Salud, Ciencia y Tecnología. 2023; 3:524
doi: 10.56294/saludcyt2023524

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Análisis de marcadores tumorales en pacientes con tumores estromales gastrointestinales GIST

Tumor marker analysis in patients with gastrointestinal stromal tumors GIST

Karol Mayte Chicaiza Jacome[1], Elizabeth Proaño Pérez[1,2]

[1]Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.
[2]Grupo de Investigación NUTRIGENX.

Citar como: Chicaiza Jacome KM, Proaño Pérez E. Análisis de marcadores tumorales en pacientes con tumores estromales gastrointestinales GIST. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023; 3:524. https://doi.org/10.56294/saludcyt2023524

Enviado: 30-05-2023 Revisado: 14-07-2023 Aceptado: 27-08-2023 Publicado: 28-08-2023

Editor: William Castillo-González

RESUMEN

Introducción: los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son sarcomas que tienen su origen en las células intersticiales de Cajal, que representan <1 % de todos los tumores gastrointestinales. El diagnóstico de GIST involucra pruebas de imagen y determinaciones invasivas como endoscopia y biopsia. la biopsia puede dar un diagnóstico positivo mediante la tinción inmunohistoquímica de KIT o PDGFRA, las cuales pueden diagnosticar el 95 % de los GIST. Los microRNAs (miRNAs), son moléculas reguladoras en la fisiología de la angiogénesis, la inmunología y el origen neural en la biología de GIST, y podrían convertirse en una valiosa estrategia pronóstica.
Objetivo: el propósito del trabajo es establecer los marcadores tumorales (miRNAs) para el diagnóstico temprano de pacientes con GIST.
Métodos: se manejó un enfoque cualitativo, de tipo bibliográfico-documental y a través de la consulta en diversas bases de datos encontradas en revistas científicas indexadas.
Resultados: los miR-221, miR-222, cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST. La relación miR221/222 se considera como biomarcador genético para diagnosticar el riesgo de desarrollar GIST y el hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsamiR-218-5p.
Conclusiones: las nuevas técnicas no invasivas de diagnóstico de GIST podrían convertirse en una valiosa estrategia de diagnóstico temprano y seguimiento del tratamiento del paciente.

Palabras Clave: Diagnóstico; mRNA; miRNAs; Sarcomas; KIT.

ABSTRACT

Introduction: GISTs are sarcomas arising from interstitial cells of Cajal that account for about 1 % of all gastrointestinal tumors. The diagnosis of GIST involves imaging tests and invasive determinations such as endoscopy and biopsy. KIT and PDGFRA immunohistochemistry staining can detect 95 % of GISTs in biopsy samples. MicroRNAs (miRNAs) play a crucial role in angiogenesis physiology, immunology, and neural origins of GIST biology, and may be able to provide a valuable prognostic clue.
Objective: this research aims to establish tumor markers (miRNAs) for the early diagnosis of GIST patients.
Methods: a qualitative approach was used, of a bibliographic-documentary type, and through consultation in various databases found in indexed scientific journals.
Results: miR-221, miR-222 play a functional, diagnostic, therapeutic, and prognostic role in GIST. The miR221/222 ratio is considered a genetic biomarker to detect the risk of developing GIST and hsa-miR-218-5p was the best predictor in the development of GIST as well as hsa-miR-146a-5p, hsa-miR- 222-3p, hsa-miR-126-3p and hsamiR-218-5p.

© 2023; Los autores. Este es un artículo en acceso abierto, distribuido bajo los términos de una licencia Creative Commons (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio siempre que la obra original sea correctamente citada

Conclusions: new non-invasive diagnostic techniques for GIST could become a valuable strategy for early diagnosis and monitoring of patient treatment.

Keywords: Diagnosis; mRNA; miRNAs; Sarcomas; KIT.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son sarcomas que tienen su origen en las células intersticiales de Cajal se ubican en el interior de la capa muscular y se encargan de la motilidad gastrointestinal.[1] Los GIST son tumores gastrointestinales inusuales con una alta tasa de transformación maligna, a pesar de que representan <1 % de todos los tumores gastrointestinales; dentro de los tumores mesenquimales gastrointestinales los GITS son los más comunes. La mayoría de los GIST se presentan de forma asintomática.[2]

En Ecuador, los tumores gastrointestinales se consideran un problema de salud pública. El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en el 2018 reportó 1 687 muertes por cáncer, correspondientes a 2,3 % de muertes totales, es decir 9,8 casos por cada 100 000 habitantes.[3] Además, se ha reportado que la prevalencia de cáncer gástrico es de 61 % en hombres y 39 % en mujeres, con edad promedio de 68 años. GIST representa entre el 1-3 % de las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal. La incidencia se estima entre 4 a 10 casos por millón de habitantes al año, distribuyéndose en hombres y mujeres de manera similar.[4] Los GIST tienen una frecuencia de 5,9 % con relación a otros tipos de cánceres gástricos en Ecuador.[5]

La patología de GIST es originada por mutaciones oncogénicas de ganancia de función en los genes KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA) que conducen a la activación constitutiva del receptor de tirosina quinasa.[6] KIT regula funciones celulares como la proliferación, la apoptosis, la quimiotaxis y la adhesión, y es importante para el desarrollo y mantenimiento de mastocitos, células madre hematopoyéticas, melanocitos, gametocitos y células intersticiales de Cajal.[7] Se estima que alrededor del 85 % de los GIST contienen mutaciones de ganancia de función en los receptores tirosina quinasa KIT (CD117), el 5 % en el receptor PDGFRA,[8] y el 10 % restante de los GIST son producidas por mutaciones en BRAF y NF-1.[9]

La detección del tumor y las metástasis en GIST presentan un reto para el radiólogo, pueden ser identificados mediante la tomografía computarizada y resonancia magnética, ecografía abdominal, ultrasonografía, endoscopia y angiografía.[10] El diagnóstico histopatológico de GIST se determina mediante detección inmunohistoquímica de los receptores KIT y (PDGFRA); sin embargo, esto se realiza cuando el tumor ya se ha desarrollado.[11] Los biomarcadores para la detección temprana de tumores gastrointestinales incluyen CEA y CA 19,9, estos marcadores tumorales se utilizan para diagnosticar el cáncer de colon y páncreas, también se emplean en patologías como las enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades hepáticas.[12]

Las mutaciones excluyentes de KIT y PDGFRA son eventos claves en la patogénesis de GIST, y su comprensión se vuelve cada vez más importante a medida que se dispone de tratamientos específicos dirigidos a su activación de inhibidores tirosina quinasa.[13] Se ha demostrado que los factores de transcripción ETV1 y MITF regulan la proliferación y supervivencia de GIST; los cuales pueden o no ser activados por KIT y PDGFRA.[14,15,16] Además, se ha demostrado que miR-1246 y miR-5100 son capaces de regular la expresión de ETV1 y MITF en líneas celulares de GIST.[17]

Los miRNA son fragmentos de RNA de cadena simple no codificado que tienen un rol importante en el control de la expresión genética post-transcripcional,[18,19] de tal manera que conduce a la modificación de la homeostasis celular, regulan la expresión de genes diana, intervienen en la invasión, migración, proliferación y apoptosis.[19] Su estructura está compuesta entre 19 y 25 nucleótidos de longitud y están junto a un grupo fosfato en el extremo 5' y un grupo hidroxilo en el extremo 3'. Se encargan en regular la síntesis de proteínas adhiriéndose a los RNA mensajeros.[20]

La desregulación de los miRNA está presente en la mayoría de los cánceres como el gástrico, colorrectal, pancreático entre otros. Las modificaciones a nivel molecular indican que los miRNA pueden ser considerados como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, aportando herramientas valiosas en la detección del cáncer. Los estudios del perfil de expresión de miRNA ha permitido que se identifique las vías moleculares donde participan estos biomarcadores, incluyendo los genes KIT/AKT y PDGFRA.[19]

El objetivo de este estudio fue identificar los marcadores tumorales utilizados para el diagnóstico precoz en pacientes con GIST. Esta revisión de la literatura permitió caracterizar marcadores como los miRNAs que ayudan en el diagnóstico precoz de GIST para evitar el desarrollo de otras enfermedades asociadas a metástasis y la muerte del paciente.

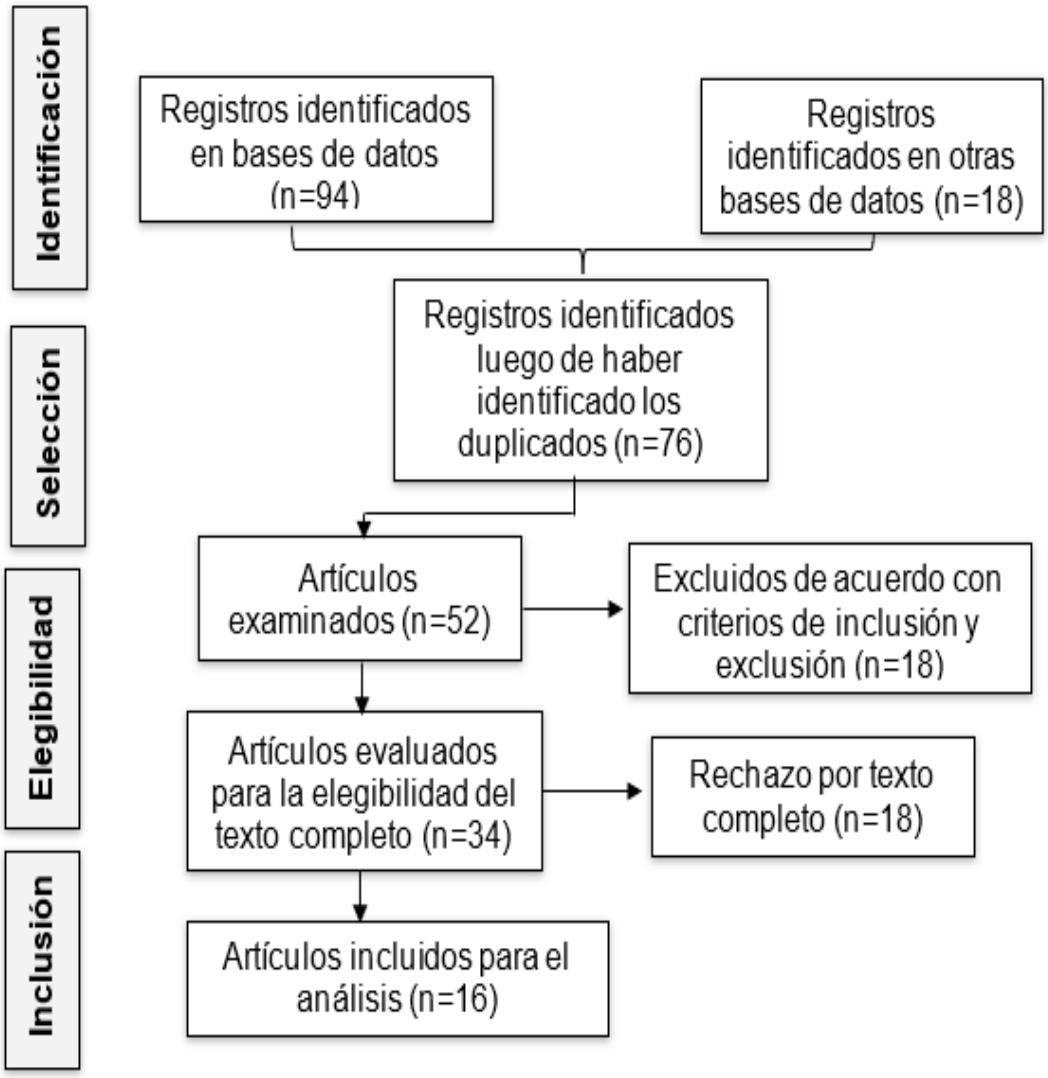
METODOS

Se analizaron los biomarcadores de los cuales se buscó miRNA tumorales de pacientes identificados con tumores del estroma gastrointestinal - GIST para lo cual, se centró en una investigación cualitativa, de tipo

bibliográfico documental, que permitió la recopilación de información a través de la consulta basadas en revistas y artículos científicos de alta credibilidad relacionados al tema, además se analizó los resultados obtenidos y discusión.

Para la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de información retrospectivas, se utilizó diversas bases de datos como son Medigraphic, The Lancet, PubMed, Cochrane, Elsevier, SciencieDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO), donde se pudo hallar artículos actualizados con datos acerca del tumor del estroma gastrointestinal (GIST). El criterio temporal del estudio fue de 5-10 años de antigüedad utilizando las siguientes palabras claves: diagnóstico, pronóstico, miRNAs y GIST. Se identificaron un total de 94 artículos los cuales después de un proceso de revisión solo fueron seleccionados 16 para análisis de este estudio (Figura 1). Se utilizó también el apoyo de filtros de búsqueda para la obtención de información actualizada, estos filtros fueron obtenidos en base al año de publicación, la metodología de estudio, autores, entre otros.

Figura 1. Proceso metodológico manejado en la recopilación de artículos científicos



Nota. Proceso para la recopilación de información de los artículos científicos acerca de los biomarcadores de GIST (miRNAs). Elaborado por la autora.

RESULTADOS

La revisión proporcionó un total de 94 registros, 52 artículos fueron examinados, 34 artículos a texto completo fueron evaluados para su elegibilidad, 18 artículos fueron excluidos y un número final de 40 artículos fueron incluidos dentro de esta investigación. En la tabla 1 se presentan los resultados de los estudios seleccionados para la revisión bibliográfica.

Tabla 1. *miRNAs predictores de GIST*

Nº	Autor	Biomarcadores complementarios	Pacientes con seguimiento clínico	Participación de biomarcadores en GIST	Conclusiones
1	Chunyan *et al*. [21].	miR-590-5p	----------	Pronósticos de GIST	Se construyó una red que relaciona circRNA-miRNA-mRNA con GIST, donde se identificaron estrategias para la predicción, el diagnóstico y la terapia de los pacientes con GIST.
2	Peng & Liu [22]	miRNAs Proteína de los exosomas ADN	50 pacientes de 40 y 70 años	Pronósticos de GIST	El ADN exosómico y los miRNAs se consideran biomarcadores pronósticos prometedores para los GIST.
3	Albakova *et al*. [23]	miRNA Proteínas de choque térmico (HSPs)	70 pacientes con GIST presentes en suero	Herramientas de diagnóstico. Regulador de la HSPs para biomarcadores sanguíneos.	Regulación de la apoptosis, respuestas inmunitarias, angiogénesis y metástasis
4	Bure *et al*. [24]	miRNA RNA no codificante IncRNA	105 pacientes con GIST	Regulación en el desarrollo del GIST. Mejorar el pronóstico y terapia.	Características patológicas heterogéneas y sensibilización de células al imatinib.
5	Gyvyte *et al*. [25]	miRNA mRNA	40 pacientes con GIST	Incremento de células apitelioides y mixtas Detección del tumor	Regulación postranscripcional de la expresión génica
6	Stefanou *et al*. [26]	hsa-miRNA-218-5p	20 pacientes con GIST (14 masculinos; 6 femeninos)	Predictor del desarrollo de GIST	Determinación del riesgo de desarrollo de la enfermedad.
7	Kim *et al*.[27]	miRNA y expresión KIT con el uso de PCR	31 pacientes con GIST	Reduce la expresión de moléculas y priva el crecimiento de células	Reduce la expresión de KIT al inhibir la expresión endógena de miR-494

https://doi.org/10.56294/saludcyt2023524

8	Yun *et al*. [28]	Mutaciones de ganancia de función – KIT MiRNA Survivin (BIRC5)	35 pacientes con GIST	miR-494 inhibe los GIST al afectar genes en la vía del ciclo celular	Afectan la expresión del KIT Inhibe la proliferación y formación de colonias que alterna el ciclo celular
9	Ravegnini *et al*. [29]	miRNA miR221/222	115 casos de GIST	Interrumpe el sitio de unión de miR-22/222, es uno de los posibles biomarcadores genéticos para el riesgo de desarrollar KIT-ET GIST	La variante de KIT rs17084733 se considera como un posible biomarcador genético valioso para el riesgo de desarrollar KIT-WT GIST
10	Dorraki *et al*. [30]	miRNA-148b	----	Supresor de tumores que regula los oncogenes a la invasión, apoptosis y proliferación	La expresión aberrante de miR-148b participa en la carcinogénesis de neoplasias malignas.
11	Kupcinskas J. [19]	miR-23b, miR-221, miR-222, miR-210, miR-214, MiR-34a, miR-218, miR-221/222, miR-494, miR-21, miR-221/222 y miR-125ª, miR-186, miR-196a y miR-133b	----	Papel funcional, diagnóstica, terapéutica y pronostica en los GIST	Participan en las vías de carcinogénesis a través de la regulación postranscripcional
12	Nannini *et al*. [31]	miR-221, miR-222, miR-17, miR-20ª, miR494, miR-196, miR-133, miR-218	---	Diferenciación, la proliferación y la apoptosis en GIST.	Tumorigénesis, la progresión de la enfermedad, el pronóstico y la resistencia a fármacos
13	Wang *et al*. [32]	miRNA-148b	106 tejidos de cáncer gástrico	Regula la frecuencia en GIST y es supresor de tumores al inhibir la proliferación celular	Suprime el crecimiento de células de cáncer gástrico
14	Ge *et al*. [33]	miRNA-31	1 paciente	Supresor de tumores en el cáncer gástrico (GC)	Puede modificar las capacidades de invasión y migración de células GC in vitro
15	Li *et al*. [34]	miR-148/152	---	Reductor de la formación de colonias, migración celular, viabilidad celular y resistencia a fármacos	Disminución de la familia miR-148/152 en las células madre del cáncer gástrico y tratamiento del CG

Nota. La tabla expone el perfil de de miRNAs en pacientes con tumores estromales gastrointestinales GIST. Elaborado por la autora.

https://doi.org/10.56294/saludcyt2023524

DISCUSIÓN

Los estudios de biomoléculas han sido investigados extensamente en distintos tipos de cánceres, en lo referente a la etiopatogenia del GIST se ha evidenciado que algunos miRNA se expresan de manera diferencial.[21,35,36,37] Los miRNA se pueden dividir como oncogenes, genes supresores de tumores, prometastásicos y supresores de metástasis.[38,39] La asociación entre los miRNAs y GIST fue conocido a través de un estudio en el año 2018 en el que se menciona que, miR-182 estaba regulado positivamente de manera aberrante en los GIST.[19,36,40] La sobreexpresión de miR-214, miR210, miR-23b y miR-221/miR-222 se asocian con GIST.[19,25]

Koeltz et al.[29] fueron considerados los primeros autores en demostrar que miR-221 y miR-222 pueden actuar como reguladores de la expresión de tirosina quinasas (KIT) en GIST. La relación miR221/222 es un biomarcador genético para diagnosticar el riesgo de desarrollar tumores estromales. Kupcinskas et al.[19,31] coincide que los miR-221, miR-222, cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST. Nannini et al.[41] encontraron que los miR-221 y miR-222 se encuentran poco expresados en GIST.

Una probable explicación radica que la expresión de los miRNA podría estar relacionada por diferentes mecanismos, como cambios epigenéticos o modificaciones en la transcripción de los mRNA.[42] La baja expresión de estos miRNAs conduce a una sobreexpresión de la proteína KIT en las células progenitoras hematopoyéticas, lo que se evidencia un rol funcional los microRNAs en la patogénesis de los GIST.[39]

Por otra parte, el miR-196a se ha relacionado con un grado de alto riesgo y metástasis en tejidos GIST.[19,35] El miR-133 y el miR-218 cumplen un rol funcional, diagnóstico, terapéutico y pronóstico en los GIST.[19,3] La expresión baja de miR-186 está relacionada con la recurrencia metastásica y un mal pronóstico.[35,40]

Stefanou et al.[26] señala que el hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que el hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsamiR-218-5p. El hsamiR-218-5p fue considerado como marcador predictor en la detección del GIST a través de un estudio cohorte donde participaron 20 pacientes, de los cuales 14 eran hombres y 6 fueron mujeres.[25]

Chunyan et al.[21] identificó que la expresión de miR-590-5p fue alta y la expresión de fosfolamban (PLN) fue disminuida. Fosfolamban se encarga en regular la recaptación de calcio en la relajación muscular. La fosforilación de PLN se da mediante la proteína quinasa I, lo que desencadena en un incremento de la tasa de eliminación sarcoplásmica y liberación de calcio intracelular. El ingreso de iones de calcio operada por reservorios de calcio media la mayor parte del ingreso de iones de calcio y podría considerarse un factor en la regulación del calcio intracelular en las células de Cajal y neoplasias del estroma gastrointestinal.

El miR-1915 tiene correlación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en pacientes con GIST (19). Dorraki *et al*. y Wang *et al*. determinaron que el miRNA-148b regula la frecuencia en GIST.[30,32] El miRNA-182 interviene en el crecimiento de las células GIST y tiene capacidad de regular negativamente y se sobreexpresa involucrando al desarrollo y progreso de tumores del estroma del tracto digestivo, sin embargo, varios de ellos no solo se encuentran relacionados con GIST, ya que intervienen también en la carcinogénesis de otras patologías gastrointestinales.[19,20,21,22,23,24,25]

Finalmente, algunas dianas terapéuticas muestran resultados prometedores. El silenciamiento de miR-182 a través de un inhibidor específico suprime la proliferación celular y mejora la apoptosis. El miR494 aumenta la apoptosis y suprime el crecimiento celular en GIST, por lo que se considera como una estrategia terapéutica para GIST.[40]

Limitaciones y Perspectivas Futuras

Las limitaciones encontradas en la presente revisión, se destaca que varios artículos no son de acceso libre o no cumplen con el objetivo de la investigación, y fueron descartadas del estudio.

Entre las importantes implicaciones prácticas de esta revisión es enfatizar la determinación temprano de GIST mediante el análisis de marcadores biomoleculares. El diagnóstico de GIST se efectúa mediante detección de receptores KIT y PDGFRA, sin embargo, esto se realiza cuando el tumor ya se ha desarrollado y esta es una de las mayores desventajas del diagnóstico inmunohistoquímico. Considerando que los miRNAs cumplen un papel relevante en diferentes pasos de la biología de GIST, como la tumorogénesis, la progresión de la enfermedad, el pronóstico y la resistencia a los medicamentos; se consideran como una prometedora oportunidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica en diferentes enfermedades crónicas y degenerativas, y podrían ayudar a determinar el diagnóstico temprano de GIST.

CONCLUSIONES

Los tumores del estroma gastrointestinal al ser sarcomas malignos son una problemática a nivel mundial, debido al gran número de decesos que lo provoca. La proteómica y la medicina de precisión han proporcionado nuevas técnicas de diagnóstico no invasivas como es el caso del diagnóstico biomolecular de la expresión o supresión de miRNAs.

Los miRNAs que presentaron un papel pronóstico en los tumores estromales fueron los miR-221, miR-222, miR-23b, miR-221, miR-222, miR-210, miR-214, MiR-34a, miR-218, miR-221/222, miR-494, miR-21, miR-

221/222, miR-125a, miR-186, miR-196a y miR-133b. El hsa-miR-218-5p fue el mejor predictor en el desarrollo de GIST al igual que el hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-126-3p y hsamiR-218-5p.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canelo A, Llano A, López E, Mantilla J, Mejía L, Polo S. Case report: Gastrointestinal stromaal tumor (GIST) in the jejunum. Revista de la Facultad de Medicina Humana 2023; 23:138-42. https://doi.org/10.25176/rfmh.v23i1.5309.

2. Villafuerte W, Ostaiza I, Lissette W, Palomeque X. Tumores del estroma gastrointestinal: revisión y manejo multidisciplinario. Journal of America health 2021; 4:26-35. https://doi.org/10.37958/jah.v4i1.60.

3. Acuña S, Solís P, Oñate P, Martínez E, Chaves S. Epidemiología Del Cáncer De Estómago En Un Centro De Referencia Del Ecuador. Revista Medica Vozandes 2021; 31:19-25. https://doi.org/10.48018/rmv.v31.i2.3.

4. Fernando Gortaire M, María M, Estrada C. Tumor del Estroma Gastrointestinal de Ileon: reporte de un caso. Revista Médica-Científica CAMbios HECAM 2017; 16:73-7. https://doi.org/10.36015/CAMBIOS.V16.N1.2017.281.

5. Albarrán L, Molina M. Análisis de los factores de riesgo de morbilidad asociados a la contaminación hídrica en la comunidad de San Pedro, La Azulita, Estado Mérida. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2022;1(2):33. https://doi.org/10.56294/sctconf202233.

6. Fletcher JA, Rubin BP. KIT Mutations in GIST. Current Opinion in Genetics & Development 2007;17:3-7. https://doi.org/10.1016/J.GDE.2006.12.010.

7. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Seminars in diagnostic pathology 2006; 23:91-102. https://doi.org/10.1053/J.SEMDP.2006.08.006.

8. Parab T, DeRogatis M, Boaz A, Grasso S, Issack P, Duarte D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. Journal of Gastrointestinal Oncology 2019; 10:144-54. https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20.

9. Kays JK, Sohn JD, Kim BJ, Goze K, Koniaris LG. Approach to wild-type gastrointestinal stromal tumors. Translational gastroenterology and hepatology 2018; 3. https://doi.org/10.21037/TGH.2018.10.13.

10. Inoue A, Ota S, Yamasaki M, Batsaikhan B, Furukawa A, Watanabe Y. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. Japanese Journal of Radiology 2022; 40:1105-20. https://doi.org/10.1007/s11604-022-01305-x.

11. Nguyen P, Thanh N, Xuan T, Nhu P, Nguyen P. Histopathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in a Cohort of Vietnamese Patients. Clinical Pathology (Thousand Oaks, Ventura County, Calif) 2020; 13:1-4. https://doi.org/10.1177/2632010X20972405.

12. Olivares A, Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. Ciencia y Salud 2020; 4:27-47. https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47.

13. Fernández J, Cantín S, García E, Varo E, González J, Asencio J, et al. Recent advances in gastrointestinal stromal tumors: Where are we going? Cirugia y Cirujanos (English Edition) 2022; 90:267-77. https://doi.org/10.24875/CIRU.20001318.

14. Serrano-Candelas E, Ainsua-Enrich E, Navinés-Ferrer A, Martín M. Silencing of adaptor protein SH3BP2 reduces KIT/PDGFRA receptors expression and impairs gastrointestinal tumors growth. Molecular Oncology 2018. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12332.

15. Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J. ETV1 is a lineage-specific survival factor in GIST and cooperates with KIT in oncogenesis. Nature 2010;467:849-53. https://doi.org/10.1038/nature09409.ETV1.

16. Proaño-Pérez E, Serrano-Candelas E, García-Valverde A, Rosell J, Gómez-Peregrina D, Navinés-Ferrer A, et al. The microphthalmia-associated transcription factor is involved in gastrointestinal stromal tumor growth.

Cancer Gene Therapy 2022:115-7. https://doi.org/10.1038/s41417-022-00539-1.

17. Proaño-Pérez E, Serrano-Candelas E, Mancia C, Navinés-Ferrer A, Guerrero M, Martin M. SH3BP2 Silencing Increases miRNAs Targeting ETV1 and Microphthalmia-Associated Transcription Factor, Decreasing the Proliferation of Gastrointestinal Stromal Tumors. Cancers 2022;14. https://doi.org/10.3390/cancers14246198.

18. González A, Leiva L, Pacha A, Valenzuela G, Fernández G. EPIDEMIOLOGÍA Y NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA. Enfermería Investiga 2022;7:74-88. https://doi.org/10.31243/ei.uta.v7i4.1871.2022.

19. Kupcinskas J. Small molecules in rare tumors: Emerging role of microRNAs in GIST. International Journal of Molecular Sciences 2018;19:1-18. https://doi.org/10.3390/ijms19020397.

20. Lamadrid M, Díaz F, Molina A. Los microRNA: una herramienta que podría ser usada como biomarcadores de la corticogénesis fetal. Perinatología y reproducción humana 2014;28.

21. Chunyan Z, Yanpeng H, Changshun X, Fulai G, Xiaoli X, Xiukun C, et al. Potential Value of Circular RNA circTBC1D4 in Gastrointestinal Stromal Tumors. Journal of Immunology Research 2022;22:1-15. https://doi.org/10.1155/2022/9019097.

22. Peng F, Liu Y. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine: Progress in Diagnosis and Treatment Research. Cancer Management and Research 2020;12:3877-89. https://doi.org/10.2147/CMAR.S238227.

23. Albakova Z, Siam M, Sacitharan P, Ziganshin R, Ryazantsev D, Sapozhnikov A. Extracellular heat shock proteins and cancer: New perspectives. Translational Oncology 2021;14:1-16. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100995.

24. Bure I, Haller F, Zaletaev D V. Coding and Non-coding: Molecular Portrait of GIST and its Clinical Implication. Current Molecular Medicine 2018;18:252-9. https://doi.org/10.2174/1566524018666181004113436.

25. Gyvyte U, Juzenas S, Salteniene V, Kupcinskas J, Poskiene L, Kucinskas L, et al. MiRNA profiling of gastrointestinal stromal tumors by next-generation sequencing. Oncotarget 2017;8:37225-38. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16664.

26. Stefanou I, Dovrolis N, Gazouli M, Theodorou D, Zografos GK, Toutouzas KG. miRNAs expression pattern and machine learning models elucidate risk for gastric GIST. Cancer Biomarkers 2022;33:237-47. https://doi.org/10.3233/CBM-210173.

27. Kim WK, Yang H-K, Kim H. MicroRNA involvement in gastrointestinal stromal tumor tumorigenesis. Current Pharmaceutical Design 2013;19:1227-35. https://doi.org/10.2174/138161213804805748.

28. Yun S, Kim WK, Kwon Y, Jang M, Bauer S, Kim H. Survivin is a novel transcription regulator of KIT and is downregulated by miRNA-494 in gastrointestinal stromal tumors. International Journal of Cancer 2018;142:2080-93. https://doi.org/10.1002/ijc.31235.

29. Ravegnini G, Serrano C, Simeon V, Sammarini G, Nannini M, Roversi E, et al. The rs17084733 variant in the KIT 3' UTR disrupts a miR-221/222 binding site in gastrointestinal stromal tumour: a sponge-like mechanism conferring disease susceptibility. Epigenetics 2019;14:545-57. https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595997.

30. Dorraki N, Ghale-Noie ZN, Ahmadi NS, Keyvani V, Bahadori RA, Nejad AS, et al. miRNA-148b and its role in various cancers. Epigenomics 2021;13:1939-60. https://doi.org/10.2217/epi-2021-0155.

31. Nannini M, Ravegnini G, Angelini S, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. miRNA profiling in gastrointestinal stromal tumors: implication as diagnostic and prognostic markers. Epigenomics 2015;7:1033-49. https://doi.org/10.2217/epi.15.52.

32. Wang Y, Li J, Kuang D, Wang X, Zhu Y, Xu S, et al. MiR-148b-3p functions as a tumor suppressor in GISTs by directly targeting KIT. Cell Communication and Signaling 2018;16:1-17. https://doi.org/10.1186/s12964-

018-0228-z.

33. Ge F, Wang C, Wang W, Liu W, Wu B. MicroRNA-31 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting RhoA in human gastric cancer. Oncology Reports 2017;38:1133-9. https://doi.org/10.3892/or.2017.5758.

34. Li X, Li L, Wu J. The members of the miR-148/152 family inhibit cancer stem cell-like properties in gastric cancer via negative regulation of ITGA5. Journal of Translational Medicine 2023;21:1-13. https://doi.org/10.1186/s12967-023-03894-1.

35. Kupcinskas J. Small Molecules in Rare Tumors: Emerging Role of MicroRNAs in GIST. International journal of molecular sciences 2018;19. https://doi.org/10.3390/IJMS19020397.

36. Wu C, Tzen C, Wang S, Yeh C. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (Gist): From the molecular genetic point of view. Cancers 2019;11:1-15. https://doi.org/10.3390/cancers11050679.

37. Ling T, Yu F, Cao H. miR-182 controls cell growth in gastrointestinal stromal tumors by negatively regulating CYLD expression. Oncol Rep 2018;40:3705-13. https://doi.org/10.3892/or.2018.6765.

38. Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview. Methods in molecular biology (Clifton, NJ) 2017;1509:1-10. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6524-3_1.

39. Ihle MA, Trautmann M, Kuenstlinger H, Huss S, Heydt C, Fassunke J, et al. miRNA-221 and miRNA-222 induce apoptosis via the KIT/AKT signalling pathway in gastrointestinal stromal tumours. Molecular oncology 2015;9:1421-33. https://doi.org/10.1016/J.MOLONC.2015.03.013.

40. Liu X, Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2019;21:145-51. https://doi.org/10.1007/S12094-018-1914-4.

41. Nannini M, Ravegnini G, Angelini S, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. miRNA profiling in gastrointestinal stromal tumors: implication as diagnostic and prognostic markers. Epigenomics 2015;7:1033-49. https://doi.org/10.2217/EPI.15.52.

42. Koelz M, Lense J, Wrba F, Scheffler M, Dienes HP, Odenthal M. Down-regulation of miR-221 and miR-222 correlates with pronounced Kit expression in gastrointestinal stromal tumors. International journal of oncology 2011;38:503-11. https://doi.org/10.3892/IJO.2010.857.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Mayte Chicaiza.
Investigación: Mayte Chicaiza.
Metodología: Mayte Chicaiza, Elizabeth Proaño.
Redacción – borrador original: Mayte Chicaiza, Elizabeth Proaño.
Redacción – revisión y edición: Mayte Chicaiza, Elizabeth Proaño.