



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

TÍTULO DE LA TESIS

“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE COMPUESTOS
BIOACTIVOS/POLIMORFISMOS DE UN SÓLO
NUCLEÓTIDO ASOCIADOS A OSTEOSARCOMA EN
POBLACIÓN AMERINDIA”

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

P R E S E N T A:
LICENCIADA EN NUTRICIÓN MONSERRAT URBINA SANTANA

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Heriberto Manuel Rivera

COMITÉ TUTORAL:
Dra. Celeste Martínez Ramírez
Dra. Ivette Barrera Molina
Dra. Margarita Ramos García

CUERNAVACA, MORELOS

DICIEMBRE, 2021

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Rivera por recibirme en su laboratorio a pesar de que mi experiencia en la ciencia era nula, por la paciencia que tuvo al enseñarme desde cero y que a pesar de los tropiezos estuvo para guiarme.

Agradezco también a mis compañeros de laboratorio por brindarme su apoyo cada que lo necesitaba, por las risas y las comidas que sin duda fueron parte de la alegría en este proceso.

Doy gracias a mis padres por sus palabras de aliento para seguir adelante, en especial a ti mamá por las ocasiones que me procuraste para que me enfocara en mis estudios.

A Daniel por ser mi apoyo incondicional, por escucharme cuando me quejaba, cuando me iba bien o cuando tenía dudas y por todos los consejos que en muchas ocasiones necesitaba escuchar.

A mis compañeros de maestría que siempre fueron un gran equipo y apoyo en todas las clases, por ser un grupo muy unido a pesar de que fue poco el tiempo que pudimos convivir en persona.

Agradezco a los miembros de mi comité tutorial, por los consejos para mejorar mi trabajo y mi desempeño académico.

Finalmente doy gracias por el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

RESUMEN

El osteosarcoma es la neoplasia ósea más común entre adolescentes y adultos jóvenes. Es una enfermedad muy agresiva, en donde la supervivencia a 5 años se estima alrededor del 25 al 70%. A la fecha, su etiología aún no se ha dilucidado, pero se han identificado aspectos ambientales y genéticos asociados, tales como los polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs. Estos están contenidos en genes involucrados en procesos claves del osteosarcoma así como en la respuesta de aspectos clínicos y terapéuticos de la enfermedad. El principal objetivo de este trabajo fue estudiar la influencia de los compuestos bioactivos/polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a osteosarcoma en población amerindia. Para tal efecto se utilizaron herramientas bioinformáticas para identificar SNPs asociados con la enfermedad y para predecir su posible efecto en las proteínas que son codificadas por los genes que contienen las variantes identificadas. También se consultaron bases de datos especializadas como ENSANUT, PUBCHEM, FOODB y REACTOME para identificar alimentos nativos, sus compuestos bioactivos presentes y su posible efecto en el metabolismo. En este trabajo se logró identificar 12 SNPs asociados a osteosarcoma, su efecto en el metabolismo, su relación con compuestos bioactivos presentes en alimentos nativos disponibles en las regiones Norte y Sur de México y se planteó una propuesta de alimentos basado en el contexto genético, sustentabilidad y disponibilidad de los mismos.

En este trabajo se describió la manera en la que los SNPs intervienen en procesos metabólicos como apoptosis celular, transducción de señales, homeostasis y ciclo celular a través de su acción particular sobre proteínas involucradas, así como los compuestos bioactivos presentes en componentes dietéticos con efecto en la promoción de la salud y con función sobre los blancos de los SNPs, desde la perspectiva de la prevención y de manera personalizada.

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common bone neoplasm in adolescents and young adults. It is a very aggressive disease, where 5 years survival is estimated at around 25 to 70%. To date, its etiology has not yet been elucidated, but associated environmental and genetic aspects have been identified, such as single nucleotide polymorphisms or SNPs. These are contained in genes involved in key processes of osteosarcoma as well as in the response to clinical and therapeutic aspects of the disease. The main objective of this work was to study the influence of diet / single nucleotide polymorphisms associated with osteosarcoma in an Amerindian population. For this purpose, has been used bioinformatics tools to identify SNPs associated with the disease and to predict their possible effect on the proteins that are encoded by the genes that contain the identified variants. Specialized databases such as ENSANUT, PUBCHEM, FOODB and REACTOME were also consulted to identify native foods, their present bioactive compounds, and their possible effect on metabolism. In this work, we have identified 12 SNPs associated with osteosarcoma, their effect on metabolism, their relationship with bioactive compounds presents in native foods available in the North and South regions of Mexico, and food recommendations based on the genetic context, sustainability and they availability was proposed. This work describes, the way in which SNPs intervene in metabolic processes such as cell apoptosis, signal transduction, homeostasis and cell cycle through their particular action on proteins involved, as well as the bioactive compounds present in dietary components with effect on health promotion and with function on the targets of the SNPs, from the perspective of prevention and in a personalized way.

ÍNDICE GENERAL

Contenido

1. ANTECEDENTES	1
1.1 Relación de los Nutraceuticos con los Compuestos Bioactivos	1
1.2 ¿Qué Comemos los Mexicanos?	1
1.3 Cáncer	5
1.4 Osteosarcoma	14
1.5 Metástasis	19
1.6 Estudios de Asociación del Genoma Completo	20
1.7 SNPs	21
1.8 Migración de las Poblaciones Humanas	24
1.9 Población Amerindia y Carga Genética	25
1.10 Población Amerindia en México	26
1.11 Población Pima	27
1.12 Población Maya	28
1.13 Población Mestiza	30
1.14 Interacción Genes, Dieta y Cáncer	30
1.15 Dieta y OS.....	32
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. HIPÓTESIS	35
4. OBJETIVOS	35
a. Objetivo General.....	35
b. Objetivos Específicos.....	35
5. METODOLOGÍA	36
6. RESULTADOS	43
7. DISCUSIÓN	95

8. CONCLUSIONES	106
9. REFERENCIAS	107
10. ANEXOS	128

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Gráfica de Bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos para población menor a 100,000 habitantes del Estado de Sonora.....	2
Figura 2	Gráfica de Bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos para población menor a 100,000 habitantes de los Estados de Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán.....	3
Figura 3	Tipos de Células Óseas.....	17
Figura 4	Proceso de Metástasis.....	20
Figura 5	SNPs Codificantes.....	23
Figura 6	Representación de la metodología para la identificación de las variantes genéticas relacionadas con el OS.....	39
Figura 7	Diagrama de Flujo de Términos Relacionados con el OS..	43
Figura 8	Gráfica de Barras de los Diferentes Tipos de Variantes Genéticas Localizadas por el Motor de Búsqueda SVA.v.0.11.....	44
Figura 9	Gráfica de Barras de los Diferentes Tipos de Variantes Genéticas de la Población Amerindia (Pima y Maya) obtenidas del HGDP.....	45
Figura 10	Diagrama de Venn de las variantes genéticas relacionadas con el OS identificadas por el motor de búsqueda SVA.v.0.11 presentes en la población Pima y Maya.....	46
Figura 11	Gráfica de dispersión de MAF en poblaciones continentales.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 12	Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Verduras de la Población Pima.....	53
Figura 13	Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Frutas de la Población Pima.....	54
Figura 14	Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Verduras de la Población Maya.....	55
Figura 15	Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Frutas de la Población Maya.....	56
Figura 16	Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de los Compuestos Bioactivos Presentes en Alimentos Reportados en la ENSANUT.	57
Figura 17	Diagrama de Voronoi de las rutas metabólicas asociadas a los genes descritos para los SNPs de OS.....	59
Figura 18	Mapa de Calor de las Vías Metabólicas Asociadas a los Genes de los SNPs de OS.....	60
Figura 19	Vía de señalización de FCGR2A.....	61
Figura 20	Representación del papel de MTHFR en el metabolismo del folato.....	62
Figura 21	Representación de la macroautofagia.....	64
Figura 22	Vía de Señalización inducida por EDN1.....	66
Figura 23	Esquema del transportador de casete de unión a ATP de amplia especificidad de sustrato.....	67
Figura 24	Papel de CDKN1B.....	68
Figura 25	Vía de señalización de VWF.....	69
Figura 26	Cascada de señalización de PDGFRB.....	70
Figura 27	Señalización inducida por VCAN.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 28	Vía citosólica de ensamblaje de grupos de hierro-azufre.	73
Figura 29	Inducción de apoptosis mediada por FAS.....	74
Figura 30	Autofagia mediada por chaperonas.....	76
Figura 31	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de EDN1 (rs5370).....	86
Figura 32	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de ABCG2 (rs2231142).....	87
Figura 33	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de CDKN1B (rs2066827).....	88
Figura 34	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de PDGFRB (rs246395).....	89
Figura 35	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de VCAN (rs4470745).....	89
Figura 36	Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de FAS (rs2234978).....	90

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 Resumen de las guías Clínicas de Prevención del Cáncer....	8
Tabla 2 Guías de Práctica Clínica para Pacientes con Cáncer..... Niveles de Evidencia y Grado de Recomendación. Adaptado	10
Tabla 3 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.....	13
Tabla 4 Clasificación Histológica del OS.....	15
Tabla 5 Sistema Enneking de clasificación por etapas de OS..... Resultados del análisis del posible impacto de los SNPs en las sustituciones de aminoácidos en términos de estabilidad y	16
Tabla 6 función del producto del gen..... Identificación de metabolitos o compuestos bioactivos repor- tados y disponibles en alimentos nativos en población	48
Tabla 7 Pima..... Identificación de metabolitos o compuestos bioactivos repor- tados y disponibles en alimentos nativos en población	51
Tabla 8 Maya..... Propuesta de alimentos basado en la disponibilidad de com- puestos bioactivos y SNPs asociados a OS descritos para la	52
Tabla 9 población amerindia.....	91

ABREVIATURAS

2-ME: 2-metoxiestradiol

5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato

5,10-MTHF: 5,10-metilentetrahidrofolato

ACS: Sociedad Americana de Cáncer

ASH: Enfoques dietéticos para detener la hipertensión

CC: Calicosina

CMA: Autofagia mediada por chaperonas

CS: Condroitín sulfato

CTC: Células tumorales circulantes

DAG: Diacilglicerol

DEG: Expresión diferencial de genes

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DOX: Doxorribucina

DRAG: Gen adaptativo relacionado con la dieta.

DTC: Células tumorales distantes

ECA: Ensayos controlados aleatorizados

EDN1: Endotelina 1

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ENSANUT-MC: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino

ER: Retículo endoplásmico

ERCC2: Reparación por escisión de complemento cruzado 2

ESPEN: Sociedad europea de nutrición clínica y metabolismo

FCGR2A: Receptor II-a de la región fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad

FN: Falsos verdaderos

FP: Falsos positivos

FPR: Tasa de falsos positivos

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial

GRADE: Enfoque de calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación

GSK3 β : Quinasa glucógeno sintasa 3 β

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo

HA: Ácido hialurónico

HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano

HGDP: Human Genome Diversity Project

HSC70: Chaperona citosólica de choque térmico de 71 kDa

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica

IP3: Inositol 1,4,5-trifosfato

LAMP2A: Proteína de membrana de tipo 2A asociada al lisosoma

MAF: Frecuencia Alélica Menor

MeSH: Medical Subject Heading

MET: Transición epitelial mesenquimal

MMP: Metaloproteinasa de la matriz

MTHFR: Metiltetrahidrofolato reductasa.

MTOR: Blanco de la rapamicina en los mamíferos

MTX: Metotrexato

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NER: Reparación por escisión de nucleótidos

NFκB: Factor nuclear kappa beta

nsSNP: SNP no sinónimo

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoprotegerina

OS: Osteosarcoma

OSX: Osterix

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PLCβ: Fosfolipasa Cβ

PKC: Proteína cinasa C

PTH: Hormona paratiroidea

PtdIns3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa

RANKL: Factor nuclear ligando κB

rSNPs: SNPs de regiones reguladoras

RUNX2: Factor de transcripción relacionado con runt 2

SEOM: Sociedad española de oncología médica

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

sSNP: SNP sinónimo

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

THF: tetrahidrofolato

TN: Verdaderos negativos

TP: Verdaderos positivos

TPR: Tasa de verdaderos positivos

USDA: Departamento de Agricultura de EE. UU.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

VWF: Factor Von Willebrand

WCRF/AICR: Fondo Mundial de Investigación del Cáncer / Instituto Americano de Investigación del Cáncer

1. ANTECEDENTES

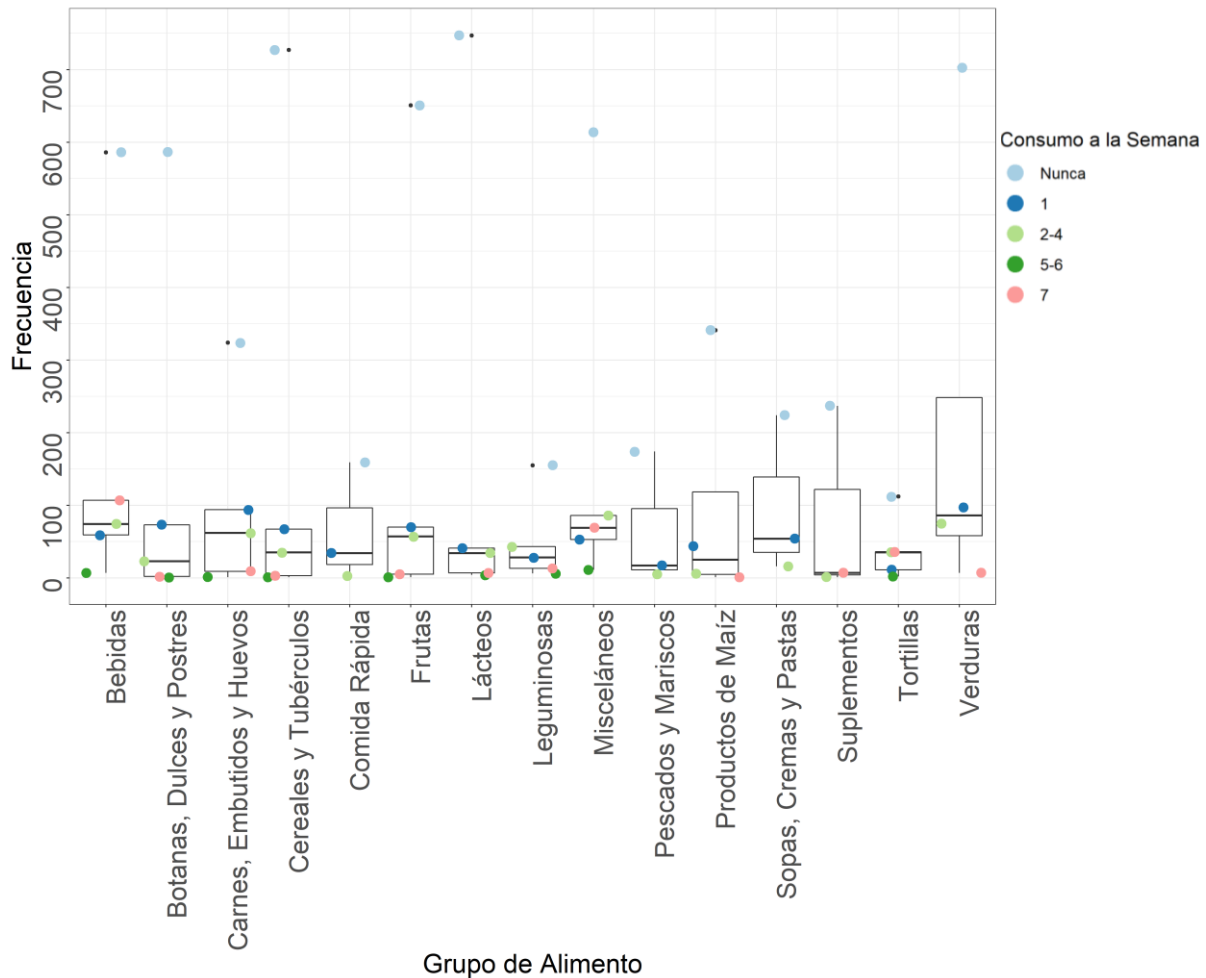
1.1 Relación de los Nutraceuticos con los Compuestos Bioactivos

Es conocido que la alimentación tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades, debido a la presencia de la diversidad de compuestos bioactivos contenidos en los alimentos, los cuales poseen efectos biológicos que pueden contribuir a modular ciertas enzimas, promover la afinidad de proteínas o inhibir vías metabólicas con el fin de ejercer una actividad antioxidante o algún otro mecanismo que conlleve a mejorar la salud humana (1). Estos compuestos son también identificados como nutraceuticos, que además de brindar una función nutricional tienen propiedades que promueven la salud o previenen enfermedades, es decir que poseen características similares tanto a fármacos como a nutrientes (2).

1.2 ¿Qué Comemos los Mexicanos?

Dado que la variabilidad de los compuestos bioactivos dependerá en parte del patrón de consumo de alimentos de cada población y este puede estar influenciado por diversos factores ambientales, la disponibilidad, aspectos económicos y culturales (3), resulta importante conocer cómo es la alimentación de la población en México. Una manera de hacerlo es a través de cuestionarios que evalúen el consumo de alimentos, tal como lo es la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). La ENSANUT es un proyecto que permite conocer el estado de salud y nutrición de los diferentes grupos que componen la población mexicana. Se lleva a cabo cada 6 años, la primera fue realizada en el año 2006, después en 2012 y debido al acelerado incremento de las enfermedades relacionadas con la nutrición se decidió realizar la encuesta de medio camino (ENSANUT-MC) en 2016. La última encuesta realizada fue en 2018 y a la par se llevó a cabo la ENSANUT 2018-100k, la cual evalúa a comunidades con menos de 100 mil habitantes (4). De acuerdo con los datos reportados en la ENSANUT 2018-100k para el Estado de Sonora,

identificado como territorio de la población Pima, se puede estimar que los grupos de alimentos con mayor promedio de frecuencia de consumo son: Bebidas (166.6); Verduras (220.5); Misceláneos (166.6); Carnes, Embutidos y Huevos (98) y Frutas (156.8). Figura 1.



de alimentos con mayor promedio de frecuencia de consumo son: Bebidas (166.6); Verduras (220.5); Misceláneos (166.6); Carnes, Embutidos y Huevos (98) y Frutas (156.8). Figura 1.

Figura 1. Gráfica de Bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos para población menor a 100,000 habitantes del Estado de Sonora. En el eje horizontal se muestran los diferentes grupos de alimentos utilizados en la encuesta ENSANUT 2018-100k, en el eje vertical se reporta la frecuencia de consumo por grupo de alimento. La mediana de los datos está representada con la línea al interior de la caja, mientras que los colores de los puntos identifican el consumo a la semana de cada grupo.

Para el territorio correspondiente de la población Maya, comprendido por los estados de Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán; se identifica que los grupos de alimentos con mayor promedio de frecuencia de consumo son: Verduras (4,752); Bebidas (4,488); Carnes, Embutidos y Huevos (2,640); Frutas: (4,224) y Misceláneos (4,488). Figura 2.

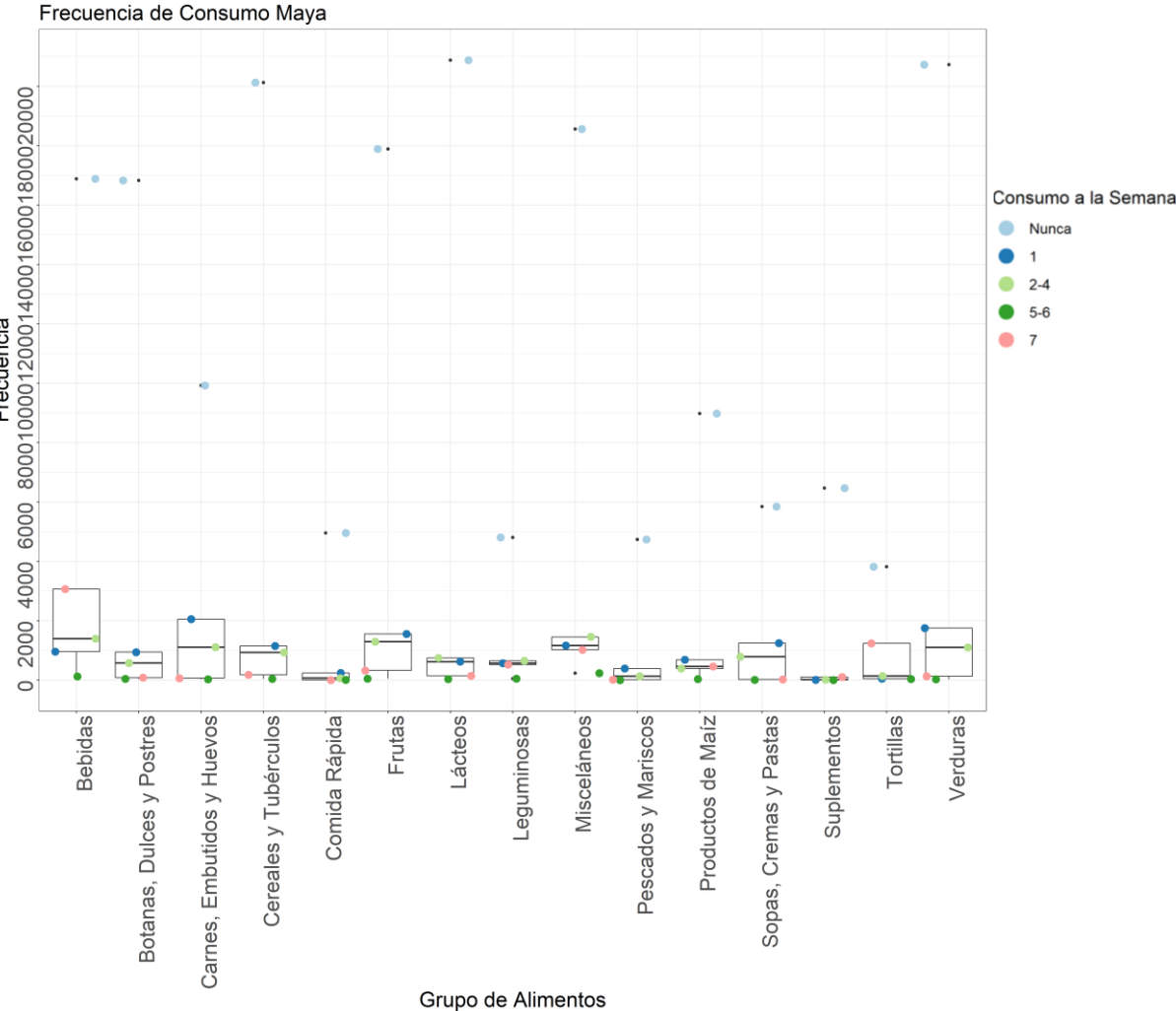


Figura 2. Gráfica de Bigotes de la frecuencia de consumo por grupo de alimentos para población menor a 100,000 habitantes de los Estados de Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán. En el eje horizontal se muestran los diferentes grupos de alimentos utilizados en la encuesta ENSANUT 2018-100k, en el eje vertical se reporta la frecuencia de consumo por grupo de alimento. La mediana de los datos está representada con la línea al interior de la caja, mientras que los colores de los puntos identifican el consumo a la semana de cada grupo.

Al reconocer la inclinación del consumo de los grupos de alimentos para las poblaciones de interés podemos compararlo con algunas de las recomendaciones presentes en distintas guías que pretenden orientar a la población en materia de alimentación promoviendo la salud. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-043. Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación, los alimentos se dividen en 3 grupos: Verduras y Frutas; Cereales; Leguminosas y Alimentos de Origen Animal. Dentro de los lineamientos se promueve el consumo de frutas y verduras regionales y de temporada, preferentemente crudos y con cáscara para disminuir la densidad energética de ingesta y por ser fuente de carotenos, vitaminas, minerales y fibra. Se recomienda el consumo de cereales de grano entero y tubérculos, variedades de leguminosas como frijol, lenteja o habas por su aporte de fibra y proteína. Para los adultos se indica moderar el consumo de alimentos de origen animal (excepto pescado, aves y carne magra) por su contenido de grasas saturadas y colesterol. También se hace énfasis en la combinación de grupos de alimentos para promover el consumo de proteína de origen vegetal con alto valor biológico y mejorar la absorción de hierro. La NOM-043 recomienda tener diversidad de alimentos dentro de la dieta, moderar el consumo y tamaño de las porciones, promover las técnicas culinarias regionales saludables y los alimentos autóctonos. También menciona limitar el consumo de azúcares añadidos, grasas saturadas, colesterol y ácidos grasos trans (5).

Por su parte la Comisión EAT-Lancet sobre Alimentos, Planeta, Salud; integrada por científicos de diversos países y diferentes áreas de disciplina, describe objetivos científicos mundiales para dietas saludables y una producción sostenible de alimentos. Dentro de sus objetivos figuran una diversidad de alimentos de origen vegetal, bajas cantidades de alimentos de origen animal, contienen grasas insaturadas en lugar de saturadas, y cantidades limitadas de granos refinados, alimentos altamente procesados y azúcares añadidos. Entre los cambios dietéticos que propone se encuentra el aumentar al doble el consumo de alimentos saludables (frutas, verduras, legumbres y nueces y semillas) y una reducción de más del 50%

del consumo mundial de alimentos menos saludables (carne roja y azúcares añadidos) (6).

En una publicación previa se ha reportado que la dieta de la población mexicana, evaluada mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de la ENSANUT 2016 y 2018, se encuentra lejos de ser saludable y sustentable por su exceso de consumo de azúcares añadidas, granos refinados, carne roja y procesada, así como una baja ingesta de frutas, verduras, legumbres, nueces y pescados comparado con los lineamientos establecidos por EAT- Lancet (7).

Teniendo en consideración los lineamientos marcados en estas guías de alimentación tanto para la población nacional como a nivel mundial, es importante compararlos con lineamientos descritos en guías enfocadas en la alimentación en condiciones y momentos específicos de una enfermedad como el cáncer, tanto en su prevención como en el tratamiento.

1.3 Cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como un gran grupo de enfermedades que se caracterizan por el anormal crecimiento de las células, las cuales pueden invadir tejidos adyacentes del cuerpo y extenderse a sitios distantes mediante el proceso de metástasis (8).

De acuerdo con las directrices de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) sobre dieta y actividad física para la prevención del cáncer, desde 1980 en conjunto con organizaciones de salud sin fines de lucro, han publicado recomendaciones para la prevención de cáncer enfocadas principalmente en el control de peso, actividad física y dieta. Estas directrices están basadas mayormente en las revisiones sistemáticas del Fondo Mundial de Investigación del Cáncer / Instituto Americano de Investigación del Cáncer (WCRF/AICR) y estudios epidemiológicos observacionales, principalmente de cohortes prospectivas. La guía de la ACS describe 4 principales recomendaciones sobre la prevención del riesgo de cáncer, abarcando como primer punto el mantenimiento de un peso saludable, es decir que el índice de masa corporal (IMC) esté en un rango de entre 18.5-24.9 kg/m² ya que,

con base a evidencia epidemiológica, se ha identificado que el exceso de peso y grasa corporal puede contribuir a un mayor riesgo de muerte para algunos tipos de cáncer como cáncer de mama, endometrio, riñón, esófago, colon, recto, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, ovario y tiroides. El exceso de peso puede afectar vías como inflamación, estrés oxidativo, proliferación celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y metástasis, promoviendo un entorno procarcinogénico. La segunda recomendación es mantenerse físicamente activo, esto incluye que los adultos deban realizar de 150 a 300 minutos de actividad física moderada o de intensidad vigorosa a la semana, mientras que la recomendación para niños es 1 hora diaria de actividad moderada o intensa. La actividad física disminuye el riesgo atribuible a cáncer al tener efectos sobre el metabolismo de la insulina/glucosa, función inmunológica, inflamación, hormonas sexuales, estrés oxidativo e inestabilidad genómica, además de prevenir la ganancia excesiva de peso y grasa. El tercer punto habla sobre seguir un patrón de alimentación saludable en todas las edades, en donde se hace énfasis que la alimentación debe incluir alimentos ricos en nutrientes que ayuden a mantener un peso corporal óptimo, variedad de frutas y verduras, alimentos ricos en fibra, evitar carne roja y/o procesada, azúcares y alimentos procesados. Se ha asociado el patrón de alimentación rico en vegetales, baja ingesta de alimentos de origen animal y carbohidratos refinados con un menor riesgo de cáncer de mama, mientras que la baja ingesta de carnes rojas y procesadas, así como de azúcares agregados se relacionan con menor riesgo de cáncer colorrectal (9). Algunos patrones dietéticos considerados saludables como la dieta mediterránea, los enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH), el Índice de Alimentación Saludable del Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA) y el Índice Alterno de Alimentación Saludable de Harvard tienen características únicas, pero entre los puntos que todos comparten son tener como base alimentos principalmente vegetales, incluir como fuentes de proteínas legumbres y / o pescado y / o aves, y disminuir el consumo de carnes procesadas y carnes rojas, azúcar agregada, grasas saturadas y / o trans y el exceso calórico, también mencionan la inclusión de grasas monoinsaturadas y / o poliinsaturadas. Todos estos se han asociado con un menor riesgo de cáncer colorrectal e incidencia

total de cáncer, con una mejor salud y con un menor impacto ambiental. Los patrones basados en alimentos de origen vegetal se asocian con menor nivel de inflamación y daño oxidativo al DNA, así como una mejor respuesta a la insulina y concentraciones más altas de bacterias intestinales benéficas. Específicamente la ingesta de vegetales puede disminuir el riesgo de cáncer debido a la presencia de fibra, carotenoides, flavonoides y otras sustancias bioactivas (9). Por tal, en la guía de ACS se recomienda el consumo de 5 a 3 tazas de verduras y 1.5 a 2 tazas de fruta al día, según los requerimientos energéticos. En cuanto al consumo de carne, informa que la procesada es un carcinógeno del grupo 1 y que la carne roja es un "probable" carcinógeno humano (grupo 2A) que conduce a mayores riesgos de cáncer colorrectal. Los posibles mecanismos por los que influyen en este riesgo está el posible daño al DNA por la formación de nitrosaminas y aminas aromáticas heterocíclicas por la cocción a altas temperaturas a la que se somete la carne. Las recomendaciones para limitar el consumo de azúcares añadidos y grasas saturadas es que sea menor al 10% del requerimiento calórico total. Finalmente, como cuarta recomendación menciona que es mejor no beber alcohol, ya que está asociado con al menos 7 tipos de cáncer. Dentro de los efectos carcinogénicos atribuidos son las alteraciones del DNA, estrés oxidativo, inhibición de la reparación del DNA y muerte celular, mayor proliferación celular, cambios en la metilación del DNA y aumento en los niveles de estrógeno (9).

De manera similar a ACS, la WCRF/AICR propone entre sus lineamientos 10 recomendaciones para la prevención del cáncer: tener un peso saludable (IMC 18.5-24.9 kg/m² y circunferencia de cintura <80 cm en mujeres y <94 cm en hombres); ser físicamente activo (150 minutos de actividad moderada o 75 de actividad intensa a la semana); consumir una dieta rica en alimentos de granos enteros, vegetales, frutas y legumbres (30 g de fibra, incluir 400 gramos de vegetales no almidonados y frutas al día); limitar el consumo de comida rápida, alimentos procesados, azúcares añadidos y grasas saturadas; limitar el consumo de carne roja y procesada (de 350 a 500 gramos de carne roja cocida a la semana y limitar o evitar por completo la carne procesada); limitar la ingesta de bebidas azucaradas; limitar el consumo de alcohol; no usar suplementos para la prevención del cáncer; para las

madres, recomienda dar a sus bebés lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y hasta los 2 años con alimentación complementaria. Por otro lado, recomienda después del diagnóstico de cáncer: seguir en la medida de lo posible las recomendaciones (cuidado nutricional y recomendaciones adecuadas de actividad física y seguir las recomendaciones de prevención de cáncer) (10). Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las guías Clínicas de Prevención del Cáncer

Pautas	ACS	WCRF / AICR
Peso	Lograr y mantener un peso saludable durante toda la vida (18.5 a 25.0 kg / m ²) ser lo más delgado posible y evitar el aumento de peso excesivo en todas las edades.	Mantener un peso saludable (IMC 18.5-24.9 kg/m ²) y evitar la ganancia de peso en la vida adulta (CC <94 y <80 cm en mujeres y hombres, respectivamente)
Actividad Física	Adoptar un estilo de vida físicamente activo (150 minutos de actividad intensa moderada (caminar, bailar, andar en bici) o 75 minutos de actividad intensa vigorosa a la semana (trotar, natación, saltar la cuerda) , limitar comportamiento sedentario	Mantenerse físicamente activo (realizar actividad física moderada, por ejemplo: natación, ciclismo, baile) y limitar hábitos sedentarios
Alimentación	Llevar una dieta saludable (énfasis en vegetales (2 ½ tazas), limitar carne roja y procesada, preferir cereales integrales, limitar el consumo de bebidas azucaradas). Limitar el consumo de alcohol (mujeres: no más de una bebida/día, hombres: no más de dos).	Llevar una alimentación rica en granos enteros, vegetales, frutas y legumbres. (Consumir 30 g de fibra al día proveniente de alimentos, incluir 5 raciones de vegetales y frutas (400 gr)). Limitar el consumo de comida rápida y alimentos procesados ricos en almidón, grasas y azúcares. Limitar el consumo de carne roja y carne procesada (Carne roja no mayor a 3 porciones por semana (350-500 gr de carne cocida) y consumir muy poco o nada de carne procesada). Limitar el consumo de bebidas azucaradas y alcohol

CC: Circunferencia de Cintura, IMC: Índice de masa corporal

En cuanto a las guías nutricionales para pacientes con cáncer la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) describe como evidencia sólida la evaluación nutricional regular con el fin de detectar cambios significativos en el peso del paciente. Esta guía recomienda que los pacientes con cáncer deben recibir una ingesta calórica que oscile entre las 25-30 kcal /kg de peso corporal al día y de proteína alrededor de 1 a 1.5 g/kg de peso corporal al día; recomienda la intervención nutricional para aumentar ingesta de pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición; implementación de alimentación enteral o parenteral en aquellos pacientes que no logren una nutrición adecuada por alimentación oral o enteral respectivamente; recomienda en aquellos pacientes a los que se ha suspendido por un tiempo prolongado la alimentación tomar las precauciones para evitar el síndrome de realimentación; para pacientes con restricción de ingesta crónica o malabsorción se recomienda la nutrición artificial casera; recomienda el mantenimiento o aumento de actividad física para mantener la masa grasa, función física y metabólica; se recomienda para los pacientes supervivientes de cáncer el mantenimiento de un peso adecuado así como un estilo de vida saludable que incluya regularmente actividad física, una dieta basada en vegetales, frutas y granos enteros, con poca grasa saturada, carne roja y alcohol; en pacientes agonizantes no recomienda la nutrición o hidratación artificial, ya que esta no provee un mayor beneficio, sin embargo, se puede utilizar una hidratación limitada para estados de confusión aguda si es que la deshidratación sea la causa principal (11). Por su parte la sociedad española de oncología médica (SEOM) describe dentro de sus lineamientos de manera similar a la ESPEN: La recomendación a los pacientes con cáncer de un cribado nutricional en etapas iniciales con el fin de detectar deficiencias o riesgo nutricional y tener un abordaje oportuno; recomienda que la ingesta calórica de estos pacientes oscile entre los 25 a 30 kcal/kg de peso corporal al día y el requerimiento proteico sea alrededor de 1.2 a 1.5 g/ por kilogramo de peso al día; indica implementación de nutrición enteral en pacientes con una ingesta oral menor al 60% de su requerimiento y nutrición parenteral cuando el tracto gastrointestinal está comprometido o la alimentación por otros medios es insuficiente; propone ejercicio físico para mejorar la masa muscular; plantea una

asociación débil para el uso de aceite de pescado (2 g/día) en pacientes desnutridos con cáncer avanzado en tratamiento de quimioterapia para mejorar el apetito e ingesta de alimentos; en pacientes con cáncer avanzado recomienda una evaluación nutricional regular para considerar un apoyo nutricional dependiendo de la supervivencia esperada del paciente y su beneficio potencial, considerando la opinión del paciente y familiares cercanos ya que existe poca evidencia de un beneficio del soporte nutricional en pacientes con cáncer avanzado; indica que los pacientes sobrevivientes de cáncer tengan un monitoreo constante ya que son propensos a presentar una neoplasia secundaria, por lo que recomienda una dieta rica en frutas, verduras y cereales integrales con baja ingesta de grasas, carnes rojas y alcohol, así como un estilo de vida saludable que incluya actividad física, que en conjunto con la alimentación pueden tener un impacto positivo en la enfermedad progresiva y supervivencia general (12). Tabla 2.

Tabla 2. Guías de Práctica Clínica para Pacientes con Cáncer

Pautas	ESPEN	SEOM
Tamizaje y evaluación nutricional	Evaluar y Monitorear parámetros para iniciar intervención temprana y reducir déficits excesivos (asesoramiento nutricional, nutrición artificial, fisioterapia, terapia farmacológica) a través de herramientas validadas. BI	Detección del riesgo nutricional en etapas tempranas del cáncer para una intervención nutricional oportuna. Evaluar ingesta, cambios de peso e IMC directamente a o con herramientas como cuestionarios validados. AIV
Gasto energético y requerimientos	El gasto energético de los pacientes con cáncer es similar al de pacientes sanos (25-30 kcal/kg/día), mientras que el de proteína sea superior a 1g/kg/día (hasta 1.5). Se recomienda el	Los pacientes con cáncer tienen requerimientos nutricionales similares a los de la población sana (25-30 kcal/kg/día).

	<p>suministro de vitaminas y minerales cercanos al IDR. BII</p>	<p>Las necesidades de proteínas oscilan entre 1.2 -1.5 g/kg/ día a considerar función renal del paciente.</p> <p>No se recomiendan altas dosis de vitaminas y oligoelementos, excepto en casos de déficit establecido. BIII</p>
<p>Tipos de intervención nutricional</p>	<p>Intervención nutricional para aumentar ingesta de pacientes en riesgo de desnutrición que puedan usar vía oral y preferir nutrición enteral en caso de requerir nutrición artificial. Evitar síndrome de realimentación. BIII</p>	<p>Apoyo nutricional en pacientes con riesgo de desnutrición o con ingesta reducida en 60% durante 1 o 2 semanas. Suplementos líquidos orales, alimentación enteral (<60% de requerimiento a pesar de intervenciones por vía oral) y parenteral cuando el gi no esté disponible. BII y BV</p>
<p>Papel del ejercicio físico en el estatus nutricional</p>	<p>Mantener o incrementar el nivel de actividad física en pacientes con cáncer para el mantenimiento de la función y masa muscular. BIV</p>	<p>Recomendación del ejercicio físico en pacientes con cáncer para mantener o mejorar la masa y función muscular. All</p>
<p>Fármacos/Farmaconutrientes</p>	<p>Considerar la administración de corticosteroides, progestinas o cannabinoides para incrementar el apetito en pacientes anoréxicos con enfermedad avanzada. BV</p>	<p>Administración de omega-3 (2 gr/día) en personas con cáncer avanzado para mejorar apetito C4.</p>

	<p>Andrógenos, aminoácidos u omega.3 para aumentar masa muscular. BV</p>	<p>Inmunonutrición (arginina, nucleótidos y omega-3) reduce complicaciones infecciosas postquirúrgicas en pacientes con cirugía de tracto gastrointestinal superior. A2</p>
<p>Intervenciones relevantes para categorías específicas de pacientes</p>	<p>A los pacientes con cáncer se recomienda el manejo dentro de un programa de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) en donde se someten a pruebas de detección de desnutrición y reciben apoyo nutricional. CI</p> <p>En pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior sometidos a cirugía se recomienda inmunonutrición. CI</p> <p>A los pacientes sobrevivientes de cáncer se recomienda mantener un peso saludable (IMC 18.-25) y mantener un estilo de vida saludable (actividad física, alimentación basada en vegetales, cereales integrales, bajo consumo de carne roja, grasas saturadas y alcohol) CV.</p>	<p>Se recomienda el manejo dentro de un programa ERAS para todos los pacientes con cáncer sometidos a cirugía curativa o paliativa. All</p> <p>Atención nutricional y uso de Nutrición enteral o parenteral según el caso BIII.</p> <p>El apoyo nutricional debe tomar en cuenta la supervivencia esperada del paciente. BIV</p> <p>En supervivientes de cáncer: mantener un IMC entre 18.5 y 25, actividad física y una dieta saludable. BIV</p>

IDR: Ingesta Diaria Recomendada, IMC: Índice de Masa Corporal.

El objetivo de las guías clínicas se basa en mejorar la calidad de atención del paciente al fomentar intervenciones con beneficio comprobado, aunque su desarrollo ha ido cambiando a través del tiempo. En principio, en 1970 se basaban

en el consenso de paneles de expertos, posteriormente en 1980 se enfatizaba en la evidencia científica basada en el diseño de estudios que sobre las opiniones. Para el año 2003 se desarrolló el enfoque de calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (GRADE) (13). Tabla 3.

Tabla 3. Niveles de Evidencia y Grado de Recomendación. Adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Nivel de Evidencia	Grado de Recomendación
I. Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios sin heterogeneidad	A. Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable
II. Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo o metanálisis de ensayos con heterogeneidad demostrada	B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
III. Estudios de cohorte prospectivos	C. Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas. Opcional
IV: Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles	D. Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no se recomienda
V. Estudios sin grupo control, reporte de casos, opinión de expertos	E. Evidencia sólida contra la eficacia o el resultado adverso, nunca recomendado

En términos específicos de guías clínicas enfocadas en osteosarcoma, desafortunadamente, hasta el momento no hay recomendaciones que aborden el área nutricional. Las guías actuales se enfocan en las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento enfocado en quimioterapia y cirugía.

1.4 Osteosarcoma

Existen más de 100 tipos de cáncer reportados hasta ahora (14). Dentro de los cuales, se encuentran algunos que no son tan comunes o frecuentes y son considerados padecimientos raros. Las enfermedades raras son aquellas que afectan a 1 de cada 2,000 individuos o una frecuencia menor en la población general (15). La condición de “rareza” de estos padecimientos, no ha limitado el interés de los investigadores para conocer las causas que los desencadenan. Por ejemplo, el osteosarcoma (OS) es la neoplasia ósea maligna más común entre adolescentes y adultos jóvenes. A nivel mundial, representa entre el 5 y 6% de las neoplasias malignas a nivel pediátrico, con una incidencia de 8 a 11 casos por millón de habitantes al año entre los 15 y 19 años (16). En México, los casos de OS corresponden al 4.5% del total de las neoplasias entre niños de la ciudad de México y ocupa el octavo y séptimo lugar entre neoplasias malignas diagnosticadas y de causa de muerte en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (17). El OS se presenta con mayor frecuencia en la metáfisis (sitio de rápido crecimiento) de huesos largos, principalmente fémur distal, tibia y húmero proximal (18–20). El síntoma que presentan la mayoría de los pacientes (90%) con OS es el dolor en la región afectada, algunos pacientes muestran hinchazón y disminución del rango de movimiento en la zona, en menor medida los pacientes pueden presentar fractura (19). El OS se clasifica histológicamente y se divide en 7 subtipos, dependiendo de la ubicación del hueso y del grado (21). Tabla 4.

Tabla 4. Clasificación Histológica del OS

Subtipo Histológico	Características
Convencional	Tumores malignos intramedulares de alto grado que producen osteoide.
Bajo grado Central	Procede de la cavidad medular del hueso y se compone de bajo a moderado estroma fibroblástico con cantidades variables de osteoide.
Perióstico	Grado intermedio condroblástico de la superficie de la metafisis de huesos largos.
Parosteal	Tumor de bajo grado de la superficie del periostio
Telangésico	Se presenta en la región metafisiaria de huesos largos y tiene espacios vasculares dilatados llenos de sangre rodeados por osteoblastos malignos.
Condroblástico	Predomina matriz condroide con poca matriz ósea.
Célula pequeña	Conformado por pequeñas células con grados diferentes de producción de osteoide.

Para el diagnóstico de la enfermedad, generalmente la radiografía simple es el primer estudio que se realiza. Al tener la sospecha de OS, se procede a realizar una resonancia magnética con contraste en la longitud del hueso, de igual manera se solicitan también estudios bioquímicos para evaluar los niveles de fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa para rastrear la carga tumoral. La tomografía computarizada y la gammagrafía ósea con radionúclidos son pruebas también utilizadas para detectar metástasis (22). Alrededor del 25% de los pacientes con OS presentan metástasis al momento del diagnóstico, el lugar más frecuente son

los pulmones (19,20,22), Se necesita una biopsia para confirmar el diagnóstico de la enfermedad y definir el tipo histológico (19). De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, para determinar la etapa en la que se encuentra la enfermedad se emplean diferentes sistemas de clasificación, el más común es el sistema Enneking. Este se basa en 3 aspectos claves del tumor: El grado, la extensión y la propagación. El grado (G) determina la probabilidad de que el tumor crezca y se disemine de acuerdo a su aspecto bajo el microscopio y se clasifica en bajo grado (G1) con una apariencia más parecida a células normales y alto grado (G2) de aspecto más anormal. La extensión (T) se clasifica intracompartimental (T1) es decir, que permanece dentro del hueso o extracompartimental (T2) que se refiere a que se ha extendido a estructuras cercanas más allá del hueso. Los tumores que se han diseminado a otras áreas u órganos significa que han hecho metástasis (M), mientras que los que no lo han hecho se denominan (M0). Aunado a estos factores se utilizan números romanos del I al III para determinar la etapa del OS y las letras A y B para hacer referencia a tumores intra y extracompartimentales, respectivamente (23). Tabla 5.

Tabla 5. Sistema Enneking de clasificación por etapas de OS

Etapa	Grado	Sitio
IA	Bajo (G1)	Intracompartimental (T1)
IB	Bajo (G1)	Extracompartimental (T2)
IIA	Alto (G2)	Intracompartimental (T1)
IIB	Alto (G2)	Extracompartimental (T2)
III	Cualquier grado	Cualquier T, Metástasis

El hueso se compone de diferentes tipos celulares: Los osteoblastos, encargados de la formación y remodelación ósea. Son de tipo mesenquimal (células que se convierten en tejido conectivo), localizados en el estroma de la médula ósea y en la superficie del periostio. Las células madre mesenquimales dan paso a diversos tipos

celulares y forman los preosteoblastos, los cuales expresan marcadores óseos como fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y colágeno tipo I; a diferencia de los osteoblastos maduros, que expresan factor de transcripción relacionado con runt 2 (RUNX2), osterix (OSX), osteopontina, sialoproteína y osteocalcina. La etapa final de este tipo celular es el osteocito, que es un osteoide (porción orgánica no mineralizada de la matriz ósea) mineralizado. Una de las características del OS es que presenta osteoblastos inmaduros (21).

Los osteoclastos son células encargadas de reabsorber la matriz mineralizada valiéndose de la secreción de protones y enzimas lisosomales (24). Derivan de los monocitos y su diferenciación se encuentra mediada por señales expresadas por los osteoblastos, de las más importantes son: el activador del receptor del factor nuclear ligando κ B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG). Las hormonas también intervienen en el proceso para la diferenciación y función de los osteoclastos, entre ellas: el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), hormona paratiroidea (PTH) y proteína parecida a hormona paratiroidea (21). Figura 3.

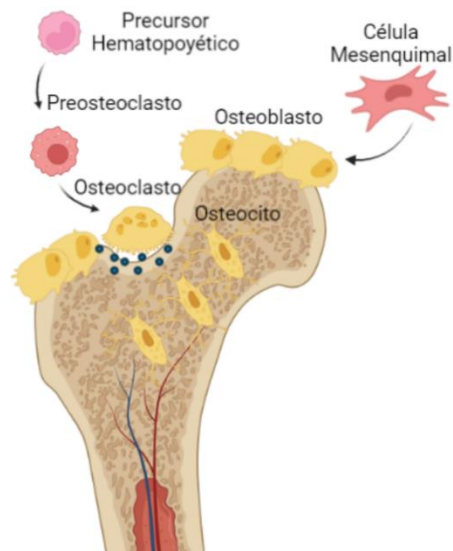


Figura 3. Tipos de Células Óseas.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

El hueso se compone por Osteoblastos que se encargan de la mineralización de la matriz ósea, Osteoclastos que eliminan la matriz ósea desmineralizada, las Células Mesenquimales que dan paso a los Osteoblastos y los Osteocitos que regulan la remodelación ósea.

La etiología del OS aún no está bien definida, aunque se le atribuyen factores de riesgo como: Exposición a radiación, ciertos síndromes de predisposición genética y factores relacionados con el crecimiento y desarrollo ya que, de acuerdo con estudios epidemiológicos, la mayor incidencia de casos ocurre en edades donde el crecimiento es acelerado (19).

Algunos síndromes raros hereditarios de predisposición a cáncer, conllevan a un mayor riesgo de desarrollar OS, entre ellos están: Li-fraumeni, Retinoblastoma hereditario, Rothmund-Thomson, Bloom, Werner y Anemia Diamond-Blackfman. Los cuales se encuentran relacionados con distintas mutaciones específicas en genes clave que desencadenan la enfermedad, TP53, RB1, RECQL4, WRN y varios genes de las proteínas ribosomiales, respectivamente. Estos genes están involucrados en la regulación de distintos mecanismos celulares como reparación de daños del DNA, apoptosis, mantenimiento de longitud de telómero, recombinación y replicación celular (19,25). Aunque solo representan un pequeño porcentaje (del 7 al 13%) del total de incidencia de casos de OS.(19) La etnia es otro factor involucrado con el riesgo para esta enfermedad, se ha descrito que se presenta con mayor medida entre niños afroamericanos e hispanos, 15 y 11% más, respectivamente en comparación con otras poblaciones (26). Se ha identificado que el OS presenta una genética somática (mutaciones que ocurren espontáneamente y que son acumulativas a lo largo de la vida) (27) compleja y desordenada en donde sucede el reordenamiento de cromosomas, hay variación en el número de copias y a nivel estructural (19). Además, se han identificado múltiples variantes comunes en la etiología del OS que pueden influenciar los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis celular que pueden afectar a los genes involucrados en la secreción de interleucinas, factores de crecimiento y supresión tumoral (28).

La terapia actual para tratar el OS consiste en sesiones de quimioterapia neoadyuvativa, seguido de un procedimiento de salvamento de la extremidad y finalmente quimioterapia adyuvativa. La combinación en dosis elevadas de metotrexato, doxorubicina, cisplatino, etoposido e ifosfamida conforman el

tratamiento de quimioterapia. Algunos estudios han descrito efectos adversos al tratamiento (19) y resistencia a la terapia en algunos pacientes (29,30). Es importante mencionar que estos fármacos incluidos en el tratamiento no son exclusivos para el OS, se utilizan para tratar distintos tipos de cáncer.

En ocasiones no es posible salvar las extremidades de los pacientes que presentan un tumor debido a la extensión de este a los nervios y a los vasos sanguíneos involucrados, por lo que se realiza una cirugía de amputación de la extremidad afectada (31). Las repercusiones en la apariencia física del paciente después del tratamiento quirúrgico representan un factor que afecta notablemente la calidad de vida del paciente ya que puede requerir del uso de silla de ruedas, bastón o prótesis (19,22,28,32). Bajo estas condiciones, el OS tiene una tasa de supervivencia del 70% en un periodo de 5 años, pero en presencia de metástasis esta cifra solo alcanza el 25% (19,28).

1.5 Metástasis

La metástasis es la diseminación de las células cancerosas a partes lejanas de su sitio de origen, es responsable de la mayoría de las muertes (90%) entre pacientes con cáncer. El inicio de su progresión depende de distintas características que son adquiridas por las células cancerosas a partir de mutaciones que les permiten dar paso al desprendimiento de su sitio de origen y posterior invasión a tejidos distantes (33). El proceso de metástasis tiene distintas etapas: comienza con la invasión (capacidad de las células para desplazarse) (34) local del tejido adyacente para posteriormente introducirse a los vasos sanguíneos o vasos linfáticos y transportarse a tejidos distales, este proceso se conoce como intravasación. Las células tumorales circulantes (CTC) pueden viajar solas o en grupos a través de la vasculatura, en donde deben enfrentar obstáculos antes de llegar a su destino, entre ellos al sistema inmune. Las CTC pueden comunicarse con las plaquetas y asociarse en su paso por el sistema circulatorio, las cuales secretan señales protectoras como el factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y factor nuclear kappa beta (NF κ B), además de actuar como escudos al depositar

fibrinógeno y factor tisular. Las CTC salen de los vasos mediante el proceso de extravasación para poder llegar a su sitio diana, convirtiéndose en células tumorales distantes (DTC) una vez ahí pueden experimentar un periodo de latencia, esto quiere decir que permanecen inactivas y detenidas reversiblemente en la fase G0 del ciclo celular, esto confiere resistencia a la quimioterapia ya que la célula no se encuentra dividiéndose (35). Figura 4.

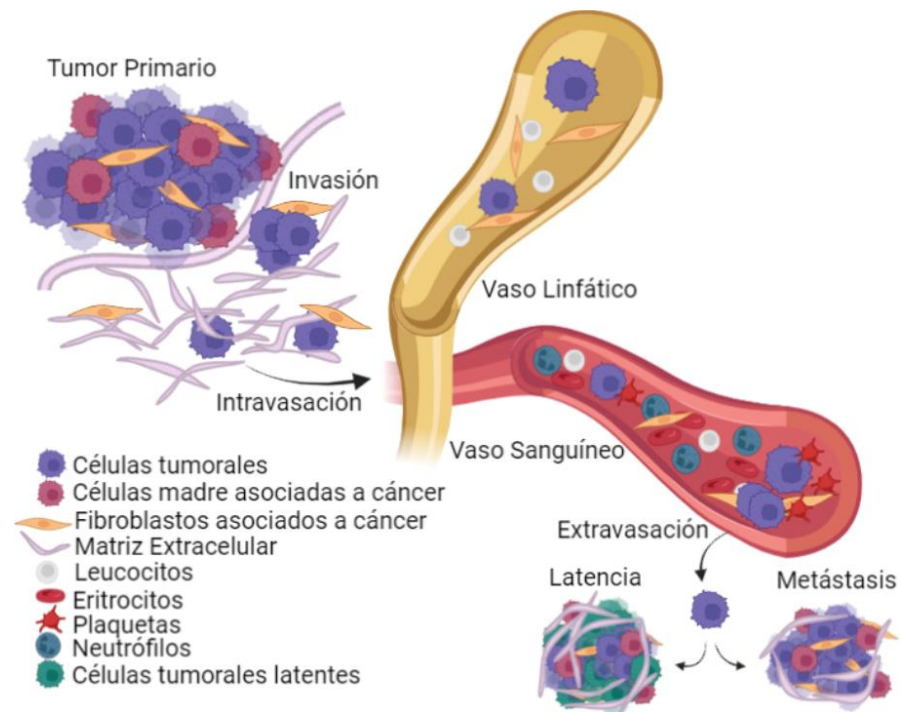


Figura 4. Proceso de Metástasis.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

Cuando las células tumorales logran invadir el tejido adyacente se introducen a los vasos sanguíneos o linfáticos mediante el proceso de intravasación. Aquellas que logran sobrevivir al trayecto salen mediante el proceso de extravasación y experimentan un periodo de inactividad o latencia, posteriormente aquellas que logran adaptarse al nuevo entorno colonizan el sitio y completan el proceso de metástasis.

1.6 Estudios de Asociación del Genoma Completo

Debido a las secuelas en la calidad de vida del paciente con OS, al alto grado de susceptibilidad de metástasis; el poco avance que se ha alcanzado en la respuesta

al tratamiento, la falta de especificidad del mismo aunado a la resistencia que presentan los pacientes; la complejidad genética y somática que representa y el prometedor papel que juega el contexto genético en el desarrollo de OS, es que resulta importante analizar las variantes que pueden tener un efecto en el desarrollo de su etiología para poder implementar acciones oportunas o estrategias dirigidas a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Una alternativa para obtener respuestas a estas interrogantes genéticas es a través de estudios de asociación del genoma completo o GWAS, por sus siglas en inglés. En estos estudios se evalúan millones de variantes o polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), de los 328,226,200 contenidos en el genoma de individuos según datos de dbSNP (36), que pertenecen a una población dada y son identificadas para realizar asociaciones entre el genotipo y un fenotipo en particular, por ejemplo, una enfermedad.

En los estudios GWAS, la identificación de loci (localización de un gen dentro del cromosoma) de riesgo para distintas enfermedades, lleva al descubrimiento de mecanismos biológicos de los genes asociados a la enfermedad. El acceso a la información obtenida a través de estos estudios tiene un amplio impacto en la investigación genómica ya que las aplicaciones del conocimiento obtenido van desde permitir la identificación de individuos con riesgo de presentar ciertas enfermedades, así como un pronóstico más acertado del desarrollo de la enfermedad, detección temprana, un mejor tratamiento para sus características hasta la prevención de enfermedades. A pesar de los múltiples beneficios obtenidos de este tipo de estudios se tienen ciertas limitantes, iniciando con la complejidad, ya que se requiere un gran tamaño de muestra para poder realizarlos lo que también resulta en la elevación de costos. Tiene criterios muy estrictos de significancia para mantener una baja tasa de falsos positivos, lo que lleva a tener una baja potencia para detectar la heredabilidad explicada por los SNPs (37).

1.7 SNPs

Los SNPs representan un cambio de un solo nucleótido en la cadena de DNA presente en por lo menos, el 1% de la población (28)(38). Típicamente presentan

dos alelos, es decir, hay dos posibles cambios de bases para una ubicación de SNP (39). Un alelo es una forma variante de un gen, los genes presentan una localización específica o locus en un cromosoma (40). La frecuencia con la que aparece ese cambio dentro de una población puede ser representada por la frecuencia alélica menor (MAF) definida como el segundo valor de alelo más frecuente (41). La MAF se calcula dividiendo el número de veces que se observa el alelo de interés en una población por el número total de copias de todos los alelos en ese locus genético particular (42). La influencia de la asociación de riesgo para desarrollar enfermedades de estas variantes se ve reflejada en la MAF (37)(39) y en el valor-p (definido como la probabilidad de que una diferencia entre dos condiciones ocurra por casualidad, cuanto más bajo su valor, más posible que la diferencia de las condiciones sea un reflejo verdadero de lo que se estudia y no aleatorio) (43).

Los SNPs ocurren en diferentes regiones dentro del genoma, la mayoría ocurre en regiones no codificantes, los cuales en teoría solo afectan el fenotipo cuando provocan un cambio en la regulación de la expresión génica. Mientras que los SNPs en regiones codificantes pueden ser de tipo no sinónimo, es decir que conllevan al cambio de aminoácido, este cambio puede ser sin sentido (nonsense), es decir que generan un codón de paro y la terminación prematura de la proteína. Y de sentido erróneo (missense) los cuales producen un cambio de aminoácido. Los dos tipos de variantes pueden afectar la secuencia, estructura y la función proteica. Los SNPs de tipo sinónimo también ocurren en regiones codificantes del genoma, pero estos no alteran la secuencia de aminoácidos y por lo tanto se considera de carácter neutral. Sin embargo, un cambio sinónimo puede potencialmente modificar un sitio de procesamiento de empalme de ARN, que puede dar como resultado un cambio en el fenotipo (38,44). Figura 5.

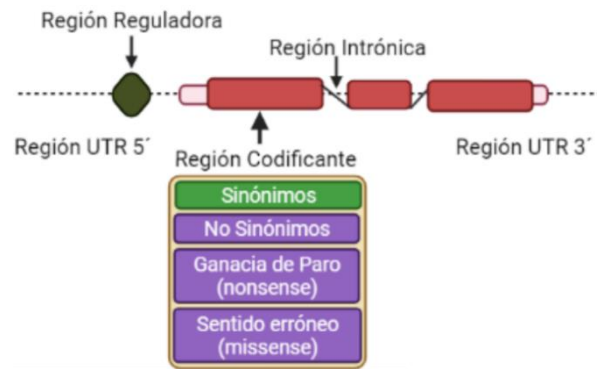


Figura 5. SNPs Codificantes.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

En la imagen se ilustran las regiones del genoma en donde se pueden localizar las diferentes variantes genéticas. En el recuadro se identifican aquellas variantes ubicadas en la región codificante.

Es importante resaltar que el número de variantes genéticas que influyen en un fenotipo, la magnitud de sus efectos, la frecuencia de esas variantes en la población y sus interacciones entre sí y con el medio ambiente constituyen la arquitectura genética de un ser vivo (45). La herramienta que se utiliza para investigar la arquitectura genética de las enfermedades humanas y de asociación con su entorno son los ya descritos estudios GWAS, pero presenta el inconveniente de ser muy costosos. Para determinar el orden de los nucleótidos que conforman el DNA se utilizan diferentes métodos de secuenciación. En los años 70's la secuenciación Sanger se utilizaba como prueba estándar para la detección de variantes en el DNA. Esta técnica consiste en la incorporación selectiva de didesoxinucleótidos (nucleótidos que carecen del grupo hidroxilo en la desoxirribosa, lo que imposibilita la agregación de más nucleótidos), lo que lleva a producir fragmentos de diferentes longitudes, los cuales son medidos mediante electroforesis en geles de placa de poliacrilamida. De acuerdo con el tamaño de los fragmentos se puede determinar el orden de las bases, a menor tamaño se mueven más rápido a través de los poros del gel, de esta manera, se puede reconstruir la secuencia del fragmento de DNA original a partir de los colores de los pigmentos registrados por un detector (46,47). A partir del 2005 comenzó a surgir la secuenciación de nueva generación (NGS) la cual, a diferencia de la de Sanger, permite la secuenciación masiva o paralela de

DNA. Con la introducción de esta tecnología fue posible secuenciar una gran cantidad de fragmentos de DNA de forma paralela en un menor tiempo y a menor costo por base. La metodología de esta tecnología se puede resumir en 5 pasos generales: 1) La fragmentación del DNA, 2) El marcaje del DNA mediante cebadores que indican el punto de inicio de la replicación, 3) La amplificación de los fragmentos de DNA, 4) Secuenciación o lectura de los fragmentos de DNA, 5) Reconstrucción de la secuencia por medio de secuencias de referencia. Actualmente se está trabajando en la implementación de nuevas estrategias para estudiar la asociación de los SNPs a un menor costo (48). Este tipo de estudios genéticos han dado lugar a la medicina de precisión, cuyo objetivo pretende adaptar la asistencia sanitaria a pacientes individuales en función de su origen genético y otras características biológicas (39).

1.8 Migración de las Poblaciones Humanas

El genoma humano alberga información acumulada de más de 6 millones de años de evolución en 46 cromosomas, en los cuales se encuentran 3.2 mil millones de pares de bases. La movilización que han tenido nuestros antepasados desde África al norte de Europa, Asia, y América tuvo como resultado adaptaciones genéticas a los nuevos entornos. El asentamiento de América tuvo lugar hace al menos 15.000 años, a través del estrecho de Bering, un puente de tierra entre Asia y América que existió durante la edad de hielo (49). Como lo menciona Hunter en un artículo publicado en el año 2010, parte de estas adaptaciones incluyen cambios en el color de la piel, en el metabolismo para la digestión de ciertos alimentos y adaptaciones en el sistema inmunológico para enfrentar nuevos agentes patógenos. El avance de la genómica y el análisis estadístico de la genética de poblaciones, así como nuevas herramientas computacionales que permiten manejar cantidades exorbitantes de información nos brindan nuevos conocimientos sobre el vínculo entre las migraciones humanas pasadas y la variedad actual de diferencias genéticas que tienen un impacto significativo en la investigación biomédica y la atención médica personalizada (50) (51).

La genética de poblaciones explora los niveles de variación genética dentro y entre poblaciones que conforman una especie. En este contexto, las poblaciones se

conectan con un flujo genético, también el cambio al azar de las proporciones de los alelos depende del tamaño de una población y se conoce como deriva génica, finalmente otra fuerza que influye en la evolución de las poblaciones es la presión de selección, donde la mutación y su comportamiento en los individuos que forman parte de una población, dependerá principalmente de su efecto en ciertas regiones del genoma (52). La distinción de los caracteres que se fijan por el flujo genético a través de la selección natural se observan en buena parte por el complejo y dinámico balance de las características de los individuos que conforman las poblaciones. Es decir, los patrones que resultan de las comparaciones en diferentes escalas como la ecología, fisiología, metabolismo y conducta a lo largo de la historia de vida de los individuos de esa población se ve reflejado completamente en su genoma. Un concepto genético que describe la estructura de la variación genómica entre las poblaciones es la ancestría (51). Para estudiar la ancestría se parte de la evidencia de que la migración de las poblaciones humanas sucedió hace miles de años y afectó la distribución geográfica de la diversidad génica. Existe una correlación entre las variantes genéticas presentes de una población a otra, esta variación es común entre poblaciones que fueron separadas y que han experimentado cambios dependiendo de las presiones de selección a las que se han enfrentado (49).

1.9 Población Amerindia y Carga Genética

De acuerdo con los resultados de la secuenciación del genoma obtenido de los restos de un siberiano de hace 24000 años, se identificó que casi un tercio de los genes de los nativos americanos provienen de personas de Eurasia occidental vinculadas a Medio Oriente y Europa (53). Los Amerindios son identificados como los primeros pobladores del continente americano. Esta población ha sufrido infecciones, guerras y hambrunas que han modificado varias veces su entorno, su estilo de vida y el tamaño de la población. Como consecuencia, es probable que se hayan suscitado procesos de selección en este grupo étnico. La exposición a un estilo de vida rico es un nuevo desafío que hay que enfrentar. En un período de tiempo relativamente corto, la prevalencia de trastornos metabólicos ha cambiado dramáticamente, ahora las poblaciones derivadas de amerindios se encuentran

entre los grupos étnicos con la mayor prevalencia de trastornos metabólicos (54). Las poblaciones nativas americanas en comparación con las poblaciones de ascendencia europea tienen una mayor frecuencia para diabetes tipo 2, obesidad, enfermedad de la vesícula biliar y artritis reumatoide. Lo anterior nos permite proponer a estos fenotipos entre los candidatos para el mapeo de localización de genes de enfermedades en poblaciones de ascendencia mixta reciente en las que las poblaciones ancestrales tienen diferentes riesgos genéticos (55).

1.10 Población Amerindia en México

En México, hay dos poblaciones principales: mestizos de habla hispana (mezclados) y grupos de nativos americanos, que se clasifican lingüísticamente en el grupo de amerindios (56). Estos últimos distribuidos en tres áreas culturales principales: Aridoamerica (Noreste y Península de Baja California), de clima seco y árido con poblaciones nómadas, conocidas como chichimecas; Oasisamerica (Noroeste), con poblaciones sedentarias, como el Hohokam, Mogollon y Mesoamérica (Centro al sudeste), caracterizada por sociedades que florecieron en esta área, tales como los olmecas, mayas, teotihuacanos, totonacas y aztecas o Mexica (57). Los mestizos mexicanos constituyen la mayor población (90%) y son el resultado de la mezcla después del contacto europeo entre españoles, amerindios y africanos. Los amerindios mexicanos (10%) son un grupo heterogéneo que vive en su mayoría en zonas rurales de todo el país. Casi el 80% de esta población nativa se concentra a lo largo de los siguientes Estados: Chiapas; Oaxaca; Guerrero Hidalgo; Yucatán; Campeche; Veracruz y San Luis Potosí. De acuerdo con los datos publicados en el Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas (INPI), se han identificado 70 pueblos indígenas en México (58). Los grupos nativos americanos se distinguen por su baja diversidad genética y la presencia local de alelos raros o ausentes en otros lugares y que son de relevancia médica, ya que permite aumentar el poder para detectar asociaciones ligadas a una enfermedad, notable en poblaciones aisladas por efecto de eventos de cuello de botella (marcada disminución en el número de población), deriva genética o adaptaciones de selección (56). Tomando en consideración la importancia de conocer las características genéticas de estos grupos aislados, se han desarrollado diversos

proyectos que pretenden comprender la migración y la evolución humanas, como lo es el Human Genome Diversity Project (HGDP), el cual cuenta con 1063 líneas celulares linfoblastoides (LCL) con el fin de proporcionar suministros ilimitados de ADN y ARN para estudios de la diversidad de secuencias y la historia de las poblaciones humanas modernas. La información para cada LCL se limita al sexo del individuo, la población y el origen geográfico. Entre las 52 poblaciones representadas en este proyecto se encuentran 5 poblaciones amerindias, de las cuales 2 se localizan geográficamente en el noreste y sureste de México: la población Pima y Maya, respectivamente. Cada una se compone de la información genética de 25 individuos (14 hombres y 11 mujeres para la población Pima y 2 hombres y 22 mujeres para la población Maya) (59,60).

1.11 Población Pima

Los Pimas son descendientes de los Hohokam, que en el año 300 A.C se trasladaron al valle del río Gila, territorio que en aquel entonces pertenecía a México. Posterior a la compra de Gadsen en 1853, ese lugar pasó a pertenecer a territorio estadounidense. Los Pimas de Arizona contaban con un sofisticado sistema de riego y agricultura. Esta última compuesta principalmente de maíz, frijol, calabaza y algodón; que eventualmente se vio comprometido por la desviación de agua para el abastecimiento de inmigrantes no hispanos. Como consecuencia, el estilo de vida de la comunidad se vio drásticamente modificado y transicionó de tener una actividad agrícola, dependiente del trabajo físico para sostenerse, a un panorama de escases y modificación de la dieta y actividad física. Además de los Pimas de Arizona, existe una población en la región de Maycoba en Sonora, al norte de México. Los Pima mexicanos cultivaban maíz, frijol, papa y una limitada cantidad de frutas y verduras de temporada. Lo hacían en cultivos inclinados denominados maguechis, los cuales requerían de arduo trabajo físico para mantenerse. Además, esta población no contaba con agua y electricidad en sus viviendas, lo cual significaba que tenía una mayor demanda de trabajo (61).

Parte de la alimentación de la población Pima consistía en el cultivo silvestre de mezquite terciopelo (*Prosopis velutina*), saguaro (*Carnegiea gigantea*), agave

(*Agave deserti*), y cholla (*Opuntia spp*). Dentro de los principales cultivos que formaban parte de la columna vertebral de la agricultura Pima destacan: maíz, calabaza, frijol tépari (*Phaseolus acutifolius*), amaranto y huahuzontle (*Chenopodium berlandieri*) (62,63). Posterior a la llegada de colonos hispanos, la dieta de la población Pima sufrió modificaciones, ya que se introdujeron nuevos cultivos, uno de los más importantes para la población fue el trigo, el cual ocupó un nicho importante dentro de la agricultura. Al igual que la presencia de elementos nuevos que se incorporaron a la dieta tales como manteca y azúcar que tomaron importancia dentro de la alimentación de la población, llevando a que el “gen ahorrativo” que había ayudado a sobrellevar la vida en un entorno precario para almacenar metabólicamente y superar los periodos de escases, ahora jugaba en contra frente a un entorno abundante con una disminución en la actividad, teniendo consecuencias importantes en la salud, presentando un importante aumento en la incidencia de diabetes dentro de la población, este pasó de ser similar al promedio de la población estadounidense en 1937 a aumentar 10 veces más entre la población Pima en 1950 hasta llegar a la mayor prevalencia registrada en 1965 y para 1970 la prevalencia de diabetes tipo 2 era del 40% entre los Pimas mayores de 35 años (61,62,64).

En contraste con los Pimas de Arizona, los Pimas mexicanos no experimentaron cambios tan abruptos en el medio ambiente, tanto así que, se informó que en un periodo de 15 años (de 1995 a 2010) se avaluó la prevalencia de diabetes entre los Pima de Arizona y los Pima mexicanos, en donde se identificó que estos últimos eran más delgados y con menor porcentaje de grasa que los Pima de Arizona, además de presentar una diferencia en la prevalencia de diabetes de 11% en mujeres y 6% en hombres frente a un 37% y 54% respectivamente y menores niveles de colesterol en sangre (61).

1.12 Población Maya

La civilización Maya se extendía en la región conocida como Mesoamérica, abarcando los estados de Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Tabasco y Chiapas, en el territorio mexicano y Guatemala, Belice, El Salvador y parte de Honduras.

El estudio de la población Maya se ha dividido en diferentes periodos: El periodo preclásico, comprendido de 2000 a.c a 250 d.c, surgen las primeras aldeas y centros ceremoniales (65). La época de esplendor de la población Maya sucedió durante el periodo clásico, el cual se extendió de 250 a 900 d.c, y fue caracterizado por la consolidación de grandes ciudades en el área de Yucatán, como Chichén Itzá y Uxmal. Además, durante este periodo la civilización cursaba el auge del desarrollo en áreas como la astronomía, arquitectura, matemáticas, política, social y agrícola. El manejo de la tierra y sus recursos permitió el crecimiento económico y el florecimiento de la cultura Maya (66). El principal sistema de cultivo de la población era la milpa, esta consiste en el maíz como cultivo principal que se siembra junto a otros como el frijol, calabaza y de variedades frutales. Entre algunos de los otros cultivos presentes en la población Maya destacan: ibes (*P. lunatus*), algodón, bule (*Lagenaria ciseraria*), yuca (*Manihot esculenta Crantz*), camote (*Ipomoea batatas*), jícama (*Pachyrhizus erosus*), añil (*Ingofera suffruticosa*), chile (*Capsicum annum L.*), jitomate (*Lycopersicum esculentum Mill.*), papaya (*Carica papaya L.*), chaya (*Cnidoscylus aconitifolius*) (67). Dentro de la variedad de frutas consumidas se incluían guayaba, aguacate, chirimoya. Los Mayas utilizaban la agricultura de roza (desmonte y quema), la cual implica la destrucción del suelo y crecimiento de hierba, afectando el ecosistema (65).

En el periodo denominado clásico tardío (790 a 889 d.c) se produce el abandono de la mayor parte de las ciudades Mayas. El periodo postclásico, que se extiende del 900 a 1500 d.c, es marcado por el “colapso” de la civilización Maya, al cual se le atribuyen factores tales como cambios ambientales que llevaron a una reducción de recursos y a la presencia de brotes de enfermedades (68,69).

A pesar de la desaparición de la civilización Maya, hoy en día existen alrededor de 6 millones de descendientes Mayas en la región de la península de Yucatán, mientras que, en Guatemala, cerca del 65% de la población es de origen Maya; el 10% de la población de Belice y cerca de 2000 habitantes de Honduras están relacionados con la población Maya (65).

1.13 Población Mestiza

México es un país caracterizado como de gran mestizaje, principalmente de población indígena y europeos, así como un componente africano a expensas del tráfico de esclavos de los conquistadores. Actualmente, cerca del 10% de la población mexicana pertenece a algún grupo indígena y el 90% restante es considerado como mestizo (70). El mestizaje es resultado de la fusión de dos grupos humanos racialmente definidos, que comparten flujos germinales y hábitos, responsables de la variación fenotípica y de la identidad étnica (71).

Para conocer y caracterizar las variaciones genéticas comunes de la población mexicana se llevó a cabo el Proyecto de Diversidad Genómica de la Población Mexicana por el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) entre 2004 y 2009. En el estudio evaluaron muestras sanguíneas de 30 individuos de población amerindia de una comunidad Zapoteca de Oaxaca y 300 sujetos mestizos de seis estados del país. Dentro de los resultados se encontró que el componente genético entre la población mestiza era alrededor del 53% de carga indígena, 42% de genoma europeo y 5% de africano. Aunque esta variación oscilaba en diferentes proporciones de acuerdo con la región, por ejemplo, en los estados del norte había un mayor componente europeo, mientras que en estados del sur era más fuerte la proporción amerindia. Y para estados como Veracruz y Guerrero el componente africano no era tan bajo como en otras regiones, este podía llegar hasta un 30%. Tomando en cuenta estos resultados podemos afirmar que la población indígena se conserva arraigada de forma ancestral dentro de la población mestiza, a manera de que nuestras raíces indígenas están plasmadas en nuestros genes (70).

1.14 Interacción Genes, Dieta y Cáncer

Los alimentos son vehículos de nutrientes como vitaminas o minerales y de diferentes compuestos bioactivos que pueden tener un efecto benéfico en la salud, por ejemplo, modular el riesgo de desarrollar cáncer, en especial al considerar la susceptibilidad genética del individuo (72). Un ejemplo de la interacción entre estos compuestos y el riesgo de cáncer se describe en el estudio realizado por el grupo de Ojeda- Granados en 2017, en donde evaluaron la prevalencia del gen adaptativo relacionado con la dieta en la población mexicana (DRAG). Obtuvieron datos de

diferentes polimorfismos en subpoblaciones mexicanas amerindias (Seri, Tarahumaras, Mazahua, Triki, Kaqchikel y Mocho) y mestizos. Evaluaron el SNP presente en el gen metiltetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*). Este gen se ha relacionado con cáncer de mama, en particular el polimorfismo C677T, el cual codifica para la enzima metilentetrahidrofolato reductasa necesaria para la conversión del aminoácido homocisteína a metionina. El polimorfismo afecta el metabolismo del folato, la metilación, la síntesis y la reparación del DNA, y que contribuye a la promoción del tumor. Se proponen 2 mecanismos para este efecto, en el cual la regulación de genes clave que participan en el metabolismo del folato pueden causar una deficiencia en la actividad enzimática lo que conduce a una hipometilación del DNA y la activación oncogénica. El segundo mecanismo propuesto es mediante la falta de grupos metilos dependiente de la enzima codificada por *MTHFR* que conlleva a roturas de cadena de DNA o mutaciones génicas, pudiendo desencadenar el proceso carcinogénico (73). La distribución geográfica de la prevalencia de los genotipos de los alelos adaptativos (aquellos cambios en la versión de un gen que surgen en respuesta a presiones de selección) se representó en un mapa de calor de México dividido por las siguientes regiones geográficas: Norte (N), Centro Oeste (CW), Centro Este (CE), Sur (S) y Sudeste (SE). Más del 50% de los individuos en poblaciones étnicas y mestizas resultaron tener un genotipo que contiene el alelo adaptativo T (CT o TT). Los grupos étnicos evaluados mostraron una prevalencia significativamente mayor de los genotipos *MTHFR* 677CT + TT en comparación con los mestizos. Se ha propuesto que la selección del alelo *MTHFR* 677T podría estar relacionada con factores alimentarios, por ejemplo, la alta disponibilidad de ácido fólico en la dieta, lo que les permitió un metabolismo normal a pesar de la enzima con baja actividad que codifica este polimorfismo. Una posible explicación para la selección del alelo T en población mexicana podría ser la influencia de la dieta prehispánica a través del consumo frecuente de las verduras de hoja verde conocidas como "quelites" y otros alimentos ricos en folato. En el entorno nutricional actual, con una baja ingesta de alimentos ricos en folato, ser portador de un alelo T confiere un mayor riesgo de afecciones relacionadas con la salud, como enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de

cáncer. Por lo que sugieren que ser portador de este alelo adaptativo puede requerir ajustes en las necesidades nutricionales comparadas con la población general para evitar un riesgo a la salud (74).

1.15 Dieta y OS

Existen diversos patrones dietarios tales como la dieta Mediterránea, que ha sido utilizada como tratamiento en diversas patologías asociadas a inflamación crónica, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Dentro de sus lineamientos se encuentra la inclusión de frutas, verduras y cereales integrales, la baja ingesta de carnes rojas, carbohidratos refinados y grasas saturadas junto con el elevado consumo de aceite de oliva. Los alimentos que conforman este patrón aportan ácidos grasos omega 3 y 6, ácidos grasos monoinsaturados, fibra, polifenoles y otros antioxidantes que pueden ejercer un efecto beneficioso contra el desarrollo de diversos tipos de cánceres (75). El efecto inducido a través de estos compuestos presentes en los alimentos se puede lograr al interactuar con otras moléculas y activar vías que regulen la señalización de distintos blancos que pueden ejercer un efecto de la actividad celular o función génica (14). Considerando lo anterior, un ejemplo son los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva, en un artículo realizado por el equipo de Przychdzen et. al en 2019 evaluaron el potencial anticancerígeno de oleuropeína sola y en combinación con un potente quimioterapéutico 2-metoxiestradiol (2-ME) (con propiedades anticancerígenas) en línea celular 143B de OS altamente metastásico a diferentes concentraciones. Los resultados que obtuvieron después de incubar las células a diferentes tiempos (24 y 48 horas) con estos compuestos mostraron una disminución del 79% en la proliferación celular. También evaluaron mediante un ensayo de cicatrización de heridas la migración en las células tratadas con oleuropeína y 2-ME. La oleuropeína inhibió completamente la migración de las células. Finalmente determinaron el impacto que tenían ambos agentes sobre la inducción de autofagia, en donde observaron que la oleuropeína indujo la autofagia en la misma proporción que el 2-ME, pero el efecto de ambos compuestos combinados fue aún mejor. Los datos obtenidos a partir de esta serie

de evaluaciones llevaron a concluir que la oleuropeína es un potente anticancerígeno en células de OS altamente metastásico (76).

Otro efecto probado de la función de compuestos bioactivos sobre el OS, es el reportado por el grupo de Qiu y colaboradores en el año 2019 (77). Evaluaron el efecto de la calicosina (CC) presente en el trébol rojo chino en líneas celulares 143B de OS así como en células tumorales de 3 pacientes con OS avanzado con metástasis y en xenoinjertos de ratones desnudos. Los resultados de la evaluación de proliferación celular en la línea 143B mostraron una disminución en el número de células proporcional a la dosis de Calicosina utilizada. También se identificó un aumento proporcional a la dosis, de lactato deshidrogenasa, un indicador de daño tisular. Los resultados de la prueba de inmunofluorescencia indicaron una disminución en la expresión de miR-223 en las células tratadas con CC dependiente de la dosis. Un nivel elevado de miR223 se ha identificado como indicador de peor pronóstico en el linfoma de células T linfoblástico pediátrico, su aumento está presente en el esputo en cáncer de pulmón y en pacientes con cáncer de páncreas (78). En la evaluación de las pruebas de citometría de flujo e inmunofluorescencia se observó una reducción de PCNA y miR-223 en células tratadas con CC dependiente a la dosis. Así como un aumento en la apoptosis comparada con el control. PCNA participa en procesos celulares como la reparación y replicación del DNA y progresión del ciclo celular. El aumento de la expresión de PCNA se activa en células cancerosas para el crecimiento celular descontrolado. También se identificó una disminución de Bcl-2, PARP y Caspasa-3 en las células tratadas con CC comparadas con el control. Estas células participan en la regulación de la vía apoptótica, facilitando la oncogénesis a través de la resistencia en la muerte celular. Los resultados de la prueba de inmunohistoquímica en las células 143B mostraron una disminución de NF - κ Bp65 e I κ B α , proteínas clave en la regulación de la apoptosis en las células tratadas con CC en comparación con el control. En las pruebas con xenoinjertos de ratones desnudos se identificó una disminución en el peso del tumor en aquellos que fueron tratados con CC, así como una menor expresión de miR-223, Bcl - 2, PARP, NF - κ Bp65, I κ B α proporcional a la dosis de CC. Estos hallazgos confirman que la calicosina tiene efectos eficaces en la

disminución de la proliferación celular en modelos in vitro e in vivo de OS mediante la supresión de la vía neoplásica miR - 223 - IκBα, catalogándolo como un candidato prometedor para el tratamiento de OS (77).

2. JUSTIFICACIÓN

El OS ocurre en edades tempranas y el pronóstico depende de la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, cuando se presenta metástasis tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 20%. Se estima que alrededor del 25% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico. El OS tiene la dificultad de que su etiología es aún desconocida, pero se ha podido identificar que el contexto genético puede tener un papel fundamental en el origen de la enfermedad.

A pesar de que el OS ocupa el 8vo lugar entre los cánceres infantiles más frecuentes a nivel mundial, se considera un cáncer poco común con una incidencia de 3 a 5 casos por millón de habitantes. Diversos estudios han reportado que existe una incidencia ligeramente mayor de OS entre niños afroamericanos e hispanos en comparación con niños blancos no hispanos (26,79).

Un gran porcentaje de los hispanos tienen su origen en los grupos amerindios, los primeros habitantes del continente. Los amerindios han sufrido diferentes presiones de selección que han modificado su entorno, estilo de vida y el tamaño de la población. Como consecuencia, es probable que hayan ocurrido procesos de selección en esta etnia (54), por lo que resulta interesante analizar la información genética de esta población, que además ha sido subrepresentada en estudios GWAS.

Debido a la agresividad del OS y el limitado conocimiento que se tiene sobre su etiología, es de interés identificar la relación de las variantes genéticas en el desarrollo de la enfermedad. Aunado al estancamiento en el progreso de la supervivencia en estos pacientes y a la resistencia, la poca especificidad y a los efectos secundarios del tratamiento, se deben orientar esfuerzos para proponer intervenciones alternas como lo es la alimentación. Estudios han demostrado que a través de componentes presentes en los alimentos han tenido efectos positivos en

el progreso y pronóstico de la enfermedad, cuyas consecuencias impactan en la prevención y posible tratamiento del OS.

Pregunta de Investigación

¿Puede la alimentación mediante la acción de compuestos bioactivos tener un efecto sobre la función de SNPs asociados con el desarrollo de OS en poblaciones amerindias?

3. HIPÓTESIS

La función de los SNPs asociados al desarrollo del OS se ve afectada por la acción de compuestos bioactivos catalogados en alimentos disponibles en regiones específicas de la población amerindia.

4. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Estudiar la influencia de los compuestos bioactivos/polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a OS en población amerindia.

b. Objetivos Específicos

- 1) Identificar las variantes genéticas relacionadas con el OS.
- 2) Identificar la distribución de frecuencias alélicas a partir de la arquitectura genética de cada locus y loci de la población amerindia.
- 3) Identificar los metabolitos secundarios o compuestos bioactivos reportados y disponibles en alimentos nativos en al menos una subpoblación amerindia.
- 4) Establecer la relación SNP/metabolitos/metabolismo.
- 5) Proponer recomendaciones de alimentos basadas en la disponibilidad regional de los compuestos bioactivos y los SNPS seleccionados correspondientes a la población amerindia.

5. METODOLOGÍA

1) Identificación de las variantes genéticas relacionadas con el OS.

La identificación de variantes consistió en la 1) selección, 2) preprocesamiento, 3) transformación y 4) minería de datos en bases de datos especializadas usando como herramienta el motor de búsqueda (SVA v.0.11) diseñado en el Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Traslacional de la UAEM, el cual identificó SNPs relacionados con OS. El motor de búsqueda utiliza R como lenguaje informático y software de computación estadística y gráficos (80). Para utilizarlo son necesarios como datos de entrada palabras claves o “keywords” asociadas con el fenotipo de interés, estas palabras se dividen en keyword 1, 2 y 3. Entre cada una se utiliza el operador booleano AND, asegurando que las 3 keywords se incluyan en la búsqueda a realizar. Los términos o palabras usadas fueron elegidos mediante la consulta de la literatura y fueron previamente desarrolladas a través de un diagrama de flujo con elementos alfanuméricos contenidos en el Medical Subject Heading (MeSH), un vocabulario controlado que facilita la búsqueda de artículos depositados en PubMed (81) del NCBI (National Center for Biotechnology Information) (82). Es posible usar múltiples términos en cada keyword y utilizar los operadores booleanos de acuerdo con la especificidad de la búsqueda. Una vez plasmadas todas las keywords se procede a ejecutar el algoritmo.

El motor selecciona de distintas bases de datos especializadas la información correspondiente a las palabras clave: Inicia con la identificación de la relación entre genotipo y fenotipo mediante el acceso de la base de datos OMIM en la cual está depositada la información de genes, trastornos y rasgos genéticos, así como la relación entre la variación genética y su expresión fenotípica basada en la literatura biomédica revisada por pares (83). Posteriormente busca las proteínas asociadas a los genes en las bases de datos de Uniprot, la cual es un compendio de datos de secuencias de proteínas conocidas, verificada experimentalmente o predicha computacionalmente. Entre sus recursos se encuentran la visualización de las interacciones moleculares de las proteínas, su localización subcelular y un visor de estructuras, lo que permite comprender su contexto molecular (84,85). El valor de cada elemento será confirmado con artículos publicados en PubMed, base que

comprende de más de 33 millones de citas y resúmenes de literatura biomédica (86), a través de la minería de datos. Posteriormente relaciona las variantes genéticas asociadas a un fenotipo con su importancia clínica en la enfermedad utilizando ClinVar, en esta base se encuentra depositada la información de variantes genéticas humanas e interpretaciones de su importancia para la enfermedad, las afirmaciones de estas variantes son enviadas por laboratorios de pruebas clínicas, laboratorios de investigación y otros grupos, posteriormente Clinvar calcula una interpretación para indicar si existe consenso o desacuerdo entre los remitentes (87). A través de la información recabada en GWAS catalog el motor identifica el impacto que tienen las variantes genéticas en la enfermedad a través de su validación en este tipo de estudios. En este sitio se encuentra depositada la información curada a través de científicos expertos de los estudios GWAS publicados, esta información permite identificar variantes causales, comprender los mecanismos de la enfermedad, analizar los loci de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) y establecer objetivos para nuevas terapias. Hasta 2018 el catálogo contiene más de 68000 asociaciones SNPs-rasgos y 5000 estudios (88). Utiliza la base de datos Ensembl para identificar el comportamiento de las frecuencias alélicas de las variantes genéticas encontradas en distintas poblaciones. En esta plataforma se encuentra depositada la anotación del genoma, como genes, variación, regulación y genómica comparativa, integrando datos experimentales y de referencia de varios proveedores en un solo recurso (89). Por último, relaciona los genes asociados a las variantes genéticas y su función a nivel metabólico mediante la base de datos Reactome. En este repositorio se proporcionan detalles moleculares de vías metabólicas y otros procesos celulares como una red ordenada de transformaciones moleculares, es decir, una versión extendida de un mapa metabólico clásico. Además de funcionar como un archivo de procesos biológicos es también una herramienta que permite descubrir relaciones funcionales de datos de expresión génica o mutaciones somáticas de células tumorales. El modelo de anotación depende de expertos para identificar nuevas áreas de anotación y revisar contenido nuevo. La versión 70 de 2019 de Reactome tiene entradas para 10867 genes codificadores de proteínas humana, las cuales funcionan con 1856 moléculas

pequeñas de origen natural en 11638 reacciones anotadas con el respaldo de 30398 referencias bibliográficas. Estas reacciones se agrupan en 1803 vías, a su vez, agrupadas en 26 supervías. Contiene una supervía de "enfermedad" adicional que agrupa 484 anotaciones de contrapartes de enfermedades de estos procesos celulares normales que incluyen 1599 proteínas variantes y sus formas modificadas postraduccionalmente derivadas de 308 productos génicos, utilizadas para anotar 970 reacciones específicas de enfermedades, etiquetadas con 387 términos de ontología de enfermedades. Sus funciones de visualización proporcionan diagramas descargables de alta calidad de reacciones individuales y una descripción general del contenido para facilitar la exploración de la expresión genética (90). El motor permite también la visualización de las asociaciones a través de diferentes gráficos y los resultados de las búsquedas los organiza en tablas de formato csv y txt para la manipulación y análisis de los datos. Figura 6A.

Para conocer el posible impacto de la sustitución de aminoácidos en términos de la estructura y función de la proteína, se utilizó un algoritmo basado en características secuenciales, filogenéticas y estructurales. El cual, identifica la similitud de secuencias homólogas y otorga un puntaje que refleja la probabilidad de que un aminoácido determinado ocupe una posición en la secuencia de proteína de acuerdo con el patrón de sustituciones derivadas de la matriz de sustitución de aminoácidos BLOSUM62 observadas en el alineamiento de secuencias. Considera diferentes características de la sustitución del alelo, como el cambio en el volumen del residuo de aminoácido o el número de residuos observados en una posición del alineamiento múltiple, además de cambios en la estructura proteica como el factor b cristalográfico (que mide el movimiento atómico y nos habla de la flexibilidad de la proteína) (91) o el área de superficie accesible de la proteína. Esta información es procesada por un clasificador que estima la probabilidad de que el alelo afecte la proteína y determina de acuerdo con un puntaje si se considera "Benigna" (con escala de 0-0.14), "Posiblemente dañina" (con escala de 0.15-0.84) o "Probablemente dañina" (con escala de 0.85-1). Figura. 4B. Se utilizaron dos conjuntos de datos para entrenar y probar el algoritmo: HumDim, el cual consta de 3,155 alelos reportados como dañinos para enfermedades mendelianas en la base

de datos Uniprot y 6321 diferencias entre proteínas humanas y sus homólogos de mamíferos reportadas como no dañinas. Y Hum Var, que incluye 13032 mutaciones que causan enfermedad reportadas en Uniprot, junto con 8946 SNPS no sinónimos que no están anotados como participantes en enfermedades y se consideraron como no dañinos. HumDiv debe utilizarse para evaluar alelos raros en sitios potencialmente involucrados en enfermedades complejas, regiones estudiadas por estudios GWAS y análisis de selección natural a partir de secuencias. Mientras que Hum Var se utiliza para enfermedades mendelianas. El usuario tiene la opción de elegir entre los conjuntos de datos de acuerdo a sus necesidades (92,93).

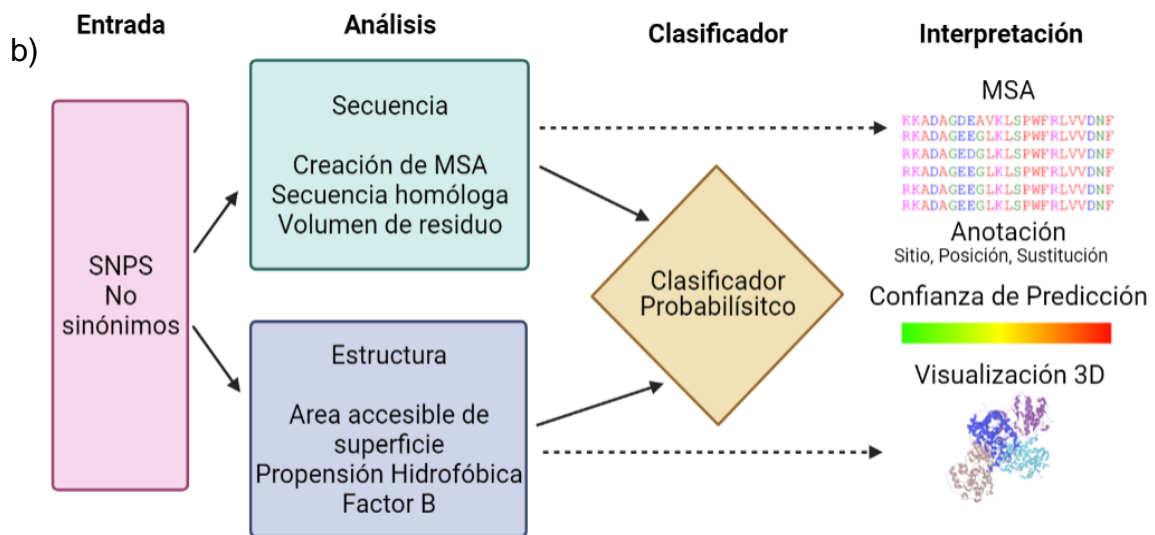
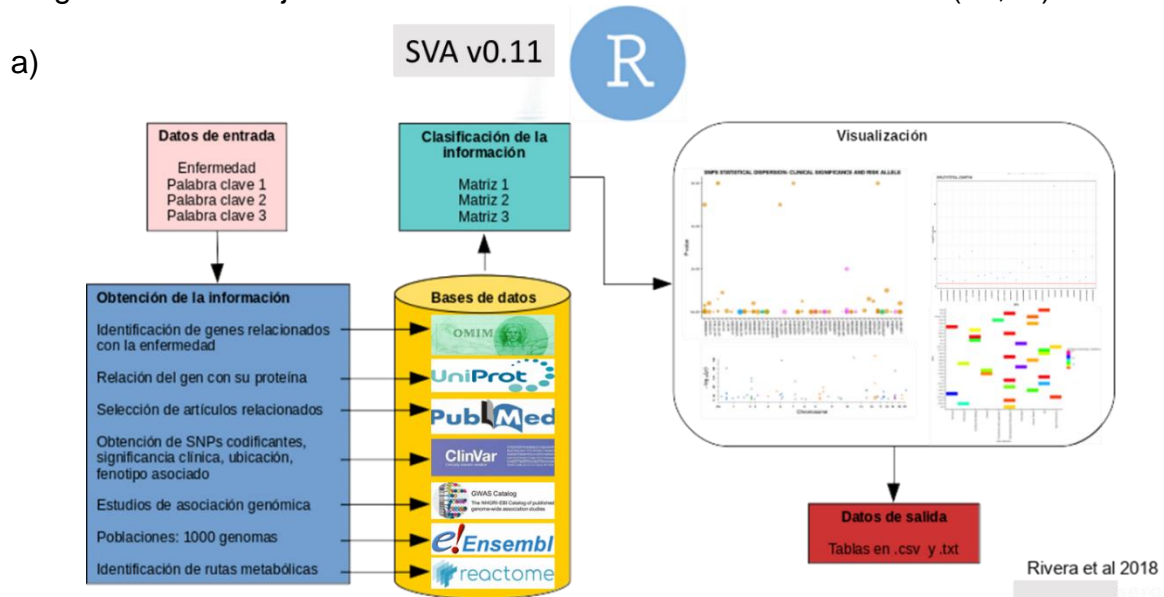


Figura 6. Representación de la metodología para la identificación de las variantes genéticas relacionadas con el OS. A) Esquema del funcionamiento del motor de búsqueda SVA v0.11, el cual fue programado en el software y lenguaje R. Requiere como datos de entrada palabras clave previamente jerarquizadas por un diagrama de flujo y validadas mediante la base de datos MESH, busca en distintas bases de datos especializadas y clasifica la información en 3 matrices de datos. Como datos de salida emite gráficas y tablas en formato csv y txt. B) Ilustración del funcionamiento del algoritmo que predice el posible impacto de la sustitución de aminoácidos en términos de estructura y función del producto del gen.

2) Identificación de la distribución de frecuencias alélicas a partir de la arquitectura genética de cada locus y loci de la población amerindia.

La determinación del riesgo atribuido a las variantes genéticas con la enfermedad se realizó a partir de la arquitectura genética de cada locus y loci así como la distribución de las frecuencias alélicas descritas en el catálogo de estudios GWAS, en el cual se encuentra depositada la información del proyecto de 1000 genomas. En este proyecto se describe la información de la variación genética de un conjunto de 2504 individuos representativos de 26 diferentes poblaciones de África, Europa; Asia del Este, Asia del Sur y América. Gracias a este proyecto se ha validado el 80% de las variantes depositadas en dbSNP, base de datos que compila una amplia colección de polimorfismos genéticos de cualquier especie y de cualquier parte de un genoma. El sitio dbSNP cuenta con variaciones extraídas de la secuencia del genoma que forman parte del proyecto del genoma humano y contribuciones de laboratorio individuales de variaciones en genes específicos e incluye dos clases principales de contenido: los datos enviados (las observaciones originales de la variación de la secuencia) y el contenido calculado (generado mediante el cálculo de los datos enviados originales) (94). Gracias al Proyecto 1000 genomas fue posible identificar que un genoma típico difiere del genoma humano de referencia en alrededor de 5 millones de sitios y estos difieren mucho entre las poblaciones, siendo las poblaciones de ascendencia africana las que albergan el mayor número de sitios variantes, mientras que los individuos de poblaciones recientemente

mezcladas muestran una gran variabilidad en el número de variantes. El análisis de los patrones de las variantes genéticas compartidas entre individuos y poblaciones proporciona información de la historia de la población y aunque las variantes más comunes son compartidas en todo el mundo, las más raras suelen estar restringidas a poblaciones estrechamente relacionadas, es decir, solo un pequeño número de variantes muestran grandes diferencias de frecuencia entre las poblaciones (95).

3) Identificación de los metabolitos secundarios o compuestos bioactivos reportados y disponibles en alimentos nativos en al menos una subpoblación amerindia.

Para la identificación de los alimentos nativos de la población Pima y Maya se realizó la búsqueda de información en textos antropológicos y artículos científicos mediante la base de datos de PubMed. Posteriormente se realizó la identificación de compuestos bioactivos presentes en los alimentos nativos obtenidos de la consulta de la base de datos FooDB, una plataforma que contiene información de más de 23000 compuestos que se encuentran en los alimentos, la cual cubre información detallada de composición, bioquímica y fisiológica, datos sobre la nomenclatura del compuesto, información sobre su estructura, clase química, fuentes alimenticias, color, aroma, sabor, efecto fisiológico, presuntos efectos sobre la salud (basado en estudios publicados) y concentraciones en diversos alimentos (96). Y de artículos científicos que describen la composición de los alimentos a través de métodos como la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) por sus siglas en inglés, la cual es un método de separación de dos o más componentes presentes en una mezcla basada en la velocidad de desplazamiento de estos (97). O espectrometría de masas, esta técnica permite la separación de especies cargadas eléctricamente para identificar moléculas basándose en la relación masa-carga (98).

4) Relación SNP/metabolitos/metabolismo

La relación SNP/metabolitos/metabolismo se centró en la búsqueda de la función de las moléculas con propiedades bioactivas relacionadas con los efectos sobre

vías específicas del metabolismo publicados en Reactome. Su consulta permite la construcción del gráfico de mapa de calor que representa el análisis multivariable de las rutas metabólicas que involucran el producto del gen asociado a las variantes genéticas previamente identificadas y del valor estadístico reportado en un análisis de sobrerrepresentación de dicha vía para el gen. Así como la creación de un diagrama para representar los efectos de los genes a nivel metabólico. Y de la consulta en textos científicos que describen el papel de los compuestos bioactivos específicos en enfermedades como cáncer u OS utilizando la plataforma PubMed.

5) Propuesta de recomendaciones de alimentos basadas en la disponibilidad regional de los compuestos bioactivos y los SNPS seleccionados correspondientes a la población amerindia.

Se conjuntó la información obtenida de los objetivos específicos anteriores para realizar una propuesta de alimentos recomendados basado en la influencia genética poblacional que considera la disponibilidad de alimentos nativos, la frecuencia de consumo actual descrita en la ENSANUT 2018-100k correspondiente al territorio de las poblaciones de interés, la dosis reportada de los compuestos bioactivos en los alimentos y la cantidad necesaria para lograr el efecto buscado. Así como la asignación de un puntaje basado en el nivel de evidencia de la bibliografía.

Software y análisis estadístico

El ambiente de software para el análisis estadístico, cómputo y gráficos se realizó en lenguaje R versión 4.05 de x86_64 bites, compilado para plataforma Linux (fedora 32). R es un sistema de cálculo estadístico y gráficos, consiste en un lenguaje y entorno de ejecución que permite la funcionalidad de una gran cantidad de procedimientos estadísticos. Además, contiene una amplia gama de funciones que proporcionan un entorno gráfico flexible para crear varios tipos de presentaciones de datos, para una variedad de propósitos específicos (99). Se utilizó la paquetería tidyverse versión 1.3.1 para la importación, limpieza, manipulación de datos y creación de gráficos. SeekerBio versión 1.0 se utilizó como

paquetería para la identificación de vías metabólicas y frecuencias alélicas de poblaciones. La arquitectura del equipo de cómputo es de x86_64 bits, unidad de disco duro de 2 TB, memoria de 8 GB, procesador de 7ª generación Intel core i5 con 4 núcleos.

6. RESULTADOS

1) Identificación las variantes genéticas relacionadas con el OS.

Se realizó un diagrama de flujo utilizando como herramienta el software computacional CmapTools (100), en donde se muestran los términos relacionados con el OS, obtenidos de la consulta de revisión bibliográfica. Los conceptos fueron revisados y validados a través de MeSH para su posterior y correcta identificación en las bases de datos consultadas por el motor de búsqueda para la identificación de variantes relacionadas. Figura 7.

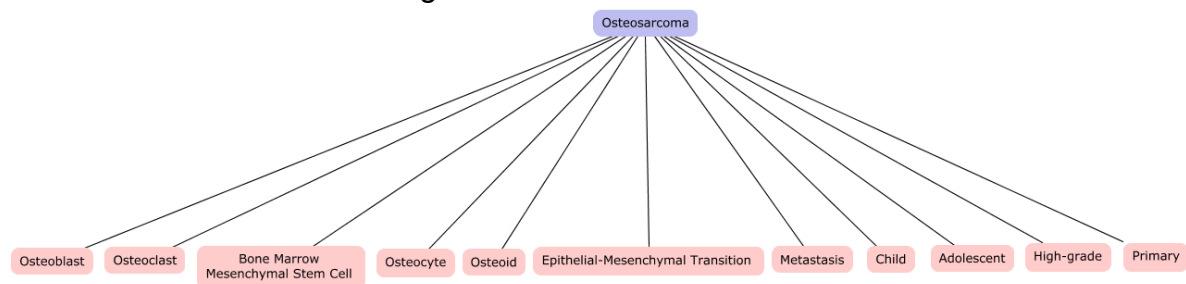


Figura 7. Diagrama de Flujo de Términos Relacionados con el OS.

El término cáncer, en color morado, fue el término utilizado como keyword 1 y los términos en color rosa se introdujeron como keyword 2 para la búsqueda de variantes genéticas asociadas. Como keyword 3 se emplearon los términos SNP OR Biomarker OR Gene OR Polymorphism (Datos no mostrados).

Como resultado de las búsquedas del motor, se obtuvieron un total de 125 SNPs asociados a OS (incluido el SNP codificante reportado en un GWAS de OS utilizado como control positivo). Resulta importante conocer el tipo de variantes localizadas en la búsqueda, para ello se representó la diversidad de los SNPs en una gráfica de barras en donde en el eje x se muestran los diferentes tipos de variantes, mientras que en el eje y se plasman cuántos SNPs corresponden a cada una. Del total de los SNPs: 23 corresponden a variantes genéticas ubicadas en regiones no traducidas 3'UTR, estas pueden tener inferencia sobre las características de la proteína como

formación de complejos, modificaciones postraduccionales o alteración en su conformación (101); 2 variantes de tipo 5'UTR, este tipo de variantes no contribuyen en la secuencia proteica, pero pueden tener influencia en la regulación del inicio del proceso de traducción y de la expresión génica; 2 de tipo intergénica, las variantes de este grupo pueden tener efecto en elementos reguladores de un gen (102); 29 intrónicas, este tipo de variantes pueden tener un influencia en la expresión de genes (103); 43 missense, cuyo cambio de base da como resultado un cambio de aminoácido (104); 4 variantes de transcripción no codificante de exón, esta puede cambiar la secuencia del exón a una transcripción no codificante; 3 de región reguladora que puede influir en la expresión génica; 1 variante de tipo aceptor de empalme, es decir aquellas que ocurren en el sitio aceptor de empalme 3'; 1 en región de empalme, las cuales pueden presentarse dentro de 1-3 bases del exón o 3-8 bases del intrón, este tipo de variantes pueden conducir a una inadecuada eliminación de intrones y alterar el marco de lectura abierto (105); 4 de tipo ganancia de paro o nonsense, las cuales codifican un codón de paro que conduce a una proteína prematura; 13 de tipo sinónimo, estas variantes tienen un cambio en la secuencia de ADN que resulta en la codificación del mismo aminoácido (104) y 1 variante genética de unión a factores de transcripción que puede alterar la expresión génica, metilación del ADN y estado de cromatina (106). Figura 8.

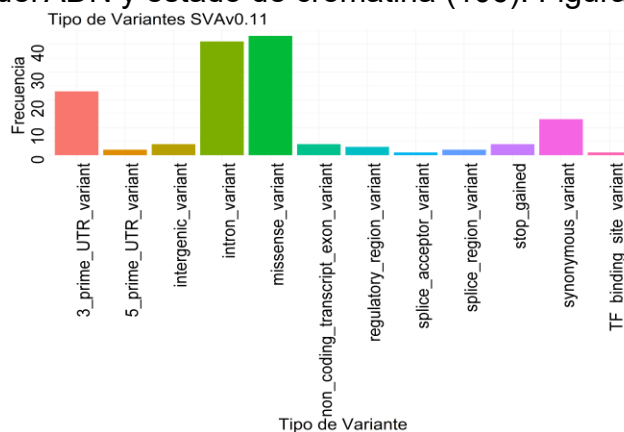


Figura 8. Gráfica de Barras de los Diferentes Tipos de Variantes Genéticas Localizadas por el Motor de Búsqueda SVA.v.0.11. En el eje x se identifican las variantes encontradas en la búsqueda realizada, en el eje y se encuentra la frecuencia de cada tipo de SNP.

Se contrastaron los datos obtenidos del motor de búsqueda con la información genética reportada en el Human Genome Diversity Project (HGDP) correspondiente a las poblaciones amerindias Pima y Maya. Figura 9.

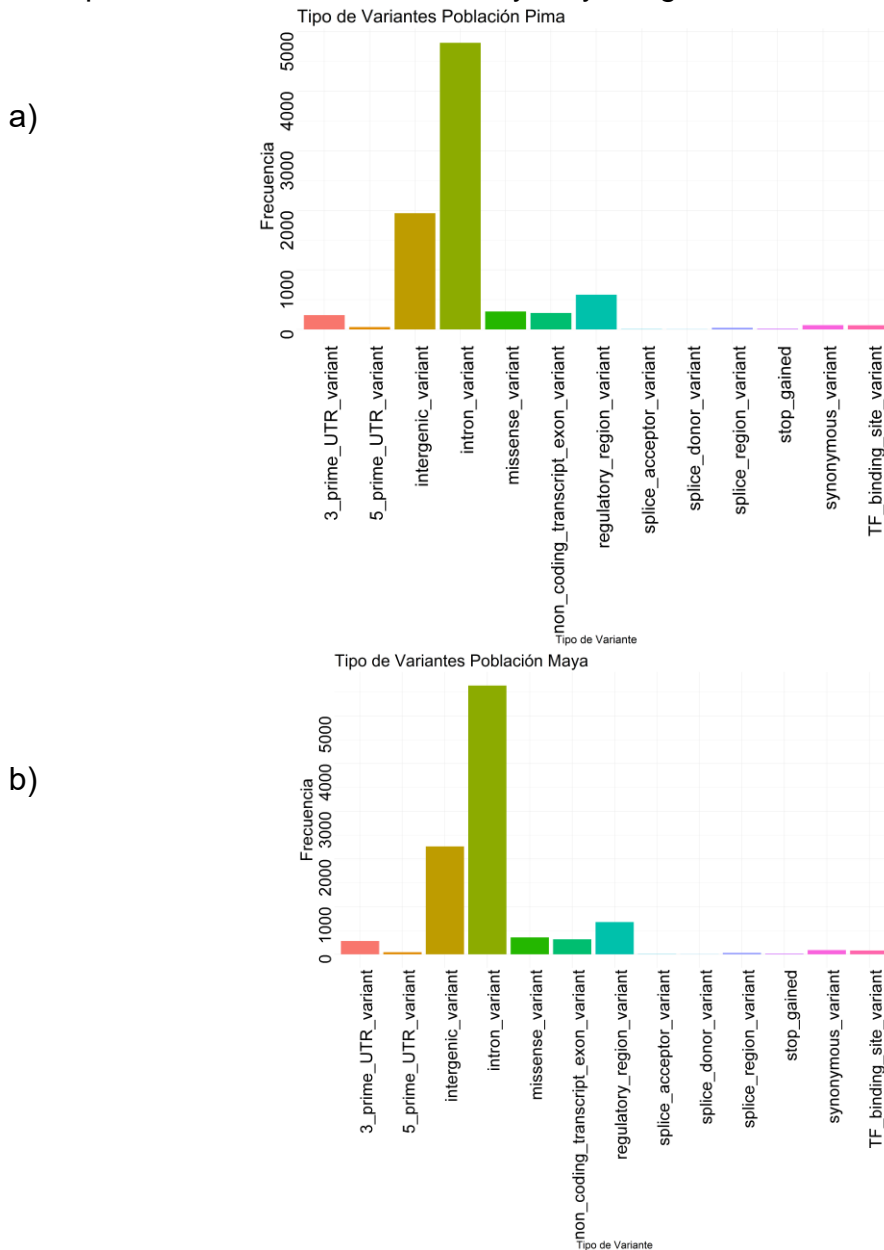


Figura 9. Gráfica de Barras de los Diferentes Tipos de Variantes Genéticas de la Población Amerindia (Pima y Maya) obtenidas del HGDP. En el eje x se identifican los diferentes tipos de variantes genéticas descritas en el Human Genome Diversity Project para la población Pima (a) y Maya (b). Mientras que en el eje y se encuentra la frecuencia con la que se encontró cada tipo de variante.

El presente trabajo se enfocó en los SNPs de regiones codificantes (missense, sinónimos y de ganancia de paro). Ya que, al tener efecto funcional a nivel de proteína, es posible rastrearla para intervenir a nivel metabólico sobre su función. De la selección de las variantes genéticas de tipo codificante descritas para las poblaciones amerindias, se identificaron mediante un diagrama de ven aquellas que fueron localizadas por el motor de búsqueda. Un total de 13 SNPs fueron identificados: rs13181 (correspondiente al gen *ERCC2*), rs1801133 (*MTHFR*), rs1801274 (*FCGR2A*), rs2066827 (*CDKN1B*), rs2231142 (*ABCG2*), rs2241880 (*ATG16L1*), rs246395 (*PDGFRB*), rs4470745 (*VCAN*), rs5370 (*EDN1*), rs2797501 (*TASOR2*), rs1063856 (*VWF*), rs2234978 (*FAS*), rs2289681 (*GFAP*). 10 presentes en ambas poblaciones y 3 presentes en población Maya. Figura 10.

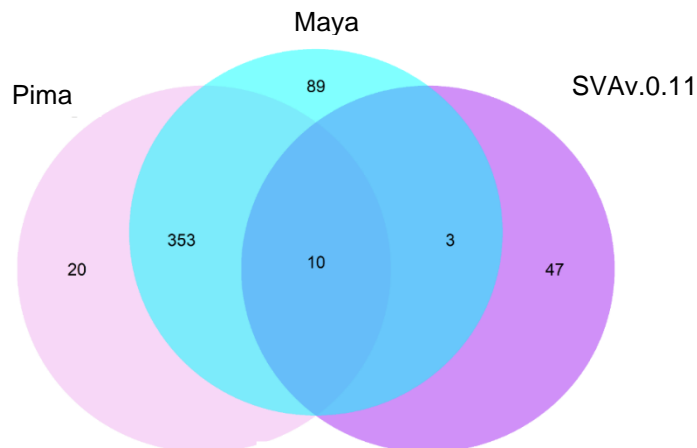


Figura 10. Diagrama de Venn de las variantes genéticas relacionadas con el OS identificadas por el motor de búsqueda SVAv.0.11 presentes en la población Pima y Maya. El círculo rosa y azul representan las variantes genéticas de región codificante presentes en la población Pima y Maya, respectivamente, de acuerdo con lo reportado por el HGDP. En morado se identifican los SNPs de tipo codificante localizados por SVAv.011.

Los SNPs identificados se sometieron a un análisis del posible efecto de la sustitución de aminoácidos en términos de función y estructura de la proteína. Los resultados del análisis están plasmados en la tabla 6, en donde se muestra en la primera columna el RS ID de los SNPs; en la siguiente columna el identificador de la proteína con el que se encuentran en la base de datos de uniprotkb; la tercera

columna indica la posición y el aminoácido que cambia; la siguiente columna informa sobre la probabilidad del efecto de la sustitución obtenida mediante un análisis Naive Bayes que indica la probabilidad de que este alelo afecte la función, el fenotipo y la aptitud de las proteínas o en otras palabras si es dañino o benigno. Los valores para este análisis se obtienen de diferentes características de la sustitución de aminoácidos como la probabilidad de que un aminoácido en particular ocupe una posición específica en la secuencia de proteína basado en la matriz de sustitución de aminoácidos BLOSUM62 a partir del alineamiento múltiple de secuencias, el cambio en el volumen del residuo que se sustituye, si este cambio ocurre en un dominio de proteína definido por Pfam, la identidad de secuencia entre la proteína analizada y su homólogo más cercano, si el cambio ocurre en una isla cpg (es decir, regiones de DNA en la que un nucleótido de citosina va seguido de una guanina, las citosinas suelen metilarse y afectar la expresión de genes), factor B cristalográfico (el cual refleja la conformación de movilidad del aminoácido silvestre). Las últimas dos columnas indican sobre el valor de la tasa de verdaderos positivos (Obtenido mediante la ecuación: $TPR = TP / (TP + FN)$) y la tasa de falsos positivos (Obtenido mediante la ecuación: $FPR = FP / (TN + FP)$) respectivamente. De los 13 datos de entrada se obtuvo la información de 8 datos de salida, la información del resto de los SNPs no estaba disponible porque se trataban de SNPs de tipo sinónimo y no están reportados en la base de datos de uniprotkb. Tabla 6.

Tabla 6. Resultados del análisis del posible impacto de los SNPs en las sustituciones de aminoácidos en términos de estabilidad y función del producto del gen.

RS ID	Acceso a UniProtKB	Sustitución de aminoácido de Tipo Silvestre-Mutante	Probabilidad del Efecto 0-0.15 0.16-0.85 0.86-1	Modelo de Clasificador Tasa de Verdaderos Positivos (TRP)	Modelo de Clasificador Tasa de Falsos Positivos (FPR)
rs1801274	P12318	H167R	0	1	1
rs1801133	P42898	A222V	0.998	0.273	0.0112
rs2241880	Q676U5	T300A	0	1	1
rs5370	P05305	K198N	0.454	0.889	0.0996
rs2231142	Q9UNQ0	Q141K	0.372	0.897	0.108
rs2066827	P46527	V109G	0.047	0.942	0.168
rs2797501	Q5VWN6	S2404N	0.034	0.946	0.178
rs1063856	P04275	T789A	0	1	1
rs246395	ND	ND	ND	ND	ND
rs4470745	ND	ND	ND	ND	ND
rs13181	ND	ND	ND	ND	ND
rs2234978	ND	ND	ND	ND	ND
rs2289681	ND	ND	ND	ND	ND

Una vez identificadas las variantes genéticas asociadas con el OS, es deseable conocer la frecuencia con las que se presentan en distintas poblaciones, ya que, como reflejo de diferentes presiones de selección, se espera encontrar patrones variados entre ellas. Se obtuvieron las MAF de las 13 variantes genéticas para las poblaciones: Africana, Asia del Este, Asia del Sur, Europea, Maya, Mexicoamericana y Pima. Figura 11.

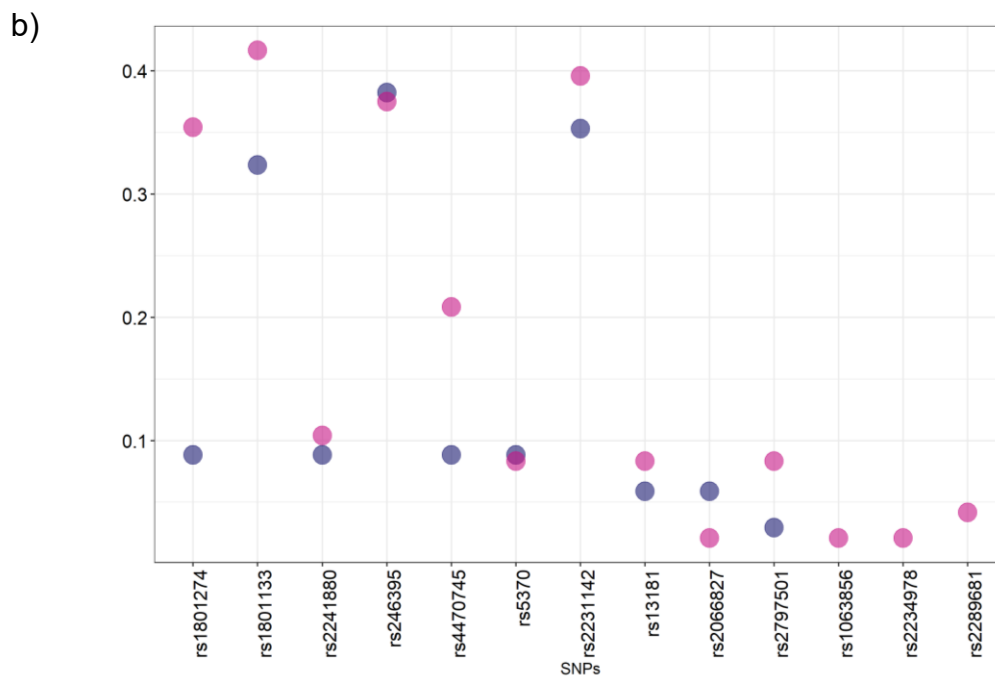
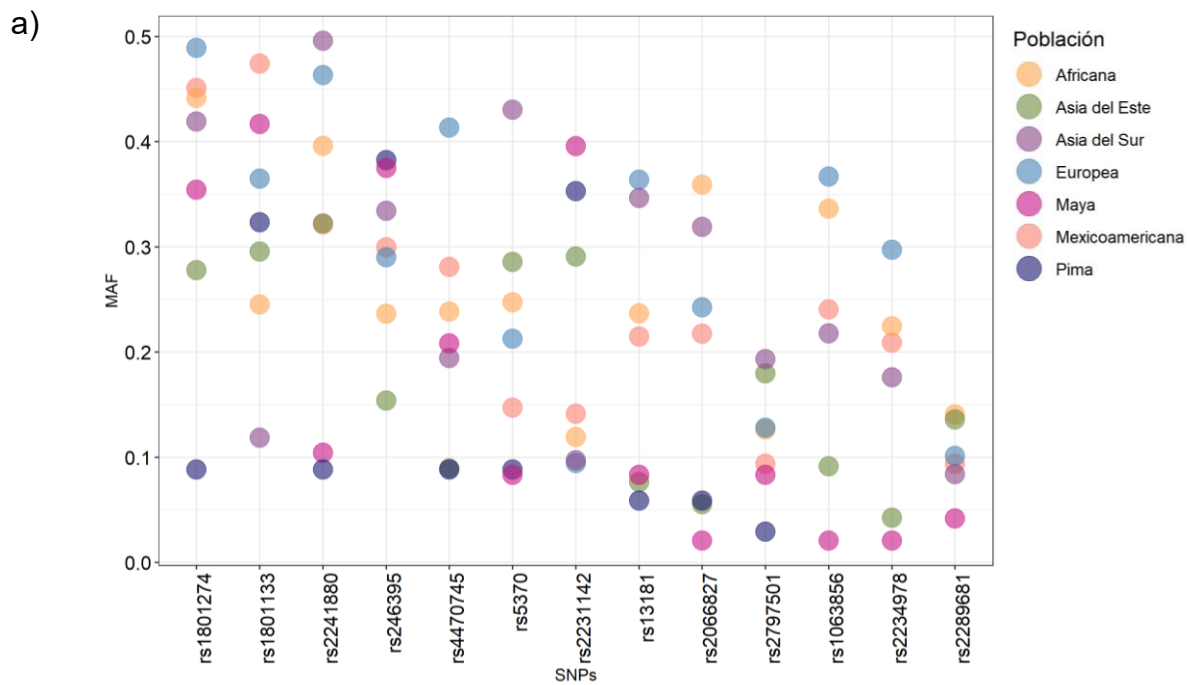


Figura 11. Gráfica de dispersión de MAF en poblaciones continentales. Se muestra la Frecuencia Alélica Menor (eje y) de cada uno de los SNPs (eje x) descritos para poblaciones continentales (a) y poblaciones amerindias (b). El color identifica el tipo de población en la que se reporta esa MAF.

A manera de ejemplo, están los SNPs rs2241880 presenta una MAF elevada en las poblaciones de Asia del Sur y Europea de 0.49 y 0.46 respectivamente, mientras que para las poblaciones Amerindias la MAF es baja, 0.08 para la población Pima y 0.1 para la población Maya. En contraste con el SNP anterior, el SNP rs2231142 tiene una MAF baja para las poblaciones de Asia del Sur y Europea (0.09) y MAF elevada en poblaciones amerindias 0.35 y 0.39 para Pima y Maya, respectivamente. En la figura 9 se pretende resaltar cómo una misma variante se presenta con un patrón diferente para determinada población, de manera que, puede resultar ser común encontrarla en una y muy escasa en otras.

3) Identificación de los metabolitos o compuestos bioactivos reportados y disponibles en alimentos nativos en al menos una subpoblación amerindia.

Al conocer cuáles son las variantes genéticas asociadas con OS que fueron localizadas por el motor de búsqueda y cómo se distribuyen en las poblaciones de interés. Se requiere identificar los compuestos bioactivos que se encuentran presentes en los alimentos consumidos por estas poblaciones de acuerdo con la literatura y a los datos obtenidos de la ENSANUT 2018-100k.

Entre los alimentos que se han reportado presentes en el consumo de la población Pima, se encuentran: el maíz, calabaza, frijol tepari, huahuzontles, y amaranto. En estos, se han identificado 18 diferentes compuestos bioactivos: Ácido caféico, ácido gálico, ácido clorogénico, ácido protocatéquico, ácido 4 hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido siríngico, rutina, kaempferol, isoquercetina, miricetina, quercetina, astragalina, catequina, floretina, floridcina y resveratol. Tabla 7.

Tabla 7. Identificación de metabolitos o compuestos bioactivos reportados y disponibles en alimentos nativos en población Pima.

Alimento	Compuestos Bioactivos	Referencia
Amaranto	Ácido caféico, Rutina.	Karamac et. al. Antioxidants (Basel). 2019 Jun; 8(6): 173.
Calabaza	Ácidos Fenólicos: Caféico, Gálico, Clorogénico, Protocatéquico, 4-Hidroxibenzoico, Vanílico, Ferúlico, siringico. Flavonoides: Rutina, Kaempferol, Isoquercetina, Miricetina, Quercetina, Astragalina	Kulczynski et al. Molecules. 2019 Aug; 24(16): 2945.
Frijol Tepari	Ácido Ferúlico, Catequina, Ácido Gálico	Heredia Rodríguez L. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN. 2017.
Huahuzontle	Ácidos Fenólicos: Caféico, Gálico, Clorogénico, Vanílico, Ferúlico, siringico. Flavonoides: Rutina, Floridcina, Miricetina, Quercetina, Floretina.	Santiago-Saenz et al. Journal of Food Measurement and Characterization vol. 12, 2855-2864(2018)
Maíz	Ácido gálico, Protocatéquico, Clorogénico, Caféico, Femlico, Rutina, Resveratrol y Kaempferol	Dong et al. J. Braz. Chem. Soc. vol.25 no.11 São Paulo Nov. 2014

Para los alimentos descritos dentro del consumo de la población Maya, como maíz, frijol, jitomate, aguacate, camote, chaya, papaya y guayaba se han reportado los siguientes compuestos: Ácido gentísico, ácido sinaínico, ácido p-cumárico, ácido rosmarínico, ácido caféico, ácido gálico, ácido clorogénico, ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido 4 hidroxibenzoico, rutina, kaempferol, miricetina, quercetina, catequina, epicatequina, resveratrol, vanillina, luteoína, apigenina, naringenina, lupeol. Tabla 8.

Tabla 8. Identificación de metabolitos o compuestos bioactivos reportados y disponibles en alimentos nativos en población Maya.

Alimento	Compuestos Bioactivos	Referencia
Aguacate	Ácido Gentísico, Sinápico, 4-hidroxibenzoico, Clorogénico, p – cumárico, Ferúlico, Epicatequina, Vanilina	Di Stefano et al. International Journal of Food Properties Volume 20, 2017 - Issue 6 Castro- López et al Molecules. 2019 Jan; 24(1): 173.
Camote	Quercetina, Miricetina, Luteolina, Apigenina, Kaempferol	Ojong et al. 2008;133(6):819–24.
Chaya	Ácido Gálico, Vanílico, Clorogénico, Cafeico, Ferúlico, Rosmarínico, p -cumarico, Resveratrol, Vanillina, Luteolina y Apigenina.	Godinez-Santillan et al. Act. Bot. Mex no.126 Pátzcuaro 2019
Guayaba	Mircetina, Apigenina, Lupeol. Ácido Gálico, Catequina, Epicatequina, Rutina, Kaempferol, Naringenina, Luteolina, Ácido Clorogénico, Ácido Caféico, Isioquercetina.	Saleem M. Cancer Lett. 2009 Nov 28; 285(2): 109–115. María F, et al. Saudi Journal of Biological Sciences. 2015. Yin &Lin. Plant Foods for Human Nutrition vol 67, 303–308(2012). https://doi.org/10.1007/s11130-012-0294-0
Jitomate	Ácidos Fenólicos: Caféico, Ferúlico. Flavonoides: Catequina, Quercetina, Kaempferol, Naringenina, Rutina, Lupeol	Perea-Domínguez et al. J Food Sci Technol.(2018), Sep; 55(9): 3453–3461. 10.1007/s13197-018-3269-9 Saleem M. Cancer Lett. 2009 Nov 28; 285(2): 109–115.
Papaya	Quercitina, Kaempferol	Miean KH, Mohamed S. 2001;3106–12.

Para identificar si los alimentos previamente mencionados continúan presentes en los patrones actuales de alimentación se realizó el análisis de frecuencia de consumo de los alimentos específicos dentro de los grupos de Frutas y Verduras descritos la ENSANUT correspondiente al territorio Pima y Maya. De acuerdo con este análisis se observó que el 25.5% de la población Pima consume aguacate 1 día a la semana, mientras que el 8.1% lo consume de 2 a 4 días a la semana. La frecuencia de consumo de calabaza del 10.2% de la población es de 1 día a la semana y el 4% la incluye en su dieta de 2 a 4 días a la semana. El Jitomate es consumido de 2 a 4 días a la semana por el 36.7% de la población, mientras que el 30.6% lo consume 1 día a la semana y sólo el 4% hasta 7 días por semana. Figura 12.

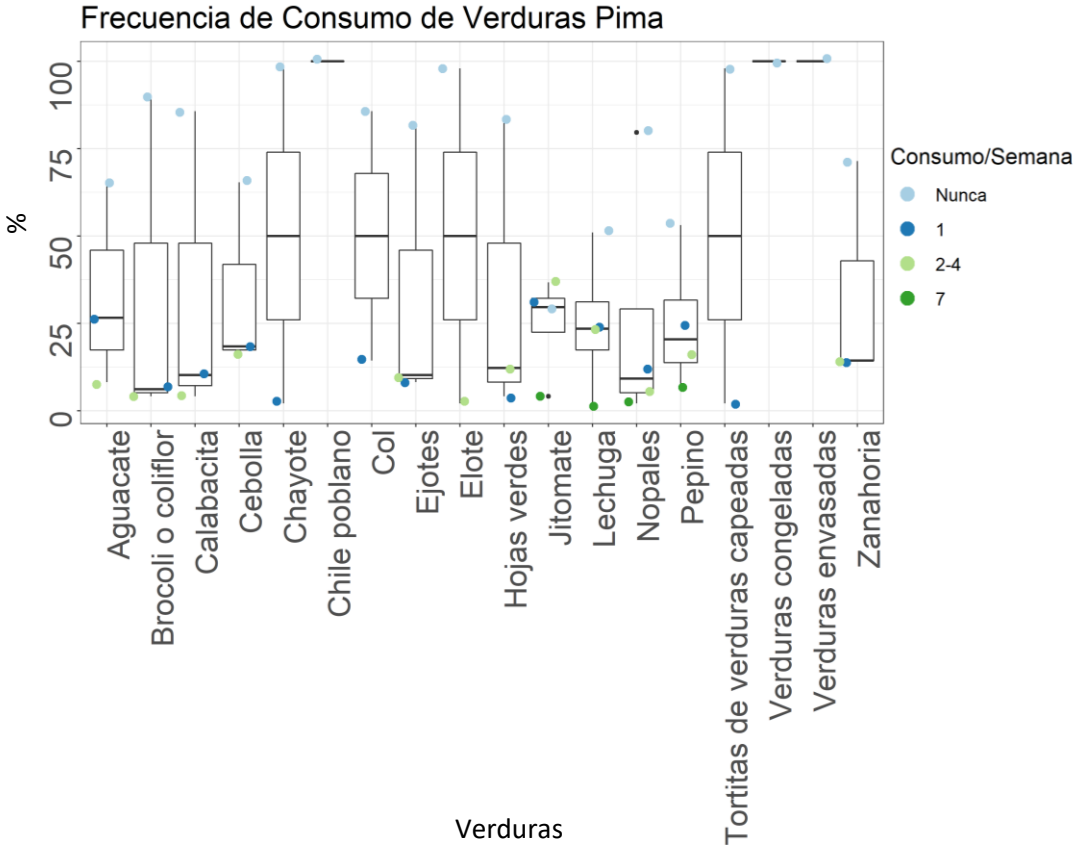


Figura 12. Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Verduras de la Población Pima. En el eje x se señalan los alimentos considerados dentro del grupo de verduras de la ENSANUT 2018 100k, en el eje y se reporta la frecuencia de consumo de cada alimento en valores normalizados. El color de los puntos indica la frecuencia a la semana con la que se consume dicho alimento. La línea dentro de las cajas indica la mediana de los datos.

Para los alimentos dentro del grupo de frutas el 8.16% de la población Pima reportó consumir guayaba 1 día a la semana, el 6.12% de 2 a 4 días a la semana y solo el 2% la incluye 7 días a la semana en su dieta. Solamente el 4% de los encuestados refirieron consumir papaya en su dieta 1 día a la semana. Figura 13.

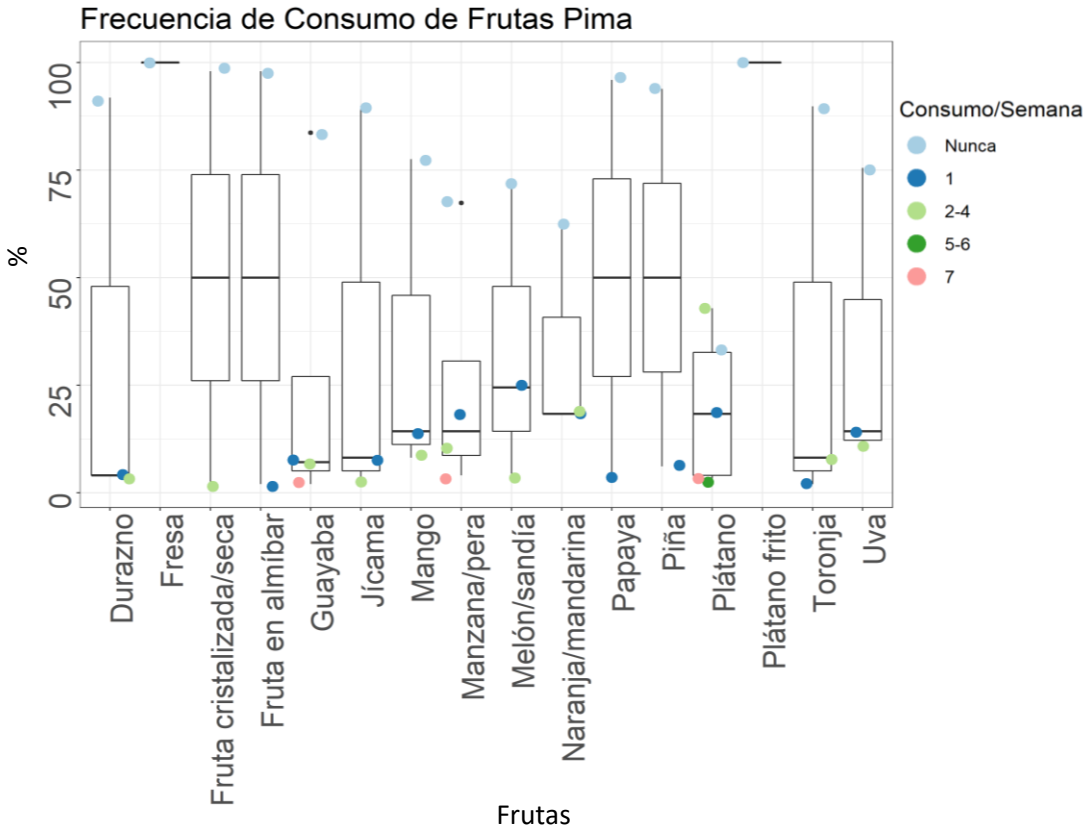


Figura 13. Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Frutas de la Población Pima. En el eje x se señalan los alimentos considerados dentro del grupo de frutas de la ENSANUT 2018 100k, en el eje y se reporta la frecuencia de consumo de cada alimento en valores normalizados. El color de los puntos indica la frecuencia a la semana con la que se consume dicho alimento. La línea dentro de las cajas indica la mediana de los datos.

En cuanto a la población Maya, el 12% consume aguacate 1 vez a la semana, 9.5% lo hace de 2 a 4 veces por semana, 7% lo consume 7 días a la semana y solamente el 1.6% lo consume de 5 a 6 días por semana. La frecuencia de consumo de calabaza fue de 5.4% 1 día a la semana, el 2.3% de 2 a 4 días, el 1% refiere

consumirla 7 días a la semana y el 0.08% de 5-6 días por semana. El Jitomate es consumido 1 día a la semana por el 20.22% de la población, mientras que el 16% lo consume de 2 a 4 días a la semana, el 2.3% lo incluye 7 días a la semana y el 8% entre 5 y 6 días a la semana. Figura 14.

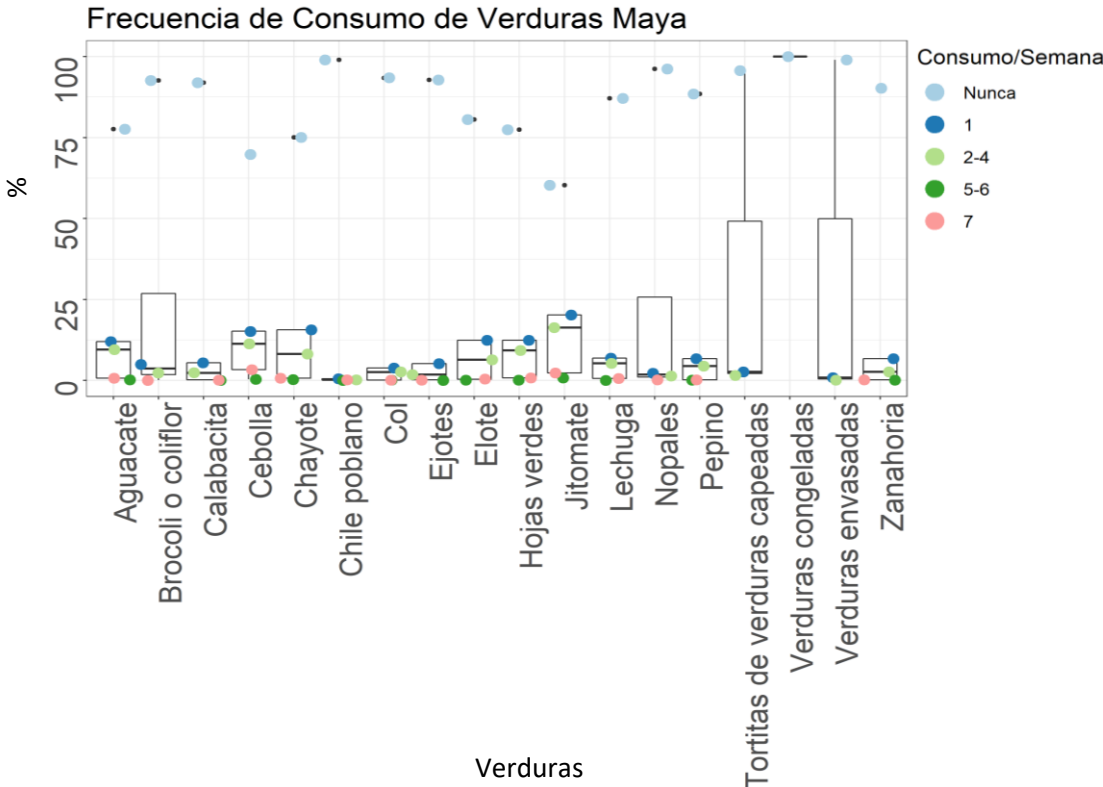


Figura 14. Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Verduras de la Población Maya. En el eje x se señalan los alimentos considerados dentro del grupo de verduras de la ENSANUT 2018 100k, en el eje y se reporta la frecuencia de consumo de cada alimento en valores normalizados. El color de los puntos indica la frecuencia a la semana con la que se consume dicho alimento. La línea dentro de las cajas indica la mediana de los datos.

Del grupo de las frutas el 2.8% de la población Maya reportó consumir guayaba 1 día a la semana, el 1.54% 2 a 4 días a la semana, 3.2% la incluye 7 días a la semana y solamente el 0.06% la incluye en su dieta de 5 a 6 días a la semana. El 5.5% de

los encuestados refirieron consumir papaya en su dieta 1 día a la semana, 1.8% la consume de 2 a 4 días a la semana y el 0.4% 7 días a la semana. Figura 15.

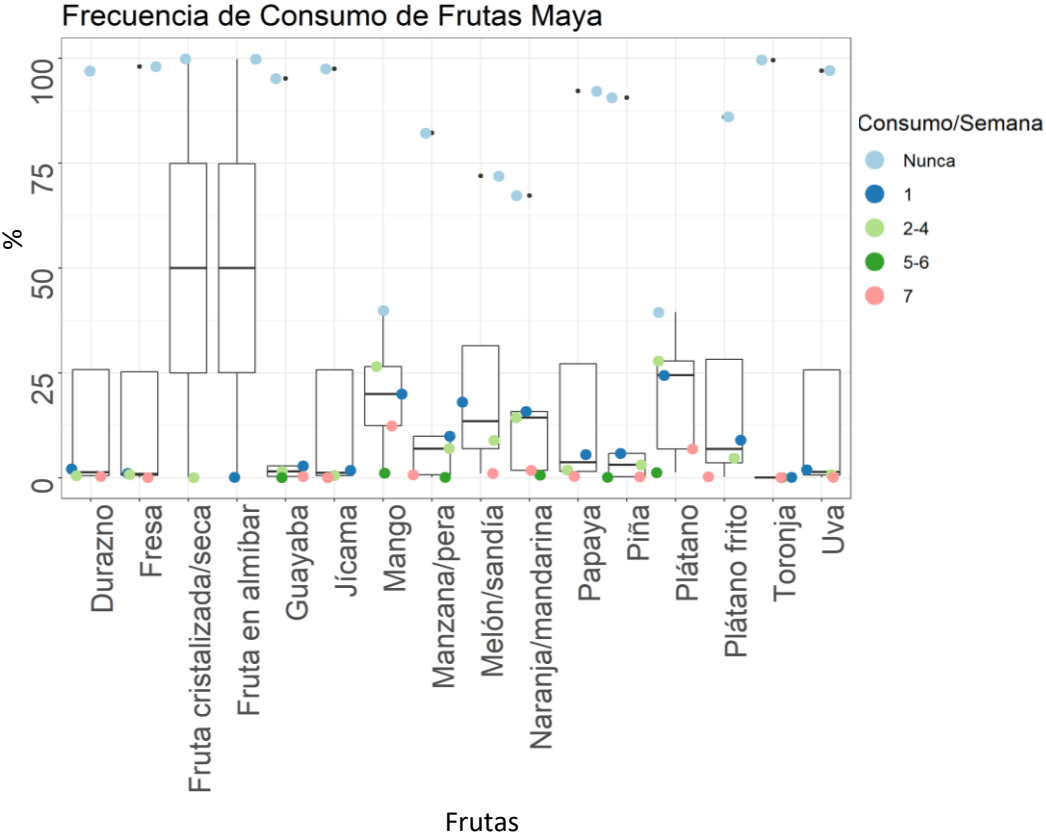


Figura 15. Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de Frutas de la Población Maya. En el eje x se señalan los alimentos considerados dentro del grupo de frutas de la ENSANUT 2018 100k, en el eje y se reporta la frecuencia de consumo de cada alimento en valores normalizados. El color de los puntos indica la frecuencia a la semana con la que se consume dicho alimento. La línea dentro de las cajas indica la mediana de los datos.

Partiendo de esta información es posible estimar el consumo de los compuestos bioactivos presentes en los alimentos nativos de las poblaciones de interés descritos en la ENSANUT, tomando en cuenta el contenido en cada alimento y la frecuencia de su consumo a la semana. Figura 16.

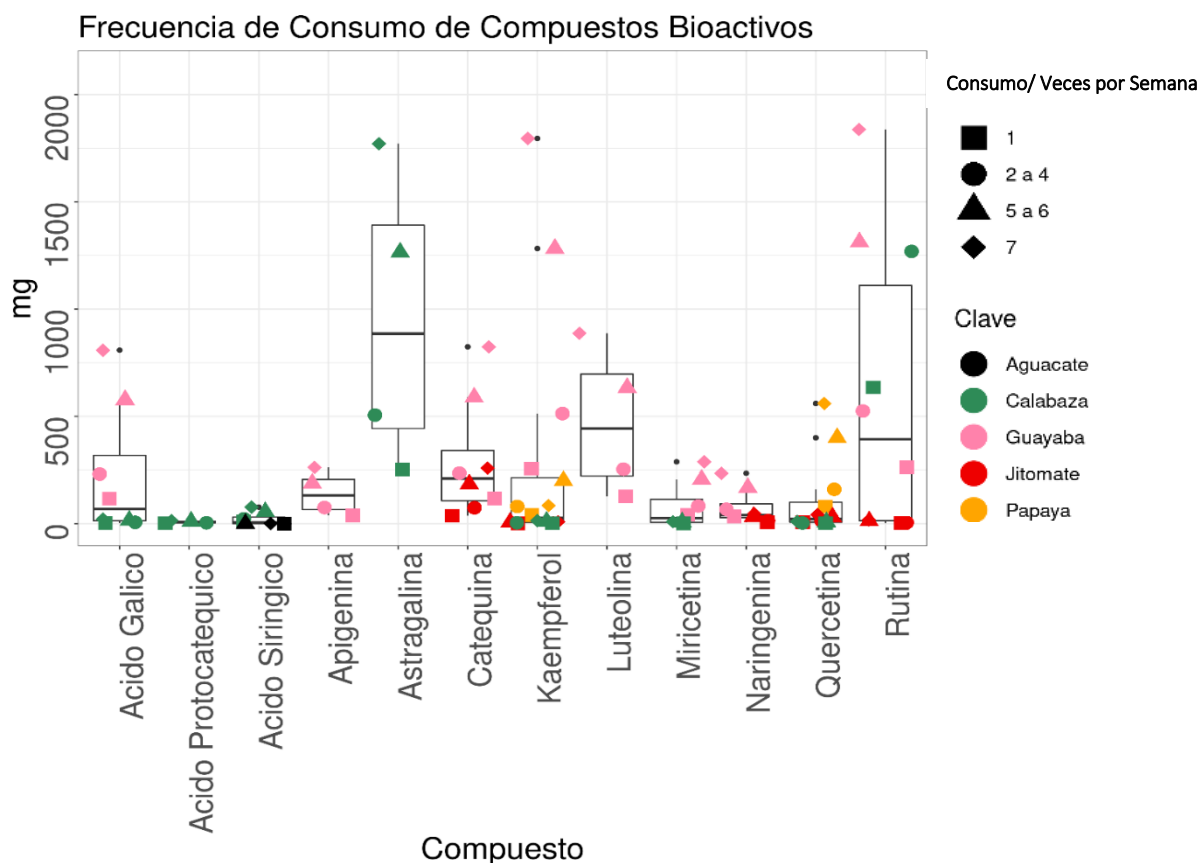


Figura 16. Gráfica de Bigotes de la Frecuencia de Consumo de los Compuestos Bioactivos Presentes en Alimentos Reportados en la ENSANUT.

En el eje x se representan los diferentes compuestos bioactivos descritos en alimentos nativos de la población Pima y Maya que se reportan en la ENSANUT, el eje y indica la frecuencia de consumo en mg de los compuestos según el consumo de cada alimento (distinguido por un color diferente) por semana (indicado por diferentes figuras).

El consumo de ácido gálico va de 3 a 808.5 mg por la ingesta de 1 a 7 días a la semana dependiendo de su fuente alimenticia, por ejemplo, es menor del consumo de calabaza (de 3 a 21 mg) que del consumo de guayaba (115 a 808.8 mg), tiene una ingesta promedio de 222.19 mg. Para el caso del ácido protocatéquico la cantidad de consumo es de 2 a 14 mg de acuerdo con la frecuencia a la semana con la que se ingiere calabaza, mientras que su consumo promedio es de 7.5 mg.

Se consume de 0.14 a 77 mg de ácido siríngico con un promedio de 20.6 mg por la ingesta de 1 a 7 días a la semana de aguacate y calabaza. La apigenina proveniente del consumo de guayaba va de los 37.5 a 262.5 mg con un promedio de 140.62 mg dependiendo de la ingesta de 1 a 7 días a la semana. La atragalina se consume de 253 a 1771 mg por la ingesta de 1 a 7 días de calabaza, mientras que el promedio de consumo es de 948.8 mg. El consumo de catequina varía de 36.9 a 824.25 mg, en promedio se consume 290 mg, dependiendo de la ingesta de jitomate y guayaba de 1 hasta 7 días a la semana. El kaempferol puede obtenerse de la ingesta de jitomate, calabaza, papaya y guayaba, su consumo llega a ser de 1.2 a 1795 mg con un promedio de 268.7 mg mediante la inclusión de estos alimentos de 1 a 7 días a la semana. La luteolina se consume de 126.8 a 887.2 mg con un promedio de 475.3 mg con la ingesta de 1 a 7 días a la semana de guayaba. El consumo de miricetina va de los 1.35 a 288.22 mg con un promedio de 79.73 mg al incluir calabaza y guayaba 1 a 7 veces a la semana. El consumo de naringenina es de 6.6 a 234.68 mg con un promedio de 75.23 mg con la ingesta de jitomate y guayaba de 1 a 7 días a la semana. El promedio de consumo de la quercetina es de 109.37 mg, esta se encuentra en calabaza, jitomate y papaya con la ingesta de estos alimentos de 1 a 7 días a la semana equivalente a 6.6 a 234.68 mg, respectivamente. Finalmente, la rutina se consume en promedio 1124.2 mg, este compuesto se encuentra en el jitomate, guayaba y calabaza, el consumo mínimo de estos alimentos 1 día a la semana es de 2.4 mg (jitomate) y el máximo es de 4441.5 mg (calabaza). Figura 16.

En total se describen 28 compuestos bioactivos diferentes presentes en el total de alimentos descritos en las poblaciones amerindias, los cuales son: Ácido gentísico, ácido sinápico, ácido p-cumárico, ácido rosmarínico, ácido caféico, ácido gálico, ácido clorogénico, ácido protocatéquico, ácido 4 hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido siríngico, rutina, kaempferol, isoquercetina, miricetina, quercetina, astragalina, catequina, floretina, floridcina, resveratrol, epicatequina, vanillina, luteolina, apigenina, naringenina, lupeol.

biológica. La participación de cada gen en el metabolismo está reportada en la base de datos de Reactome, se identifica la vía en la que participa el gen y se asigna un valor de p obtenido de un análisis de sobrerrepresentación, el cual determina si la vía metabólica se encuentra enriquecida para el gen. La representación de la función de los genes a nivel metabólico se ilustra en la figura 18.

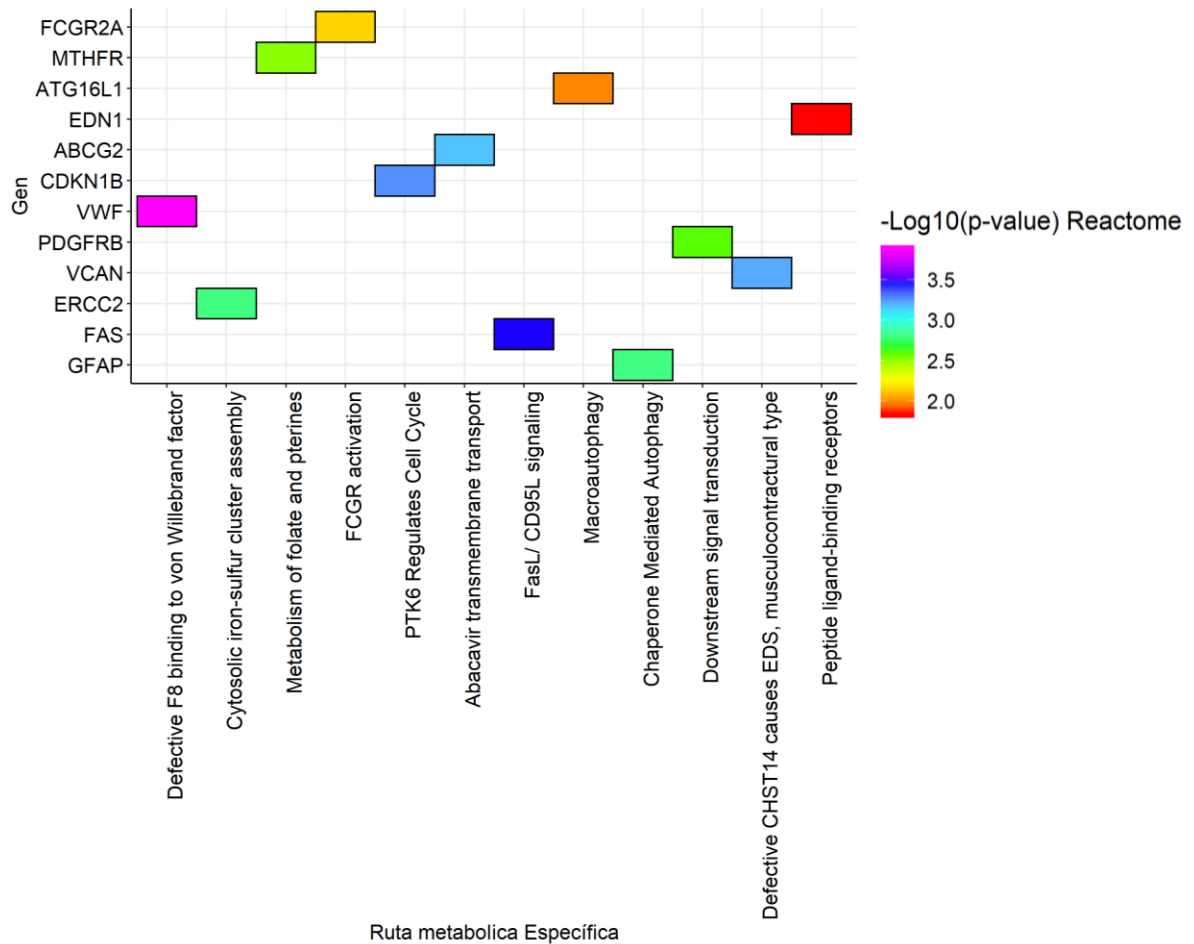


Figura 18. Mapa de Calor de las Vías Metabólicas Asociadas a los Genes de los SNPs de OS. En el eje x se representa la vía metabólica específica en la que participa los genes (eje y) de los SNPs identificados para OS. El valor de p reportado en Reactome esta graficado de acuerdo con su valor de -logaritmo en una escala de colores que va de rojo a morado, de los valores más bajos a los más altos, respectivamente.

El papel del SNP rs1801274 presente en el gen *FCGR2A*, que codifica para el receptor II-a de la región fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad, identifica la región fc de la inmunoglobulina (Ig). La fagocitosis es una de las actividades desempeñadas a través de la activación del receptor mediante el reclutamiento de las quinasas de la familia src, estas fosforilan el motivo de activación inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM) e induce la señalización celular que da como resultado la activación de la tirosina quinasa syk y a su vez, se activan vías como PI3K, lo que conlleva a un aumento en el nivel de calcio y permite la fagocitosis (107,108). Figura 19a. El polimorfismo conduce al cambio del alelo A por el alelo G, lo que resulta en la sustitución del aminoácido histidina por una arginina en la posición 167. Se ha reportado que la sustitución de este aminoácido codifica para un receptor de baja afinidad en la región fc, esto conduce a una respuesta inmune alterada (109). Figura 19b.

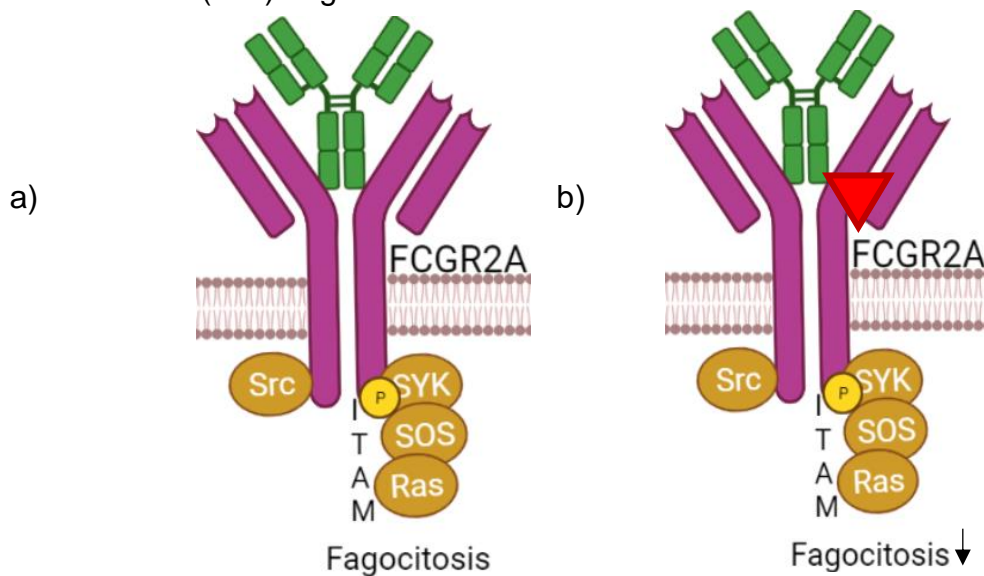


Figura 19. Vía de señalización de *FCGR2A*.

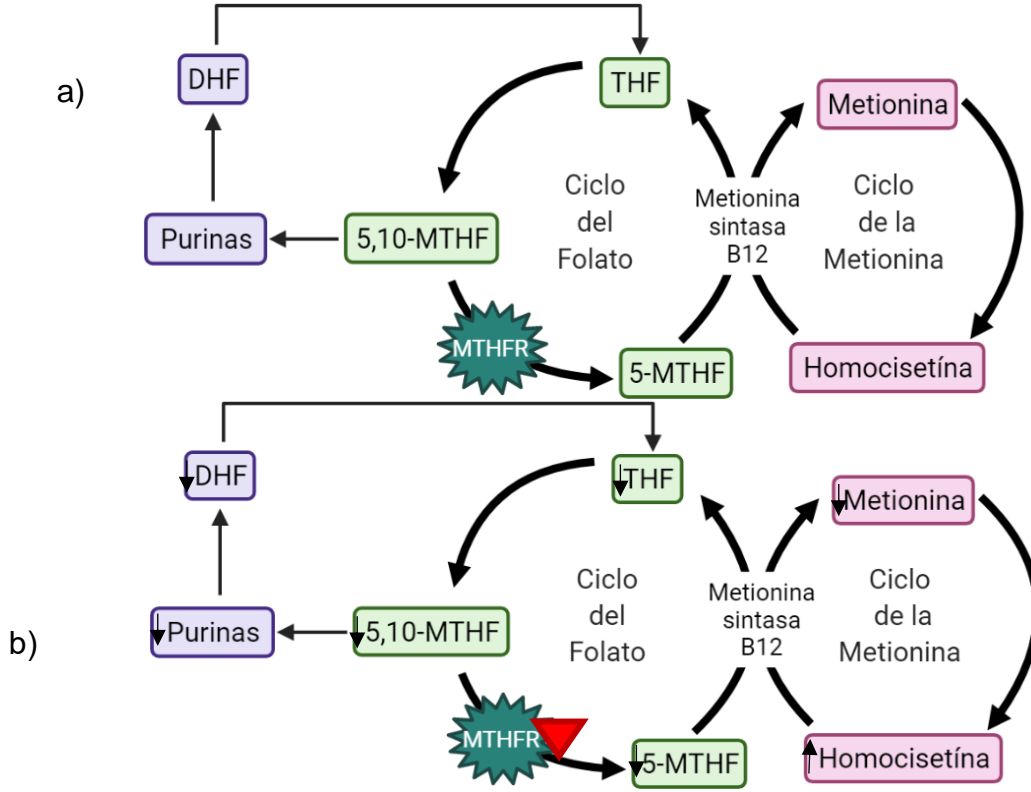
Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

La activación del receptor por una inmunoglobulina conduce a una cascada de señalización que da paso a la fagocitosis (a). El cambio de una histidina por una arginina en la posición 167 conduce a una baja afinidad del receptor en región fc (representado con un triángulo rojo), alterando (posiblemente disminuyendo) el proceso de fagocitosis (b).

El SNP rs1801133, presente en el gen metilentetrahidrofolato reductasa, codifica para la enzima del mismo nombre. Esta enzima es un paso clave en el metabolismo del folato, ya que lleva a cabo la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-MTHF) en 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), la principal forma circulante del folato. El primero participa en el metabolismo de purinas y pirimidinas. Mientras que 5-metiltetrahidrofolato funge como donador de grupo metilo para la conversión de homocisteína a metionina en presencia de vitamina B12 (110,111). Figura 20a.

La presencia del SNP ocasiona la sustitución del aminoácido alanina por una valina en la posición 222 de la proteína. Lo cual reduce la termoestabilidad de la enzima y conlleva a la disminución en su actividad entre un 50 y 65% (111). Figura 20b.

Se ha descrito que el papel de este SNP puede estar relacionado con el riesgo de cáncer, ya que participa en el metabolismo del folato y cuando existe una deficiencia de esta vitamina ocurre la incorporación incorrecta del uracilo en la cadena de DNA, proceso que puede ocasionar constantes errores en la reparación de este y conducir potencialmente a transformaciones aberrantes (111).



**Figura 20. Representación del papel de MTHFR en el metabolismo del folato.
Imagen de elaboración propia utilizando biorender.**

El tetrahidrofolato (THF), derivado del ácido fólico, da paso a 5,10-MTHF molécula que participa en la síntesis de purinas y a través de la enzima MTHFR se cataliza la conversión a 5-MTHF. Esta última participa como donador de grupo metilo en el ciclo de la metionina (a). En presencia del polimorfismo la actividad de MTHFR se ve reducida, afectando el ciclo del folato, de la metionina metionina y la síntesis de purinas (b).

El SNP rs2241880 presente en el gen *ATG16L1*, ubicado en el cromosoma 2, codifica para la proteína relacionada con autofagia 16l1, la cual tiene función en el metabolismo de la macroautofagia. La autofagia es un proceso en donde la célula degrada componentes celulares como organelos dañados y proteínas, con el objetivo de mantener la homeostasis celular. Hay diferentes procesos de autofagia, en específico, la macroautofagia se caracteriza por la formación de un autofagosoma, en donde los productos son degradados para la reutilización de los componentes macromoleculares en condiciones de estrés celular. El proceso de autofagia inicia con el reclutamiento del complejo de quinasa tipo UNC-51 (ULK1), el cual se conforma por las proteínas ULK1/2, ATG13, ATG101 y la proteína de 200 kDa que interactúa con la familia de las quinasas de adhesión focal (FIP200). Este complejo es regulado negativamente en condiciones ricas en nutrientes por el blanco de la rapamicina en los mamíferos (MTOR), mientras que en la privación de nutrientes MTOR es inhibido y el complejo es activado. Este, a su vez, fosforila componentes del complejo fosfatidilinositol 3 quinasa (PtdIns3K), los cuales incluyen: Beclin 1, ATG14, VPS34 y p150. DFCP1 es una proteína que tiene función en la organización de la membrana del retículo endoplásmico (ER) alrededor del fagóforo, formando el omegasoma, una estructura con forma de Ω . El complejo ULK se une a ATG9A, proteína que interviene en la elongación del fagóforo. En este paso de elongación se requieren factores como las proteínas WIPI, específicamente WIPI2 es encargada de reclutar a ATGL16L1, que forma parte del complejo integrado por ATG12-ATG5-ATG16L1. Su papel se centra en reclutar miembros de

la familia de proteínas LC3 a la membrana del fagóforo para su cierre y fusión con el autofagosoma. En este paso, ATG3 promueve la unión de LC3 a fosfatidiletanolamina (PE) de la membrana del fagóforo. Una vez que sella el autofagosoma, ATG4 se encarga de retirar LC3-PE de la membrana. Finalmente, el autofagosoma se fusiona con el lisosoma, el material dentro del autofagosoma es degradado por la acción de hidrolasas presentes en el lisosoma y los componentes son transportados al citoplasma a través de las permeasas presentes en la membrana (112,113). Figura 21a.

Cuando rs2241880 se presenta, hay un cambio en la posición 300 de la proteína, lo que conlleva a un remplazo del aminoácido treonina por alanina. El polimorfismo ocurre en el dominio WD de la proteína, a este dominio se une un motivo de aminoácidos de la proteína transmembrana TMEM59 y otras proteínas que conducen a un aumento en el proceso de autofagia mediante la activación de LC3. Sin embargo, cuando el SNP está presente ocurre una mayor escisión de ATG16L1 por las caspasas 3 y 7, lo que promueve una disminución en el proceso de autofagia (114). Figura 21b.

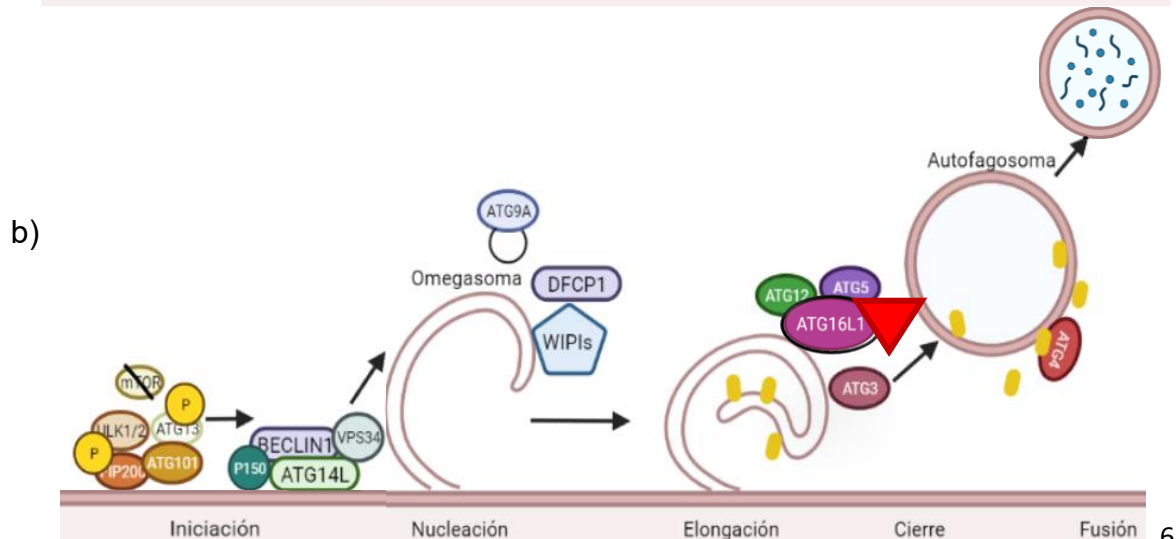
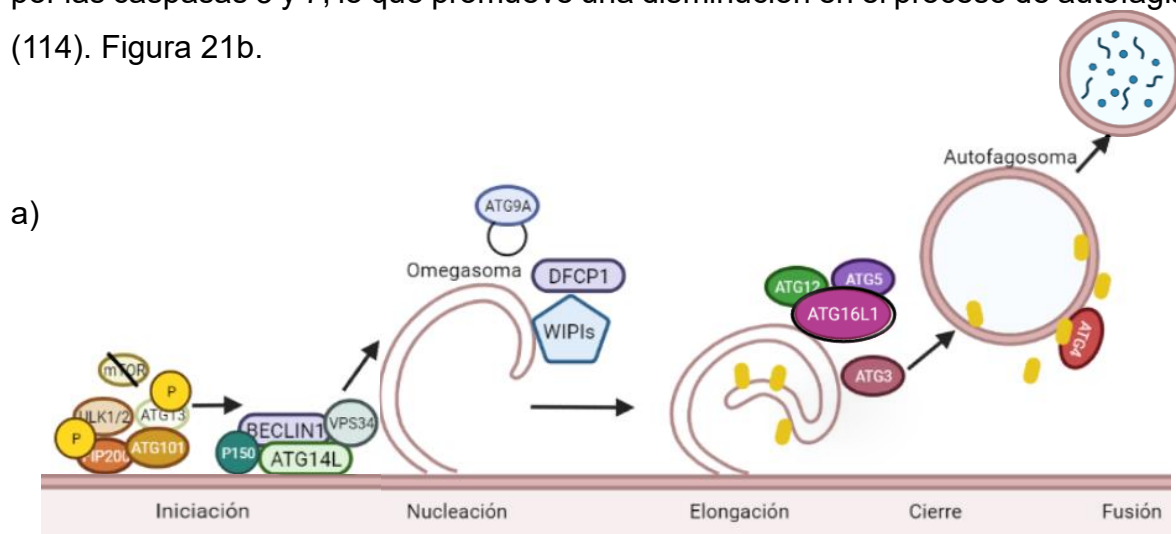


Figura 21. Representación de la macroautofagia.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

A) En el proceso de iniciación se conforma el complejo ULK1, el cual es regulado negativamente por MTOR, pero en situaciones de escasas de nutrientes es inhibido y el complejo se activa y fosforila a moléculas del complejo PtdIns3K (BECLIN1, VPS34, P150, ATG14L). Se lleva a cabo la formación del omegasoma durante el proceso de nucleación a través de DFCP1. ATG9A interactúa en la elongación del fagóforo y una proteína WIPI se encarga de reclutar ATG16L1 que a su vez atrae a la proteína LC3 (en color amarillo), la cual ayuda al proceso de cierre y fusión del autofagosoma con el lisosoma en donde es degradado el material celular. B) Cuando rs2241880 está presente, ocurre una mayor escisión de ATG16L1, conduciendo a una disminución en el proceso de autofagia (triángulo rojo apuntando hacia abajo).

El SNP rs5370 se encuentra en el gen *EDN1* que codifica para la proteína endotelina 1, la cual es un potente vasoconstrictor secretado por las células endoteliales, aunque también se ha identificado que actúa en la proliferación celular. A través de los receptores de proteína G acoplada de endotelina tipo A (ETA) y tipo B (ETB) media su actividad. Se ha descrito que el receptor ETA se encuentra expresado en osteoblastos y la interacción de EDN1 con este tipo de receptores media la vasoconstricción y proliferación celular. Al unirse EDN1 a su receptor en una célula de músculo liso vascular, se genera la activación de fosfolipasa C β (PLC β), formando como segundos mensajeros inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). IP3 se une a su receptor localizado sobre la membrana del retículo sarcoplásmico y libera calcio hacia el citosol, mientras que DAG activa la proteína cinasa C (PKC) dando lugar a la contracción muscular. La unión de EDN1 a su receptor ETA también conduce al reclutamiento de β -arrestina, la cual media la señalización PI3K y AKT, fosforila e inactiva la quinasa glucógeno sintasa 3 β (GSK3 β), conduciendo a la acumulación de β -catenina, la cual transloca al núcleo y permite la expresión de genes como metaloproteínasa de la matriz 2 (MMP2), AXIN2

y EDN1 (autorregulación) que conducen a la transición epitelial mesenquimal (EMT) (115). Figura 22a.

Cuando se presenta el SNP, ocurre un cambio de aminoácido en la posición 198 de la proteína, se reemplaza una lisina por una asparagina. Este cambio se ha asociado a una mayor expresión en los niveles plasmáticos de EDN1 (116). Se ha descrito una mayor expresión en los niveles de ARNm de EDN1 en pacientes con OS con estadio avanzado de la enfermedad, lo cual se puede atribuir a que EDN1 puede promover la movilización de las células cancerosas mediante la síntesis de MMP2 como parte de la señalización inducida por su unión al receptor ETA (117). Figura 22b.

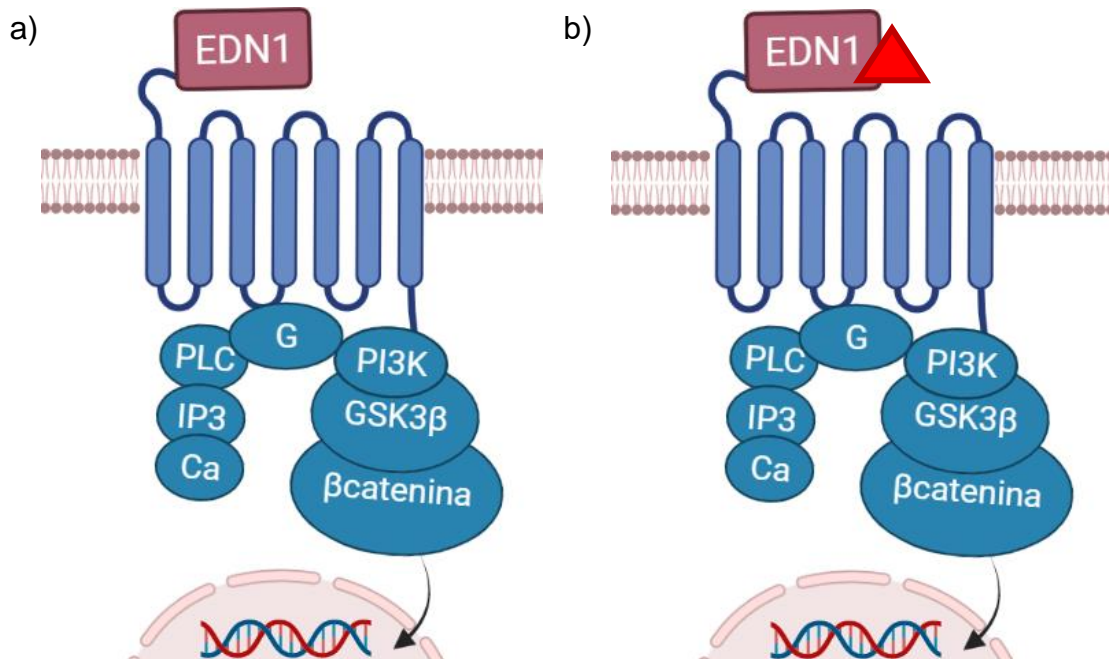


Figura 22. Vía de Señalización inducida por EDN1.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

Cuando EDN1 se une al receptor ETA se lleva a cabo la activación de PLC e IP3 lo que conduce a la liberación de Ca y promueve la contracción muscular endotelial. La señalización también activa PI3K, AKT e inactiva GSK3β, lo que permite la translocación al núcleo de β-catenina y la activación de genes asociados a la TME como MMP2 (a). La presencia del polimorfismo conduce a un aumento en la expresión de ARNm de EDN1 (representado con un triángulo rojo hacia arriba) (b).

El SNP rs2231142 presente en el gen *ABCG2* codifica para el transportador de casete de unión a ATP de amplia especificidad de sustrato. Estos transportadores se encargan de exportar diversos productos endógenos como vitaminas, lípidos, metabolitos y fármacos al espacio extracelular o compartimentos intracelulares. Tienen el papel de ser línea de defensa encargada de proteger al organismo de agresiones ambientales. El aumento en la expresión de estos transportadores está relacionado con la resistencia a múltiples fármacos utilizados en la terapia anticancerígena a consecuencia de una disminución en la acumulación intracelular y a una mayor salida de estos. La proteína consta de un dominio de unión a nucleótido (NBD) localizado en el citoplasma, cuenta con un dominio que atraviesa la membrana (MSD), 6 segmentos transmembranales y bucles extra e intracelulares (118). Figura 23a.

En presencia del SNP ocurre una sustitución del aminoácido glutamina por una lisina en la posición 141 de la proteína, lo cual conduce a una menor expresión y función del transportador. Se ha planteado que el posible mecanismo se debe a una mayor escisión de la proteína mediada por ubiquitinas, aunque también se ha propuesto que la variante afecta la estabilidad del dominio de unión a nucleótidos y promueve la disminución en los niveles y en la función de la misma (119). Figura 23b.

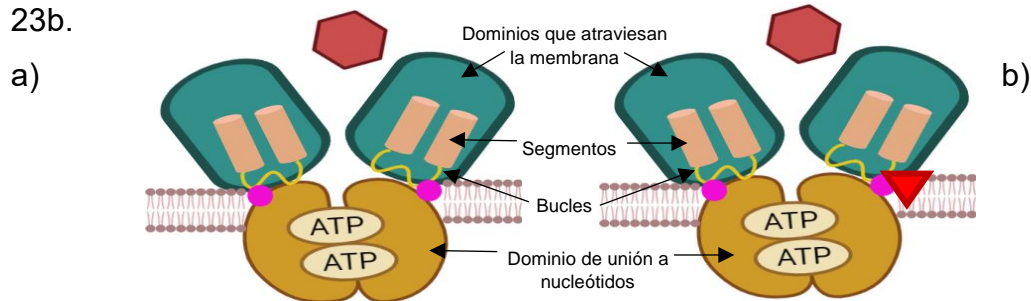


Figura 23. Esquema del transportador de casete de unión a ATP de amplia especificidad de sustrato.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

(a) ABCG2 se encarga de exportar productos endógenos como fármacos o metabolitos (hexágono rojo) al espacio extracelular o hacia organelos. (b) En presencia del SNP, hay una disminución (triángulo rojo) en el nivel de expresión y en la función del transportador.

El SNP rs2066827 presente en el gen inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1B *CDKN1B* que codifica para la proteína del mismo nombre, tiene como función principal la regulación del ciclo celular al inhibir a las quinasas dependientes de ciclinas encargadas de dar paso a la progresión del ciclo celular. Este supresor tumoral inhibe el complejo CDK2-ciclina E, que funge como punto de control en la transición de la fase G1 a S del ciclo celular. Figura 24a.

En presencia del SNP se ha descrito un aumento en la degradación de la proteína, debido a que la variante ocurre en la unión al dominio de activación Jun 1 (JAB1), crucial en la degradación de proteínas (120), causando la desregulación del ciclo celular, suceso que puede promover la progresión del proceso tumorigénico (121). Figura 24b.

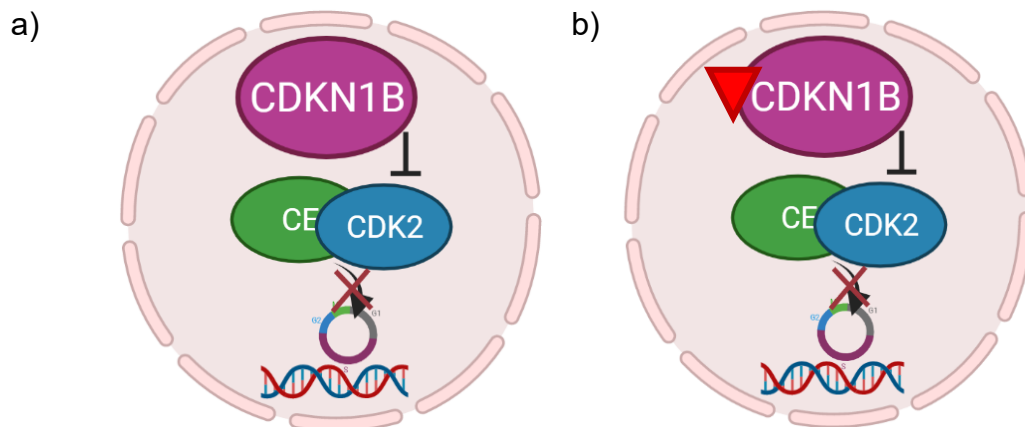


Figura 24. Papel de *CDKN1B*.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

CDKN1B detiene la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S mediante la inhibición del complejo CDK2-CE (a). En presencia del SNP, *CDKN1B* aumenta su degradación y altera su expresión (triángulo rojo) (b).

La variante rs1063856 se encuentra presente en el gen del Factor Von Willebrand (*VWF*) el cual codifica para la proteína del mismo nombre, esta se encarga de reclutar plaquetas a sitios de lesión en el endotelio al formar un complejo con el factor de coagulación VIII (FVIII) que evita su degradación y lo transporta al sitio del daño. La unión del *VWF* al receptor GPIb-IX-V conduce a la activación plaquetaria, esta interacción está mediada por proteínas como 14-3-3 ζ . 14-3-3 ζ interactúa con

GPIIb/IIIa para formar el "estado activo" de GPIIb-IX/14-3-3 ζ . La activación plaquetaria es resultado de la activación de distintas moléculas de señalización, entre ellas Src, Rac1 y PI3K. La señal es amplificada por la secreción de ADP y formación de TXA2 (122). Figura 25a.

El cambio del aminoácido treonina por el aminoácido alanina en la posición 789 de la proteína ocasionado por el SNP, influye en la estabilidad del ARNm aumentando su vida media, acción que se ve reflejada en mayores niveles plasmáticos de VWF (123). Figura 25b.

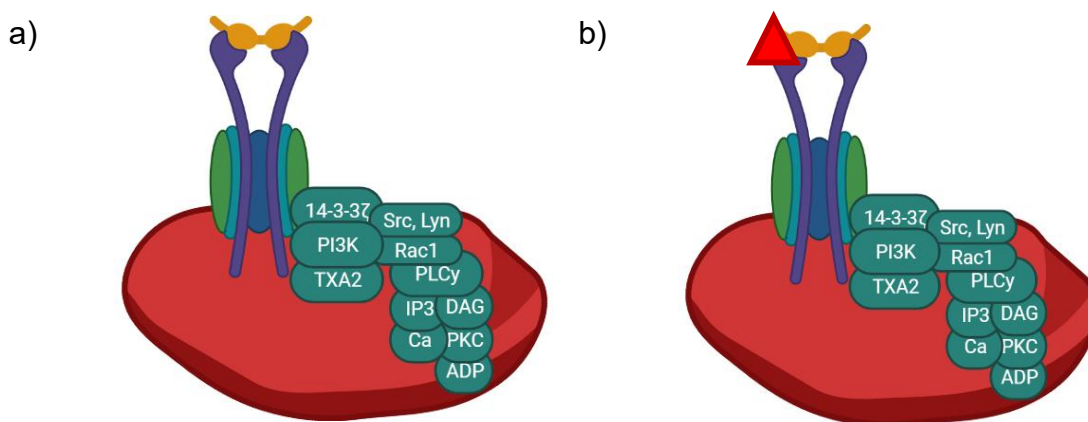


Figura 25. Vía de señalización de VWF.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

A) La unión de VWF (color naranja) a su receptor presente en la superficie de las plaquetas conduce a la activación de 14-3-3 ζ , Src, Lyn, Rac1 y PI3K permite formar TXA2. Rac1 activa PLC γ , lo cual conduce a la liberación de Ca⁺ y la secreción de ADP. B) La presencia del SNP aumenta la vida media y los niveles plasmáticos de VWF (triángulo rojo).

El receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas es codificado por el gen *PDGFRB*, que alberga al SNP rs246395. Este receptor es de tipo tirosina quinasa, cuenta con un dominio de unión a ligando extracelular y un motivo intracelular tirosina quinasa. Al unirse el ligando con PDGFR sucede la dimerización del receptor, cuenta con una cadena α y una cadena β por lo que puede ser un homodímero (2 cadenas α o 2 cadenas β) o un heterodímero (una cadena α y la

otra β). La activación del receptor conduce a su autofosforilación y a la unión de moléculas a sitios específicos como PI3K, AKT y mTOR que promueven procesos de migración y proliferación celular, promueven la angiogénesis, participan en la regulación del ciclo celular y están implicadas en la EMT (124). Figura 26a.

A pesar de tratarse de un tipo de variante silenciosa (de tipo sinónimo) la presencia de este SNP se relaciona con mayores niveles del receptor en su estado fosforilado (125,126). Figura 26b.

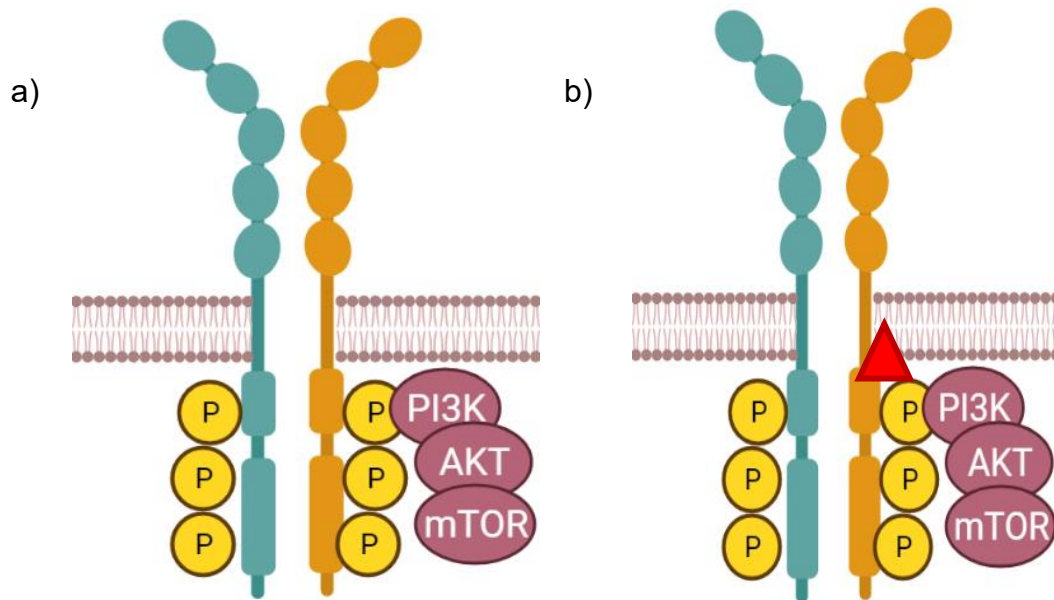


Figura 26. Cascada de señalización de PDGFRB.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

Cuando el ligando se une a PDGFRB se lleva a cabo la dimerización del receptor y la autofosforilación de los residuos tirosina quinasa en el dominio citoplasmático en donde se unen moléculas a sitios específicos y conducen a actividades como proliferación y migración celular (a). Cuando se presenta el SNP hay mayor expresión (triángulo rojo) de PDGFRB en estado fosforilado (b).

La variante rs4470745 se encuentra presente en el gen *VCAN* que codifica para la proteína de núcleo versicano, la cual es un proteoglicano presente en la matriz extracelular. Existen 4 isoformas de *VCAN* como resultado del empalme alternativo, entre ellas están V0, V1, V2 y V3. Todas se caracterizan por tener 3 dominios, el dominio G1 contienen una región a la cual se une el ácido hialurónico (HA); el dominio G3 es un sitio de unión a moléculas de la matriz extra celular como fibrilinas

y fibulinas, además, este dominio presenta actividad biológica similar a la del factor de crecimiento epidérmico (EGF) lo que permite que VCAN pueda unirse y activar receptores de factores de crecimiento e integrinas. Finalmente, el dominio de unión a condroitín sulfato (CS) varía entre las isoformas de la proteína, este dominio contiene dos sitios de unión a CS, CS α y CS β . La isoforma V0 presenta ambos dominios, mientras que V1 solamente cuenta con CS β , V2 únicamente presenta CS α y V3 no tiene ninguno de estos dominios (127,128). VCAN está implicado en diferentes funciones biológicas como: componente estructural de tejido, proliferación, adhesión, migración y diferenciación celular. Además, participan en diferentes vías de señalización debido a su interacción con factores de crecimiento (127). Figura 27a.

Hasta el momento, no se ha descrito una función específica del SNP rs4470745, pero se ha reportado que la expresión de VCAN es baja en tejidos normales y presenta un aumento durante el desarrollo, en enfermedades inflamatorias y en diversos tipos de cáncer (129). Figura 27b.

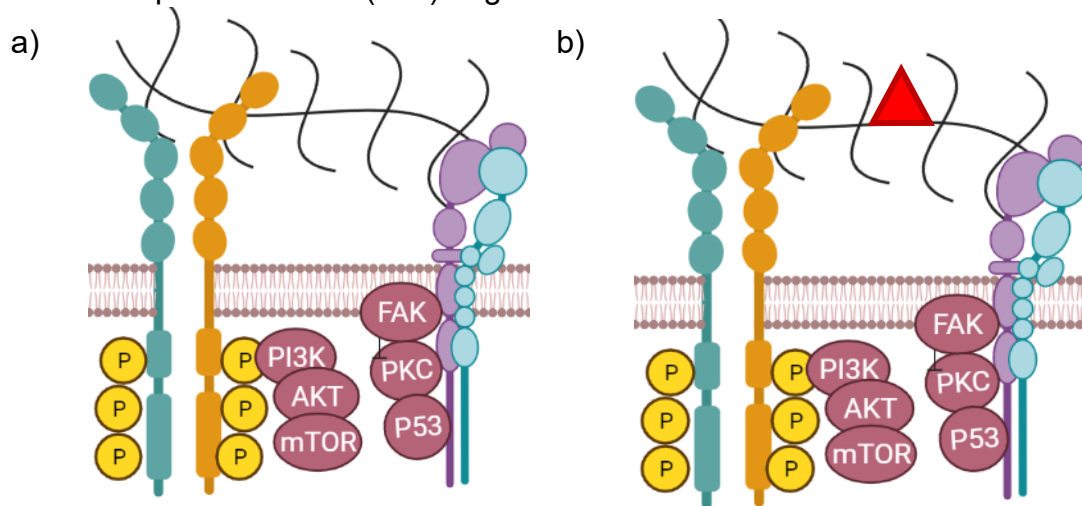


Figura 27. Señalización inducida por VCAN.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

VCAN puede unirse y activar receptores de factores de crecimiento e integrinas, desencadenando una cascada de señalización que involucra moléculas como PI3K, AKT, mTOR, PKC y P53, promoviendo la proliferación celular e inhibición de la apoptosis (a). Se ha descrito que VCAN presenta un incremento en su expresión

en diferentes tipos de cáncer, por lo que se puede atribuir que la variante puede estar involucrada en aumentar su expresión (triángulo rojo) (b).

El SNP rs13181 se encuentra presente en el gen de reparación por escisión de complemento cruzado 2 (*ERCC2*), que codifica para la proteína subunidad de helicasa XPD del factor de transcripción general y reparación del DNA IIH (*ERCC2/XPD*), la cual, participa en la reparación por escisión de nucleótidos (NER). Este mecanismo elimina factores endógenos y exógenos que dañan el DNA, manteniendo la función celular e integridad genómica. La vía NER consta de 4 principales pasos: el reconocimiento del sitio de lesión, desenrollar la cadena de doble hélice, retiro del daño de la hebra de DNA y la síntesis de una nueva. *ERCC2/XPD* lleva a cabo la actividad enzimática que da inicio a la transcripción y participa en la respuesta de apoptosis mediada por TP53 (130,131).

La vía citosólica de ensamblaje de grupos de hierro-azufre (CIA) permite incorporar cofactores de hierro-azufre (Fe-S) a proteínas que lo necesiten para llevar a cabo su función, entre estas proteínas se encuentra *ERCC2/XPD*. Los cofactores Fe-S producto de la mitocondria, pasan por diferentes proteínas y finalmente se incorporan a proteínas del citosol o nucleares, entre ellas *ERCC2/XPD* (132). Figura 28a.

La presencia del SNP rs13181 se ha asociado con una disminución en la actividad enzimática de la proteína, afectando el proceso de reparación del daño al DNA (130). Figura 28b.

Aunque esta alteración está descrita para la variante rs13181 de tipo no sinónimo en donde ocurre un cambio del aminoácido lisina por glicina en la posición 751 de la proteína y la variante identificada por el motor de búsqueda corresponde a rs1318 de tipo ganancia de paro, es decir, en la posición 751 de la proteína en lugar del aminoácido lisina ocupa el sitio un codón de paro que trunca la proteína, pero no hay información que describa el efecto de esta variante. Se ha descrito que esta variante de tipo no sinónimo afecta la capacidad de reparación de daño del ADN en respuesta a la terapia de cisplatino empleada en pacientes con OS, lo que conlleva a una mayor eficacia del tratamiento. Además, los pacientes que fueron evaluados

en este estudio que portaban el polimorfismo mostraron una mayor supervivencia libre de recaídas en comparación con los pacientes que no lo presentaban (133).

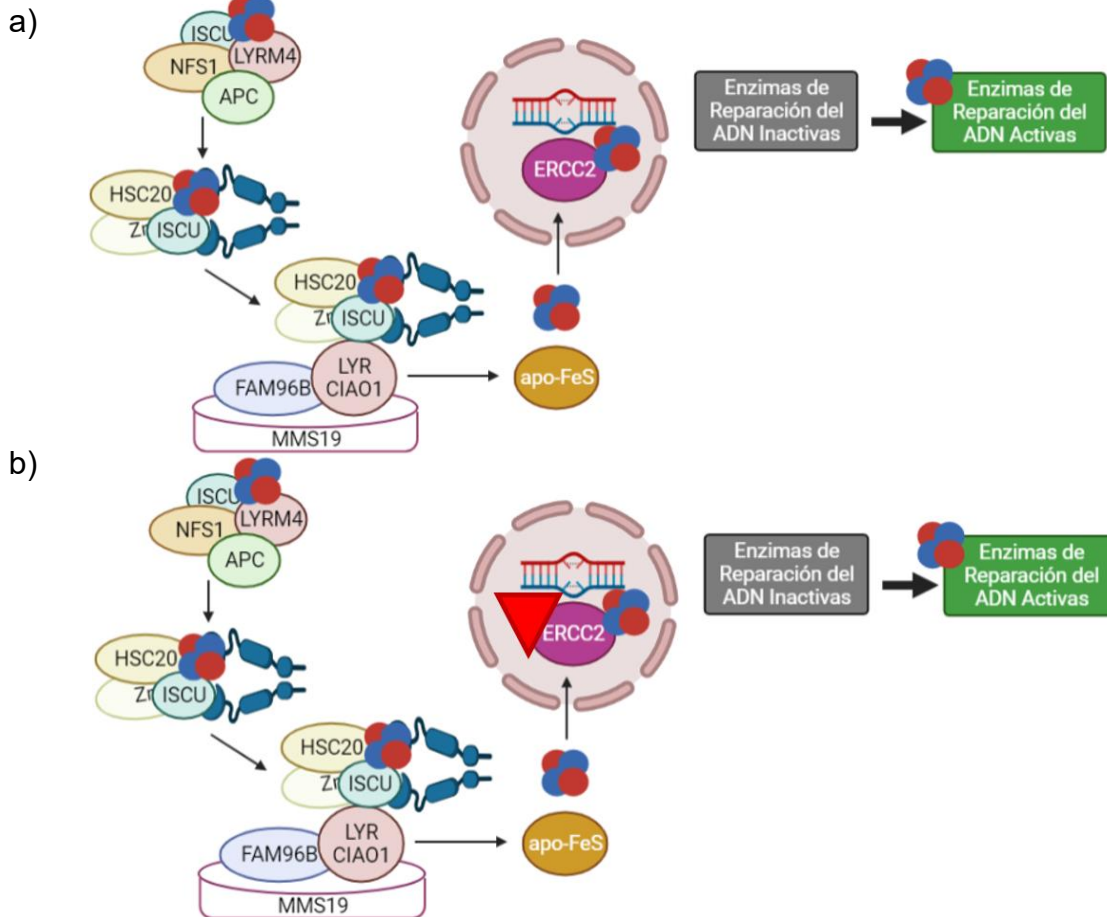


Figura 28. Vía citosólica de ensamblaje de grupos de hierro-azufre.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

Los cofactores hierro y azufre (En azul y rojo) son ensamblados a partir de una proteína de andamio ISC, posteriormente pasan por una serie de proteínas hasta ser incorporados a proteínas que los requieren para llevar a cabo su función, como lo es ERCC2 (a). En presencia de rs13181 la actividad enzimática se ve disminuida (triángulo rojo), afectando la reparación del daño al DNA (b).

El miembro 6 de la superfamilia del receptor de necrosis tumoral (*FAS*) es un gen que alberga al polimorfismo rs2234978. La función de la proteína codificada por *FAS* reside en desencadenar la señalización que promueve la apoptosis a partir de la unión con su ligando. Cuando el ligando de *FAS* (*FASL*) se une al receptor, recluta la proteína adaptadora que contienen dominios de muerte (DD), la proteína asociada a *FAS* con DD (*FADD*), la cual se encarga de reclutar a las caspasas 8 y

10 que conforman el complejo de señalización inductor de muerte (DISC). DISC se encarga de activar las caspasas 8 y 10 que median la proteólisis de caspasas efectoras como la caspasa 3 (134). Figura 29a.

El SNP rs2234978 es una variante de tipo sinónimo, es decir que no hay cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, pero ocurre el cambio de un nucleótido T por una C. En un estudio que evaluó el tejido cerebral post mortem de pacientes con esclerosis múltiple se identificó que los portadores del alelo T de este polimorfismo presentaban mayores niveles en la expresión de FAS (135), por lo que se puede plantear que el SNP puede conducir a una disminución de los niveles de FAS. Figura 29b.

Se ha reportado que las células tumorales de OS que presentan bajos niveles de expresión de FAS logran sobrevivir en el ambiente pulmonar que expresa FASL, mientras que la regulación al alza en la expresión de FAS en las células tumorales inhibe la progresión del proceso de metástasis (136).

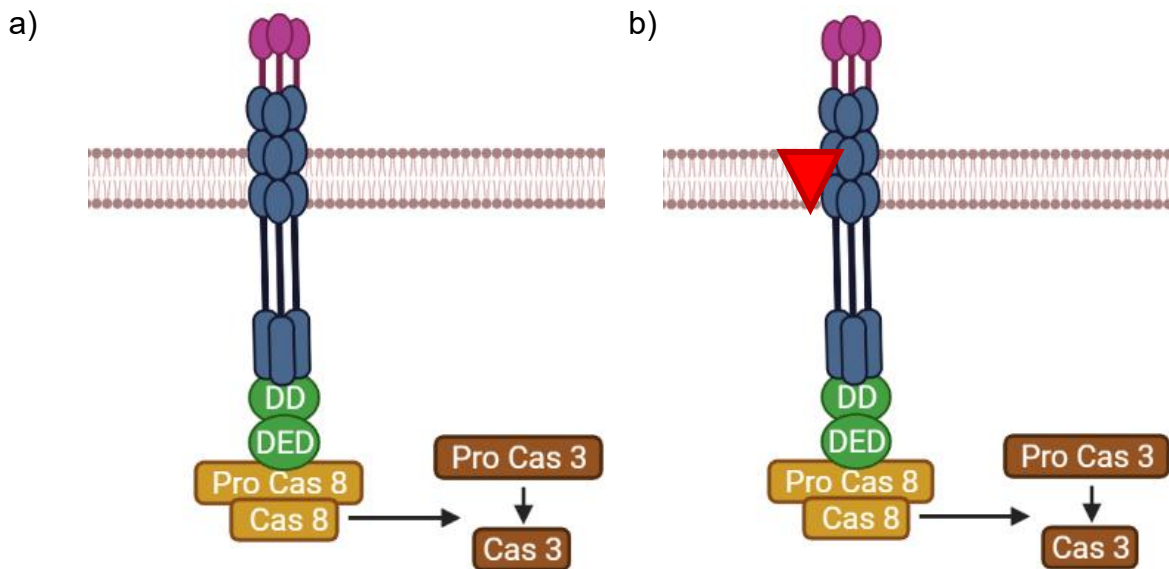


Figura 29. Inducción de apoptosis mediada por FAS.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

Cuando FASL (morado) se une a FAS (azul) se conforma el complejo DISC integrado por DD, DED y la caspasa 8, este complejo induce la proteólisis de la caspasa efectora 3, desencadenando la apoptosis (a). Cuando está presente el polimorfismo puede conducir a disminuir la expresión de FAS (triángulo rojo) (b).

El SNP rs22896681 está presente en el gen *GFAP* que codifica para la proteína ácida fibrilar glial, la cual participa en la vía de autofagia mediada por chaperonas. GFAP pertenece a la familia de filamentos intermedios (IF) de tipo III (Filamentos intermedios de tejido mesenquimal), que en conjunto con los microtúbulos y microfilamentos forman el citoesqueleto. GFAP se expresa en los astrocitos ayudándoles a mantener su fuerza mecánica y forma, pero también se expresa en otras células como osteocitos de huesos maduros, condrocitos de cartílago epiglótico, bronquial y traqueal. También GFAP es un marcador específico de astrocitos, aunque también se expresa en tumores mesenquimales y mixtos (137,138). Se ha demostrado que GFAP está involucrado en diferentes procesos celulares como movilización, migración, proliferación celular y en el proceso de autofagia mediada por chaperonas (CMA). La CMA conduce a la degradación selectiva de proteínas a través de lisosomas acarreadas por chaperonas. Estas proteínas están etiquetadas con motivos KFERQ, el cual es identificado por la chaperona citosólica de choque térmico de 71 kDa (HSC70) y se encarga de conducir las a la superficie lisosomal, en donde se requiere a la proteína de membrana de tipo 2A asociada al lisosoma (LAMP2A). Una fracción de HSC70 está presente en el lisosoma y es necesaria para completar la translocación del sustrato. Se requiere de GFAP para estabilizar a LAMP2A y su posterior desensamble (139). Figura 30a.

A la fecha no hay información que describa el efecto del polimorfismo rs2289681, el cual es una variante de tipo sinónimo que no cambia la conformación de aminoácidos de la proteína. Aunque un estudio indica que GFAP es un marcador potencial para tumores con diferenciación cartilaginosa, ya que en la evaluación de muestras de distintos tipos de tumores se encontró que se expresaba en mayor medida en aquellos con diferenciación cartilaginosa, incluido el OS (condroblástico) (138). Figura 30b.

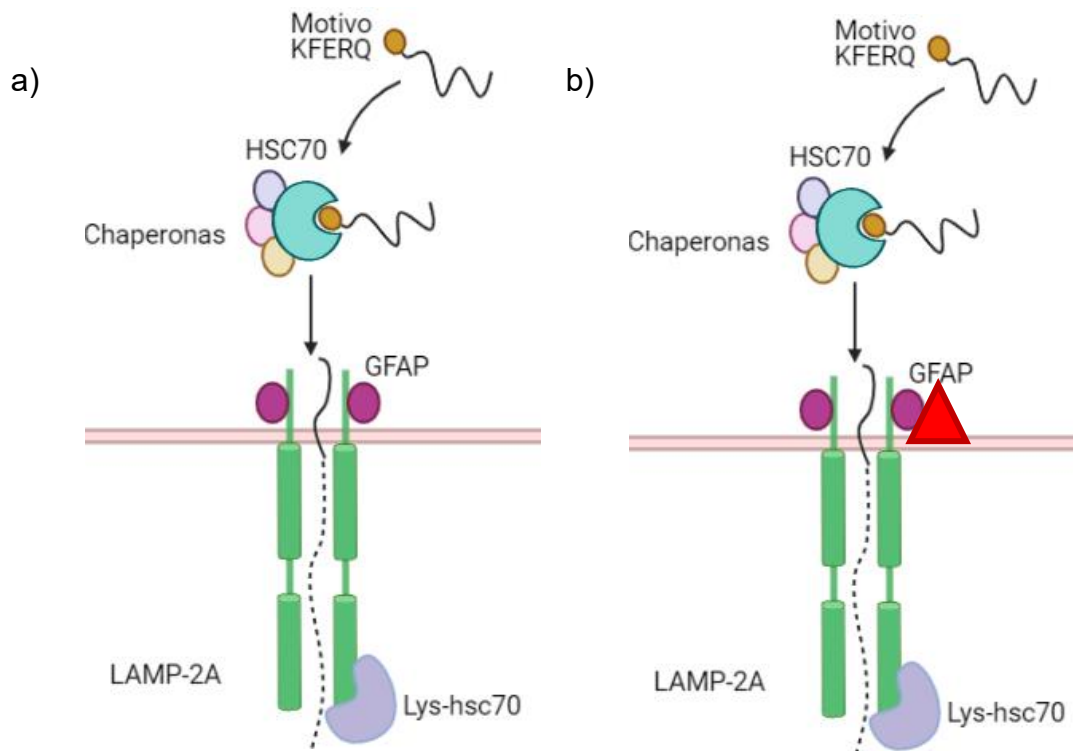


Figura 30. Autofagia mediada por chaperonas.

Imagen de elaboración propia utilizando biorender.

(a) En la CMA una proteína que requiere ser degradada presenta el motivo KFERQ, que es reconocido por la chaperona HSC70 y la conduce a la membrana lisosomal en donde se requiere el ensamblaje de LAMP2A, proceso que involucra a la chaperona HSC70 lisosomal y GFAP para estabilizar LAMP2A. (b) Se puede inferir que una alteración en GFAP puede conducir a aumentar su expresión y dar paso a la diferenciación cartilaginosa de tumores como el OS.

Al tener identificado el posible efecto de los SNPs en términos del metabolismo se conjuntó esta información con el efecto reportado que ejercen los compuestos bioactivos de los alimentos previamente mencionados en el objetivo número 3.

Entre los compuestos presentes en los alimentos nativos está la astragalina, es un flavonoide utilizado en la medicina tradicional China, el cual exhibe efectos como antiautofagia, antiinflamatorio, antioxidante, antiapoptosis y anticancerígeno. Se demostró que 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de astragalina tiene efecto sobre la viabilidad celular e inducción de apoptosis en líneas celulares de cáncer de pulmón humano. También,

mediante un modelo de tumor de xenoinjerto de células A549 (cáncer de pulmón) a ratones desnudos se probó que la astragalina suprime el crecimiento del tumor. El tratamiento con astragalina inhibe la activación de PI3K / Akt, así como la fosforilación de p38 y ERK1 /2. También puede alterar la sensibilidad de las células A549 a la apoptosis inducida por Fas / FasL. Se demostró que la astragalina altera la expresión de FAS después del tratamiento con 20 µg del compuesto (a las 6 y 12 horas) se observó un aumento en los niveles de la proteína FAS aunque este no fue significativo. Sin embargo, al tratar a las células con el ligando de FAS, FASL y astragalina solos y en conjunto se observó un aumento en la apoptosis inducida. También se identificó un aumento en la actividad de las caspasa-9 y 3 en línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeña. Los efectos antitumorales de astragalina fueron probados en modelos murinos transfectados con las células de cáncer de pulmón a los cuales se les administró 50 mg / kg del compuesto durante 21 días, mostraron un menor peso del tumor sin pérdida de peso ni efectos secundarios (140).

El lupeol es un triterpeno dietético presente en frutas y verduras, el cual tiene actividad anticancerígena principalmente mediante la detención del ciclo celular y la apoptosis. Se ha informado que el tratamiento con 10–25 µM de lupeol conduce a una disminución significativa en el número total de células viables, movilidad, migración celular y la actividad de MMP2 y MMP9 en células U2 OS. Además, propicia cambios en la morfología de estas células. El lupeol también mostró tener actividad sobre las proteínas clave relacionadas con la metástasis. Disminuyó la actividad de PI3K, pAKT, MMP2, MMP9, N-cadherina, β-catenina y p38. Mientras que aumentó GSK3β y VE-cadherina (141).

La miricetina es un polifenol distribuido ampliamente en frutas y verduras que exhibe actividades farmacológicas. Impide la progresión tumoral al inducir la apoptosis (intrínseca y extrínseca), activando/inactivando varias vías de señalización y reactivando genes supresores de tumores. Se ha descrito que 80 µM de miricetina activa la expresión de GSK3β y suprime la expresión de β-catenina. También disminuye la expresión MEK1/2 y ERK1/2 en células MCF-7 de cáncer de mama (142). La miricetina es capaz de inducir la detención del ciclo celular al inhibir la

formación del complejo Ciclina B/CDK1, reactivar genes supresores de tumor como p53 y promover la expresión de inhibidores de ciclinas como CDKN1B. Además, el tratamiento con 100 μ M del compuesto induce la muerte celular mediante la activación de la vía dependiente de caspasas (3,8 y 9) (143).

La floretina es un flavonoide que promueve actividades anticancerígenas. Se ha identificado que el compuesto a una dosis de 20, 50 y 100 μ M ejerce su efecto anticancerígeno mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). El aumento de ROS conduce a la disminución de componentes de la señalización Wnt / β -catenina (β -catenina, TCF4, FoxA2, c-Myc) y Twist1 en dos líneas celulares de cáncer de próstata (144).

El ácido rosmarínico es un compuesto hidroxilo polifenólico al cual se le atribuyen efectos antimutagénicos, antivirales, antiinflamatorios y antitumorales. Se probó la actividad anticancerígena del ácido rosmarínico administrando 12.5, 25 y 50 μ g/ml sobre dos líneas celulares de OS, demostrando que afecta la proliferación y apoptosis a través de la vía intrínseca y extrínseca apoptótica. Esta última a través de la regulación al alza de la tasa de escisión de las caspasas 3, 8 y 9. También El ácido rosmarínico logró disminuir la migración e invasión celular al inhibir los niveles de expresión de la MMP2 y MMP9 asociadas con la EMT. Se identificó que el compuesto puede inhibir la vía de señalización PI3K/AKT al suprimir DJ-1, un oncogen que participa en procesos como regulación transcripcional, estrés antioxidante, regulación mitocondrial y ciclo celular (145).

El resveratrol es un polifenol presente en uvas, moras, cacahuates y otras fuentes vegetales que ejerce propiedades anticancerígenas. Se ha demostrado que 6 y 12 μ g/ml de resveratrol inhibe la proliferación y la glucólisis, induce la apoptosis y reduce la invasividad de las células U2-OS in vitro. El resveratrol conduce a la regulación negativa de genes como β -catenina, c-myc, ciclina D1, MMP-2 y MMP-9, e incrementa el nivel de E-cadherina. El resveratrol logra regular de la vía de señalización Wnt/ β -catenina a través de un incremento en Cx43 (Conexina 43), la cual participa en la comunicación intracelular de unión gap y tiene un papel como supresor tumoral (146).

La isoquercetina es un flavonoide que se ha demostrado en ensayos in vitro su capacidad de ejercer efectos antiproliferativos en células de glioblastoma. La administración de este compuesto a una dosis de 150 μ M muestra efectos antitumorales en modelo in vivo realizado en *Xenopus* y en líneas celulares de cáncer de colon. Se demostró que la isoquercetina actúa corriente debajo de la translocación de β -catenina en el núcleo, al afectar la acumulación de la misma en el citoplasma y disminuyéndola en el núcleo. Se sugiere que el efecto inhibidor de la proliferación celular inducido por isoquercetina es específico en células tumorales, ya que la línea celular no tumoral IEC-18 no mostró cambios después del tratamiento con el flavonoide (147).

La naringenina es un flavonoide que se encuentra presente en los cítricos y otros frutos. Se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales. Se ha evaluado el efecto antitumoral de la naringenina en células 143B de OS. Se observó que el tratamiento con 100, 200 y 300 μ M de naringenina induce la disminución en la actividad de la MMP2 y 9. Además, mostró la capacidad de reducir la expresión de marcadores mesenquimales (Snail-1). Estos resultados sugieren que la naringenina puede atenuar la migración de células de OS (148). Además, se ha descrito en un estudio de revisión sistemática que la naringenina puede revertir la resistencia a fármacos mediante la disminución en la actividad de bomba de salida de ABCG2 al interactuar con el dominio de unión de nucleótidos del transportador, suprimiendo la hidrólisis de ATP y la salida de los fármacos dependiente de energía (149).

Las catequinas son polifenoles con un potente efecto antioxidante presentes en el té verde y otras fuentes de alimento. Estudios recientes han referido que las catequinas pueden alterar la resistencia a fármacos al afectar la expresión de proteínas relacionadas con la resistencia a múltiples fármacos como ABCG2. Se observó que el tratamiento con 10 μ M de catequina sensibilizaba al tratamiento con cisplatino a células SKOV-3 de cáncer de ovario resistentes a dicho fármaco. Además, esta misma dosis es capaz de disminuir la expresión de ABCG2 en estas células (150).

El ácido p-cumárico es un compuesto presente principalmente en cereales y otras fuentes vegetales, al cual se le atribuyen propiedades antitumorales y antimutagénicas. En un trabajo de investigación se reportó que el ácido p-cumárico y el ácido ferúlico presentes en el mijo, podían revertir la resistencia a múltiples fármacos al disminuir la expresión de ABCG2 en células de cáncer colorrectal (151).

La rutina es un flavonol presente en plantas al cual se le atribuyen propiedades biológicas como antioxidante, citoprotector, neuroprotector, cardioprotector y anticancerígeno. La rutina ha sido probada en la reversión de la resistencia a múltiples fármacos en líneas celulares de cáncer de mama. El tratamiento con 20 y 50 μM del compuesto logra una disminución en los niveles de expresión de ABCG2 comparada con el inhibidor de la proteína, empleado como control. El posible mecanismo puede deberse a la estructura de la rutina, la cual presenta doble enlace entre la posición 2 y 3 del anillo C, 4'-hidroxilación del anillo B y 3-hidroxilación del anillo C; características que se describen reducen la actividad de ABCG2 (152).

El kaempferol es un polifenol presente en frutas, verduras y diversas plantas medicinales. Se ha descrito que presenta actividad antioxidante y anticancerígena. Muestra efectos de reversión frente a la farmacoresistencia mediada por ABCG2 debido a la similitud en la estructura con estrógenos, de manera que compite con los agentes anticancerígenos en la salida de las células. El kaempferol es capaz de ejercer su función anticancerígena al disminuir la viabilidad celular en el cáncer cervical por medio de la inhibición de la actividad de la vía PI3K/AKT y al promover la apoptosis mediante la expresión de p53 (153). También se ha probado el potencial anticancerígeno de kaempferol en líneas celulares de OS y en modelos in vivo, demostrando que el compuesto logra inducir la apoptosis celular al regular al alza las caspasas 3 y 9, involucradas en la vía apoptótica mitocondrial. En ratones el tratamiento de 25 mg/kg o 50 mg/kg con kaempferol disminuye el tamaño y volumen tumoral (154).

La quercetina es un flavonol que se encuentra distribuido en alimentos vegetales y que presenta propiedades beneficiosas como antiinflamatorio, inmunitario y antineoplásico. Debido a las características en su estructura es posible contrarrestar

la resistencia a múltiples fármacos, al competir con sustancias exportadas por el transportador ABCG2. También se ha identificado que el tratamiento con quercetina puede ejercer efectos anticancerígenos ya que conduce a la activación de FAS y FADD, y a la inducción de la muerte celular mediante la activación de la caspasa 8 (149,155).

La apigenina es una flavona que se encuentra distribuida ampliamente en variedad de alimentos vegetales, con reporte de diversos efectos benéficos en la salud como antioxidante, antiinflamatorio, antihiper glucémico, anticancerígeno y antiaterogénico. Puede revertir la resistencia a múltiples fármacos mediante la competencia en la salida de algunos fármacos mediada por ABCG2 debido a la similitud en su estructura con estrógenos, sustancias también transportadas por ABCG2. También se ha descrito que el tratamiento de apigenina (15 $\mu\text{mol/L}$) en células de músculo liso aórtico pulmonar estimuladas por PDGF-BB logra reducir la fosforilación de PDFGRB inducida por PDGF-BB (149,156).

El ácido siríngico es un compuesto fenólico presente en aceitunas, dátiles, especias, calabaza, uvas, palma de acai, miel, vino tinto y otras plantas. Se le han atribuido funciones como antioxidante, antimicrobiano, antiinflamatorio, anticancerígeno, antidiabético y de protección del corazón, hígado y cerebro / SNC. El tratamiento con 1.2 mg/ml de ácido siríngico en líneas celulares de cáncer colorrectal mostró una alteración en diferentes fases del ciclo celular debido al aumento en la expresión de CDKN1B. El compuesto también logra inducir la apoptosis a través de la regulación positiva de la caspasa 8 de la vía extrínseca (157).

El ácido gálico es un compuesto fenólico presente en una amplia variedad de alimentos vegetales como uvas, bayas, nueces, té, lúpulo y partes de plantas como las flores, corteza y semilla. Se ha descrito que posee propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias, cardioprotectoras, gastroprotectoras, neuroprotectoras y anticancerígenas. El ácido gálico exhibe un efecto antitumoral sobre las células de cáncer de mama al promover la detención del ciclo celular en fase G1 mediante el aumento en los niveles de CDKN1B. La transición de una etapa inactiva a un estado de crecimiento activo de las células está modulada por varios

reguladores negativos incluyendo CDKN1B, el cual se une a los complejos quinasas dependientes de ciclina e induce la detención celular en la fase G1. El tratamiento con 5, 25 y 50 μM de ácido gálico es capaz de regular al alza los niveles de CDKN1B (158). El compuesto también puede inducir la apoptosis celular a una dosis de 5 μM en células de adenocarcinoma gástrico mediante la regulación positiva de FAS y FASL, cuya interacción da como resultado la formación del complejo de señalización que induce la muerte celular (159).

El ácido 4-hidroxibenzoico es un ácido benzoico, sus ésteres (parabenos) son ampliamente utilizados en la industria cosmética debido a sus propiedades bactericidas y fungicidas. Se ha reportado que el tratamiento con ácido 4-hidroxibenzoico en conjunto con Adriamicina (ADM) o doxorubicina (un agente anticancerígeno) en células de cáncer de mama promueve la apoptosis celular mediante el incremento en la expresión de p53 y caspasa 3, comparado con el compuesto o el fármaco de forma individual. También se observó que logra disminuir la expresión de CDK2, lo cual conduce a inhibir la proliferación celular. Los efectos del compuesto también fueron probados in vivo en modelo murino, la administración de 2 mg/kg mostró un aumento en la expresión de p53 y de la caspasa 3. Además, se observó un menor peso y volumen del tumor con la combinación de ambos compuestos (160).

El ácido gentísico o 2,5-dihidroxibenzóico (2,5-DHBA) es un metabolito derivado del ácido salicílico. Se ha evaluado el tratamiento con 0.5 μM en células de cáncer de colon y los resultados demuestran que es capaz de inhibir CDK1. Las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) son importantes en la regulación del ciclo celular y es común que en muchos tipos de cáncer estén desreguladas. El análisis de acoplamiento molecular mostró que 2,5-DHBA potencialmente tiene interacción con Asp146 en CDK1 para lograr el efecto inhibitor. A pesar de que el efecto de este compuesto sobre la progresión del ciclo celular se demostró como metabolito del ácido salicílico, 2,5-DHBA se encuentra distribuido en frutas cítricas, uvas, alcachofas, sésamo, aceitunas, kiwi, aloe vera, hongos, manzana, melón amargo,

moras, vino y pera. Por lo que se sugiere que una dieta que contenga frutas y verduras también puede proporcionar una rica fuente del compuesto (161).

El ácido ferúlico es un ácido fenólico muy abundante, presente en una amplia gama de alimentos. Se ha descrito que posee actividades terapéuticas en varias enfermedades como diabetes, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y enfermedades cardiovasculares. Se evaluó el desempeño del papel antitumoral del ácido ferúlico en dos líneas celulares de OS, 143B y MG63, mostrando una disminución en la viabilidad celular a una IC50 de 59,88 μM en 143B y 66,47 μM en MG63. El efecto inhibitor del compuesto se atribuye a la regulación negativa de CDK4, CDK6 y CDK2 y a la inhibición de la vía PI3K/AKT mediante la disminución de AKT activa (p-AKT). Los efectos también fueron evaluados en un modelo de xenoinjerto, en el cual se observó que el tratamiento con 100 mg/kg de ácido ferúlico aminoraba el volumen y peso del tumor de los ratones, así como una disminución en p-AKT. También se ha identificado que el ácido ferúlico logra ejercer su efecto anticancerígeno en línea celular de cáncer de páncreas al incrementar la expresión de p53 y las caspasas 3 y 9 afectando la apoptosis celular (151,162).

La luteolina es un flavonoide presente en frutas, vegetales y algunas hierbas medicinales. Se le han atribuido diversos beneficios para la salud en casos de alergia, cáncer y enfermedades respiratorias; además de efectos preventivos sobre la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Se ha probado que la luteolina es capaz de inhibir la proliferación celular mediante la detención de la progresión del ciclo celular en la fase G1 al promover la expresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, entre los cuales se encuentra CDKN1B, también se ha observado que inhibe directamente la actividad de CDK2 en cáncer de próstata, gástrico y en las células del melanoma (163). En células de músculo liso aórtico pulmonar se ha demostrado que la administración de 15 μM de luteolina inhibe la actividad de PDGFRB fosforilado, lo que conduce a una disminución de la migración e invasión celular. También es capaz de inducir apoptosis intrínseca y extrínseca al activar p53 e inhibir la ADN topoisomerasa lo cual conduce a la

expresión de la proteína FAS al desencadenar la degradación de su regulador negativo STAT3 (156,163,164).

La epicatequina es un flavonoide presente en el té y otros alimentos que ejerce actividad antioxidante, antiinflamatoria, cardiovascular y anticancerígena. Se ha probado su efecto en líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231, logrando disminuir la viabilidad celular mediante la inducción de apoptosis al promover el incremento de p53 y pro caspasa 3 tras aplicar una dosis de 350 μ M. P53 se ha relacionado con la inducción de apoptosis al tratarse de un factor transcripcional que activa la expresión de genes que inhiben la proliferación celular e inducen la apoptosis (165).

El ácido vanílico es una forma oxidada de la vanillina que posee efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, anticancerígenos y hepatoprotectores. La administración de 30 μ M de ácido vainílico en células HCT116 de cáncer de colon inhibe la expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) al reducir la vía mTOR. HIF-1 α está implicado en la expresión de genes relacionados con la angiogénesis, mostrando que el compuesto presenta un efecto negativo sobre la angiogénesis tumoral. Estos hallazgos fueron probados en un modelo de xenoinjerto, demostrando que la administración oral 3 veces a la semana con 10 y 30 mg/kg de ácido vanílico logra inhibir el crecimiento tumoral y disminuir la expresión de HIF-1 α y VEGF. La regulación de la traducción y síntesis de HIF-1 α involucra las rutas PI3K / AKT / mTOR, las cuales contribuyen a la progresión tumoral, mientras que VEGF es esencial para la angiogénesis tumoral al inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos (166).

El ácido sinápico es un compuesto fenólico presente en frutas, verduras, cereales y algunos fermentados como vino y vinagre. Actúa como agente antioxidante, anticancerígeno y antiinflamatorio. Se ha estudiado que el ácido siríntrico a una dosis de 1000 μ M incrementa la expresión de FAS, caspasa 3 y 8 en línea celular PC-3 de cáncer de próstata (167).

La floridzina es uno de los principales glucósidos flavonoides fenólicos que se encuentran en la manzana y otros alimentos. Se ha descrito que la principal acción

farmacológica de la floridzina es el bloqueo de la absorción intestinal de glucosa, aunque también se le atribuyen otras actividades biológicas como la inhibición de la peroxidación lipídica, prevención de la pérdida ósea en ratas y mejora de la memoria en ratones. Se probó el tratamiento de 100 μM de ésteres grasos de floridzina en células de cáncer hepático redujo el porcentaje de viabilidad celular, este efecto no sucedió con la administración de floridzina. También se identificó que los esteres grasos de floridzina indujeron un aumento en la activación de la caspasa 3, promoviendo la apoptosis celular. Este efecto fue observado con floridzina pero en menor medida (168).

El ácido caféico es un ácido cinámico presente en la pared celular vegetal. Cuenta con propiedades farmacológicas como antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador. Se ha reportado que el ácido caféico es capaz de inducir la apoptosis en células MG-63 de OS a una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Este efecto es inducido a través de la vía apoptótica intrínseca dependiente de caspasa con el aumento en la actividad de las caspasas 3, 8 y 9. Las vías intrínsecas y extrínsecas apoptóticas pueden estar interconectadas, ya que la activación de caspasa 8 puede conducir a la activación de la vía extrínseca desencadenada por FAS (169).

El ácido clorogénico es un polifenol que está presente en café, frutas y vegetales. Se le atribuyen efectos en la reducción de triglicéridos y colesterol, revertir la acumulación de peso y grasa visceral y se ha descrito que presenta actividad antitumoral. Se observó que el tratamiento con 200 μM de ácido clorogénico en células U2OS conduce a un aumento en los activadores de caspasa 3 después del tratamiento de 48 y 72 horas, sugiriendo que tiene efecto en la muerte celular programada (170).

El ácido protocatéquico es un compuesto polifenólico que se encuentra en vegetales, frutas y nueces. Posee actividades biológicas y farmacológicas: antioxidante, antibacteriana, anticanceroso, antiviral, antiinflamatorio, analgésico, antienvjecimiento, hepatoprotector, neurológica y nefroprotector. Induce la apoptosis al promover un aumento en la expresión de FasL y FAS en células de carcinoma gástrico. Se ha identificado que el ácido protocatéquico logra ejercer su

actividad antiproliferativa en la línea celular HL-60 de leucemia y en células de adenocarcinoma gástrico al inducir la activación de la vía FAS/FASL, conduciendo a la apoptosis celular (151). Se mostrarán las coincidencias entre las moléculas blanco de los compuestos y las vías metabólicas asociadas a los genes que contienen los SNPs identificados. Figuras 31 a 36.

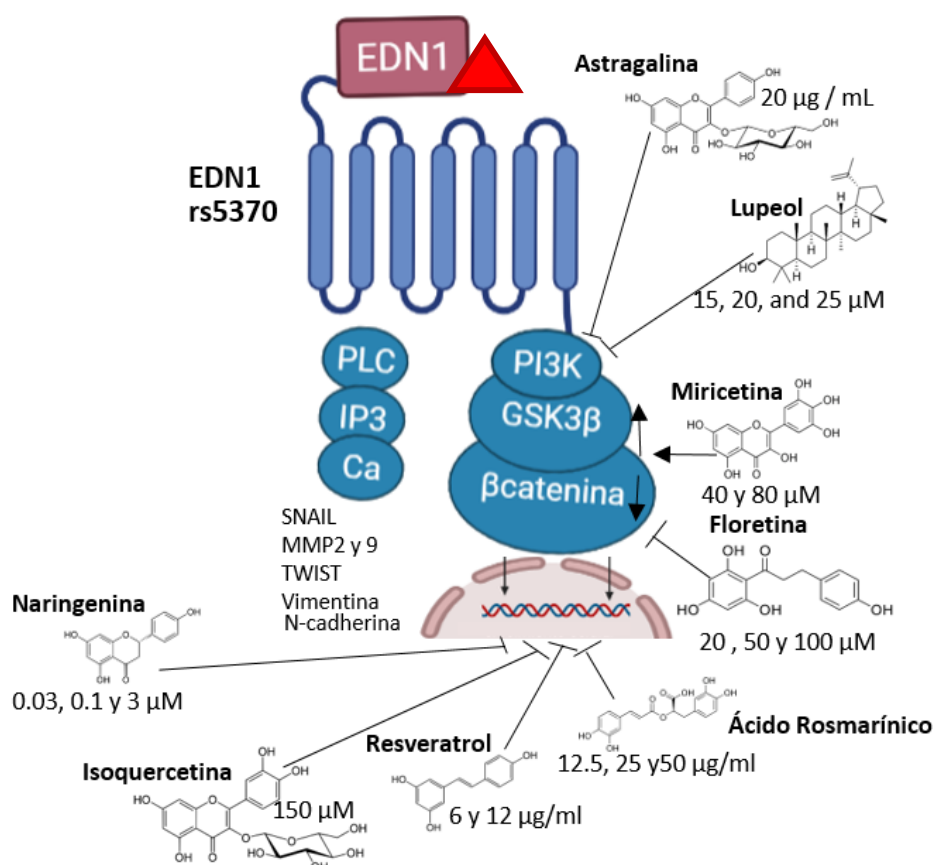


Figura 31. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de EDN1 (rs5370). La astragalina y el lupeol son compuestos que inhiben PI3K, mientras que miricetina aumenta la expresión de GSK3β y suprime la expresión de β-catenina. Floretina inhibe la señalización de β-catenina y naringenina, isoquercetina, resveratrol y el ácido rosmarínico inhiben la señalización corriente abajo de la translocación nuclear de β-catenina (activación de SNAIL, MMP2, MMP9, TWIST, Vimentina y N-cadherina). Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

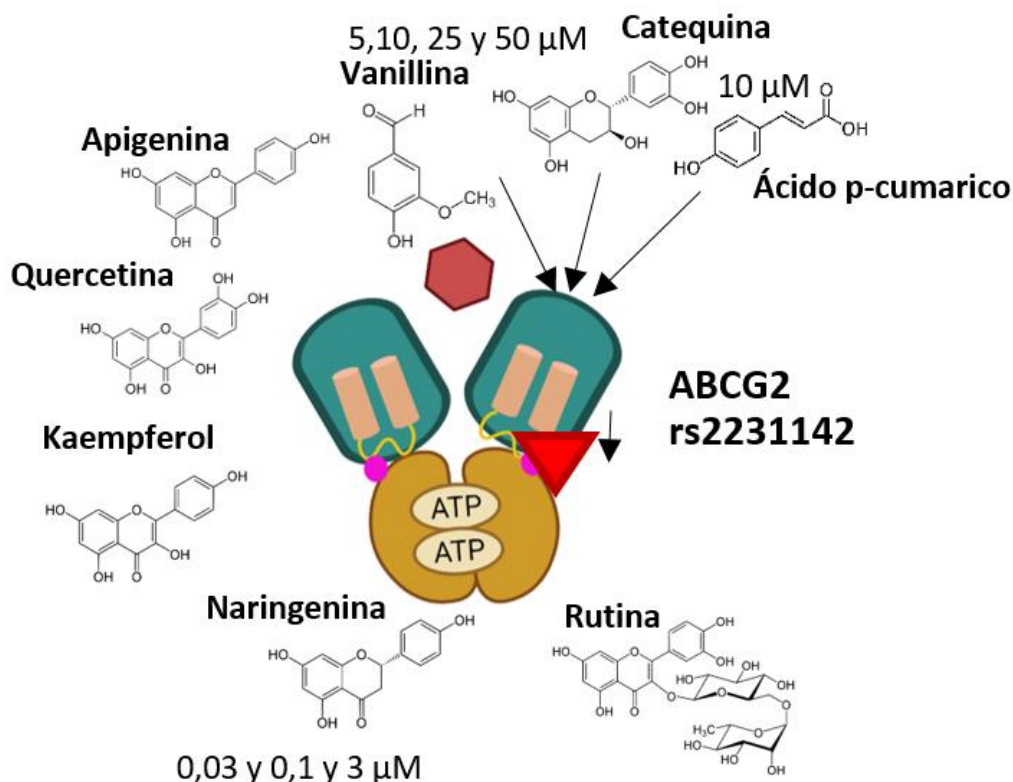


Figura 32. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de ABCG2 (rs2231142). Vanillina, catequina y ácido p-cumárico reducen el nivel de expresión de ABCG2, mientras que apigenina, quercetina, kaempferol, naringenina y rutina compiten por estructura con los agentes anticancerígenos en la salida de la célula a través de ABCG2. Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

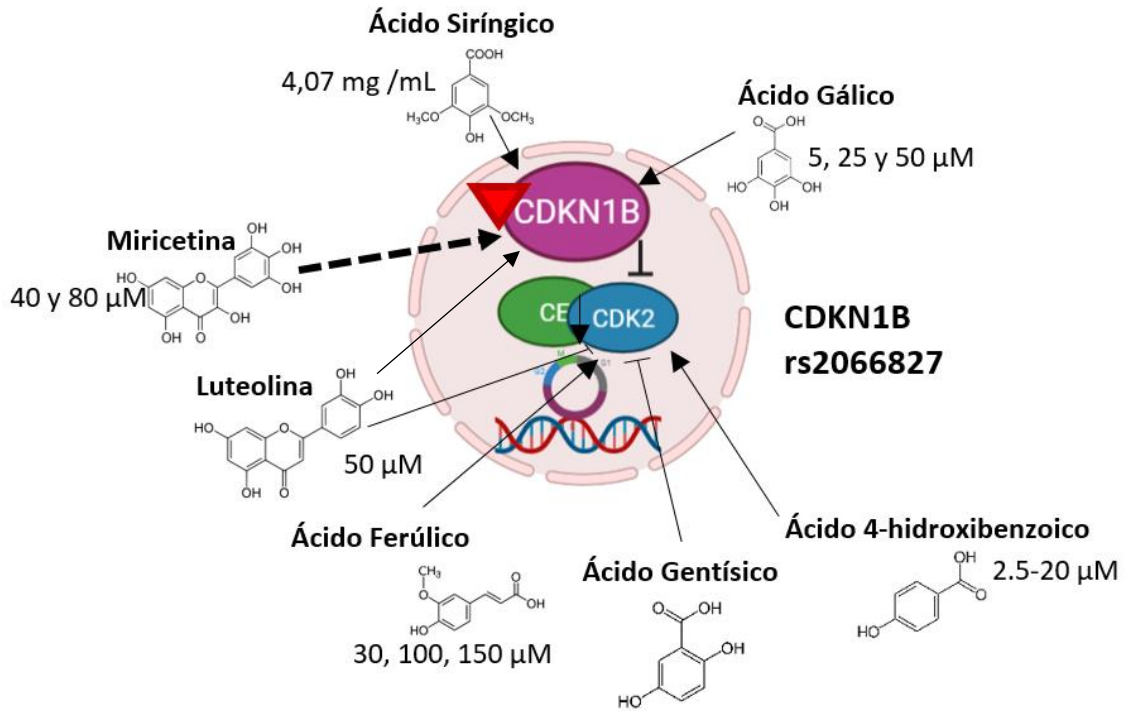


Figura 33. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de *CDKN1B* (rs2066827). El ácido siríngico y gálico inducen la detención del ciclo celular a través de un aumento en la expresión de *CDKN1B*. miricetina puede potenciar la expresión de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas como *CDKN1B*. El ácido ferúlico y el ácido 4-hidroxibenzoico regulan la expresión a la baja de *CDK2*, molécula blanco de *CDKN1B*. El ácido gentísico y luteolina inhiben la expresión de *CDK2* además de que la última promueve la expresión de *CDKN1B*. Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

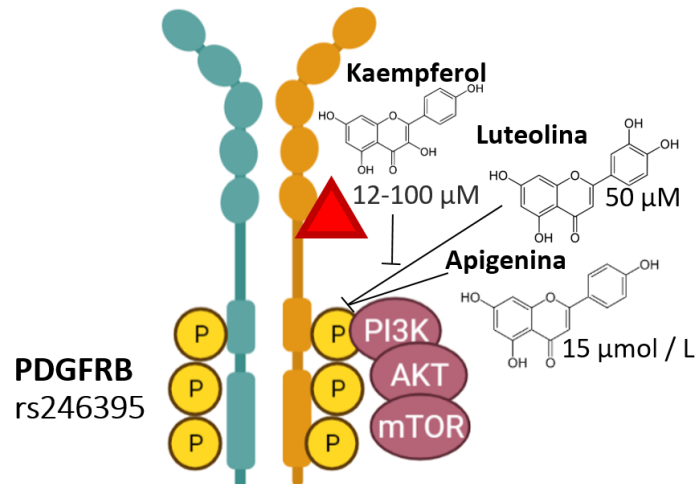


Figura 34. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de *PDGFRB* (rs246395). Los compuestos luteolina y apigenina inhiben *PDGFRB* en su estado fosforilado y kaempferol inhibe *PI3K*. Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

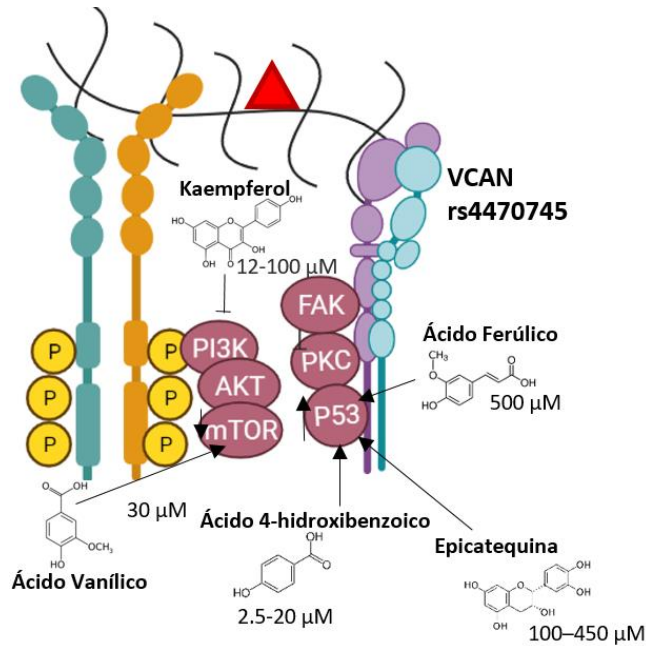


Figura 35. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de *VCAN* (rs4470745). El ácido ferúlico, epicatequina y ácido 4-hidroxi benzoico promueven la expresión de p53, el ácido vanílico disminuye la expresión de mtor y kaempferol inhibe *PI3K*. Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

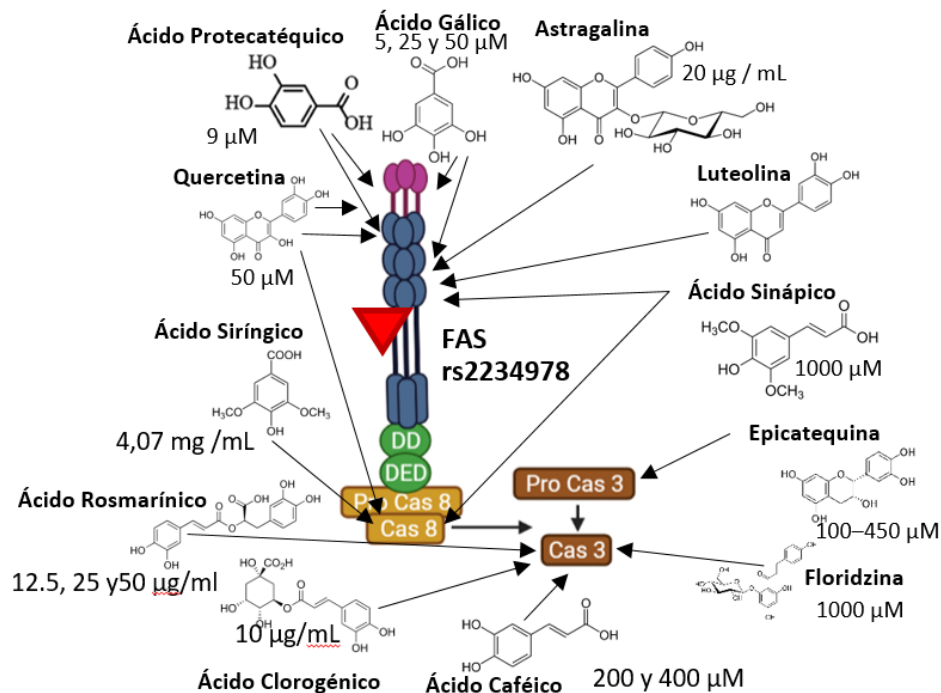


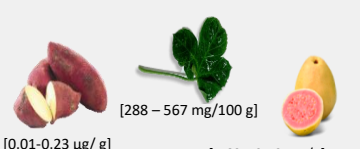
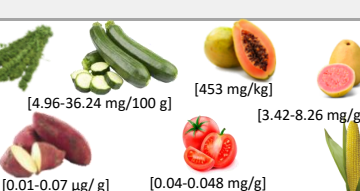
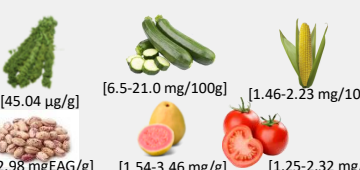



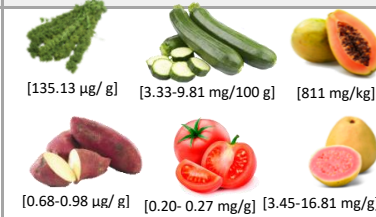





Figura 36. Compuestos bioactivos que ejercen su función sobre la vía metabólica de FAS (rs2234978). El ácido protocatéquico y ácido gálico regulan positivamente FAS y FASL, mientras que astragalina y luteolina solamente FAS. El ácido sinápico además de regular al alza FAS también aumenta la expresión de las caspasas 8 y 3. La epicatequina promueve la expresión de pro caspasa 3; floridzina, ácido caféico, ácido clorogénico y ácido rosmarínico conducen a un aumento en la caspasa 3. El ácido siríngico induce apoptosis mediante la caspasa 8 y quercetina promueve la expresión de FAS, FASL y caspasa 8. Los números indican la dosis empleada del compuesto para ejercer su efecto sobre las líneas celulares probadas.

5) Propuesta de plan alimenticio basado en la disponibilidad regional de los compuestos bioactivos y los SNPS seleccionados correspondientes a la población amerindia.

Conjuntando la información obtenida de las rutas metabólicas asociadas a los SNPs de OS y de las moléculas involucradas en las mismas, que son objetivo de los compuestos bioactivos presentes en los alimentos de la población pima y maya, se propone un plan de alimentación basado en el contexto genético poblacional y la disponibilidad de alimentos de la región. Tabla 9.

Tabla 9. Propuesta de alimentos basado en la disponibilidad de compuestos bioactivos y SNPs asociados a OS descritos para la población amerindia.

Evidencia (escala GRADE)	Compuesto	Efecto	Etapa OS	Contexto Genético (SNP y Gen)	Alimentos Nativos que presentan el compuesto
I/A	Naringenina	En pacientes con OS tratados con quimioterapia y cirugía (sin amputación) la administración de 20 mg conduce a una disminución en el tamaño del tumor y en la tasa de recurrencia local. Inhibe la resistencia mediada por ABCG2. Se recomienda en pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia	II-III	rs2231142 (ABCG2) rs5370 (EDN1)	 [44.7-48.5 mg/ 100 g] [0.22- 13.46 mg/g]
VA	Catequina	Disminuye la expresión de proteínas relacionadas con la múltiple resistencia a fármacos (ABCG2). Se recomienda a pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia	II-III	rs2231142 (ABCG2)	 [647.91 mgECat/g] [1.57-4.94 mg/g] [1.23-2.62 mg/g]
VA	Luteolina	Disminuye la proliferación celular mediante la inhibición de PDGFRB en estado fosforilado. Induce la apoptosis celular al mejorar la expresión de FAS e inhibe la progresión del ciclo celular mediante la regulación positiva de CDKN1B	I	rs2066827 (CDKN1B) rs2234978 (FAS) rs246395 (PDGFRB)	 [0.01-0.23 µg/ g] [288 – 567 mg/100 g] [1.69-10.13 mg/g]
VA	Kaempferol	Revierde la farmacoresistencia mediado por ABCG2. Se recomienda a pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia	II-III	rs2231142 (ABCG2)	 [4.96-36.24 mg/100 g] [453 mg/kg] [3.42-8.26 mg/g] [0.01-0.07 µg/ g] [0.04-0.048 mg/g]
VA	Ácido Gálico	Induce detención del ciclo celular a través de CDKN1B y media la apoptosis celular a través de la regulación positiva de FAS.	I-II	rs2066827 (CDKN1B) rs2234978 (FAS)	 [45.04 µg/g] [6.5-21.0 mg/100g] [1.46-2.23 mg/100g] [2.98 mgEAG/g] [1.54-3.46 mg/g] [1.25-2.32 mg/g]

Evidencia (Escala GRADE)	Compuesto	Efecto	Etapa OS	Contexto Genético (SNP y Gene)	Alimentos Nativos que presentan el compuesto
VA	Apigenina	Inhíbe la migración e invasión celular al inhibir la actividad de PDGFRB. Inhíbe la resistencia mediada por ABCG2. Se recomienda en pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia	II-III	rs246395 (PDGFRB) rs2231142 (ABCG2)	 [0.38 µg/ g] [119-135 mg/100 g] [579 mg/kg]
VA	Quercetina	Inhíbe la resistencia mediada por ABCG2. Se recomienda en pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia. Induce la apoptosis celular mediante la regulación a la alza de FAS.	II-III	rs2231142 (ABCG2) rs2234978 (FAS)	 [135.13 µg/ g] [3.33-9.81 mg/100 g] [811 mg/kg] [0.68-0.98 µg/ g] [0.20- 0.27 mg/g] [3.45-16.81 mg/g]
VA	Ácido Protocatéquico	Induce la apoptosis celular al promover la expresión de FAS	I-II	rs2234978 (FAS)	 [4.50 – 38.46 mg/100 g]
VA	Rutina	Inhíbe resistencia a fármacos mediante la disminución de la actividad de ABCG2. Se recomienda en pacientes de OS con resistencia al tratamiento con quimioterapia	II-III	rs2231142 (ABCG2)	 [2683.14 µg/g] [15.0-36.2 mg /100 g] [3.52-3.62 mg/g] [0.08-0.55 mg/g]
VA	Ácido Sinápico	Induce la apoptosis celular al incrementar la expresión de FAS	I	rs2234978 (FAS)	 0.43mg/ 100g
VA	Ácido Siríngico	Inhíbe la progresión del ciclo celular mediante el aumento en la expresión de CDKN1B.	I	rs2066827 (CDKN1B)	 [0.22 mg/ g] [36.45 µg/g]
VA	Astragalina	Promueve la apoptosis celular mediante el aumento en los niveles de la proteína FAS	I-II	rs2234978 (FAS)	 [0.22 mg/ g]

Se ha descrito que la administración de 20 g de naringenina en comprimidos durante 48 días en pacientes de origen chino con OS, que fueron tratados con quimioterapia y cirugía sin amputación, mostraron un menor volumen de tumor y menor recurrencia de la enfermedad comparados con un grupo control que recibió un placebo durante el mismo periodo de tiempo (171). Tomando en consideración el contexto genético del SNP rs5370 que conduce a una mayor expresión de EDN1 cuando se une a su receptor desencadena una cascada de señalización que da paso a la expresión de genes como MMP2 y MMP9 por la translocación al núcleo de β -catenina, podemos relacionar que el efecto de la naringenina pueda atribuirse al efecto inhibitorio de la expresión de estos genes y así evitar la migración celular (148,172).

En un estudio de casos y controles evaluaron la ingesta de quercetina a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos en residentes del área metropolitana de Detroit Tri-County (condados de Wayne, Oakland y Macomb). La ingesta media de 6 mg/día de quercetina se asoció inversamente con el riesgo de cáncer colorrectal proximal, este efecto protector se mostraba junto con la ingesta de fruta. Los resultados sugieren que una dieta saludable que incorpore alimentos ricos en quercetina puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer colorrectal. El posible efecto mediado por este compuesto puede deberse a que se ha descrito que la quercetina induce la apoptosis celular a través de la expresión de FAS, FASL y caspasa8 (173), considerando que el SNP rs2234978 puede conducir a una disminución en el nivel de FAS, quercetina puede inducir un efecto benéfico en esta vía.

Se ha reportado que la ingesta de media de 0.1 mg/día de luteolina y de 0.8 a 11 mg/día de kaempferol evaluada en la cohorte prospectiva Nurses Health Study durante un seguimiento de 13 años, se asociaba a un riesgo reducido de cáncer de ovario (174). El posible mecanismo por el que la luteolina puede disminuir el riesgo de cáncer de ovario puede atribuirse a la disminución de la proliferación celular mediante la inhibición del estado fosforilado de PDGFRB, recordando que el efecto inducido por rs246395 es el aumento del receptor en su estado fosforilado. La luteolina también puede promover la detención del ciclo celular al inhibir la actividad

de CDK2, en donde el efecto inducido por rs2066827 reside en una disminución de CDKN1B que funge como inhibidor de CDK2 (164). También se ha identificado que la luteolina promueve la expresión de FAS por medio de la degradación de su regulador negativo STAT3, misma vía donde rs2234978 conduce a una disminución de la expresión de FAS (163). En cuanto al kaempferol, se ha descrito que puede inhibir la vía de PI3K, conduciendo a la disminución de la viabilidad celular (153).

Se evaluó la administración de 0.5 a 1 g de resveratrol durante 8 días en pacientes con cáncer de colon. Se tomaron muestras de tejido sano y de tejido tumoral antes y después de la administración de los comprimidos. Los resultados mostraron que la administración de resveratrol condujo a la disminución de proliferación celular del tejido tumoral analizado mediante una biopsia (175). Este efecto puede ser atribuible a que el resveratrol puede de suprimir la actividad transcripcional de TCF / LEF, activado por medio de la traslocación al núcleo de β -catenina, por tanto, puede inhibir la expresión de sus genes asociados a la migración celular (146). β -catenina es parte de la vía de señalización iniciada por EDN1, en donde el SNP rs5370 induce una mayor expresión de EDN1.

En un ensayo controlado aleatorizado se llevó a cabo la administración de píldoras con 15 mg de ácido gálico durante 7 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT) metabólicamente estables. Se observó una disminución en el daño oxidativo al ADN, así como menores niveles de proteína C reactiva, un indicador de inflamación. Ambos factores que se han asociado con un mayor riesgo de cáncer (176). Se han descrito efectos antiinflamatorios y anticancerígenos del ácido gálico a través de múltiples vías como la inducción de la apoptosis mediante la regulación positiva de FAS e inhibiendo la progresión del ciclo celular a través de CDKN1B (151). En estas mismas vías los SNPs rs2234978 y rs2066827 conducen a una menor expresión de FAS y de CDKN1B, respectivamente.

En un estudio de cohorte evaluaron el consumo de catequina y epicatequina a través de cuestionarios de frecuencia de consumo. A través del registro nacional de patología de Países Bajos se identificaron los casos de cáncer durante el seguimiento de 13 años y se observó que en los hombres con un IMC ≥ 25 kg / m²

hubo una asociación inversa de la ingesta de catequina (ingesta media de 4.4mg/día) y epicatequina (13 mg/día) con el cáncer de recto. También observaron una asociación inversa de la ingesta de catequina (4.7 mg/día) y epicatequina (15 mg/día) con el cáncer de colon en mujeres con un IMC <25 kg / m² (177). El posible mecanismo vinculado a un menor riesgo de cáncer puede deberse a que la epicatequina promueve la expresión de p53, una molécula que es inhibida en la señalización iniciada por VCAN, encargada de inhibir la proliferación celular y de regular la apoptosis (165). Recordando que el SNP rs4470745 puede conducir a una mayor expresión de VCAN. El mecanismo por el cual la catequina podría brindar efectos protectores contra el cáncer aún no están bien dilucidados.

En un estudio de cohorte que incluía a 87 pacientes con neoplasia colorrectal o presencia de pólipos sometidos a una cirugía de resección o polipectomía, evaluaron el riesgo de recurrencia de tumores después de la administración de comprimidos que contenían 10 mg de apigenina y 10 mg de galato de epigallocatequina durante 2-5 años. El tratamiento con flavonoides a largo plazo mostró que podría reducir la tasa de recurrencia de la neoplasia de colon en pacientes de alto riesgo (178). El posible efecto por el cual la apigenina puede prevenir la recurrencia de tumores en estos pacientes puede deberse a que este compuesto puede disminuir la invasión y migración de células mediante la inhibición de la actividad desencadenada por PDGFRB (164), en donde el efecto inducido por el SNP rs246395 es un aumento en la expresión de PDGFRB en estado fosforilado.

7. DISCUSIÓN

El OS es una enfermedad compleja y actualmente no está bien definido el proceso que da inicio a la patología. Sin embargo, a partir de herramientas bioinformáticas se pudo inferir aquellos cambios a nivel genético capaces de conducir a alteraciones que afectan diversas vías asociadas al osteosarcoma. En este trabajo se describió el papel de los polimorfismos: rs13181, rs1801133, rs1801274, rs2066827, rs2231142, rs2241880, rs246395, rs4470745, rs5370, rs1063856, rs2234978, rs2289681 involucrados en diferentes procesos metabólicos desregulados en el cáncer como la fagocitosis, metabolismo, homeostasis, apoptosis, ciclo celular, reparación del DNA, sistema

inmune, organización de la matriz extracelular, autofagia, expresión génica y señalización celular.

El SNP rs1801274, previamente había sido descrito por el equipo de Kwon y colaboradores, los cuales llevaron a cabo un estudio GWAS en población coreana, e identificaron que la sustitución de histidina por arginina en la posición 167 de la proteína codificada por el gen FCGR2A, inducida por el SNP estaba asociada con la susceptibilidad a la enfermedad de Kawasaki en hombres. Se trata de una enfermedad autoinmune que afecta 1.5 veces más a niños que a niñas y es más común en niños de ascendencia asiática. La variante conduce a una menor afinidad del receptor FCGR2A con su ligando (IgG), lo cual afecta la transducción de la señal que activa la fagocitosis y libera los moduladores de la respuesta inflamatoria (109). Un trabajo posterior realizado por el equipo de Li y colaboradores, identificó a partir de una serie de datos públicos de pacientes con OS (GSE21257) que el gen FCGR2A se encontraba diferencialmente expresado en muestras de tejido de los pacientes que presentaban metástasis. Demostraron que una menor expresión de este gen se asociaba con una menor supervivencia en los pacientes. A través de una red de asociación funcional determinaron que FCGR2A es responsable de las vías de señalización del receptor de superficie celular que regula la respuesta inmune. Las respuestas inmunitarias en el microambiente local juegan un papel importante en la metástasis del osteosarcoma, una manera de hacerlo es mediante la inducción de tirosinas quinasa de la familia src, ya que puede ayudar a la degradación de la matriz extracelular en OS y activar vías que evitan la apoptosis en estas células (179). El sistema inmunológico funge como primera línea de defensa contra las transformaciones de células malignas al reconocer las células diana y llevar a la cabo el proceso de fagocitosis que es regulado por la interacción de la unión de ligando-receptor. Dirigirse a los puntos de control de la fagocitosis puede evitar el escape inmunológico de las células tumorales (180). Por tanto, nuestros resultados sugieren que el polimorfismo presente en el gen FCGR2A conduce a una menor afinidad del receptor con su ligando, por lo cual puede tener un papel en la progresión del OS, afectando la respuesta inmune, la inducción de la fagocitosis y la supervivencia en estos pacientes.

También se identificó en la actual investigación la variante rs1801133, este polimorfismo conduce a la sustitución del aminoácido alanina por una valina en la posición 222 de la proteína Metilenteratetrahidrofolato reductasa (MTHFR), este cambio conlleva a la disminución en la actividad de esta enzima encargada de la conversión de homocisteína a metionina y que participa en el metabolismo del folato. Esta variante ha sido reportada previamente en el trabajo de Leilei y colaboradores, en donde describen que el SNP se ha relacionado con la toxicidad inducida por altas dosis de Metotrexato (MTX) en pacientes con OS. El MTX es un fármaco que se incluye en el esquema del tratamiento de quimioterapia en estos pacientes, y que actúa inhibiendo algunas de las enzimas que participan en la regeneración del folato reducido como MTHFR. El efecto del SNP puede ser atribuible al hecho de que los portadores del genotipo TT de la variante presentan un metabolismo del folato más lento y una menor capacidad de reparación celular (181). El MTX interactúa con la dihidrofolato reductasa (DHFR), esta enzima convierte el dihidrofolato (DHF) en tetrahidrofolato (THF), paso esencial para la síntesis de novo de purinas, en donde el MTHFR es crucial para este proceso y es una vía diana del MTX. Por lo que es uno de los mecanismos propuestos para la inducción de toxicidad en los portadores de este polimorfismo (182).

El SNP rs2241880 identificado en el presente proyecto se ha descrito que conduce a la sustitución del aminoácido treonina por una alanina en la posición 300 de la proteína ATG16L1, la cual tiene un papel importante en el proceso de autofagia. Se ha informado que este cambio puede producir una mayor escisión de la proteína y, por ende, disminuir el proceso de autofagia. En el cáncer, el proceso de autofagia cumple un doble papel, puede actuar como un supresor tumoral al inicio del proceso neoplásico al limitar la inestabilidad cromosómica, restringir el estrés oxidativo, y prevenir la necrosis tumoral e inflamación. Mientras que en etapas avanzadas de la enfermedad puede promover la supervivencia de las células cancerosas, ejercer efectos sobre el microambiente tumoral, brindar protección a las células cancerosas sobre el efecto inducido por el tratamiento quimioterapéutico, mantener las propiedades de células madre de cáncer y promover la adhesión focal favoreciendo la motilidad e invasión de las células cancerosas. En específico para el OS, se ha

descrito que el proceso de autofagia se encuentra desregulado. Por ejemplo, se ha identificado que mTOR se encuentra sobreactivado en células tumorales de OS, conduciendo a la inhibición en la autofagia. También se ha probado que la inhibición de genes implicados en este proceso, como *ATG4B* y *BECN1* en líneas celulares de OS han mostrado una disminución en la proliferación celular. De igual manera, se ha demostrado que la regulación aumentada de autofagia está implicada en la quimiorresistencia de las células de OS. Algunos inhibidores de la autofagia como miRNA que se dirigen a genes como *ATG16L1* y conducen a una disminución en su expresión, se encuentran regulados a la baja en OS (183).

En la investigación realizada por el equipo de Liu y colaboradores demostraron que Apatinib, un fármaco inhibidor de VEGFR2 promueve el proceso de autofagia. El fármaco fue probado en líneas celulares de OS en conjunto con el inhibidor de autofagia 3-metiladenina (3-MA), se identificó un incremento en la apoptosis celular, por lo que se sugiere que el inhibir la autofagia resulta en un efecto protector en las células de OS (184). Sin embargo, en la revisión sistemática llevada a cabo por Niu y colaboradores describen que en el OS el proceso de autofagia puede estar implicado tanto para la supervivencia como para la muerte celular. Por ejemplo, hay diversos factores estresantes que pueden disparar el proceso de autofagia, tal como lo es el tratamiento con quimioterapia y la hipoxia (comúnmente presente en tumores sólidos). Estos procesos promueven la supervivencia celular a través de la autofagia al inducir la resistencia al tratamiento a las células cancerosas y como fuente de energía, respectivamente. Por otro lado, se ha identificado la inhibición de la proliferación, migración e invasión de células de OS a través de la inducción de autofagia mediada por el gen *TSSC3* al inactivar la vía PI3K/AKT/mTOR. La expresión de *TSSC3* está positivamente asociada a *ATG5*, el cual forma un complejo con *ATG12* y *ATG16L1* para la formación del fagóforo. Sin embargo, los efectos antitumorales descritos pueden variar dependiendo del tipo de cáncer y de la línea celular (185). Por tanto, se sugiere interpretar con cautela la información referente a la alteración de la autofagia mediada por el polimorfismo rs2241880 en los pacientes con OS.

Se identificó el SNP rs5370 en el presente estudio y se describe que dicha variante da paso a la sustitución de una lisina por una asparagina en la posición 198 de la proteína, conduciendo a una mayor expresión de endotelina 1. En publicaciones anteriores se ha identificado que la endotelina 1 tiene un papel importante en la progresión y metástasis del OS en modelos in vitro e in vivo. De acuerdo a lo reportado en la investigación realizada por el grupo dirigido por Zhou se describe que la vía de señalización Endotelina 1/ETAR se asocia con el aumento en la supervivencia en células de OS tratadas con cisplatino y a través de la sobreexpresión del factor de transcripción TWIST disminuye la regulación y supervivencia en estas células. Dicho efecto se atribuye a la inhibición del eje PI3K/AKT, ya que la endotelina 1 permite su activación, lo cual fue comprobado en el estudio al inducir endotelina 1 exógena a las células que sobreexpresaban TWIST, aboliendo la supervivencia y quimiorresistencia celular (186).

En el estudio llevado a cabo por Zang y colaboradores evaluaron polimorfismos en el gen EDN1 asociados al riesgo de metástasis en OS. Identificaron una mayor expresión de ARNm y de proteína endotelina 1 en cultivos de células OS primarias en los homocigotos TT de uno de los SNPs evaluados (rs1800541). Además, los pacientes con OS grado IIB, que sirvieron de control en el estudio mostraron una mayor tasa de recaída aquellos que presentaban homocigoto TT comparados con los genotipos GT y GG. El alelo T de dicho SNP se asoció con el riesgo de OS metastásico. Sin embargo, de los 3 SNPs incluidos en el estudio, rs5370 fue descartado al desviarse del equilibrio Hardy-Weinberg (187). Dado que el efecto descrito por rs5370 es una mayor expresión de endotelina 1, se puede inferir la atribución a un mayor riesgo de OS metastásico, peor pronóstico de recaída y de resistencia al tratamiento de estos pacientes.

El SNP rs2231142 se ha identificado en el presente proyecto. Este polimorfismo conduce a la sustitución del aminoácido glutamina por lisina en la posición 141 de la proteína codificada por el gen ABCG2, lo cual induce una menor expresión del transportador. Este hallazgo concuerda con la información recientemente reportada por Shu y colaboradores en la cual evaluaron el nivel de expresión de ABCG2 en

tejido tumoral de 68 pacientes con OS. Entre los hallazgos describen que al tratar las células con DOX y presentar resistencia al fármaco mostraban una mayor expresión del transportador. Al eliminar ABCG2 en estas células se mejoró la eficacia del tratamiento. Además, genotipificaron a los pacientes y encontraron que aquellos que poseían el genotipo AA (mutante) del SNP presentaban menores niveles de ARNm de ABCG2 y una mayor supervivencia global comparada con los genotipos CC y CA (188). Esto sugiere que la presencia del SNP en pacientes tratados con DOX pueden tener un pronóstico más alentador al mejorar la eficacia del tratamiento y la supervivencia.

Dentro de los hallazgos descritos en el presente trabajo se identificó el polimorfismo rs2066827 presente en el gen CDKN1B. Este cambio conduce a una sustitución del aminoácido valina por una glicina en la posición 109 de la proteína codificada (p27), encargada de inhibir la actividad de las cinasas dependientes de ciclina, conduciendo a la detención del ciclo celular en la fase G1. En contraste con el resultado obtenido en este trabajo, el grupo de Wei y colaboradores informaron en un metanálisis que el polimorfismo rs2066827 no se asociaba con el riesgo a diferentes tipos de cáncer. Inclusive, describen que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los portadores del alelo G (mutante) con la disminución de riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo, mencionan que los resultados deben ser interpretados con cautela ya que solo se incluyeron 5 estudio, limitados al idioma inglés, a cierto tipo de cáncer y en población caucásica y asiática (121). En contraste, en otro estudio realizado por el grupo de Currier y colaboradores describieron que la proteína de este gen tiene mayor expresión en tejido tumoral de pacientes con OS que presentaban metástasis.

Se destaca que la localización celular de esta proteína fue tanto en núcleo como en citoplasma en células tumorales comparadas con muestras de tejido sano en donde solo estaban presente en el núcleo. CDKN1B localizado en el citoplasma puede interactuar con estatmina y promover la migración celular mediante la estabilización del citoesqueleto de microtúbulos. También se identificó que a mayor expresión de CDKN1B en estos pacientes, mayores niveles de ARNm de marcadores

metastásicos como SNAIL, Vimetina, β -catenina, N-cadherina y Estatmina. El polimorfismo afecta la activación jun de los dominios de unión de la proteína 1 (JAB1), la cual promueve la degradación de p27, afectando el ciclo celular y dando paso a la tumorigénesis (189). Este hallazgo sugiere que dependiendo de la localización celular de la proteína confiere un efecto supresor tumoral (núcleo) o de oncoproteína (citoplasma) en pacientes con OS.

Se ha identificado también el SNP rs1063856, el cual conduce al cambio de treonina por el aminoácido alanina en la posición 789 de la proteína VWF. Este cambio favorece el aumento en la vida media de la proteína, conduciendo a mayores niveles plasmáticos de VWF. En concordancia con nuestros resultados se encuentra el trabajo de Ling y colaboradores en donde demostraron que las células epiteliales pueden promover la transición epitelial mesenquimal en las células de OS mediante una mayor liberación de VWF. Dentro de sus hallazgos encontraron que en ratones transfectados con OS y células endoteliales presentaban mayores niveles de ARNm y proteína VWF, así como un aumento en marcadores mesenquimales y mayor volumen tumoral. También evaluaron el nivel de expresión en tejido tumoral de pacientes con OS y lo compararon con tejido normal. La expresión de VWF fue significativamente mayor en células tumorales comparado con tejido normal y fue aún más elevado en tejido metastásico. Demostraron que este efecto es inducido por la activación de Fosfolipasa D (PLD), esta enzima participa en procesos de transducción de señales y se ha reportado que su deficiencia suprime la activación de AKT en células epiteliales conduciendo a una pérdida de adhesión y aumento de migración celular. Se ha reportado que los pacientes con OS con niveles más elevados de PLD presentan un peor pronóstico (190).

Por otro lado, Wang y colaboradores reportaron que VWF actúa como puente entre la matriz de colágeno expuesta en el tejido vascular dañado y las plaquetas. El eje colágeno-VWF-glicoproteína Iba de las plaquetas (GPIb) es importante en la formación de trombos. Se ha descrito que VWF se encuentra altamente expresado en células de OS metastásico, se ha planteado que dicho efecto puede ser debido a que el aumento en los niveles de VWF puede mejorar la adhesión de las plaquetas

a través de la vía VWF-GPIb y proteger a las células tumorales de la vigilancia inmunológica, permitiendo su adherencia al endotelio, facilitando la extravasación y progreso de la metástasis (191). Lo anterior sugiere que un aumento en la expresión de VWF, el cual puede ser inducido por la acción del SNP rs1063856, está relacionado con la progresión y metástasis del OS.

Otro hallazgo identificado en la presente investigación fue el SNP rs246395, el cual a pesar de no propiciar un cambio de aminoácidos en la proteína PDGFRB, el cambio de nucleótido adenina por guanina conduce a una mayor expresión del estado fosforilado de este receptor. En concordancia con este resultado está la investigación realizada por Xing y colaboradores, en la cual evaluaron la capacidad de invasión y migración de PDGFRB en células HOS de OS. Identificaron que la inhibición del receptor disminuyó la migración de las células cancerosas, la expresión de marcadores de fenotipo mesenquimal y la fosforilación de PI3K, AKT y mTOR, a la vez de promover la disminución de marcadores de fenotipo epitelial. PDGFRB regula múltiples vías de señalización corriente abajo posterior a la unión con su ligando. De esta manera puede promover la proliferación celular, la EMT y la metástasis (126). Por lo cual, se propone que el aumento de expresión del receptor en estado fosforilado producto del SNP, puede inducir la proliferación y metástasis en el OS.

El SNP rs4470745 se ha descrito en el presente trabajo, esta variante corresponde al gen VCAN, y a pesar de ser de tipo silenciosa o sinónima, el empalme alternativo de este gen permite diferentes isoformas de la proteína versican. Aunque no hay información precisa sobre esta variante, diversos estudios han descrito la importancia del papel de los componentes de la matriz extracelular, incluida versican (pertenece a la familia de proteoglicanos) en la progresión y metástasis del OS. Tal como lo indican Cui y colaboradores en la revisión sistemática en donde describen que versican tiene la capacidad de regular procesos celulares como adhesión, proliferación, apoptosis e invasión y se encuentra altamente expresado en células de OS (192). Por su parte, Li y colaboradores encontraron que el nivel de expresión de versican es mayor en tejido de pacientes con OS en estadios II y III comparados

con pacientes en estadio I y en tejido normal. Este efecto fue atribuido a la regulación de versican inducida por TGF- β , el cual suprime miR-143, este se une a la región 3'UTR e inhibe la expresión de versican. El mecanismo por el cual versican promueve la motilidad celular es posible debido a la señalización desencadenada por su unión con hialurano (129). Estos hallazgos sugieren que la expresión aumentada de versican está asociada con la progresión del OS y queda por dilucidar el efecto que pueda estar generando el SNP sobre la proteína para conocer su posible papel relacionado con el OS.

En el presente estudio se ha identificado el SNP rs13181, el cual se trata de una variante de tipo ganancia de paro, es decir que en lugar del aminoácido lisina en la posición 751 de la proteína ocurre un codón de paro anticipado que produce una proteína trunca. Aunque no hay reportes específicos de esta variante, hay múltiples estudios sobre el mismo SNP pero que ocasiona el cambio de una lisina por una glicina en la posición 751, esta sustitución conlleva a una menor capacidad de reparación del ADN. En contraste con esta información, en el metanálisis realizado por el equipo de Liu y colaboradores evaluaron las correlaciones entre los polimorfismos de ERCC1 y ERCC2 y el pronóstico de OS. De los 4 SNPs incluidos, solamente rs11615 se correlacionó con OS y la respuesta tumoral. Sin embargo, rs13181 se correlacionó con la supervivencia general y la respuesta tumoral a quimioterapia (193). Por su parte, el grupo de Zhang y colaboradores describen que rs13181 puede ser un marcador para predecir la respuesta a la resistencia a cisplatino, ya que el alelo silvestre tiene una mayor capacidad de reparación de ADN ocasionado por el daño inducido por cisplatino, un fármaco utilizado en el tratamiento de OS. Lo cual, puede impedir la acción citotóxica del fármaco. Mientras que la versión mutante, es decir glicina en la posición 751, disminuye la capacidad de reparación (131). Por lo cual, se puede inferir que el polimorfismo rs13181 afecta la capacidad de reparación del ADN y puede estar relacionado con un mejor pronóstico en el tratamiento en estos pacientes.

La variante rs2234978 se identificó en el presente estudio, codifica para el receptor FAS que conduce a la apoptosis celular luego de su activación por la unión con su

ligando. Se ha informado que el alelo silvestre permite una mayor expresión del receptor y el efecto del alelo mutante ocasiona una menor expresión del mismo. En concordancia con nuestros hallazgos está la publicación realizada por Yang y colaboradores, en donde informan que la disminución en la expresión de FAS evita la apoptosis en las células de OS en un microambiente positivo para FASL, como lo es el pulmón, el sitio principal de metástasis de OS. También identificaron que FAS es regulado negativamente por miR-20a en el OS. La sobreexpresión de miR-20a condujo a una regulación a la baja de la actividad del promotor de FAS y al aumentar su expresión la actividad del promotor de FAS también incrementaba. En el estudio trataron con antimir-20 a ratones que presentaban micrometástasis y se observó una disminución en el número de nódulos pulmonares (194). Por lo que se sugiere que regular el aumento en la expresión de FAS tiene potencial como inhibidor de la progresión de metástasis en el OS.

En el estudio se informa también sobre el SNP rs2289681, el cual codifica para la proteína ácida fibrilar glial. Se trata de un SNP sinónimo cuya función específica no se ha informado. Sin embargo, el equipo de Wang y colaboradores realizaron un análisis proteómico comparando muestras de tejido de tumores benignos y OS. De acuerdo con sus resultados, entre las proteínas que presentaban un aumento diferencial en los tejidos de OS se encontraba GFAP. GFAP es una proteína estructural que pertenece la familia de proteínas de filamentos intermedios y es un marcador de diagnóstico de diferenciación glial (195). En concordancia con estos resultados está la información publicada por Carvalho y colaboradores en donde evaluaron el papel de GFAP en tumores no gliales, identificaron que GFAP se expresaba altamente en adenomas pleomórficos y, en menor grado, condrosarcomas, mioepiteliomas de tejidos blandos y OS condroblásticos. Esto sugiere que GFAP puede funcionar como un marcador potencial para tumores con diferenciación cartilaginosa. Se especula que GFAP se expresa en las primeras etapas de diferenciación y que los condrosarcomas positivos para GFAP se originan en células cartilaginosas inmaduras en lugar de a través de la desdiferenciación de condrocitos maduros (138). Con base a la información anterior podemos inferir que GFAP puede relacionarse con la diferenciación cartilaginosa en tumores como el

OS, sin embargo, no se ha definido el papel que puede jugar el polimorfismo en este proceso.

Múltiples estudios reportan el papel de las MMP relacionado con el OS (196,197), aunque en la identificación de los SNPs de este proyecto no se encontraron variantes en estos genes, si se encontraron algunos que dentro de sus mecanismos se ve involucrada la expresión de MMP, como es el caso del SNP correspondiente a EDN1, en donde la vía de señalización involucrada con su efecto (una mayor actividad de la vía) conduce a un aumento en la expresión de metaloproteinasas de la matriz (198).

De forma similar, otros estudios han informado que dentro de las vías metabólicas alteradas en el OS se encuentran la vía PI3K/Akt y β -catenina (19,199), en donde el efecto de varios SNPs identificados en el presente proyecto conducen a una mayor activación de las mismas, tal como es el caso de las variantes asociadas a VCAN, EDN1 y PDGFRB (127,148,172). La importancia de conocer las vías metabólicas afectadas en el OS es que se pueden dirigir investigaciones que identifiquen compuestos que puedan intervenir en estos mismos procesos. Hay publicaciones previas que han informado que algunos compuestos bioactivos pueden ejercer un efecto sobre la actividad de procesos desregulados descritos para OS. Sin embargo, dado que hay algunas vías que están implicadas en múltiples funciones celulares como la vía PI3K/AKT, puede resultar impreciso abordarla para tratar una enfermedad en particular.

A pesar de que hay reportes en la literatura de estudios que describen el efecto biológico de compuestos bioactivos en la salud humana, la mayoría de ellos se limita a la evidencia in vitro e in vivo en modelos animales, dejando abierta la brecha sobre la biodisponibilidad del compuesto en el organismo humano. En la revisión realizada por el equipo de Luca y colaboradores se ha informado que características como la estabilidad fisicoquímica del compuesto, su solubilidad, interacción con alimentos, la absorción intestinal, el metabolismo hepático y el procesamiento metabólico por parte de la microbiota intestinal juegan un papel clave determinante en su biodisponibilidad (200). Son pocos los estudios que han descrito la disponibilidad de

los compuestos después de ingeridos para llevar a cabo el efecto esperado, por ejemplo, en la revisión realizada por Motilva y colaboradores se describe que la disponibilidad de epicatequina procedente de puré de manzana es menor comparado con el del extracto rico en este compuesto. Entre los resultados reportan que los niveles de plasma y orina de epicatequina fueron menores provenientes del puré que del extracto, atribuyendo esta respuesta a que la manzana contiene más de un polifenol, y esto contribuye a competir con la epicatequina por las enzimas de conjugación, por lo que también resulta importante considerar que evaluar un compuesto bioactivo dentro de una matriz de alimento no es igual que su desempeño de manera aislada (201).

Una limitante del presente trabajo radica en que la mayoría de la información descrita sobre la dosis y efecto de los compuestos bioactivos no ha sido evaluada en ensayos clínicos para estudiar posibles efectos de su consumo en un tiempo determinado, así como la dosis requerida para lograr el efecto en humanos y conocer si los procesos de digestión afectan su acción. Es necesario ampliar las investigaciones orientadas a evaluar el uso de estos compuestos bioactivos en pacientes con riesgo de cáncer para mejorar el nivel de evidencia y realizar propuestas más puntuales de alimentación.

8. CONCLUSIONES

Derivado del presente trabajo se obtuvo la identificación de los SNPs rs13181 (correspondiente al gen *ERCC2*), rs1801133 (*MTHFR*), rs1801274 (*FCGR2A*), rs2066827 (*CDKN1B*), rs2231142 (*ABCG2*), rs2241880 (*ATG16L1*), rs246395 (*PDGFRB*), rs4470745 (*VCAN*), rs5370 (*EDN1*), rs1063856 (*VWF*), rs2234978 (*FAS*) y rs2289681 (*GFAP*) relacionados con OS a partir del uso herramientas bioinformáticas. Se pudo determinar la distribución de las frecuencias alélicas menores de estas variantes en las poblaciones amerindias Pima y Maya y se compararon con respecto a poblaciones continentales.

El análisis de los patrones actuales de alimentación de las poblaciones de interés, así como la revisión de la literatura, permitió identificar los alimentos incluidos en la

dieta y rastrear los componentes bioactivos presentes (ácido gálico, ácido protocatéquico, apigenina, catequina, kampfrol, luteolina, naringenina, quercetina y rutina) para identificar su papel dentro del metabolismo y establecer así su relación con las vías asociadas a los SNPs como la de apoptosis celular, transducción de señales, ciclo celular y metabolismo.

Finalmente se realizó una propuesta de alimentos basado en la presencia de estos SNPs asociados con OS, contemplando también la disponibilidad de alimentos nativos por región en las poblaciones de interés, calificados de acuerdo con la escala GRADE de fuerza de evidencia. La propuesta también se encuentra en armonía con los lineamientos de una dieta sustentable emitidas por EAT-Lancet. Cabe resaltar, que a la fecha y a nuestro conocimiento esta es la única propuesta de alimentos específica para OS que considera la condición genética del paciente y la disponibilidad de alimentos orientada a una población.

9. REFERENCIAS

1. Adefegha SA. Functional Foods and Nutraceuticals as Dietary Intervention in Chronic Diseases ; Novel Perspectives for Health Promotion and Disease Prevention Chronic Diseases ; Novel Perspectives for Health Promotion and. J Diet Suppl [Internet]. 2018;15(6):977–1009. Available from: <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1401573>
2. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. 2020;884–96.
3. Ferguson LR, Caterina R De, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics / Nutrigenomics on Personalised Nutrition : Part 1 – Fields of Precision Nutrition. 2016;12–27.
4. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L G-PE, Gómez-Acosta LM M-AL. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición para localidades con menos de 100 000 habitantes (Ensanut 100k). 2019;
5. Secretaría de Salud. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-043-SSA2-2012,

SERVICIOS BÁSICOS DE SALUD. PROMOCIÓN Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN MATERIA ALIMENTARIA. CRITERIOS PARA BRINDAR ORIENTACIÓN. 2012;1–35.

6. EAT-Lancet. Alimentos Planeta Salud.
7. Castellanos-gutiérrez A, Sánchez-pimienta TG, Batis C, Willett W, Rivera JA. Toward a healthy and sustainable diet in Mexico : where are we and how can we move forward ? 2021;1177–84.
8. WHO. Cáncer [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
9. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, Mccullough ML, Patel A V, et al. American Cancer Society Guideline for Diet and Physical Activity for Cancer Prevention. 2020;70(4):245–71.
10. Research WCRFI for C. Recommendations and public health and policy implications. 2018;
11. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN Guideline ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
12. Peñas R De, Perez MMJ, Virizuela AJA, Diz ECP, Hurtado ODA. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(1):87–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02009-3>
13. Changes V, Disclosure C. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO Magnitude of Clinical Benefit (ESMO-MCBS) scores ESMO Guidelines Committee (GLC). 2021;
14. Mahan, L Kathleen; Escott-Stump, S; Rymond JL. Krause Dietoterapia. 13a ed.
15. Wright CF, Fitzpatrick DR, Firth H V. Paediatric genomics: diagnosing rare

- disease in children. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2018;19(5):253–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.116>
16. Guidelines CP. Bone sarcomas : ESMO – PaedCan – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and Clinical Practice Guidelines. 2018;29(August):79–95.
 17. Rodríguez-Franco JH, Técualt-Gómez R, Amaya-Zepeda RA, Atencio-Chan A, Cario-Méndez AG, González-Valladares R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol* [Internet]. 2016;81(3):219–26. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raaot/v81n3/v81n3a09.pdf>
 18. Savage SA, Mirabello L. Using Epidemiology and Genomics to Understand Osteosarcoma Etiology. *Sarcoma*. 2011;2011:1–13.
 19. Gianferante DM, Mirabello L, Savage SA. Germline and somatic genetics of osteosarcoma — connecting aetiology , biology and therapy. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;13(8):480–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.16>
 20. Yan G, Lv Y, Guo Q. Advances in osteosarcoma stem cell research and opportunities for novel therapeutic targets. *Cancer Lett* [Internet]. 2016;370(2):268–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2015.11.003>
 21. Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, Thomas DM. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2014;(October). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3838>
 22. Summary E, Relevance PH. Osteosarcoma: 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. 2014;(3):1–10. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Osteosarcoma.pdf?ua=1

23. American Cancer Society. Osteosarcoma Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Osteosarcoma Be Found Early ? :1–19.
24. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, Brien CAO, Bouillon R, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. 2017;135–87.
25. Hameed M, Mandelker D, Sloan M, Cancer K. Tumor Syndromes Predisposing to Osteosarcoma. 2019;25(4):217–22.
26. Zhang C, Hansen HM, Semmes EC, Gonzalez-maya J, Morimoto L, Wei Q, et al. Common genetic variation and risk of osteosarcoma in a multi-ethnic pediatric and adolescent population. Bone [Internet]. 2020;130(September 2019):115070. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115070>
27. Revy P. Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. Nat Rev Genet [Internet]. 15(Table 1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41576-019-0139-x>
28. Asnafi AA, Behzad MM, Ghanavat M, Shahjahani M, Saki N. Single nucleotide polymorphisms in osteosarcoma: Pathogenic effect and prognostic significance. Exp Mol Pathol [Internet]. 2019;106(June 2018):63–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.12.002>
29. Linda B, Rongwei S, Christopher F, Lara WR, Wippel B, Gundle KR, et al. Safety and efficacy of high - dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. 2019;(June 2018):111–6.
30. Zhang W, Zhang Q, Zheng TT, Zhen JC, Niu XH. Delayed High - dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients. 2016;129(21):4–8.
31. The American Cancer Society medical and editorial content Team. Treating osteosarcoma [Internet]. 2017. Available from: https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/treating/surgery.html#written_by

32. Fauske L, Lorem G, Grov EK, Bondevik H. Changes in the Body Image of Bone Sarcoma Survivors Following Surgical Treatment — A Qualitative Study. 2016;(December 2015):229–34.
33. Zeeshan R, Mutahir Z. Cancer metastasis - tricks of the trade. 2017;(172):172–82.
34. Cell invasion [Internet]. Available from: <https://www.nature.com/subjects/cell-invasion>
35. Filipe EC, Lucas MC, Timpson P, Herrmann D, Chitty JL, Cox TR, et al. Recent advances in understanding the complexities of metastasis [version 2 ; referees : 3 approved] Referee Status : 2018;7:1–18.
36. S. T. Sherry, M.-H. Ward, M. Kholodov, J. Baker, L. Phan EMS and KS. dbSNP: the NCBI database of genetic variation S. Nucleic Acids Res. 2001;29:308–11.
37. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome- wide association studies. Nat Rev Genet [Internet]. 2019;20(August). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
38. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. Gac Med Mex. 2017;153(2):238–50.
39. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. PLoS Comput Biol. 2012;8(12).
40. Allele [Internet]. Available from: <https://www.nature.com/scitable/definition/allele-48>
41. New SNP Attributes [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/docs/rs_attributes.html

42. Education S by nature. Allele frequency. Available from: <https://www.nature.com/scitable/definition/allele-frequency-298/>
43. EMBLE-EBI. P-value [Internet]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/training/online/glossary/p-value>
44. Edwards D, Forster JW, Chagné D, Batley J, Definition SNP. WHAT ARE SNPs ? 2005;41–52.
45. Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, Lawson DJ, Richards JB. Genetic architecture: The shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2018;19(2):110–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.101>
46. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, Gilbert W, Rogers J, Schloss JA, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nat Publ Gr.* 2017;
47. Totomoch-serra A, Marquez MF, Cervantes-barragán DE. Sanger sequencing as a first-line approach for molecular diagnosis of Andersen-Tawil syndrome [version 1 ; referees : 3 approved] Referee Status : 2017;(0):1–7.
48. Sequencing DNAN, Present NGS, Bosque U EI, Pacheco-orozco RA, Bosque U EI, Gómez AM, et al. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN : presente y futuro en la práctica clínica. 2020;(2).
49. Reich D, Patterson N, Campbell D, Tandon A, Mazieres S, Ray N, et al. Reconstructing Native American population history. *Nature* [Internet]. 2012;488(7411):370–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801491><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3615710>
50. Hunter P. The genetics of human migrations: Our ancestors migration out of Africa has left traces in our genomes that explain how they adapted to new environments. *EMBO Rep.* 2014;15(10):1019–22.
51. Dries DL. Genetic Ancestry, Population Admixture, and the Genetic Epidemiology of Complex Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(6):540–3.

52. Hedrick PW. Genetics of populations. 4 edition. Massachusetts: Jones and Barlett; 2011.
53. Jigar R. Desai, PhD, Craig L. Hyde, PhD, Shaum Kabadi, PhD, Matthew St Louis, MS, Vinicius Bonato, PhD, A. Katrina Loomis, Aaron Galaznik, MD, and Marc L. Berger M. Utilization of Positive and Negative Controls to Examine Comorbid Associations in Observational Database Studies [Internet]. 2013. Available from: <https://news.nationalgeographic.com/news/2013/11/131120-science-native-american-people-migration-siberia-genetics/>
54. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2014;63(7):887–94.
55. Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A, McDonald GJ, et al. A Genomewide Admixture Map for Latino Populations. *Am J Hum Genet*. 2007;80(6):1024–36.
56. Favela-Mendoza AF, Rangel-Villalobos H, Fricke-Galindo I, Ortega-Vázquez A, Martínez-Cortés G, López-López M. Genetic variability among Mexican Mestizo and Amerindian populations based on three ABCB1 polymorphisms. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2018;45(6):2525–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-018-4419-x>
57. Rangel-Villalobos H, Martínez-Sevilla VM, Martínez-Cortés G, Aguilar-Velázquez JA, Sosa-Macías M, Rubi-Castellanos R, et al. Importance of the geographic barriers to promote gene drift and avoid pre- and post-Columbian gene flow in Mexican native groups: Evidence from forensic STR Loci. *Am J Phys Anthropol*. 2016;160(2):298–316.
58. INPI. Atlas de los Pueblos Índigenas de México. Available from: <http://atlas.inpi.gob.mx/pueblos-indigenas/>
59. Cavalli-sforza LL. The Human Genome Diversity Project : past , present and future. 2005;6(April):3–10.

60. CEPH. HGDP-CEPH Human Genome Diversity Cell Line Panel. 2020; Available from: https://cephb.fr/en/hgdp_panel.php
61. Chaudhari LOS and LS. High-Risk Populations: The Pimas of Arizona and Mexico. *Curr Obes Rep.* 2016;4(1):92–8.
62. Arizona TU of. ETHNOBIOLOGY. *Arid Lands Newsletter.* 1991;31.
63. Cristina E, Sánchez M. *El Amaranto.* 2015;8–15.
64. Burch TA, Miller, M A X BPH. DIABETES MELLITUS IN AMERICAN (PIMA) INDIANS. *Lancet.* 1971;125:125–8.
65. Vargas Perez P. *EL MISTERIO MAYA.* 2003;
66. Mark JJ. *Maya Civilization.* Available from: https://www.ancient.eu/Maya_Civilization/
67. Colegio E, Sur F, Crist US, Crist S, Casas L. *LA MILPA MAYA YUCATECA EN EL SIGLO XVI: EVIDENCIAS ETNOHISTÓRICAS Y CONJETURAS.* 2015;
68. Discourse S. *The Role of Climate in the Collapse of the Maya Civilization : A Bibliometric Analysis of the Scientific Discourse.* 2017;
69. Masson MA, Yoffee N. *Maya collapse cycles.* 2012;109(35):18237–8.
70. Moreno A, Sandoval K. *Diversidad genómica en México. Pasado indígena y mestizaje.* 2013;249–75.
71. López-beltrán C. *Aproximaciones científicas al mestizo mexicano.* 2013;391–410.
72. Elsamanoudy A, Mohamed Neamat-Allah M, Hisham Mohammad F, Hassanien M, Nada H. *The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. J Microsc Ultrastruct [Internet].* 2016;4(3):115. Available from: <http://www.jmau.org/text.asp?2016/4/3/115/224857>

73. González-guerrero JF, Barrera- HA. SNP C677T del gen metilentetrahidrofolato- reductasa y cáncer de mama en mujeres mexicanas. 2017;55(81):4–8.
74. Ojeda-Granados C, Panduro A, Gonzalez-Aldaco K, Sepulveda-Villegas M, Rivera-Iñiguez I, Roman S. Tailoring nutritional advice for mexicans based on prevalence profiles of diet-related adaptive gene polymorphisms. *J Pers Med*. 2017;7(4):1–18.
75. Dussailant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Rev Med Chil*. 2016;144(8):990–7.
76. PRZYCHODZEN P, WYSZKOWSKA R, GORZYNIK-DEBICKA M, KOSTRZEWA T, KUBAN-JANKOWSKA A, GORSKA-PONIKOWSKA M. Anticancer Potential of Oleuropein, the Polyphenol of Olive Oil, With 2-Methoxyestradiol, Separately or in Combination, in Human Osteosarcoma Cells. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1243–51.
77. Qiu R. Clinical case report of patients with osteosarcoma and anticancer benefit of calycosin against human osteosarcoma cells. 2019;(November 2018):10697–706.
78. Ma J, Cao T, Cui Y, Zhang F, Shi Y, Xia J, et al. miR-223 Regulates Cell Proliferation and Invasion via Targeting PDS5B in Pancreatic Cancer Cells. *Mol Ther Nucleic Acid* [Internet]. 2019;14(March):583–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.009>
79. Mirabello Lisa, Rebecca J. Troisi and SAS. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2010;115(7):1531–43.
80. Team Rs. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. 2018. Available from: <http://www.rstudio.com/>
81. Mao Y, Lu Z. MeSH Now : automatic MeSH indexing at PubMed scale via

- learning to rank. 2017;1–9.
82. Fingerman IM, Zhang X, Ratzat W, Husain N, Cohen RF, Schuler GD. NCBI Epigenomics : What ' s new for 2013. 2013;41(November 2012):221–5.
 83. Amberger JS, Hamosh A. Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Curr Protoc Bioinforma*. 2018;58:1–20.
 84. Consortium TU. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. 2019;47(November 2018):506–15.
 85. The Uniprot Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. 2021;49(November 2020):480–9.
 86. Sayers EW, Agarwala R, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Clark K, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D23–8.
 87. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062–7.
 88. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies , targeted arrays and summary statistics 2019. 2019;47(November 2018):1005–12.
 89. Yates AD, Achuthan P, Akanni W, Allen J, Allen J, Alvarez-jarreta J, et al. Ensembl 2020. 2020;48(November 2019):682–8.
 90. Jassal B, Matthews L, Viteri G, Gong C, Lorente P, Fabregat A, et al. The reactome pathway knowledgebase. 2020;48(November 2019):498–503.
 91. Schneider B. Local dynamics of proteins and DNA evaluated from crystallographic B factors research papers. 2014;2413–9.
 92. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Bork P, Kondrashov AS, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations.

- 2010;7(4):248–9.
93. Ivan Adzhubei DMJ and SRS. Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2. Vol. 2. 2015.
 94. Kitts A, Sherry S. Chapter 5 . The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. 2011;(Md).
 95. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;
 96. Naveja JJ, Rico-hidalgo MP, Medina-franco JL. Analysis of a large food chemical database : chemical space , diversity , and complexity [version 2 ; referees : 3 approved] Referee Status : 2018;7(0):1–15.
 97. Petrova OE, Sauer K, Biofilm B. High-performance liquid chromatography (HPLC)-based detection and quantitation of cellular c-di-GMP. 2017;33–43.
 98. Urban PL. Quantitative mass spectrometry : an overview. 2016;
 99. The R Foundation. The R Project for Statistical Computing [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/>
 100. Shum SJB. Knowledge Cartography.
 101. Mayr C. What Are 3 ' UTRs Doing ? 2019;
 102. Macintyre G, Yepes AJ, Ong CS. Associating disease-related genetic variants in intergenic regions to the genes they impact. 2014;1–24.
 103. Cooper DN. Functional intronic polymorphisms : Buried treasure awaiting discovery within our genes. 2010;4(5):284–8.
 104. EMBL-EBI. What effect do variants in coding regions have? [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/human-genetic-variation-i-introduction-2019/what-genetic-variation/what-effect-do-variants>
 105. Anna A, Monika G. Splicing mutations in human genetic disorders : examples , detection , and confirmation. 2018;253–68.

106. Johnston AD, Grealley JM, Simões-pires CA, Thompson T V. Functional genetic variants can mediate their regulatory effects through alteration of transcription factor binding. *Nat Commun* [Internet]. 2019;1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11412-5>
107. Mkaddem S Ben, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. 2019;10(April).
108. Hossain K, Wall KA. Use of Dendritic Cell Receptors as Targets for Enhancing Anti-Cancer Immune Responses. 2019;
109. Kwon Y, Kim J, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee K, et al. Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. 2017;1801274:1–11.
110. Levin BL, Varga E. MTHFR : Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. 2016;901–11.
111. Liew S, Gupta E Das. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism : Epidemiology , metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2014;(November):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
112. Beek N Van, Klionsky DJ, Reggiori F. Genetic aberrations in macroautophagy genes leading to diseases. *BBA - Mol Cell Res* [Internet]. 2018;1865(5):803–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.03.002>
113. Liao YUXIN, Yu HAIY, Lv JIY, Cai YANR, Liu FEI, He ZHIMIN, et al. Targeting autophagy is a promising therapeutic strategy to overcome chemoresistance and reduce metastasis in osteosarcoma (Review). 2019;1213–22.
114. Sharma A, Kaur S, Duseja A, Changotra H. The autophagy gene ATG16L1 (T300A) variant is associated with the risk and progression of HBV infection. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020;1:104404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104404>

115. Rosanò L, Spinella F, Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2013;13(9):637–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3546>
116. Dubovyk YI, Oleshko TB, Harbuzova VY, Ataman A V. Positive Association between EDN1 rs5370 (Lys198Asn) Polymorphism and Large Artery Stroke in a Ukrainian Population. 2018;2018.
117. Zhao Y, Liao Q. Endothelin-1 Promotes Osteosarcoma Cell Invasion and Survival against Cisplatin-induced Apoptosis. 2011;3190–9.
118. Mo W, Zhang J. Human ABCG2 : structure , function , and its role in multidrug resistance. 2012;3(1):1–27.
119. Sobek KM, Cummings JL, Bacich DJ, Antonio S. Contrasting roles of the ABCG2 Q141K variant in prostate cancer. 2018;354(1):40–7.
120. Tian L, Peng G, Parant JM, Leventaki V, Drakos E, Zhang Q, et al. Essential roles of Jab1 in cell survival , spontaneous DNA damage and DNA repair. 2010;6125–37.
121. Wei F, Xu J, Tang L, Shao J, Wang Y, Chen L, et al. V109G Polymorphism and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2012;27(10).
122. Bryckaert M, Lenting, Jean-Philippe Rosa, Ce´cile V. Denis PJ, Received: Of von Willebrand factor and platelets. 2015;307–26.
123. Mufti AH, Ogiwara K, Swystun LL, Eikenboom JCJ, Budde U, Hopman WM, et al. The common VWF single nucleotide variants c . 2365A . G and c . 2385T . C modify VWF biosynthesis and clearance. 2018;2(13).
124. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors Andrius. 2019;1–7.
125. Estevez-garcia P, Castaño A, Martin AC, Lopez-rios F, Iglesias J, Muñoz-galván S, et al. PDGFR α / β and VEGFR2 polymorphisms in colorectal cancer : incidence and implications in clinical outcome. 2012;
126. Xing S, Wang C, Tang H, Guo J, Liu X, Yi F. Down-regulation of PDGFR β

- suppresses invasion and migration in osteosarcoma cells by influencing epithelial – mesenchymal transition. 2020;10:1748–57.
127. Keire PA, Kang I, Wight TN. Versican: Role in Cancer Tumorigenesis. 2017;51–74.
 128. Islam S, Watanabe H. Versican: A Dynamic Regulator of the Extracellular Matrix. 2020;68(11).
 129. Li F, Li S, Cheng T. TGF- β 1 Promotes Osteosarcoma Cell Migration and Invasion Through the miR-143-Versican Pathway. 2014;200072:2169–79.
 130. Zhang H, Li Y, Guo S, Wang Y, Wang H, Lu D, et al. Effect of ERCC2 rs13181 and rs1799793 polymorphisms and environmental factors on the prognosis of patients with lung cancer. 2020;12(10):6941–53.
 131. Zhang G, Guan Y, Zhao Y, Straaten T Van Der, Xiao S, Xue P, et al. ERCC2 / XPD Lys751Gln alter DNA repair efficiency of platinum-induced DNA damage through P53 pathway. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2017;263:55–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2016.12.015>
 132. Weon JL, Yang SW, Weon JL, Yang SW, Potts PR. Cytosolic Iron-Sulfur Assembly Is Evolutionarily Tuned by a Cancer-Amplified Ubiquitin Ligase Article Cytosolic Iron-Sulfur Assembly Is Evolutionarily Tuned by a Cancer-Amplified Ubiquitin Ligase. *Mol Cell* [Internet]. 2018;69(1):113-125.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.11.010>
 133. Paola Bion, Claudia Maria Hattinger, Federico Innocenti, Renato Talamini, Marco Alberghini, Katia Scotlandi, Chiara Zanusso MS and GT. Nucleotide excision repair gene variants and association with survival in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy. 2014;12(6):476–83.
 134. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual Role of Fas / FasL-Mediated Signal in Peripheral immune Tolerance. 2017;8(April):1–10.
 135. Fransen NL, Mizze MR, Eden CG Van, Luchetti S, Remmerswaal EBM, Hamann J, et al. Post-mortem multiple sclerosis lesion pathology is influenced

- by single nucleotide polymorphisms. 2020;30:106–19.
136. Koshkina N, Yang Y, Kleinerman ES. The Fas/FasL Signaling Pathway: Its Role in the Metastatic Process and as a Target for Treating Osteosarcoma Lung Metastases. 2020;
 137. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2011;93(3):421–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>
 138. Carvalho C, Falzoni R, Q AC, Santos GC, Rocha RM, Lopes A, et al. Glial fibrillary acidic protein in tumor types with cartilaginous differentiation. 2009;1321–7.
 139. Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. Vol. 19. 2019. 365–381 p.
 140. Chen M, Cai F, Zha D, Wang X, Zhang W, He Y, et al. Astragaloside-induced cell death is caspase-dependent and enhances the susceptibility of lung cancer cells to tumor necrosis factor by inhibiting the NF- κ B pathway. 2017;8(16):26941–58.
 141. Hsu M, Peng S, Chueh F, Tsai C, Tsai F, Huang C, et al. Lupeol suppresses migration and invasion via p38 / MAPK and PI3K / Akt signaling pathways in human osteosarcoma U-2 OS cells. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2019;00(00):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1606693>
 142. Afroze N, Pramodh S, Hussain A, Waleed M, Vakharia K. A review on myricetin as a potential therapeutic candidate for cancer prevention. *3 Biotech* [Internet]. 2020;1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02207-3>
 143. Kwun T, Jung I, Eun M, Kwon S, Sik J. Anti-cancer activity of myricetin against human papillary thyroid cancer cells involves mitochondrial dysfunction – mediated apoptosis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;91:378–84.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.100>

144. Kim U, Kim C, Lee JM, Oh H, Ryu B, Kim J, et al. Phloretin Inhibits the Human Prostate Cancer Cells Through the Generation of Reactive Oxygen Species. 2019;
145. Ma Z, Yang J, Yang Y, Wang X, Chen G, Shi A. Phytomedicine Rosmarinic acid exerts an anticancer effect on osteosarcoma cells by inhibiting DJ-1 via regulation of the PTEN-PI3K-Akt signaling pathway. 2020;68(January).
146. Xie D, Zheng G, Xie P, Zhang Q, Lin F, Chang B. Antitumor activity of resveratrol against human osteosarcoma cells : a key role of Cx43 and Wnt / β -catenin signaling pathway. 2017;8(67):111419–32.
147. Amado NG, Predes D, Fonseca BF, Cerqueira DM, Reis AH, Dudenhoefter AC, et al. Isoquercitrin Suppresses Colon Cancer Cell Growth in Vitro by Targeting the Wnt / β -Catenin Signaling Pathway *. 2014;289(51):35456–67.
148. Mag P, Chang YM, Lin MC, Hong LZ, Chen PN, Tsai YH, et al. Naringenin Reduced Migration in Osteosarcoma Cells through Downregulation of Matrix Metalloproteinase - 2 and Matrix Metalloproteinase - 9 and Snail. 2020;620–4.
149. Katayama K, Masuyama K, Yoshioka S, Hasegawa H, Mitsunashi J, Sugimoto Y. Flavonoids inhibit breast cancer resistance protein-mediated drug resistance : transporter speci W city and structure – activity relationship. 2007;789–97.
150. Przystupski D, Michel O, Rossowska J, Saczko J, Kulbacka J. The modulatory effect of green tea catechin on drug resistance in human ovarian cancer cells. Med Chem Res. 2019;657–67.
151. Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P. Therapeutic Potential of Plant Phenolic Acids in the Treatment of Cancer. 2020;(1):1–23.
152. Iriti M, Kubina R, Cochis A, Sorrentino R, Varoni EM, Kaba A, et al. Rutin , a Quercetin Glycoside , Restores Chemosensitivity in Human Breast Cancer

- Cells. 2017;1538(June):1529–38.
153. Ren JIE, Lu Y, Qian Y, Chen B, Wu TAO, Ji G. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases (Review). 2019;2759–76.
 154. Huang W, Chiu Y, Fan M, Lu H, Yeh H. Kaempferol induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathway in human osteosarcoma U-2 OS cells. 2010;1585–95.
 155. Vafadar A, Shabaninejad Z, Movahedpour A, Fallahi F, Taghavipour M, Ghasemi Y, et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. Cell Biosci [Internet]. 2020;1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00397-0>
 156. Lamy S, Bédard V, Labbé D, Sartelet H, Barthomeuf C, Gingras D, et al. The Dietary Flavones Apigenin and Luteolin Impair Smooth Muscle Cell Migration and VEGF Expression through Inhibition of PDGFR- β Phosphorylation. 2008;1(November):452–60.
 157. Abaza M, Al-attiyah R, Bhardwaj R, Koyippally M, Afzal M. Syringic acid from *Tamarix aucheriana* possesses antimitogenic and chemo-sensitizing activities in human colorectal cancer cells. Pharm Biol. 2013;0209.
 158. Lee H, Lin C, Kao S. Gallic acid induces G1 phase arrest and apoptosis of triple-negative breast cancer cell MDA-MB-231 via p38 mitogen-activated protein kinase / p21 / p27 axis. 2017;4:1–7.
 159. Veterans T, Hospital G, Hospital CC, Hospital LP. Gallic Acid Induces Apoptosis in Human Gastric Adenocarcinoma Cells. 2018;2067:2057–67.
 160. Wang X, Wang K, Zhang X, Yang C, Li X. 4-Hydroxybenzoic acid (4-HBA) enhances the sensitivity of human breast cancer cells to adriamycin as a specific HDAC6 inhibitor by promoting HIPK2/p53 pathway. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2018;90:4–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.043>
 161. Dachineni R, Kumar DR, Callegari E, Kesharwani SS, Sankaranarayanan R,

- Seefeldt T, et al. Salicylic acid metabolites and derivatives inhibit CDK activity : Novel insights into aspirin ' s chemopreventive effects against colorectal cancer. 2017;1661–73.
162. Wang T, Gong X, Jiang R, Li H, Du W, Kuang G. Ferulic acid inhibits proliferation and promotes apoptosis via blockage of PI3K / Akt pathway in osteosarcoma cell. 2016;8(2):968–80.
163. Yong Lin1, Ranxin Shi XW and H-MS. Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. 2009;8(7):634–46.
164. Jiang D, Li D, Wu W. Inhibitory Effects and Mechanisms of Luteolin on Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. 2013;1648–59.
165. Fernando Pereyra-Vergara IMO-C, Adriana Guadalupe Perez-Ruiz JPL-A and JRG-S. Apoptosis Induced by (-)-Epicatechin in Human Breast Cancer Cells is Mediated by Reactive Oxygen Species. *molecules*. 2020;
166. Cells HCT, Gong J, Zhou S, Yang S. Vanillic Acid Suppresses HIF-1 α Expression via Inhibition of mTOR / p70S6K / 4E-BP1 and Raf / MEK / ERK Pathways in Human Colon Cancer. 2019;1–18.
167. Eroğlu C, Avcı E, Vural H, Kurar E. Anticancer mechanism of Sinapic acid in PC-3 and LNCaP human prostate cancer cell lines. *Gene* [Internet]. 2018;(2017):#pagerange#. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.049>
168. Nair SVG, Rupasinghe HPV. Fatty Acid Esters of Phloridzin Induce Apoptosis of Human Liver Cancer Cells through Altered Gene Expression. 2014;9(9).
169. Sandra F, Sidharta MA. Caffeic Acid Induced Apoptosis in MG63 Osteosarcoma Cells Through Activation of Caspases. *Mol Cell Biomed Sci*. 2017;1(1):28–33.
170. Sapio L, Chiosi E, Ragone A, Spina A, Catauro M, Naviglio S. Chlorogenic acid activates ERK1 / 2 and inhibits proliferation of osteosarcoma cells. 2019;(September):1–12.

171. Zhang L, Xu X, Jiang T, Wu K, Ding C, Liu Z, et al. Citrus aurantium Naringenin Prevents Osteosarcoma Progression and Recurrence in the Patients Who Underwent Osteosarcoma Surgery by Improving Antioxidant Capability. 2018;2018(March 2009).
172. Cianfrocca R, Rosanò L, Tocci P, Sestito R, Caprara V, Castro V Di, et al. Blocking endothelin-1-receptor / β -catenin circuit sensitizes to chemotherapy in colorectal cancer. 2017;1811–20.
173. Sundaram MK, Raina R, Afroze N, Bajbouj K, Hamad M, Haque S, et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells. 2019;0(July):1–17.
174. Gates MA, Tworoger SS, Hecht JL, Vivo I De, Rosner B, Hankinson SE. A prospective study of dietary flavonoid intake and incidence of epithelial ovarian cancer. 2007;2232:2225–32.
175. Patel KR, Brown VA, Jones DJL, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, et al. Clinical Pharmacology of Resveratrol and Its Metabolites in Colorectal Cancer Patients. 2010;70(19):7392–400.
176. Ferik F, Kundi M, Brath H, Szekeres T, Al-serori H, Mišák M, et al. Gallic acid , a common dietary phenolic improves health associated biochemical parameters and prevents oxidative damage of DNA in type 2 diabetes patients : results of a placebo-controlled pilot study. 2017;1–30.
177. Simons CCJM, Hughes LAE, Arts ICW, Goldbohm RA. Dietary flavonol , flavone and catechin intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands Cohort Study. 2009;2952(June):2945–52.
178. Hoensch H, Groh B, Edler L, Kirch W, Hoensch H, Gross-gerau K. Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence. 2008;14(14):2187–93.
179. Li M, Jin X, Li H, Wu G, Wang S, Yang C, et al. Key genes with prognostic values in suppression of osteosarcoma metastasis using comprehensive

- analysis. 2020;1–13.
180. Feng M, Jiang W, Zhang C, Fu Y, Irving L. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2020;19(10):568–86.
 181. Leilei X, Lujun W, Bingchuan X, Shoufeng W. MTHFR variant is associated with high-dose methotrexate-induced toxicity in the Chinese osteosarcoma patients. 2018;13(August):143–7.
 182. Jabeen S, Holmboe L, Alnæs GIG, Andersen AM, Hall KS, Kristensen VN. Impact of genetic variants of RFC1 , DHFR and MTHFR in osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate. 2015;(August 2014):385–90.
 183. Camuzard O, Santucci-darmanin S, Carle GF, Pierre V. Role of autophagy in osteosarcoma. 2019;16(January):2–7.
 184. Liu K, Ren T, Huang Y, Sun K, Bao X, Wang S, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2 / STAT3 / BCL-2 signaling in osteosarcoma. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017;(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2017.422>
 185. Niu J, Yan T, Guo W, Wang W, Zhao Z. Insight Into the Role of Autophagy in Osteosarcoma and Its Therapeutic Implication. 2019;9(November):1–11.
 186. Zhou Y, Zang X, Huang Z, Zhang C. TWIST interacts with endothelin-1 / endothelin A receptor signaling in osteosarcoma cell survival against cisplatin. 2013;(11):857–61.
 187. Zang X, Zhou Y, Huang Z, Zhang C. Endothelin-1 Single Nucleotide Polymorphisms and Risk of Pulmonary Metastatic Osteosarcoma. 2013;8(9):1–6.
 188. Shu H, Yuan B, Huang Y, Wang L, He B, Sun Q, et al. High expression of ABCG2 is associated with chemotherapy resistance of osteosarcoma. 2021;1–9.
 189. Currier AW, Kolb EA, Gorlick RG, Roth ME, Gopalakrishnan V, Sampson VB.

p27 / Kip1 functions as a tumor suppressor and oncoprotein in osteosarcoma. *Sci Rep* [Internet]. 2019;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42450-0>

190. Ling J, Sun Y, Pan J, Wang H, Yin J, Bao Z, et al. Feedback modulation of endothelial cells promotes epithelial - mesenchymal transition and metastasis of osteosarcoma cells by Von Willebrand Factor release. 2019;(November 2018):15971–9.
191. Wang Q, Liu W, Fan J, Guo J, Shen F, Ma Z, et al. von Willebrand factor promotes platelet-induced metastasis of osteosarcoma through activation of the VWF-GPIb axis. 2020;25(September).
192. Cui J, Dean D, Hornicek FJ, Chen Z, Duan Z. The role of extracellular matrix in osteosarcoma progression and metastasis. 2020;1–11.
193. Liu X, Zhang Z, Deng C, Tian Y, Ma X. Meta-analysis showing that ERCC1 polymorphism is predictive of osteosarcoma prognosis. 2017;8(37):62769–79.
194. Yang Y, Huang G, Zhou Z, Fewell JG, Kleinerman S. miR-20a regulates Fas expression in osteosarcoma cells by modulating Fas promoter activity and can be therapeutically targeted to inhibit lung metastases. *Mol Cancer Ther*. 2019;17(1):130–9.
195. Wang G, Zhang Z, Yang M, Xu B, Yang X. Comparative proteomics analysis of human osteosarcoma by 2D DIGE with MALDI-TOF/TOF MS. *J Bone Oncol J*. 2016;5(May):147–52.
196. Hadjimichael AC, Foukas AF, Savvidou OD, Mavrogenis AF, Psyrris AK, Papagelopoulos PJ. The anti - neoplastic effect of doxycycline in osteosarcoma as a metalloproteinase (MMP) inhibitor : a systematic review. *Clin Sarcoma Res* [Internet]. 2020;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13569-020-00128-6>
197. Ren Z, Liang S, Yang J, Han X, Shan L, Wang B, et al. Coexpression of CXCR4 and MMP9 predicts lung metastasis and poor prognosis in resected

osteosarcoma. *Tumor Biol* [Internet]. 2016;5089–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-015-4352-8>

198. Guyot M, Isler M, Turcotte RE, Khatib A, Moreau A, Moldovan F. Endothelin-1 (ET-1) promotes MMP-2 and MMP-9 induction involving the transcription factor NF- κ B in human osteosarcoma. 2006;654:645–54.
199. Zhang Y, Weng Q, Han J, Chen J. Alantolactone suppresses human osteosarcoma through the PI3K / AKT signaling pathway. 2020;(6):675–84.
200. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Aprotosoiaie AC, Trifan A, et al. Bioactivity of dietary polyphenols : The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019;0(0):1–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
201. Motilva M-J, Serra A and, Rubió L. Nutrikinetic studies of food bioactive compounds : from in vitro to in vivo approaches. 2015;7486:41–52.

10. ANEXOS

A. Artículo de Divulgación Científica de la Revista Hipatya Núm. 62 : “Cáncer de hueso: Una espiral de anécdotas”.

L.N. Monserrat Urbina Santana / monserrat.urbina.santana@gmail.com

Dr. Heriberto Manuel Rivera / m2mrivera@uaem.mx

Facultad de Nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

M. en MM. Nidia Ednita Beltrán Hernández / nidibelh@ibt.unam.mx

Instituto de Biotecnología de la UNAM

Archivo: Oncología

Cáncer de hueso: Una espiral de anécdotas

“No creo que esto sea injusto, simplemente es cáncer. No soy el único, esto le pasa todo el tiempo a las personas”. Esto lo dijo Terry Fox, un joven de 18 años, a quien le diagnosticaron osteosarcoma, el cáncer más común que se desarrolla en los huesos.

Terry era una estrella en básquetbol y atletismo, sin embargo, a consecuencia del cáncer tuvieron que amputarle su pierna derecha. La convivencia con niños que padecían cáncer, le hizo tomar conciencia de las condiciones a las que se enfrentaban; Terry, decidió recorrer del Atlántico al Pacífico de Canadá con el objetivo de recaudar fondos para la investigación del cáncer. En abril de 1980 recorrió 5 mil kilómetros con una sola pierna y su convicción, desafortunadamente, no la pudo concluir debido a que el cáncer se extendió hacia los pulmones, y poco tiempo después falleció.

Hasta ahora, muchas historias de personas tienen un desenlace similar al de Terry o su calidad de vida se ve afectada por los efectos adversos de padecer esta enfermedad.

Tan vivo como los huesos

En ocasiones es difícil imaginar que los huesos, al igual que otros tejidos en nuestro cuerpo, están formados por células. Solemos imaginarlos como vigas que soportan un edificio, lo que nos hace pensar que son algo no vivo. Los osteoblastos y osteoclastos son las células responsables de mantenerlos fuertes y rígidos.

Osteosarcoma: un cáncer poco comprendido

En esta enfermedad, las células de los huesos no son capaces de mantenerlos rígidos. Uno de los signos característicos de esta falta de rigidez es la inflamación por encima de alguna parte ósea del cuerpo, dolor en hueso o articulación y fracturas (Fig.1).

La mayoría de los osteosarcomas ocurren en áreas donde los huesos crecen muy rápido como es el caso del fémur (muslo), la tibia (parte superior de la espinilla) y el húmero (parte superior del brazo). Los factores de riesgo más comunes se muestran en la figura 2.¹

Sin embargo, las causas por las cuales se desarrolla el osteosarcoma no se conocen con exactitud. Se sugiere que cambios en el patrón o mutaciones en el ADN de las células de los huesos pueden ser una causa.

El ADN o Ácido Desoxirribonucleico es una molécula que se localiza en el núcleo de las células. Este contiene nuestra información genética (genes), y por ende, las instrucciones para funcionar adecuadamente. Las mutaciones pueden generar alteraciones como el crecimiento acelerado de las células o la inhibición de la muerte celular, procesos característicos del cáncer.

Para detectar, diagnosticar y tratar el osteosarcoma, personal de salud especializado realiza una exploración física, radiografías y una biopsia (extracción de células del tumor) de la región afectada para distinguir células enfermas de las que no lo están (Fig. 3A).

Las pistas de las células malignas y los detectives detrás de ellas

Contar con herramientas que ayuden a identificar de manera temprana el osteosarcoma es de gran importancia para brindar un tratamiento oportuno. Existen diversos métodos que se dirigen a un trato personalizado, productivo, preventivo y participativo que se conoce como el proceso de personalización de la medicina o medicina de precisión (Fig. 3B).

Esta medicina se basa en pistas que podrían ser utilizadas como indicadores tempranos del padecimiento en cada individuo, las cuales distinguen un estado de enfermedad o bienestar. A estas moléculas que determinan las funciones de las células se les denomina biomarcadores.

De manera adicional, los avances tecnológicos han provisto de herramientas no invasivas como biopsias líquidas (muestra de sangre de la que se obtienen biomarcadores de las células cancerosas que circulan en el torrente sanguíneo) y secuenciación genómica (identificación del ADN) que al mismo tiempo ponen de manifiesto alternativas al tratamiento farmacológico basado en la alimentación conocida como nutrigenética y nutrigenómica.

¿Existen estrategias no farmacológicas?

La nutrigenética y nutrigenómica estudian las interacciones que existen entre los alimentos y nuestra información genética. Se basa en la premisa de que las moléculas de los alimentos interactúan con genes y proteínas que regulan funciones de las células y presentan un efecto positivo para la salud (Fig. 4).

Un ejemplo reciente lo demostró un grupo de investigadores de la Universidad Médica de Gdansk en Polonia, en donde estudiaron el potencial anticancerígeno de la oleuropeína, una sustancia presente en el aceite de oliva que se caracteriza por tener una estructura en forma de anillo que reacciona con compuestos altamente reactivos. El efecto de este compuesto redujo la diseminación de las células cancerosas a otros órganos del cuerpo, conocida como metástasis.

Esta relación de los alimentos y nuestra salud se ha visto reflejada desde tiempos inmemoriales; por ejemplo, Hipócrates, en el siglo IV A.C decía: “Que tu alimento sea tu medicina, y que tu medicina sea tu alimento”. La contribución actual es el nivel de detalle de información en el que los alimentos están involucrados y su relación con la prevención, más que en el tratamiento de una enfermedad.

El enfoque personalizado para cada paciente debe ser acompañado de la asesoría de personal de salud multidisciplinario junto con las nuevas herramientas para la detección temprana, tratamiento dirigido y específico. Todo esto en conjunto brinda una alternativa para los casos de osteosarcoma que se presentan en México. Es por eso que la investigación para mejores herramientas de detección y de nuevas terapias es primordial.

¹Agradecemos a Gabriela Olvera Cortés estudiante de la licenciatura de médico cirujano de la facultad de medicina de la UAEM por el apoyo y contribución en la construcción de las imágenes 2 y 3.

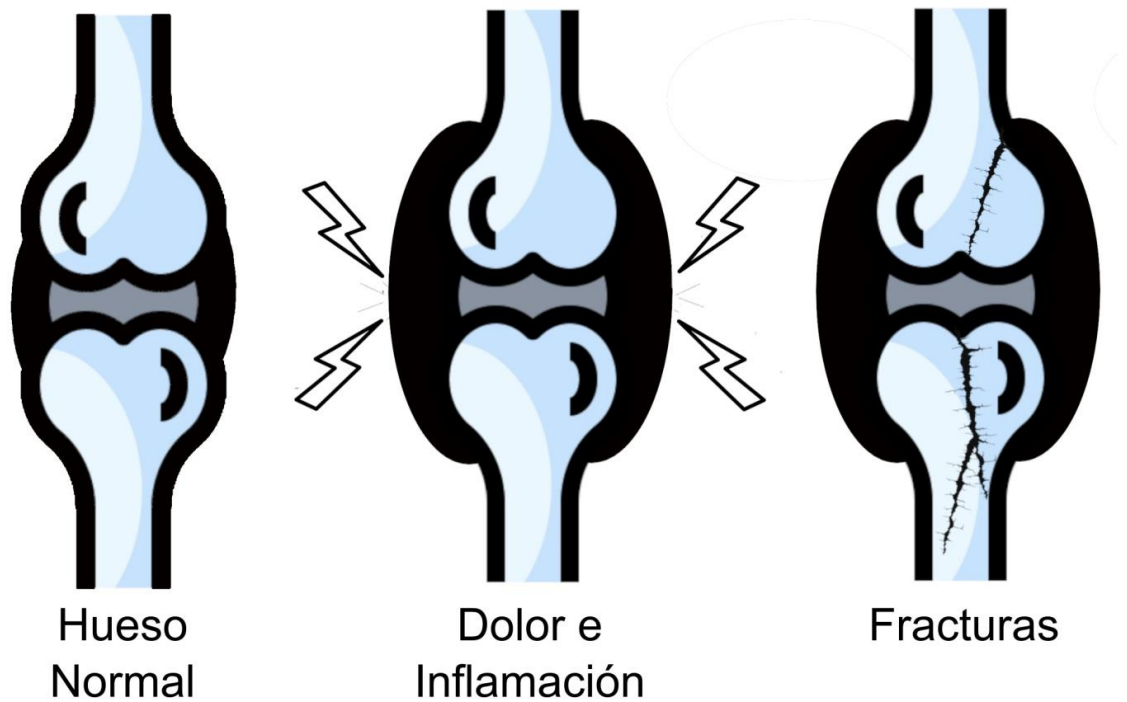


Figura 1. Principales síntomas de los pacientes con osteosarcoma. Los cuales refieren dolor e inflamación en huesos o articulaciones y fracturas sin razón aparente en la región afectada. (Autores: Ocampo del Valle A. & Rivera H. M.)

FACTORES DE RIESGO

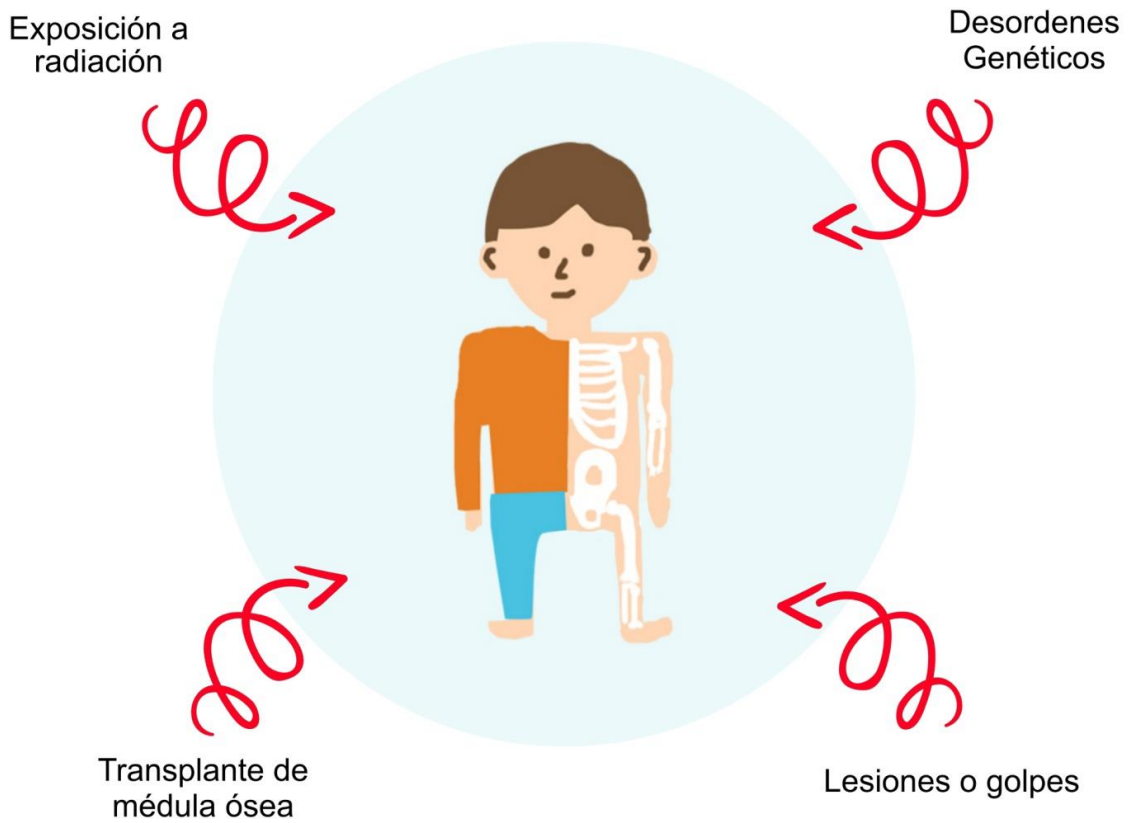


Figura 2. Factores de riesgo para desarrollar osteosarcoma. Esto se refiere a eventos que han presentado los pacientes que desarrollaron la enfermedad. (Autores: Olvera cortés G.; Beltrán Hernández N. E. & Rivera H. M.)

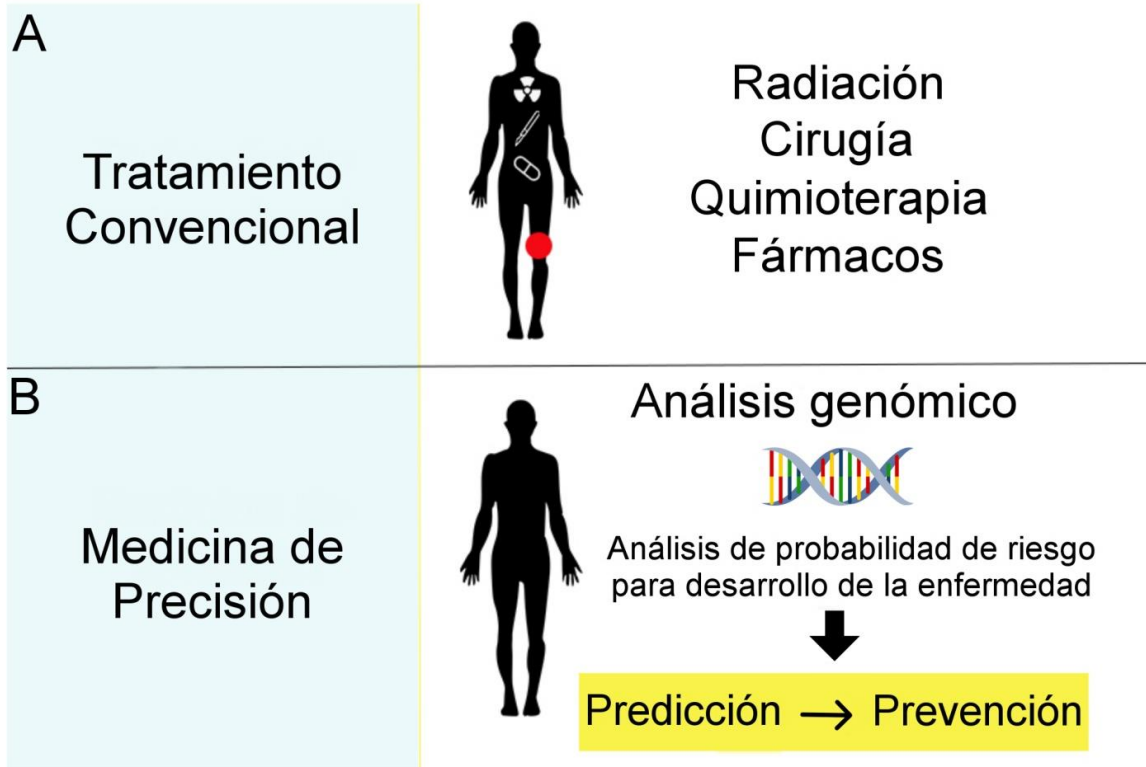


Figura 3. Cuadro comparativo entre el tratamiento convencional y la medicina de precisión. Recalcando que ésta última tiene como objetivo la prevención de las enfermedades. (Autores: Olvera Cortés G.; Beltrán Hernández N. E. & Rivera H. M.)

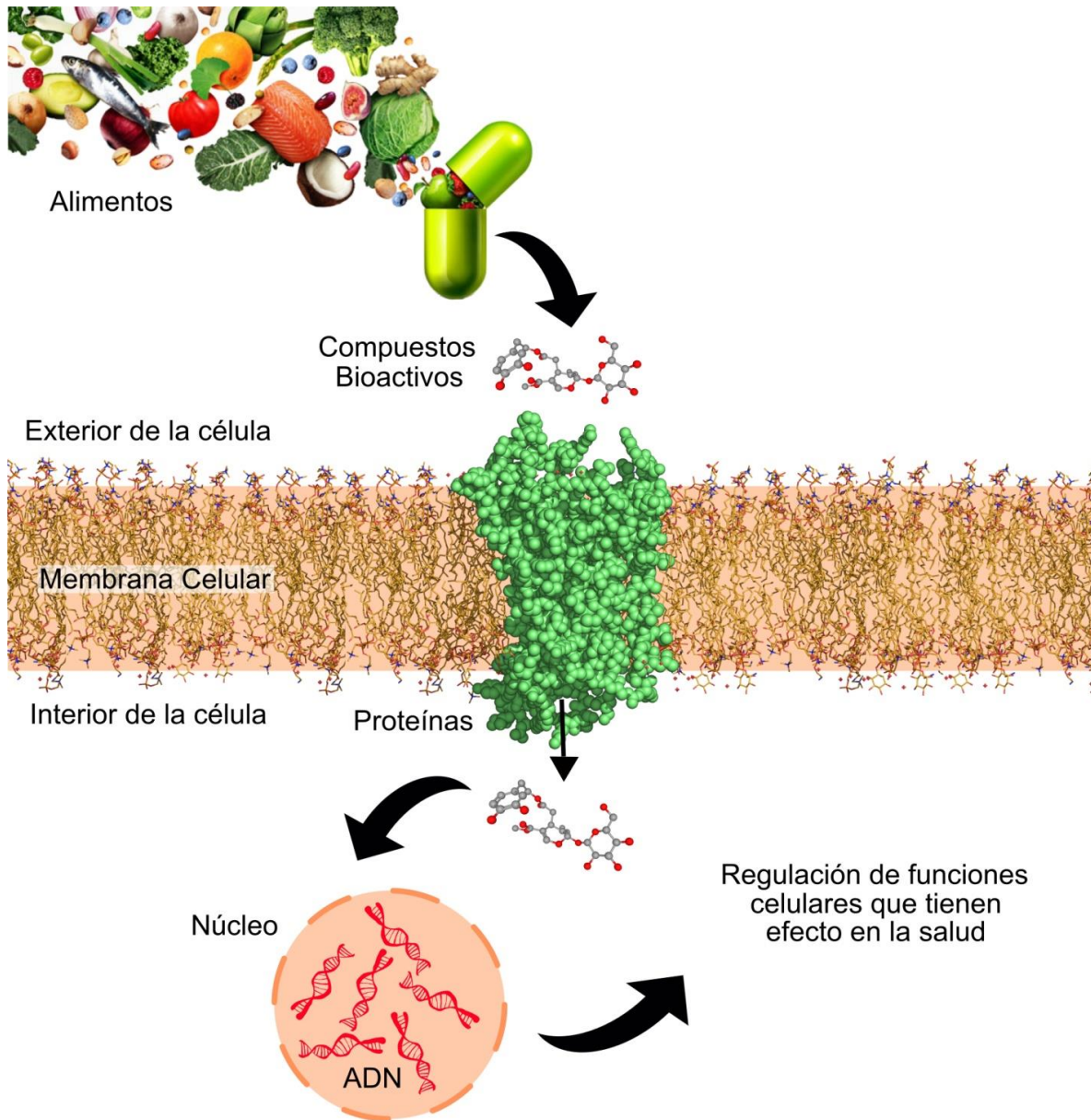


Figura 4. Nutrigenética y Nutrigenómica. A través de los alimentos hacemos llegar a nuestro organismo compuestos bioactivos que interactúan a nivel celular con el ADN y/o proteínas. Estas interacciones pueden regular funciones celulares que denotan en un mejor estado de salud. (Autores: Beltrán Hernández N. E.; Urbina Santana M.; Ocampo del Valle A. & Rivera H. M.).

B. Cursos/Simposiums:

- 1er Congreso Internacional de Inmunología Clínica y Nutrición. (30 y 31 de julio de 2021).



- Primer simposio “Investigaciones Actuales de Nutrición en Enfermedades Crónicas No Transmisibles. (21 y 22 de junio de 2021)
- 2° Simposio de Biología Computacional del IFC. (9 de junio de 2021).
- Dieta tradicional mexicana y su valor nutricional (27 de mayo de 2021).
- El futuro de la alimentación: Sistemas alimentarios sostenibles (26 de mayo de 2021).
- Actualizaciones en dietética. (22-24 de marzo de 2021)

LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



Facultad de Nutrición

Otorga la presente



CONSTANCIA

A

URBINA SANTANA MONSERRAT

Como: Participante en el curso virtual: **Actualizaciones en dietética.**

Horas: 5

Folio: 447

Sede: Facultad de Nutrición

Cuernavaca, Morelos. 22- 24 de marzo del 2021

Mtra. Jéssica López Bucio Fabián
Directora Interina de la Facultad de Nutrición

Por una humanidad culta

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

- Accelerating Discovery of the Age of Pandemic. (23 de febrero de 2021):

Symposium program

1:10 PM – A brief message from Beckman Coulter Life Sciences
John Fuller, PhD

1:20 PM – ACE2 receptor traps potently neutralize SARS-CoV-2
Anum Glasgow, PhD

1:50 PM – De novo design of SARS-CoV-2 antivirals, diagnostics, and vaccines
David Baker, PhD

2:20 PM – Designing diagnostics and therapeutics
Pamela Silver, PhD

2:50 PM – Harnessing synthetic biology and deep learning to fight COVID-19
James J. Collins, PhD

3:20 PM – Open panel Q&A session

- Pruebas estadísticas en R: X², t y ANOVA (12 de noviembre de 2020).
- Primer Encuentro Anual de R-Ladies México (24 de septiembre de 2020).
- Estadística descriptiva con R: Presentando mis datos con gráficas, tablas y medidas de resumen (26 de agosto de 2020).
- Winter Genomics. Estadística con R (30 de julio de 2020).
- Statistics and R (17 de julio- 4 de agosto de 2020).
- 1er Simposio de Nutrición Oncológica (10 y 11 de febrero de 2020).



- Curso R Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Translacional 2020.

- Seminario: “Explorando las bases metabólicas y celulares del cáncer de mama”.
- Conferencia: “De la evidencia científica a la política pública: lecciones de una década de investigación en nutrición y su implementación”.



- Curso de Revisión Crítica de la Literatura Científica.

LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



Facultad de Nutrición



Otorga la presente

CONSTANCIA

A

URBINA SANTANA MONSERRAT

Como: Asistente al Curso de Revisión Crítica de la Literatura Científica
Horas: 15
Sede: Facultad de Nutrición

Cuernavaca, Morelos. 28 de octubre- 1 de noviembre de 2019



Dr. Joaquín Salgado Hernández
Director de la Facultad de Nutrición



Por una humanidad culta

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

- Simposio "Herramientas metodológicas de investigación para estudiantes de posgrado “.
- “Consecuencias de la obesidad: Aterosclerosis”.
- Curso R Laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Translacional 2019.

C. Votos Aprobatorios:



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

Voto Sinodal

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la **LN. MONSERRAT URBINA SANTANA** , estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033876, y que lleva por título **“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS/POLIMORFISMOS DE UN SÓLO NUCLEÓTIDO ASOCIADOS A OSTEOSARCOMA EN POBLACIÓN AMERINDIA”** , ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

Atentamente

Dra. América Ivette Barrera Molina
Profesora Investigadora de tiempo completo Facultad de Nutrición
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

AMERICA IVETTE BARRERA MOLINA | Fecha:2022-01-24 12:38:51 | Firmante

bD+lankgTO6kbha5Uhvzl7cd8Jviwy0An/G7msM1UkDVM4p1v1NqBIYTJyBDKD7oW6atxUPFxcFTCrnYeLGNkhh4SONDuz8IYEh1Erh1C9/gGS/9C78V5+lfwDbMccWLUkdnjC
GT9fVVVxUcl6tKDUEBOQwvyCFI4DWmiWZbyEtvbAQ+19LTDD+5gd7SyB07il+fuUi9qGIBso+3fY+By7Zc3vnyOdjsLsYZ6YrYC2XEJlcVObOo2dXRHCMrESy/WrEV/01tAfwkouiF3
nHgkk5kiMotr1kAild9GeOP5lxwJ2kBlm+orUPGHZ/xiLnapnwgj4dVvBV11K+O4Gw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[LWqgoysjc](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/BCYVK2dz9DvOsgPWipPykqcq60I6zQOch>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la **LN. MONSERRAT URBINA SANTANA**, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula **10033876**, y que lleva por título **“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS/POLIMORFISMOS DE UN SÓLO NUCLEÓTIDO ASOCIADOS A OSTEOSARCOMA EN POBLACIÓN AMERINDIA”** ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter de miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.**

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

Atentamente

Dr. Gerardo Reyes Salgado
Sinodal
Profesor-Investigador CENIDET

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 05 días del mes de febrero de 2022.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GERARDO REYES SALGADO | Fecha:2022-02-09 04:33:44 | Firmante

Wv3pg31ju9tgb1cHLOO1hh0sFjjc0f2PaPHPVXMG9w6sfntNrE9LXXEkaQtdlpLaAJhr68nTsnpsgYcG/gPJh45xcTBifZeFzCDTg0z0ITB52gPJwrPldeJDwCKhhJzID7d6RCA6/veclP
S9V0iYDfdMuW0ad5dnaYUjl3zjT8AeA/TbL5ob3mFvl+RiqcEh8J3raKPN+IX6rQkt2XpbqciEDo8Nu35WMgIbZm+57HEcRT3vpm0wIKChaZ4MN/gfb/mSjEMxZkwGkocr+FGNohAF
XEgutQ4KHBTOb+clkyz5ms6DtdJYywC99bHvkJ+H5IZAlifG8rOOGxhAifZuQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



KFIBM7oDd

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/IFUjn409xNRF4i9jmGU92cS35KxRjfDC>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por **Monserrat Urbina Santana** estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033876, y que lleva por título **“Estudio de la influencia de compuestos bioactivos/polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a osteosarcoma en población amerindia”** ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e


Dra. Ollín Celeste Martínez Ramírez

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 09 días del mes de Marzo del 2022.

Calle Iztaccíhuatl Núm. 100 Col. Los Volcanes, Cuernavaca,
Mor., C.P. 62350 Tel. (777) 329 70 00, Ext. 7951 315 04 35
/ academicanutricion@uaem.mx



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

OLLIN CELESTE MARTINEZ RAMIREZ | Fecha:2022-03-09 13:21:02 | Firmante

GChias63celljmDzFuOI9FBLvY0hkV0T08CMhiM9PVbLcXFq8kaouoBaJfY1GEJTPxv9IKXRDLQtbYszCVfh2Qk/rYs5X+VnCd5IRolsnS95hoDwrq+Ax6Az6gJlyDhp8ZYCD06OQk
pB1mUM+cAZZfu79Au1VrB/A5J2Vbql+MPGI3ONuQsMLCoihx0r/NDtRLxic/PozE0GzpdTQbvSlbMdLeIKSpeAy7Al9ZA0GZd9wdNF5n5L6VRNJlYXkr85KXWKL8UmFCNKsb9Eu
pZndR5v0RH6rrX1BOhMWh8gKHZpopuBhwAroR3rXXZ+DloRLErJilhvrolX36dDdiOBCA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[dTRHOyhDe](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/z5eRHYZ5K47eIEBLF511UP2JCyDXzmoq>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. Monserrat Urbina Santana, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033876, y que lleva por título “Estudio de la influencia de compuestos bioactivos/polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a osteosarcoma en población amerindia” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Dolores Azucena Salazar Piña.
Sinodal.

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 11 días del mes de marzo de 2022.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA | Fecha:2022-03-11 12:39:46 | Firmante

JrT02eh7XrI/r7ykM9t7X7V+zeBzUxYnxlbj4g23cgxCd4W47+6lV5DHAmwTUPYwU2G8smKTusw1wlAv0tqZTZOFW1SQJJUykkFtXmeJRhgKFe2MQFyxiYKi2mdZ1FNHgNddys2f4Sj/+xXsUbnII5MPtp0DHn7VjRBzhNghVKIkRB85ZYKeRoK30+VE2vGi29/rAJj/eltU7hSVwOg93F5bF5ev+9bihGP9hg/MBnzQzY2w/yZaGfXUcxNBji3qNN5AXh/w8VfGvPx9xTVb4mh7ObA7vOBPxi9bBC+Bgxb+pNVIAr/c5Kov5jIU9BK7W7Q8qbNI6/PUR2IA00Rg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[G3Ra7Loj8](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/M4JOOKUBQkmyYY5qiz1TzASKQPFqTSwZ>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

23 de febrero del 2022

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

El trabajo de Tesis realizado por la alumna Monserrat Urbina Santana, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10033876, y que lleva por título “Estudio de la influencia de compuestos bioactivos/polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a osteosarcoma en población Amerindia” ha sido revisado y a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Margarita de Lorena Ramos García
Sinodal



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARGARITA DE LORENA RAMOS GARCIA | Fecha:2022-02-23 11:41:57 | Firmante

pqJq9WszlYcKvZF3xMDiwmbQlJQyzDR4Eo4QvHR1HXHhrjlRiditjZF0FBd316m/9Ci7S3wtgpg6bjDjyflsG9NvBvw1AH1tJGST733NG23nvi87gR+jUoNtFfsxuqYcy02/KLMyDILfb1a
bdpebqbxhkyQMDg9x3nYi0DaVPzLX2bVQytQzP5kihVZ9Q7ebNGYfv4mGtbjlqrhFZU9Z6MhkKE8scukYR73958gEOzuHob0k5kbL2//ww4w6UxSyibovOsZpCFkbMVeMJE0j5On
dz3nHTTAzhptfZCatPaQ3XEbOERimgBMn1+du7DvJR07QiPMHKYNOSN89oxGoAw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



FBZgcAK18

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/XAux1laVW0Qzofh5n5ZVCiOjFoubPmmi>

