

Santiago de Cali, 28 de mayo 2021.

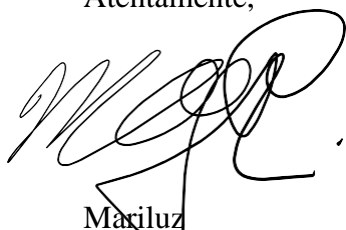
MATEO LÓPEZ VICTORIA, Dr.rer.nat.
Director
Programa de Biología
Facultad de Ingeniería y
Ciencias Pontificia
Universidad Javeriana – Cali

Ref.: Trabajo de Grado de Juliana Guzmán Santamaría, código

2742586. Cordial saludo:

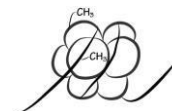
Me permito presentar el trabajo de grado **“METILACIÓN DEL GEN PARA LA INTERLEUQUINA 6 COMO POSIBLE MARCADOR EPIGENÉTICO EN EL CÁNCER GÁSTRICO”** a la Facultad de Ingeniería & Ciencias, realizado por el estudiante JULIANA GUZMÁN SANTAMARÍA con el código 2742586 del Programa de Biología de la Pontificia Universidad Javeriana Seccional Cali con mi aprobación.

Atentamente,



Mariluz
Gómez R.,
PhD Profesora
Departamento de Ciencias Naturales &
Matemáticas Facultad de Ingeniería &
Ciencias
Pontificia Universidad Javeriana – Cali

Biología de la Cromatina – PUJ Cali



Nota de Aceptación

Aprobado por el Comité de Trabajo de Grado
en cumplimiento de los requisitos exigidos por la
Pontificia Universidad Javeriana para optar el título de
Biólogo.



Dr. HERNAN CAMILO ROCHA NIÑO
Decano Facultad de Ingeniería



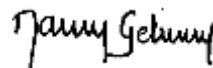
DR. MATEO LOPEZ VICTORIA
Director Carrera Biología



Mauricio A. Quimbaya
Director Trabajo de Grado



Dabeiba Adriana García (1)



Nancy Gelvez (2)

Facultad de Ingeniería y Ciencias

Acta de Correcciones al Proyecto de Grado Biología

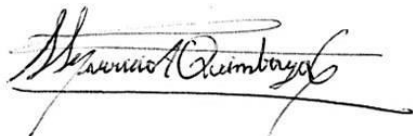
Fecha: Julio 6/2021

Autores: Juliana Guzmán Santamaría

Nombre del Proyecto de Grado: METILACIÓN DEL GEN PARA LA INTERLEQUINA 6 COMO POSIBLE MARCADOR EPIGENÉTICO EN EL CÁNCER GÁSTRICO. UNA BÚSQUEDA INTEGRADORA DE LITERATURA.

Director: Mauricio Quimbaya

Como indica el artículo 2.27 de las Directrices de Trabajo de Grado, he verificado que los estudiantes indicados arriba han implementado todas las correcciones que los Jurados del Proyecto de Grado definieron que se efectuaran, como consta en el Acta de Calificación correspondiente.



Firma del Director del Proyecto de Grado

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

JULIANA GUZMÁN SANTAMARÍA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI
FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
CARRERA DE BIOLOGÍA
SANTIAGO DE CALI

2021

**METILACIÓN DEL GEN DE INTERLEUQUINA 6 COMO POSIBLE
MARCADOR EPIGENÉTICO EN EL CÁNCER GÁSTRICO. UNA BÚSQUEDA
INTERADORA DE LITERATURA.**

Estudiante:

Juliana Guzmán Santamaría

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de: Bióloga

Directora:

Mariluz Gómez Rodríguez, Ph.D

Pontificia Universidad Javeriana Cali

Facultad De Ingeniería Y Ciencias

Departamento De Ciencias Naturales Y Matemáticas

Carrera De Biología

Santiago De Cali

2021

Reglamento de la Pontificia Universidad Javeriana

Artículo 23 de la resolución número 13 de Julio 6 de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por los alumnos en sus trabajos de tesis, solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque la tesis no contenga ataques o polémicas puramente personales, antes bien, se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

*A todos mis familiares que han
padecido esta enfermedad.
Con todo cariño.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mis padres *José David* y *mi madre Diana* por el amor, apoyo, guía y entusiasmo que a lo largo de mi vida y formación me han dado. A mi hermano *Alejandro* por su enseñanza en muchos temas y por sus diferentes maneras de ver la vida. A mi querido *Nelson* por ser un apoyo y confidente de suma importancia en mi vida, gracias por tu paciencia y tus palabras de ánimo y cariño.

Agradezco con mucho amor a mis abuelos *Julio, Conchita* y *Soledad*, mis tías *Pilar* y *María*, a *Enrique* por su atención y ayuda incondicional y a mis primas que siempre han estado presente con su alegría, elocuencia y sus risas.

A mis “yeyés” que siempre son un apoyo emocional y anímico desde su inocencia, compañerismo y juego. Los adoro.

A la *Pontificia Universidad Javeriana Cali* por ofrecer un espacio ideal y condiciones de excelencia para llevar a cabo mi formación como profesional y persona capacitada en varios aspectos de la vida.

Gracias a la profesora *Mariluz Gómez Rodríguez Ph.D.* por ser un apoyo muy importante en la directriz de mi proyecto de grado y ser un referente como investigadora y mujer en ciencia.

A todas las personas que estuvieron presentes en mi formación y me acompañaron en la búsqueda de este título universitario, les agradezco mucho por sus enseñanzas, anécdotas, respeto y cordialidad.

A todos, mil gracias.

CONTENIDO

Página

REGLAMENTO INTERNO	I
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE TABLAS	V
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
<i>1.1 Epigenética</i>	1
<i>1.2 Cáncer</i>	2
2. MARCO TEÓRICO	4
<i>2.1 Cáncer y cáncer gástrico</i>	4
<i>2.2 Infección por <u>Helicobacter pylori</u></i>	5
<i>2.3 América Latina y Colombia</i>	6
<i>2.4 Inflamación</i>	7
<i>2.5 Estudios con IL-6 en CG</i>	9
<i>2.6 IL-6 y <u>H. pylori</u></i>	11
<i>2.7 Microambiente tumoral</i>	12
<i>2.8 Macrófagos asociados a tumores</i>	14
<i>2.9 IL-6 como biomarcador</i>	16
<i>2.10 Marcadores epigenéticos en CG</i>	18
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVO	20
<i>5.1 Objetivo general</i>	20
6. METODOLOGÍA	21
<i>6.1 Búsqueda de literatura</i>	21
7. RESULTADOS	25
8. DISCUSIÓN	28

8.1 Metilación de IL-6 en CG.....	26
8.2 Limitaciones del estudio	27
9. CONCLUSIONES	33
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterio de selección de artículos científicos... ..	21
Tabla 2. Factores directos o indirectos en incidencia de cáncer gástrico... ..	23
Tabla 3. Resultados bibliográficos de la búsqueda sistemática de literatura	25
Tabla 4. Artículos científicos sobre IL-6, metilación, CG y otros tipos de patologías	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Elementos de los temas descritos y cómo son sus interacciones... ..	20
Figura 2. Criterios de Selección y su procedimiento	24

RESUMEN

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

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

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

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

La búsqueda sistemática de literatura en el presente documento se centró en reunir y catalogar estudios entre los años 2000 y 2020 que brinden información sobre diversos casos en donde se ve implicada la presencia de IL-6, proteína la cual presenta un papel implícito en cáncer gástrico.

ABSTRACT

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

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

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

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

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epigenética

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

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

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

Como se dijo la expresión genética no se da constantemente (García-Robles et al., 2012) y en todos los genes al mismo tiempo, se cumple una regulación en donde se imparten instrucciones de cuáles genes deben ser transcritos. La expresión génica tiene muchas variables, entre estas la metilación del DNA y modificación de las histonas.

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

1.2 Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas, anomalías celulares que debido a su alta tasa de incidencia y malignidad en muchos casos, se ubica en el segundo puesto de enfermedades más mortales, siendo un problema de salud pública a nivel global (OPS, n.d.; Verdecchia et al., 2003; Ministerio de Salud y Protección Social, 2018) Al cierre del año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el cáncer ocasionó 8,8 millones de fallecimientos en todo el mundo. Según la página oficial de la (Organización Mundial de la Salud, 2018a) en 2018 se registraron en el mundo más de 18 millones de casos (18'078.957) activos de cáncer, y según la proyección de ellos para el año 2040, esta cifra se

elearía hasta alcanzar casi los 30 millones de casos (29'532.994). El cáncer visto desde el estudio de la biología celular es un grupo de enfermedades que tienen en común desórdenes en la división de la célula (tejido) del organismo por múltiples factores, en donde los sistemas de reparación son ineficientes o disfuncionales, conduciendo a la señalización inadecuada en el ciclo celular y ausencia de apoptosis (Alberts et al., 2011; Yang et al., 2016)

Şenol et al. (Eds.) 2014

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

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

Desde el punto de vista de la patología, el crecimiento descontrolado de las células o mitosis abundantes, atípicas se conoce como neoplasia (“crecimiento nuevo”), que sobrepasa a los demás tejidos normales en el cuerpo, estos pueden ser de tipo benigno o maligno (dependiendo de su función y clasificación del comportamiento clínico) en donde el tipo de tejido maligno se reconoce por el crecimiento incontrolado de las células que conforman un tejido, tiene la facilidad de migrar a otras zonas del cuerpo (Alberts et al., 2011; Mitchell et al., 2012).

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

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

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

Según la (Organización Mundial de la Salud, 2018a) los agentes externos que exhiben un potencial alto de influencia en el organismo están distribuidos en tres categorías: Los carcinógenos físicos como radiación ultravioleta, los carcinógenos químicos como lo es el asbesto, humo de tabaco o arsénico y los carcinógenos biológicos por la interacción entre el hospedero y los organismos como bacterias, virus y parásitos, y el estrés. Todos estos tienen el potencial para afectar la dinámica del DNA material genético y su expresión (Corvalán & Maturana, 2016; Corvalán A., 2013; Mesa-Cornejo et al., 2006; Pierce B., 2009).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Cáncer y cáncer gástrico

A nivel global se registraron para el año 2018, 18'078.957 nuevos casos de cáncer y 9'555.027 muertes (Organización Mundial de la Salud, 2018b). Según la información dada por el Ministerio de Salud y Protección Social (2018) los cinco tipos de cáncer que causan mayor mortalidad en el mundo son: pulmonar, hepático, colorrectal, mamario y gástrico. El cáncer gástrico (resumido en siglas CG), se encuentra en el quinto lugar según el International Agency for Research on Cancer (2018) (Rawla & Barsouk, 2019). Según el artículo de los autores Canale et al. (2020) 1 de cada 12 muertes por cáncer en el mundo, es por CG.

Aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido paulatinamente a nivel global, su aparición y desarrollo sigue siendo alta, en 2012 se presentaron más de 1 millón de nuevos casos repartidos principalmente entre Asia y Latinoamérica (International Agency for Research on Cancer, 2014). El CG se sitúa en el tercer puesto entre los cánceres más mortales. Según Kerr et al. (2017), Bray et al. (2018) y Rawla & Barsouk (2019), el cáncer gástrico es uno de los más influenciados por el comportamiento y costumbres y, por lo tanto, más prevenible de la mayoría de los cánceres.

Según estudios de la Organización Mundial de la Salud (2018a) la incidencia de CG es mucho mayor en países del Este y Sureste Asiático, Europa del este, sectores de EE. UU. y América Latina. (Organización Mundial de la Salud, 2018a; Rawla & Barsouk, 2019; Verdecchia et al., 2003). Estudios de los autores Verdecchia et al. (2003) y Rawla & Barsouk (2019) los cuales se han enfocado en la recurrencia y epidemiología del cáncer a nivel global, han encontrado que los casos más frecuentes de este tipo de cáncer en Latinoamérica se dan principalmente por los hábitos alimenticios, sin embargo, se hace un mayor énfasis en algunos estudios en regiones o áreas específicas por la cantidad de casos en una cierta población.

Según un estudio reciente de los autores Canale et al. (2020) el CG puede ser ocasionado por interacciones de múltiples factores que conllevan a la aparición de estudios histopatológicos secuenciales, tales como gastritis, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia, displasia finalizando con CG, esto es llamado *Correa cascade*. También se cree que alimentos quemados, ahumados, altos en sal y desecados pueden tener un alto índice de nitratos, los cuales según una hipótesis de los autores en Harrison (2012) las bacterias pueden convertirse en nitritos altamente carcinogénicos.

Para los autores Moreno et al. (2015) el consumo de nitratos y nitritos es clave en la incidencia tanto de problemas cardiovasculares como de CG. Según su estudio el consumo de alimentos como embutidos, que son carnes curadas con altas cantidades de nitratos, para su prolongación de vida útil, se han visto relacionadas con cáncer de colon y CG.

Según el estudio de revisión de los autores Vainer et al. (2018) hallaron que la sobrevivencia promedio (OS según sus siglas en inglés, *Overall Survival*) de personas con CG es de tan solo del 10 al 20% en período de 5 años (resultados analizados a nivel mundial).

2.2 Infección por Helicobacter pylori

Según los autores Khatoon et al. (2016) inicialmente no hubo una asociación directa entre la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la incidencia de CG; es en 1994 cuando la OMS reconoció que esta bacteria está implicada en aparición y desarrollo de CG alrededor del mundo, como un carcinogénico clase I.

H. pylori es una bacteria Gram negativa que se encuentra normalmente en el epitelio gástrico e intestinal humano, en determinadas proporciones y regiones (Polk & Peek, 2010; Wroblewski et al., 2010). Según los autores Polk & Peek (2010) de la totalidad de pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori*, alrededor del 75% de estos puede llegar a desarrollar CG. Se estima según lo reporta en su artículo (Chung & Lim, 2014), que casi el 50% de la población humana a nivel global contrae *H. pylori*.

De acuerdo a los autores Verdecchia et al. (2003) y Balakrishnan et al. (2017) las regiones en donde existe más incidencia de CG son lugares con altos casos de infección por *Helicobacter pylori*, también son poblaciones de escasos recursos económicos, en donde generalmente hay una mala nutrición; en estas áreas donde se presenta el CG según estudios de Balakrishnan et al. (2017), Ministerio de Salud y Protección Social (2018) y Verdecchia et al. (2003) se da principalmente por influencias exógenas y no por factores endógenos genéticos *per se* (Verdecchia et al., 2003).

Las causas de su alteración y/o aparición en ciertas áreas no comunes del sistema gástrico puede deberse a varios factores, por ejemplo, la colonización de la bacteria por la ingesta en alimentos contaminados o aguas mal tratadas. También se puede deber a efectos secundarios debido a la toma de distintos medicamentos e incluso al estado del sistema inmunológico del hospedero (Wroblewski et al., 2010).

Cabe resaltar que debe existir una combinación de muchos elementos para que se genere la aparición y desarrollo de CG cuando hay presencia de infección por *H. pylori*. Estos elementos incluyen los factores medioambientales a los cuales el individuo se ve expuesto (Mitchell et al., 2012), el genoma del hospedero, su respuesta inmune y los factores de virulencia de la cepa de esta bacteria. En conjunto se considera qué tan severa puede ser la infección y la susceptibilidad en el organismo que la padece (Khatoon et al., 2016). Todos estos elementos contribuyen a la aparición de tumorogénesis (Polk & Peek, 2010; Wroblewski et al., 2010).

2.3 América Latina y Colombia

En las Américas según la página oficial de la Organización Panamericana de la Salud (2020) afirma sobre el cáncer “En el 2018, se diagnosticaron unos 3,8 millones de casos y 1,4 millones de personas murieron por esta enfermedad” (Organización Panamericana de la Salud, 2020). Según proyecciones, para el año 2030 habrán cerca de 138mil casos nuevos con aproximadamente 107mil muertes por CG. Se cree que para este año el número de casos se duplique (Organización Panamericana de la Salud, 2014).

Según la Organización Panamericana de la Salud (2020) se estima que los casos en América Latina aumentarán en un 32%, de estos se cree se superarán los 5 millones de muertes por cáncer. Según estos estudios hubo un total de 101.893 de reportes de personas con cáncer en Colombia, de los cuales se halló que 46.057 de estos fallecieron (Pardo et al., 2017; Pardo & Cendales, 2018; Pardo & Cendales, 2015).

Colombia se identifica según estudios de Pardo&Cendales (2015), como un país intermedio en incidencia de cáncer adentro del panorama mundial. Entre los años 2007 y 2011 se reportaron en promedio 16.572 muertes de mujeres con cáncer y 16.081 de muertes de hombres por esta enfermedad. Por otro lado, la incidencia de cáncer en Colombia durante un año en hombres es de un promedio de 29.734 casos y en mujeres 33.084 caso nuevos (Pardo C. & Cendales R., 2018).

El CG para ambos sexos se presentó como uno de los cánceres con mayor prevalencia y mortalidad junto con los cánceres de próstata, mama, cuello uterino, pulmón, colon entre otros. En el caso de incidencia, el Valle del Cauca se encuentra en la lista de los departamentos en donde se presentan más casos en varones (Pardo&Cendales, 2015).

En cuanto a los casos de prevalencia en Colombia según los autores Pardo&Cendales (2015) en el periodo entre 2007 y 2011:

Pardo&Cendales 2015

Hay una estimación de 18.458 casos en hombres durante un año, 47.634 casos prevalentes a tres años y 70.928 casos prevalentes a cinco años, mientras que en mujeres hay una estimación de 22.908 casos prevalentes a un año, 61.325 casos prevalentes a tres años y 94.438 casos prevalentes a cinco años (p.23).

En Cali entre los años 2008 y 2012 se presentaron 23.046 nuevos casos de cáncer, entre 2011 y 2015 se registraron 12.761 muertes por esta enfermedad, como lo presenta el artículo de Bravo *et al.* (2018); Según este mismo estudio se encontró que la mayor incidencia de casos fue de cáncer de mama y cáncer de próstata, por otro lado, la tasa de aparición de afecciones relacionadas con agentes infecciosos, como el cáncer de estómago y cuello uterino

disminuyó. Sin embargo, debido al envejecimiento y el incremento de la población caleña (casi el cuádruple de personas que en inicio de siglo), el número de casos absolutos de cáncer de estómago aumentó. Durante estas fechas (2008 y 2012), el CG fue el que mayor mortalidad causó en Cali (Bravo *et al.*, 2018). En este periodo personas que presentaron CG, cáncer de pulmón y cáncer de hígado tuvieron una supervivencia de alrededor de 5 años a partir del diagnóstico (esto indica que hubo tan sólo el 15% de supervivencia en estos tipos de cáncer).

2.4 Inflamación

Además de los factores que participan en el proceso de la carcinogénesis como el descontrol y proliferación celular (Kindt *et al.*, 2007), existe otro elemento que se ha visto implicado en el proceso de tumorogénesis (Wu & Chen, 2013) y da pie a muchos otros componentes que ponen en detrimento el bienestar celular y del organismo en general, este factor es la inflamación (Şenol *et al.*, 2014). Desde el siglo XIX el médico patólogo y biólogo Rudolf Virchow observó en sus estudios que hay una conexión en los tejidos neoplásicos, presencia de leucocitos e inflamación. Sugirió que estos factores dan origen a casos de cáncer (Balkwill & Mantovani, 2001).

La inflamación es una respuesta natural biológica del organismo al verse ante distintas alteraciones ya sea por irradiación, infecciones por parte de patógenos, componentes tóxicos o daños en las células. Este proceso se da por lo general en el tejido afectado y en sus inmediaciones más próximas (L. Chen *et al.*, 2018; De León & Pareja, 2018).

Según los autores Şenol *et al.* (2014) “la inflamación es la manifestación predominante del sistema inmune innato y adaptativo” (p. 236). Los estudios indican (Filella *et al.*, 2002; Kindt *et al.*, 2007; Vainer *et al.*, 2018) que es un factor clave en la aparición y desarrollo del cáncer. Según los autores Vainer *et al.* (2018) la inflamación puede hacer ambas cosas, iniciar un proceso carcinogénico y acelerarlo. La inflamación puede ser recurrente e incluso persistente según el tipo de cáncer.

Las moléculas implicadas en la respuesta inflamatoria, dentro del complejo de respuesta inmunitaria, son las proteínas citoquinas. Se le otorgó este nombre debido a su rol en la comunicación intercelular. Se conoce que estas proteínas tienen acciones paracrinas, autocrinas y en menor medida endocrinas. En términos generales, la síntesis de una citoquina consiste en la aparición de un estímulo el cual llega a una célula productora de determinada citoquina, esta célula secreta la proteína que llega posteriormente a un receptor celular (específico), este receptor toma la señal activando la célula blanco, la cual origina los efectos biológicos en el organismo (Kindt *et al.*, 2007).

Las citoquinas son moléculas de peso pequeño que tienen diferentes orígenes y atributos que llevarán una reacción definida en las células blanco. En pocas palabras las citoquinas se encargan de regular la diferenciación y la proliferación celular (Alpizar-Alpizar et al., 2009; Qu et al., 2013). Muchas son secretadas por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales o también dendríticas entre muchas otras, pueden tener como blancos y efectores órganos o tejidos específicos para impartir una acción determinada (Filella et al., 2002). Las citoquinas son también llamadas interleucinas (IL) ya que existe interacción entre leucocitos y las citoquinas que secretan. Hasta el momento existen veintinueve interleucinas descritas (Karp G., 2014; Kindt et al., 2007).

Las células secretoras del sistema inmune pueden regular procesos inflamatorios mediante la excreción de citoquinas específicas además de muchas otras moléculas, estas células pueden secretar por ejemplo el TNF (factor de necrosis tumoral), que a su vez activa la secreción de otras citoquinas en células como monocitos/macrófagos, células del estroma, células cancerígenas en microambiente tumoral (TME), células hepáticas, musculares, tejido adiposo y células epiteliales, entre variadas citoquinas que se expresan en este contexto se encuentra la Interleuquina 6 (IL-6), proteína de bajo peso molecular la cual es pleiotrópica, está implicada en la activación de células *stem* y promueve la proliferación de células epiteliales entre muchas otras cosas (Şenol et al., 2014). Tiene efectos redundantes, de sobre expresión una vez es sintetizada. IL-6 también tiene un rol en el desarrollo de varios tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes (Vainer et al., 2018; González-Costa & Padrón-González, 2019).

Varias están implicadas en el proceso de inflamación al activarse el sistema inmunológico como la ya mencionada IL-6, la cual cuenta con características duales en el proceso pro y antiinflamatorio, todo dependiendo del contexto en donde se encuentre (Fisher, Appenheimer & Evans, 2014). Esta es secretada por monocitos/macrófagos, células T activadas, fibroblastos y células endoteliales. Esta interleuquina es codificada por el gen IL-6, el cual se halla en el cromosoma 7 en humanos. Cuenta con 5 exones y 4 intrones (Filella et al., 2002; Kindt et al., 2007).

La IL-6 es además una de las responsables de la estimulación de la creación de plaquetas y producción de inmunoglobulina en células B (proliferación y secreción) alterando la inmunidad adaptativa. También se encuentra implicada en la síntesis de proteínas de la fase aguda en hígado (de León & Pareja, 2018; Filella et al., 2002; Kindt et al., 2007).

La interleucina IL-6 es identificada a través del receptor de membrana de la célula blanco que se estructura con dos subunidades R-IL-6 y gp130, esto es lo que permite que la célula la reconozca y se pueda llevar a cabo la reacción biológica determinada (Filella et al., 2002) entre estas se encuentra la respuesta inmune contra patógenos los cuales pueden llegar al interior por medio de una lesión. La inflamación puede darse para que haya por ejemplo una

vasodilatación para que así sea más fácil la llegada de células del sistema inmune para proteger al organismo atacado (Kindt et al., 2007).

Los procesos inflamatorios agudos recurrentes pueden liderar a un problema de inflamación crónica el cual es un proceso prolongado y va en detrimento del organismo. Se genera cuando no hay una respuesta favorable de alivio del organismo frente a la persistencia de un estímulo. Esto también crea un microambiente propicio para la acumulación de moléculas proinflamatorias, pirógenos, también células como los linfocitos, macrófagos y otros tipos que subvierten al sistema inmunitario que no puede generar una respuesta antitumoral eficaz (Mitchell et al., 2012(Piazuelo et al., 2019)).

Todo esto compromete al sector afectado generando cada vez más inflamación y pérdida de función. Estos factores también pueden liderar a una destrucción tisular. Una manera de sobrellevar este escenario es la activación de NF- κ B, un factor de transcripción llamado “factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas”, factor de transcripción que se acciona en momento de estrés celular frente a la pérdida de células, no necesitan una activación por medio de una nueva síntesis de proteína, sino que están inactivados y son la respuesta inmediata ante agentes nocivos (Chung & Lim, 2014).

Según Chung & Lim (2014) NF- κ B es un “orquestador” del sistema inmune innato y la inflamación, relacionándose con los procesos inflamatorios, la aparición y conservación del cáncer. Lo que se genera a continuación de la activación de NF- κ B, es el proceso de la supervivencia y la proliferación celulares, esto gracias a activación de genes de proteínas clave “ciclina D1 y c-Myc y la señalización de la vía anti-apoptótica, cIAPs, A1/BFL1, BCL-2, c-FLIP” (p. 1669).

Según los autores (Mitchell et al., 2012) estas irregularidades con el tiempo conllevan a crear alteraciones en el material genético como la inestabilidad genómica y en la epigenética de las células implicadas, guiando potencialmente a la activación de regiones específicas anteriormente silenciadas de varios oncogenes y la alteración de la región codificante para supresores tumorales (Alpízar-Alpízar et al., 2009; Şenol et al., 2014; Wu & Chen, 2013). Los autores (Vainer et al., 2018) comentan que el sistema gastrointestinal es uno de los que puede ser más sensibles a inflamación.

2.5 La IL-6 en CG

Se ha podido identificar (Giraud et al., 2012; Şenol et al., 2014; Wu & Chen, 2013; Yin et al., 2013; Greten & Grivennikov, 2019) que sucesos inflamatorios están relacionados a cáncer gástrico debido a una serie de procesos multifactoriales entre las células gástricas, sobreexpresión de citoquinas (como la IL-6 o IL-11), exceso de hormonas de crecimiento y factores de transcripción como el STAT3 (Transductor de Señal y Activador de la

Transcripción 3), proteína que en presencia de citoquinas IL-6 o IL-5 se fosforila y actúa como activador de la transcripción. Según aseveran los autores (Hodge et al., 2005) los STAT1 y STAT5 también se han visto implicados en la incidencia de cáncer, pero en menor proporción que el STAT3. De acuerdo con los autores (Chung & Lim, 2014) STAT3 se encuentra sobreexpresada en aproximadamente 50% de los casos de CG en humanos y su sobreexpresión se ha visto directamente ligada con la baja supervivencia de los pacientes.

Se ha encontrado que la citoquina IL-6 está implicada también en la angiogénesis, que junto a la IL-11, proporcionan una base para la tumorigénesis. Según se describe en el artículo de Şenol et al. (2014):

Şenol et al. (Eds.) 2014

“Las citocinas inflamatorias son los determinantes notables de la supervivencia y muerte celular. IL-1 e IL-6 activan los factores de transcripción pro-supervivencia nuclear factor- κ B (NF- κ B) y STAT3 para inducir la supervivencia celular y el desarrollo de tumores” (p. 241).

Según los resultados de la tinción inmunohistoquímica del estudio de los autores (Yin et al., 2013), en el tejido gástrico normal recolectado en el quirófano (tejido y mucosa normal adyacente a éste), la expresión y distribución celular de IL-6, NF- κ B (controla transcripción del DNA en las células B activadas) y VEGF (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) mostró una expresión débil, por otro lado, sí se obtuvo una expresión fuerte en el tejido de cáncer. “La sobreexpresión de IL-6 se asoció directamente con la activación de NF- κ B. La sobreexpresión de VEGF también se asoció directamente con la activación de NF- κ B según un análisis de correlación adicional” (Yin et al., 2013, p. 36). Con este estudio se encontró una “asociación de aumento de la expresión de IL-6, VEGF y NF- κ B en las características clinicopatológicas del cáncer gástrico” (Yin *et al.*, 2012, p.36).

La investigación de Tang et al. (2007) se enfocó en investigar los niveles en suero de IL-6, argumentando que son valores pronóstico que pueden ser de gran utilidad. Este estudio quiso evidenciar si existe una asociación entre la metilación de las islas CpG para distintos genes (p16, DAPK, MGMT y E-cadherin) en pacientes con CG. Este estudio tomó 75 biopsias como muestra en cirugía con adenocarcinoma gástrico y luego se implementó una prueba de sangre para saber cuáles eran los niveles séricos en cada paciente.

Para medirlos se hizo un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente. En la mayoría de los resultados de los casos, se obtuvo que hubo una alta presencia de IL-6 que indicaron concluyente, esto respecto a la profundidad e invasión de los tumores, el grado de angiogénesis en el tejido afectado y metástasis en hígado. Aunque por otro lado observaron que la cantidad de los niveles séricos varía entre según los estados de desarrollo del cáncer y de los genes evaluados, No obstante, los autores resaltaron que puede ser un buen marcador

pronóstico para cáncer gástrico avanzado y cáncer con metástasis en ganglios linfáticos (Tang et al., 2007).

2.6 IL-6 y *H. pylori*

H. pylori coloniza la mucosa gástrica, la altera con sustancias irritantes, algo que deriva a una disminución de la producción de ácido llamada hipoclorhidria, esto hace que surjan cambios bioquímicos. La colonización desencadena un desarrollo de inflamación causada por la aparición de citoquinas proinflamatorias y múltiples tipos de células del sistema inmune. Este microambiente es beneficioso para el crecimiento y colonización de *H. pylori* y otras bacterias oportunistas de este nuevo ambiente (Chung & Lim, 2014). De acuerdo con estos autores, este proceso inflamatorio implica también una afectación dañina en el tejido, por consiguiente, en muchos casos de infección por esta bacteria, se induce a la activación del NF- κ B, supervivencia y proliferación celular. Las células del sistema inmune son quienes secretan quimioquinas y citoquinas las cuales comienzan el proceso de inflamación, entre otros (Piazuelo et al., 2019).

Según los autores Alpízar-Alpízar et al. (2009), se ha observado que *H. pylori* secreta metabolitos que son carcinogénicos los cuales atacan el tejido en donde se encuentran inoculada y, a su vez en caso de encontrarse colonización por otras especies de bacterias, estas hacen esto mismo, alterando aún más el organismo del hospedero. Según el estudio de Andersen (2007) las células bajo la mucosa protectora (mucina) de las células de la pared gástrica, comienzan a sufrir deterioro directo por las interacciones de estos microorganismos y se ven alteradas incluso a nivel genómico. Aparece comúnmente como agente causal de úlceras que posteriormente puede desencadenar a CG (Piao et al., 2016).

Estudio de los autores Piao et al. (2016) identifica que *H. pylori* activa mediante un complejo aún no esclarecido, la fosforilación de STAT3 dependiente de IL-6, es activada según su hipótesis por las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS por sus siglas en inglés, radical oxygen species) las cuales interactúan con el factor de transcripción.

Las ROS son moléculas, radicales o iones que tienen un electrón en el último orbital, el cual está en desbalance (Liou & Storz, 2010). Según lo explica el autor Carvajal-Carvajal (2019) “Debido al hecho que los electrones son más estables cuando están apareados en los orbitales, los radicales libres son reactivos frente a otras especies. Los electrones no apareados tienen una fuerte tendencia a formar pares de electrones para llegar a una configuración más estable. Un radical puede donar su electrón desapareado a otra molécula, o puede robar un electrón de otra molécula para formar un par electrónico”. Un radical libre roba un electrón o lo puede donar, convirtiendo a la otra molécula en un radical libre igualmente, es decir que esto es una reacción en cadena que genera más radicales libres sucesivamente (Carvajal-Carvajal, 2019).

2.7 Microambiente tumoral

Belli et al. (2018) se refieren a la importancia del microambiente tumoral (TME por sus siglas en inglés, tumor microenvironment), el cual crea un sitio idóneo para el sostenimiento de las células cancerígenas. Los autores Wang et al. (2017) esclarecen que hay elementos celulares y no celulares que forman parte de este microambiente que otorgan un espacio rico en nutrientes y factores pro-tumorogénesis. Algunas células implicadas en esta construcción del TME son los fibroblastos asociados a cáncer (CAFs), fibroblastos “sanos” que ejercen un rol positivo ante las células tumorales dándoles soporte y confirmando un estado propicio para la angiogénesis y probable futuro proceso metastásico (Belli et al., 2018).

Según los autores Chonov et al. (2019), existen también otras células que se encuentran envueltas en este microambiente son los pericitos, células contráctiles cuyo rol principal es el de dar soporte a las paredes vasculares envolviendo vénulas y células endoteliales de capilares (Trost et al., 2019) Entre los elementos no celulares se hallan regularmente citoquinas e interleuquinas, entre estas la IL-6 involucrada en procesos inflamatorios en la zona.

El TME también presenta un reto en el manejo y tratamiento del cáncer, ya que además concede cierta resistencia a fármacos, tales como los utilizados en las quimioterapias además de inmunoterapias (Belli et al., 2018). Para los autores Wang et al. (2017), “su estudio se proyecta a dar conocimiento sobre el potencial rol de cada componente del TME en la tumorogénesis: iniciación, progresión y metástasis, respectivamente” (pp. 761-762), en este se plantean los siguientes puntos a tratar para tener en cuenta en un manejo holístico en tratamiento contra cáncer.

El cáncer está delimitado por diez grandes características que, según Wang et al. (2017) son las que enmarcan todos los casos estudiados hasta el momento. El cáncer es bien sabido tiene una multiplicación celular ilimitada y mantiene una señalización proliferativa, esto se da porque puede “burlar” los supresores de crecimiento, tiene una resistencia muy fuerte ante la apoptosis celular, presenta una característica muy compleja la cual es la migración y metástasis de las células en otros tejidos que bien pueden encontrarse muy apartados; para su sostenimiento por la alta demanda energética puede estimular la angiogénesis por medio de la expresión de genes determinados. También por esto mismo no concede una limitación de la energía que puede ser tomada continuamente por las células cancerígenas.

Uno de los factores más problemáticos es que puede eludir la respuesta inmunológica presente en cada organismo superior, se hace prácticamente invisible o difícil de manejar por parte células del sistema inmunitario, como, por ejemplo, las Natural Killer (Célula NK). También pueden mutar y tener una inestabilidad genómica, lo cual puede llevar a una eventual formación de tumores (Karp, 2014; Wang et al., 2017).

Varios elementos en el TME dan origen a la síntesis de IL-6, estos son: Prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 β , NF-kB y bajo nivel de oxígeno, hipoxia. Además, se ha encontrado que la acción paracrina de miRNA la cual crea un efecto de bucle de retroalimentación positiva en la cascada de IL-6 /JAK /STAT (Vainer et al., 2018).

Entre todas estos componentes definitivos en el proceso de desarrollo del cáncer, los elementos no celulares son de suma importancia ya que “ayudan” al avance de esta enfermedad, entre estos se encuentra la ya mencionada IL-6, factor según el artículo de Karakasheva et al. (2018) es de gran relevancia a la hora de investigación sobre el cáncer. IL-6 Se encuentra implicada en el crecimiento de las células tumorales, sin embargo se ha encontrado que forma parte de una red mucho más compleja que únicamente el proceso inflamatorio, así lo afirman en el estudio los autores Chonov et al. (2019):

Chavdarov-Chonov et al. 2019

La interacción de IL-6 y sus JAK activados por receptor con la siguiente inducción/activación de STAT3 a través de la fosforilación de tirosina y la posterior transcripción de genes diana, es vital en la formación del cáncer. A su vez, la IL-6 induce la activación de STAT3 dependiente de IL-6, lo que da como resultado una regulación positiva de los genes que promueven la supervivencia de las células cancerosas (p. 2392).

Conforme a esta vía, se ha encontrado en otros estudios citados por Chonov et al. (2019) que esto deriva en la activación de genes como: angiogénesis (VEGF), proliferación (c-Myc, Cyclin D1, Cyclin B), metástasis (MMP2, MMP9), supervivencia tumoral (Bcl-2, surviving, Mcl-1), adhesión celular (ICAM-1, TWIST1) e inflamación por parte de citoquinas (IL-6, IL-17, IL-23, Cox2).

STAT3 es reconocido como un factor de transcripción que se encuentra fuertemente ligado a transcripción de oncogenes. IL-6 se une a su receptor específico junto a los receptores gp130 y activa la dimerización del complejo, esto mediante la activación de las vías JAK/STAT; este proceso se llama Vía clásica de IL-6 y su receptor (mIL-6R) y es una de dos vías que se activan para activar la STAT3. Esta vía se da en limitadas células en todo el cuerpo, entre estas leucocitos, megacariocitos (da origen a las plaquetas entre otros procesos esenciales), hepatocitos y algunas células epiteliales (Vainer et al., 2018) Ambas vías se llevan a cabo en el citosol una vez se une la molécula al receptor en la parte externa de la célula, aquí se fosforilan las proteínas JAK (quinasas Janus) que se encuentran en los extremos más internos de los receptores en donde se “anclarán” los complejos SH2 donde a su vez, en sus extremos llegarán a unirse los STAT2 y STAT1. Se dará un proceso de dimerización de la STAT2 y STAT1, este se transloca hacia el núcleo de la célula en donde como factor de transcripción, da inicio a la transcripción de genes que promueven esencialmente inflamación (Chonov et al., 2019; Filella et al., 2002; Vainer et al., 2018).

Sin embargo, también se tiene conocimiento que existen receptores de IL-6 de forma soluble, quienes activan la Vía trans-señal (o trans-señalización) para activar la vía anteriormente descrita. Es decir que estos receptores solubles (sIL-6R) se pueden “anclar” en la mayoría de las células (Vainer et al., 2018). Esta célula pasar a ser una célula diana para iniciar la dimerización del factor de transcripción STAT3 (Chonov et al., 2019). Estos procesos son clave en el TME para la supervivencia tumoral (Vainer et al., 2018).

La vía IL-6/STAT3 se ve directamente involucrada en la evasión del sistema inmune por la inhibición de la activación de células T (linfocitos T), células pertenecientes al sistema inmune adaptativo y el bloqueo de la maduración de las DC (células dendríticas), células que pueden fagocitar al patógeno (en inmunidad innata) pero su principal trabajo es como célula presentadora del antígeno (en la inmunidad adaptativa), precisamente a células como los linfocitos T (Chonov et al., 2019; Kindt et al., 2007).

Entre otras consecuencias la vía STAT3 induce en algunos casos la transcripción del gen *Tlr2* quien se encuentra en las células del epitelio gástrico, al ser activado por esta vía, inhibe la apoptosis y promueve la proliferación de dichas células.

Según los autores Scheller et al. (2014) “La estimulación de las células T por la transeñalización de IL-6 conduce a la inhibición de la apoptosis, la inhibición de la diferenciación Treg y la diferenciación de las células Th17” (p. 6)., lo cual se refiere a los linfocitos T reguladores (Treg) y a los linfocitos T colaboradores (Th, un subgrupo de estos, el Th17).

La vía IL-6/STAT3 además está involucrada en la activación del sistema inmunológico por el reclutamiento de células mononucleares y, posteriormente mantener la inmunosupresión de éstas a través de las MDSC (células supresoras derivadas de mieloides) y los TAM (macrófagos asociados a tumores, por sus siglas en inglés), tipos de células que se han visto involucrados en el apoyo al crecimiento de los tumores y protección de estos (Chonov et al., 2019; Solís-Martínez et al., 2015).

2.8 Macrófagos asociados a tumores

En el TME está compuesto por las células y moléculas anteriormente mencionadas, aunque el mayor número de células hace parte del sistema inmunitario todo este conjunto de factores interactúa entre ellos y las células tumorales, en donde influyen en la incidencia, crecimiento y metástasis. Entre estas células se encuentran los macrófagos, quienes se asocian al TME desde forma temprana al ser reclutados por distintos elementos circundantes que los atraen (Yang & Zhang, 2017). Esto se llama reclutamiento de monocitos y/o macrófagos. Se da debido a la atracción que ejercen las quimioquinas y factores de crecimiento, estos

producidos por las células que componen el tejido estromal Tejido Conjuntivo Reticular y las células del TME.

Algunas moléculas que funcionan como atrayentes para el reclutamiento son las citoquinas IL-4, IL-10, claro está que hay un grupo muy diverso de otras moléculas derivadas de otras actividades que servirán como quimioatrayentes para los monocitos y macrófagos (Yang & Zhang, 2017).

Los macrófagos son células que forman parte del Sistema Fagocítico Mononuclear, en el cual los monocitos (circulantes en sangre) y macrófagos (específicos a tejidos), estos se originan de la hematopoyesis en médula ósea a partir de las células progenitoras de monocitos y granulocitos los cuales se diferencian en promonocitos. Una vez esto sucede, se disgregan en el torrente sanguíneo en donde van madurando en cuestión de horas y se convierten en macrófagos específicos de tejido. Los macrófagos tienen como acción general, encontrar y fagocitar microorganismos patógenos que infectan el cuerpo. Estos son clasificados en tres grandes grupos, los M1, M2 y los TAM. Los macrófagos son células que cuentan con una reconocida plasticidad, tienen dos estados de polarización, la activación clásica M1 y la M2 alternativa con sus subtipos (Kindt et al., 2007; Yang & Zhang, 2017).

Los M1 están asociados a procesos proinflamatorios activados por el interferón- γ (gamma), secretando citoquinas como IL-6, IL-12, IL-23 y el TNF- α . Estos procesos son identificados por ser antitumorales. Por otro lado, los M2 se caracterizan por accionar eventos antiinflamatorios, entre estos puede haber una inmunosupresión en el organismo en general, lo cual da pie a una progresión tumoral, esto se ve mediado por otras citoquinas, e. g. IL-4 e IL-10 (Y. Chen et al., 2019; Zhou et al., 2016).

La polarización de los macrófagos se puede dar como una respuesta a las señales del TME, esto puede generar o macrófagos resistentes al tumor (M1) o M2 promotores del tumor. Se descarta que sea una conversión por su misma naturaleza *per se*, sino más bien es debido a la influencia del medio en donde se encuentra y las señales que captan. Se cree que los M2 son los que tienden a hacer la “conversión” a M3 (Yang & Zhang, 2017). Según los autores Yang & Zhang (2017) existen muchos factores y moléculas, como factores de crecimiento, que interactúan con los monocitos antes de convertirse en macrófagos y los recluta. El tercer gran grupo de macrófagos M3 o también conocidos como TAMs (*Tumor Associated Macrophage*) son macrófagos generalmente caracterizados como M2 que “han madurado en el ambiente del tejido tumoral luego de haber dejado la circulación sanguínea como monocitos” (Räiha M., & Puolakkainen, 2018, p. 157).

Los TAMs secretan moléculas señalizadoras que pueden ser quimiocinas (Filella et al., 2002), factores de crecimiento y citoquinas, por ejemplo, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e interleuquinas. Los TAMs son el soporte estructural que dan al microambiente tumoral.

También se cree que estos macrófagos pueden verse comprometidos en la inactivación de células T, (células TH y TC) entre otras implicaciones hacen que se inmunosuprima el sistema y se creen eventos pro-tumorigénesis. Los TAMs fomentan la metástasis, la angiogénesis y contribuyen también a la invasión, esto último al producir interleuquinas, entre estas, la IL-6 inhibiendo, además, la respuesta correcta de los linfocitos T citotóxicos (Räiha M., & Puolakkainen, 2018; Wan et al., 2014).

Según estudio de los autores Wan et al. (2014) los TAMs tienen relación directa con la producción de IL-6 que estaría involucrada en la estimulación y activación de las células *stem* cancerosas vía STAT3 (CSCs, Cancer stem cells), este estudio se enfocó en otro tipo de cáncer (células hepáticas) no obstante puede ser de relevancia en el estudio de distintos cánceres como, por ejemplo, el cáncer gástrico.

Todos estos elementos sin mencionar muchos otros que se ven implicados en la actividad de la IL-6, hacen que sea un ambiente propicio para la aparición y crean un TME estable para la proliferación y el sostenimiento de las células tumorales.

Según los estudios de los autores Räiha M., & Puolakkainen (2018) y Yang & Zhang (2017) los TAM pueden ser unos biomarcadores en gran potencia para el diagnóstico propicio de CG además de células *target* para inmuno terapia dirigida contra cáncer.

Según lo proponen Yang & Zhang (2017) se podrían realizar experimentación para una futura terapia en temas como reprogramación de TAMs para que estos reviertan y tengan acción contra los tumores en el TME. También proponen investigar sobre limitar el reclutamiento de monocitos/macrófagos, así se evitaría una gran cascada de activación de moléculas que inciden en la aparición, desarrollo y metástasis de cáncer, entre estas la Vía STAT3 por medio de IL-6, todo esto para una aplicación de terapia clínica.

2.9 IL-6 como biomarcador

Un *biomarcador* es definido por el *National Institute Health* (NIH) como “Aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (Torres-Courchoud & Pérez-Calvo, 2016, p. 1).

Al encontrarse asociaciones entre las actividades de las interleuquinas, como IL-6 en CG, el estudio de Madej-Michniewicz et al. (2015), investigó los posibles tipos de neoplasias cancerígenas en el sistema gástrico y la presencia y actividad de varias interleuquinas. Su artículo se basó en la presencia y cantidad de las interleuquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL10 e IL-12 en el organismo de pacientes que presentan estas patologías y pacientes control.

Se tomaron muestras de 75 pacientes que presentaban distintos tipos de neoplasias cancerígenas y 40 pacientes sanos como control negativo.

Madej-Michniewicz et al. (2015) encontraron que sí se ve una diferencia notoria entre los niveles de IL-6 versus los niveles bajos de las IL-8 e IL-10, todas interleuquinas proinflamatorias. Los autores buscaron con este estudio poder censar y determinar si las interleuquinas son biomarcadores veraces y robustos para poder emplearlos como marcadores de CG ante sospecha o como tamizaje para un pronóstico clínico de detección/exclusión.

Se pudo identificar que los resultados para detección o exclusión para estas patologías gástricas teniendo en cuenta la sensibilidad/especificidad de las interleuquinas, fueron de entre un 54% y 72%. Analizando sus resultados sugirieron que este tipo de prueba, analizar los niveles de las interleuquinas, puede tener un pronóstico más elevado en los estadios más tempranos de este tipo de neoplasias.

Los autores Vainer et al. (2018) realizaron una investigación de literatura enfocada en patologías cancerígenas en pacientes con distintos tipos de neoplasias en el sistema gastrointestinal con el objetivo de encontrar si se puede utilizar la proteína IL-6 como biomarcador o como objetivo para terapias a pacientes con este tipo de diagnóstico.

En países donde la incidencia de CG es mayor (por ejemplo, países asiáticos e.g. Japón y Corea del Sur) los estados cubren con gran cantidad de costos en programas de “screening” como tamizaje, utilizando fotofluorografía y endoscopia. Es por esto que plantear otros métodos de diagnóstico pueden ser de gran ayuda para el sector y personas no solamente en países con cierto grado de desarrollo, sino en países con menor recurso económico (Vainer et al., 2018).

Basados en la información analizadas para su revisión de literatura, observan los resultados de la presencia de IL-6 en distintos tipos de cánceres. Estos resultados se dieron analizando IL-6 tumoral o sérica, se encontró que hubo niveles altos de esta molécula en cáncer de “mama, cuello uterino, esófago, cabeza y cuello, ovario, próstata, colorrectal, páncreas, hepatocelular, vesícula biliar, cáncer de pulmón no microcítico y mieloma múltiple” (Vainer et al., 2018, p. 29822), los autores Vainer et al. (2018) dicen que:

Vainer et al. 2018

Varios estudios han demostrado que la IL-6 es un indicador pronóstico de supervivencia, así como predictivo en respuesta a la terapia en muchos tipos de cáncer [...] Un nivel alto de IL-6 generalmente se asocia con un peor resultado, particularmente en lo que respecta al cáncer de células renales, de ovario y de próstata, y se correlaciona con síntomas más graves en lo que respecta al cáncer, así como al desarrollo de resistencia a los medicamentos contra el cáncer (p. 29822).

Encontrar biomarcadores robustos para el diagnóstico de CG sería de gran relevancia ya que no existen hasta el momento marcadores que sean lo suficientemente específicos y sensibles para ello (Sawaki et al., 2018). Además, según estudio de literatura de Vainer et al. (2018) se encontraron que no existe un registro bien establecido en donde se evidencie que los niveles de IL-6 en pacientes con estas características sean elevados. Estos autores consideran que los estudios encontrados no tuvieron un manejo adecuado en cuenta a esta información que es muy valiosa en el momento de crear nuevas estrategias de estudio y posterior terapia. De esta manera un biomarcador que dé un diagnóstico temprano por medio, por ejemplo, suero en sangre, podría ser determinante ante la forma de tratar esta enfermedad.

2.10 Marcadores epigenéticos en CG

El artículo de revisión de los autores Qu et al. (2013) resalta la importancia y ventaja que se tiene al investigar sobre la metilación del DNA como herramienta en el diagnóstico de cáncer (en general), según ellos exponen en su artículo, “Los mecanismos epigenéticos son esenciales para el desarrollo normal y el mantenimiento de patrones de expresión génica específicos de tejido en mamíferos. La interrupción de los procesos epigenéticos puede conducir a una función genética alterada y una transformación celular maligna” (Qu et al., 2013, p. 53).

Los autores Kaneda et al. (2014) afirman que los tumores malignos surgen por la acumulación de alteraciones tanto genómicas como epigenéticas. Estas alteraciones se pueden dar por varias situaciones, desde costumbres alimenticias como infección por distintos patógenos (e.g. *H. pylori* y virus de Epstein-Barr (EBV)), consumo de tabaco, alcohol u otras irregularidades propias del sistema. También se conoce que la inflamación crónica conlleva a la metilación del DNA aberrante, en estudios de hígado con hepatitis crónica, colon con colitis ulcerativa, inflamación en el esófago por reflujo (esofagitis por reflujo) e inflamación del estómago por gastritis crónica (Paluszczak & Baer-Dubowska, 2006; Kaneda et al., 2014)

La metilación del DNA es una modificación catalizada mediante DNA metiltransferasas (DNMT1, DNMT3a y DNMT3b, hasta el momento tres identificadas) se añade un grupo metilo ($-CH^3$) en el DNA en su quinto carbono de citosina en un dinucleótido CpG (citosina-fosfato-guanina). Estas agrupaciones CpG en regiones con abundante guanina y citosina se llaman Islas CpG (CGI), generalmente se encuentran con frecuencia en áreas promotoras, flanqueando los genes en el 5' (5 prima), en el genoma humano se estima que las Islas CpG están presentes en un 70% en promotores de genes, siendo de gran importancia en la regulación génica (Rehana et al., 2015).

La metilación del DNA participa en la regulación génica, en determinados casos esta configuración se pierde favoreciendo el silenciamiento de genes que sintetizan proteínas anti oncogénicas o, por el contrario, pueden dar una “activación” de oncogenes por la pérdida de grupos metilos que mantienen el DNA comprimido dejando opción para que haya un acople de factores de transcripción (Qu et al., 2013).

Para los autores Qu et al. (2013) los genes que tienen un rol antioncogénico son un conglomerado de genes que en caso de cáncer de estómago se ven metilados, entre ellos genes de reparación (por ejemplo, hMLH1), apoptosis (BNIP3), diferenciación y crecimiento celular (HAI-2/SPINT2), regulación transcripcional (ZNF545), vía STAT (SOCS-1, Supresor de la Señalización de las Citoquinas 1) entre muchas otras funciones.

Las alteraciones epigenéticas tales como la metilación del DNA son de especial valor como marcador ya que pueden indicar que algo se ve o no afectado en el organismo, esto se observa en el ejemplo que se da en el artículo de (Rehana et al., 2015), en su investigación hallaron que el Supresor de la Señalización de Citoquinas 1 (SOCS1) que regula negativamente muchas de las citoquinas proinflamatorias al bloquear los receptores de membrana de las células que sintetizan estas interleuquinas, puede sufrir cambios epigenéticos en el gen que lo codifica por medio de la hipermetilación, esto genera que este gen no sea apto para la transcripción y por ende en el organismo, hay una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como lo son IL-6 y TNF- α .

Los investigadores Kaneda et al. (2014) menciona un estudio en donde se identifica un fenómeno llamado Fenotipo Metilador de Islas CpG (en inglés CIMP) las cuales son Islas que se han visto metiladas en múltiples casos de cáncer de colon, se identificaron y se propusieron como marcadores de metilación en este tipo de cáncer. Tiempo después los autores consultados por Kaneda et al. (2014) hallaron que CIMP podría ser establecido como marcador epigenético en CG, encontraron efectivamente sirve como marcador asociado a la metilación aberrante del gen CDKN2A que codifica para la proteína p16, proteína supresora de tumores y también para detección de metilación aberrante en el gen hMLH1, implicado en el proceso de reparación de errores durante la replicación del DNA.

Las alteraciones epigenéticas según los autores Qu et al. (2013) tienen potencial de ser revertidas en forma de terapias, aunque esto requiera demás insumos e investigación. De acuerdo con los autores Paluszczak & Baer-Dubowska (2006) la metilación es herramienta que no solamente serviría como predicción de la enfermedad, sino que también como pronóstico de un potencial metastásico e inclusive una sensibilidad ante una terapia.

Figura 1.
Elementos de los temas descritos y cómo son sus interacciones.

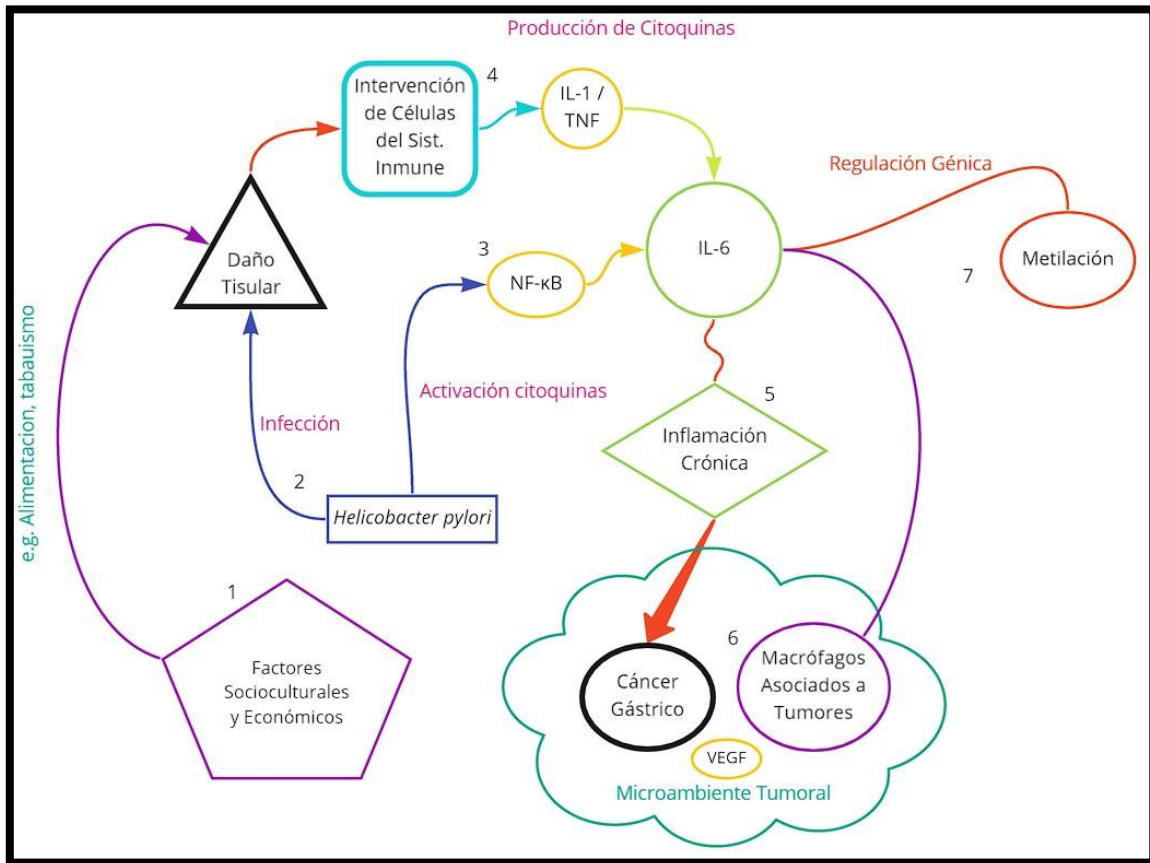


Figura 1. Muestra de los elementos de los temas presentados en Marco Teórico. Se observan las interacciones más destacadas entre los temas centrales: CG, Metilación e IL-6 y cómo estas interacciones están ligadas a varios procesos que repercutirán generalmente en un CG. 1) Los factores económicos y socioculturales como lo son la alimentación y el tabaquismo generan un daño en el organismo, en este caso ilustrado, un daño tisular/celular; 2) por otro lado, se encuentra la infección por *H. pylori* proceso que también conlleva a un daño en la mucosa y el tejido estomacal. La acción de *H. pylori* se ve ligada a la respuesta del organismo ante la pérdida de células, generando un recambio celular más rápido, 3) NF-κB molécula implicada en la proliferación celular, también se ve ligada a la aparición de IL-6 en el proceso. 4) El daño en el tejido va a generar reclutamiento de distintas células del Sistema Inmune que secretarán citoquinas, entre estas IL-6 como factor proinflamatorio. 5) Una vez se da la inflamación esto puede conllevar a una inflamación crónica y repercutir en CG. 6) El sostenimiento de las células cancerígenas va a ser mediado por el TME en donde se hallarán TAMs y moléculas como el VEGF e IL-6. 7) La expresión génica desde la epigenética, puede darse con la metilación del promotor de IL-6.

3. JUSTIFICACIÓN

Investigaciones sobre el cáncer han requerido mucho tiempo y dinero para lograr fármacos y terapias que ayuden a un tratamiento, además de ejercer una carga considerable al sector de la salud y a la misma infraestructura (Pardo C. & Cendales R., 2018)

Como para otros tipos de cáncer el tratamiento del CG “Generalmente depende del tamaño del tumor, el lugar en donde se encuentra, la etapa del desarrollo de éste y en general el estado de salud del paciente” (Şenol et al., 2014). Hasta el momento, hay carencia de tratamientos que favorezcan la salubridad del individuo, y se está optando por terapias génicas personalizadas, debido al comportamiento único que tiene el cáncer en cada individuo (Mitra et al., 2013).

El entendimiento sólo de las variantes genéticas es insuficiente para comprender el cáncer, una enfermedad compleja multifactorial (Cappetta, 2014; Harrison, 2012; Karp G., 2014; Sharma et al., 2009). Por consiguiente, plantear el posible rol de la metilación del gen que codifica para la IL-6 es importante esclarecer para comprender la regulación de la expresión de genes asociados a la inflamación como mecanismo desencadenante de cáncer gástrico (Bernstein *et al.*, 2007). Por consiguiente ¿Puede la metilación del gen IL-6 ser postulado como un posible marcador epigenético en cáncer gástrico?

4. HIPÓTESIS

La metilación del gen que codifica para interleuquina 6 tiene potencial como marcador epigenético para estudiar su asociación con el cáncer gástrico.

5. OBJETIVO

5.1 Objetivo general

Determinar si existe relación entre la metilación de IL-6 y el desarrollo de Cáncer Gástrico.

6. METODOLOGÍA

6.1 Búsqueda de literatura

Se definieron las “palabras clave” para la búsqueda de literatura limitando al máximo los sesgos de publicación, bases de datos, idiomáticos y limitaciones de acceso (por ejemplo, de acceso por cobro). También se realizaron búsquedas de literatura en bases de datos proporcionadas por los derechos pagos por parte de la Biblioteca de la PUJ Seccional Cali. En la **Tabla 1** se presentan las pautas de inclusión y exclusión de temas. Para poder abarcar los casos que se relacionarán con Cáncer Gástrico e IL-6, se hizo una búsqueda de términos y tipos de escenarios más recurrentes en donde ambos, CG e IL-6 se ven relacionados.

Tabla 1.
Criterio de selección de artículos científicos.

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

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

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

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

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

Se trazó un esquema de trabajo por semanas en donde se marcaba una semana y esta correspondía a cinco días hábiles. Se trabajó en la búsqueda de material literario diariamente (la semana elegida) siempre con un lapso de un mínimo de tres (3) horas consecutivas de trabajo, esto es un promedio diario, ya que se pudieron trabajar más de tres (3) horas diarias. Para la búsqueda de literatura científica, lectura, análisis y escritura del presente trabajo de grado, se trabajaron un promedio de 18 semanas (alrededor de 270 horas), teniendo en cuenta que: desde el aval para desarrollo del proyecto en agosto de 2020, hasta la finalización de la escritura del trabajo, mayo 2021, fueron nueve (9) meses, de cada mes se tomaron dos (2) semanas cada semana, como se explicó, constaba de 5 días hábiles por semana.

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

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

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

Figura 2.
Crterios de Selección y su procedimiento.

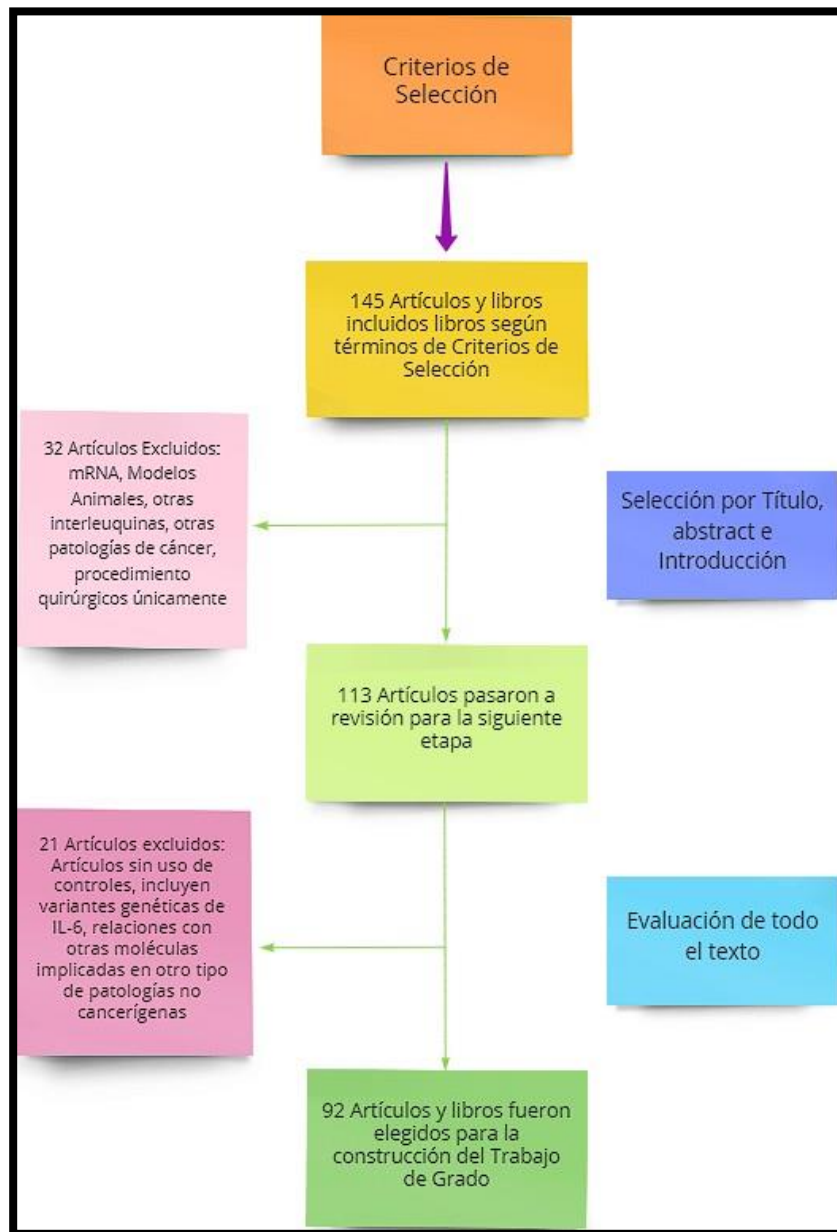


Figura 2. Muestra resumidamente la metodología implementada. Se parte desde los Crterios de Selección, se encontraron 145 artículos y libros, se evaluaron por la lectura del título, introducción y *abstract*. Los artículos que no cumplieron con todos los criterios fueron excluidos, estos fueron 32 de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

7. RESULTADOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. DISCUSIÓN

8.1 Metilación de IL-6 en CG

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

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

La búsqueda sistemática de literatura, sin embargo, no arrojó evidencia de literatura relacionada con la hipótesis del presente trabajo, realizado entre los meses de agosto de 2020 hasta mayo de 2021, teniendo en cuenta que se debía contar con finalización del resto de materias, alrededor de 18 semanas. Mientras se hizo la respectiva búsqueda sobre el tema metilación en IL-6 en cáncer gástrico, se observó que los resultados apuntaban a trabajos con metilación y otros factores epigenéticos enfocados en la molécula IL-1. Al extender los meses periódicamente para la búsqueda de literatura, se siguieron obteniendo los mismos resultados, enfocados en la misma proteína sin respuesta a IL-6.

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

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

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

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

8.2 Limitaciones del estudio

Se considera que el presente proyecto de grado presenta las siguientes limitaciones: 1) El tiempo, el cual debido a una búsqueda manual no es suficiente para abarcar todos los títulos de artículos, libros, revisiones de literatura entre otros. 2) La revisión sistemática y la selección de literatura para el presente trabajo fue realizado por una sola persona, según Stonkuté (2018), las revisiones sistemáticas de literatura suelen realizarse por un mínimo de dos personas para reducir los sesgos de búsqueda, es por lo que trabajos y estudios indicados al objetivo del presente trabajo pudieron haberse perdido al no identificarse, pasando a ser un error humano. 3) Los artículos seleccionados fueron obtenidos únicamente por acceso abierto, es decir, no se invirtió en pago de los *papers* debido a su alto costo. De esta manera también se pudieron haber perdido artículos de peso sobre el tema central y concordante con el objetivo del trabajo. 4) Se observó que continuamente los resultados de las búsquedas podían variar, es decir que diariamente podrían presentarse y eliminarse estudios que pudieron ser relevantes para el trabajo de grado.

Tabla 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. CONCLUSIONES

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

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

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se podría considerar el presente trabajo de grado como un acercamiento al planteamiento de investigar la proteína IL-6 con un enfoque epigenético en donde esta proteína sea una molécula que apoye los procesos de diagnóstico e incluso de prevención mediante su estudio de perfil epigenético. Debido a esto se podría proponer un posible estudio en donde se pueda utilizar perfiles de metilación en pacientes positivos de cáncer gástrico y comparar estos perfiles con pacientes control para observar si hay resultados que evidencien si es o no una molécula que puede ser utilizada como marcador por su perfil de metilación.

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

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afanador-Ayala C. & Muñetón-Peña C. (2018). Epigenética del cáncer colorrectal. *Colombiana Gastroenterología*, 33(1), 32–40. <https://doi.org/10.22516/25007440.229>
- Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., & W. P. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. (3ra.). Panamericana Médica.
- Alpizar-Alpizar, W., Une, C., & Sierra, R. (2009). La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico (Inflammation and its Role in the Development of Gastric Carcinoma). *Acta Méd. Costarric*, 51(2).
- Andersen, L. P. (2007). Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*, 12(SUPPL. 2), 12–15. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00574.x>
- Balakrishnan, M., George, R., Sharma, A., & Graham, D. Y. (2017). Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology Reports*, 19(8). <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8>
- Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*, 357(9255), 539–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- Belli, C., Trapani, D., Viale, G., D'Amico, P., Duso, B. A., Della Vigna, P., Orsi, F., & Curigliano, G. (2018). Targeting the microenvironment in solid tumors. In *Cancer Treatment Reviews*, 65, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.004>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- To K., Chan M., Leung W., Ng E. Yu J., Bai A., Lo A., Chu S. Tong J., Lo K., Sung J. & Chan F. (2004). Constitutional activation of IL-6-mediated JAK/STAT pathway through hypermethylation of SOCS-1 in human gastric cancer cell line. *British Journal of Cancer*, 91, 1335–1341. Doi: /10.1038/sj.bjc.6602133
- Canale, M., Casadei-Gardini, A., Ulivi, P., Arechederra, M., Berasain, C., Lollini, P. L., Fernández-Barrena, M. G., & Avila, M. A. (2020). Epigenetic mechanisms in gastric cancer: Potential new therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms21155500>
- Cappetta, M. (2014). *Metilación diferencial del DNA de leucocitos en pacientes con cáncer de mama y melanoma: nuevo abordaje en la búsqueda de*. 185.
- Carvajal-Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91–100.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, Y., Song, Y., Du, W., Gong, L., Chang, H., & Zou, Z. (2019). Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. *Journal of Biomedical*

- Science*, 26(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0568-z>
- Chonov, D. C., Ignatova, M. M. K., Ananiev, J. R., & Gulubova, M. V. (2019). IL-6 activities in the tumour microenvironment. part 1. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2391–2398. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.589>
- Chung, H. W., & Lim, J. (2014). *Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma*. 20(7), 1667–1680. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1667>
- Corvalán A. (2013). Bases epigenéticas del cáncer gástrico: Oportunidades para la búsqueda de nuevos biomarcadores. *Revista Médica de Chile*, 141(12), 1570–1577. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001200011>
- Corvalán, A. & Maturana, M. J. (2016). Infecciones y alteraciones epigenéticas en cáncer. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(4), 245–249. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.06.008>
- De León, J., & Pareja, A. (2018). Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico (Lima)*, 18(3), 80–89. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>
- Filella, A., Molina, R., & Ballesta, A. (2002). Estructura y función de las citocinas | Medicina Integral. *Medicina Integral*, 39(2), 63–71. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-citocinas-13026682>
- Fisher D. T., Appenheimer M. M., & Evans, S. S. (2014). The Two Faces of IL-6 in the Tumor Microenvironment. *Seminars of Immunology*, 26(1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.008>.
- García-Robles, R. Ayala-Ramírez, P. A. Perdomo-Velásquez, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de La Salud*, 10(1), 59–71. <https://doi.org/S0034-98872010000300018>
- Giraud, A. S., Menheniott, T. R., & Judd, L. M. (2012). Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(9), 889–901. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.709238>
- González-Costa M. & Padrón-González A. (2019). Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1):30-44.
- Greten F. & Grivennikov S. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Cell Press. Elsevier Inc.*, 27-41. Doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025
- Harrison. (2012). *Principios de Medicina Interna* (H. S. L. & L. J. Longo D. L., Kasper D. L., Jameson J. Fauci A. S. (ed.); 18va.). MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
- Hegde M., Guruprasad K. P., Ramachandra L., Satyamoorthy K. & Joshi M. B. (2020). Interleukin-6-mediated epigenetic control of the VEGFR2 gene induces disorganized angiogenesis in human breast tumors. *The Journal of biological chemistry*, 295(34), 12086-12098. Doi: 10.1074/jbc.RA120.012590

- Hodge, D. R., Hurt, E. M., & Farrar, W. L. (2005). The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *European Journal of Cancer*, 41(16), 2502–2512. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.016>
- Hodge D. R., Peng B., Cherry J. C., Hurt E. M., Fox S. D., Kelley J. A., Munroe D. J. & Farrar W. L. (2005). Interleukin 6 Supports the Maintenance of p53 Tumor Suppressor. *Cancer Research*, 65(11), 4673- 4682.
- Gene Promoter Methylation.
- International Agency for Research on Cancer. (2014). *IARC calls on countries with high stomach cancer burden to act to prevent the disease IARC*, 1–2.
- International Agency for Research on Cancer. (2018). Stomach cancer: Globocan 2018. *The Global Cancer Observatory*, 876, 1–2. <http://gco.iarc.fr/today>
- Kaneda, A., Matsusaka, K., Sakai, E., & Funata, S. (2014). DNA methylation accumulation and its predetermination of future cancer phenotypes. *Journal of Biochemistry*, 156(2), 63–72. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu038>
- Karp G. (2014). *Biología Celular y Molecular, Conceptos y Experimentos* (7ma.). McGrawHill.
- Kerr, J., Anderson, C., & Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, 18(8), e457–e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4)
- Khatoun J., Rai R. P., & Prasad K. N. (2016). Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(2), 147. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i2.147>
- Kindt T. J., Goldsby R. A., & Osborne B. A. (2007). *Inmunología de Kuby*. (J. De León-Fraga (ed.); 6ta ed.). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
- Liou, G. and Storz, P. (2010). *Reactive oxygen species in cancer*. 44(5), 1–30. <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>
- Madej-Michniewicz, A., Budkowska, M., Salata, D., Dolegowska, B., Starzynska, T., & Blogowski, W. (2015). Evaluation of selected interleukins in patients with different gastric neoplasms: A preliminary report. *Scientific Reports*, 5, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep14382>
- Mesa-Cornejo, V. M., Barros-Núñez, P., & Medina-Lozano, C. (2006). Metilación del DNA: Marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. *Gaceta Medica de Mexico*, 142(1), 81–82.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). Observatorio Nacional de Cáncer. *ONC Colombia*, *MinSalud*, 1–59. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>
- Mitchell R. N., Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., & A. J. C. (2012). *Compendio de Robbins y Cotran, Patología estructural y Funcional*. (8va.). Elsevier Ltd.

- Mitra, A., Mishra, L., & Li, S. (2013). Technologies for deriving primary tumor cells for use in personalized cancer therapy. *Trends in Biotechnology*, 31(6), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.03.006>
- Moreno, B. C., Soto, K. O., González, D. R., & Gonzalez Reinoso, D. (2015). El consumo de nitrato y su potencial efecto benéfico sobre la salud cardiovascular Nitrate consumption and potential beneficial effect on cardiovascular health. In *Rev Chil Nutr* (Vol. 42).
- Nile C. J., Read R. C., Akil M., Duff G. W. & Wilson A. G. (2008). Methylation Status of a Single CpG Site in the IL6 Promoter Is Related to IL6 Messenger RNA Levels and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 58(9), 2686–2693. Doi:10.1002/art.23758
- Organización Mundial de la Salud. (2018a). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organización Mundial de la Salud. (2018b). *Cáncer Tomorrow*. https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=900&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0
- Organización Panamericana de la Salud. (2014). *Cáncer de estómago en las Américas*. <https://www.paho.org/es/documentos/ops-epidemiologia-cancer-estomago-americas-2014>
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Programa de Cáncer*. OPS. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=292:cancer-program&Itemid=3904&lang=es
- Paluszczak, J., & Baer-Dubowska, W. (2006). Epigenetic diagnostics of cancer - The application of DNA methylation markers. *Journal of Applied Genetics*, 47(4), 365–375. <https://doi.org/10.1007/BF03194647>
- Pardo, C. & Cendales, R. (2015). Cáncer en Colombia 2007-2011. In *Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia*.
- Pardo C. & Cendales R. (2018). Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia, 2007-2011. *Colombia Médica*, 49(1), 16–22. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3596>
- Pardo, C., De Vries, E., Buitrago, L., & Gamboa, Ó. (2017). *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia*. Cuarta Edición. https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
- Piao, J. Y., Lee, H. G., Kim, S. J., Kim, D. H., Han, H. jun, Ngo, H. K. C., Park, S. A., Woo, J. H., Lee, J. S., Na, H. K., Cha, Y. N., & Surh, Y. J. (2016). Helicobacter pylori Activates IL-6-STAT3 Signaling in Human Gastric Cancer Cells: Potential Roles for Reactive Oxygen Species. *Helicobacter*, 21(5), 405–416. <https://doi.org/10.1111/hel.12298>
- Piazuelo, M. B., Riechelmann, R. P., Wilson, K. T., Algood, H. M. S., Paulo, S., Ingram, V.,

- & Ingram, V. (2019). HHS Public Access. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15138-6>
- Pierce B. (2009). *Genética, un enfoque conceptual* (3ra.). Editorial Médica Panamericana.
- Polk, D. B., & Peek, R. M. (2010). Helicobacter pylori: Gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, *10*(6), 403–414. <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
- Qu, Y., Dang, S., & Hou, P. (2013). Gene methylation in gastric cancer. *Clinica Chimica Acta*, *424*, 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.002>
- Räiha M., & Puolakkainen, P. (2018). Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer: A review. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, *4*, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.07.001>
- Ramirez-Barbosa, P., & Merchan, L. A. (2018). Cancer risk management in Colombia, 2016. *Colombia Medica*, *49*(1), 128–136. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3882>
- Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*, *14*(1), 26–38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- Scheller, J., Garbers, C., & Rose-John, S. (2014). Interleukin-6: From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Seminars in Immunology*, *26*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.11.002>
- Şenol, K., Özkan, M. B., Vural, S., & Tez, M. (2014). The role of inflammation in gastric cancer. In S. C. Aggarwal, B., Sung, B. & Gupta (Ed.), *Advances in Experimental Medicine and Biology* (816th ed., Vol. 816, pp. 235–257). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-348-837-8_10
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2009). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, *31*(1), 27–36. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
- Solís-Martínez, R., Hernández-Flores, G., Ochoa-Carrillo, F. J., Ortiz-Lazareno, P., & Bravo-Cuellar, A. (2015). Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata. *Gaceta Mexicana de Oncología*, *14*(2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.03.001>
- Stonkutė S. (2018). Validez de modelos animales para desarrollo de tratamientos y terapias para los humanos: una revisión sistemática de los compendios existentes disponibles. (Tesis de pregrado) Pontificia Universidad Javeriana Cali, Cali, Colombia.
- Tang, L. P., Cho, C. H., Hui, W. M., Huang, C., Chu, K. M., Xia, H. H. X., Lam, S. K., Rashid, A., Wong, B. C. Y., & Chan, A. O. O. (2007). An inverse correlation between interleukin-6 and select gene promoter methylation in patients with gastric cancer. *Digestion*, *74*(2), 85–90. <https://doi.org/10.1159/000097623>
- Tekpli X., Landvik N. E., Anmarkud K. H., Skaug V., Haugen A. & Zienolddiny S. (2012). DNA methylation at promoter regions of interleukin 1B, interleukin 6, and interleukin 8 in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology Immunother*, *62*(2), 337-345. Doi: 10.1007/s00262-012-1340-3.
- Torres-Courchoud I., & Pérez-Calvo, J. G. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. *Anales*

- Del Sistema Sanitario de Navarra*, 39(1), 5–8. <https://doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100001>
- Trost A., Bruckner D., Rivera F. J., & Reitsamer, H. A. (2019). *Percyte Biology in Different Organs*. (B. A. (ed.)). Springer Nature Switzerland AG 2019.
- Vainer, N., Dehlendorff, C., & Johansen, J. S. (2018). Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget*, 9(51), 29820–29841. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25661>
- Verdecchia, A., Mariotto, A., Gatta, G., Bustamante-Teixeira, M. T., & Ajiki, W. (2003). Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *European Journal of Cancer*, 39(11), 1603–1609. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00360-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00360-5)
- Wan, S., Zhao, E., Kryczek, I., Vatan, L., Sadovskaya, A., Ludema, G., Simeone, D. M., Zou, W., & Welling, T. H. (2014). Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. *Gastroenterology*, 147(6), 1393–1404. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.039>
- Wang, M., Zhao, J., Zhang, L., Wei, F., Lian, Y., Wu, Y., Gong, Z., Zhang, S., Zhou, J., Cao, K., Li, X., Xiong, W., Li, G., Zeng, Z., & Guo, C. (2017). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. In *Journal of Cancer* (Vol. 8, Issue 5, pp. 761–773). <https://doi.org/10.7150/jca.17648>
- Wroblewski, L. E., Peek, R. M., & Wilson, K. T. (2010). Helicobacter pylori and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 713–739. <https://doi.org/10.1128/CMR.00011-10>
- Wu, Y.-S., & Chen, S.-N. (2013). Inflammation and Carcinogenesis. *Journal of Cancer Therapy*, 04(10), 1449–1451. <https://doi.org/10.4236/jct.2013.410173>
- Yang, I., Woltemate, S., Piazuelo, M. B., Bravo, L. E., Yezpez, M. C., Romero-Gallo, J., Delgado, A. G., Wilson, K. T., Peek, R. M., Correa, P., Josenhans, C., Fox, J. G., & Suerbaum, S. (2016). Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Scientific Reports*, 6(September 2015), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep18594>
- Yin, Y., Si, X., Gao, Y., Gao, L., & Wang, J. (2013). The nuclear factor- κ B correlates with increased expression of interleukin-6 and promotes progression of gastric carcinoma. *Oncology Reports*, 29(1), 34–38. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2089>
- Yoshimura T., Shimoyama T., Tanaka M., Sasaki Y., Fukuda S. & Munakata A. (2000). Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Pathology*, 53(1), 532-536. Doi:10.1136/jcp.53.7.532
- Zhang F. F., Santella M. N., Wolff M., Kappil M., Markowitz S. B. & Morabia A. (2012). White blood cell global methylation and IL-6 promoter methylation in association with diet and lifestyle risk factors in a cancer-free population. *Epigenetics*, 7(6), 606-614.

Doi: /10.4161/epi.20236

Zhou, F., Cheng, L., Qiu, L. X., Wang, M. Y., Li, J., Sun, M. H., Yang, Y. J., Wang, J. C., Jin, L., Wang, Y. N., & Wei, Q. Y. (2016). Associations of potentially functional variants in IL-6, JAKs and STAT3 with gastric cancer risk in an eastern Chinese population. *Oncotarget*, 7(19), 28112–28123. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8492>