.

1. **PCSK6**

**Descripición:**

- Símbolo oficial: PCSK6

- Nombre completo oficial: Proteína convertasa subtilisina kexina tipo 6

- También llamado: SPC4, SPACE4

- Localización: 15q26.3

**Función:**

La expresión de este gen se localiza en 14 tejidos del cuerpo humano, en su gran mayoría en bazo e hígado.

Este gen de 186Kbs, codifica un miembro de la família de la proproteína convertasa de tipo subtilisina que incluye proteasas que pocesan el tráfico de precursores de proteínas y péptidos a través de ramas reguladoras o constitutivas de la vía secretora.

La proteína codificada es una endoproteasa de serina dependiente de calcio que sufre un proceso inicial autocatalítico en el retículo endoplásmico para generar un heterodímero que sale de éste RE y va al AG donde se da un segundo evento autocatalítico porque adquiere esta capacidad catalítica.

La proteasa codificada se secreta consecutivamente en matrix extracelular y es expresada en muchos tejidos incluyendo neuroendocrino, higado, intestino y cerebro. Éste gen codifica uno de los siete miembros básios específicos de aminoácidos que escinden sus sustratos en residuos básicos simples o pareados.

Algunos sustratos incluyen factor de crecimiento beta asociado a proteínas, albúmina y factor de von willebrand. Se cree que éste gen juega un papel en el progreso tumoral y un patrón de izquierda-derecha.  
PCSK6 también esciende y activa la Corina, una serina proteasa que regula la homeostasis del sodio y presión arterial.

1. **RCAN1**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: RCAN1

- Nombre completo: Regulador de calcineurina 1

- También llamado: CSP1, DSC1, DSCR1, MCIP1, DAPT78

- Localización: 21q22.12

**Función:**

La proteína codificada por éste gen interactúa con Calcireunina A, e inhibe vías de señalización dependientes de calcineurina que actúa separando e hidrolizando grupos fosfato (función fosfatasa), afectando posiblemente al sistema nervioso central y su desarrollo.

En el cerebro participa en la liberación de neurotransmisores, crecimiento de prolongaciones neuríticas y muerte neuronal.

Éste gen se encuentra en la región candidata mínima para el fenotipo de síndrome de down, presenta 7 exones , 6 intrones, pesa 45Kb y se sobreexpresa en el cerebro de los fetos con síndrome de down.

Se ha visto que tiene 4 isoformas, RCAN1(1-4), el RCAN1.1 es altamente expresado en sistema nervioso central, y RCAN1.4 en músculo cardíaco y riñón fetal.

La proteína codificada por el gen RCAN1, es reguladora endógena de la calcineurina, también conocida como proteína fosfatasa 2B que es una calcio/calmodulina-dependiente serina/treonina fosfatasa, se trata de un heterodímero formadopor una subunidad catalílita calcineurina A, y una subunidad reguladora calcireunina B, se relaciona con muchos procesos fisiológicos como apoptosis y desarrollo cardiovascular.

1. **RXRA**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: RXRA

- Nombre completo oficial: Receptor X retinoide alfa

- También llamado: NR2B1

- Localización: 9q34.2

**Función:**

Su expresión es ubicua, donde más lo vemos es en la piel y tejido adiposo, donde menos en ganglio linfático.

Los receptores X retinoides (RXR) y los receptores de ácido retinoico (RAR) son receptores nucleares que median los efectos biológicos de los retinoides por su participación en la activación del gen mediada por el ácido retinoico. Estos receptores funcionan como factores de transcripción al unirse como homodímeros o heterodímeros a secuencias específicas en los promotores de los genes diana. La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamília de los receptores de hormonas tiroideas y esteroides de los reguladores de la transcripción. .

En una revisión se habla de la participación de RXRA en múltiples procesos fisiólógicos, además se ha visto que su expresión alterada se asocia al desarrollo de diferentes enfermedades, por ejemplo en tejido adiposo, próstata, piel, hepatocitos. En estudios genéticos en animales que el RXRA es necesario para la morfogénesis ocular y los últimos pasos de la diferenciación trofoblástica.

El RXRA, al igual que la amyoría de receptores nucleares, consta de tres dominios distintos: una región A/B N-terminal que contiene el dominio de activación independiente de ligando AF1 (función de activación-1); un dominio de unión a ADN (DBD); y un dominiode unión ligando C-terminal (LBD) que contiene el dominio de activación dependiente de ligandoAF2 (función de activación-2).

Además, RXRA regula la transcripción del gen diana como homodímero o heterodímero. RXRA homodimeriza consigo mismo o heterodimeriza con otros receptors nucleares, por ejemplo: receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), receptor de áciso retinoico (RAR), receptor de vitamina D (VDR), receptor de hormona tiroidea (TR) entre otros.

Se han identificado múltiples moléculas que se unen a RXRA y modulan su actividad. Después de la unión del ligando un cambio conformacional de RXRA desencadena una serie de eventos como co-activación, reclutamiento de co-regulador, lo que lleva a actividades de transcripción positiva o negativa, ejerciendo diferentes funciones biológicas.

Además se conoce una función no genómica, en el citoplasma que se correlaciona con la supervivencia celular, la diferenciación, la inflamación y la apoptosis.

En una revisión se habla de la participación de RXRA en múltiples procesos fisiólógicos, además se ha visto que su expresión alterada se asocia al desarrollo de diferentes enfermedades, por ejemplo en tejido adiposo, próstata, piel, hepatocitos. En estudios genéticos en animales que el RXRA es necesario para la morfogénesis ocular y los últimos pasos de la diferenciación trofoblástica.

1. **SLC39A10**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: SLC39A10

- Nombre completo: Portador de soluto família 39 miembro 10

- También llamado: LZT-Hs2

- Localización: 2q32.2

**Función:**

El zinc es un cofactor esencial para cientos de enzimas. Se relaciona con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, además de control de transcripción génica, crecimiento, desarrollo y diferenciación. SLC39A10 pertenece a una subfamília de proteínas que muestra características estructurales de transporte de zinc.

Se expresa en 24 tejidos del cuerpo, donde más en el cerebro y tiroides, y donde menos en hígado y páncreas.

SLC39A es un transportador de zinc que está estrechamente relacionado con el sistema inmune y la homeostasis en macrofagos. Se encarga de regular la supervivencia de macrófagos a través de un eje dependiente de Zn/p53 durante la respuesta inmune.

1. **ALDH1L2**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: ALDH1L2

- Nombre completo: Aldehído deshidrogenasa 1 miembro de la família L2

- También llamado: mtFDH

- Localización: 12q23.3

**Función:**

Este gen codifica un miembro de ambas superfamílias aldehído dehidrogenasa y formil transferasa. Este miembro es la forma mitocondrial de 10-formyltetrahydrofobo deshidrogenasa tardía (FDH), que convierte 10-formiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato y CO2 en una reacción dependiente de NADP(+), y desempeña un papel esencial en la distribución de grupos de un carbonoentre los compartimentos citosólico y mitocondrial de la célula. Alternativamente, se han encontrado variantes de splicings alternativos para este gen.

Se expresa en 24 tejidos del cuerpo humano, donde más en páncreas y donde menos hígado.

FDH (10-formiltetrahidrofolato dehidrogenasa), es una proteína baundante; su nivel se aproxima al 1,2% de la proteína total en el extracto de alcohol, lo que sugiere un papel importante para la reacción que convierte la forma unida a folato en CO2. En genral, esta ruta elimina los grupos de un carbono del conjunto folato y puede ser importante para controlar su flujo hacia reacciones dependientes de folato.

La presencia de una actividad similar en la mitocondria de los mamíferos, sugirió la existencia de una enzima mitocondrial, un un FDH pero en la mitocondria con actividades 10fTHF deshidrogenasa/hidrolasa. Estas enzimas atalizan una oxidación NADP-dependiente del Folato para formar CO2.

**Del miRNA: hsa-miR-378c**

**1. KIAA1522**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: KIAA1522

-Nombre completo oficial: KIAA1522

- Localización: 1p35.1

**Función:**

Este gen se expresa en 22 tejidos del cuerpo humano, donde más se expresa es en piel seguido de duodeno, donde menos en médula ósea y bazo.

Se conoce poco sobre la actividad de la proteína que codifica. En un estudio en el que se buscan biomarcadores para conocer la supervivencia y pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón excluyendo de células pequeñas.

**2. NCAPG**

**Descripción:**

- Símbolo oficial: NCAPG

- Nombre completo: Subunidad G del complejo de condensina Ino SMC

- También llamado: CAPG, CHCG, YCG1, NY-MEL-3

- Localización: 4p15.31

**Función:**

Se expresa en 23 tejidos del cuerpo humano, principalmente en médula ósea y nódulo linfático, donde menos en páncreas y corazón.

Éste gen codifica una subunidad del complejo condensina, que es responsable de la condensación y estabilización de los cromosomas durante la mitosis y la meiosis. La fosforilación de la proteína codificada activa el complejo de condensina. Hay pseudogenes para este gen en los cromosomas 8 y 15.

NCAPG es una de las tres subunidades que no son SMC en la condensina I, que pertence a una superfaília de proteínas recientemente definida, denominada kleisinas. En estudios previos a este, se ha observado un papel fundamental en muchos aspectos de la organización y dinámica de los cromosomas de orden superior. Otro estudio revela que la defosforilación de la proteína NCAPG está involucrada en el bloqueo de la actividad de condensación.

Las condensinas son complejos de proteínas múltiples que juegan un papel central en el ensamblaje y la segregación de cromosomas durante la mitosis y la meiosis. Muchas células eucariotas poseen dos tipos diferentes de complejos condensina, I y II, cada uno de los cuales está compuesto por un conjunto de subunidades.

**3. PTGES3**

- Símbolo oficial: PTGES3

- Nombre completo: Prostaglandina E sintetasa 3

- También llamado: P23, TEBP, cPGES

- Localización: 12q13

Este gen codifica una enzima que convierte el endoperóxido de prostaglandina H2 (PGH2) en prostaglandina E2 (PGE2). Esta proteína funciona como una chaperona con la proteína de choque térmico 90 (HSP90), localizándose en los elementos de respuesta en el ADN y alternando los complejos de activación transcripcional. Resultados de splicing alternativo en múltiples variantes de transcripción. Existen múltiples pseudogenes de eset gen en varios cromosomas diferentes. Se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, los dos principales, endometrio y ovario frente a los que menos páncreas y glándula salival.

Hsp90, una chaperona molecular esencial en eucariotas, utiliza una variedad de co-chaperonas en sus interacciones con muchas poteínas diferentes. Proteínas p23, un co-acompañante de 18kDa bien caracterizado, aumenta la Hsp90 AMP-PNP la afinidad y reduce la actividad ATPasa de Hsp90. P23 (PTGES3) interactúa con rl dominio N-terminal y dominios intermedios, y se ha visto comoparte de complejoc con HSp90 junto otros, como receptor de progesterona, fes tirosin-kinasa y factor de transcripción Hsf.

PTGES3 se ha visto que posee otras funciones independientes de chaperona Hsp90. Por ejemplo en levadura, se ha visto que PTGES3 se requiere para el correcto funcionamiento de Golgi, biogénesis de ribosomas y reparación eficiente del DNA.

PTGES3 se ha encontrado localizado en la cromatina de los genes que responden a hormonas, y puede inhibir la unión de la hormona tiroidea al recpetor (TR) al ADN in vitro, lo que sugiere que puede tenr un papel en la transcripción independiente de su papel como co-acompañante.

**4. AGK**

- Símbolo oficial: AGK

- Nombre completo: Acilglicerol quinasa

- También llamado: MULK, CATC5, CTRCT38, MTDPS10

- Localización: 7q34

La proteína codificada por este gen es una proteína de la membrana mitocondrial, implicada en el metaboliso de varios lípidos y glicerolípidos. La proteína codificada es una lípido quinasa que cataliza la formación de ácido fosfatídico y lisofosfatídico. La enzima usa ATP para oner un grupo fosfasto en acilglicerol y diacilglicerol:

**ATP + acilglicerol = ADP + acil-sn-glicerol 3-fosfato. ATP + 1,2-diacil-sn-glicerol = ADP + 1,2-diacil-sn-glicerol 3-fosfato.**

Defectos en este gen se ha visto asociado a síndrome de depleción de ADN mitocondrial 10. Las enfermedades aasociadas a AGK incluyen cataratas y miocardiopatía.

Se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más en corazón y cerebro, y donde menos en páncras e hígado.

El gen contiene 18 exones de AGK codifica una proteína de 47.1kDa que está compuesta de 422 aminoácidos. Se han observado 32 péptidos a través de datos de espectofotometría de masas.

**Del miRNA: hsa-miR-1225-5p**

**1. FAM214A**

- Símbolo oficial: FAM214A

- Nomn¡bre completo oficial: Família de proteínas con una similitud de secuencia 214, A

- También llamado: KIAA1370, FL10980

- Localización: 15q21.2q21.3

Este gen se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, donde más en grasa seguido de testículo, donde menos en páncreas y glándula salival.

El producto proteico de este gen se desconoce su función, en cambio se sabe que tiene dos dominios; DUF4210 y Chromosome\_seg que se asocian a la función de segregación de cromosomas en la meiosis.

**2. FAM49B**

- Símbolo oficial: FAM49B

- Nombre completo: Família con similitud de secuencia 49 miembro B

- También llamado: L1, BM-009

- Localización: 8q24.21

Este gen se expresa en 26 tejidos del cuerpo humano, donde más se expresa es en médula ósea y apéndices, y donde menos en páncreas y glándula salival.

La proteína codificada por éste gen participa en la regulación de la fisión/fusión mitocondrial y actúa como supresor de metástasis en adenocarcinoma ductal de páncreas

1. **Discusión**

Según los resultados obtenidos, se ha visto una serie de actividades que se asocian a los miRNAs a estudio y sus genes diana asociados.

A continuación, se decriben los siguientes miRNAs y sus genes diana:

**Hsa-miR-4270:**

**-GFRA1**

En estudios publicados, se presenta a GFRA1 como un antígeno de cáncer de mama triple negativo (HER2 negativo y receptores hormonales negativos) que se sobreexpresa en la mayoría de las variedades de cáncer de mama. Esta sobreexpresión de GFRA1 promueve la proliferación e invasión, y eso se correlaciona con invasión metastásica de nódulos linfáticos y estadio avanzados, reduce la supervivencia y genera una respuesta pobre a múltiples tratamientos. GFRA1 es más prevalente y altamente expresado en tumores que se han vuelto refractarios a la quimioterapia y la expresión de su vía de señalización puede llevar a la resistencia a tratamiento con inhibidores de la aromatasa, tan usados en tratamiento de cáncer de mama. (12)

Por otra parte, en un estudio se ha visto que una expresión aberrante de este gen GFRA1 se asocia al osteosarcoma observándose resistencia de este tumor al tratamiento con cisplatino y mayor agresividad.

En nuestro estudio el gen está infraexpresado al cultivarse con genisteína, por se observa un protector en la genisteína frente a estos tumores.

Hsa-miR-1224-5p:

**-COQ4**

Se trata de un gen traduce un compen a vía de biosíntesís de CoQ10. Si se dira un defecto en su traducción se vería una deficiéncia de CoQ10, englobado dentro de las enfermedades mitocondriales. Las deficiécncias primarias de éste gen incluyen formas encefalomiopáticas con convulsiones y ataxia, formas de enfermedades infantiles de afectación multisistémica con encefalomiopatía y fallo renal, un síndrome nefrótico con sordera neurosensorial, síndrome de Leigh adulto y formas aisladas de miopatías.

En nuestro estudio, debido a la presencia de genisteína existe una infraexpresión de este gen, pero en este caso no se puede asociar a este tipo de enfermedades metabólicas.

**-FMNL3**

En un estudio (17) en el que se tiene como objetivo conocer la expresión de este gen en el carcinoma colorrectal en tejidos y líneas celulares, para posteriormente evaluar el pronóstico correlacionado con parámetros clínicopatológicos. También se estudia el efecto que ejerce el silenciamiento génico en el crecimiento tumoral y diferenciación celular e invasión de la serosa, así como mayor expresión en tumores con metástasis ganglionar desde el inicio que los tumores sín mestástasis.

Sabemos que FMNL3, juega un papel importante en la progresión y agresividad de la metástasis de Cáncer colorrectal y es un nuevo predictor de pronóstico y diana terapéutica en estos pacientes.

Por otra parte en nuestro estudio este gen expuesto a la genisteína está infraexpresado, por ello podemos concluir que la exposición a genisteina es un factor protector frente al cancer colorrectal y su progreso metastásico.

- **TSPAN5**

En el artículo (18) se asociacia el gen TSPAN5 y el cáncer gástrico. En este estuido, ese observa que una regulación positiva de la expresión de este gen genera una inhibición de las células tmorales y formación de colonias in vitro, así como la supresión del crecimiento del xenoinjerto de cáncer gástrico por reducción de la proliferación celular in vitro.

Así se muestra que el TSPAN5 tiene función como supresor tumoral y esto lo realiza mediante el control del ciclo celular.

En la transición de la fase G1 a S del ciclo celular, mediante el incremento de la expresión de p27 y p15 y disminuyedo la expresión de ciclina D1, CDK4, pRB y E2F1. Esto se mostró en xenoinjertos tumorales.

Si en estos se aumentaba la expresión de ciclina D1 y CDK4 se veía disminuida la expresión de TSPAN5 y por ello aumnetaba la proliferación de células tumorales. Concluyendo que a expresión de TSPAN5 inhibe el crecimiento de céluas de cáncer gástrico.

Por otra parte en nuestro estudio este gen a la exposición con genisteína se encuentra sobreexpresado, por ello, conocemos un factor protector de la genisteína frente a cáncer gástrico.

**-PRSS16:**

Este gen ocaliza en la región I del HLA, donde se observa mayor asociacion de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La supuesta función de este gen y su localización, lo asocian a enfermedades inmunomediadas y esto se debe a polimorfismos con diferentes funciones biológicas que predispondrán a diferentes enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

En nuestro estudio este gen se presenta infraexpresado, por lo que le damos un factor protector a la exposición de la genisteína y diferentes en fermedades inflamatorias y autoinmunes.

**Hsa-miR-6891-5p:**

**- RAB2B**

Se realiza un estudio de 16 tejidos humanos y ocho tejios tumorales humanos, un estudio basada en PCR. En este, se observa una sobreexpresión en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con tumores sólidos.

Se expresa adenocarciona de colon CX-1 (muy diferenciado), adenocarcinoma de colon GI-112 (pobremente diferenciado), adenocarcinoma de páncreas PC3, carcinoma de pulmón GI-117, y bajo nivel de expresión en carcinoma ovárico GI-102.

En nuestro estudio, a la exposición con la genisteína este gen se encuentra sobreexpresado. De esto deducimos que en este caso la exposición a la genisteína sería un factor prooncogénico.

**-JAK 1**

La JAK1 es de la família de las JAK quinasas, las cuales son necesarias para la señalización de una serie de moduladores inmunes en células tumorales, estromales e inmunes. Se estudia la posible alteración en ésta família de citoquinas y una evasión de los tumores al sistema inmune.

En un artículo (23) se observa que en el gen JAK1 se da una mutación en “frameshift” asociada a una alta carga de mutación e inestabilidad del microstélite generándose una menor presencia de éste gen en los siguiente tumores: endometrial, colorrectal, gástrico y prostático.

En nuestro estudio se observa una sobreexpresión de este gen a la exposición con genisteína, así pues, se le otorga una factor protector a la genisteína en estos tumores.

**-COPG2**

Se ha visto que la ausencia transcrito paterno durante el desarrollo embrionario se asocia al síndrome de silver-russell. El cual se caracteriza por retraso del crecimiento de orígen prenatal, asimetría de extremidades y fascies características.

En nuestro estudio existe una sobreexpresión de este gen en exposición a la genisteína, por ello deducimos que esta podría jugar un papel protector frente al síndrome de silver rusell.

**-TEAD1**

Sabemos que mutaciones en este gen causan atrofia coriorretiniana de sveinsson

Se ha observado una asociación en la desregulación de éste y la aparición de diferentes tipos de cáncer: sarcoma de Kaposi, cancer de mama tipo basal, carcinoma de trompa de falopio y tumores de células germinales.

Por otro lado, en otros tumores su expresión disminuye, en cáncer de vejiga y riñón.

En cuanto a nuestro estudio, se observa una sobreexpresión de este gen al exponerse a genisteína, por ello podemos enfocarla como un factor protector en cáncer de vejiga y riñón en los que la expresión del gen está disminuida.

**-PCSK6**

En un artículo se observó la relación entre la expresión de PCSK6 y el progreso tumoral de cáncer de próstata. El estudio se enfocó en conocer los valores de mRNA de PCSK6 en las muestras tumorales mediante RT-PCR, y se observó una elevación significativa, este patrón de sobreexpresión se ha asociado directamente al estadío de Gleason.

Para ser exactos, lo que se observa en estos tumores es la sobreexpresión una proteína originada por el splicing alternativo en la que esta proteína presenta un extremo Carboxi-terminal PCSK6-altCT que tiene una secuencia de aminoácidos nueva. En más del 95% de pacientes de este estudio se observó una sobreexpresión de la proteína PCSK6-altCT que se ascocian directamente a la agresividad del tumor y estadío de gleason. (29)

En otro artículo, (30) se realiza un estudio de la asociación de PCSK6 y cáncer de mama.

En este aparece una sobreexpresión en muestras del subtipo adenocarcinoma receptor de estrógeno positivo ZR-75-1 (una línea celular de cáncer de mama) en que se observa una asociación directa del crecimiento celular y sobreexpresión de PCSK6

En nuestro estudio este gen expuesto a la genisteína se observa sobreexpresado, lo cual asociaríamos a la genisteína como factor protector frente cáncer de próstata y mama.

**-RCAN 1**

La sobreexpresión crónica de éste gen genera ovillos neurofibrilares típicos de alzheimer,

Por ello una mutación que genere sobreexpresión se asociacia con el alzheimer, también reduce el numero de neuronas en el hipocampo, que llevarías a este déficit en la memoria y aprendizaje.

En otro estudio (31), se ha visto que la sobreexpresión de RCAN1 genera una supresión sobre la calcineurina, ésta última está relacionada con el proceso de angiogénesis tan estrechamente relacionado con la tumorogénesis, por ende la sobreexpresión de RCAN1 tiene una asociación positiva en cuanto a la disminución de la tumorogénesis.

En nuestro estudio existe una sobrexpresión de este al exponerse a la genisteína. De este modo asociamos a la geniteína a un factor protector frente la tumorogénesis. En cambio en cuanto al alzheimer sería en beneficio al progreso de la enfermedad.

**- RXRA**

Se ha visto en estudios recientes que se expresa en muchas células cancerosas y tejidos tumorales como carcinoma hepatocelular y líneas celulares de cáncer de próstata, pero no en tejidos no tumorales o los tejidos que rodean los tumores en los mismos pacientes con cáncer.

En nuestro estudio existe una infraexpresión, por eso la genisteína tendría un papel protector en cuanto a este gen, el carcinoma hepatocelular y cáncer prostático.

**Hsa-miR-378c:**

**-KIAA1522**

Se realizó un estudio inmunohistoquímico con 583 muestras de tejido tumoral y tejidos no tumorales apareados. KIAA1522 mostró una tinción más fuerte en tejidos tumorales, y se observó que aquellos con sobreexpresión tuvieron una supervivencia global más corta en comparación con aquellos con baja expresión.

Análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA) y estudios funcionales revelan que KIAA1522, está asociado con vías KRAS oncogéncias. Por ende, esta proteína se podría tomar como un biomarcador independiente para la supervivencia deficiente y evolución del enfermo de cáncer de pulmón excepto de células pequeñas.

KIAA1522 se trata de un indicador de pronóstico incluso de estadío temprano, y se observa que es un factor pronóstico para la supervivencia global a más expresión menor supervivencia, y se podría enfocar como diana terapeutica.

En nuestro estudio se observa una infraexpresión de este gen a la exposición con genisla exposición a esta supondría un factor protecto frente al cáncer de pulmón.

**-NCAPG**

En un estudio (37) se vió que la regulación al alza de NCAPG en tejidos de carcinoma hepatocelular humanos y líneas celulares de carcinoma hepatocelular, el silenciamiento de NCAPG en etas células tumorales condujeron a una disminución de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis. Esto sugiere que es probable que el NCAPG funcione como un oncogén en el desarrollo de carcinoma hepatocelular. NCAPG podría efocarse como diana terapéutica para el CHC avanzado en el futuro.

En nuestro estudio existe una sobreexpresión de este gen al exponerse a genisteína, lo cual se asocia a un papel pro-oncogéico de la genisteína frente en CHC

**-AGK**

Las mutaciones en el gen AGK, fueron las primeras en asociarse en las cataratas aisladas, aunque no está claro si genera cambio en la composición lipídica de las lentes o si se genera este defecto por la señalización. Además este gen está implicado en el síndrome de Sengers, este síndrome es una enfermedad mitocondrial de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por catarats congénitas bilaterales, miocardipatía hipertrófica y acidosis láctica. Puede tener miopatía esquelética leve, intolerancia al ejercicio y desarrollo mental normal. Los pacientes fallecen tempranaente debido a fallo cardíaco.

Existe una asociación en un estudio (39) entre la sobreexpresión significante del gen AGK en tejidos de cáncer de próstata, frente a la no expresión del gen en tejidos sanos o los que rodean al tumor.

Otras publicaciones muestran una asociación entre la significante sobreexpresión de AGK y los tumores escamosos de laringe, mostrándose en estos tejidos cancerosos sobreexpresión del gen, frente a los tejidos sanos donde no se expresa.

En cuanto a nuestro trabajo existe una sobreexpresión de este gen al exponerse a la genisteína, esto d¡le daría un papel pro-oncogénico a la genisteína frente al cáncer de próstata y laringe.

**Hsa-miR-1225-5p**

**-FAM49B**

Se ha visto en un estudio (1), en el que se observa mediante muestras y técnicas de inmunohistoquímica, una infraexpresión del gen en tejidos del adenocarcinoma ductal de páncreas frente a tejidos sanos.Y se demostró que a menos expresión del gen en el tumor, mayor progreso y agresividad metastásica.

En nuestro estudio se muestra una sobreexpresión del gen al exponerse a la genisteína, esto le da un papel protector frente al adenocarcinoma ductal de páncreas.

1. **Conclusión y Bibliografía**

Tras obtener los resultados observamos que en nuestro estudio existen tanto genes que se sobreexpresan al exponerse a la genisteína, como genes que se infraexpresan tras su exposición a esta. Además estos genes se asocian a diferentes enfermedades de la que hemos hablado, entre las cuales destacan diferentes tipos de cáncer.

Se observa que según el gen y el cáncer la genistína puede ejercer tanto un factor protector frente a diferentes tumores como ejercer función pro-oncogénica

Así pues, para profundizar más en este tema debería llevarse a estudio cada uno de los genes individualmente.

**Referencias bibliográficas**

1. LUGO-TRAMPE Á. y TRUJILLO-MURILLO KC. (2009). “ MicroRNAs: reguldores clave de la expresión génica” en *Medicina universitaria,* vól 11, p.187-192.

2. SHAO-YAO Y., et al (2018). “ The MicroRNA” en *Methods in molecular biology,* vol.1733.

3. ARIZA YV., et al (2014) “ Rol biológico y aplicaciones de los miRNAs en cáncer de seno” en *Revista colombiana de biotecnología*, vol.16, n.1, p.188-202. ISSN 0123-3475.

4. FRONTELA M. (2012) “ MicroRNAs en el cáncer: de la investigación a la práctica clínica” en *Revista cubana de medicina*, vól 51, n.4, p.325-335.

5. MOHR A., MOTT JL. (2015) “Overview of microRNA biology” en *Seminars in liver disease,* vól. 35, p. 3-11.

6. HALE M., et al (2018) “ Diet, behaviour and immunity across the lifespan” en *Neurosci Biobehav Rev.,* Vól. 58, p. 46-62.

7. TILG H., MOSCHEN AR. (2015) “Food, immunity, and the microbiome” en *Gastroenterology*, vól. 148, no. 6, p. 1107-1119.

8. GARCÍA E., et al (2016) “ Microvesículas en cáncer de mama” en *Revista de senología y patología mamaria*, vol. 29, no. 3, p. 125-131.

9. MUKUND V., et al (2017) “ Genistein: its role in metabolic diseases and cancer” en  *Critical reviews in oncology and hematology.*

10. RUSSO M. ,et al (2015) “Understanding genistein in cancer: The “good” and the “bad” effects: A review” en *Food chemistry* vol. 196, p. 589-600

11. KIM M., et al (2017) “ GFRA1 Promotes cisplatin-induced chemoresistance in osteosarcoma by inducing autophagy” en *Autophagy*, vol. 13, no. 1, p. 149-168.

12. BOSCO E., et al (2018) “Preclinical evaluation of a gfra1 targeted antibody-drug conjugate in breast cancer” en *oncotarget,* vol. 9, no. 33, p. 22960-22975.

13. BREA-CALVO G., et al (2015) “ COQ4 Mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associates with CoQ10 deficiency” en *The american journal of human genetics*, vol. 96, p*.* 309-317.

14. ROMERO-MOYA D., et al (2016) “ Generation, genome edition and characterization of iPSC lines from a patient with coenzyme Q10 deficiency harboring a heterozygous mutation in COQ4 gene” en *stem cell research*

15. CASARIN A., et al (2008) “ Functional characterization of human COQ4, a gene required for Coenzyme Q10 biosyntesis” en *Biochemical and biophysical research communications”* no. 35-39.

16.HETHERIGE C., et al “The formin FMNL3 is a cytoskeletal egulator of angiogenesis” en *Journal of cell science* no. 125, p. 1420-1428.

17.THOMPSON M., et al (2012) “FMNL3 FH2-actin structure gives insight into formin-mediated actin nucleation and elongation” en *Nature structural & molecular* biology*,* vol.20, no. 1.

18. PEIRONG H., et al (2016) en “Tspan5 is an independent favourable prognostic factor and suppresses tumor growth in gastric cancer” en *Oncotarget*, vol. 7, no. 26.

19. LIE B., et al (2012) “Polymorphisms in the gene encding thymus-sprecific serine protease in the extended HLS complex: a potential candidate gene for autoimmune and HLA-associated diseases” en *Genes and immunity* no. 3, p. 306-312.

20. JIALIN Y., et al (1993) “Human hair keratins” en *The society for investigative Dermatology,* vol. 101, no.1, suplement.

21. LANGBEIN L., et al (1999) “The catalog of human hair keratins” en *The journal of bilogical chemistry*, vol. 274, no. 28, issue of july 9, p.19874-19884.

22. XIAOHUA N., et al (2002) “ Molecular cloning and characterization of a novel human Rab (Rab2B) gene” en *Japon human genetic,* vol. 47, p. 548-551.

23. ALBACKER L., et al (2017) “ Loss of function JAK1 mutations occur at high frequency in cancers with microsatellite instability and are suggestive of immune evasion” en *Plos one* <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.017618> >

24. XIAOHUI J., et al (2018) “A homozygous RNF220 mutation leads to male infertility with small-headed sperm” en *Gene,* vol. 43419 < <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.074> >

25. BLAGITKO N., et al (1999) “g2-cop, a novel imprinted gene on chromosome 7q32, defines a new imprinting cluster in the human genome” en *Human molecular genetics*, vol.8, no.13, p.2387-2396.

26. RUYA L., et al (2019) “Tead1 is required for perinatal cardiomyocyte proliferation” en *Plos one* < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212017>>

27. KELLY E., GIORDANO F., et al (2012) “Rab30 is required for yhe morphological integrity of the golgi apparatus” en *Bio cell*, vol. 104, p. 84-101.

28. YITING L., BARLOWE C., (2002) “Analysis of Sec22p in endoplasmic reticulum/golgi transport reveals cellular redundancy in SNARE protein function” en *molecular biology of the cell*, vol. 13, p. 3314-3324.

29. COUTURE F., SABBAGH R. KWIATKOWSKA A., DESJARDINS R, GUAY S., BOUCHARD L. Y DAY R., (2017) “PACE4 undegoes an oncogenic alternative splicing switch in cancer” en *Cancer research*

< [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org) >

30. PANET F., COUTURE F., et al (2017) “ PACE4 is an important driver of ZR-75-1 estrogen receptor-positive breast cancer proliferation and tumor progression” en *European journal of cell biology* < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcb.2017.03.006>>

31. NINGQIANG M., et al (2017) “ The effect of RCAN i on biological behaviors of small cell lung cancer” en *Tumor biology*

32. XIULIANS., et al (2014) “RCAN1 Overexpression exacerbates calcium overloading-induced neuronal apoptosis” en *PLoS ONE* 9(4): e95471. doi:10.1371/journal.pone.0095471

33. CHEN L., et al (2018) “Overview of the structure-based non-genomic effects of the nuclear receptor RXRa” en *Cellular & molecular biology letters* < <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0103-3> >

34. GAO H., et al (2017) “Metal transporter Slc39a10 regulates susceptibilityto inflammatory stimuli v¡by controling macrophage survival” en *PNAS,* vol. 114, no. 49, p. 1240-1245 < [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1708018114](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1708018114) >

35. KRUPENCO N., et al (2010) “ALDH1L2 is the mitocondrial homolog of 10-Formyltetrahydrofolate dehydrogenase” en *The journal of biological chemistry,* vol. 285, no. 30, pp. 23056-23063.

36. LIU Z., et al (2016) “KIAA1522 is a novel prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer” en *Scientific reports* < [www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)>

37. LIU K., et al (2018) “Silencing non-SMC Chromosome-associated polypeptide G inhibits proliferation and induces apoptosis in hepatocelular carcinoma cells” en *Cancer journal physiology pharmacology.*

38. HUIWEN W., et al (2018) “ Characterization o fan Hsp90-independent interaction between the co-chaperone p23 and the transcription factor p53” en *Biochemistry,* vol. 57, p.935-944.

39. AHMED M., et al (2009) “Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: Association with cancer development and progression” en *Japanese cancer asssociation,* vol. 100, no. 9, p. 1631-1638.

40. PULIDO N., et al (2013) “Síndrome de Sengers: comunicación de dos casos en chile” en *Revista chilena de cardiología,* vol. 32, p.233-239.

41. CHATTARAGADA M., et al (2018) “FAM49B, a novel regulator of mitocondrial function ans integrity that suppresses tumor metástasis” en *Oncogene*, vol. 37, p. 697-709.