

METILACIÓN DEL GEN DE INTERLEUQUINA 6 COMO POSIBLE MARCADOR EPIGENÉTICO EN EL CÁNCER GÁSTRICO. UNA BÚSQUEDA INTEGRADORA DELITERATURA.

Juliana Guzmán Santamaría

Pontificia Universidad Javeriana Seccional Cali

Presentado: Julio 1 de 2021

Resumen

El cáncer es una anomalía celular que aqueja a millones de personas y es una enfermedad con uno de los índices de mortalidad más altos que existe a nivel global. El cáncer se define como una enfermedad compleja, poligénica y multifactorial, que en un principio se asociaba únicamente a las alteraciones genéticas de carácter monogenético

Investigaciones científicas han planteado que los estímulos externos afectan en diferente manera y grado a cada individuo. Parece existir una asociación entre la expresión genética de un individuo frente a agentes externos en el ambiente. Los elementos ambientales influyen en la expresión de los genes del organismo generando cambios epigenéticos. Por consiguiente, comprender la interacción directa entre factores como dieta, consumo de tabaco, sedentarismo y la exposición a factores bióticos y abióticos con la regulación de la expresión de genes asociados al desarrollo de cáncer, es un área de estudio que podría potencialmente utilizar la metilación como eventual marcador epigenético para determinados genes en estudios de cáncer gástrico.

La molécula interleuquina 6 (IL6) es una glicoproteína de tamaño pequeño que está implicada en diversos procesos biológicos como estimuladora principal de proteínas en fase aguda en hígado, está presente en procesos antiinflamatorios e inflamatorios dependiendo del contexto de la actividad, es también necesaria para la maduración y diferenciación de los linfocitos T y B y crecimiento de células *stem* hematopoyéticas entre muchos otros procesos.

Según estudios algunas actividades anormales de ciertas interleuquinas están relacionadas con la aparición y desarrollo de distintos cánceres. Entre estas actividades también hay relaciones cantidad y tipo de interleucinas, como la IL-6 y la presencia/desarrollo de cáncer de distintos orígenes entre estos el cáncer gástrico. Todo ello, sugiere la importancia de argumentar si la metilación del gen IL-6 tiene características para ser postulado como un posible marcador epigenético en estudios poblacionales a futuro.

La búsqueda sistemática de literatura en el presente documento se centró en reunir y catalogar estudios entre los años 2000 y 2020 que brinden información sobre diversos

casos en donde se ve implicada la presencia de IL-6, proteína la cual presenta un papel implícito en cáncer gástrico.

Abstract

Cancer is a cellular anomaly that afflicts millions of people and is a disease with one of the highest mortality rates globally. Cancer is defined as a complex, polygenic and multifactorial disease, which was initially associated only with genetic alterations of a monogenetic nature. Scientific research has shown that external stimuli affect each individual in different ways and to different degrees. There seems to be an association between the genetic expression of an individual and external agents in the environment. Environmental elements influence the expression of the organism's genes by generating epigenetic changes. Therefore, understanding the direct interaction between factors such as diet, tobacco consumption, sedentary lifestyle and exposure to biotic and abiotic factors with the regulation of gene expression associated with cancer development is an area of study that could potentially use methylation as an eventual epigenetic marker for certain genes in gastric cancer studies.

The molecule interleukin 6 (IL6) is a small glycoprotein that is involved in several biological processes as a major stimulator of acute phase proteins in liver, is present in anti-inflammatory and inflammatory processes depending on the context of activity, is also necessary for the maturation and differentiation of T and B lymphocytes and growth of hematopoietic stem cells among many other processes.

According to studies, some abnormal activities of certain interleukins are related to the appearance and development of different cancers. Among these activities there are also relationships between the quantity and type of interleukins, such as IL-6 and the presence/development of cancer of different origins, including gastric cancer. All this suggests the importance of arguing whether IL-6 gene methylation has characteristics to be postulated as a possible epigenetic marker in future population studies.

The systematic literature search in this paper focused on gathering and cataloging studies between 2000 and 2020 that provide information on various cases in which the presence of IL-6, a protein which has an implicit role in gastric cancer, is implicated.

INTRODUCCIÓN

Epigenética

Según los autores García-Robles et al. (2012) “La epigenética se refiere a los cambios heredables en el DNA e histonas que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos y modifican la estructura y condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo.” (García-Robles et al., 2012, p. 1).

El genoma es el conjunto de instrucciones constituidas por cuatro bases nucleótidas: Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) y Timina (T), esto comprende toda la información de un organismo, información que se encuentre empaquetada en DNA que forma una doble cadena y que es leída según la fase de desarrollo en la que se encuentra el organismo y las necesidades de éste en determinadas etapas o como respuesta ante distintos estímulos exógenos (Alberts et al., 2011; Karp, 2014).

El DNA no solamente tiene bases nucleotídicas, sino que agrupaciones de estas conforman genes que tienen un rol específico (o roles dependiendo del caso) en cuanto a la expresión de un gen, es leído y transcrito a RNA para un sostenimiento de la vida del organismo (Alberts et al., 2011).

Como se dijo la expresión genética no se da constantemente (García-Robles et al., 2012) y en todos los genes al mismo tiempo, se cumple una regulación en donde se imparten instrucciones de cuáles genes deben ser transcritos. La

expresión génica tiene muchas variables, entre estas la metilación del DNA y modificación de las histonas.

Según lo describen los autores Kaneda et al. (2014) “la información epigenética se transmite mediante modificaciones al DNA genómico, como la metilación del DNA y la modificación de histonas, e impacta el comportamiento celular regulando el estado de la cromatina y la expresión génica” (Kaneda et al., 2014, p. 63).

Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas, anomalías celulares que debido a su alta tasa de incidencia y malignidad en muchos casos, se ubica en el segundo puesto de enfermedades más mortales, siendo un problema de salud pública a nivel global (OPS, n.d.; Verdecchia et al., 2003; Ministerio de Salud y Protección Social, 2018) Al cierre del año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el cáncer ocasionó 8,8 millones de fallecimientos en todo el mundo. Según la página oficial de la Organización Mundial de la Salud, (Organización Mundial de la Salud, 2018a) en 2018 se registraron en el mundo más de 18 millones de casos (18'078.957) activos de cáncer, y según la proyección de ellos para el año 2040, esta cifra se elevaría hasta alcanzar casi los 30 millones de casos (29'532.994). El cáncer visto desde el estudio de la biología celular es un grupo de enfermedades que tienen en común desórdenes en la división de la célula (tejido) del organismo por múltiples factores, en donde los sistemas de reparación son ineficientes o

disfuncionales, conduciendo a la señalización inadecuada en el ciclo celular y ausencia de apoptosis (Alberts et al., 2011; Yang et al., 2016).

Según los autores Şenol et al (2014) “Se organizan con una intrincada red de señalización mediada por moléculas, por ejemplo, hormonas estimulantes/inhedoras, varias citoquinas y factores de crecimiento. Las interacciones entre las células son las más importantes de los factores para mantener un balance entre de toda esta red, lo cual puede influenciar tanto positiva como negativamente a la proliferación celular, también estas interacciones inducen a diferentes respuestas en células objetivo. Cuando el balance de esta red es regulado inadecuadamente, sucede la aparición de células neoplásicas con crecimiento desenfrenado que puede dañar al organismo incluso si las causas desaparecen” (p.236).

El cáncer en general tiene en común la tendencia a crear masas irregulares y migración de células conforme pasa el tiempo. Cada patología es diferente según el tejido en donde se encuentre e incluso su comportamiento varía según las condiciones del paciente (Alberts et al., 2011; Yang et al., 2016; Pardo & Cendales, 2018; Ramírez-Barbosa & Merchan, 2018)

Desde el punto de vista de la patología, el crecimiento descontrolado de las células o mitosis abundantes, atípicas se conoce como neoplasia (“crecimiento nuevo”),

que sobrepasa a los demás tejidos normales en el cuerpo, estos pueden ser de tipo benigno o maligno (dependiendo de su función y clasificación del comportamiento clínico) en donde el tipo de tejido maligno se reconoce por el crecimiento incontrolado de las células que conforman un tejido, tiene la facilidad de migrar a otras zonas del cuerpo (Alberts et al., 2011; Mitchell et al., 2012).

Las neoplasias malignas se diferencian de neoplasias benignas porque presentan características agresivas como alta tasa de recambio celular, rápido tiempo de duplicación, intensidad de la muerte celular, esto hace que haya una destrucción de los tejidos comprometidos y sus tejidos adyacentes (Yoshimura et al., 2000; Mitchell et al., 2012). Una de las características de una neoplasia maligna también es la particularidad de poder colonizar y proliferar en un nuevo tejido, en donde se establece, esto es llamado metástasis. Este desarrollo compromete el bienestar del organismo (Alberts et al., 2011; Mitchell et al., 2012; Pardo & Cendales, 2018).

Otra característica distintiva del cáncer es que produce angiogénesis, producción de vasos sanguíneos para irrigar y favorecer su sostenimiento, lo que demanda gran cantidad de energía del organismo (Afanador-Ayala & Muñetón-Peña, 2018; Mitchell et al., 2012).

De acuerdo con estudios (Corvalán R., 2013; Corvalán & Maturana, 2016) se han identificado algunos agentes que potencialmente propician la aparición de cáncer, esto se puede presentar por distintos factores, por ejemplo, la herencia genética, la inestabilidad celular, los agentes externos con los que un individuo puede estar expuesto en su medio habitual, como ejemplo, las interacciones socioculturales (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

Según la (Organización Mundial de la Salud, 2018a) los agentes externos que

exhiben un potencial alto de influencia en el organismo están distribuidos en tres categorías: Los carcinógenos físicos como radiación ultravioleta, los carcinógenos químicos como lo es el asbesto, humo de tabaco o arsénico y los carcinógenos biológicos por la interacción entre el hospedero y los organismos como bacterias, virus y parásitos, y el estrés. Todos estos tienen el potencial para afectar la dinámica del DNA material genético y su expresión (Corvalán & Maturana, 2016; Corvalán A., 2013; Mesa-Cornejo et al., 2006; Pierce B., 2009).

METODOLOGÍA

Búsqueda de literatura

Se definieron las “palabras clave” para la búsqueda de literatura limitando al máximo los sesgos de publicación, bases de datos, idiomáticos y limitaciones de acceso (por ejemplo, de acceso por cobro). También se realizaron búsquedas de literatura en bases de

datos proporcionadas por los derechos pagos por parte de la Biblioteca de la PUJ Seccional Cali. En la **Tabla 1** se presentan las pautas de inclusión y exclusión de temas. Para poder abarcar los casos que se relacionarán con Cáncer Gástrico e IL-6, se hizo una búsqueda de términos y tipos de escenarios más recurrentes en donde ambos, CG e IL-6 se ven relacionados.

Tabla 1.**Criterio de selección de artículos científicos.**

Palabras Clave	Cáncer Gástrico, Epigenética, Metilación, IL-6, Biomarcador
Sinónimos/Términos de la búsqueda	CG, Cáncer de estómago, tumorigénesis, citoquinas, citocinas, interleuquinas, interleucinas, Inflamación, Vía STAT3, TAM, TME.
Palabras para excluir	Cáncer Gástrico vías superiores, Cáncer de Colon, Interleuquinas antiinflamatorias.
Año de publicación	2000 - 2020
Sitios de búsqueda WEB	NCBI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov Mendeley: https://www.mendeley.com/ ResearchGate: https://www.researchgate.net/ Google: https://www.google.com/ (Buscador para entidades oficiales) Google Scholar: https://scholar.google.com/ SciELO: https://www.scielo.sa.cr/
Idioma	Español, inglés.

Tabla 1. Criterios de selección de literatura. Se organizaron los criterios para la búsqueda sistemática de literatura científica, esto para hacer filtros y elegir los *papers* que más se ciñeran a la pregunta de investigación y el objetivo.

Después de cumplir con los filtros de la selección de artículos en internet por los distintos motores de búsqueda, se excluyeron artículos que, por ejemplo, se hubiesen basado otras interleuquinas, otros tipos de cáncer no relacionados con el sistema gastrointestinal y procedimientos quirúrgicos únicamente.

La selección se realizó teniendo en cuenta inicialmente los títulos y resúmenes de los artículos, una vez se obtuvo un número mayor a cien (100) artículos, se inició con la fase de lectura de los textos.

La recopilación de la información se realizó manualmente, es decir, se escribieron las palabras clave y entradas en los motores de búsqueda de manera manual, esto se hizo para poder analizar cada uno de los artículos, revisiones de literatura y literatura científica en modo de libros, uno a uno. Se eligieron buscadores como ResearchGate y SciELO para extender las búsquedas en el idioma español, así entonces tener más opciones y posibilidades de encontrar la literatura para el presente trabajo.

Se trazó un esquema de trabajo por semanas en donde se marcaba una semana y esta correspondía a cinco días hábiles. Se trabajó en la búsqueda de material literario diariamente (la semana elegida) siempre con un lapso de un mínimo de tres (3) horas consecutivas de trabajo, esto es un promedio diario, ya que se pudieron trabajar más de tres (3) horas diarias. Para la búsqueda de literatura científica, lectura, análisis y escritura del presente trabajo de grado, se trabajaron un promedio de 18 semanas (alrededor de 270 horas), teniendo en cuenta que: desde el inicio para desarrollo del proyecto en agosto de 2020, hasta la finalización de la escritura del trabajo, mayo 2021, fueron nueve (9) meses, de cada mes se tomaron dos (2) semanas cada semana, como se explicó, constaba

de 5 días hábiles por semana.

En el inicio de coleccionar información se realizaron las búsquedas en inglés en los buscadores como ELSEVIER (acceso por medio de la Biblioteca de la PUJ Seccional Cali), Mendeley, NCBI y Google Scholar, se inició con el proceso de búsqueda de información que diera soporte al marco teórico; información sobre casos de cáncer y cáncer gástrico como a nivel global, Latinoamérica, Colombia y Cali se hizo mediante Google buscando los sitios web oficiales, por ejemplo, la WHO (World Health Organization), OPS (Organización Panamericana de la Salud), Liga Colombiana Contra el Cáncer, el Instituto Colombiano de Cancerología, entre otros.

Cuando se inició la búsqueda de información científica sobre epigenética y metilación en el gen IL-6 en CG, también se hizo inicialmente con búsquedas en inglés, pero al no encontrar información disponible, se comenzó a hacer búsquedas en español para observar si al ampliar las restricciones del idioma se encontraría literatura sobre este tema.

Finalmente, se observaron los resultados de la búsqueda y selección de los artículos que cumplieron todos los requisitos propuestos, consecutivamente se elaboraron listas en donde se organizaron el número de artículos por tema para después indagar sobre los sesgos, número de resultados, y posteriormente elaborar las conclusiones y discusión.

Figura 2.

Criterios de Selección y su procedimiento.

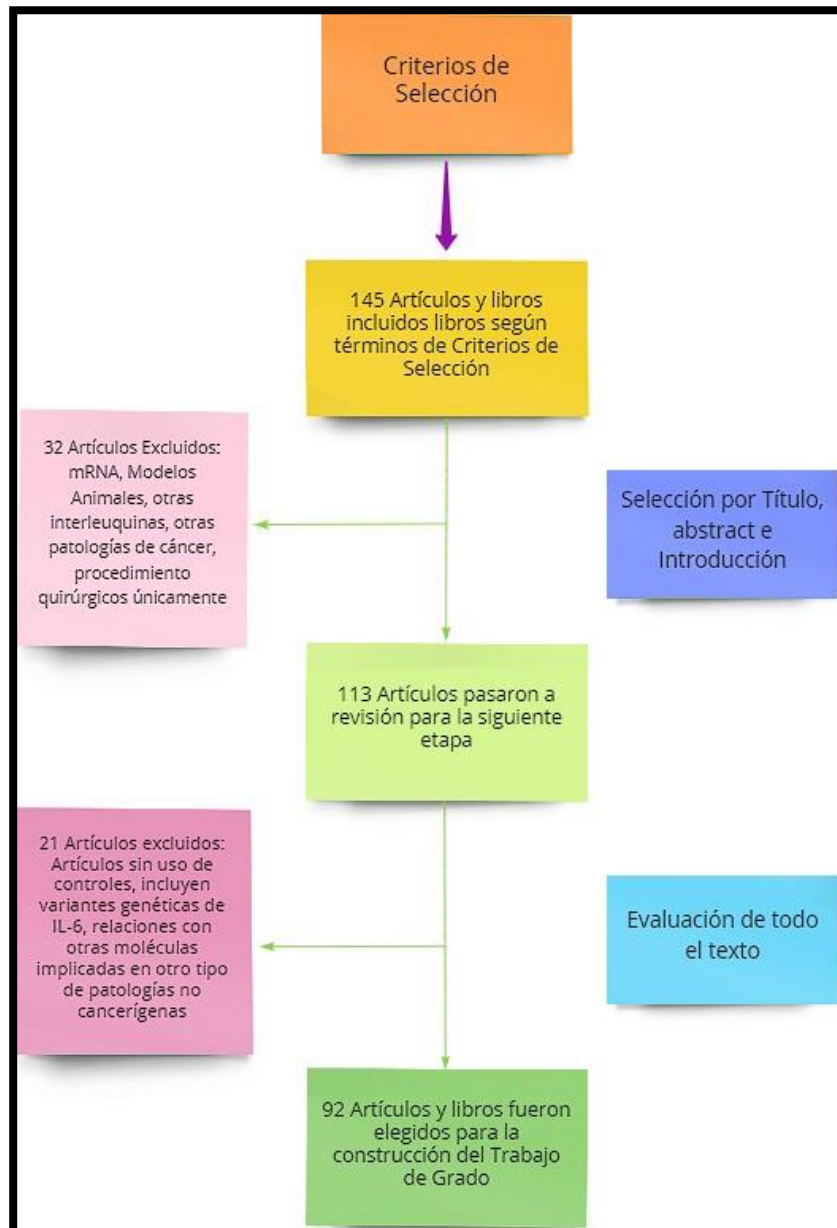


Figura 2. Muestra resumidamente la metodología implementada. Se parte desde los Criterios de Selección, se encontraron 145 artículos y libros, se evaluaron por la lectura del título, introducción y *abstract*. Los artículos que no cumplieron con todos los criterios fueron excluidos, estos fueron 32 de ellos. 113 artículos pasaron el primer filtro y seguidamente se los evaluó haciendo la lectura del todo el texto, mientras esto, se tomaron notas y se comenzó la construcción del proyecto.

RESULTADOS

Con el presente estudio de revisión sistemática se identificó a IL-6 como una molécula que se encuentra implicada en diversas vías del sistema corporal humano. La acción que tiene esta proteína con el CG se resume en la **Tabla 2** en donde se muestran los resultados de la consulta bibliográfica, se puede observar las múltiples consecuencias de la relación entre IL-6 en distintos escenarios y el cáncer gástrico.

Tabla 2.
Factores directos o indirectos en incidencia de cáncer gástrico.

Factores	Producen	Fuente Bibliográfica
<i>Helicobacter pylori</i>	Infección, cambio en la mucosa gástrica	Khatoon J., Rai R. P., & Prasad K. N. (2016). Role of <i>Helicobacter pylori</i> in gastric cancer: Updates. <i>World Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 8(2), 147. Polk, D. B., & Peek, R. M. (2010). <i>Helicobacter pylori</i> : Gastric cancer and beyond. <i>Nature Reviews Cancer</i> , 10(6), 403–414.
Inflamación	Recambio celular alterado por inflamación crónica	Yoshimura T., Shimoyama T., Tanaka M., Sasaki Y., Fukuda S. & Munakata A. (2000). Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Journal of Clinical Pathology</i> , 53(1), 532-536.
Sistema Inmune	Ineficiente o alterado	González-Costa M. & Padrón-González A. (2019). Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. <i>Revista Habanera de Ciencias Médicas</i> , 18(1):30-44.
TME (microambiente tumoral)	Benéfico para la incidencia y protección de células cancerígenas	Belli, C., Trapani, D., Viale, G., D’Amico, P., Duso, B. A., Della Vigna, P., Orsi, F., & Curigliano, G. (2018). Targeting the microenvironment in solid tumors. In <i>Cancer Treatment Reviews</i> , 65, 22–32 Chung, H. W., & Lim, J. (2014). <i>Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma</i> . 20(7), 1667–1680.

TAMs (macrófagos asociados a tumores)	Colaboradores de tumores frente al Sistema Inmune	Chonov, D. C., Ignatova, M. M. K., Ananiev, J. R., & Gulubova, M. V. (2019). IL-6 activities in the tumour microenvironment. part 1. <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> , 7(14), 2391–2398 Greten F. & Grivennikov S. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. <i>Cell Press. Elsevier Inc.</i> , 27-41.
Alimentación	Alteraciones de la mucosa gástrica. Ejemplo: aumento de nitratos en alimentos salados, quemados ahumados y desecados, además picantes.	Kerr, J., Anderson, C., & Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. <i>The Lancet Oncology</i> , 18(8), e457–e471. Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> , 14(1), 26–38.

Tabla 2. En esta tabla se resumen los factores consultados y estudiados que llevan a la incidencia de CG. **a)** *H. pylori* mediante la colonización e infección, causa daños en el tejido el cual al verse afectado comienza una cascada de respuestas para defender y reparar las células. **b)** Inflamación que puede ser llegar a convertirse en inflamación crónica que llevará a la destrucción tisular y por ende a un mayor recambio celular, alterando las generaciones celulares de manera veloz y puede conllevar a alteraciones genéticas. **c)** Puede ser que el sistema del hospedero no esté en buenas condiciones y no pueda cumplir con la tarea de defensa ante patógenos, entre estos, aparición de células anómalas. **d)** El Microambiente tumoral establece un espacio para el desarrollo de células cancerígenas además de una defensa ante posible ataque del sistema inmune. **e)** Macrófagos asociados a tumores, desde su reclutamiento como monocitos estos macrófagos se encuentran estrechamente relacionados con el progreso de tumores y mal pronóstico del paciente que los presenta; además colaboran con la resistencia a quimioterapias y radioterapias, promueven también la angiogénesis en un medio anaerobio. **f)** La dieta está ligada a los cambios que puede llegar a hacer epigenéticamente frente al genoma del individuo (Páramo et al., 2005) . Las costumbres alimenticias generan condiciones exógenas que dictarán los cambios en el sistema del individuo.

Tabla 3.**Número de resultados bibliográficos de la búsqueda sistemática de literatura.**

Número de temas	Tema	Número de artículos
1	CG - Epigenética	15
2	CG - Mundo	6
3	CG - Latinoamérica	1
4	CG - Colombia	8
5	CG - Cali	2
6	CG - <i>IL-6</i> - <i>H. pylori</i> - ROS	8
7	<i>IL-6</i>	7
8	Inflamación	13
9	Microambiente tumoral	11
10	Macrófagos asociados a tumores	4
11	Marcadores epigenéticos	8
12	<i>IL-6</i> como biomarcador	9
	Total	92

En la **Tabla 3** se muestran la cantidad total de artículos y documentos revisados de los doce temas. Estos fueron los documentos que cumplieron con el filtro de información teniendo en cuenta los estándares de la búsqueda. Una vez fueron elegidos se procedió a la lectura y toma de notas para catalogarlos y organizarlos.

A pesar de ello, en el momento de identificar si la evidencia científica disponible es suficiente en cuanto al rol de la metilación de la proteína *IL-6*, como marcador epigenético en el estudio del cáncer gástrico la búsqueda de literatura no arrojó resultados.

Por otra parte, en la búsqueda bibliográfica se halló que la proteína *IL-1* se ve directamente implicada en la aparición y desarrollo del CG, es por esto que se considera importante destacar los estudios enfocados en *IL-1* la cual es una molécula precursora en la activación de la síntesis de *IL-6*.

DISCUSIÓN

Metilación de IL-6 en CG

El tema central del presente proyecto surgió por un interés personal sobre la enfermedad de cáncer gástrico, la cual abrió un camino para estudiar esta compleja patología desde un enfoque biológico. Ligado a esto se adicionó un campo de estudio muy reciente sobre los factores externos al genoma que crean presión y regulan la expresión génica, la metilación, un estudio epigenético. Teniendo en cuenta ambos elementos se propuso adicionar una pieza más para un estudio más completo, allí surgió la idea de elección de una molécula particular que se encuentra involucrada en la inflamación, proceso biológico normal que puede llevar a otras estancias al momento de ser prevalente, por ello se eligió la IL-6, interleuquina involucrada en procesos duales de inflamación y antiinflamación.

Cuando se inició la búsqueda se encontró que había poca información al respecto de un estudio con este tipo de aproximaciones y que el presente trabajo sería una base innovadora para proponer esta perspectiva de investigación. Es por esto que se planteó hacer un trabajo más profundo y extenso con una orientación en resumir la evidencia sobre la metilación en el gen IL-6 como posible marcador epigenético en el CG.

La búsqueda sistemática de literatura, sin embargo, no arrojó evidencia de literatura relacionada con la hipótesis del presente trabajo, realizado entre los meses de agosto de 2020 hasta mayo de

2021, teniendo en cuenta que se debía contar con finalización del resto de materias, alrededor de 18 semanas. Mientras se hizo la respectiva búsqueda sobre el tema metilación en IL-6 en cáncer gástrico, se observó que los resultados apuntaban a trabajos con metilación y otros factores epigenéticos enfocados en la molécula IL-1. Al extender los meses periódicamente para la búsqueda de literatura, se siguieron obteniendo los mismos resultados, enfocados en la misma proteína sin respuesta a IL-6.

En general cuando se buscó información sobre inflamación en los diferentes escenarios previamente descritos en la historia del arte, se encontró mucha más información de IL-1 y TNF, involucradas en procesos inflamatorios en distintos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes.

Según se halló, muchos procesos inflamatorios comienzan con respuestas del sistema inmune con la aparición de IL-1 y TNF, estas citoquinas están ligadas estrechamente con cánceres como colorrectal, mama, cerebro, pulmón y melanomas. IL-1 y TNF inducen a la liberación de otras interleuquinas, entre esas IL-6. Se podría sugerir que es por este enfoque que se han realizado este tipo de experimentación con IL-1 que con otras proteínas incluida la IL-6.

Aunque este tipo de estudio podría ser de relevancia para aportar a la comunidad científica y la salud con más herramientas para aportar conocimiento sobre el cáncer gástrico. Quizá el perfil epigenético basado en metilación de esta molécula pueda ser utilizado como diagnóstico previo a la aparición de la enfermedad, para personas vulnerables y/o con historia familiar de haber padecido cáncer gástrico u otros tipos de cáncer ya documentados, que se vean estrechamente asociados a presencia de Interleuquina 6.

Tener elementos como diagnóstico anticipado a un desarrollo de una patología como el cáncer gástrico, mediante la investigación epigenética, de genes codificantes para moléculas como la IL-6 y su cambio en la metilación, puede ofrecer más herramientas para el pronto manejo del cáncer.

Limitaciones del estudio

Se considera que el presente proyecto de grado presenta las siguientes limitaciones: 1) El tiempo, el cual debido a una búsqueda manual no es suficiente para abarcar todos los títulos de artículos, libros, revisiones de literatura entre otros. 2) La revisión sistemática y la selección de literatura para el presente trabajo fue realizado por una sola persona, según Stonkuté (2018), las revisiones sistemáticas de literatura suelen realizarse por un mínimo de dos personas para reducir los sesgos de búsqueda, es por lo que trabajos y estudios indicados al objetivo del presente trabajo pudieron haberse perdido al no identificarse, pasando a ser un error humano. 3) Los

artículos seleccionados fueron obtenidos únicamente por acceso abierto, es decir, no se invirtió en pago de los *papers* debido a su alto costo. De esta manera también se pudieron haber perdido artículos de peso sobre el tema central y concordante con el objetivo del trabajo. 4) Se observó que continuamente los resultados de las búsquedas podían variar, es decir que diariamente podrían presentarse y eliminarse estudios que pudieron ser relevantes para el trabajo de grado.

Tabla 4.

Artículos científicos sobre IL-6, metilación, CG y otros tipos de patologías.

INVESTIGADORES	AÑO	REVISTA	PATOLOGÍA	GEN	TIPO DE ESTUDIO	METODOLOGÍA	RESULTADOS
NILE C. J., READ R. C., AKIL M., DUFF G. W. & WILSON A. G.	2008	<i>Arthritis & Rheumatism</i>	Artritis reumatoidea	IL-6	Estado de la metilación Islas CpG, promotor del gen IL-6.	Aislación del DNA genómico de células mononucleares obtenidas de pacientes sanos y enfermos. De pacientes sanos/control se tomaron macrófagos. El estado de metilación se realizó por medio de secuenciación genómica de bisulfito. N=13; Control=5; Paciente RA=8.	Los motivos proximales de CpG se encontraron predominantemente sin metilar, por otro lado, los motivos "aguas arriba" estaban altamente etilados en ambos tipos de muestras, pacientes control y enfermos. Se concluyó que la metilación en esta área sí puede presentar regulación genética en detrimento de los pacientes RA.
TEKPLI X., LANDVIK N. E., ANMARKUD K. H., SKAUG V., HAUGEN A. & ZIENOLDDINYS.	2012	<i>Cancer Immunology Immunother</i>	Cáncer de pulmón	IL-1B, IL-6, IL-8	Metilación del ADN en las regiones promotoras de: IL-1B, IL-6 e IL-8 en el	N=24, el perfil de los pacientes fue: noruegos caucásicos diagnosticados con cáncer pulmonar; Fumadores/exfumadores/no fumadores (11/9/4). Histología: Adenocarcinoma/carc	Se encontró relación entre los niveles de metilación altos en el promotor de IL-6 y la alta actividad de las células cancerígenas en la mayoría de los cultivos. Se halló que las células de micoma

cáncer de pulmón. inoma de célula escamosa/carcinoma de célula grande (10/5/9). Las muestras fueron tomadas 80% células cancerosas, llevadas en SFB y conservadas a -80°C. Extracción del material genómico con fenol/cloroformo, se utilizó la técnica de bisulfito para análisis de metilación. Se estudiaron células de 23 cultivos

múltiple tratadas con IL-6 mostraron aumento de la actividad de DNMT1 relacionado con la inactivación de p53 a través de la hipermetilación del promotor. Se infiere que los niveles elevados de ARNm de IL1B e IL6 en los tejidos adyacentes al tumor pueden estimular a las células cercanas para que produzcan proteínas angiogénicas y factores de crecimiento y esto puede estar implicado en la metástasis y la invasión del tumor

INVESTIGADORES	Año	Revista	Patología	Gen	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
HEGDE M., GURUPRASAD K. P., RAMACHANDRA L., SATYAMOORTHY K. & JOSHI M. B.	2020	<i>The Journal of Biological Chemistry</i>	Angiogénesis en CA de mama	IL-6	El control epigenético del gen VEGFR2 mediado por la IL-6 induce una angiogénesis desorganiz	Se tomaron muestras de tejido canceroso y adyacente a éste para trasladar a medio, donde sería disgregado y preparado para un cultivo primario. Una vez se tuvo 80% de confluencia, se	Se muestra la interacción entre las células mioepiteliales y endoteliales del tumor, IL-6, da lugar a la inestabilidad de DNMT1 y al aumento de la expresión de VEGFR2, así como a la formación

					<p>ada en microambiente tumoral.</p>	<p>utilizaron kits para la extracción, mediante citometría de flujo e inmunotransferencia se analizaron las células endoteliales. Una vez se tuvo un cultivo estable, se utilizó kit para medición de la metilación por medio de secuenciación por bisulfito. Además se hicieron pruebas de careotipo a todos los cultivos, se analizó el ciclo celular de determinadas muestras y se cuantificó mediante qPCR para observar los grados de expresión génica de VEGFR2.</p>	<p>desorganizada de brotes en el microambiente del tumor de mama. Las pruebas muestran que hubo mayor actividad de expresión del gen VEGFR2 en las muestras con IL-6, tanto de tejido canceroso como de tejido adyacente tomado como control.</p>
<p>ZHANG F. F., SANTELLA M. N., WOLFF M., KAPPIL M., MARKOWITZ S. B.& MORABIA A.</p>	<p>2012</p>	<p><i>Epigenetics</i></p>	<p>Observación: Población experimental libre de cáncer</p>	<p>IL-6</p>	<p>Medición de metilación en glóbulos blancos y en promotor de IL-6,</p>	<p>Se examinó la asociación entre factores estilo de vida y los niveles de metilación (genoma total) y la metilación en promotor de IL-6 en DNA de glóbulos blancos. N=165 (no</p>	<p>No se encontró mayor grado de metilación en las pruebas realizadas a la muestra, si se evidenció que personas con obesidad, poca actividad física (conductores de auto frente a transporte</p>

					asociando con factores de riesgo: dieta y estilo de vida en población libre de cáncer.	cáncer) Edad= 18 a 78 años. Se tomaron demás mediciones: peso, altura. En modelos de regresión lineal multivariante se ajustaron: edad, género biológico, raza/etnia, índice de masa corporal, la dieta, la actividad física.	público y bicicleta) y dietas sin suficiente cantidad de elementos frescos (verduras, legumbres, frutas etc.) tuvieron resultados en donde se observa un cierto grado mayor de metilación en el promotor de IL-6.
INVESTIGADORES	Año	Revista	Patología	Gen	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
TO K., CHAN M., LEUNG W., NG E. YU J., BAI A., LO A., CHU S. TONG J., LO K., SUNG J. & CHAN F.	2001	<i>British Journal of Cancer</i>	CG	IL-6, SOCS-1	Activación de vía JAK/STAT mediada por IL-6 por hipermetilación de SOCS-1 en la línea celular de cáncer gástrico	Se tomaron 4 líneas celulares de cáncer gástrico y se les administró diferentes tratamientos. Este experimento se basó en 40 muestras de tumores del tracto gástrico, junto con 10 muestras de tejido adyacente como control más 9 muestras control de pacientes sanos. 19 casos del tipo intestinal, 17 de tipo difuso y 4 de distintos tipos de	Se encontró que en algunos individuos control (sanos) no hubo presencia de metilación para el gen que codifica SOCS-1. Cuando se pierde la expresión del gen SOCS-1, la vía STAT3 se puede activar nuevamente generando sobreexpresión de IL-6. Se observó que la IL-6 se expresa de forma endógena en varias líneas celulares de cáncer gástrico.

	<p>adenocarcinoma estomacal. Se extrajo el DNA y se realizó secuenciación por bisulfito para SOCS-1. PCR del cDNA del material genético de IL-6.</p>
--	--

Tabla 4. Se muestran los artículos encontrados los cuales tienen temas que evidencian trabajos epigenéticos en donde se involucra a IL-6 tanto en cáncer en vías gástricas como en otros tipos de patologías.

Esto puede indicar que se han realizado estudios epigenéticos con un enfoque similar a como se propone en el presente trabajo de grado, según la hipótesis planteada. Esto da un respaldo en evidencia para un posible paso a la investigación en laboratorio.

CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad multifactorial que debe ser tratada en lo posible, de manera única con tratamientos basados en cada individuo ya que su comportamiento y desarrollo varía según el organismo, la etapa en la que se encuentre y los factores exógenos a los que está influenciada la persona.

Por otro lado tras la investigación sobre la IL-6 se encontró que es una molécula multifacética con un posible potencial como indicador pronóstico para cáncer gástrico, al encontrarse involucrada en muchos procesos directos con la incidencia de distintos tipos de cáncer, puede ser una molécula target para más investigación como pronóstico inclusive antes de presentarse una anomalía notable en el organismo, es decir, puede formar parte de un conglomerado de pruebas de laboratorio, como un tamizaje utilizando herramientas epigenéticas. Se podría entonces anticipar de alguna manera un escenario de un cáncer gástrico siguiendo las señales epigenéticas de este gen. De esta forma también lograr un potencial desarrollo de terapias enfocadas en la metilación y comportamiento de las variantes epigenéticas que pueden ser reversibles.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se podría considerar el presente trabajo de grado como un acercamiento al planteamiento de investigar la proteína IL-6 con un enfoque epigenético en donde esta proteína sea una molécula que apoye los procesos de diagnóstico e incluso de

prevención mediante su estudio de perfil epigenético. Debido a esto se podría proponer un posible estudio en donde se pueda utilizar perfiles de metilación en pacientes positivos de cáncer gástrico y comparar estos perfiles con pacientes control para observar si hay resultados que evidencien si es o no una molécula que puede ser utilizada como marcador por su perfil de metilación.

El tener más elementos de estudio y sus resultados ayuda a aprender sobre los mecanismos, ese conocimiento biológico y clínico nos capacita para una mejor adaptación y oportunidad de reacción frente a las enfermedades cancerosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afanador-Ayala C. & Muñetón-Peña C. (2018). Epigenética del cáncer colorrectal. *Colombiana Gastroenterología*, 33(1), 32–40. <https://doi.org/10.22516/25007440.229>
- Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., & W. P. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. (3ra.). Panamericana Médica.
- Alpízar-Alpízar, W., Une, C., & Sierra, R. (2009). La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico (Inflammation and its Role in the Development of Gastric Carcinoma). *Acta Méd. Costarric*, 51(2).
- Andersen, L. P. (2007). Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*, 12(SUPPL. 2), 12–15. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00574.x>
- Balakrishnan, M., George, R., Sharma, A., & Graham, D. Y. (2017). Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology Reports*, 19(8). <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8>
- Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*, 357(9255), 539–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- Belli, C., Trapani, D., Viale, G., D'Amico, P., Duso, B. A., Della Vigna, P., Orsi, F., & Curigliano, G. (2018). Targeting the microenvironment in solid tumors. In *Cancer Treatment Reviews*, 65, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.004>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- To K., Chan M., Leung W., Ng E. Yu J., Bai A., Lo A., Chu S. Tong J., Lo K., Sung J. & Chan F. (2004). Constitutional activation of IL-6-mediated JAK/STAT pathway through hypermethylation of SOCS-1 in human gastric cancer cell line. *British*

- Journal of Cancer*, 91, 1335–1341. Doi: /10.1038/sj.bjc.6602133
- Canale, M., Casadei-Gardini, A., Ulivi, P., Arechederra, M., Berasain, C., Lollini, P. L., Fernández-Barrena, M. G., & Avila, M. A. (2020). Epigenetic mechanisms in gastric cancer: Potential new therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms21155500>
- Cappetta, M. (2014). *Metilación diferencial del DNA de leucocitos en pacientes con cáncer de mama y melanoma: nuevo abordaje en la búsqueda de*. 185.
- Carvajal-Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91–100.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, Y., Song, Y., Du, W., Gong, L., Chang, H., & Zou, Z. (2019). Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0568-z>
- Chonov, D. C., Ignatova, M. M. K., Ananiev, J. R., & Gulubova, M. V. (2019). IL-6 activities in the tumour microenvironment. part 1. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2391–2398. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.589>
- Chung, H. W., & Lim, J. (2014). *Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma*. 20(7), 1667–1680. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1667>
- Corvalán A. (2013). Bases epigenéticas del cáncer gástrico: Oportunidades para la búsqueda de nuevos biomarcadores. *Revista Médica de Chile*, 141(12), 1570–1577. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001200011>
- Corvalán, A. & Maturana, M. J. (2016). Infecciones y alteraciones epigenéticas en cáncer. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(4), 245–249. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.06.008>
- De León, J., & Pareja, A. (2018). Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico* (Lima), 18(3), 80–89. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>
- Filella, A., Molina, R., & Ballesta, A. (2002). Estructura y función de las citocinas | Medicina Integral. *Medicina Integral*, 39(2), 63–71. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-citocinas-13026682>
- Fisher D. T., Appenheimer M. M., & Evans, S. S. (2014). The Two Faces of IL-6 in the Tumor Microenvironment. *Seminar of Immunology*, 26(1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.008>
- García-Robles, R., Ayala-Ramírez, P. A., Perdomo-Velásquez, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de La Salud*, 10(1), 59–71. <https://doi.org/S0034->

98872010000300018

Giraud, A. S., Menheniott, T. R., & Judd, L. M. (2012). Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(9), 889–901. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.709238>

González-Costa M. & Padrón-González A. (2019). Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1):30-44.

Greten F. & Grivennikov S. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Cell Press. Elsevier Inc.*, 27-41. Doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025
Harrison. (2012). *Principios de Medicina Interna* (H. S. L. & L. J. Longo D. L., Kasper D.L., J. Jameson J. Fauci A. S. (ed.); 18va.). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

Hegde M., Guruprasad K. P., Ramachandra L., Satyamoorthy K. & Joshi M. B. (2020). Interleukin-6-mediated epigenetic control of the VEGFR2 gene induces disorganized angiogenesis in human breast tumors. *The Journal of biological chemistry*, 295(34), 12086-12098. Doi: 10.1074/jbc.RA120.012590

Hodge, D. R., Hurt, E. M., & Farrar, W. L. (2005). The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *European Journal of Cancer*, 41(16), 2502–2512. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.016>

Hodge D. R., Peng B., Cherry J. C., Hurt E. M., Fox S. D., Kelley J. A., Munroe D. J. & Farrar W. L. (2005). Interleukin 6 Supports the Maintenance of p53 Tumor Suppressor. *Cancer Research*, 65(11), 4673- 4682.

Gene Promoter Methylation.

International Agency for Research on Cancer. (2014). *IARC calls on countries with high stomach cancer burden to act to prevent the disease IARC*, 1–2.

International Agency for Research on Cancer. (2018). Stomach cancer: Globocan 2018. *The Global Cancer Observatory*, 876, 1–2. <http://gco.iarc.fr/today>

Kaneda, A., Matsusaka, K., Sakai, E., & Funata, S. (2014). DNA methylation accumulation and its predetermination of future cancer phenotypes. *Journal of Biochemistry*, 156(2), 63–72. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu038>

Karp G. (2014). *Biología Celular y Molecular, Conceptos y Experimentos* (7ma.). McGrawHill.

Kerr, J., Anderson, C., & Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, 18(8), e457–e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4)

Khatoun J., Rai R. P., & Prasad K. N. (2016). Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(2), 147. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i2.147>

- Kindt T. J., Goldsby R. A., & Osborne B. A. (2007). *Inmunología de Kuby*. (J. De León-Fraga (ed.); 6ta ed.). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C.V.
- Liou, G. and Storz, P. (2010). *Reactive oxygen species in cancer*. 44(5), 1–30. <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>
- Madej-Michniewicz, A., Budkowska, M., Salata, D., Dolegowska, B., Starzynska, T., & Blogowski, W. (2015). Evaluation of selected interleukins in patients with different gastric neoplasms: A preliminary report. *Scientific Reports*, 5, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep14382>
- Mesa-Cornejo, V. M., Barros-Núñez, P., & Medina-Lozano, C. (2006). Metilación del DNA: Marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. *Gaceta Medica de Mexico*, 142(1), 81– 82.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). Observatorio Nacional de Cáncer. *ONCColombia*, *MinSalud*, 1–59. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>
- Mitchell R. N., Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., & A. J. C. (2012). *Compendio de Robbinsy Cotran, Patología estructural y Funcional*. (8va.). Elsevier Ltd.
- Mitra, A., Mishra, L., & Li, S. (2013). Technologies for deriving primary tumor cells for use in personalized cancer therapy. *Trends in Biotechnology*, 31(6), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.03.006>
- Moreno, B. C., Soto, K. O., González, D. R., & Gonzalez Reinoso, D. (2015). El consumo de nitrato y su potencial efecto benéfico sobre la salud cardiovascular Nitrate consumption and potential beneficial effect on cardiovascular health. In *Rev Chil Nutr*(Vol. 42).
- Nile C. J., Read R. C., Akil M., Duff G. W. & Wilson A. G. (2008). Methylation Status of a Single CpG Site in the IL6 Promoter Is Related to IL6 Messenger RNA Levels and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 58(9), 2686–2693. Doi:10.1002/art.23758
- Organización Mundial de la Salud. (2018a). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organización Mundial de la Salud. (2018b). *Cáncer Tomorrow*. https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=900&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0
- Organización Panamericana de la Salud. (2014). *Cáncer de estómago en las Américas*. <https://www.paho.org/es/documentos/ops-epidemiologia-cancer-estomago-americas-2014>

- Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Programa de Cáncer*. OPS.
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=292:can-er-program&Itemid=3904&lang=es
- Paluszczak, J., & Baer-Dubowska, W. (2006). Epigenetic diagnostics of cancer - The application of DNA methylation markers. *Journal of Applied Genetics*, 47(4), 365–375. <https://doi.org/10.1007/BF03194647>
- Pardo, C. & Cendales, R. (2015). Cáncer en Colombia 2007-2011. In *Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia*.
- Pardo C. & Cendales R. (2018). Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia, 2007-2011. *Colombia Médica*, 49(1), 16–22. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3596>
- Pardo, C., De Vries, E., Buitrago, L., & Gamboa, Ó. (2017). *Atlas de mortalidad por cánceren Colombia. Cuarta Edición*.
https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
- Piao, J. Y., Lee, H. G., Kim, S. J., Kim, D. H., Han, H. jun, Ngo, H. K. C., Park, S. A., Woo, J. H., Lee, J. S., Na, H. K., Cha, Y. N., & Surh, Y. J. (2016). Helicobacter pylori Activates IL-6-STAT3 Signaling in Human Gastric Cancer Cells: Potential Roles for Reactive Oxygen Species. *Helicobacter*, 21(5), 405–416. <https://doi.org/10.1111/hel.12298>
- Piazuelo, M. B., Riechelmann, R. P., Wilson, K. T., Algood, H. M. S., Paulo, S., Ingram, V., & Ingram, V. (2019). HHS Public Access. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15138-6>
- Pierce B. (2009). *Genética, un enfoque conceptual* (3ra.). Editorial Médica Panamericana.
- Polk, D. B., & Peek, R. M. (2010). Helicobacter pylori: Gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 403–414. <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
- Qu, Y., Dang, S., & Hou, P. (2013). Gene methylation in gastric cancer. *Clinica Chimica Acta*, 424, 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.003>
- Räiha M., & Puolakkainen, P. (2018). Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer: A review. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 4, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.07.001>
- Ramirez-Barbosa, P., & Merchan, L. A. (2018). Cancer risk management in Colombia, 2016. *Colombia Medica*, 49(1), 128–136. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3882>
- Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), 26–38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- Scheller, J., Garbers, C., & Rose-John, S. (2014). Interleukin-6: From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Seminars in Immunology*, 26(1),

- 2– 12. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.11.002>
- Şenol, K., Özkan, M. B., Vural, S., & Tez, M. (2014). The role of inflammation in gastric cancer. In S. C. Aggarwal, B., Sung, B. & Gupta (Ed.), *Advances in Experimental Medicine and Biology* (816th ed., Vol. 816, pp. 235–257). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-348-837-8_10
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2009). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27–36. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
- Solís-Martínez, R., Hernández-Flores, G., Ochoa-Carrillo, F. J., Ortiz-Lazareno, P., & Bravo-Cuellar, A. (2015). Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.03.001>
- Stonkutė S. (2018). Validez de modelos animales para desarrollo de tratamientos y terapias para los humanos: una revisión sistemática de los compendios existentes disponibles. (Tesis de pregrado) Pontificia Universidad Javeriana Cali, Cali, Colombia.
- Tang, L. P., Cho, C. H., Hui, W. M., Huang, C., Chu, K. M., Xia, H. H. X., Lam, S. K., Rashid, A., Wong, B. C. Y., & Chan, A. O. O. (2007). An inverse correlation between interleukin-6 and select gene promoter methylation in patients with gastric cancer. *Digestion*, 74(2), 85–90. <https://doi.org/10.1159/000097623>
- Tekpli X., Landvik N. E., Anmarkud K. H., Skaug V., Haugen A. & Zienolddiny S. (2012). DNA methylation at promoter regions of interleukin 1B, interleukin 6, and interleukin 8 in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology Immunother*, 62(2), 337-345. Doi:10.1007/s00262-012-1340-3.
- Torres-Courchoud I., & Pérez-Calvo, J. G. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 39(1), 5–8. <https://doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100001>
- Trost A., Bruckner D., Rivera F. J., & Reitsamer, H. A. (2019). *Percyite Biology in Different Organs*. (B. A. (ed.)). Springer Nature Switzerland AG 2019.
- Vainer, N., Dehlendorff, C., & Johansen, J. S. (2018). Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget*, 9(61), 29820–29841. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25661>
- Verdecchia, A., Mariotto, A., Gatta, G., Bustamante-Teixeira, M. T., & Ajiki, W. (2003). Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *European Journal of Cancer*, 39(11), 1603–1609. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00360-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00360-5)
- Wan, S., Zhao, E., Kryczek, I., Vatan, L., Sadovskaya, A., Ludema, G., Simeone, D. M., Zou, W., & Welling, T. H. (2014). Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. *Gastroenterology*, 147(6), 1393–1404.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.039>

- Wang, M., Zhao, J., Zhang, L., Wei, F., Lian, Y., Wu, Y., Gong, Z., Zhang, S., Zhou, J., Cao, K., Li, X., Xiong, W., Li, G., Zeng, Z., & Guo, C. (2017). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. In *Journal of Cancer* (Vol. 8, Issue 5, pp. 761–773). <https://doi.org/10.7150/jca.17648>
- Wroblewski, L. E., Peek, R. M., & Wilson, K. T. (2010). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 713–739. <https://doi.org/10.1128/CMR.00011-10>
- Wu, Y.-S., & Chen, S.-N. (2013). Inflammation and Carcinogenesis. *Journal of Cancer Therapy*, 04(10), 1449–1451. <https://doi.org/10.4236/jct.2013.410173>
- Yang, I., Woltemate, S., Piazuelo, M. B., Bravo, L. E., Yepez, M. C., Romero-Gallo, J., Delgado, A. G., Wilson, K. T., Peek, R. M., Correa, P., Josenhans, C., Fox, J. G., & Suerbaum, S. (2016). Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Scientific Reports*, 6(September 2015), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep18594>
- Yin, Y., Si, X., Gao, Y., Gao, L., & Wang, J. (2013). The nuclear factor- κ B correlates with increased expression of interleukin-6 and promotes progression of gastric carcinoma. *Oncology Reports*, 29(1), 34–38. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2089>
- Yoshimura T., Shimoyama T., Tanaka M., Sasaki Y., Fukuda S. & Munakata A. (2000). Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Pathology*, 53(1), 532-536. Doi:10.1136/jcp.53.7.532
- Zhang F. F., Santella M. N., Wolff M., Kappil M., Markowitz S. B. & Morabia A. (2012). White blood cell global methylation and IL-6 promoter methylation in association with diet and lifestyle risk factors in a cancer-free population. *Epigenetics*, 7(6), 606-614. Doi: /10.4161/epi.20236
- Zhou, F., Cheng, L., Qiu, L. X., Wang, M. Y., Li, J., Sun, M. H., Yang, Y. J., Wang, J. C., Jin, L., Wang, Y. N., & Wei, Q. Y. (2016). Associations of potentially functional variants in IL-6, JAKs and STAT3 with gastric cancer risk in an eastern Chinese population. *Oncotarget*, 7(1940) 28112–28123. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8492>