

Identificación del efecto del flavonoide quercetina en los procesos biológicos del ciclo celular y la apoptosis a través del modelamiento de la red biológica de una célula tumoral.

Valeria Andrea Bravo¹, Diana Carolina Clavijo^{1 2}, Mauricio Alberto Quimbaya^{1 2}

¹ Programa de Biología, Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas. Facultad de Ingeniería y Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana Cali.

² Instituto de Investigación en Ciencias Ómicas - iOMICAS. Pontificia Universidad Javeriana Cali

Abstract

Cells constantly communicate with their environment through signaling pathways that regulate the cell cycle and apoptosis, thereby controlling cell growth and death. However, in cancer, genetic alterations cause cells to ignore these signals, leading to uncontrolled growth. In this context, oncogenes and tumor suppressor genes (TSGs) are fundamental. The most recognized characteristics of cancer include independence from growth factors and insensitivity to anti-apoptotic signals. Conventional therapies offer hope but often generate drug resistance. Therefore, alternative treatments are being explored, such as bioactive compounds derived from plants that may provide anticancer properties and enhance the efficacy of therapies while minimizing adverse effects. The flavonoid quercetin has shown potential to inhibit cell proliferation in various types of cancer. This study evaluated from a systemic perspective the influence of quercetin on the cell cycle and apoptosis in cancer cells. A biological model was reconstructed, consisting of 1,278 reactions, 219 proteins, and 209 genes related to these processes. The involved pathways, such as MAPK/ERK and PI3K/AKT/mTOR, reflect typical cancer alterations, such as overexpression of oncogenes and inactivation of TSGs. Quercetin positively interacts with pro-apoptotic proteins (BAX, CASPASE 3, and p53) and negatively with cyclins and anti-apoptotic proteins (BCL-2, BCL-XL). Thus, it increases proliferation while inhibiting the cell cycle in cancer cells, highlighting its potential as a regulator of altered cellular processes in cancer.

Keywords: *Cell cycle, apoptosis, cancer, quercetin, biological model.*

Resumen

Las células se comunican constantemente con su entorno a través de vías de señalización que regulan el

ciclo celular y la apoptosis, controlando así el crecimiento y la muerte celular. Sin embargo, en el cáncer, las alteraciones genéticas hacen que las células ignoren estas señales, lo que lleva a un crecimiento descontrolado. En este contexto, los oncogenes y los genes supresores de tumores (TSG) son fundamentales. Las características más reconocidas del cáncer incluyen la independencia de factores de crecimiento y la insensibilidad a señales antiapoptóticas. Las terapias convencionales ofrecen esperanza, pero a menudo generan resistencia a los medicamentos. Por ello, se están explorando tratamientos alternativos, como compuestos bioactivos derivados de plantas que pueden ofrecer propiedades anticancerígenas y mejorar la eficacia de las terapias, minimizando los efectos adversos. El flavonoide quercetina, ha mostrado potencial para inhibir la proliferación celular en diversos tipos de cáncer. Este estudio evaluó desde una mirada sistémica la influencia de la quercetina en el ciclo celular y la apoptosis en células cancerígenas. Se reconstruyó un modelo biológico que cuenta con 1111 reacciones, 282 proteínas y 208 genes relacionados con estos procesos. Las vías implicadas, como MAPK/ERK y PI3K/AKT/mTOR, reflejan las alteraciones típicas del cáncer, como la sobreexpresión de oncogenes y la inactivación de TSG. La quercetina interfiere positivamente con proteínas proapoptóticas (BAX, CASPASA 3 y p53) y negativamente con ciclinas y proteínas antiapoptóticas (BCL-2, BCL-XL). Incrementado así la proliferación y frenando el ciclo celular en células cancerígenas, destacando su potencial como regulador de procesos celulares alterados en el cáncer.

Palabras clave: *Ciclo celular, apoptosis, cáncer, quercetina, modelo biológico.*

Introducción

Las células son sistemas dinámicos y como tal permanecen en constante comunicación tanto intracelular como extracelular mediante un sistema de vías de señalización interconectadas que les permiten sincronizar su comportamiento, lo que conlleva a su correcto funcionamiento. Para cumplir con este objetivo, las células cuentan con mecanismos altamente conservados que dirigen su ciclo de crecimiento, su división y muerte de una forma regulada, siendo la apoptosis y el ciclo celular los dos procesos de mayor relevancia. El mecanismo de apoptosis, o muerte celular programada, permite a un organismo eliminar las células no deseadas ya sea por desarrollo anormal o renovación de las mismas, este proceso de desintegración celular ocurre de manera ordenada y sin generar respuestas inflamatorias. Por su parte, el ciclo celular es el proceso por el cual las células se dividen estrictamente cuando el organismo lo requiera, cuenta con varios puntos de control encargados de detectar daños en el ADN activando la apoptosis y así evitando la proliferación de células defectuosas [1]. Sin embargo, en algunas ocasiones este sistema puede ser engañado desencadenando diversos problemas que atentan contra la salud de las personas, tales como la aparición de patologías como el cáncer.

El cáncer es una enfermedad multifactorial en la que alteraciones genéticas y moleculares provocan que las células ignoren las señales de control ocasionando el crecimiento y proliferación celular descontrolada [2]. El cáncer es impulsado por dos clases de genes, los oncogenes y los genes supresores de tumores (TSG) [3]. Los oncogenes son versiones mutadas de genes normales (protooncogenes) que controlan la proliferación y supervivencia celular. En el desarrollo del cáncer, las mutaciones activadoras de estos genes causan una división celular descontrolada y mayor resistencia a la muerte celular. Los oncogenes son activados por mutaciones genéticas, por amplificación génica, y por translocaciones génicas. Los genes supresores de tumores (TSG) son genes que inhiben la proliferación celular y promueven la apoptosis; en muchos tipos de cáncer, los TSG se encuentran inactivos o funcionan de manera defectuosa, perdiendo su capacidad de regular la proliferación celular, lo que puede contribuir al desarrollo del cáncer. Estos genes están vinculados a síndromes de cáncer hereditarios, donde una persona hereda una mutación en una copia

del TSG, lo que aumenta el riesgo de que una célula pierda la función de ambas copias. Esto puede llevar a la expresión de múltiples cánceres en etapas tempranas [4,5].

Las características distintivas del cáncer podrían describirse en ocho cambios fundamentales: (i) La independencia del factor de crecimiento, (ii) la insensibilidad a las señales antiapoptóticas, (iii) la evasión de la destrucción inmunitaria y la muerte celular programada, (iv) la angiogénesis, (v) la reactivación de telomerasa, (vi) la inestabilidad genómica y (vii) la capacidad para invadir y (viii) metastatizar [5]. Estas características explican en gran medida su comportamiento maligno lo que repercute en que el cáncer se considere como un problema de salud pública, que de acuerdo con las estadísticas para el año 2022, genera alrededor de 9,7 millones de muertes y amenaza seriamente a la salud mundial. Entre los tipos de cáncer con mayor incidencia global, se encuentran los cánceres gastrointestinales, siendo el cáncer de colon el más común, con aproximadamente 1,9 millones de nuevos casos y 900 mil muertes a nivel global reportados en 2022 [6].

Las terapias clínicas tradicionales para el tratamiento del cáncer de colon incluyen la escisión parcial del órgano, la quimioterapia postoperatoria, la radioterapia y la bioterapia. Sin embargo, aunque los tratamientos químicos proporcionan una mayor esperanza de vida los fármacos empleados, tales como el oxaliplatino y el bevacizumab, no son específicos para células tumorales y a medida que se administran las dosis se pueden presentar casos en los que se genera resistencia a los medicamentos causando fracaso en la quimioterapia [6]. Es por lo anterior, que constantemente se buscan medicamentos o tratamientos alternativos que no produzcan efectos secundarios tan adversos como los que se conocen. En las últimas dos décadas se han empezado a estudiar las ventajas del uso de productos medicinales de origen natural. Las plantas, por ejemplo, se caracterizan por producir metabolitos secundarios en su mayoría con actividad antioxidante y antiinflamatoria, tales como los flavonoides, los compuestos fenólicos, los gingeroles, algunos alcaloides, carotenoides y compuestos organosulfurados, que han demostrado su influencia positiva frente a la carcinogénesis [7].

Estos productos naturales o fitoquímicos actúan como moduladores de importantes vías de señalización en células humanas, mejorando así la salud de los pacientes. En los últimos años se ha investigado la actividad antitumoral de varios metabolitos secundarios derivados de las plantas, encontrándose evidencia de la inhibición de la mitosis, la inducción de la apoptosis y la eliminación de carcinógenos con su administración. Por lo tanto, la combinación de fitoquímicos con tratamientos contra el cáncer podría mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) [8]. Un fitoquímico de interés es la quercetina, un flavonoide presente en plantas y hortalizas, que posee propiedades antioxidantes y anti proliferativas que la hacen una buena candidata para el posible tratamiento para el cáncer. A la quercetina se le ha atribuido la capacidad de inhibir la transducción de señales y suprimir la proliferación celular, la invasión y las metástasis de las células tumorales en varios tipos de cáncer [9,10].

Numerosos han sido los estudios que se centran en las propiedades anticancerígenas de este compuesto bioactivo. Se han identificado varias rutas biológicas que se ven afectadas por la quercetina en el estudio de sus efectos frente a cultivos de células tumorales. De acuerdo con la evidencia disponible la quercetina puede ayudar en el tratamiento de una amplia gama de cánceres como el de mama, pulmón, riñón y colon [11]. Estudios recientes, realizados al interior del programa de Biología de la Facultad de Ciencias y del Instituto iOMICAS de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali, han estado asociados al modelamiento y simulación de los procesos biológicos vinculados con la progresión del cáncer, con lo cual se han identificado cascadas de señalización, rutas biológicas y blancos moleculares asociados con la acción de la quercetina, estos estudios exponen que la quercetina se vincula con los procesos del ciclo celular y la apoptosis; sin embargo, hasta ahora solo se ha evaluado el efecto de la quercetina en modelos computacionales de células sanas con un ciclo celular normal, dando como resultado un incremento de la proliferación celular y una estabilidad de la apoptosis [12]. Considerando estos antecedentes y con el fin de hacer un análisis comparativo, surge la necesidad de investigar el efecto que ejerce la quercetina sobre el ciclo celular y la apoptosis de células tumorales a través

de un enfoque *in silico* bajo una aproximación holística. De acuerdo con lo anterior, el estudio del proceso carcinogénico se puede abordar desde el punto de vista de la Biología de Sistemas, que pretende comprender holísticamente el comportamiento de un sistema biológico a nivel sistémico haciéndose necesario evaluar el objeto de estudio, comúnmente la célula, como un todo y no como la suma sus partes individuales.

Este enfoque resulta adecuado debido a la complejidad y dinámica de los sistemas biológicos que vuelven necesario estudiar el cáncer desde una comprensión sistémica. La biología de sistemas, apoyada por modelos computacionales biológicos-matemáticos, permite un análisis más profundo de los mecanismos subyacentes al cáncer [13]. Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo construir y modelar matemáticamente la red de regulación génica que involucra los procesos biológicos prevalentes en células tumorales y estudiar el efecto de la quercetina sobre estos procesos.

Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se tomó como base el estudio realizado por Loaiza y colaboradores en 2021 [12]. Así, este trabajo parte de los mecanismos de ciclo celular y apoptosis acompañados de las vías de señalización que los regulan y que fueron utilizadas en el modelamiento del efecto que ejerce la quercetina sobre ellos en una célula sana, identificando las diferencias que se pueden presentar en una célula cancerígena. La metodología utilizada consta de tres fases, (i) búsqueda, recolección y curación de la información biológica para la construcción del modelo, (ii) reconstrucción y modelamiento de la red biológica asociada a los efectos de la quercetina en los procesos alterados de la apoptosis y ciclo celular presentes en células tumorales, y (iii) comparación de diversos escenarios de simulación que varían la concentración de la quercetina para evaluar el efecto que esta ejerce en el modelo de la célula sana y en el modelo de la célula cancerígena.

Búsqueda, recolección y curación de la información biológica para la construcción del modelo:

Para llevar a cabo la búsqueda y recolección de información se utilizaron bases de datos de literatura científica portadoras de información referente al cáncer,

incluidas PubMed, Scopus y Sciencedirect. En la búsqueda bibliográfica se utilizaron los nombres de las moléculas de interés (genes, proteínas y compuestos químicos) adicionando términos como: “cáncer”, “cáncer colon”, “pathway”. No se tuvo restricción de idioma ni tipo de publicación en la búsqueda. Como criterios de exclusión no se tuvieron en cuenta artículos con más de 10 años de publicación o artículos que no tuvieran relación de la molécula de interés y su comportamiento en el cáncer. Para identificar las rutas y procesos biológicos en los que la quercetina puede generar alguna respuesta se utilizaron las interacciones propuestas por el modelo de la célula sana de Loaiza y colaboradores, rectificando y complementando con literatura científica adicional. Para mayor entendimiento de las interacciones de las moléculas involucradas se utilizó la base de datos biológica Biomodels (<https://www.ebi.ac.uk/biomodels/>), la cual trabaja con modelos biológicos y da mayor comprensión de las interacciones biológicas de interés para este trabajo.

Construcción y modelamiento de la red biológica asociada a los efectos de la quercetina en los procesos alterados de la apoptosis y ciclo celular presentes en células tumorales.

Con la información suministrada por literatura se procede a reconstruir la red biológica utilizando el software CellDesigner versión 4.4.2 el cual es un editor de diagramas de procesos biológicos que permite diseñar y modelar redes de regulación génica y bioquímicas bajo el lenguaje estándar SBML (por sus siglas en inglés: Systems Biology Markup Language) empleando la Notación Gráfica SBGN (por sus siglas en inglés: Systems Biology Graphical Notation) [14].

Con la finalidad de tener un modelo con mayor aproximación a una célula funcional humana se establecieron los siguientes supuestos: 1) Con el fin de simplificar el modelo se establecieron tres compartimientos celulares; núcleo, donde ocurren reacciones de transcripción y traducción; citoplasma, donde ocurren interacciones proteína-proteína; espacio intermembrana, donde se encuentran los receptores de membrana. 2) Para cada proteína involucrada en el modelo fue adicionado su respectivo gen, RNA mensajero (mRNA) y su proceso de degradación, con el propósito de realizar una mejor representación del proceso de transferencia de la información genética (transcripción y traducción) y su regulación. 3) Para los

mRNAs no se tuvo en cuenta el mecanismo de degradación. 4) Para aquellas proteínas que presentan algún tipo de modificación para su activación, se representó el proceso correspondiente por medio de mecanismos de fosforilación, desfosforilación y ubiquitinación. 5) Los procesos celulares incluidos dentro del modelo como, por ejemplo, la proliferación celular y la apoptosis fueron representados en CellDesigner como fenotipos. 6) En el modelo se tuvo en cuenta la sobreexpresión conjunta de los genes reportados en la literatura para el proceso carcinogénico. 7) Finalmente, se tuvo en cuenta la activación conjunta de las alteraciones dadas en una célula tumoral por la presencia de mutaciones.

Para representar matemáticamente el modelo biológico se utilizó una aproximación determinística, lo que permite que el modelo tenga un comportamiento predecible, con esto se identificó la dinámica de cada especie involucrada, siguiendo una cinética elemental bajo la ley de acción de masas, la cual establece que la velocidad de una reacción es proporcional a la concentración de los reactivos y productos [15]. Con base en lo anterior, para representar matemáticamente el modelo se planteó el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs, por sus siglas en inglés: Ordinary Differential Equations) que representa la variación en el tiempo para cada una de las especies del modelo, incluyendo las reacciones de producción y consumo que definen el balance de materia en el sistema, junto con el parámetro cinético correspondiente (velocidad de reacción) y la concentración de la especie, y que se ejemplifican en las Ecuaciones 1 y 2.

$$\frac{dXmRNA}{dt} = k_a [XGen] - k_b [XmRNA] \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\frac{dXProteína}{dt} = k_1 [XmRNA] - k_2 [XProteína] - k_3 [XProteína] \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde X representa la especie, k_a la constante de velocidad de transcripción, k_b y k_1 la constante velocidad de traducción, k_3 la constante de velocidad de degradación y k_2 la constante de velocidad de consumo para cada una de las reacciones implicadas en el modelo en un tiempo (t). Para el funcionamiento del modelo se adoptaron los siguientes supuestos: (i) Depreciación del factor de dilución de la célula, (ii) Concentración suficiente y disponible de genes a nivel celular, (iii) Disponibilidad del complejo de transcripción, de nucleótidos, tRNAs y ribosomas para la síntesis de

mRNA y proteínas y (iv) No fueron incluidas las reacciones de transporte entre compartimientos debido a que se asumió como un modelo no compartimentalizado.

Los parámetros cinéticos asociados a cada reacción fueron obtenidos en literatura de bases de datos biológicas como Sabio-RK [16] y Biomodels [17]. Los parámetros que no se encuentran reportados fueron estimados de acuerdo con los valores cinéticos encontrados en literatura para reacciones similares, las unidades de medida de los parámetros fueron unificadas en $\mu\text{M} \cdot (\text{h}^{-1})$.

CellDesigner dispone de un panel de simulación que permite realizar el modelamiento de las redes construidas y las simulaciones junto con los análisis de sensibilidad para redes que se encuentran bajo el lenguaje estándar SBML, el panel de simulación contiene un conjunto de solvers, SosLib, que permite resolver sistemas de ecuaciones diferenciales. El tiempo de ejecución de las simulaciones fue de 100 intervalos de tiempo y todos los genes del modelo fueron inicializados con una concentración de $1.0 \mu\text{M}$, a excepción de los genes reportados en literatura como

sobreexpresados en la enfermedad del cáncer, estos genes fueron inicializados con una concentración de $3.0 \mu\text{M}$ (**Material complementario Tabla 1**). En el modelo también se reportó disminución o eliminación de funciones proteicas debido a la sobreexpresión de genes capaces de inhibir la acción de las proteínas o de mutaciones que impiden la activación de los genes, a estos genes inhibidos les fue asignada una concentración inicial de $0.0 \mu\text{M}$ (**Material complementario Tabla 2**).

Escenarios de simulación para evaluar el efecto que ejerce la quercetina en el modelo de la célula sana y en el modelo de la célula cancerígena.

Para evaluar el efecto de la quercetina sobre las proteínas de interés participantes en las fases del ciclo celular y en la regulación de la apoptosis (**Tabla 1**), fueron planteados siete escenarios de simulación en los que se emplearon concentraciones distintas de quercetina para el modelamiento de la red biológica reconstruida: (i) Escenario 1: $0\mu\text{M}$, (ii) Escenario 2: $20\mu\text{M}$, (iii) Escenario 3: $40\mu\text{M}$, (iv) Escenario 4: $60\mu\text{M}$, (v) Escenario 5: $70\mu\text{M}$, (vi) Escenario 6: $80\mu\text{M}$, (vii) Escenario 7: $90\mu\text{M}$.

Tabla 1. Proteínas de interés involucradas en las fases del ciclo celular y la apoptosis sobre las que fue evaluado el efecto de la quercetina de acuerdo con los siete escenarios de simulación planteados para el estudio.

Fase	Proteína	Fase	Proteína
G1	Ciclina D1/CDK4 Ciclina D1/CDK6	Control mitosis	Ciclina B1 / CDK1
G1/S	Ciclina E / CDK2	Proteínas Antiapoptóticas	BCL2 BCLXL MCL1
G2/M	Ciclina A / CDK2	Proteínas Proapoptóticas	BAX BAD CITOCROMOC APAF1 CASPASA 9 CASPASA 3
Mitosis	CDC25A CDC25B CDC25C WEE1	proteínas asociadas a respuesta al daño	P53

Una vez obtenidos los resultados del análisis de sensibilidad, estos fueron comparados con los resultados obtenidos en el modelo de la célula sana reportado por Loaiza y colaboradores, justificando los cambios presentados, lo que permitió evidenciar la influencia de la quercetina en los procesos propios de células cancerígenas.

Resultados y discusión

Descripción del modelo que representa la red biológica del ciclo celular y la apoptosis alterados por la progresión del cáncer.

El modelo construido que involucra las alteraciones del ciclo celular y la apoptosis en una célula tumoral consta de 1111 reacciones, incluyendo reacciones de transcripción, traducción, estados de transición, asociación y disociación de heterodímeros, catálisis, inhibición, modulación o modulación reducida, estimulación física o estimulación reducida, influencia positiva y negativa. Contiene 803 especies biológicas, que involucran 282 proteínas, 208 genes y sus respectivos 208 ARNm, 5 fenotipos que incluyen 2 procesos celulares, 95 complejos y una molécula simple (quercetina) (**Figura 1**). El modelo matemáticamente está representado por un sistema de 803 ecuaciones diferenciales ordinarias y 1111 parámetros cinéticos (constantes cinéticas de reacción).

El modelo incluye diversas vías de señalización dentro de los procesos de apoptosis y ciclo celular, tales como la vía de las caspasas que son activadas después de señales apoptóticas provenientes de las vías intrínseca y extrínseca. La vía Wnt/ β -catenina la cual está involucrada en el control de la proliferación, diferenciación y destino celular [18]. La vía PI3K/AKT/mTOR encargada de regular procesos celulares como el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. La vía p53, que se activa ante daños en el ADN, generando detención del ciclo celular para la reparación del ADN. La vía NF- κ B que promueve la inflamación, resistencia a la apoptosis y supervivencia celular [19]. La vía MAPK/ERK que está encargada de regular la proliferación, diferenciación celular y apoptosis en respuesta a estímulos externos [20].

Alteraciones en las vías de señalización ocasionadas por el proceso oncogénico y la progresión de cáncer.

Teniendo en cuenta lo reportado en literatura se pueden evidenciar diversas alteraciones en estas vías de señalización ocasionadas por la enfermedad del cáncer. Estas alteraciones ocurren cuando ciertos genes sufren mutaciones convirtiéndose en oncogenes, que a su paso se sobre expresan incrementando el potencial de causar cáncer, en este caso algunos de los genes sobreexpresados son EGFR, ERBB2, RAS, RAF, ERK, que se encuentran principalmente involucrados en la vía MAPK/ERK. Por tratarse de una cascada de señalización reguladora de la proliferación celular, cualquier alteración como la sobreexpresión de genes genera una acumulación de proteínas hiperactivas que conlleva a una cascada de señalización activa constantemente, lo que genera una proliferación celular desmedida y permanente [21].

Los genes PI3K, AKT, RICTOR, SGK1, cuando sufren de una sobreexpresión generan un desequilibrio en la vía PI3K-AKT-mTOR, ocasionando la activación constante de las proteínas AKT y mTOR, lo que impulsa el crecimiento celular y la resistencia a la apoptosis [22]. En la vía NF- κ B los genes NF- κ B, IKK, CIAP1, CIAP2, XIAP, AKT, presentan una sobreexpresión lo que conlleva a una activación constante de NF- κ B, que se transloca al núcleo para activar la transcripción de genes antiapoptóticos y promotores del crecimiento, impidiendo la activación del mecanismo apoptótico y desencadenando una proliferación celular descontrolada [23]. La vía JAK-STAT, presenta una sobreexpresión en los genes STAT3 Y STAT5, los cuales activan la expresión de genes involucrados en el ciclo celular como MYC, BCL2, BCL XL, CICLINA D1; está hiperactividad mantiene la proliferación celular en constante incremento [24]. La interacción entre ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) es fundamental para la progresión del ciclo celular. Las ciclinas D y E, junto con CDK2/1, promueven la entrada en la fase S del ciclo celular mientras que PLK1 y AURKA regulan la mitosis. La sobre expresión de estos genes promueve la progresión incontrolada del ciclo celular, lo que lleva a mayor proliferación celular [25, 26].

CIAP1, CIAP2, XIAP, SURVIVIN, LIVIN, BRUCE, también llamados (IAPs) son supresores de apoptosis su actividad consiste en bloquear la activación de caspasas

y proteasas, la sobreexpresión de estos genes lleva a la supresión prolongada de la apoptosis [27]. MDM2 Y MDM4 son inhibidores del supresor de tumores de mayor importancia, conocido como p53; al presentarse una sobreexpresión en estos genes se evita que p53 pueda enviar señales para la detención del ciclo celular permitiendo la supervivencia de células con daño en el

ADN [28]. La vía Wnt/ β -catenina, β -catenina activa TCF promoviendo la expresión de genes que favorecen la proliferación celular y la evasión de la apoptosis, en el cáncer TCF se encuentra sobreexpresado contribuyendo al crecimiento y progresión de tumores [29].

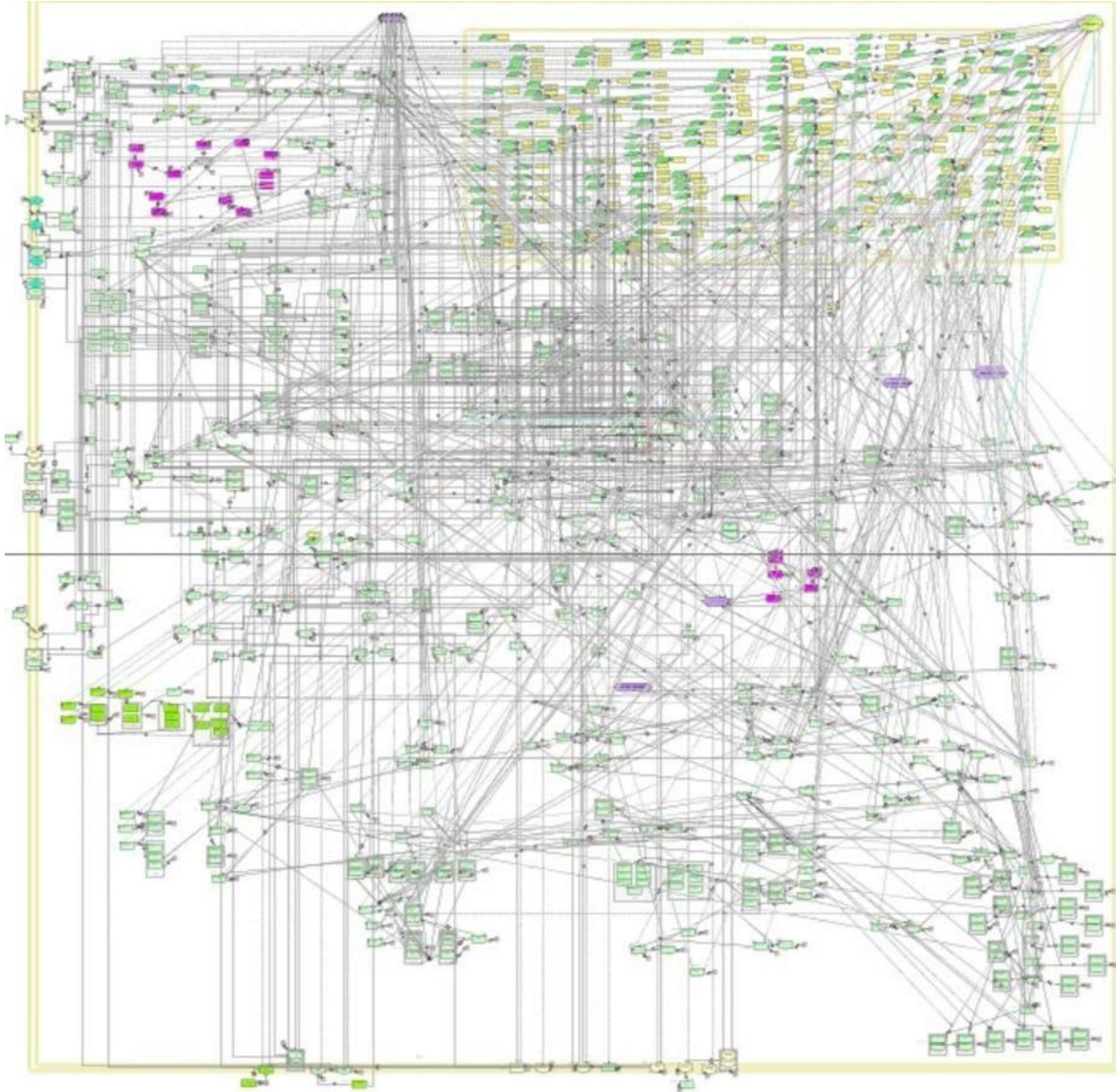


Figura 1. Modelo elaborado en CellDesigner con la representación de vías involucradas en los procesos del ciclo celular y la apoptosis, para una célula cancerígena.

En adición al desequilibrio que se da en la expresión de genes involucrados en las vías de señalización mencionadas anteriormente, la función de ciertas proteínas puede verse afectada por la sobreexpresión de sus inhibidores o la mutación de los genes encargados de su expresión, conocidos como supresores de tumores,

estas mutaciones disminuyen la actividad de la proteína o le conceden un funcionamiento aberrante. La vía PI3K/AKT/mTOR se ve afectada por la inactividad de proteínas como PTEN y INPP4B que mantienen un control de la activación de PI3K, al no haber actividad de estas proteínas se genera una acumulación excesiva

de PI3K. Esta actividad junto a la inactividad de TSC1/TSC2, que son encargados de inhibir las funciones de mTOR, desencadena una actividad descontrolada de la vía PI3K/AKT/mTOR que se ve reflejada como un incremento en la proliferación celular [30]. La vía Wnt/ β -catenina sufre algunas alteraciones debido a la falta de función de Axin, inhibidor directo de β -catenina y APC, el cual se encarga de degradar a CTNNB1 impidiendo la producción de β -catenina, al no haber un correcto funcionamiento de estas proteínas hay una acumulación de β -catenina que desencadena la activación de genes que impulsan la proliferación celular y la formación de tumores [31].

El ciclo celular consta de muchos puntos de control regulados por proteínas específicas que en la progresión del cáncer sufren de alteraciones que evitan el buen funcionamiento de la modulación del ciclo celular. Como es bien conocido, p16 se encarga de controlar la transición de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular, pero la constante sobreexpresión de su inhibidor CDK4R24C, desactiva la función de la proteína. De igual forma, la proteína p27 es inhibida de forma constante por SPK2 impidiendo la detención de la transición de G1 a S [32]. WEE1 previene la entrada en la mitosis cuando hay daño en el ADN, pero en la progresión del cáncer su ARNm se encuentra reprimido, lo cual genera otra alteración en el ciclo celular [33].

Finalmente, cuando la proteína p53 está sobre inhibida por las proteínas MDM2 y MDM4, se impide la expresión de p21. Todas las restricciones mencionadas llevan a que el ciclo celular no tenga control ni reparación, generando una mayor cantidad de células con daños genéticos que ayudan a la expansión del cáncer [34].

Influencia de la quercetina sobre la proliferación celular y la apoptosis

Como se observa en la figura 2, la quercetina interactúa de forma positiva en (i) la actividad de proteínas proapoptóticas como BAX, CASPASA 9 y CASPASA-3, (ii) proteínas asociadas a la respuesta celular al daño del ADN como p53 y (iii) proteínas asociadas a regulación transcripcional como AHR [35]. Esta interacción positiva fomenta la activación de la apoptosis. De forma contraria, la quercetina interactúa de forma negativa en la actividad de (i) proteínas asociadas a la inhibición de la apoptosis como cIAP5, BCL-XL y BCL-2, (ii) proteínas asociadas a la regulación de la transcripción como TCF y STAT3, (iii) proteínas asociadas al ciclo celular como la Ciclina-B1, Ciclina-D1, Ciclina-A y CDK2 y (iv) proteínas asociadas a la señalización y supervivencia celular como AKT. Estas interacciones negativas fomentan la inhibición de la proliferación celular [36, 37].

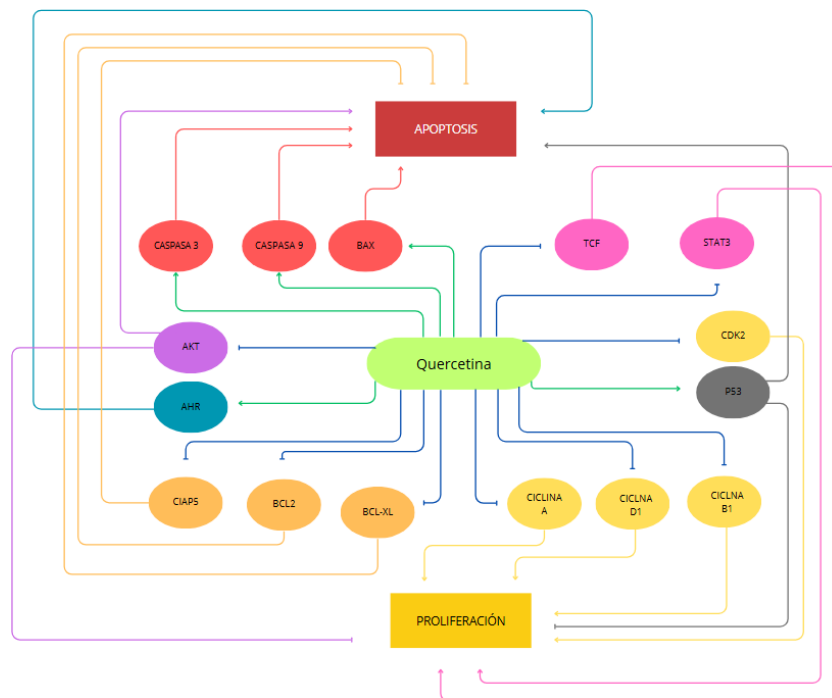


Figura 2. Circuito de interacción de la quercetina con moléculas del ciclo celular y la apoptosis. Las líneas azules salientes de la queratina representan interacciones negativas, las líneas verdes representan interacciones positivas. En color rojo se representan las proteínas proapoptóticas, en color rosado las proteínas asociadas a la regulación de la transcripción, en color amarillo las proteínas asociadas al ciclo celular, en color naranja las proteínas asociadas a la inhibición de la apoptosis, en color morado las proteínas asociadas a la señalización celular y supervivencia, en color azul las proteínas asociadas a regulación transcripcional y en color gris las proteínas asociadas a la respuesta celular al daño del ADN. Con sus respectivas interacciones con la proliferación y la apoptosis.

Evaluación de la concentración de quercetina y su efecto sobre las proteínas de interés involucradas en las fases del ciclo celular y la apoptosis en una célula tumoral.

De acuerdo con las alteraciones descritas anteriormente y la influencia de la quercetina sobre la proliferación celular y la apoptosis, fue ejecutado el modelamiento de la red biológica reconstruida bajo los siete escenarios de simulación planteados, evaluando el comportamiento de las proteínas de interés descritas en la **Tabla 1** principalmente a una concentración de quercetina de 0μM, 20μM, y 70μM, concentraciones correspondientes a los escenarios 1, 2 y 5 respectivamente.

Fase G:

La Ciclina-D1 es una de las proteínas más importantes en el control del ciclo celular, al unirse a CDK4 y CDK6 genera la fosforilación de la proteína Rb, esta fosforilación permite que el complejo E2F1/TEDP1

envíe señales de transcripción a genes importantes para la progresión del ciclo celular, tales como Ciclina-E, Ciclina-A y CDK2 [38]. La quercetina actúa directamente inhibiendo la actividad proteica de Ciclina-D1 (**Figura 2**), esto ocasiona que la producción de complejos antes hiperactivos por las alteraciones ocasionadas por la progresión del cáncer, empiecen a disminuir de forma gradual a medida que la concentración de quercetina empieza a aumentar (**Figura 3**). Al generarse una disminución de estos complejos, la proteína Rb no se va a fosforilar por lo cual no va a activar al complejo E2F1/TEDP1, ocasionando que no se envíen señales de transcripción a genes que dan continuidad al ciclo celular. Al no haber actividad de la Ciclina-D1 se esperaría la acumulación de CDK4 y CDK6; sin embargo, inhibidores como p21 se activan gracias a proteínas como p53 quien interactúa directamente con la quercetina aumentando sus niveles y a su vez los del inhibidor, controlando la acumulación de CDK4 y CDK6.

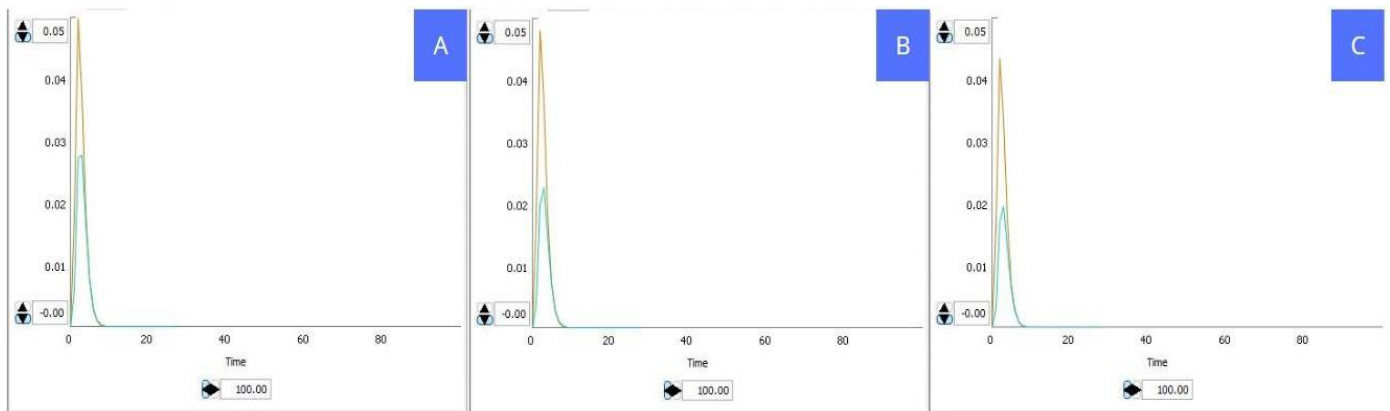


Figura 3. Comportamiento de las proteínas clave en la fase G del ciclo celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color amarillo-naranja se observa el complejo CICLINA D1/CDK4 y en color azul claro el complejo CICLINA D1/CDK6 bajo una concentración de quercetina de A) 0.0μM, B) 20.0μM, y C) 70.0μM.

Fase G1/S:

Para la transición por la fase S del ciclo celular se requiere la activación de Ciclina-E y su unión a CDK2, este complejo ayuda a la fosforilación de RB para continuar expresando genes involucrados en el transcurso del ciclo celular [39]. En la **figura 4** se

observa como el comportamiento de este complejo queda suspendido, este comportamiento puede estar dado debido a no se está produciendo más cantidad de la Ciclina-E, pues el ciclo celular está detenido con la inactividad de la Ciclina-D. En adición, la cantidad de

Ciclina-E que puede haber quedado en el sistema debe unirse a CDK2 quien tiene su funcionamiento inhibido directamente por la quercetina, por ende, el comportamiento del complejo Ciclina-E/CDK2 alcanza rápidamente un nivel de cero, pues nada se va a producir

y nada se va a consumir. Además, al estar detenida su actividad, el complejo no puede marcar para degradación a los inhibidores de CDKs, lo que fomenta aún más que las CDKs tengan una actividad restringida, frenando la progresión del ciclo celular.

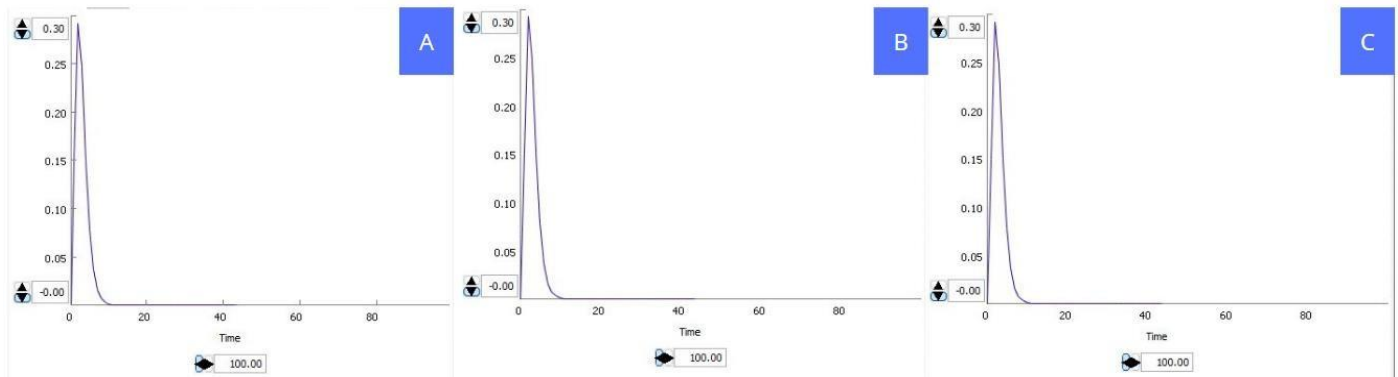


Figura 4. Comportamiento de las proteínas clave en la fase G1/S del ciclo celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color morado se representa el complejo CICLINA-E/CDK2 bajo una concentración de quercetina de A) 0.0μM, B) 20.0μM, y C) 70.0μM.

Fase G2/M:

El complejo Ciclina-A/CDK2 tiene un comportamiento similar al del complejo Ciclina-E/CDK2 que se observa en la **figura 4**. El complejo Ciclina-A/CDK2 alcanza rápidamente un nivel de cero. Como se mencionó anteriormente, la Ciclina-E no puede producirse debido al bloqueo del ciclo por el efecto de la quercetina en proteínas anteriores, en el caso de este complejo Ciclina-

A/CDK2, ambas proteínas interactúan de forma negativa con la quercetina, esto impide la formación del complejo de tal forma que a medida que se aumenta la concentración de la quercetina (**Figura 5, C**) podemos observar que empieza a disminuir la concentración del complejo. Lo que se traduce en un mayor impedimento que la célula entre en mitosis.

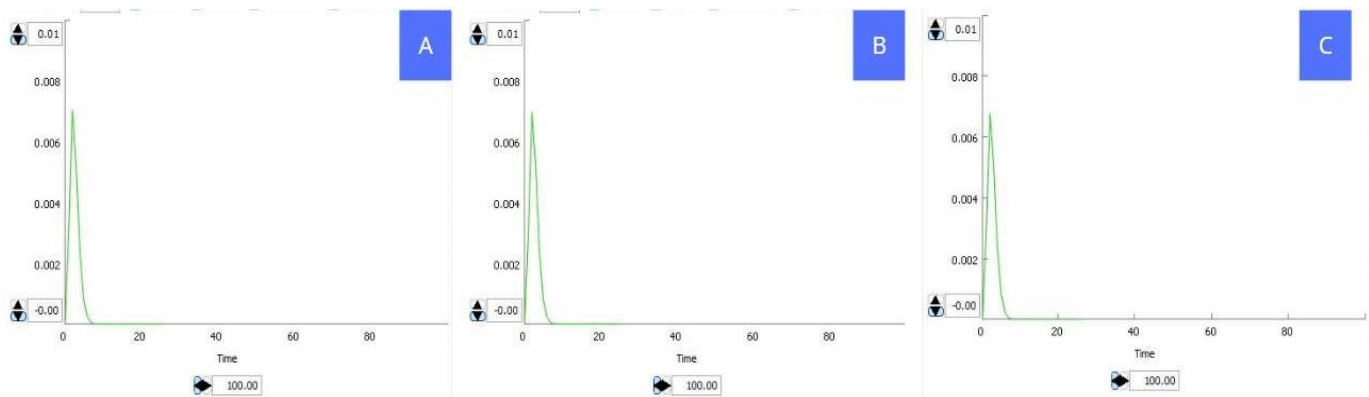


Figura 5. Comportamiento de las proteínas clave en la fase G2/M del ciclo celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color verde se representa el complejo CICLINA-A/CDK2 bajo una concentración de quercetina de A) 0.0μM, B) 20.0μM y C) 70.0μM.

Fase Mitosis:

Las fosfatasa CDC25 son las encargadas de activar a las CDKs [40], debido a la represión que tiene el ciclo

celular por el efecto que ejerce la quercetina estas fosfatasa no tendrán una función dentro del ciclo

celular, puesto que no tienen a quién activar. Gracias a este comportamiento, así se aumente la concentración de quercetina su comportamiento continúa siendo igual y su concentración se mantiene en niveles bajos (**Figura 6**). Este comportamiento descrito se puede observar de forma más clara con la proteína Wee1 (**Figura 6, Azul claro**), la cual tiene la función de inhibir a CDK1 para

evitar la entrada temprana a la mitosis [41], pero al no haber un ciclo celular en proceso no hay demanda de CDK1 por lo cual Wee1 no tiene mucha actividad inhibitoria y se visualiza en una concentración baja y sin ningún cambio ante diferentes concentraciones de quercetina.

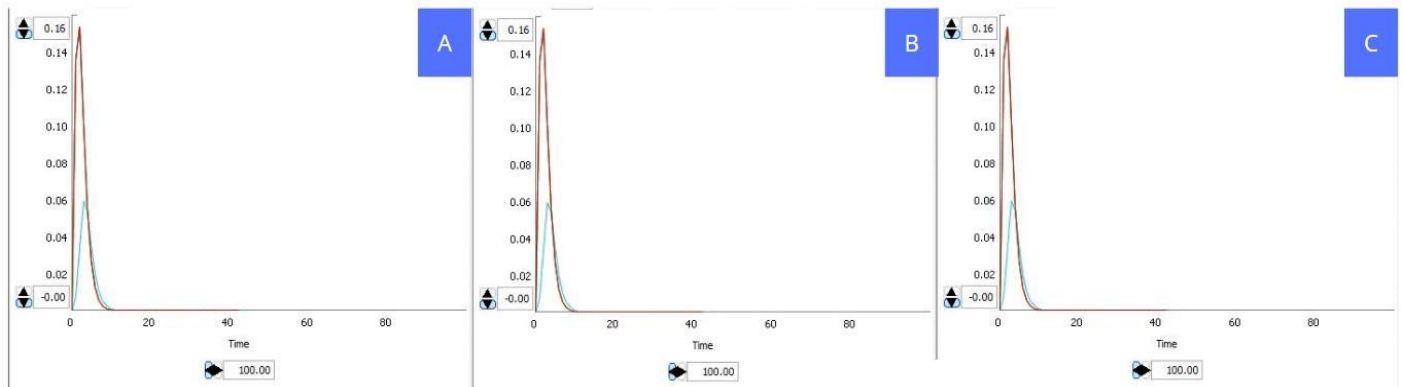


Figura 6. Comportamiento de las proteínas clave en la fase de la mitosis del ciclo celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color azul oscuro se observa la proteína CDC25A, en color verde la proteína CDC25C, en color rojo la proteína CDC25B y en color azul claro la proteína WEE1, bajo una concentración de quercetina de A) 0.0μM, B) 20.0μM., y C) 70.0μM.

Fase control de la mitosis:

Para continuar con el arresto del ciclo celular, en la figura 7 se puede observar el comportamiento del complejo Ciclina-B1/CDK1, el cual es el encargado de entrar a la célula en mitosis, en este punto no debería haber una expresión del complejo, pero teniendo en cuenta que el modelo construido en este trabajo corresponde a una célula tumoral, con un ciclo celular

completamente descontrolado e hiperactivo que puede dejar rastros y acumulaciones de proteínas que quedan completamente frenadas como es el caso de este complejo. En adición, si se diera el caso de entrar en mitosis temprana, la quercetina también interactúa de forma directa y negativa con la Ciclina-B1, impidiendo completamente que este imprevisto sucediese.

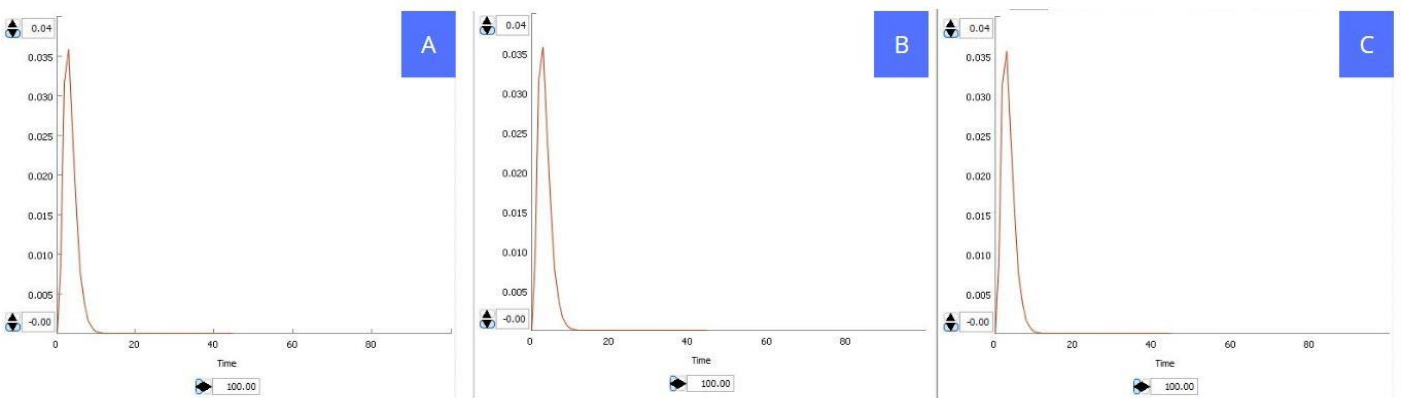


Figura 7. Comportamiento de las proteínas clave en el control de la mitosis del ciclo celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color rojo se observa el complejo CICLINA-B1/CDK1 a una concentración de quercetina de A) 0.0μM, B) 20.0μM, y C) 70.0μM.

Proteínas proapoptóticas:

En el caso de la apoptosis, esta se encuentra controlada por dos tipos de proteínas, las antiapoptóticas y las proapoptóticas, estas proteínas normalmente deben estar en equilibrio, sin embargo, pero en la progresión del cáncer este equilibrio se desestabiliza poniendo por encima a las proteínas antiapoptóticas, lo que sumado a las evasiones de los puntos de control del ciclo celular, no permiten la expresión del proceso celular de la apoptosis, sin embargo, la célula continúa produciendo proteínas proapoptóticas como Bax y Bad, pero su funcionamiento es evadido [42], esto explica por qué en los resultados del modelamiento se observan contracciones de proteínas como Bax y Bad sin la necesidad de adicionar quercetina (**Figura 8-A** que

corresponde a la simulación empleando una concentración de quercetina de $0.0\mu\text{M}$), estas dos proteínas trabajan en sincronía, siendo Bad la proteína inhibidora de proteínas antiapoptóticas como bcl2 y bclxl; y Bax la encargada de la liberación del citocromo C para la inducción de la apoptosis. La quercetina tiene interacción directa con Bax, lo que se refleja en las gráficas **B** y **D** de la **figura 8**, de forma paralela se puede observar un incremento en la concentración del citocromo C (**Figura 8: E, F, G**) quien junto con APAF-1, el cual se expresa de forma normal y moderada, conforman el apoptosoma, encargado de activar las caspasas 3 y 9.

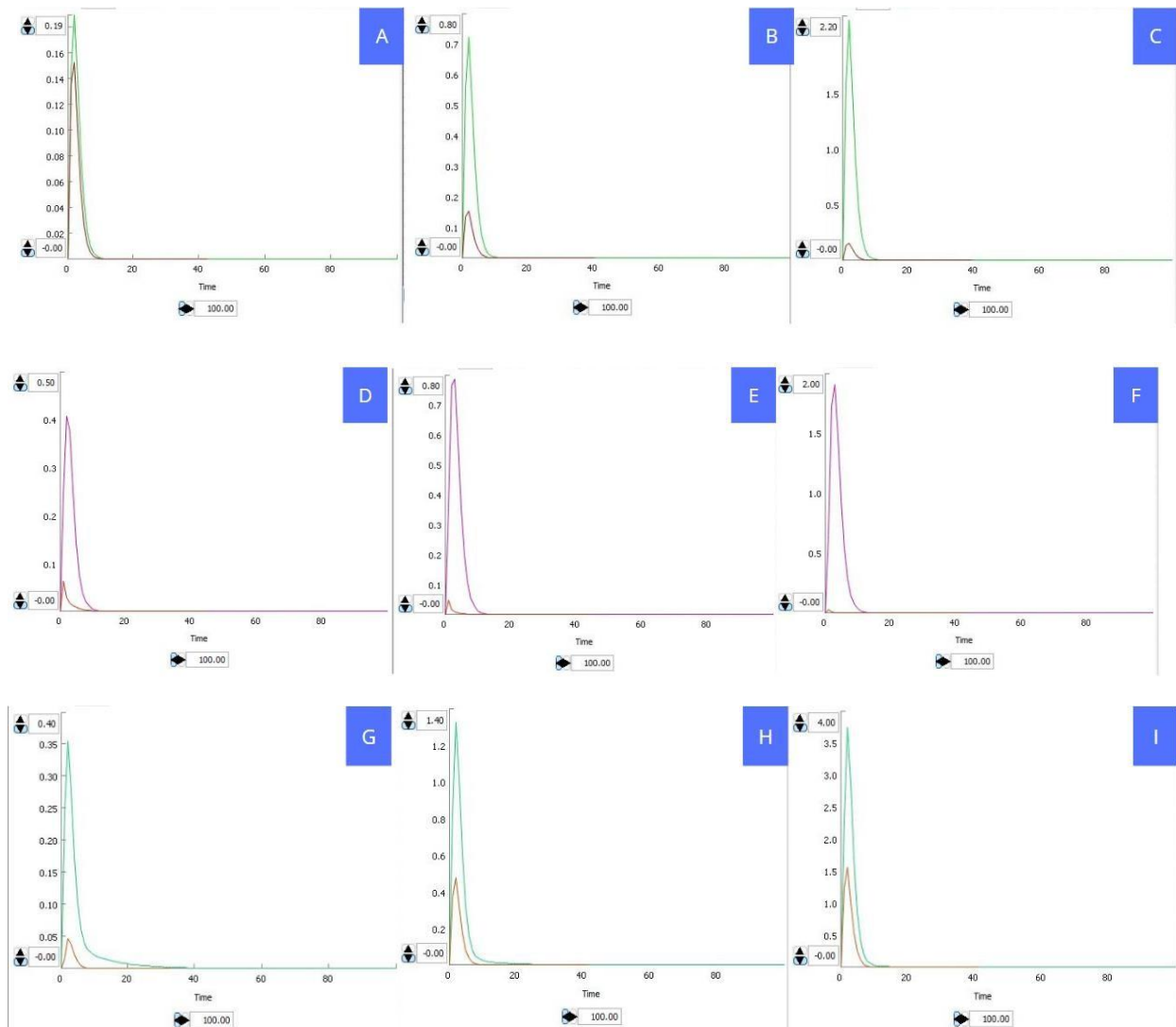


Figura 8. Comportamiento de las proteínas proapoptóticas claves frente a diferentes concentraciones de quercetina. En el panel superior se observa en color verde a la proteína BAX y en color rojo la proteína BAD. En el panel intermedio se observan en color

rosado la proteína CITOCROMO C y en color rojo la proteína APAF-1. En el panel inferior se observan en color naranja la proteína CASPASA 9 y en color verde la proteína CASPASA 3. A, D y G corresponden al escenario de simulación que contempla una concentración de quercetina de 0.0 μ M. B, E y H corresponden a las simulaciones con una concentración de quercetina de 20.0 μ M. Finalmente, C, F e I corresponden a simulaciones en las que la concentración de quercetina fue de 70.0 μ M.

Proteínas Antiapoptóticas:

La acumulación de estas caspasas viene siendo alta desde el comportamiento de Bax, pero la quercetina también interactúa con las caspasas 3 y 9 incrementando su activación y dando como resultado una hiperactividad del proceso celular de la apoptosis (**Figura 8: G, H, I**). La sobreexpresión de los genes que codifican para proteínas activadoras de las proteínas antiapoptóticas pueden hacer que la actividad de estas proteínas sea hiperactiva, previniendo de forma constante el correcto funcionamiento de la apoptosis [42].

En la **figura 9** se observa como las proteínas BCL2, BCLXL y MCL1 empiezan a disminuir su concentración con el aumento de la concentración de quercetina, esto puede deberse principalmente a la inhibición por parte de las proteínas proapoptóticas con mayor activación por su interacción con la quercetina y la inhibición de BCL2 y BCLXL ejercida por la quercetina. Con la disminución de este conjunto de proteínas se disminuye la inhibición de la apoptosis.

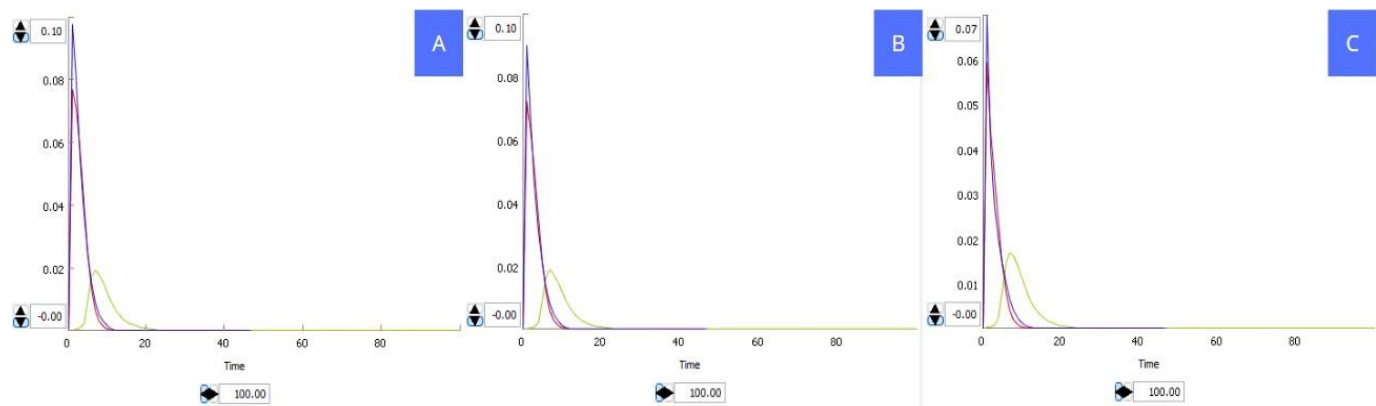


Figura 9. Comportamiento de las proteínas antiapoptóticas claves ante diversas concentraciones de quercetina. De las gráficas de la A a la C se observa en color rojo la proteína BCL2, en color verde la proteína BCLXL y en color azul oscuro la proteína MCL1. A una concentración de quercetina de: A) 0.0 μ M, B) 20.0 μ M, C) 70.0 μ M.

Proteínas con respuesta al daño:

P53 es la proteína principalmente encargada de arrear el ciclo celular cuando se presenta un daño en el ADN, este arresto ocurre para la correcta reparación del ADN, en caso de que no se pueda reparar completamente, p53 activa la transcripción de genes encargados de activar la apoptosis [43]. Durante la progresión del cáncer el funcionamiento de p53 es nulo (**Figura 10: A**), la

quercetina interactúa con la proteína p53 activándola, lo que se evidencia con un aumento en la concentración de p53 que es directamente proporcional al aumento de quercetina en el sistema (**Figura 10: B y C**). La activación de p53 se traduce en un incremento de la detención del ciclo celular y en que se active directamente la apoptosis.

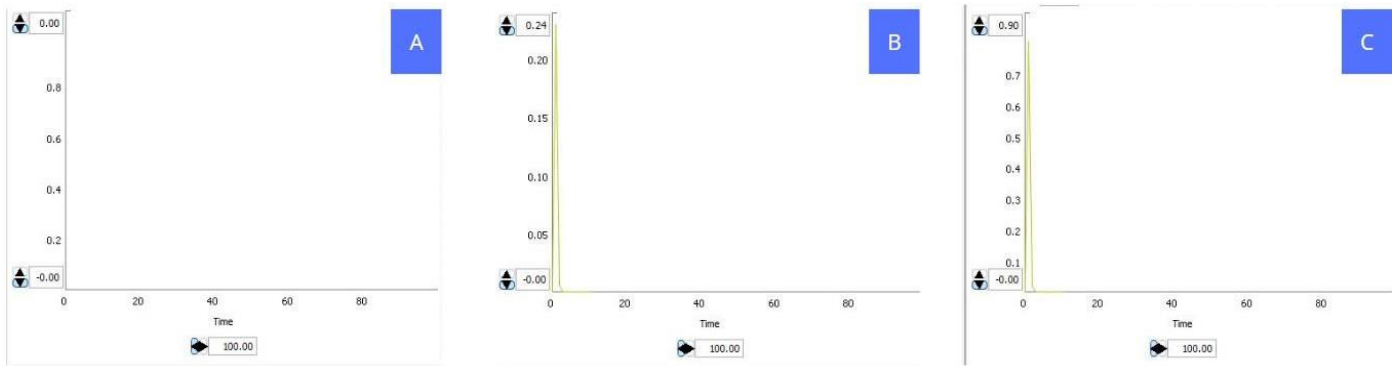


Figura 10. Comportamiento de proteínas con respuesta al daño del ADN frente a distintas concentraciones de quercetina. En color verde se representa el comportamiento de la proteína p53 a una concentración de quercetina de A) 0.0 μ M, B) 20.0 μ M, y C) 70.0 μ M.

Apoptosis y Proliferación:

Al unificar las interacciones de la quercetina con proteínas pertenecientes a los procesos del ciclo celular, la apoptosis y las cascadas de señalización que se producen tras la interacción, se puede evidenciar la

detección y estabilización del ciclo celular, además se evidencia el aumento de la apoptosis por encima del ciclo celular a medida que la concentración de quercetina aumenta (**Figura 11**).

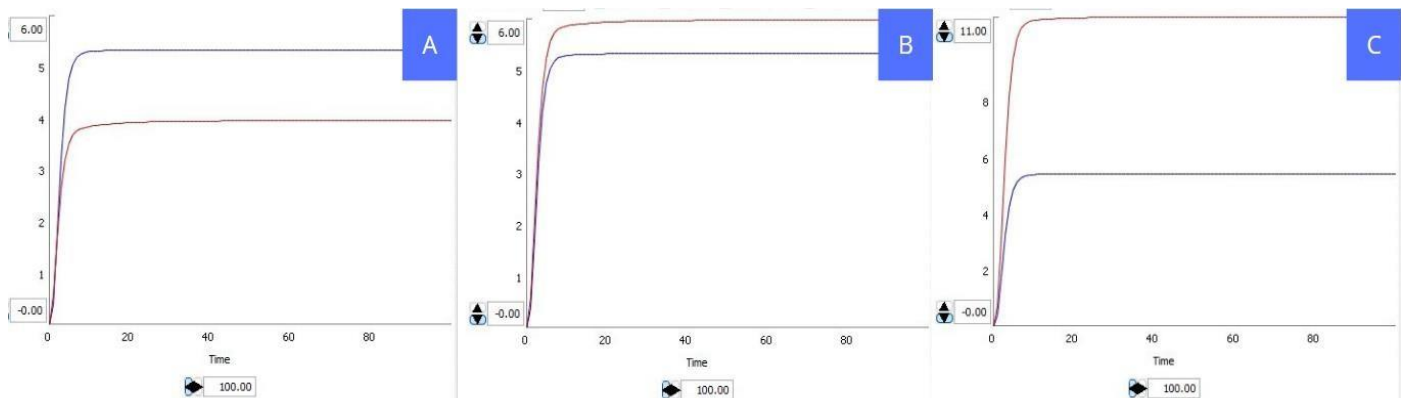


Figura 11. Comportamiento de la apoptosis y la proliferación celular frente a distintas concentraciones de quercetina. En color azul oscuro se representa el comportamiento de la proliferación celular y en color rojo el comportamiento de la apoptosis a una concentración de quercetina de A) 0.0 μ M, B) 20.0 μ M, y C) 70.0 μ M.

Comparación del efecto que ejerce la quercetina en una célula sana y el efecto que ejerce sobre una célula tumoral

Teniendo en cuenta los resultados anteriores en los que se observa el comportamiento de cada fase del ciclo celular y la apoptosis frente a la influencia de la quercetina podría pensarse que todas las células van a detener su ciclo celular y activar su vía apoptótica, esto

no sería favorable para una célula sana y sería perjudicial para los organismos. Por suerte esto no es así, como se mencionó en la parte introductoria, se cuenta con un modelo de una célula sana sometida a los mismos escenarios de simulación y se observa una notable diferencia en el comportamiento de una célula sana y una célula tumoral frente al efecto que ejerce la quercetina.

En el modelo de Loiza y colaboradores, en el que se evalúa el efecto que ejerce el flavonoide quercetina sobre la progresión del ciclo celular y la apoptosis en una célula sana se reportó que los niveles de Ciclina-D1 en unión a sus dos ciclinas dependientes de quinasa CDK4 y CDK6, no presentaron ningún cambio o respuesta frente a las diversas concentraciones de quercetina; así mismo, la Ciclina-E y la Ciclina-A en unión a su ciclina dependiente de quinasa CDK2, no reportaron un cambio significativo, incluso se observa un ligero aumento de la conformación de estos complejos. Las proteínas involucradas en la mitosis: CDC25A, CDC25B, CDC25C y WEE1 no presentan ningún cambio ante las concentraciones de quercetina. Las proteínas encargadas del control de la mitosis como la Ciclina-B en unión a CDK1 no reportaron un cambio significativo e incluso puede evidenciarse un incremento. Como parte del proceso de apoptosis las proteínas antiapoptóticas BCL2, BCLXL y MCL1 no muestran ningún cambio frente a la quercetina. Las proteínas proapoptóticas BAX, BAD, CITOCROMO C, APAF-1, CASPASA 3, CASPASA 9; no muestran ningún cambio a ningún nivel de concentración de la quercetina, del mismo modo la proteína en respuesta al daño p53 (Información en referencia [12]).

Estos resultados son muy contrastantes respecto a los obtenidos en la célula cancerígena y que fueron objeto de estudio en el presente estudio, y pueden explicarse desde el punto de que los procesos al interior de una célula sana funcionan de manera regulada y controlada por lo cual el efecto de la quercetina en el modelo genera una respuesta que puede interpretarse como un bucle de retroalimentación negativa, cuando la quercetina inhibe la actividad de las ciclinas D, E, A y B. Al mismo tiempo, la quercetina está activando a la proteína p53, estimulando a las proteínas proapoptóticas e inhibiendo a las proteínas antiapoptóticas. Pero en este caso el funcionamiento de p53 es normal, por lo cual si se incrementa no quiere decir que activa de inmediato la apoptosis, p53 detiene el ciclo celular y se cerciora de si el ADN tiene fallas o no, en caso de tenerlas activa el proceso celular de la apoptosis; pero al tratarse de una célula sana, reactiva el ciclo celular ocasionando que la activación extra que proporciona la quercetina a las proteínas proapoptóticas sea innecesaria, por lo que rápidamente para evitar una acumulación la célula se encarga de su degradación por ende no se expresa ningún aumento en las proteínas BAX, Caspasa 3 y Caspasa 9 (Información en referencia [12]).

Del mismo modo, lo que ocurre con las proteínas antiapoptóticas como BCL2, BCLXL y MCL1 es que van a ser inhibidas por la quercetina con el fin de activar la vía de apoptosis, pero nuevamente al tratarse de una célula sana la vía de la apoptosis no se activará y por ende seguirán generándose señales de activación y producción de las proteínas antiapoptóticas buscando el equilibrio de proteínas activadoras e inhibidoras de la apoptosis. Al activarse nuevamente el ciclo celular gracias a la revisión por parte de p53, la célula sigue produciendo de forma normal las proteínas involucradas en el ciclo celular, eso incluye a las proteínas CDC25 las cuales buscaran activar a las proteínas CDKs con el fin de continuar el ciclo, aquí se podría generar una competencia por unión a CDKs para su activación por parte de CDC25 y su inhibición por parte de la quercetina, evidenciando mayor afinidad por CDC25. La activación de CDKs tendría la misma competencia por la activación de las ciclinas inhibidas por la quercetina, evidenciando la afinidad de ciclinas y ciclinas dependientes de quinasa (Información en referencia [12]).

Con el comportamiento presentado en el modelo de una célula sana frente a diversas concentraciones de quercetina se evidencia que la acción del flavonoide quercetina es ineficaz para la detención del ciclo celular y activación de la apoptosis en una célula completamente sana, lo que es opuesto a su comportamiento en una célula cancerígena donde su efecto en el modelo tumoral se traduce en que se detiene de forma eficaz el ciclo celular y se activa la apoptosis, con esto se logra evidenciar que la quercetina no genera un peligro para las células sanas y solo muestra efectos en células cancerígenas, efectos que son favorables para atacar la progresión del cáncer.

Conclusión

En células cancerígenas el flavonoide quercetina tiene la capacidad de inducir el arresto del ciclo celular inhibiendo de manera efectiva a las ciclinas y a las ciclinas dependientes de quinasas (CDKs). Este comportamiento da como resultado la detención y estabilización de la proliferación celular, impidiendo el avance descontrolado a través de las fases del ciclo celular. En paralelo, la quercetina también interactúa con el proceso celular de la apoptosis mostrando un efecto positivo en la actividad de proteínas

proapoptóticas y un efecto negativo en las proteínas antiapoptóticas esto conlleva a que el proceso celular de la apoptosis no tenga detención y su activación se incrementa a tal punto que supere al ciclo celular llevando a las células cancerosas a la muerte inmediata.

Además, se debe resaltar que el flavonoide quercetina presenta comportamientos opuestos cuando se trata de células sanas y células cancerígenas, mostrando un incremento en la apoptosis y una detención del ciclo celular en células cancerígenas y por el contrario una detención y disminución de la apoptosis y un aumento del ciclo celular en células sanas. Esta respuesta selectiva de la interacción quercetina-célula, propone al flavonoide como un blanco de estudio prometedor para tratamientos contra la progresión del cáncer.

Recomendaciones

Debido a que este modelo solo se enfoca en dos de todos los procesos celulares, apoptosis y ciclo celular, se dejan de lado las diversas vías de señalización que existen dentro de una célula, de modo que al verlo desde un punto de vista sistémico, las vías de señalización encargadas de regular otros procesos celulares deben conectarse de alguna forma con los dos procesos evaluados en este estudio, por esta razón se recomienda contrastar los resultados presentados aquí con estudios *in vitro* para evaluar la eficacia de la quercetina en condiciones biológicas completas y vivas.

En las simulaciones realizadas en este trabajo se varían las concentraciones de quercetina, cuando una interacción quercetina-proteína es positiva la proteína sube sus niveles, pero a medida que la quercetina sigue subiendo su concentración, también lo hace la proteína con la que interactúa y esto puede seguir sucediendo de forma excesiva debido a que no se va a generar una respuesta biológica de intoxicación. Por esta razón se recomienda estudiar las dosis óptimas a nivel *in vitro* para definir a que concentración la quercetina puede llegar a ser tóxica para el ser humano.

Referencias

1. Pucci, B., Kasten, M., & Giordano, A. (2000). Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia*, 2(4), 291-299. <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900101>
2. Anand, U., Dey, A., Singh Chandel, A. K., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco,

- V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2023). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks, and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367-1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
3. Piña-Sánchez, P., Chávez-González, A., Ruiz-Tachiquín, M., Vadillo, E., Monroy-García, A., Montesinos, J. J., Grajales, R., Gutiérrez de la Barrera, M., & Mayani, H. (2021). Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer control*, 28, 10732748211038735. <https://doi.org/10.1177/10732748211038735>
4. Jae, W., Ha, Y., Hyun, J., Nam, J., Chang, H., & Sug, H. (2023). Genes with dual proto-oncogene and tumor suppressor gene activities are frequently altered by protein losses in colon cancers. *Pathology-Research and Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154659>
5. Nenclares, P., & Harrington, K. J. (2020). The biology of cancer. *Medicine*, 48(2), 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.001>
6. Organización Mundial de la Salud. (2024, febrero 1). Global cancer burden growing amidst mounting need for services. Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
7. Ahmad, R., & Ghosh, P. (2022). A systematic investigation on flavonoids, catechin, β -sitosterol, and lignin glycosides from *Saraca asoca* (ashoka) having anti-cancer and antioxidant properties with no side effects. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(1). <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100293>
8. Neamtu, A. A., Maghiar, T. A., Alaya, A., Olah, N. K., Turcus, V., Pelea, D., Totolici, B. D., Neamtu, C., Maghiar, A. M., & Mathe, E. (2022). A comprehensive overview of the impact of quercetin on colorectal cancer. *Molecules*, 27(6), 1873. <https://doi.org/10.3390/molecules27061873>
9. Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent advances in the potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
10. Tezerji, S., Nazari, F., Abdolazimi, H., Fallah, A., & Talaei. (2022). Effects of quercetin on apoptosis and proliferation of colon cancer cells in a rat model of disease. *Clinical Nutrition*

- ESPEN, 48, 441-445.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.01.004>
11. Vafadar, A., Shabaninejad, Z., Movahedpour, A., et al. (2020). Quercetin and cancer: New insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell Bioscience*, 10, 32.
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00397-0>
 12. Loaiza, M., Clavijo, D., Quimbaya, M. Implementación De Un Modelo Integrativo Para La Caracterización Del Efecto Que Ejerce El Flavonoide Quercetina Derivado De La Caña De Azúcar Sobre La Regulación Del Ciclo Celular y La Apoptosis. (2021).
 13. Keerti, Y., & Kumar Singh, A. (2022). A systems biology approach towards oral cancer using computational tools and techniques. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104709>
 14. Funahashi, A., Tanimura, N., Morohashi, M., & Kitano, H. (2003). CellDesigner: A process diagram editor for gene-regulatory and biochemical networks. *Biosilico*, 1, 159-162.
[https://doi.org/10.1016/S1478-5382\(03\)02370-9](https://doi.org/10.1016/S1478-5382(03)02370-9)
 15. Whitten, K. W., Davis, R. E., & Peck, M. L. (1998). *General Chemistry*. McGraw-Hill. Retrieved from
<https://www.mheducation.es/bcv/guide/capitulo/8448157133.pdf>
 16. Ulrike Wittig, Renate Kania, Martin Golebiewski, Maja Rey, Lei Shi, Lenneke Jong, Enkhjargal Alгаа, Andreas Weidemann, Heidrun Sauer-Danzwith, Saqib Mir, Olga Krebs, Meik Bittkowski, Elina Wetsch, Isabel Rojas, Wolfgang Müller, SABIO-RK—database for biochemical reaction kinetics, *Nucleic Acids Research*, Volume 40, Issue D1, 1 January 2012, Pages D790–D796,
<https://doi.org/10.1093/nar/gkr1046>
 17. Le Novere, N., Bornstein, B., Broicher, A., Courtot, M., Donizelli, M., Dharuri, H., Li, L., Sauro, H., Schilstra, M., Shapiro, B., Snoep, J.L., & Hucka, M. (2006). BioModels database: a free, centralized database of curated, published, quantitative kinetic models of biochemical and cellular systems. *Nucleic Acids Research*, 34(90001), D689–D691.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkj092>
 18. Pećina-Šlaus, N. (2010). Wnt signal transduction pathway and apoptosis: A review. *Cancer Cell International*, 10, 22.
<https://doi.org/10.1186/1475-2867-10-22>
 19. Maddika, S., Rao, S., Panigrahi, S., Paranjothy, T., Weglarczyk, K., Zuse, A., Eshraghi, M., Manda, K., Wiehac, E., & Los, M. (2007). Cell survival, cell death, and cell cycle pathways are interconnected: Implications for cancer therapy. *Drug Resistance Updates*, 10(1-2), 1–2.
<https://doi.org/10.1016/j.drug.2007.01.003>
 20. Yue, J., & López, J. M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2346.
<https://doi.org/10.3390/ijms21072346>
 21. Orton, R. J., Adriaens, M. E., Gormand, A., Sturm, O. E., Kolch, W., & Gilbert, D. R. (2009). Computational modelling of cancerous mutations in the EGFR/ERK signalling pathway. *BMC Systems Biology*, 3, 100.
<https://doi.org/10.1186/1752-0509-3-100>
 22. Wen, F. F., Li, X. Y., Li, Y. Y., He, S., Xu, X. Y., Liu, Y. H., Liu, L., & Wu, S. H. (2020). Expression of Raptor and Rictor and their relationships with angiogenesis in colorectal cancer. *Neoplasma*, 67(3), 501-508.
https://doi.org/10.4149/neo_2020_190705N597
 23. Soleimani, A., Rahmani, F., Ferns, G. A., Ryzhikov, M., Avan, A., & Hassanian, S. M. (2020). Role of the NF-κB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gene*, 726, 144132.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132>
 24. Slattery, M. L., Lundgreen, A., Kadlubar, S. A., Bondurant, K. L., & Wolff, R. K. (2013). JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Molecular Carcinogenesis*, 52(2), 155-166.
<https://doi.org/10.1002/mc.21841>
 25. VanGenderen, C., Harkness, T. A. A., & Arnason, T. G. (2020). The role of Anaphase Promoting Complex activation, inhibition and substrates in cancer development and progression. *Aging (Albany NY)*, 12(15), 15818-15855.
<https://doi.org/10.18632/aging.103792>
 26. Tang, A., Gao, K., Chu, L., Zhang, R., Yang, J., & Zheng, J. (2017). Aurora kinases: novel therapy targets in cancers. *Oncotarget*, 8(14), 23937-23954.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14893>
 27. Zhang, L., & Yu, J. (2013). Role of apoptosis in colon cancer biology, therapy, and prevention. *Current Colorectal Cancer Reports*, 9(4), Article 10.1007/s11888-013-0188-z.
<https://doi.org/10.1007/s11888-013-0188-z>

28. Liebl, M. C., & Hofmann, T. G. (2021). The role of p53 signaling in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*, 13(9), Article 2125. <https://doi.org/10.3390/cancers13092125>
29. Jeong, W. J., Ro, E. J., & Choi, K. Y. (2018). Interaction between Wnt/ β -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β -catenin and RAS by targeting the Wnt/ β -catenin pathway. *npj Precision Oncology*, 2, Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0049-y>
30. Zou, Z., Tao, T., Li, H., et al. (2020). mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: Progress and challenges. *Cell Bioscience*, 10, Article 31. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
31. Jeong, W. J., Ro, E. J., & Choi, K. Y. (2018). Interaction between Wnt/ β -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β -catenin and RAS by targeting the Wnt/ β -catenin pathway. *npj Precision Oncology*, 2, Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0049-y>
32. Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussen, B. M., et al. (2022). A review on the role of cyclin dependent kinases in cancers. *Cancer Cell International*, 22, 325. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02747-z>
33. Egeland, E. V., Flatmark, K., Nesland, J. M., Flørenes, V. A., Mælandsmo, G. M., & Boye, K. (2016). Expression and clinical significance of Wee1 in colorectal cancer. *Tumour Biology*, 37(9), 12133-12140. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5081-3>
34. Karakostis, K., Malbert-Colas, L., Thermou, A., & et al. (2024). The DNA damage sensor ATM kinase interacts with the p53 mRNA and guides the DNA damage response pathway. *Molecular Cancer*, 23, 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01933-z>
35. Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
36. Granado-Serrano, A. B., Martín, M. A., Bravo, L., Goya, L., & Ramos, S. (2006). Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). *The Journal of Nutrition*, 136(11), 2715-2721. <https://doi.org/10.1093/jn/136.11.2715>
37. Tang, S.-M., Deng, X.-T., Zhou, J., Li, Q.-P., Ge, X.-X., & Miao, L. (2020). Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109604. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109604>
38. Montalto, F. I., & De Amicis, F. (2020). Cyclin D1 in cancer: A molecular link for the control of the cell cycle, adhesion, and invasion in tumors and stroma. *Cells*, 9(12), 2648. <https://doi.org/10.3390/cells9122648>
39. Chu, C., Geng, Y., Zhou, Y., & Sicinski, P. (2021). Cyclin E in normal physiology and disease states. *Trends in Cell Biology*, 31(9), 732-746. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.05.001>
40. Shen, T., & Huang, S. (2012). The role of Cdc25A in the regulation of cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(6), 631-639. <https://doi.org/10.2174/187152012800617678>
41. Han, B., Chen, Y., Song, C., Chen, Y., Chen, Y., Ferguson, D., Yang, Y., & He, A. (2023). Autophagy modulates the stability of Wee1 and cell cycle G2/M transition. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 677, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.08.010>
42. Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
43. Marei, H. E., Althani, A., Afifi, N., Hasan, A., Caceci, T., Pozzoli, G., Morrione, A., Giordano, A., & Cenciarelli, C. (2021). p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell International*, 21(1), 703. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02396-8>

Material Complementario

Tabla 1. Genes sobreexpresados en cáncer que se encuentran reportados en literatura. En la tabla se listan los genes sobreexpresados en una célula cancerígena, junto con su función normal en una célula sana y su función alterada en una célula cancerígena.

Genes Sobreexpresados en Células Tumorales			
Gen	Función normal – Célula sana	Función alterada – Célula tumoral	Fuente
EGFR	La función principal del EGFR es actuar como un receptor de señales en la superficie celular. Cuando una molécula de crecimiento, como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), se une a EGFR, se activa una cascada de señales dentro de la célula que puede conducir a la proliferación celular, diferenciación, migración y supervivencia. Esta vía de señalización es vital para el desarrollo y la reparación de tejidos.	EGFR puede estar mutado o sobre expresado, lo que lleva a una activación descontrolada de la vía de señalización, promoviendo el crecimiento y la supervivencia de células cancerosas. Sobre vías activas PI3K, Ras, JAK-STAT.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3483873/
RAS	RAS es una familia de proteínas que actúan como interruptores moleculares en muchas vías de señalización celular, principalmente en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular. En su forma activa. Transmite señales desde receptores de la superficie celular (como EGFR) a una variedad de vías intracelulares que controlan procesos como la proliferación celular.	Mutaciones en los genes RAS, como las que ocurren en el gen KRAS, pueden llevar a la activación continua de las proteínas RAS, lo que resulta en una señalización celular descontrolada.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682174/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743116/
RAF	RAF es una proteína que, cuando se activa, promueve la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia. Esto se hace a través de la activación de diversas vías de señalización, como la vía MAPK/ERK.	En células cancerosas, la activación constante de RAF puede proporcionar señales de supervivencia que inhiben la apoptosis mediada por FAS, lo que permite a las células cancerosas evadir la muerte y continuar proliferando.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764635/
Subunidad p110	Esta es la subunidad catalítica de PI3K, que lleva a cabo la función principal de la enzima. La subunidad p110 es responsable de convertir fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3). La formación de PIP3 activa una serie de proteínas en la célula, entre ellas la proteína quinasa B (AKT). AKT es crucial para múltiples procesos celulares, como la regulación del ciclo celular, la supervivencia celular, y la apoptosis.	Mutaciones en los genes que codifican para las subunidades p110 (como PIK3CA) pueden llevar a una actividad descontrolada de PI3K. Estas mutaciones pueden resultar en una producción excesiva de PIP3, lo que a su vez activa en exceso a AKT y otras proteínas relacionadas.	https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13058-020-01284-9.pdf

RICTOR	RICTOR ayuda a ensamblar y estabilizar este complejo. Sin RICTOR, mTORC2 no puede formarse correctamente ni llevar a cabo sus funciones.	La sobreexpresión o la hiperactivación de mTORC2, y por ende de RICTOR, puede llevar a una activación descontrolada de AKT. Esto promueve el crecimiento celular descontrolado, la supervivencia de células cancerosas y la resistencia a la apoptosis.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063170/#:~:text=Rictor%20overexpression%20is%20associated%20with%20the%20carcinogenesis%20and.for%20evaluating%20the%20prognosis%20of%20colorectal%20cancer%20patients.
SGK1	SGK1 es activada por fosforilación en respuesta a diversas señales, incluyendo hormonas y factores de crecimiento. Esto la convierte en una reguladora clave de la proliferación y el crecimiento celular. Similar a AKT, SGK1 puede promover la supervivencia celular al inhibir la apoptosis (muerte celular programada).	La sobreexpresión o hiperactivación de SGK1 puede contribuir al crecimiento descontrolado de células cancerosas. Esto se debe a su capacidad para activar señales de crecimiento y supervivencia celular, favoreciendo la proliferación tumoral. Además, inhibe a FOXO impidiendo entrada a apoptosis.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063170/#:~:text=Rictor%20overexpression%20is%20associated%20with%20the%20carcinogenesis%20and.for%20evaluating%20the%20prognosis%20of%20colorectal%20cancer%20patients.
KRAS	KRAS es una GTPasa que actúa como un interruptor molecular, alternando entre un estado activo (unido a GTP) y un estado inactivo (unido a GDP). KRAS transmite señales desde receptores de factores de crecimiento en la superficie celular hacia diversas vías intracelulares, incluidas la vía MAPK/ERK y la vía PI3K/AKT. KRAS está involucrado en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, y la supervivencia.	La activación constitutiva de KRAS promueve la proliferación celular descontrolada, la supervivencia de las células cancerosas y la resistencia a la apoptosis, lo que contribuye a la progresión y agresividad del tumor.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682174/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743116/
HRAS	Similar a KRAS, HRAS es una GTPasa que participa en la transducción de señales que regulan la proliferación y diferenciación celular.	Las mutaciones en HRAS son menos comunes en comparación con KRAS, pero están asociadas con ciertos cánceres. Al igual que KRAS, las mutaciones en HRAS pueden llevar a una activación constitutiva.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682174/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743116/
NRAS	NRAS, como las otras proteínas RAS, actúa como una GTPasa que transmite señales desde la superficie celular a las vías intracelulares que controlan el crecimiento y la supervivencia celular.	La activación constante de NRAS promueve la proliferación y supervivencia de las células tumorales, contribuyendo a la progresión del tumor y la resistencia a tratamientos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682174/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743116/
STAT3	STAT3 se activa en respuesta a citoquinas como IL-6, IL-10, y factores de crecimiento como EGF (Epidermal Growth Factor). Una vez activado (fosforilado), STAT3 se dimeriza, se transloca al núcleo y actúa como un factor de transcripción. Activando la transcripción de genes que fomentan la proliferación celular (como c-Myc) y la supervivencia (como Bcl-2 y Bcl-xL). También desempeña un papel en la angiogénesis y la invasión celular.	La activación constitutiva de STAT3 promueve la proliferación celular, la supervivencia de células cancerosas, la resistencia a la apoptosis, y la angiogénesis, contribuyendo a la progresión tumoral. STAT3 también puede suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral, favoreciendo la evasión inmune del tumor.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392110/#:~:text=Constitutively%20activated%20STAT3%20translocates%20to%20the%20nucleus%20and.tumor-mediated%20immune%20evasion%2C%20and%2C%20ultimately%2C%20invasion%20and%20metastasis https://www.nature.com/articles/s41568-022-00537-3

STAT5	STAT5 regula la expresión de genes implicados en la proliferación celular (como Ciclina D1) y en la diferenciación, especialmente en el sistema hematopoyético. También está implicado en la función de células inmunitarias y en la lactogénesis.	La activación descontrolada de STAT5 está ligada a una progresión más agresiva y un pronóstico desfavorable de la enfermedad.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430812/ https://www.nature.com/articles/s41392-021-00791-1#:~:text=As%20a%20fulcrum%20of%20many%20vital%20cellular%20processes%2C,is%20associated%20with%20various%20cancers%20and%20autoimmune%20diseases
DEPTOR	DEPTOR se une directamente a las subunidades de mTOR en los complejos mTORC1 y mTORC2. Al unirse a mTOR, DEPTOR actúa como un inhibidor competitivo, reduciendo la actividad de mTORC1 y mTORC2. Esto disminuye la fosforilación y activación de proteínas diana de mTOR, como AKT y S6K1.	Su función puede estar alterada, lo que lleva a una inhibición reducida de mTOR. Esta disfunción puede resultar en una activación descontrolada de mTORC1 y mTORC2.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519319303431?via%3Dihub#bib0041
ERK	ERK puede fosforilar a los factores de transcripción FOXO en sitios específicos. La fosforilación de FOXO por ERK puede llevar a la inhibición de la actividad transcripcional de FOXO. Esto ocurre porque la fosforilación de FOXO por ERK puede promover su exportación desde el núcleo al citoplasma, reduciendo así su capacidad para activar o reprimir la transcripción de genes diana.	La hiperactivación de ERK y la consiguiente inhibición de FOXO pueden contribuir a la proliferación descontrolada de células cancerosas y a su capacidad para evadir la apoptosis.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555100/
IKK	IKK, que forma parte del complejo I κ B quinasa, puede fosforilar a los factores de transcripción FOXO en sitios específicos, principalmente en residuos de serina.	La disfunción en la regulación de FOXO por IKK permite que las células cancerosas eviten la muerte programada y continúen proliferando.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555100/
Notch1	NOTCH1 puede promover o inhibir la proliferación celular dependiendo del contexto celular y del microambiente. Esto lo convierte en un regulador clave del ciclo celular.	NOTCH1 actúa como un oncogén, promoviendo el crecimiento y la supervivencia de células cancerosas, reprime a p27 promoviendo el ciclo celular.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349609/ https://pdfs.semanticscholar.org/9548/b7689b2cacd25f8e04f1a2f1fbb4e52f007d.pdf
AKT	AKT promueve la supervivencia celular al inhibir procesos de apoptosis (muerte celular programada). Lo hace mediante la fosforilación e inactivación de proteínas proapoptóticas como BAD y caspasa-9.	En muchos tipos de cáncer, AKT está sobreexpresada o activada de manera constitutiva, lo que lleva a un crecimiento celular descontrolado, resistencia a la apoptosis, y mayor supervivencia de las células tumorales. Inactiva BAD y suprime Puma, inhibiendo la apoptosis.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992486/

HES1	HES1 actúa como un represor transcripcional, inhibiendo la expresión de genes que promueven la diferenciación celular. Al hacerlo, HES1 mantiene a las células en un estado indiferenciado, lo cual es fundamental durante el desarrollo embrionario para permitir la formación de tejidos y órganos adecuados.	La sobreexpresión de HES1 en células tumorales puede mantener a las células en un estado más indiferenciado, lo que se asocia con características de células madre cancerosas (cáncer stem cells). Estas células son capaces de resistir tratamientos y dar origen a nuevos tumores, lo que complica la erradicación del cáncer.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452029/#:~:text=Hes1%20promotes%20cell%20proliferation%20and%20migration%20by%20activating%20Bmi-1%20and%20PTEN%20FAkt%20FGSK3%20CE%20pathway%20in%20human%20colon%20cancer
KIT	KIT es un receptor en la superficie de las células que se activa al unirse a su ligando, el factor de células madre (SCF, Stem Cell Factor). La unión de SCF a KIT activa la actividad de tirosina quinasa del receptor, lo que desencadena una cascada de señalización intracelular.	Esta activación anormal conduce a la proliferación celular incontrolada y resistencia a la apoptosis, contribuyendo al desarrollo y progresión del cáncer.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10544070/
NF-KB	NF-κB promueve la supervivencia celular al regular genes que inhiben la apoptosis (como Bcl-2 y IAPs), lo que protege a las células de la muerte programada. También participa en la regulación de la proliferación celular, lo cual es esencial para la reparación de tejidos y la respuesta a infecciones, pero puede contribuir a la oncogénesis si se desregula.	Su sobreexpresión ocasiona una expresión constitutiva de ciclina D1, ciclina E, CDK2, IL-6, MYC. Inhibe la apoptosis manteniendo una regulación positiva de genes antiapoptóticos como bcl-xl, bcl2, ciap. Regula proteínas IAPS, e inhibe la acción de JNK.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111919307917 https://www.nature.com/articles/s41598-022-21078-7 https://www.nature.com/articles/cmi200943 https://www.nature.com/articles/s41392-020-00312-6
CIAP1	cIAP1 (BIRC2) es una proteína que inhibe la apoptosis al unirse a las caspasas 3, 7 y 9, inhibiendo su actividad proapoptótica. Participa en la regulación de las señales de factor de necrosis tumoral (TNF), actuando como un regulador clave de la supervivencia celular y la respuesta inflamatoria.	Esta sobreexpresión puede conducir a la resistencia a la apoptosis, permitiendo que las células cancerosas eviten la muerte celular programada y proliferen sin control. También se ha relacionado con la resistencia a quimioterapia y radioterapia.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836193/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836193/
CIAP2	Similar a cIAP1, cIAP2 (BIRC3) también inhibe la apoptosis al interferir con la actividad de las caspasas. cIAP2 está involucrada en la señalización de NF-κB y contribuye a la respuesta inflamatoria y la regulación de la muerte celular.	Esta sobreexpresión puede llevar a una mayor supervivencia celular y resistencia a tratamientos, contribuyendo a la progresión tumoral.	https://www.antibodiesinc.com/pages/apoptosis-function-pathways https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774275/#:~:text=Abnormalities%20in%20apoptotic%20function%20contribute,part%20%20by%20killing%20cancer%20cells
XIAP	XIAP (BIRC4) es uno de los inhibidores de apoptosis más potentes, ya que se une directamente a las caspasas 3, 7, y 9, bloqueando su actividad y previniendo la apoptosis. También regula la activación de la vía NF-κB, influyendo en la supervivencia celular.	Su sobreexpresión es común en muchos cánceres, lo que dificulta que las células tumorales mueran, incluso con tratamiento.	https://www.nature.com/articles/s41423-020-00630-3

SURVIVIN	Inhíbe la apoptosis y regula la mitosis (división celular). Es fundamental para asegurar que las células se dividan correctamente y que las caspasas no se activen durante el proceso de división celular.	Su presencia en células cancerosas está asociada con una mayor resistencia a la apoptosis, un aumento en la agresividad del tumor, y una menor respuesta a los tratamientos. Debido a su papel crucial en la mitosis y la supervivencia celular, Survivin contribuye al crecimiento y la persistencia del tumor.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664112/
LIVIN	Livin inhibe la apoptosis al unirse y bloquear las caspasas 3, 7 y 9. También tiene la capacidad de proteger a las células de diversos tipos de estrés celular, lo que ayuda a mantener su viabilidad.	Contribuye a la progresión del tumor y a la resistencia a tratamientos anticancerígenos, dificultando la eliminación del cáncer.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664112/
BRUCE	Inhíbe la apoptosis al promover la degradación de las caspasas y otros componentes apoptóticos, y también regula la autofagia, un proceso celular de autodegradación y reciclaje de componentes celulares dañados. Además, inhibe a p53.	Bruce está sobreexpresado en ciertos cánceres y su presencia elevada se correlaciona con una mayor resistencia a la apoptosis. Esto permite a las células cancerosas evitar la muerte celular inducida por estrés o daño, contribuyendo a la supervivencia y proliferación del tumor. La disfunción de Bruce también puede favorecer la oncogénesis al permitir que células con daños en el ADN o con otros defectos sobrevivan y se dividan, aumentando el riesgo de desarrollo de tumores malignos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664112/
TCF	TCF (también conocido como LEF-1 en algunos contextos) es un factor de transcripción que trabaja en el núcleo para activar la transcripción de genes diana de β -catenina. En ausencia de señalización Wnt, TCF se une a β -catenina y a otros co-represores para inhibir la transcripción de genes que promueven la proliferación celular. Cuando β -catenina se acumula y entra en el núcleo, se une a TCF y activa la transcripción de genes que impulsan la proliferación celular y la supervivencia, como los genes c-Myc y Ciclina D1.	La acumulación excesiva de β -catenina en el núcleo activa TCF, promoviendo la expresión de genes que favorecen la proliferación y la evasión de la apoptosis, contribuyendo al crecimiento y progresión de tumores. Esta disfunción es particularmente relevante en cánceres como el colorrectal, donde la activación desregulada de la vía Wnt está implicada en la oncogénesis.	https://www.nature.com/articles/s41698-018-0049-y
CHEK1	En el ciclo celular, CHEK1 es crucial para la transición entre la fase G2 y la fase M (mitosis). Cuando se detecta daño en el ADN durante la fase G2, CHEK1 ayuda a detener el ciclo celular para permitir la reparación del daño antes de que la célula entre en mitosis.	CHEK1 puede estar sobreexpresada o hiperactiva. Esto puede ayudar a las células cancerosas a evadir la detención del ciclo celular y continuar proliferando a pesar de los daños en el ADN. Además, inhibe la expresión de p21 y PUMA.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458274/
CDCA5	Además de su papel en la mitosis, CDCA5 está implicado en la regulación del ciclo celular en general. Su expresión y actividad están estrechamente controladas para asegurar que las células se dividan de manera ordenada y precisa.	Su sobreexpresión activa hiperactivamente a CDK1 y ciclinaB1, inhibe a la caspasa 3, aumenta la concentración de BCL2, cataliza la fosforilización de ERK1/2.	https://www.nature.com/articles/s41389-019-0123-5#Sec9

CDC20	CDC20 es una proteína reguladora clave del complejo de ubiquitina-proteasoma, específicamente del complejo APC/C (Anaphase Promoting Complex/Cyclosome).	La sobreexpresión de CDC20 puede contribuir a una transición inapropiada de la anafase y a la inestabilidad cromosómica, permitiendo que las células con daños en el ADN continúen dividiéndose. Sobre activa al complejo APC/C.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10489547/
AURKA A	AURKA es esencial para la maduración de los centrosomas y la organización del huso mitótico, asegurando que los cromosomas se alinean correctamente en la placa metafásica. Regula la separación de los cromosomas al fosforilar proteínas que son necesarias para la correcta formación y función del huso mitótico.	Su sobreexpresión mantiene inactivo al inhibidor de NF-KB, aumenta la actividad de BCL2 Y MCL-1, mantiene actividad constante de mTOR, activa expresión hiperactiva de WNT, AKT, MYC, activa a B-CATENINA que a su vez activa a AURKA, mantiene inhibición de GSK3B evitando la inhibición de B-CATENINA.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410356/
AURKA B	Aurora Kinase B está involucrada en la regulación del cinetocoro y la cohesión cromosómica durante la mitosis.	Su sobreexpresión mantiene suprimida la actividad de p53, disminuyendo expresión de p21, generando activación anormal de CDK1, CDK1 mantiene activo a AURKA B, generando retroalimentación positiva.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410356/
PLK1	PLK1 es una quinasa que regula varias fases de la mitosis, incluyendo la promoción de la entrada en mitosis, el alineamiento de los cromosomas en la placa metafásica y la separación de los cromosomas durante la anafase.	Se encuentra sobreexpresado, manteniendo constante inhibición de SAC, para no permitir la detención de CDC20, impidiendo la degradación de ciclina B1 y manteniendo así activo a CDK1.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467358/
SECURINA	Securina se une a separasa e impide su actividad hasta que la célula esté lista para pasar a la anafase. Durante la anafase, la securina es degradada, permitiendo que se descomponga las cohesinas, las proteínas que mantienen los cromosomas unidos, y permita su separación.	La sobreexpresión o disfunción de Securina puede resultar en la inhibición inapropiada de separasa, lo que lleva a una separación incorrecta de los cromosomas y a la formación de células con aneuploidía. La acumulación de securina puede provocar una mitosis defectuosa y contribuir a la inestabilidad cromosómica, un rasgo común en muchas células cancerosas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467358/
NEK2	Participa en la duplicación de los centrosomas y en la separación de los centrosomas, que es esencial para la formación de un huso mitótico funcional. Regula la dinámica de los microtúbulos y la distribución de los cromosomas durante la mitosis.	La sobreexpresión de NEK2 puede llevar a una organización inadecuada del huso mitótico y a problemas en la segregación de los cromosomas, contribuyendo a la aneuploidía y a la inestabilidad genómica.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823916/#:~:text=High%20Nek2%20protein%20expression%20may%20be%20an%20independent,has%20diagnostic%20and%20prognostic%20value%20in%20colon%20cancer.
CICLINA D1	Activa CDK4/6, promoviendo la entrada en la fase S.	Se encuentra sobreexpresado, superando a la cantidad de supresores por lo cual su actividad está hiperactiva.	https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.7689
SKP2	Facilita la degradación de p27KIP1 y otras proteínas reguladoras del ciclo celular, promoviendo la progresión del ciclo celular	La sobreexpresión de SKP2 puede llevar a una degradación excesiva de p27KIP1, permitiendo la proliferación celular descontrolada y contribuyendo a la progresión del cáncer.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9201937/

CICLIN A E	Ciclina E se une a CDK2 (Cyclin-Dependent Kinase 2) para formar un complejo que promueve la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S.	Esta sobreexpresión puede llevar a una proliferación celular descontrolada al facilitar una transición acelerada desde la fase G1 a la fase S, incluso en presencia de señales que normalmente detendrían el ciclo celular.	https://www.nature.com/articles/onc2016409 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964461930460X?via%3Dihub https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492310/
CDK2	CDK2 es una quinasa que, en complejo con las ciclinas A o E, regula la transición del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S. Activa la fosforilación de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular, permitiendo la entrada en la fase S y la replicación del ADN. La activación de CDK2 por Ciclina E estimula la expresión de MYC, y MYC a su vez promueve la expresión de Ciclina E y CDK2.	En las células cancerosas, esta retroalimentación positiva entre CDK2 y MYC puede estar desregulada, resultando en una proliferación celular descontrolada.	https://www.nature.com/articles/onc2016409 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964461930460X?via%3Dihub https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492310/
CDK1	CDK1 forma un complejo con Ciclina B (conocido como complejo Ciclina B-CDK1) que es esencial para la entrada en mitosis y el mantenimiento de la mitosis. Regula procesos como la fagocitosis de la envoltura nuclear, la separación de los cromosomas, y la citocinesis.	La regulación de CDK1 puede estar alterada en cánceres, resultando en una mitosis desregulada. La sobreexpresión o la activación aberrante de CDK1 pueden llevar a una proliferación celular descontrolada y a la inestabilidad cromosómica.	https://www.nature.com/articles/s41416-023-02468-8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452984/
ERBB2	ERBB2, también conocido como HER2/neu, es un miembro de la familia de receptores ERBB (Epidermal Growth Factor Receptor). HER2 actúa como un receptor de tirosina quinasa que, cuando se activa, promueve la proliferación celular y la supervivencia.	La sobreexpresión de HER2 promueve una proliferación celular descontrolada y contribuye a una mayor agresividad tumoral.	https://www.nature.com/articles/s41416-023-02468-8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452984/
SRC	SRC es una quinasa no receptora que regula una variedad de procesos celulares, incluyendo proliferación, migración, y adhesión celular.	La activación aberrante de SRC se encuentra en muchos tipos de cáncer, como el cáncer de mama y el cáncer de colon. Esta activación puede promover la proliferación celular, la invasión y la metástasis.	https://www.nature.com/articles/s41416-023-02468-8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452984/
CICLIN A C	Ciclina C es una ciclina que se une a CDK8 para formar un complejo regulador que participa en varias funciones celulares. Ciclina C y CDK8 están asociados principalmente con la regulación de la transcripción y la regulación del ciclo celular en menor medida.	La sobrecarga o disfunción de Ciclina C puede contribuir a la proliferación descontrolada y a la inestabilidad genómica, aunque su implicación específica en cáncer no es tan prominente como otras ciclinas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279600/
CDK8	CDK8 es una quinasa dependiente de ciclina que se une a Ciclina C y forma un complejo que regula la transcripción génica. Parte del complejo mediador, CDK8 modula la actividad de factores de transcripción y puede afectar la expresión de genes involucrados en la proliferación celular, el desarrollo y la respuesta a señales externas	La sobrecarga de CDK8 se ha asociado con varios tipos de cáncer, como cáncer de mama y cáncer de colon. La actividad anómala de CDK8 puede llevar a la alteración de la regulación de genes implicados en la proliferación y supervivencia celular	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279600/

MDM2	MDM2 es una proteína reguladora que inhibe la función de p53. MDM2 actúa como una ubiquitina ligasa que marca a p53 para su degradación en el proteasoma.	La sobreexpresión de MDM2 puede llevar a la degradación excesiva de p53, disminuyendo su capacidad para actuar como un supresor tumoral y permitir la proliferación de células con daño genético.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924934/#:~:text=In%20colorectal%20cancer%20%28CRC%29%2C%20the%20TP53%20gene%20is,regulation%2C%20such%20as%20ATM%20%2813%25%29%20or%20DNA-PKcs%20%2811%25%29
MDM4	MDM4 (también conocido como MDMX) es similar a MDM2 y también actúa como inhibidor de p53. MDM4 no tiene actividad ubiquitina ligasa, pero se une a p53 y bloquea su capacidad de activar genes que inducen la detención del ciclo celular o la apoptosis.	La sobreexpresión de MDM4 también puede contribuir a la inhibición de la actividad de p53, permitiendo que las células cancerosas eviten la detención del ciclo celular y la apoptosis.	https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-024-01684-z

Tabla 2. Proteínas alteradas en células tumorales que se encuentran reportadas en literatura.

En la tabla se listan las proteínas con funcionamiento alterado ya sea por la inhibición de sus genes debido a mutaciones, los cuales se clasifican como genes supresores de tumores; así como también proteínas que se encuentran acumuladas por falta de inhibición.

Proteínas Alteradas en Células Tumorales			
Proteína	Función normal – Célula sana	Función alterada – Célula tumoral	Fuente
PTEN	PTEN es una fosfatasa que desfosforila fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3) en fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2). Esta desfosforilación reduce los niveles de PIP3 en la membrana celular, lo que disminuye la activación de la proteína quinasa AKT y otras proteínas asociadas. Al inhibir la acumulación de PIP3, PTEN actúa para contrarrestar la señalización excesiva promovida por PI3K. Esto ayuda a regular el crecimiento celular, la proliferación y la apoptosis.	PTEN puede ser mutada o eliminada, lo que resulta en una pérdida de su actividad fosfatasa. Esta pérdida permite la acumulación excesiva de PIP3 y una señalización desregulada a través de la vía PI3K/AKT. Esto genera un crecimiento celular descontrolado, una mayor supervivencia de células cancerosas y una resistencia a la apoptosis.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397204/
INPP4B	INPP4B desfosforila fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol-3,4-difosfato (PIP). Esto contribuye a la regulación negativa de la señalización mediada por fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), un mensajero clave en la vía PI3K/AKT.	La pérdida o mutación de INPP4B puede llevar a una señalización desregulada a través de PI3K/AKT, favoreciendo la proliferación celular descontrolada y la supervivencia en células tumorales.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26411369/

TSC1	Estabiliza y facilita la función de TSC2, formando el complejo TSC que regula la actividad de mTOR.	La pérdida de función de TSC1/TSC2 provoca la hiperactivación de mTOR. La señalización desregulada a través de mTOR promueve la proliferación celular, la síntesis de proteínas y la supervivencia celular, contribuyendo al crecimiento tumoral.	https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-020-00396-1
TSC2	Tiene una actividad GTPasa que inhibe la vía mTOR al convertir Rheb-GTP en Rheb-GDP, regulando así el crecimiento y la proliferación celular.	La pérdida de función de TSC1/TSC2 provoca la hiperactivación de mTOR. La señalización desregulada a través de mTOR promueve la proliferación celular, la síntesis de proteínas y la supervivencia celular, contribuyendo al crecimiento tumoral.	https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-020-00396-2
FOXO	FOXO puede inducir la expresión de genes que inhiben el ciclo celular, como los genes que codifican para proteínas del tipo p21 y p27, que actúan como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (CDK).	Las alteraciones en las vías de señalización que regulan FOXO (como la vía PI3K/AKT) pueden llevar a una inactivación o a una regulación incorrecta de FOXO, contribuyendo al crecimiento descontrolado de tumores.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7497309/ https://www.nature.com/articles/s41573-020-0088-2 https://www.nature.com/articles/onc200824
STAT1	STAT1 regula genes que promueven la inmunidad celular y la apoptosis, siendo crucial en la defensa contra infecciones y en la eliminación de células dañadas o malignas.	Una baja expresión de STAT1 puede reducir la capacidad de las células para inducir la apoptosis en respuesta a daños o señales de estrés, permitiendo que las células malignas sobrevivan y se acumulen.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950072/#:~:text=The%20role%20and%20significance%20of%20STAT1%20in%20cancer,also%20exerts%20tumor%20promoter%20effects%20under%20specific%20conditions https://www.nature.com/articles/s41392-021-00791-1#:~:text=As%20a%20fulcrum%20of%20many%20vital%20cellular%20processes%2C,is%20associated%20with%20various%20cancers%20and%20autoimmune%20diseases
APC	APC es una proteína que actúa como un supresor de tumores y regula la vía de señalización Wnt. En condiciones normales, APC forma un complejo con AXIN y GSK-3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 beta) que promueve la degradación de β -catenina, una proteína clave en la vía Wnt. APC actúa como un andamio en este complejo, ayudando a reunir las proteínas necesarias para que β -catenina sea marcada para su degradación. La degradación de β -catenina impide que esta proteína se acumule en el núcleo y active genes de proliferación.	En muchos cánceres, especialmente en cáncer colorrectal, se encuentran mutaciones en el gen APC. Estas mutaciones suelen llevar a la pérdida de función de APC, lo que resulta en una acumulación incontrolada de β -catenina.	https://www.nature.com/articles/s41698-018-0049-y

AXIN	El complejo de destrucción, en presencia de AXIN, facilita la fosforilación y posterior degradación de β -catenina. Al igual que APC, AXIN ayuda a regular los niveles de β -catenina en el citoplasma y previene su acumulación en el núcleo.	Mutaciones o alteraciones en AXIN también pueden provocar una disfunción en la vía Wnt. Cuando AXIN está mutado o su función está alterada, la degradación de β -catenina se ve comprometida, resultando en una acumulación de β -catenina. Esta acumulación lleva a la activación de genes que impulsan la proliferación celular y la formación de tumores. Mutaciones en AXIN están asociadas con varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer colorrectal y hepatocarcinoma.	https://www.nature.com/articles/s41698-018-0049-y
B-CATENIN A	β -Catenina regula la transcripción de genes que controlan el crecimiento celular, la diferenciación y la migración. En condiciones normales, cuando la vía Wnt no está activa, β -catenina es mantenida a niveles bajos en el citoplasma por un complejo de destrucción que incluye APC, AXIN y GSK-3 β . Este complejo marca a β -catenina para su degradación en el proteasoma. Cuando la señalización Wnt está activa, el complejo de destrucción se inactiva, permitiendo que β -catenina se acumule en el citoplasma y se transfiera al núcleo. En el núcleo, β -catenina se une a TCF/LEF1 (factores de transcripción) y activa la transcripción de genes que promueven la proliferación celular y la supervivencia.	En enfermedades como el cáncer se genera acumulación de B-Catenina. Esta acumulación permite que β -catenina active la transcripción de genes que promueven la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis.	https://www.nature.com/articles/s41698-018-0049-y
DAZAP2	DAZAP2 regula el splicing del ARN mensajero, lo cual es esencial para la producción de proteínas funcionales.	Cambios en DAZAP2 pueden afectar la expresión de variantes de p53 o de otras proteínas relacionadas con la respuesta celular al daño en el ADN.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924934/#:~:text=In%20colorectal%20cancer%20%28CRC%29%2C%20the%20TP53%20gene%20is,regulation%2C%20such%20as%20ATM%20%2813%25%29%20or%20DNA-PKcs%20%2811%25%29
CHEK2	CHK2 regula la transición entre la fase G1 y la fase S del ciclo celular, ayudando a detener el ciclo celular en respuesta a daño en el ADN para permitir la reparación	La pérdida de función de CHK2 puede permitir que las células con daño en el ADN continúen proliferando sin la detención del ciclo celular, contribuyendo a la formación y progresión del cáncer.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458274/

ERK	En condiciones normales, la vía Wnt y la vía MAPK/ERK pueden interactuar y coordinarse para regular procesos celulares como la proliferación, la diferenciación y la migración. La señalización Wnt activa a β -catenina, que, a su vez, entra en el núcleo y regula la expresión de genes que fomentan la proliferación celular.	En muchos cánceres, la vía MAPK/ERK está sobre activada debido a mutaciones en genes como RAS o RAF. Esta activación puede potenciar la señalización Wnt al aumentar la expresión de factores que regulan la proliferación celular y la supervivencia, exacerbando los efectos proliferativos de la vía Wnt.	https://www.nature.com/articles/s41389-019-0123-5#Sec9
CTNNB1	CTNNB1 codifica para β -catenina, una proteína clave en la vía de señalización Wnt	APC se encarga de su degradación, pero en cáncer sufre mutación que evita la inhibición por parte de APC.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794761/
BUBR1	BUBR1 es una quinasa que juega un papel crucial en el checkpoint mitótico, asegurando que los cromosomas se alinean correctamente en la placa metafásica antes de la separación durante la mitosis.	La alteración de BUBR1 puede llevar a errores en la segregación cromosómica, resultando en aneuploidía y contribuyendo a la inestabilidad genómica en células cancerosas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794761/
p16	Inhibir CDK4/6, bloqueando la transición de G1 a S.	contiene alteración que impide su buen funcionamiento, además está inhibido por CDK4R24C que se encuentra acumulado manteniendo la inhibición constante	https://cancercentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02747-z https://www.nature.com/articles/s41580-021-00404-3
p21	Inhibe varias CDKs en respuesta a daño en el ADN.	Expresión regulada por p53 la cual tiene problemas de expresión por inhibición constante.	https://cancercentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02747-z https://www.nature.com/articles/s41580-021-00404-4
p27	Regula el ciclo celular al inhibir CDK2 y CDK4/6.	Inhibida por la proteína hiperactiva SPK2	https://cancercentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02747-z https://www.nature.com/articles/s41580-021-00404-5
WEE1	WEE1 es una quinasa que inhibe la progresión del ciclo celular al fosforilar y activar CDK1 (Cyclin-Dependent Kinase 1) y CDK2 en sus residuos de tirosina. Esta fosforilación actúa como un mecanismo de checkpoint (control) durante la fase G2 del ciclo celular, impidiendo la entrada prematura en la mitosis.	En cáncer su ARN está reprimido, esto impide su actividad inhibidora de CDK1.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452984/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220319/#:~:text=Wee1%20is%20a%20nuclear%20kinase%20regulating%20cell%20cycle.and%20clinical%20significance%20in%20colorectal%20cancer%20is%20unknown

p53	Cuando el ADN está dañado, p53 se activa y promueve la detención del ciclo celular para permitir la reparación del ADN. Si el daño es irreparable, p53 puede inducir la apoptosis	En cáncer, la sobreexpresión de MDM2 y MDM4 puede inhibir la función de p53, permitiendo la proliferación celular descontrolada.	https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-024-01933-z https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553322/
-----	---	--	--