

Genes involucrados en el cáncer pulmonar

Genes involved in lung cancer

Gisela Eduarda Feria Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0003-1595-8660>

Sonia Noemí González Benítez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8158-3567>

Manuel Alejandro Miguel Cruz^{2*} <http://orcid.org/0000-0001-5051-1878>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

²Florida International University. Miami, Estados Unidos de Norteamérica.

*Autor para la correspondencia: malejandro0228@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer pulmonar constituye un serio problema de salud mundial por su elevada prevalencia y mortalidad. En la carcinogénesis pulmonar están implicados oncogenes y genes supresores tumorales, que en una compleja interacción con factores ambientales favorecen la transformación cancerosa.

Objetivo: Describir los principales genes implicados en el cáncer pulmonar.

Métodos: Se buscaron referencias en las bases de datos PubMed Central, Annual Reviews y SciELO. Se revisaron preferentemente los artículos originales, las revisiones bibliográficas, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de los últimos cinco años.

Análisis e integración de la información: En la carcinogénesis pulmonar se involucran los oncogenes JUN, FOS, ABL1, BRAF, RAF1, GNAS, KRAS, NRAS, HRAS, CSF 1R, MYC, EGFR, MET, ALK, CCNE1, DDR2, ERBB3, FGFR1, MDM2, ROS1, SOX2 y TP63 y los genes supresores tumorales TP53, CDKN2A, CDKN1A, RB1, CDK2AP1, ATM, ERCC2, BRCA1, CCND1, STK11, PDLIM2, PTEN, ARID1A, ASCL4, CUL3, EP300, KEAP1, KMT2D, NF1, NOTCH1, RASA1, ETD2 y SMARCA4. El conocimiento de la genética molecular del cáncer pulmonar es importante para la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos más eficaces y para el diseño de fármacos diana sobre genes específicos.

Palabras clave: cáncer pulmonar; carcinogénesis; terapias diana; oncogenes; protooncogenes; genes supresores de cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is a serious global health problem due to its high prevalence and mortality. Lung carcinogenesis involves oncogenes and tumor suppressor genes which interact in complex manners with environmental factors, paving the way for the cancerous transformation.

Objective: Describe the main genes involved in lung cancer.

Methods: References were searched for in the databases PubMed Central, Annual Reviews and SciELO. Particular attention was paid to original papers, bibliographic reviews, systematic reviews and meta-analyses published in the last five years.

Data analysis and integration: Lung carcinogenesis involves the oncogenes JUN, FOS, ABL1, BRAF, RAF1, GNAS, KRAS, NRAS, HRAS, CSF 1R, MYC, EGFR, MET, ALK, CCNE1, DDR2, ERBB3, FGFR1, MDM2, ROS1, SOX2 and TP63, and the tumor suppressor genes TP53, CDKN2A, CDKN1A, RB1, CDK2AP1, ATM, ERCC2, BRCA1, CCND1, STK11, PDLIM2, PTEN, ARID1A, ASCL4, CUL3, EP300, KEAP1, KMT2D, NF1, NOTCH1, RASA1, ETD2 and SMARCA4. Knowledge about the molecular genetics of lung cancer is important to identify more efficient diagnostic and prognostic biomarkers and to design targeted drugs for specific genes.

Key words: lung cancer; carcinogenesis; targeted therapies; oncogenes; protooncogenes; tumor suppressor genes.

Recibido: 05/09/2020

Aceptado: 16/09/2020

Introducción

En el mundo en el 2020 se diagnosticaron 2 206 771 (11,4 %) y en Latinoamérica y el Caribe 97 601 (4,8 %) de nuevos casos de cáncer pulmonar (CP), con 1 796 144 y 86 627 pacientes fallecidos, respectivamente.⁽¹⁾

El CP es la primera causa mundial de muerte por cáncer y la más evitable, ya que la mayoría de los casos de este cáncer son secundarios al tabaquismo.^(2,3) El cáncer de tráquea, bronquios y pulmón produjo 5626 muertes en 2019 en Cuba, con una tasa de 50,1 x 100 000 habitantes.⁽⁴⁾

El CP se divide en dos grupos: células pequeñas (SCLC, más agresivo, 15 % de casos y mediana de supervivencia < 2 años) y de células no pequeñas (NSCLC, aprox. 85 %).^(2,5) Los principales subtipos de NSCLC son adenocarcinoma (40-50 % de todos los CP), carcinoma de células escamosas (SQCC) y carcinoma de células grandes (LCLC).⁽⁶⁾ La clasificación de OMS de 2015 incorpora nuevos resultados.⁽⁷⁾

La resección quirúrgica en estadios iniciales del CP tiene pronóstico favorable con supervivencia a los 5 años de 70 %, pero, lamentablemente, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados.⁽⁸⁾

Dentro de los factores de riesgo de CP se encuentran factores ambientales relacionados con estilos de vida y factores genéticos vinculados a oncogenes y genes supresores tumorales.⁽⁹⁾ Los factores de riesgo ambientales son contaminantes como arsénico, cromo, asbesto y humo de diésel.^(10,11,12,13) El tabaquismo es responsable de más del 80 % de los casos.^(7,14,15) La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar idiopática confieren también un alto riesgo.^(16,17)

Además, se han asociado factores metabólicos con el CP. *Carreras-Torres y otros*⁽¹⁸⁾ encontraron un papel causal de la insulina en ayunas y el colesterol de lipoproteína de baja densidad en la etiología del CP, así como con el índice de masa corporal en SQCC y SCLC. Otros autores han encontrado alteraciones del perfil lipídico asociado a estrés oxidativo.⁽¹⁹⁾

La comprensión de los factores genéticos que participan en el CP es básico para aclarar la etiología de la enfermedad y para el desarrollo de tratamientos específicos en grupos de pacientes.^(7,20) Se sugiere que alrededor del 20 % del CP es heredable, lo que confirma la asociación entre genética y riesgo de cáncer; la susceptibilidad genética es mayor en el adenocarcinoma.⁽²¹⁾

En el cáncer intervienen dos tipos de genes: oncogenes y genes supresores tumorales.^(22,23) Los oncogenes son versiones mutadas de genes involucrados en la regulación del ciclo celular.⁽²⁴⁾ Los proto-oncogenes se descubrieron en virus tumorales que derivaban de genes de las células hospedadoras animales, los cuales codificaban proteínas reguladoras del crecimiento celular.

Los genes supresores tumorales codifican proteínas que normalmente restringen la división celular. El crecimiento celular incontrolado por defectos de los genes supresores tumorales, a diferencia de los oncogenes, es genéticamente recesivo, pues se requieren que ambos genes de un par de cromosomas sean defectuosos. Esto se debe a que la función de estos genes es evitar la división celular y si una copia de un gen es normal se produce una proteína normal y una normal inhibición de la división.⁽²⁴⁾

Las mutaciones germinales raras de genes como TP53, RB1 y EGFR confieren predisposición hereditaria al CP, aunque lo más frecuente es el efecto de los factores ambientales sobre determinados genes para desarrollar un fenotipo canceroso, que transcurre en múltiples etapas, con alteraciones genéticas y epigenéticas en genes susceptibles.^(20,25)

El descubrimiento de genes involucrados en el CP tiene importancia práctica para la identificación de biomarcadores tumorales para el diagnóstico precoz más preciso del cáncer, lo que permite una mejor opción terapéutica y una mejor evaluación pronóstica de los pacientes.⁽²⁶⁾ Con base en estos conocimientos se han diseñado tratamientos novedosos, como el empleo de anticuerpos monoclonales y la edición de genes. La desventaja principal de estos tratamientos es su costo y que requieren tecnología avanzada.

Métodos

Se revisaron preferentemente los artículos originales, las revisiones bibliográficas, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de los últimos 5 años. El periodo de búsqueda de información comprendió desde abril a julio del 2020. La autora principal elaboró un borrador inicial con un guion que envió sucesivamente a los otros autores, quienes le agregaron cambios y referencias, hasta que se concluyó el informe final enviado a la revista.

En [US National Library Medicine National Institutes of Health](#) con el descriptor “lung cáncer” se encontraron 279 620 trabajos a texto completo.

En [Annual Reviews](#) con “oncogenes lung cancer” se localizaron 452 artículos a texto completo sin límite de tiempo.

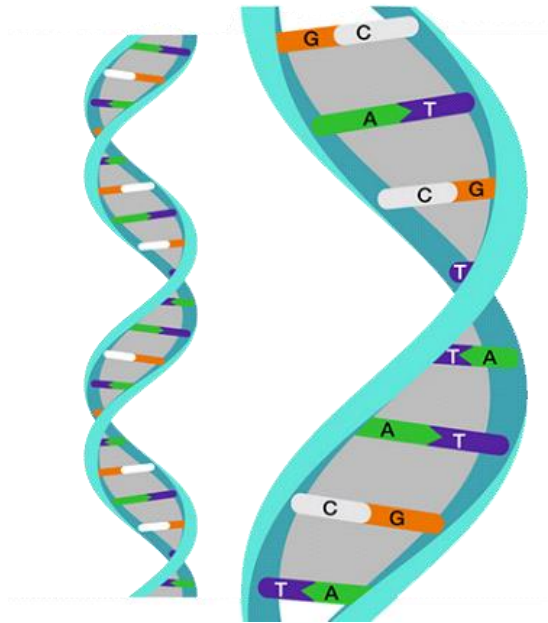
En [SciELO](#) se encontraron 591 artículos a texto completo al realizar una búsqueda con el descriptor “cáncer del pulmón”.

Análisis e integración de la información

ADN

La molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) es un polímero de doble cadena de nucleótidos que se asemeja a una doble escalera de caracol (Fig. 1). Los travesaños de la escalera están compuestos por unidades de desoxirribosa unidas por fosfatos.⁽²⁷⁾ Los

peldaños de la escalera están formados por los puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas complementarias.



Fuente: [National Human Genome Research Institute. What's a Genome?](https://www.genome.gov/2562076/what-is-a-genome)

Fig. 1 - Estructura del ADN

Así como el código binario es para el lenguaje de la computadora donde cada instrucción se escribe como una serie de 0 y 1, es la secuencia de las cuatro bases nitrogenadas (adenina [A], guanina [G], citosina [C] y timina [T]) lo que explica las direcciones para hacer cada proteína.⁽²⁸⁾

La A siempre se aparea con T mediante dos puentes de hidrógeno y la G con la C por tres puentes de hidrógeno. Por tanto, solo se necesita determinar la secuencia de bases en una cadena para conocer la secuencia de bases de su cadena complementaria.

Cromosomas

Si se estira el ADN nuclear (nDNA) mide más de 6 pies de largo con un código de 6 billones de letras. Por tanto, el ADN se empaqueta en el núcleo como cromosomas. El tamaño de los cromosomas humanos oscila entre 50 000 000 y 300 000 000 de pares de bases y puede contener de cientos a miles de genes.

Por ejemplo, el cromosoma uno el más grande, contiene 2100 genes codificantes de proteínas, mientras el cromosoma y contiene el menor número con 60 genes.⁽²⁷⁾ Dentro del núcleo, excepto los espermatozoides y óvulos, existen 46 cromosomas como 23 pares, 22 pares autosómicos y un par sexual.

Genes

Los genes son sectores de ADN que determinan la secuencia de cada proteína de un organismo.⁽²⁷⁾ Un gen codifica una o cientos de proteínas diferentes, como promedio tres proteínas. Se estima que los seres humanos sintetizan de 250 000 a un millón de proteínas diferentes.

El tamaño de un gen depende del número de pares de bases que contiene, desde unos cientos hasta más de dos millones.

La secuencia de ADN en el gen se divide en dos regiones: exones e intrones. Durante la transcripción, el ARN mensajero se copia a partir del gen y en los ribosomas se traduce a proteína.⁽²⁷⁾ Los exones son regiones codificantes de gen que determinan los aminoácidos que componen una proteína; los intrones realizan funciones reguladoras y se eliminan.

Muchos genes se denominan con un símbolo por las proteínas que codifican.⁽²⁷⁾ El Human Genome Organization (HUGO) [Gene Nomenclature Committee](#) establece un nombre y un símbolo oficial para cada gen, pero los genes reciben múltiples nombres en la literatura.

Genotipo y fenotipo

El fenotipo es un rasgo visible o característica debida a la expresión genética, como el color de los ojos o la tasa del metabolismo del citocromo p450.

Los seres humanos son diploides, es decir, tienen dos versiones de cada gen, heredados de cada progenitor. El proceso de meiosis determina que un gen de los dos sea heredado por los descendientes, lo que es la base de la ley de segregación mendeliana.⁽²⁷⁾

Cuando se produce la fecundación, el huevo fertilizado contiene el genoma de los descendientes, el cual pasa a las futuras células en cada división celular. El genotipo se refiere a la combinación específica de dos alelos en la herencia individual.

Los alelos son variantes del mismo gen con pequeñas diferencias en su secuencia de bases, lo que puede variar la proteína codificada.⁽²⁷⁾ Algunos genes tienen más

probabilidad de presentar variación y el término polimorfismo (múltiples formas) se emplea generalmente para genes con múltiples alelos. Un polimorfismo genético es una variación en una secuencia de ADN presente en más del 1 % de una población.

La mayoría de los genes en los cromosomas autosómicos tienen expresión bialélica, lo que significa que ambas copias expresan la proteína codificada.

Genes en el cáncer pulmonar

El cáncer se debe a una proliferación incontrolada de células debida a un desbalance entre la multiplicación celular y la muerte celular programada.⁽²⁹⁾

El estudio de los genes implicados en el CP se dificulta por la gran heterogeneidad genética de estos tumores^(30,31,32) y por el gran tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros cambios histológicos y las manifestaciones clínicas.

La heterogeneidad interpaciente del CP se relaciona con variaciones genéticas y fenotípicas en personas con el mismo tipo de cáncer, lo que podría explicar la diferente respuesta al tratamiento.⁽³³⁾ La heterogeneidad intratumoral se refiere a diversidades subclonales de células tumorales en un tumor específico, mientras la intertumoral es la diversidad entre el tumor primario y las metástasis.

La heterogeneidad, uno de los principales desafíos del CP por sus implicaciones terapéuticas, se atribuye a mecanismos no genéticos, genéticos y epigenéticos.^(33,34) Los tumores presentan aberraciones cromosómicas como aneuploidia, ganancia y pérdida de regiones cromosómicas, reordenamientos genéticos, ganancia en número de copias y amplificaciones.⁽³³⁾ Un ejemplo, el SCLC con frecuencia presenta una delección 3p2.⁽³⁵⁾

La inestabilidad genómica, uno de los sellos distintivos del cáncer, produce aberraciones genéticas que van desde mutaciones simples o de pocos nucleótidos, a cambios en partes del cromosoma. La inestabilidad cromosómica es una inestabilidad genómica asociada a variaciones numéricas o estructurales de los cromosomas, como pérdida o ganancia de fragmentos de cromosomas, translocaciones, deleciones y amplificaciones.⁽³³⁾ Su importancia clínica en el CP se debe a su peor pronóstico, independiente de factores de riesgo como estadio tumoral, edad y sexo. La heterogeneidad genética contribuye a la resistencia a los medicamentos en pacientes con CP.⁽³⁶⁾

En NSCLC los genes con más frecuencia mutados con potencial función de genes diana son los siguientes: EGFR, FGFR1, KRAS, PIK3CA, ERBB2 (HER2), BRAF, ALK, ROS1, MAP2K1/MEK1, RET, NRAS y AKT1.^(7,37)

Un estudio confirmó en adenocarcinomas una alta tasa de mutaciones de TP53 (50 %), KRAS (27 %), EGFR (17 %), STK11 (15 %), KEAP1 (12 %), NF1 (11 %), BRAF (8 %), SMAD (4 %).⁽⁷⁾ Otros genes frecuentemente mutados son UZF1, RBM10 y ARID1A. Por otro lado, alteraciones frecuentes en el número de copias se observan en: ganancia de TERT, MYC,

MCL1, EGFR, ERBB2, NKX2-1; la pérdida de TP53 y CDKN2A.⁽⁷⁾ Las mutaciones de TP53 y U2AF1 tienen pronóstico negativo y se asocian a menor supervivencia.

Según datos de Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) y Network Genomic Medicine (NGM), los genes más frecuentemente mutados en CP son TP53, KRAS, STK11, EGFR, KEAP1 y NFE2L2 (4,5 %).⁽³⁸⁾

Las mutaciones de EGFR, KRAS y ALK también juegan un papel en la reprogramación metabólica de las células cancerosas pulmonares para apoyar la alta tasa proliferativa y las grandes demandas energéticas de estas células.⁽³⁹⁾

Oncogenes

Las mutaciones que producen oncogenes son dominantes, lo que significa que se necesitan defectuosos los dos alelos de un gen del par de cromosomas homólogos.⁽²²⁾ Los oncogenes codifican proteínas de secreción que actúan como moléculas señales, factores de crecimiento, receptores, proteínas citoplasmáticas (proteínas G y proteína quinasas) y factores de transcripción nucleares que controlan la expresión de genes esenciales para la división celular.^(24,40)

Los proto-oncogenes se convierten en oncogenes por mutaciones en el DNA que causan ganancia de función, lo que produce una proteína que funciona sin los eventos activadores normales o en cantidades anormales.

Los proto-oncogenes se activan a oncogenes por diversos mecanismos, como mutaciones puntuales, translocaciones cromosómicas, integración del genoma viral y amplificación.⁽²²⁾ Los oncogenes que se describen en la tabla 1 no solo participan en la carcinogénesis pulmonar, también en otros cánceres como mamarios, prostáticos y digestivos; se pusieron ejemplos ilustrativos de los numerosos genes involucrados.^(26,38)

Para ampliar sobre oncogenes se recomienda a *Harold Varmus*,⁽⁴¹⁾ premio Nobel de Fisiología o Medicina 1989 por su descubrimiento del origen celular de los oncogenes y el papel de los virus tumorales.

Tabla 1 - Oncogenes involucrados en cáncer pulmonar

Símbolo oficial*	Nombre oficial	Sinonimia	Localización cromosómica
JUN	Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	AP1, p39, AP-1, cJUN, c-Jun	1p32.1
FOS	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	p55, AP-1, C-FOS	14q24.3

ABL1	ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	ABL, JTK7, p150, c-ABL, v-abl, CHDSKM, c-ABL1, BCR-ABL, bcr/abl	9q34.12
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	NS7, B-raf, BRAF1, RAFB1, B-RAF1	7q34
RAF1	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	NS5, CRAF, Raf-1, c-Raf, CMD1NN	3p25.2
GNAS	GNAS complex locus	AHO, GSA, GSP, POH, GPSA, NESP, SCG6, SgVI, GNAS1, PITA3, C20orf45	20q13.32
KRAS	KRAS proto-oncogene, GTPase	NS, NS3, OES, CFC2, RALD, K-Ras, KRAS1, KRAS2, RASK2, KI-RAS, C-K-RAS, K-RAS2A, K-RAS2B, K-RAS4A, K-RAS4B, K-Ras 2, 'C-K-RAS, c-Ki-ras, c-Ki-ras2	12p12.1
NRAS	NRAS proto-oncogene, GTPase	NS6, CMNS, NCMS, ALPS4, N-ras, NRAS1	1p13.2
HRAS	HRas proto-oncogene, GTPase	CTLO, HAMS, HRAS1, RASH1, p21ras, C-H-RAS, H-RASID, C-BAS/HAS, C-HA-RAS1	11p15.5
CSF 1R	colony stimulating factor 1 receptor	FMS, CSFR, FIM2, HDLS, C-FMS, CD115, CSF-1R, BANDDOS, M-CSF-R	5q32
MYC	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	MRTL, MYCC, c-Myc, bHLHe39	8q24.21
EGFR	epidermal growth factor receptor	ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA SPECIES ANTIGEN 7 (SA7)	7p11.2
MET	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase	HGFR, AUTS9, RCCP2, c-Met, DFN97	7q31.2
ALK	ALK receptor tyrosine kinase	CD246, NBLST3	2p23.2-p23.1
CCNE1	cyclin E1	CCNE, pCCNE1	19q12
DDR2	discoidin domain receptor tyrosine kinase 2	TKT, WRCN, MIG20a, NTRKR3, TYRO10	1q23.3
ERBB3	erb-b2 receptor tyrosine kinase 3	HER3, FERL, LCCS2, ErbB-3, c-erbB3, erbB3-S, MDA-BF-1, c-erbB-3, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3	12q13.2
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	CEK, FLG, HH2, OGD, ECCL, FLT2, KAL2, BFGFR, CD331, FGFBR, FLT-2, HBGFR, N-SAM, FGFR-1, HRTFDS, bFGF-R-1	8p11.23
MDM2	MDM2 proto-oncogene	HDMX, LSKB, hdm2, ACTFS	12q15
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS, MCF3, c-ros-1	6q22.1
SOX2	SRY-box transcription factor 2	ANOP3, MCOPS3	3q26.33
TP63	tumor protein p63	AIS, KET, LMS, NBP, RHS, p40, p51, p63, EEC3, OFC8, p73H, p73L, SHFM4, TP53L, TP73L, p53CP, TP53CP, B(p51A), B(p51B)	3q28

*Fuente: Según el [Gene Nomenclature Committee](#).

Genes supresores tumorales

Los genes supresores tumorales son frecuentemente inactivados por alteraciones genéticas en el ADN como mutaciones puntuales, deleciones (pérdidas) y

reordenamientos de ambas copias del gen. Dentro de los eventos epigenéticos de la carcinogénesis se encuentra la metilación del ADN y a la hipacetilación e hipermetilación de histonas.⁽⁴²⁾

La metilación del promotor de los genes supresores tumorales es un sello distintivo del CP y constituye un evento precoz en el proceso de carcinogénesis⁽⁴³⁾ Este proceso puede acoplarse con mutaciones o deleciones que inactivan a los genes supresores tumorales.

Los genes estabilizadores, vigilantes de genoma o cuidadores codifican proteínas que reparan los defectos genéticos de la replicación del ADN aberrante, por radiación ionizante o carcinógenos.⁽²⁴⁾ Estas mutaciones originan daño irreparable en ADN o mutaciones en otros genes como proto-oncogenes y genes supresores tumorales. Entre estos genes están ATM y BRCA1 y se consideran genes supresores tumorales.

El secuenciado del genoma en 110 pacientes con SCLC reveló la casi universal pérdida de los genes supresores TP53 y RB1.⁽⁵⁾ Algunos supresores tumorales metilados en los promotores son p16INK4a, RASSF1A, APC, RARB, CDH1, CDH13, DAPK, FHIT y MGMT.⁽⁴³⁾ Los principales genes supresores tumorales implicados en el CP se describen en la tabla 2.^(6,29,38,40)

Tabla 2 - Genes supresores tumorales involucrados en el cáncer pulmonar

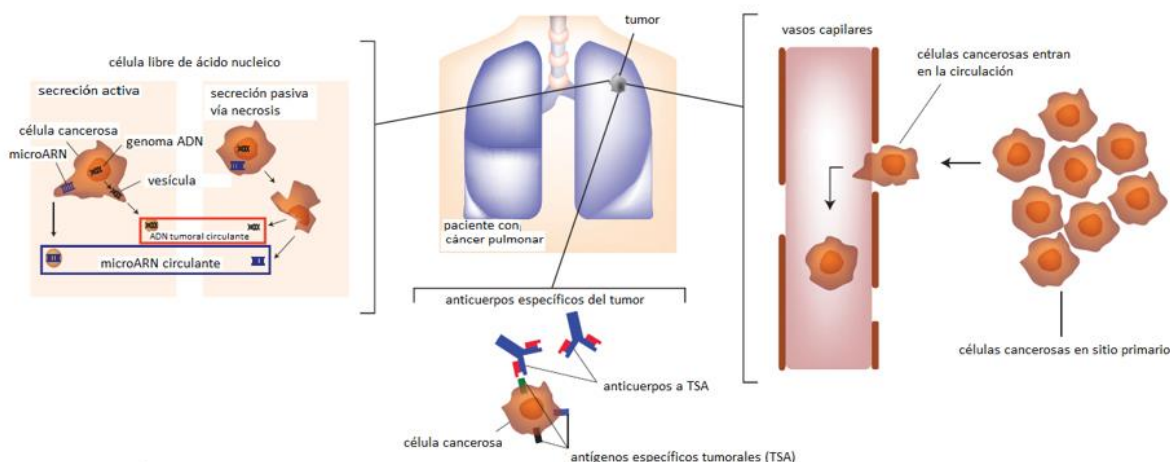
Símbolo oficial*	Nombre oficial	Sinonimia	Localización cromosómica
TP53	tumor protein p53	P53, BCC7, LFS1, Transformation-related protein 53 (TRP53)	17p13.1
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A	ARF,MLM, P14, P16, P19, CMM2, INK4, MTS1, TP16, CDK4I, CDKN2,INK4A, MTS-1, P14ARF,P19ARF,P16INK4, P16INK4A, P16-INK4A	9p21.3
CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A	P21, CDK-interacting protein 1,CIP1, SDI1, WAF1, CAP20, CDKN1, MDA-6, p21CIP1	6p21.2
RB1	RB transcriptional corepressor 1	RB, pRb, OSRC, pp110, p105-Rb, PPP1R130, p110-RB1	13q14.2
CDK2AP1	cyclin dependent kinase 2 associated protein 1	DOC1, ST19, DORC1, doc-1, p12DOC-1	12q24.31
ATM	ATM serine/threonine kinase	AT1, ATA, ATC, ATD, ATE, ATDC, TEL1, TELO1	11q22.3
ERCC2	ERCC excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit	EM9, TTD, XPD, TTD1, COFS2, TFIIH	19q13.32
BRCA1	BRCA1 DNA repair associated	IRIS, PSCP, BRCAI, BRCC1, FANCS, PNCA4, RNF53, BROVCA1, PPP1R53	17q21.31
CCND1	cyclin D1	BCL1, PRAD1, U21B31, D11S287E	11q13.3
STK11	serine/threonine kinase 11	PJS, LKB1, hLKB1	19p13.3
PDLIM2	PDZ and LIM domain 2	MYSTIQUE, SLIM	8p21.3
PTEN	phosphatase and tensin homolog	BZS, DEC, CWS1, GLM2, MHAM, TEP1, MMAC1, PTEN1, 10q23del, PTENbeta	10q23.31

ARID1A	AT-rich interaction domain 1A	ELD; B120, CSS2, OSA1, P270, hELD, BMO29, MRD14, hOSA1,BAF250; C1orf4, BAF250a, SMARCF1	1p36.11
ASCL4	achaete-scute family bHLH transcription factor 4	HASH4, bHLHa44	12q23.3
CUL3	cullin 3	CUL-3, PHA2E	2q36.2
EP300	E1A binding protein p300	p300, KAT3B, MKHK2, RSTS2	22q13.2
KEAP1	kelch like ECH associated protein 1	INrf2, KLHL19	19p13.2
KMT2D	lysine methyltransferase 2D	ALR, KMS, MLL2, MLL4, AAD10,KABUK1, NRC21, CAGL114	12q13.12
NF1	neurofibromin 1	WSS, NFNS, VRNF	17q11.2
NOTCH1	notch receptor 1	hN1, AOS5, TAN1, AOVD1	9q34.3
RASA1	RAS p21 protein activator 1	GAP, PKWS, RASA, p120, CMAVM, CM-AVM, CMAVM1, RASGAP, p120GAP, p120RASGAP	5q14.3
ETD2	SET domain containing 2, histone lysine methyltransferase	LLS, HYPB, SET2, HIF-1, HIP-1, KMT3A, HBP231, HSPC069, p231HBP	3p21.31
SMARCA4	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	BRG1, CSS4, SNF2, SWI2, MRD16, RTPS2, BAF190, SNF2L4, SNF2LB, hSNF2b, BAF190A, SNF2-beta	19p13.2

*Fuente: Según el [Gene Nomenclature Committee](#).

Aplicación práctica

La detección de genes de susceptibilidad al CP tiene importancia para la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, y para el diseño de terapias más eficaces para su tratamiento, enmarcadas en la medicina de precisión o personalizada (Fig. 2).^(21,32)



Fuente: Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. Open Biol. 2017;7:170070. DOI: [10.1098/rsob.170070](https://doi.org/10.1098/rsob.170070)

Licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Fig. 2 - Potenciales diana para biomarcadores sanguíneos de detección temprana del cáncer pulmonar.

Biomarcadores

El diagnóstico del CP se basa en los síntomas y ocurre frecuentemente cuando las posibilidades de curación son remotas. Numerosos biomarcadores de detección precoz se investigan, aunque todavía su uso clínico es limitado debido a sus bajas sensibilidad y especificidad o relevancia funcional.

En estadios avanzados las mutaciones de EGFR confieren una mayor sensibilidad a los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) como erlotinib, gefitinib, y afatinib. Sin embargo, las mutaciones de KRAS aparecen más en fumadores y confieren peor pronóstico.⁽¹¹⁾ La presencia de una mutación de HER2 puede ser un biomarcador predictivo de la respuesta a trastuzumab en NSCLC.⁽⁴⁴⁾

Las mutaciones de BRAF, BRCA1, EGFR, DLC1, KRAS, RET y MET se emplean para determinar el pronóstico del CP.^(45,46) En pacientes con NSCLC y mutaciones de BRAF ocurren metástasis a ganglios linfáticos axilares. Los ganglios linfáticos axilares no se involucran habitualmente en el CP; en consecuencia, la metástasis en estos ganglios es solo 0,6-0,7 %, aunque en pacientes con mutaciones de BRAF la incidencia es de 15 %.

Los micro-ARNs (miARN), una familia de pequeños ARN no codificantes, inhiben la traducción de ARNm y promueven su degradación.^(47,48) La alteración en la expresión de miRNA se implica en la patogenia de la mayoría de los cánceres.⁽²⁾

Los miRNAs dirigidos directamente a EGFR son miR-7, miR-27a-3p, miR-30, miR-34, miR-128, miR-133, miR-134, miR-145, miR-146, miR-149, miR-218, y miR-542-5p.⁽⁴⁷⁾ El proto-oncogen ROS1 es otro gen diana porque miR-760 suprime su expresión y reduce la proliferación celular en células de NSCLC.⁽⁴⁷⁾

Los cambios epigenéticos son cambios heredables en el fenotipo o en la expresión genética no atribuibles a cambios en la secuencia de ADN. Los dos principales tipos de regulación epigenética son metilación del ADN y modificación de histonas. Estos cambios también son importantes en la carcinogénesis pulmonar, ya que activan oncogenes e inhiben genes supresores tumorales. Se evalúan biomarcadores epigenéticos de CP.

La hipermetilación de promotores parece un evento inicial en la carcinogénesis pulmonar, lo que es útil en la detección precoz.⁽⁴³⁾ Por ejemplo, la hipermetilación de p16INK4a se observa en lesiones precursoras de NSCLC y la metilación del promotor de PTPRN2 es un evento inicial en el adenocarcinoma y en la hiperplasia adenomatosa atípica premaligna.

Es importante mencionar que algunos de estos cambios epigenéticos precoces se detectan con técnicas de recolección de muestras no invasivas o mínimamente invasivas, una característica importante para la pesquisa del cáncer.⁽⁴³⁾ Por ejemplo, la metilación aberrante del ADN se detecta en esputo, lavado broncoalveolar y saliva de pacientes con CP.

Tratamiento

Como parte de la medicina de precisión se encuentra la edición de genes que permite manipular y modificar la secuencia de genes específicos, tecnología en desarrollo con resultados prometedores; aunque, se están debatiendo mucho los principios éticos de su aplicación en humanos.

La tecnología CRISPR-Cas9 abrió una nueva era de la biotecnología con la edición genética precisa de cualquier célula.⁽⁴⁹⁾ Investigadores chinos inyectaron linfocitos genéticamente modificados como una estrategia terapéutica para eliminar células malignas del pulmón mediante el sistema inmune. Para ese propósito, el gen PDCD1 se inactivó con CRISPR-Cas9, lo que podría ser más efectivo que el bloqueo con inmunoterapia del producto de este gen.⁽⁴⁹⁾ Para ampliar sobre esta prometedora tecnología se recomienda a *Ventura y Dow*.⁽⁵⁰⁾

Como más de 60 % de los carcinomas NSCLC expresan EGFR, este receptor se ha vuelto una importante diana terapéutica para estos tumores. Los TKIs son efectivos en mutaciones activantes de tumores en dominio tirosín quinasa del gen EGFR, por lo que algunos ensayos clínicos sugieren que los pacientes con NSCLC avanzada con estas mutaciones, en vez de quimioterapia, la mejor opción de tratamiento sería la terapia inicial con TKI.

Otros agentes que inhiben la actividad de EGFR son los anticuerpos monoclonales que se unen al receptor y funcionan como antagonistas competitivos de sus ligandos (ejemplo cetuximab). Estos agentes se unen reversiblemente a EGFR e inhiben su actividad; se unen con mayor afinidad a receptores mutados. Otros agentes se ensayan con resultados halagüeños, aunque se requiere continuar los estudios de seguridad y eficacia.

Además, los inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab también están disponibles para el tratamiento del CP. Venetoclax se aprobó por FDA como inhibidor de la apoptosis.⁽²⁹⁾

Estas terapias son prometedoras para el tratamiento personalizado del CP, aunque la resistencia medicamentosa y los efectos adversos pueden limitar su empleo clínico.

Conclusiones

El cáncer es una enfermedad genética de carácter multifactorial, en la cual los factores ambientales y genéticos interactúan en una compleja red que permite la aparición y desarrollo de este tipo de cáncer.

Dentro de los factores genéticos implicados en carcinogénesis pulmonar se destacan los oncogenes y los genes supresores tumorales.

En la carcinogénesis pulmonar se involucran los oncogenes JUN, FOS, ABL1, BRAF, RAF1, GNAS, KRAS, NRAS, HRAS, CSF 1R, MYC, EGFR, MET, ALK, CCNE1, DDR2, ERBB3, FGFR1, MDM2, ROS1, SOX2 y TP63 y los genes supresores tumorales TP53, CDKN2A, CDKN1A, RB1, CDK2AP1, ATM, ERCC2, BRCA1, CCND1, STK11, PDLIM2, PTEN, ARID1A, ASCL4, CUL3, EP300, KEAP1, KMT2D, NF1, NOTCH1, RASA1, ETD2 y SMARCA4.

Los oncogenes tienden a ser dominantes y derivan de versiones normales de genes que controlan la proliferación celular denominados proto-oncogenes, mientras los genes supresores son recesivos y requieren la inactivación de los dos alelos del gen para que se produzca el cáncer.

El conocimiento de la genética molecular del cáncer es un prerrequisito para el desarrollo y mejoría futura de las estrategias clínicas para el manejo del CP, aunque por la complejidad de las alteraciones genéticas y las interacciones con factores ambientales se requieren posteriores estudios que esclarezcan las preguntas que aún continúan sin respuesta.

Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. 2020. [acceso: 01/09/2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017;7:170070. DOI: [10.1098/rsob.170070](https://doi.org/10.1098/rsob.170070)
3. Zinser-Sierra JW. Tabaquismo y cáncer de pulmón. *Salud Pública Mex.* 2019;61:303-7. DOI: [10.21149/10088](https://doi.org/10.21149/10088)
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. 2020. La Habana. [acceso: 01/09/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%3%b3nico-Espa%3%b1ol-2019-ed-2020.pdf>
5. Lallo A, Gulati S, Schenk MW, Khandelwal G, Berglund UW, Pateras IS, *et al.* *Ex vivo* culture of cells derived from circulating tumour cell xenograft to support small cell lung cancer research and experimental therapeutics. *British Journal of Pharmacology.* 2019 [acceso: 10/08/2020]; 176:436-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329630/pdf/BPH-176-436.pdf>

6. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA, Bueno R, *et al.* Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget*. 2014 [acceso: 01/09/2020]; 5(6):1393-433. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039220/pdf/oncotarget-05-1392.pdf>
7. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers*. 2018;10:248. DOI: [10.3390/cancers10080248](https://doi.org/10.3390/cancers10080248)
8. Jeon SM, Kwon J-W, Choi SH, Park H-Y. Economic burden of lung cancer: A retrospective cohort study in South Korea, 2002-2015. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212878. DOI: [10.1371/journal.pone.0212878](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212878)
9. Acosta Reynoso IM, Remón Rodríguez L, Segura Peña R, Ramírez Ramírez G, Carralero Rivas Á. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. *CCM*. 2016 [acceso: 01/09/2020]; 20(1):42-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100005&lng=es
10. Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman DM. Lung Cancer Screening, version 3.2018: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 [acceso: 01/09/2020]; 16(4):412-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476336/pdf/nihms-1012182.pdf>
11. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019 [acceso: 01/09/2020]; 85(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/pdf/agh-85-1-2419.pdf>
12. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, *et al.* Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology*. 2017 [acceso: 01/09/2020]; 28(2):288-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5287435/pdf/ede-28-288.pdf>
13. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 [acceso: 01/09/2020]; 17:258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982078/pdf/ijerph-17-00258.pdf>
14. Cheng TYD, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *Thorac Oncol*. 2016 [acceso: 01/09/2020]; 11(10):1653-71.

- Disponibile en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512876/pdf/nihms875006.pdf>
15. Ni X, Xu N, Wang Q. Meta-Analysis and Systematic Review in Environmental Tobacco Smoke Risk of Female Lung Cancer by Research Type. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1438. DOI: [10.3390/ijerph15071438](https://doi.org/10.3390/ijerph15071438)
 16. Dai J, Ping Yang P, Angela Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget*. 2017 [acceso: 01/08/2020]; 8(11):18513-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392346/pdf/oncotarget-08-18513.pdf>
 17. Kinoshita T, Goto T. Molecular Mechanisms of Pulmonary Fibrogenesis and Its Progression to Lung Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 20:1461. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471841/pdf/ijms-20-01461.pdf>
 18. Carreras-Torres R, Johansson M, Haycock PC, Wade KH, Relton CL, Martin RM, *et al*. Obesity, metabolic factors and risk of different histological types of lung cancer: A Mendelian randomization study. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0177875. DOI: [10.1371/journal.pone.0177875](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177875)
 19. Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Skórska K, Prescha A, Pawelczyk K, Porębska I, *et al*. Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215246. DOI: [10.1371/journal.pone.0215246](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215246)
 20. Bossé Y, Amos CI. A decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 [acceso: 01/08/2020]; 27(4):363-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464125/pdf/nihms-1525384.pdf>
 21. Ryan BM. Lung cancer health disparities. *Carcinogenesis*. 2018 [acceso: 01/08/2020]; 39(6):741-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972630/pdf/bgy047.pdf>
 22. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Leyva Montero Md, Naranjo Coronel AA. Biología del cáncer. *Correo Científico Médico*. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 23(4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3350>
 23. Sherr CJ, Bartek J. Cell Cycle-Targeted Cancer Therapies. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017 [acceso: 01/08/2020]; 1:41-57. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-040716-075628>

24. Nelson DL, Cox MM. Leningher Principles of Biochemistry, 7 ed. New York: W. H. Freeman and Macmillan Higher Education; 2017.
25. Chen LS, Baker T, Hung RJ, Horton A, Culverhouse R, Hartz S, *et al.* Genetic Risk Can Be Decreased: Quitting Smoking Decreases and Delays Lung Cancer for Smokers with High and Low CHRNA5 Risk Genotypes -A Meta-Analysis. EBioMedicine. 2016;11:219-26. DOI: [10.1016/j.ebiom.2016.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.012)
26. Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, *et al.* KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. Molecular Cancer. 2018;17:33. DOI: [10.1186/s12943-018-0789-x](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0789-x)
27. Orrico KB. Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists. Drug Target Insights. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 13:1-7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891005/pdf/10.1177_1177392819886875.pdf
28. US. National Human Genome Research Institute. What's a Genome? 2020. [acceso: 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.genome.gov/About-Genomics/Introduction-to-Genomics>
29. Letai A. Apoptosis and Cancer. Annu Rev Cancer Biol. 2017 [acceso: 11/08/2020]; 1:275-94. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-121933>
30. Enfield KSS, Marshall EA, Anderson C, Ng KW, Rahmati S, Xu Z, *et al.* Epithelial tumor suppressor ELF3 is a lineage-specific amplified oncogene in lung adenocarcinoma. NATURE COMMUNICATIONS. 2019;10:5438. DOI: [10.1038/s41467-019-13295-y](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13295-y)
31. Perera RM, Di Malta C, Ballabio A. MiT/TFE Family of Transcription Factors, Lysosomes, and Cancer. Annu Rev Cancer Biol. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 3:203-22. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055835>
32. Wang DC, Wang W, Zhu B, Wang X. Lung Cancer Heterogeneity and New Strategies for Drug Therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2018[acceso: 01/08/2020]; 58:531-46. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104523>
33. Marino FZ, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F, *et al.* Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. Int. J. Med. Sci. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 16(7):981-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6643125/pdf/ijmsv16p0981.pdf>
34. Peralta-Arrieta I, Armas-López L, Zúñiga J, Ávila-Moreno F. Epigenetics in non-small cell lung carcinomas. Salud Publica Mex. 2019;61:318-28. DOI: [10.21149/10089](https://doi.org/10.21149/10089)

35. Becerra Medina JA, López Ortiz JB. Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Revista de la Facultad de Ciencias*. 2020;9(1):25-54. DOI: [10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.74595](https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.74595)
36. Tulpule A, Bivona TG. Acquired Resistance in Lung Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2020;4:279-297. DOI: [10.1146/annurev-cancerbio-030419-033502](https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033502)
37. Páramo González DL, Flores Vega YI, Gracia Medina EA. Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad ALK positiva. *Revista Cubana de Oncología*. 2020 [acceso: 01/08/2020]; 18(1). Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/7>
38. Schabath MB, Cress WD, Muñoz-Antonia T. Racial and Ethnic Differences in the Epidemiology of Lung Cancer and the Lung Cancer Genome. *Cancer Control*. 2016 [acceso: 01/08/2020]; 23(4):338-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340153/pdf/nihms841506.pdf>
39. Mendes C, Serpa J. Metabolic Remodelling: An Accomplice for New Therapeutic Strategies to Fight Lung Cancer. *Antioxidants*. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 8:603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943435/pdf/antioxidants-08-00603.pdf>
40. Sun F, Li L, Yan P, Zhou J, Shapiro SD, Xiao G, *et al*. Causative role of PDLIM2 epigenetic repression in lung cancer and therapeutic resistance. *Nature Communications*. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 10:5324. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6876573/pdf/41467_2019_Article_13331.pdf
41. Varmus H. How Tumor Virology Evolved into Cancer Biology and Transformed Oncology. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017 [acceso: 01/08/2020]; 1:1-18. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-034315>
42. Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, *et al*. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019;4:62. Disponible en: [10.1038/s41392-019-0095-0](https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0)
43. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of Lung Cancer. *Transl Res*. 2015 [acceso: 31/08/2020]; 165(1):74-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162853/pdf/nihms576894.pdf>
44. Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE, Doebele RC, Garon E, Gerber DE, *et al*. Molecularly Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer Annual Update 2014. *J Thorac Oncol*. 2015 [acceso: 01/08/2020]; 10(101):S1-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346098/pdf/nihms635734.pdf>

45. Robles AI, Harris CC. Integration of Multiple “Omic” Biomarkers: A Precision Medicine Strategy for Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2017 [acceso: 01/08/2020]; 107:50-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5156586/pdf/nihms797961.pdf>
46. Kim D, Lee YS, Kim DH, Bae SC. Lung Cancer Staging and Associated Genetic and Epigenetic Events. *Mol Cells*. 2020;43(1):1-9. DOI: [10.14348/molcells.2020.2246](https://doi.org/10.14348/molcells.2020.2246)
47. Wu KL, Tsai YM, Lien CT, Kuo PL, Hung JY. The Roles of MicroRNA in Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1611. DOI: [10.3390/ijms20071611](https://doi.org/10.3390/ijms20071611)
48. Harangus A, Berindan-Neagoe, Todea DA, Simon I, Simon M. Noncoding RNAs and Liquid Biopsy in Lung Cancer: A Literature Review. *Diagnostics*. 2019 [acceso: 01/08/2020]; 9(216). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963838/pdf/diagnostics-09-00216.pdf>
49. Castillo A. Edición de genes usando CRISPR-Cas9 para el tratamiento del cáncer de pulmón. *Colombia Médica*. 2016;47(4):178-80. DOI: [10.25100/cm.v47i4.2856](https://doi.org/10.25100/cm.v47i4.2856)
50. Ventura A, Dow LE. Modeling Cancer in the CRISPR Era. *Annu Rev Cancer Biol*. 2018. [acceso: 01/08/2020]; 2:111-31. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050455>

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Contribuciones de autoría

Gisela Eduarda Feria Díaz: Conceptualización, investigación, administración del proyecto, visualización y redacción - revisión y edición.

Sonia Noemí González Benítez: Análisis formal, investigación, supervisión, visualización y redacción - revisión y edición.

Manuel Alejandro Miguel Cruz: Investigación, análisis formal, visualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición.