

METAANÁLISIS SOBRE PROTEÍNAS DE LA CASCADA APOPTÓTICA COMO NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA Y CÉRVIX

META-ANALYSIS ON APOPTOTIC CASCADE PROTEINS AS NEW MOLECULAR TARGETS IN BREAST AND CERVICAL CANCER

Lizette Elena Leiva-Suero ¹; Anthony González-Asqui²; Jesús Onorato Chicaiza- Tayupanta³;
Alberto Bustillos⁴; Luis Fabián Salazar-Garcés⁵; Graciela de las Mercedes Quishpe- Jara⁶

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, le.leiva@uta.edu.ec

²Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, agonzalez1293@uta.edu.ec

³Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, jesuschicaiza@uta.edu.ec

⁴Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, aa.bustillos@uta.edu.ec

⁵Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, lf.salazar@uta.edu.ec

⁶Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud- Ambato - Ecuador, gdmquishpe@uta.edu.ec

DOI: <https://doi.org/10.31243/id.v17.2023.2046>

Resumen

La apoptosis es un mecanismo que involucra a las células morir de manera programada alterando modificaciones morfológicas mediante la escisión de proteínas que tiene un rol esencial en la actividad enzimática de caspasas efectoras, como la caspasa 3, 6 y 7. La expresión aberrante de proteínas antiapoptóticas prevalece en los distintos cánceres y se ha evidenciado que este tipo de proteínas participa en el crecimiento y mantenimiento de neoplasias malignas. El objetivo de esta investigación es evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix. Se realizó un metaanálisis con una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA, sobre proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2018-2023. La revisión sistemática proporcionó un total de 52 374 registros, de los tantos 100 eran elegibles; de estos, 60 no aportaron nuevos datos, quedando incluidos 40 artículos científicos. Las proteínas que participan en las vías de las cascada apoptótica abre la brecha de estudiar a gran profundidad los distintos mecanismos de interacción, ya que al ser consideradas como nuevas dianas moleculares permitirán ser utilizados con fines pronósticos y terapéuticos en el cáncer de mama y cuello uterino, para así proporcionar nuevas posibilidades en el control y/o curación de neoplasias malignas.

Palabras clave:

caspasas, estrés oxidativo, proteínas reguladoras de la apoptosis, neoplasias.

Abstract

Apoptosis is a mechanism that involves cells dying in a programmed manner altering morphological modifications through the cleavage of proteins that has an essential role in the enzymatic activity of effector caspases, such as caspase 3, 6 and 7. The aberrant expression of antiapoptotic proteins

prevails in different cancers and it has been shown that this type of protein participates in the growth and maintenance of malignant neoplasms. The objective of this research is to evaluate the best available scientific evidence about apoptotic cascade proteins as new molecular targets in breast and cervical cancer. A meta-analysis with a systematic review of the literature using the PRISMA methodology was carried out on apoptotic cascade proteins as new molecular targets in breast and cervical cancer by searching articles in the WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed and ClinicalKey databases during the period 2018-2023. The systematic review provided a total of 52,374 records, of which 100 were eligible; Of these, 60 did not provide new data, including 40 scientific articles. The proteins that participate in the pathways of the apoptotic cascade opens the gap to study in great depth the different mechanisms of interaction, since being considered as new molecular targets will allow to be used for prognostic and therapeutic purposes in breast and cervical cancer, in order to provide new possibilities in the control and / or cure of malignant neoplasms.

Keywords: / *caspases, oxidative stress, apoptosis regulatory proteins, neoplasms.*

Introducción

El cáncer es una patología que afecta progresivamente la calidad de vida de los pacientes, influyendo en la economía de países desarrollados y en vía de desarrollo, debido al aumento de nuevos casos de cáncer y tasas de mortalidad en constante crecimiento (Kashyap et al., 2021). Esta anomalía se caracteriza por la multiplicación descontrolada de células cancerígenas y la ineficiencia del sistema inmune (Yin et al., 2021). Las células anormales activan la reprogramación metabólica en su comienzo y progresión en respuesta a los estímulos del microambiente tumoral a través de la iniciación directa o indirecta de señales inusuales de supervivencia y desarrollo (Y. Liu et al., 2021).

La apoptosis es un mecanismo que involucra a las células morir de manera programada (Carneiro & El-Deiry, 2020; Edlich, 2018; Kashyap et al., 2021; Morana et al., 2022; Tang et al., 2019; X. Xu et al., 2019) alterando modificaciones morfológicas mediante la escisión de proteínas que tiene un rol esencial en la actividad enzimática de caspasas efectoras, como la caspasa 3, 6 y 7 (Carneiro & El-Deiry, 2020; Kashyap et al., 2021; Tang et al., 2019). Este proceso fisiológico participa en los organismos multicelulares (Fathi et al., 2018; X. Xu et al., 2019). La desregulación de este mecanismo implica diversos procesos fisiológicos y patológicos (Khodavirdipour et al., 2021; Tang et al., 2019; X. Xu et al., 2019), los cuales abarcan desde la remodelación de tejidos hasta la tumorigenesis (Tang et al., 2019). La aberración en la muerte celular programada ha permitido que investigadores tengan un gran interés, dado que está asociado a un diverso espectro de condiciones patológicas como el cáncer y enfermedades autoinmunes (X. Xu et al., 2019). La apoptosis disminuida o la resistencia a la apoptosis cumplen un rol importante en la carcinogénesis (Patra et al., 2021). Las células se contraen con membranas plasmáticas integrales, por lo que los núcleos se condensan y se fragmentan, mientras que los macrófagos fagocitan de manera inmediata las células apoptóticas para evitar el desplazamiento del componente intracelular (Nagata, 2018).

La expresión aberrante de proteínas antiapoptóticas prevalece en los distintos cánceres y se ha evidenciado que este tipo de proteínas es crítica en el crecimiento y mantenimiento de neoplasias malignas (Kashyap et al., 2021). La muerte celular programada radica en dos principales etapas. La

primera consiste en la contracción celular, condensación de la cromatina y fraccionamiento del ADN, mientras que, en la segunda etapa se genera la formación de ampollas en la membrana y pérdida de ella (Fathi et al., 2018). La proteína ubicada en el cromosoma 1 (FasL) se adhiere al receptor del factor de necrosis tumoral (FasR) generando trímeros, la cual incorpora a la proteína asociada a Fas con dominio de muerte (FADD) hacia el lado citoplásmico y se da lugar a la cascada apoptótica (Kashyap et al., 2021). Dentro de la cascada apoptótica, se encuentra la apoptosis extrínseca que esta mediada a través de la membrana de receptores Fas y la superfamilia de receptores TNFR1, lo cual es estimulado por la caspasas 8 y 10 (Fathi et al., 2018; Kashyap et al., 2021; Tang et al., 2019). Se induce mediante la incorporación de ligandos de receptores de muerte o debido a la retirada de ligandos de receptores de dependencia (Cao & Tait, 2018; Tang et al., 2019).

La vía extrínseca es capaz de generar apoptosis mitocondrial intrínseca mediante la síntesis de la proteína BID truncada por CASP8 activado. Esta proteína bloqueada puede ubicarse a las mitocondrias y generar la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial (MOMP) a través de la activación de BAX y BAK (Mortezae et al., 2019; Tang et al., 2019). Alrededor de 14 caspasas participan en la apoptosis. Entre estas enzimas, las caspasas 2, 8, 9 y 10 son las encargadas en dar el inicio de la apoptosis, mientras que otras enzimas, como las caspasas 3, 6 y 7, generan de manera directa la descomposición del ADN, de la membrana y del encogimiento nuclear (Mortezae et al., 2019).

La vía intrínseca comienza por una iniciación no medida por receptores y una regulación mitocondrial, donde los estímulos sintetizan señales intracelulares que permiten alteraciones bioquímicas en el interior de la célula. En cada estímulo generado, se provoca el bloqueo de la transmembrana mitocondrial que dispersa el potencial de membrana causando la permeabilidad (Fathi et al., 2018; X. Xu et al., 2019), lo que conduce a la liberación de las proteínas mitocondriales, como por ejemplo, citocromo C (Carneiro & El-Deiry, 2020; Tang et al., 2019) y posterior activación del iniciador caspasa CASP9 (Cao & Tait, 2018; Tang et al., 2019). La MOMP está controlada por la familia de proteínas BCL2, que involucra a Bcl2 y Bax (Cao & Tait, 2018; Kashyap et al., 2021; Singh et al., 2019; Tang et al., 2019), por lo tanto la apoptosis incompleta influye en el desarrollo de neoplasias. Sin embargo, la activación de BAX y BAK es el punto de inicio irreversible en la señalización de la apoptosis intrínseca lo que conduce a la muerte celular (Edlich, 2018).

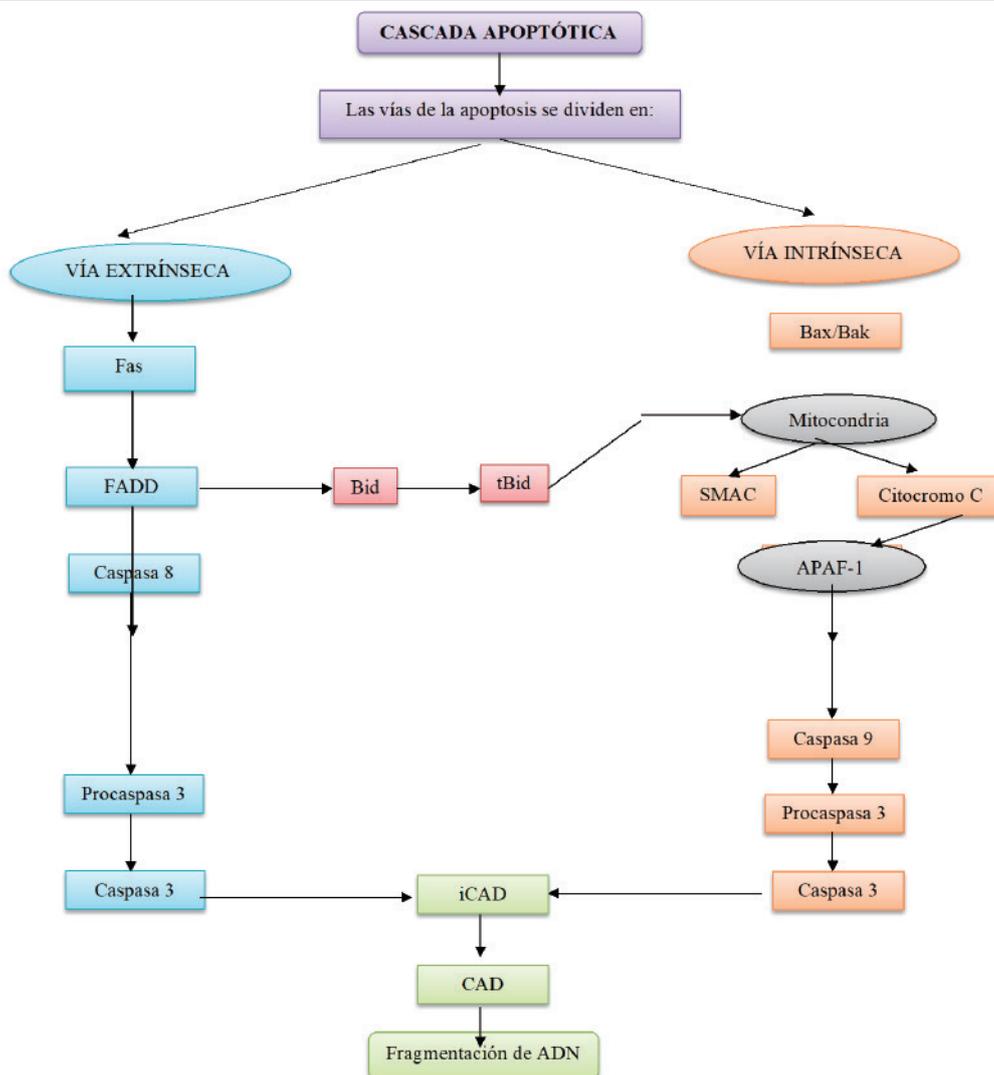
Las modificaciones anómalas en las dos vías apoptóticas están relacionadas con diversos tumores malignos, pronósticos y resistencia a las terapias. La cifra de alteraciones genéticas involucra un papel en la resistencia de las células a la apoptosis, por ende, resulta un desarrollo indefinido que conduce a condiciones metastásicas. El ajuste negativo de proteínas pro-apoptóticas (Bax), o la sobreexpresión de proteínas anti-apoptóticas (Bcl2) es uno de los procesos que inciden en la resistencia de las células cancerígenas a la apoptosis (Fathi et al., 2018).

Del mismo modo, la familia Bcl-2 se categoriza dentro de dos grupos: las proteínas antiapoptóticas conforman Bcl-2, Bcl-xl, BclW, Mcl-1 y BFL-1/ A1, mientras que las proteínas proapoptóticas abarcan a Bax, Bak, Bok, Bad, Bid, Bik, Bim, BMF, HRK, Noxa y Puma (Cao & Tait, 2018; Kashyap et al., 2021). Este conjunto de proteínas están localizados en la sección mitocondrial externa y se encargan en eliminar la apoptosis, al bloquear la liberación de citocromo c de la permeabilización de la membrana (Kashyap et al., 2021). Bax posee un grupo mitocondrial, por lo que la translocación de Bax acarrea de manera independiente interacciones mediante un sitio de unión, y una segunda interacción permite la asociación de Bax después de un estrés

apoptótico (Edlich, 2018). Bax y Bak estimulan la exención de citocromo c de las mitocondrias (Edlich, 2018; Kashyap et al., 2021) y Bax está asociada como buen marcador de pronóstico para la quimiorradiosensibilidad (Kashyap et al., 2021).

La pérdida genética o el silenciamiento epigenético de proteínas proapoptóticas Bcl-2 como Bax, Bim y Puma se evidencian en cánceres sólidos y en linfomas (Cao & Tait, 2018). Las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xl y Mcl-1) en general están reguladas al alza en el cáncer y al combinarse con oncogenes promotores del desarrollo, pueden promover el cáncer. Se encuentran amplificados en diversos tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el neuroblastoma y el linfoma (Cao & Tait, 2018). Mientras que la sobreexpresión de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas o la expresión disminuida de proteínas proapoptóticas pueden promover la supervivencia celular. Por ejemplo, en células cancerígenas, la expresión alta de la proteína antiapoptótica Bcl-2 sirve para contrarrestar el estrés intrínseco, lo cual es muy sensible a las inmunoterapias conduciendo a la apoptosis. Sin embargo, este modelo de expresión en pacientes con neoplasias malignas es inespecífico en el pronóstico (Cao & Tait, 2018).

Figura 1 / Representación de la cascada apoptótica.



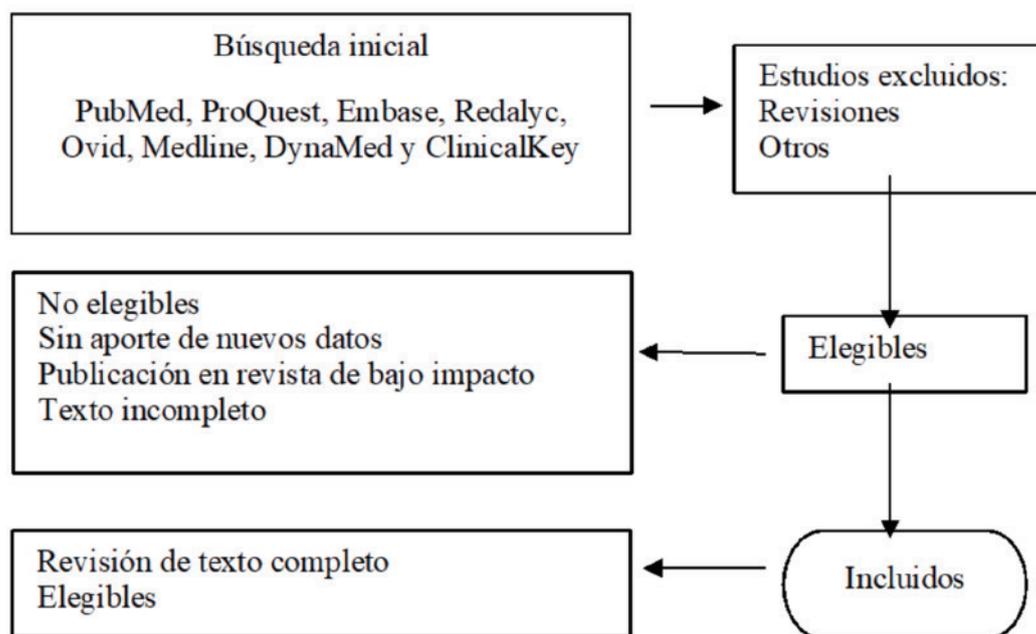
Nota: Representación de la Cascada Apoptótica, Elaboración propia de los autores.

El propósito es evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix.

Metodología

Se efectuó una revisión sistemática de la literatura del periodo 2018-2023 utilizando la metodología PRISMA sobre proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y de cérvix con fines diagnósticos y terapéuticos mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Latindex, Scielo, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés y español. Se hizo la búsqueda con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (Mesh) de la National Library of Medicine en inglés (Figura 2).

Figura 2 / *Flujograma de metodología PRISMA para la evaluación de artículos científicos en una búsqueda sistemática de la literatura sobre proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix.*



Fuente: Elaboración propia de los autores

Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extractó los datos. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, lo

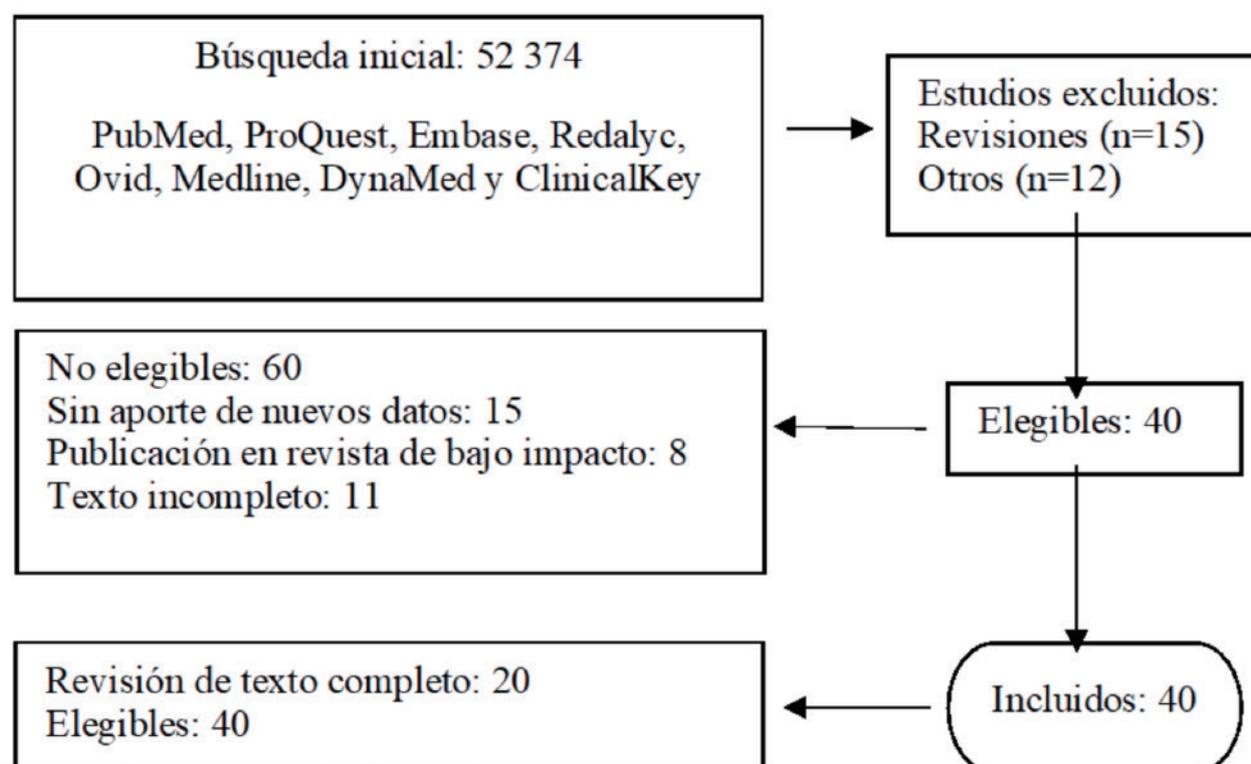
cual permitió resumir de manera sintética los elementos fundamentales de las proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix.

Resultados

La cifra total de búsqueda inicial fue de 52 374; de los cuales, 100 pertenecían a revistas científicas. La cifra total de los artículos a texto completo examinados en la determinación de su elegibilidad fue de 100, la cifra total de artículos excluidos que no tenían relación evidente con los criterios de inclusión fue 60, producto a la escasa información de datos recientes, artículos con más de 5 años de publicación, y textos incompletos de los artículos científicos, mientras que el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 40 publicaciones.

La Figura 3 representa las investigaciones examinadas y sus resultados más relevantes acorde al formato PRISMA

Figura 3 / Resultados del metaanálisis sobre sobre proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix.



Fuente: Elaboración propia de los autores

La Tabla 1 representa los resultados más significativos de las publicaciones incluidas en este estudio.

Tabla 1 / *Síntesis de diversas investigaciones originales y de revisión bibliográfica sobre proteínas de la cascada apoptótica como nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama y cérvix.*

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis (Kashyap et al., 2021).	Kashyap, D., Garg, V. K., & Goel, N.	2021	Artículo de revisión.	Vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis: papel en el desarrollo y pronóstico del cáncer.
Cancer and stem cells (Yin et al., 2021)	Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y.	2021	Artículo de revisión.	Epidemiología del cáncer cervicouterino a nivel mundial.
Proline dehydrogenase in cancer: apoptosis, autophagy, nutrient dependency and cancer therapy (Liu et al., 2021)	Liu, Y., Mao, C., Liu, S., Xiao, D., Shi, Y., & Tao, Y.	2021	Artículo de revisión.	Prolina deshidrogenasa en el cáncer: apoptosis, autofagia, dependencia de nutrientes y terapia del cáncer.
Targeting apoptosis in cancer therapy (Carneiro & El-Deiry, 2020).	Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S.	2020	Artículo de revisión.	Orientación a la apoptosis en la terapia del cáncer.
BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns (Edlich, 2018).	Edlich, F.	2018	Artículo de revisión.	Proteínas BCL-2 y apoptosis: conocimientos recientes e incógnitas.
Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis (Kashyap et al., 2021).	Kashyap, D., Garg, V. K., & Goel, N.	2021	Artículo de revisión.	Vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis: Rol en el desarrollo y pronóstico del cáncer.
The Apoptosis Paradox in Cancer (Morana et al., 2022).	Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D.	2022	Artículo de revisión.	La paradoja de la apoptosis en el cáncer.
The molecular machinery of regulated cell death (Tang et al., 2019).	Tang, D., Kang, R., Berghe, T. Vanden, Vandenabeele, P., & Kroemer, G.	2019	Artículo de revisión.	La maquinaria molecular de la muerte celular regulada.
Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials (X. Xu et al., 2019)	Xu, X., Lai, Y., & Hua, Z. C.	2019	Artículo de revisión.	Apoptosis y cuerpo apoptótica: mensaje de enfermedad y potenciales diana terapéuticas.
STAT3 and apoptosis challenges in cancer (Fathi et al., 2018).	Fathi, N., Rashidi, G., Khodadadi, A., Shahi, S., & Sharifi, S	2018	Artículo de revisión.	STAT3 y desafíos de apoptosis en cáncer.
Apoptosis Detection Methods in Diagnosis of Cancer and Their Potential Role in Treatment: Advantages and Disadvantages: a Review (Khodavirdipour et al., 2021).	Khodavirdipour, A., Piri, M., Jabbari, S., Keshavarzi, S., Safaralizadeh, R., & Alikhani, M. Y.	2021	Artículo de revisión.	Métodos de detección de apoptosis en el diagnóstico de cáncer y su papel potencial en el tratamiento: ventajas y desventajas.

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Apoptosis and autophagy modulating dietary phytochemicals in cancer therapeutics: Current evidences and future perspectives (Patra et al., 2021)	Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Panda, K. C., Das, S., Jena, M., & Bhutia, S. K.	2021	Artículo de revisión.	Fitoquímicos de la dieta que modulan la apoptosis y la autofagia en la terapéutica del cáncer: evidencias actuales y perspectivas futuras.
Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells (Nagata, 2018).	Nagata, S.	2018	Artículo de revisión.	Apoptosis y eliminación de células apoptóticas.
Apoptosis and Cancer: Force Awakens, Phantom Menace, or Both? (Cao & Tait, 2018).	Cao, K., & Tait, S. W. G.	2018	Artículo de revisión.	Apoptosis y cancer.
Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy (Mortezaee et al., 2019).	Mortezaee, K., Salehi, E., Mirtavoos-mahyari, H., Motevaseli, E., Najafi, M., Farhood, B., Rosengren, R. J., & Sahebkar, A.	2019	Artículo de revisión.	Mecanismos de modulación de la apoptosis por curcumina: Implicaciones para la terapia del cáncer.
Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins (Singh et al., 2019).	Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K.	2019	Artículo de revisión.	Regulación de la apoptosis en salud y enfermedad: el acto de equilibrio de las proteínas de la familia BCL-2.
Cancer and Apoptosis (Chaudhry et al., 2022)	Chaudhry, G. e. S., Akim, A. M., Sung, Y. Y., & Muhammad, T. S. T. (2022).	2022	Artículo de revisión.	Cancer y apoptosis.
Emerging approaches to target mitochondrial apoptosis in cancer cells (Gilmore & King, 2019).	Gilmore, A., & King, L. (2019).	2019	Artículo de revisión.	Enfoques emergentes para atacar la apoptosis mitocondrial en células cancerosas.
Apoptosis induced by luteolin in breast cancer: Mechanistic and therapeutic perspectives (Ahmed et al., 2019).	Ahmed, S., Khan, H., Fratantonio, D., Hasan, M. M., Sharifi, S., Fathi, N., Ullah, H., & Rastrelli, L.	2019	Artículo de revisión.	Apoptosis inducida por luteolina en cáncer de mama: Perspectivas mecánicas y terapéuticas.
ER+ metastatic breast cancer: past, present, and a prescription for an apoptosis-targeted future (Rozeboom et al., 2019).	Rozeboom, B., Dey, N., & De, P.	2019	Artículo de revisión.	Cáncer de mama metastásico ER+: pasado, presente y una receta para un futuro dirigido a la apoptosis.
Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer (Patergnani et al., 2020).	Patergnani, S., Danese, A., Bouhamida, E., Aguiari, G., Previati, M., Pinton, P., & Giorgi, C.	2020	Artículo de revisión.	Varios aspectos de la señalización del calcio en la regulación de la apoptosis, la autofagia, la proliferación celular y el cáncer.
Targeting Mitochondrial Apoptosis to Overcome Treatment Resistance in Cancer (Ngoi et al., 2020).	Ngoi, N. Y. L., Choong, C., Lee, J., Bellot, G., Wong, A. L. A., Goh, B. C., & Pervaiz, S.	2020	Artículo de revisión.	Orientación a la apoptosis mitocondrial para superar la resistencia al tratamiento en el cáncer.
A Review of the Current Impact of Inhibitors of Apoptosis Proteins and Their Repression in Cancer (Cetraro et al., 2022).	Cetraro, P., Plaza-Diaz, J., Mackenzie, A., & Abadía-Molina, F.	2022	Artículo de revisión.	Una revisión del impacto actual de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis y su represión en el cáncer.

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies (Bhattacharjee et al., 2022).	Bhattacharjee, R., Das, S. S., Biswal, S. S., Nath, A., Das, D., Basu, A., Malik, S., Kumar, L., Kar, S., Singh, S. K., Upadhye, V. J., Iqbal, D., Almojam, S., Roychoudhury, S., Ojha, S., Ruokolainen, J., Jha, N. K., & Kesari, K. K.	2022	Artículo de revisión.	Rol mecánico de las proteínas tempranas asociadas al VPH en el cáncer de cuello uterino: vías moleculares y estrategias terapéuticas.
Cordyceps cicadae polysaccharides inhibit human cervical cancer hela cells proliferation via apoptosis and cell cycle arrest (J. Xu et al., 2021)	Xu, J., Tan, Z. C., Shen, Z. Y., Shen, X. J., & Tang, S. M.	2021	Artículo original.	Los polisacáridos de Cordyceps cicadae inhiben la proliferación de células Hela de cáncer de cuello uterino humano a través de la apoptosis y la detención del ciclo celular.
The Role of Galectins in Cervical Cancer Biology and Progression (Wang et al., 2018).	Wang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Wu, X., & De Vleeschouwer, S.	2018	Artículo de revisión.	El rol de las galectinas en la biología y progresión del cáncer de cuello uterino.
Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance (Neophytou et al., 2021).	Neophytou, C. M., Trougakos, I. P., Erin, N., & Papageorgis, P.	2021	Artículo de revisión.	La desregulación de la apoptosis y el desarrollo de la resistencia a múltiples fármacos del cáncer.
Mechanisms of Apoptosis Resistance to NK Cell-Mediated Cytotoxicity in Cancer (Sordo-Bahamonde et al., 2020).	Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Payer, A. R., Gonzalez, S., & López-Soto, A.	2020	Artículo de revisión.	Mecanismos de resistencia de la apoptosis a la citotoxicidad mediada por células NK en el cáncer.
Purine-Metabolising Enzymes and Apoptosis in Cancer (Camici et al., 2019).	Camici, M., Garcia-Gil, M., Pesi, R., Allegrini, S., & Tozzi, M. G.	2019	Artículo de revisión.	Enzimas metabolizadoras de purinas y apoptosis en el cáncer.
Exploiting Mitochondrial Vulnerabilities to Trigger Apoptosis Selectively in Cancer Cells (Nguyen & Pandey, 2019).	Nguyen, C., & Pandey, S.	2019	Artículo de revisión.	Explotación de las vulnerabilidades mitocondriales para desencadenar la apoptosis de forma selectiva en las células cancerosas.
CBX7 Inhibits Cell Growth and Motility and Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cells (R. Li et al., 2019).	Li, R., Yan, Q., Tian, P., Wang, Y., Wang, J., Tao, N., Ning, L., Lin, X., Ding, L., Liu, J., & Ma, C.	2019	Artículo original.	CBX7 inhibe el crecimiento y la motilidad celular e induce la apoptosis en células de cáncer de cuello uterino.
HPV-mediated down-regulation of NOD1 inhibits apoptosis in cervical cancer (Liu et al., 2020).	Liu, X., Ma, H., Fei, L., Jiang, M., Xia, M., Bai, L., Pi, X., Chen, S., & Yu, L.	2020	Artículo original.	La regulación a la baja de NOD1 mediada por VPH inhibe la apoptosis en el cáncer de cuello uterino.
ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer(Sugiura et al., 2021).	Sugiura, R., Satoh, R., & Takasaki, T.	2021	Artículo de revisión.	ERK: una espada de doble filo en cáncer. La apoptosis dependiente de ERK como estrategia terapéutica potencial para el cáncer.

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Interaction between moxifloxacin and Mcl-1 and MITF proteins: the effect on growth inhibition and apoptosis in MDA-MB-231 human triple-negative breast cancer cells (Beberok et al., 2022).	Beberok, A., Rok, J., Rzepka, Z., Marciniec, K., Boryczka, S., & Wrześniok, D.	2022	Artículo original.	Interacción entre la moxifloxacina y las proteínas Mcl-1 y MITF: el efecto sobre la inhibición del crecimiento y la apoptosis en células de cáncer de mama humano triple negativo MDA-MB-231.
MCL-1 is a clinically targetable vulnerability in breast cancer (Winder & Campbell, 2022).	Winder, M. L., & Campbell, K. J.	2022	Artículo original.	MCL-1 es una vulnerabilidad orientable en el cáncer de mama.
BAY-885, a mitogen-activated protein kinase 5 inhibitor, induces apoptosis by regulating the endoplasmic reticulum stress/Mcl-1/Bim pathway in breast cancer cells (Wang et al., 2022).	Wang, L., Ji, X., Mao, C., & Yu, R.	2022	Artículo original.	BAY-885, un inhibidor de la proteína quinasa 5 activada por mitógenos, induce la apoptosis mediante la regulación de la vía de estrés del retículo endoplásmico/Mcl-1/Bim en células de cáncer de mama.
Targeting inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with IAP inhibitors sensitises malignant rhabdoid tumour cells to cisplatin (Coyle et al., 2022).	Coyle, R., O'Sullivan, M. J., & Zisterer, D. M.	2022	Artículo original.	Los inhibidores de IAP sensibiliza las células tumorales rabdoideas malignas al cisplatino.
Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) Antagonists in Anticancer Agent Discovery: Current Status and Perspectives (Cong et al., 2019).	Cong, H., Xu, L., Wu, Y., Qu, Z., Bian, T., Zhang, W., Xing, C., & Zhuang, C.	2019	Artículo de revisión.	Antagonistas del inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP) en el descubrimiento de agentes contra el cáncer: estado actual y perspectivas.
clAP1 regulates the EGFR/Snai2 axis in triple-negative breast cancer cells (Majorini et al., 2018).	Majorini, M. T., Manenti, G., Mano, M., De Cecco, L., Conti, A., Pinciroli, P., Fontanella, E., Tagliabue, E., Chiodoni, C., Colombo, M. P., Delia, D., & Lecis, D.	2018	Artículo original.	clAP1 regula el eje EGFR/Snai2 en células de cáncer de mama triple negativo.
SAMHD1 in cancer: curse or cure? (Schott et al., 2022).	Schott, K., Majer, C., Bulashevskaya, A., Childs, L., Schmidt, M. H. H., Rajalingam, K., Munder, M., & König, R.	2022	Artículo de revisión.	SAMHD1 en cáncer: ¿maldición o cura?
SAMHD1: Recurring roles in cell cycle, viral restriction, cancer, and innate immunity (Mauney & Hollis, 2018).	Mauney, C. H., & Hollis, T.	2018	Artículo de revisión.	SAMHD1: funciones recurrentes en el ciclo celular, la restricción viral, el cáncer y la inmunidad innata.
Involvement of SAMHD1 in dNTP homeostasis and the maintenance of genomic integrity and oncotherapy (Zhang et al., 2020)	Zhang, Z., Zheng, L., Yu, Y., Wu, J., Yang, F., Xu, Y., Guo, Q., Wu, X., Cao, S., Cao, L., & Song, X.	2020	Artículo de revisión.	Participación de SAMHD1 en la homeostasis de dNTP y el mantenimiento de la integridad genómica y la oncoterapia.

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
CBX7 is Dualistic in Cancer Progression Based on its Function and Molecular Interactions (J. Li et al., 2021)	Li, J., Ouyang, T., Li, M., Hong, T., Alriashy, M. H. S., Meng, W., & Zhang, N.	2021	Artículo de revisión.	CBX7 es dualista en la progresión del cáncer según su función e interacciones moleculares.
Decreased chromobox homologue 7 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis in cervical cancer (Tian et al., 2021)	Tian, P., Zhang, C., Ma, C., Ding, L., Tao, N., Ning, L., Wang, Y., Yong, X., Yan, Q., Lin, X., Wang, J., & Li, R.	2021	Artículo original.	La disminución de la expresión del homólogo 7 de la cromobox se asocia con la transición epitelio-mesenquimatoso y un mal pronóstico en el cáncer de cuello uterino.
The Orai1-AC8 Interplay: How Breast Cancer Cells Escape from Orai1 Channel Inactivation (Sánchez-Collado et al., 2021).	Sánchez-Collado, J., López, J. J., & Rosado, J. A.	2021	Artículo de revisión.	La interacción Orai1-AC8: cómo las células de cáncer de mama escapan de la inactivación del canal Orai1.
Orai1-mediated store-operated Ca ²⁺ entry promotes cervical cancer progression through IL-6 signaling (Pan et al., 2022)	Pan, Y., Huang, J., Liu, K., Xie, C., Chen, H., Guo, Z., Guo, S., & Chen, Y.	2022	Artículo original.	La entrada de Ca ²⁺ operada por la tienda mediada por Orai1 promueve la progresión del cáncer de cuello uterino a través de la señalización de IL-6.
ORAI1 Regulated Gene Expression in Breast Cancer Cells: Roles for STIM1 Binding, Calcium Influx and Transcription Factor Translocation (Robitaille et al., 2022).	Robitaille, M., Chan, S. M., Peters, A. A., Dai, L., So, C. L., Bong, A. H. L., Sadras, F., Roberts-Thomson, S. J., & Monteith, G. R.	2022	Artículo original.	Expresión génica regulada por ORAI1 en células de cáncer de mama: roles para la unión de STIM1, la entrada de calcio y la translocación del factor de transcripción.
Targeting Akt in cancer for precision therapy (Hua et al., 2021)	Hua, H., Zhang, H., Chen, J., Wang, J., Liu, J., & Jiang, Y.	2021	Artículo de revisión.	Orientación de Akt en cáncer para precisión de la terapia.
PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects (Miricescu et al., 2020).	Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M.	2020	Artículo de revisión.	Vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR en el cáncer de mama: del panorama molecular a los aspectos clínicos.
Akt in cancer: Mediator and more (Revathidevi & Munirajan, 2019).	Revathidevi, S., & Munirajan, A. K.	2019	Artículo de revisión.	Akt en cáncer: mediadora y más
Nuclear galectin-1-FOXP3 interaction dampens the tumor-suppressive properties of FOXP3 in breast cancer (Gao et al., 2018).	Gao, Y., Li, X., Shu, Z., Zhang, K., Xue, X., Li, W., Hao, Q., Wang, Z., Zhang, W., Wang, S., Zeng, C., Fan, D., Zhang, W., Zhang, Y., Zhao, H., Li, M., & Zhang, C.	2018	Artículo original.	La interacción nuclear galectina-1-FOXP3 amortigua las propiedades supresoras de tumores de FOXP3 en el cáncer de mama.
Immunosuppressive Roles of Galectin-1 in the Tumor Microenvironment (Huang et al., 2021)	Huang, Y., Wang, H. C., Zhao, J., Wu, M. H., & Shih, T. C.	2021	Artículo de revisión.	Funciones inmunosupresoras de galectina-1 en el microambiente tumoral.

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Prognostic significance of galectin-1 expression in patients with cancer: a meta-analysis (Wu et al., 2018).	Wu, R., Wu, T., Wang, K., Luo, S., Chen, Z., Fan, M., Xue, D., Lu, H., Zhuang, Q., & Xu, X.	2018	Metaanálisis.	Importancia pronóstica de la expresión de galectina-1 en pacientes con cáncer: un metanálisis.
Human Papillomavirus 16 E2 as an Apoptosis-Inducing Protein for Cancer Treatment: A Systematic Review (Jamal et al., 2022).	Jamal, D. F., Rozaimie, Q. A., Osman, N. H., Mohd Sukor, A., Elias, M. H., Shamaan, N. A., Das, S., & Abdul Hamid, N.	2022	Artículo de revisión.	Virus del papiloma humano 16 E2 como proteína inductora de apoptosis para el tratamiento del cáncer: una revisión sistemática.
Pharmacological targeting of c-FLIPL and Bcl-2 family members promotes apoptosis in CD95L-resistant cells (König et al., 2020).	König, C., Hillert-Richter, L. K., Ivanisenko, N. V., Ivanisenko, V. A., & Lavrik, I. N.	2020	Artículo original.	La orientación farmacológica de los miembros de la familia c-FLIPL y Bcl-2 promueve la apoptosis en células resistentes a CD95L.
Magnetic nanoparticle-mediated gene therapy to induce Fas apoptosis pathway in breast cancer (Basoglu et al., 2018).	Basoglu, H., Goncu, B., & Akbas, F.	2018	Artículo original.	Terapia génica mediada por nanopartículas magnéticas para inducir la vía de apoptosis de Fas en el cáncer de mama.

Fuente: Elaboración propia de los autores

El proceso de muerte celular inactivo abarca proteínas de la familia Bcl-2 que participan en la regulación negativa de los miembros proapoptóticos y en la regulación positiva antiapoptótica. Involucra distintos inhibidores de la apoptosis como es el caso de las proteínas inhibidoras (Chaudhry et al., 2022). La sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas y la pérdida de expresión de las proteínas proapoptóticas es funcionalmente equivalente a la regulación a la baja de las proteínas proapoptóticas Bcl-2, lo cual es característico en la mayoría de los cánceres. La pérdida de proteínas proapoptóticas contribuye con otros oncogenes en el aceleramiento, desarrollo y progresión del tumor (Gilmore & King, 2019).

La familia Bcl-2 dirige la muerte celular errónea gestionando la permeabilidad de la membrana mitocondrial a través de proteínas efectoras proapoptóticas vinculadas con Bcl-2, lo cual permite alteraciones ideales en el desarrollo del cáncer (Ahmed et al., 2019). La expresión de Bcl-2 en la estimulación del receptor de estrógeno (ER) es muy significativo, dado que el 30% de los pacientes con metástasis con receptor de estrógeno positivo en cáncer de mama poseen alteraciones activadoras de ESR1, por lo tanto, el 85% de los casos de cáncer de mama con ER positivo primarios presentan una sobreexpresión de Bcl-2 (Rozeboom et al., 2019).

El aumento en la expresión de Bcl-2 en neoplasias puede sensibilizar a la apoptosis cuando se bloquea la función de Bcl-2, y en otros tipos de cáncer, la sobreexpresión está asociada con un mejor pronóstico. La evidencia científica indica que las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 regulan el mecanismo apoptótico a través del control de la transferencia de calcio iónico en el retículo endoplasmático y mitocondria. La expresión excesiva de proteínas BCL-2 proapoptóticas disminuye la liberación de Ca²⁺ del retículo endoplasmático, ya sea a través de la verificación directa de la apertura de poros estimulada por IP3R3 o mediante la disminución del contenido de

Ca²⁺ del retículo endoplasmático (Patergnani et al., 2020).

La proteína Mcl-1 se relaciona con un mal pronóstico en el cáncer de mama (Gilmore & King, 2019). Mcl-1 se encarga en regular la supervivencia celular en cánceres mieloides y linfoides, incluido el mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda y el linfoma no Hodgkin. El Mcl-1 se encuentra en más del 10% de los tipos de cáncer de neoplasias sólidas. En el cáncer de mama triple negativo, por ejemplo, la amplificación de Mcl-1 se correlaciona con mal pronóstico (Ngoi et al., 2020).

La familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) está sobreexpresado en diversos cánceres hematológicos y sólidos, lo cual sugiere su participación de manera directa o indirecta en su naturaleza refractaria. Los niveles de expresión de IAP en diversos grupos de pacientes han sugerido una probable participación en la respuesta al tratamiento e indican que poseen un gran potencial marcador de pronóstico, por lo que, han desarrollado nuevas terapias encaminadas a la expresión de IAP, para sensibilizar las células cancerosas a la muerte celular (Cetraro et al., 2022). La sobreexpresión de IAP en diversos cánceres se han correlacionado con la resistencia a la terapia y el mal pronóstico de la enfermedad. La evidencia muestra que los niveles altos del inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP), inhibidores de la apoptosis 1 y 2 (c-IAP1 y cIAP2), Survivin y NAIP están presentes en el cáncer de mama (Neophytou et al., 2021). Diversas proteínas antiapoptóticas incrementan en las células tumorales hipóxicas, incluidas c-IAP2 y Mcl-1 ((Sordo-Bahamonde et al., 2020).

La proteína 1 que contiene dominios SAM y HD tiene un rol importante en la regulación de la homeostasis de los nucleótidos trifosfato (dNTP) mediante la hidrólisis de los dNTP intracelulares dando como resultado un desoxinucleósido libre y un trifosfato (Camici et al., 2019). La expresión de esta proteína y/o ARNm de SAMHD1 se encuentra regulada a la baja en el cáncer de mama y pulmón (Camici et al., 2019). La pirrolina-5-carboxilato reductasa 1 y 2 (PYCR1, PYCR2) al estar regulada a la baja podría sensibilizar las células cancerosas a través de bloquear la proteína de respuesta al estrés ribonucleótido reductasa (RRM2B), lo cual es una proteína que participa en la protección contra el estrés oxidativo (Nguyen & Pandey, 2019).

La proteína 1 que contiene el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD1) tiene una estrecha relación con el desarrollo de cánceres, ya sea en el cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el cáncer de mama. NOD1 participa en la apoptosis inducida por TNF, y la sobreexpresión de NOD1 brinda sensibilidad a la apoptosis inducida por TriDAP en células de cáncer de mama (X. Liu et al., 2020). La expresión defectuosa de NOD1 y RIP2 se ha vinculado con la apoptosis celular y el desarrollo de cáncer de mama (X. Liu et al., 2020). En los tumores malignos, la proteína Smac/DIABLO disminuye en las muestras de cáncer de mama en comparación de muestras control (Cetraro et al., 2022)

El homólogo 7 de la proteína chromobox (CBX7), perteneciente a la familia del grupo polycomb, es la encargada en regular la pluripotencia de las células madre. CBX7 regula el desarrollo y regeneración intrínseca de los axones. La regulación a la baja de CBX7 está vinculada con un mal pronóstico y agresividad en los cánceres. Además, CBX7 regula distintos genes en el

cáncer cervicouterino que son críticos para el desarrollo y expansión del cáncer. Los niveles de expresión de CBX7 aumentó tanto en las células HeLa como en las células Caski (R. Li et al., 2019).

ORAI1 es una proteína que participa en la regulación de la autofagia mediada por Ca^{2+} en células cancerígenas. La regulación a la baja de ORAI1 ralentiza la eliminación de Ca^{2+} citoplasmático, proporcionando la activación de diversas quinasas que dependen de Ca^{2+} . Este mecanismo de activación afecta la expresión del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p21, resultando en la activación de la autofagia, la detención del desarrollo celular y el incremento del tiempo de vida celular (Patergnani et al., 2020). La infección por VPH induce una regulación a la baja de NOD1 en lesiones intraepiteliales cervicales y carcinomas invasivos de células escamosas (X. Liu et al., 2020). La apoptosis y la muerte celular se inhiben mediante la activación de factores transcripcionales como NF- κ B, lo que conduce a la síntesis de proteínas antiapoptóticas como cIAP-2 de manera dependiente de E6 (Bhattacharjee et al., 2022).

AKT, como proteína quinasa de serina/treonina, p-AKT (Phosph-Akt) inactiva varios objetivos, como Bad, Caspase-9, etc., por lo tanto, inhibe la apoptosis y promueve la supervivencia celular (Xu et al., 2021). La unión de la proteína galectina Gal-1 estimula la muerte celular mediante la activación de las vías apoptóticas como la inducción del factor de transcripción de la proteína de activación-1 (AP-1) y la activación de los promotores de la vía apoptótica caspasa-8 y caspasa-3, lo cual permite la regulación a la baja de Bcl-2 mitocondrial y promueve la cadena TCR de fosforilación (Wang et al., 2018).

Las proteínas E2 de HPV18 se asocian con proteínas de la cresta mitocondrial como la ATP sintasa, el citocromo (Cyst) o la subunidad II de la oxidasa Cyst C encargadas en inducir el estrés oxidativo y lesión de la cresta. El estrés oxidativo está vinculado como uno de los causantes en la patogenia del cáncer cervical debido al rol que cumple en el ADN, aumentando la probabilidad de incorporar el genoma del VPH (Bhattacharjee et al., 2022). La proteína E5 disminuye los niveles de proteínas MHC1, modulando a MAPK, maquinaria encargada en la regulación, y a los niveles de caveolina 1 que está asociado con la unión, el transporte y la apoptosis de los procesos celulares. E5 cumple un rol en la regulación a la baja de FasL mediada por TRAIL, y manipula la expresión del complejo de señalización que estimula la muerte (DISC), proporcionando la inmortalidad de las células malignas del cáncer cervical, por lo tanto, la mortalidad se disminuye debido a la escisión de procaspasa 3, 8 y PARP (Bhattacharjee et al., 2022).

Del mismo modo, c-FLIPL funciona como una proteína antiapoptótica dependiendo el nivel de expresión. Niveles altos de c-FLIPL compiten con la caspasa-8, brindando características antiapoptóticas, mientras que los niveles bajos de c-FLIPL apoyan el procesamiento de la procaspasa-8, lo que favorece la muerte celular (Sordo-Bahamonde et al., 2020). La fosforilación por parte de ERK de proteínas como la cinasa de cadena ligera de miosina, la calpaína, la cinasa de adhesión focal y la paxilina permiten la expansión de células malignas, por lo que, la activación defectuosa de la señalización de ERK MAPK induce la alteración celular de novo y promueve el desarrollo y avance de la neoplasia (Sugiura et al., 2021).

Discusión

El estudio de proteínas que participan en la apoptosis es una iniciativa de gran relevancia con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos en pacientes con cáncer de mama y cérvix. En la revisión sistemática efectuada se evidencia avances en el reconocimiento de distintas proteínas que tiene un rol esencial en las neoplasias malignas. Los resultados de esta investigación concuerdan que estas biomoléculas tienen un amplio campo de estudio. La apoptosis al estar estrictamente regulada por miembros de la familia de proteínas Bcl-2 tanto de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, como Mcl-1, afectan la muerte celular programada al bloquear la liberación mitocondrial del citocromo c, por lo que, los miembros de la familia proapoptótica Bcl-2 promueven su liberación. El equilibrio entre las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas se encargan en dar inicio a la apoptosis (Beberok et al., 2022)

Winder & Campbell (2022) indica que la proteína MCL1 se regula en distintos tipos de tumores sólidos, incluido el cáncer de mama. Se encuentra en investigación clínica, los nuevos tratamientos que están dirigidos a MCL-1 con fines terapéuticos, dado que la dependencia de esta proteína en las células malignas puede ser de gran utilidad en las inmunoterapias. Los niveles elevados de MCL-1 se visualizan con gran frecuencia en pacientes con neoplasia de mama y se correlacionan con un pronóstico deteriorado. MCL-1 es de vital importancia para la actividad de las células madre, y la sobreexpresión de MCL-1 está asociado con la expresión de marcadores de troncalidad en las células cancerígenas, por lo que, MCL-1 es considerado una estrategia imprescindible en el tratamiento de neoplasias malignas de mama (Wang et al., 2022).

El inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma (XIAP) a través de sus dominios BIR2/3 tiene la capacidad de unirse e inhibir caspasas 9, 7 y 3 mediadoras de la resistencia a la quimioterapia. La alta expresión de XIAP es un indicador de pronóstico negativo independiente en varios tipos de cáncer (Coyle et al., 2022). Según Cong et al. (2019) y Majorini et al. (2018) indican que la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) se encuentran en niveles altos de expresión en las células cancerosas y se asocia con un mal pronóstico. Las IAP se adhieren y bloquean las caspasas activadas; y la sobreexpresión de IAP da como resultado una resistencia a la apoptosis en diferentes tipos de cáncer (Cong et al., 2019).

Estas proteínas tienen un rol importante en la regulación de la señalización mediada por receptores de TNF y receptores de reconocimiento de patrones (Majorini et al., 2018). El inhibidor celular de la proteína-1 de la apoptosis (cIAP1) proporciona que el direccionamiento de cIAP1 dificulte la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) al disminuir los niveles del receptor y bloquear la activación de ERK1/2 mediada por EGFR (Majorini et al., 2018). La expresión de la proteína Snai2 es producto de cIAP, la cual inicia la cascada de EGFR, debido a los niveles de expresión del receptor (Majorini et al., 2018)

La proteína 1 que contiene dominios SAM y HD (SAMHD1) está influenciada en diversos mecanismos celulares que son características esenciales del cáncer cuando no se encuentran regulados. Estudios señalan que SAMHD1 podría intervenir en la inflamación promotora de

neoplasias, siendo una característica en la enfermedad neoplásica (Schott et al., 2022). Para Mauney & Hollis (2018) SAMHD1 puede realizar una función adicional en las células, actuando como una enzima supresora de tumores. La importancia de mutaciones en SAMHD1 son relevantes en el inicio de la tumorigenicidad, dado que las células cancerígenas deben regular a la baja el efecto restrictivo de SAMHD1 para almacenarse de metabolitos que permiten el desarrollo cancerígeno. Las mutaciones de pérdida de función de SAMHD1 están vinculadas con un depósito excesivo de dNTP lo cual estimula multiplicación de células malignas y disfunciones del sistema inmune (Zhang et al., 2020).

Según Li et al. (2021) la proteína chromobox homólogo 7 (CBX7) participa en la regulación de proliferación celular, apoptosis y metástasis. La evidencia indica que CBX7 en el avance de cáncer está vinculado con sus vías reguladoras. La alta expresión de CBX7 esta asociada con el mal pronóstico de los adenocarcinomas de ovario a través del bloqueo de la vía apoptótica inducida por TRAIL, lo que manifiesta los efectos cancerígenos de CBX7 (Tian et al., 2021).

La sobreexpresión de Orai1 está presente en una diversidad de subtipos de cáncer de mama, enfatizando una función dominante en el cáncer de mama triple negativo (Sánchez-Collado et al., 2021). Acorde Pan et al. (2022) esta proteína posee un efecto oncogénico en las células de cáncer de mama, dado que la disminución de la entrada de calcio iónico mediada por Orai1 reduce la proliferación y migración celular. Orai1 actúa como un regulador de las expresiones de la prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (PTGS2) e IL6 en el cáncer de mama basal. PTGS2 e IL6 cumplen funciones esenciales en la patogenia del cáncer de mama al permitir el crecimiento tumoral, la invasión, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis (Robitaille et al., 2022). Otro estudio, expresa que Orai1 se encuentra regulado de manera positiva en tejidos de cáncer de cuello uterino en comparación con tejidos de cuello uterino normales, y la sobreexpresión se correlaciona positivamente con IL-6 (Pan et al., 2022).

Los niveles altos de Akt en carcinomas de mama tienen una estrecha relación con un pronóstico deteriorado en comparación con las neoplasias que no evidencian niveles elevados de expresión. Akt-1 presenta mutaciones en el 8% de los casos de cáncer de mama (Hua et al., 2021). La activación de Akt se asocia con resultados negativos en pacientes con neoplasias de mamas premenopáusicas y posmenopáusicas (Miricescu et al., 2020). Además, se considera que esta proteína tiene un rol clave en la regulación de las proteínas BH3 y también en los niveles de proteínas antiapoptóticas, como es el caso de Mcl-1. No obstante, el requerimiento para la regulación directa de proteínas BH3 por parte de Akt aún no está claro (Revathidevi & Munirajan, 2019).

Estudios demuestran que Gal-1 es una nueva proteína que interactúa con FOXP3, y que al actuar Gal-1 con FOXP3 amortigua los efectos supresores de neoplasias en el cáncer de mama (Gao et al., 2018). Una elevada expresión de Gal-1 está presente en una variedad de cánceres, y los procedimientos de Gal-1 en el desarrollo del cáncer han evidenciado en revisiones recientes (Huang et al., 2021). La expresión de Gal-1 está relacionada con la agresividad de las neoplasias de mama y está regulada de manera positiva en el modelo de cáncer de mama 4T1 metastásico de ratón. El bloqueo de la expresión de Gal-1 inhibe el desarrollo tumoral y suprime el desarrollo de

metástasis pulmonar (Huang et al., 2021). La regulación positiva de Gal-1 permite el crecimiento tumoral y aumenta el avance tumoral a través de la motilidad celular, la inducción de la apoptosis de las células T activadas, la mediación de la adhesión celular y la participación en el crecimiento tumoral (Wu et al., 2018). La diseminación metastásica de las células cancerígenas se genera de manera parcial mediante la interacción de Gal-1 y las glicoproteínas en la matriz extracelular (Gao et al., 2018).

La proteína E2 del HPV-16 tiene la capacidad de estimular la apoptosis, por lo que, la diferencia en la capacidad de E2 para generar la muerte celular entre los tipos de VPH de bajo y alto riesgo se debe a la localización intracelular de la proteína en sí, más que a sus características proteómicas. La aglomeración de E2 en el citoplasma activa la caspasa 8, dirigiendo a la apoptosis (Jamal et al., 2022). Por otra parte, el rol proapoptótico de c-FLIP está mediado por la síntesis del heterodímero procaspasa-8/c-FLIPL en el que el centro activo de procaspasa-8 se establece en la conformación activa de interacciones con c-FLIPL, conduciendo a la mejora de la actividad catalítica de la enzima caspasa-8 (König et al., 2020) La activación de NF- κ B relacionada con la sobreexpresión de c-FLIP es capaz de disminuir el nivel de procaspasa-8 en la formación del complejo de señalización que induce muerte (DISC), lo que genera obstrucción de la muerte celular mediada por Fas (Basoglu et al., 2018). König et al. (2020) evidenció que la alta expresión de c-FLIPL bloquea la mediación de CD95.

Conclusiones

Las proteínas que participan en las vías de la cascada apoptótica abre la brecha de estudiar a gran profundidad los distintos mecanismos de interacción, ya que al ser consideradas como nuevas dianas moleculares permitirán ser utilizados con fines pronósticos y terapéuticos en el cáncer de mama y cuello uterino, para así proporcionar nuevas posibilidades en el control y/o curación de neoplasias malignas.

Agradecimientos

A la Universidad Técnica de Ambato, a la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Dirección de Investigación y Desarrollo, al GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR.

Referencias

- Ahmed, S., Khan, H., Fratantonio, D., Hasan, M. M., Sharifi, S., Fathi, N., Ullah, H., & Rastrelli, L. (2019). Apoptosis induced by luteolin in breast cancer: Mechanistic and therapeutic perspectives. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 59. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2019.152883>
- Basoglu, H., Goncu, B., & Akbas, F. (2018). Magnetic nanoparticle-mediated gene therapy to induce Fas apoptosis pathway in breast cancer. *Cancer gene therapy*, 25(5-6), 141-147. <https://doi.org/10.1038/S41417-018-0017-2>

- Beberok, A., Rok, J., Rzepka, Z., Marciniak, K., Boryczka, S., & Wrześniak, D. (2022). Interaction between moxifloxacin and Mcl-1 and MITF proteins: the effect on growth inhibition and apoptosis in MDA-MB-231 human triple-negative breast cancer cells. *Pharmacological reports: PR*, 74(5), 1025-1040. <https://doi.org/10.1007/S43440-022-00407-7>
- Bhattacharjee, R., Das, S. S., Biswal, S. S., Nath, A., Das, D., Basu, A., Malik, S., Kumar, L., Kar, S., Singh, S. K., Upadhye, V. J., Iqbal, D., Almojam, S., Roychoudhury, S., Ojha, S., Ruokolainen, J., Jha, N. K., & Kesari, K. K. (2022). Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 174, 103675. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2022.103675>
- Camici, M., Garcia-Gil, M., Pesi, R., Allegrini, S., & Tozzi, M. G. (2019). Purine-Metabolising Enzymes and Apoptosis in Cancer. *Cancers*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/CANCERS11091354>
- Cao, K., & Tait, S. W. G. (2018). Apoptosis and Cancer: Force Awakens, Phantom Menace, or Both? *International review of cell and molecular biology*, 337, 135-152. <https://doi.org/10.1016/BS.IRCMB.2017.12.003>
- Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S. (2020). Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 17(7), 395-417. <https://doi.org/10.1038/S41571-020-0341-Y>
- Cetraro, P., Plaza-Diaz, J., Mackenzie, A., & Abadía-Molina, F. (2022). A Review of the Current Impact of Inhibitors of Apoptosis Proteins and Their Repression in Cancer. *Cancers*, 14(7). <https://doi.org/10.3390/CANCERS14071671>
- Chaudhry, G. e. S., Akim, A. M., Sung, Y. Y., & Muhammad, T. S. T. (2022). Cancer and Apoptosis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2543, 191-210. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2553-8_16
- Cong, H., Xu, L., Wu, Y., Qu, Z., Bian, T., Zhang, W., Xing, C., & Zhuang, C. (2019). Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) Antagonists in Anticancer Agent Discovery: Current Status and Perspectives. *Journal of medicinal chemistry*, 62(12), 5750-5772. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.8B01668>
- Coyle, R., O'Sullivan, M. J., & Zisterer, D. M. (2022). Targeting inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with IAP inhibitors sensitises malignant rhabdoid tumour cells to cisplatin. *Cancer Treatment and Research Communications*, 32, 100579. <https://doi.org/10.1016/J.CTARC.2022.100579>
- Edlich, F. (2018). BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. *Biochemical and biophysical research communications*, 500(1), 26-34. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2017.06.190>
- Fathi, N., Rashidi, G., Khodadadi, A., Shahi, S., & Sharifi, S. (2018). STAT3 and apoptosis challenges in cancer. *International journal of biological macromolecules*, 117, 993-1001. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.05.121>
- Gao, Y., Li, X., Shu, Z., Zhang, K., Xue, X., Li, W., Hao, Q., Wang, Z., Zhang, W., Wang, S., Zeng, C., Fan, D., Zhang, W., Zhang, Y., Zhao, H., Li, M., & Zhang, C. (2018). Nuclear galectin-1-FOXP3 interaction dampens the tumor-suppressive properties of FOXP3 in breast cancer. *Cell death & disease*, 9(4). <https://doi.org/10.1038/S41419-018-0448-6>
- Gilmore, A., & King, L. (2019). Emerging approaches to target mitochondrial apoptosis in cancer cells [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 8. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.18872.1/DOI>
- Hua, H., Zhang, H., Chen, J., Wang, J., Liu, J., & Jiang, Y. (2021). Targeting Akt in cancer for precision therapy. *Journal of hematology & oncology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13045-021-01137-8>

- Huang, Y., Wang, H. C., Zhao, J., Wu, M. H., & Shih, T. C. (2021). Immunosuppressive Roles of Galectin-1 in the Tumor Microenvironment. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/BIOM11101398>
- Jamal, D. F., Rozaimée, Q. A., Osman, N. H., Mohd Sukor, A., Elias, M. H., Shamaan, N. A., Das, S., & Abdul Hamid, N. (2022). Human Papillomavirus 16 E2 as an Apoptosis-Inducing Protein for Cancer Treatment: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(20). <https://doi.org/10.3390/IJMS232012554>
- Kashyap, D., Garg, V. K., & Goel, N. (2021). Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 125, 73-120. <https://doi.org/10.1016/BS.APCSB.2021.01.003>
- Khodavirdipour, A., Piri, M., Jabbari, S., Keshavarzi, S., Safaralizadeh, R., & Alikhani, M. Y. (2021). Apoptosis Detection Methods in Diagnosis of Cancer and Their Potential Role in Treatment: Advantages and Disadvantages: a Review. *Journal of gastrointestinal cancer*, 52(2), 422-430. <https://doi.org/10.1007/S12029-020-00576-9>
- König, C., Hillert-Richter, L. K., Ivanisenko, N. V., Ivanisenko, V. A., & Lavrik, I. N. (2020). Pharmacological targeting of c-FLIPL and Bcl-2 family members promotes apoptosis in CD95L-resistant cells. *Scientific reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-76079-1>
- Li, J., Ouyang, T., Li, M., Hong, T., Aliashy, M. H. S., Meng, W., & Zhang, N. (2021). CBX7 is Dualistic in Cancer Progression Based on its Function and Molecular Interactions. *Frontiers in genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.740794>
- Li, R., Yan, Q., Tian, P., Wang, Y., Wang, J., Tao, N., Ning, L., Lin, X., Ding, L., Liu, J., & Ma, C. (2019). CBX7 Inhibits Cell Growth and Motility and Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cells. *Molecular therapy oncolytics*, 15, 108-116. <https://doi.org/10.1016/J.OMTO.2019.09.002>
- Liu, X., Ma, H., Fei, L., Jiang, M., Xia, M., Bai, L., Pi, X., Chen, S., & Yu, L. (2020). HPV-mediated down-regulation of NOD1 inhibits apoptosis in cervical cancer. *Infectious agents and cancer*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13027-020-0272-3>
- Liu, Y., Mao, C., Liu, S., Xiao, D., Shi, Y., & Tao, Y. (2021). Proline dehydrogenase in cancer: apoptosis, autophagy, nutrient dependency and cancer therapy. *Amino acids*, 53(12), 1891-1902. <https://doi.org/10.1007/S00726-021-03032-5>
- Majorini, M. T., Manenti, G., Mano, M., De Cecco, L., Conti, A., Pinciroli, P., Fontanella, E., Tagliabue, E., Chiodoni, C., Colombo, M. P., Delia, D., & Lecis, D. (2018). cIAP1 regulates the EGFR/Snai2 axis in triple-negative breast cancer cells. *Cell death and differentiation*, 25(12), 2147-2164. <https://doi.org/10.1038/S41418-018-0100-0>
- Mauney, C. H., & Hollis, T. (2018). SAMHD1: Recurring roles in cell cycle, viral restriction, cancer, and innate immunity. *Autoimmunity*, 51(3), 96-110. <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1454912>
- Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M. (2020). PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 1-24. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010173>
- Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022). The Apoptosis Paradox in Cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/IJMS23031328>
- Mortezaee, K., Salehi, E., Mirtavoos-mahyari, H., Motevaseli, E., Najafi, M., Farhood, B., Rosengren, R. J., & Sahebkar, A. (2019). Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *Journal of cellular physiology*, 234(8), 12537-12550. <https://doi.org/10.1002/JCP.28122>

- Nagata, S. (2018). Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. *Annual review of immunology*, 36, 489-517. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-042617-053010>
- Neophytou, C. M., Trougakos, I. P., Erin, N., & Papageorgis, P. (2021). Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance. *Cancers*, 13(17). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13174363>
- Ngoi, N. Y. L., Choong, C., Lee, J., Bellot, G., Wong, A. L. A., Goh, B. C., & Pervaiz, S. (2020). Targeting Mitochondrial Apoptosis to Overcome Treatment Resistance in Cancer. *Cancers*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/CANCERS12030574>
- Nguyen, C., & Pandey, S. (2019). Exploiting Mitochondrial Vulnerabilities to Trigger Apoptosis Selectively in Cancer Cells. *Cancers*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/CANCERS11070916>
- Pan, Y., Huang, J., Liu, K., Xie, C., Chen, H., Guo, Z., Guo, S., & Chen, Y. (2022). Orai1-mediated store-operated Ca²⁺ entry promotes cervical cancer progression through IL-6 signaling. *Frontiers in molecular biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.1041674>
- Patergnani, S., Danese, A., Bouhamida, E., Aguiari, G., Previati, M., Pinton, P., & Giorgi, C. (2020). Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 1-27. <https://doi.org/10.3390/IJMS21218323>
- Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Panda, K. C., Das, S., Jena, M., & Bhutia, S. K. (2021). Apoptosis and autophagy modulating dietary phytochemicals in cancer therapeutics: Current evidences and future perspectives. *Phytotherapy research: PTR*, 35(8), 4194-4214. <https://doi.org/10.1002/PTR.7082>
- Revathidevi, S., & Munirajan, A. K. (2019). Akt in cancer: Mediator and more. *Seminars in cancer biology*, 59, 80-91. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2019.06.002>
- Robitaille, M., Chan, S. M., Peters, A. A., Dai, L., So, C. L., Bong, A. H. L., Sadras, F., Roberts-Thomson, S. J., & Monteith, G. R. (2022). ORAI1-Regulated Gene Expression in Breast Cancer Cells: Roles for STIM1 Binding, Calcium Influx and Transcription Factor Translocation. *International journal of molecular sciences*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS23115867>
- Rozeboom, B., Dey, N., & De, P. (2019). ER+ metastatic breast cancer: past, present, and a prescription for an apoptosis-targeted future. *American Journal of Cancer Research*, 9(12), 2821. [/pmc/articles/PMC6943351/](https://doi.org/10.1007/PMC6943351)
- Sánchez-Collado, J., López, J. J., & Rosado, J. A. (2021). The Orai1-AC8 Interplay: How Breast Cancer Cells Escape from Orai1 Channel Inactivation. *Cells*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/CELLS10061308>
- Schott, K., Majer, C., Bulashevskaya, A., Childs, L., Schmidt, M. H. H., Rajalingam, K., Munder, M., & König, R. (2022). SAMHD1 in cancer: curse or cure? *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 100(3), 351-372. <https://doi.org/10.1007/S00109-021-02131-W>
- Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(3), 175-193. <https://doi.org/10.1038/S41580-018-0089-8>
- Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Payer, Á. R., Gonzalez, S., & López-Soto, A. (2020). Mechanisms of Apoptosis Resistance to NK Cell-Mediated Cytotoxicity in Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/IJMS21103726>
- Sugiura, R., Satoh, R., & Takasaki, T. (2021). ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer. *Cells*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/CELLS10102509>

- Tang, D., Kang, R., Berghe, T. Vanden, Vandenabeele, P., & Kroemer, G. (2019). The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research*, 29(5), 347-364. <https://doi.org/10.1038/S41422-019-0164-5>
- Tian, P., Zhang, C., Ma, C., Ding, L., Tao, N., Ning, L., Wang, Y., Yong, X., Yan, Q., Lin, X., Wang, J., & Li, R. (2021). Decreased chromobox homologue 7 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis in cervical cancer. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 16(1), 410-418. <https://doi.org/10.1515/MED-2021-0015>
- Wang, L., Ji, X., Mao, C., & Yu, R. (2022). BAY-885, a mitogen-activated protein kinase kinase 5 inhibitor, induces apoptosis by regulating the endoplasmic reticulum stress/Mcl-1/Bim pathway in breast cancer cells. *Bioengineered*, 13(5), 12888-12898. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2078557>
- Wang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Wu, X., & De Vleeschouwer, S. (2018). The Role of Galectins in Cervical Cancer Biology and Progression. <https://doi.org/10.1155/2018/2175927>
- Winder, M. L., & Campbell, K. J. (2022). MCL-1 is a clinically targetable vulnerability in breast cancer. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 21(14), 1439-1455. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2054096>
- Wu, R., Wu, T., Wang, K., Luo, S., Chen, Z., Fan, M., Xue, D., Lu, H., Zhuang, Q., & Xu, X. (2018). Prognostic significance of galectin-1 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer cell international*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12935-018-0607-Y>
- Xu, J., Tan, Z. C., Shen, Z. Y., Shen, X. J., & Tang, S. M. (2021). Cordyceps cicadae polysaccharides inhibit human cervical cancer hela cells proliferation via apoptosis and cell cycle arrest. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 148. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2021.111971>
- Xu, X., Lai, Y., & Hua, Z. C. (2019). Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience reports*, 39(1). <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
- Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y. (2021). Cancer and stem cells. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 246(16), 1791-1801. <https://doi.org/10.1177/15353702211005390>
- Zhang, Z., Zheng, L., Yu, Y., Wu, J., Yang, F., Xu, Y., Guo, Q., Wu, X., Cao, S., Cao, L., & Song, X. (2020). Involvement of SAMHD1 in dNTP homeostasis and the maintenance of genomic integrity and oncotherapy (Review). *International journal of oncology*, 56(4), 879-888. <https://doi.org/10.3892/IJO.2020.4988>