

| | | | | | |
|---|--|-----------------------------|---------|------------------|------------|
|  | GESTIÓN DE SERVICIOS ACADÉMICOS Y BIBLIOTECARIOS | | CÓDIGO | FO-GS-15 | |
| | | | VERSIÓN | 02 | |
| | ESQUEMA HOJA DE RESUMEN | | | FECHA | 03/04/2017 |
| | | | | PÁGINA | 1 de 1 |
| ELABORÓ | | REVISÓ | | APROBÓ | |
| Jefe División de Biblioteca | | Equipo Operativo de Calidad | | Líder de Calidad | |

RESUMEN TRABAJO DE GRADO

AUTOR(ES): NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS

NOMBRE(S): NHATALY ESTHEFANIA APELLIDOS: QUIMBAYO JAIMES

FACULTAD: FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

DIRECTOR:

NOMBRE(S): NELSON ALFONSO APELLIDOS: VEGA CONTRERAS

TÍTULO DEL TRABAJO (MONOGRAFÍA): ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE miRNAs REGULADORAS DE LA ENZIMA INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

El cáncer cérvico uterino es uno de los cánceres más comunes a nivel mundial, que presenta la segunda tasa de mortalidad más alta entre otras muertes, generadas principalmente en las mujeres, aunque tiene un crecimiento lento y asintomático puede identificarse con exámenes periódicos de Papanicolaou. La presente investigación se realizó un análisis bibliográfico del cual se reconoce a IDO1 como una enzima que destruye a las células TCD8, generando un ambiente inmunosupresor que favorece el crecimiento del Cáncer; así mismo en el análisis encontrado se reportó que diversos estudios en cual IDO1 se encuentra altamente expresada en diferentes tipos de cáncer donde las miRNAs son ARN no codificantes el cual se encuentran altamente relacionados con la inmunoterapia del cáncer, que además de ello se utiliza como una herramienta viable para el diagnóstico temprano del cáncer, donde sus análisis de expresión permiten que estos miRNA participen en roles oncogénicos o supresión de tumores, de esta manera se identificó a IDO1 como un principal objetivo para tratar el cancer cervicouterino a partir de la regulación mediante miRNAs.

PALABRAS CLAVES: Mortalidad, Cáncer, IDO1, TCD8, Inmunoterapia.

CARACTERÍSTICAS:

PÁGINAS: 53 PLANOS: _____ ILUSTRACIONES: 7 CD ROOM: _____

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE miRNAs REGULADORAS DE LA ENZIMA
INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

Estudiante

NHATALY ESTHEFANIA QUIMBAYO JAIMES

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE
INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

CUCUTA

2022

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE miRNAs REGULADORAS DE LA ENZIMA
INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

Estudiante

NHATALY ESTHEFANIA QUIMBAYO JAIMES

Trabajo de Grado modalidad Monografía presentado como requisito para optar por el título de
Ingeniero (a) Biotecnológico.

DIRECTOR:

MSc. Nelson Alfonso Vega Contreras.

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE
INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

CUCUTA

2022

ACTA DE SUSTENTACION DE UN TRABAJO DE GRADO

FECHA: 20 octubre de 2022

HORA: 10:00 A.M.

LUGAR: SALA SC 301

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

TITULO: "ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE miRNAs REGULADORAS DE LA ENZIMA INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA EN CÁNCER CERVICOUTERINO."

MODALIDAD: MONOGRAFIA DE INVESTIGACION

JURADO: LILIANA YANET SUAREZ CONTRERAS
EDWIN JAVIER DUARTE GÓMEZ
ROMINA ESMERALDA FUENTES DÍAZ

ENTIDAD: UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER

DIRECTOR: NELSON ALFONSO VEGA CONTRERAS

| NOMBRE DE LOS ESTUDIANTE | CODIGO | CALIFICACION |
|------------------------------------|---------------|---------------------|
| Nhataly Esthefania Quimbayo Jaimes | 1611407 | 4.4 |

OBSERVACIONES: APROBADO.

FIRMA DE LOS JURADOS

Liliana Y. Suarez C *Edwin Javier Duarte G* *Romina E. Fuentes D.*

Liliana Yanet Suárez Contreras Edwin Javier Duarte Gómez Romina Esmeralda Fuentes Diaz

Nelson Alfonso Vega Contreras

Vo. Bo Coordinador Comité Curricular _____

RESUMEN

El cáncer cérvico uterino es uno de los cánceres más comunes a nivel mundial, que presenta la segunda tasa de mortalidad más alta entre otras muertes, generadas principalmente en las mujeres, aunque tiene un crecimiento lento y asintomático puede identificarse con exámenes periódicos de Papanicolaou. La presente investigación se realizó un análisis bibliográfico del cual se reconoce a IDO1 como una enzima que destruye a las células TCD8, generando un ambiente inmunosupresor que favorece el crecimiento del Cáncer; así mismo en el análisis encontrado se reportó que diversos estudios en cual IDO1 se encuentra altamente expresada en diferentes tipos de cáncer donde las miRNAs son ARN no codificantes el cual se encuentran altamente relacionados con la inmunoterapia del cáncer, que además de ello se utiliza como una herramienta viable para el diagnóstico temprano del cáncer, donde sus análisis de expresión permiten que estos miRNA participen en roles oncogénicos o supresión de tumores, de esta manera se identificó a IDO1 como un principal objetivo para tratar el cancer cervicouterino a partir de la regulación mediante miRNAs.

PALABRAS CLAVES: Mortalidad, Cáncer, IDO1, TCD8, Inmunoterapia.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar les agradezco a mis padres que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. A mi querida hermana Yanis por estar siempre presente, acompañándome, por el apoyo moral que me brindó a lo largo de esta etapa.

Agradezco a mi pareja quien me manifestó su apoyo incondicional durante este proceso, quien impulsó muchas veces a seguir adelante.

De igual manera agradezco a mis compañeras de estudio por brindarme su apoyo durante la carrera cursada y motivarnos en conjunto para culminar la carrera.

Finalmente quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor MSc. Nelson Alfonso Vega Contreras quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

Tabla de Contenido

| | |
|--|----|
| Introducción | 10 |
| 1. Descripción del Problema | 12 |
| 1.1 Título | 12 |
| 1.2 Planteamiento del Problema | 12 |
| 1.3 Formulación del Problema | 14 |
| 1.4 Justificación | 14 |
| 1.5 Objetivos | 17 |
| 1.5.1 Objetivo General | 17 |
| 1.5.2 Objetivos Específicos | 17 |
| 1.6 Delimitación | 17 |
| 2. Metodología | 18 |
| 2.1 Etapas del Diseño Metodológico | 19 |
| 2.2 Método de Investigación. | 20 |
| 2.2.1 Técnicas e Instrumentos de Recolección y Selección de Información. | 21 |
| 2.2.2 Fuentes de Información | 21 |
| 3. Desarrollo del Tema | 21 |
| 3.1 El Cáncer Cervicouterino | 21 |
| 3.1.1 Síntomas | 23 |
| 3.1.2 Características Clínicas | 23 |

| | |
|--|----|
| 3.2 El Virus del Papiloma Humano. | 24 |
| 3.2.1 Replicación Viral y Oncogénesis | 25 |
| 3.2.2 Epidemiología | 28 |
| 3.2.3 Transmisión | 29 |
| 3.3 Vínculo entre la Infección por VPH y el Cancer Cervicouterino | 29 |
| 3.4 Factores de Riesgo | 30 |
| 3.5 Prevención | 32 |
| 3.6 Tratamiento | 33 |
| 3.7 Indoleamina 2,3 Dioxigenasa (IDO 1). | 34 |
| 3.8 miRNAs | 38 |
| 3.8.1 Descripción General de la Vía de Biogénesis de miARN | 39 |
| 3.9 miRNAs Reguladoras de la Enzima Indoleamina 2,3 Dioxigenasa en Cáncer. | 40 |
| 4. Conclusiones | 43 |
| 5. Recomendaciones | 45 |
| 6. Referencias Bibliográficas | 46 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Etapas para la elaboración del análisis bibliográfico. | 18 |
| Figura 2. Etapas del cancer cervical. | 22 |
| Figura 3. Virus del papiloma humano. | 25 |
| Figura 4. El ciclo viral en el epitelio estatificado. | 27 |
| Figura 5. Aumento de la Expresión de la enzima IDO 1 en Cáncer cervicouterino en relación a pacientes con tejido tumoral y pacientes con tejido sano. | 36 |
| Figura 6. Proceso de IDO1 para el desarrollo de un micro ambiente tumoral inmunosupresor. | 37 |
| Figura 7. Biogénesis de los miRNAs. | 40 |

Introducción

El cáncer cérvico uterino (CaCu) es un problema de salud a nivel mundial, uno de los más comunes que afecta en su mayoría a las mujeres de países con altos y bajos ingresos, (Kelly et al., 2018). Según algunos datos epidemiológicos y experimentales han demostrado que existen más de 200 tipos de VPH de los cuales alrededor de 15 tipos son virus del papiloma humano de "alto riesgo" VPH-AR que causan cáncer cervicouterino, ya que transforman las células infectadas en células tumorales malignas, entre los más destacados están los de tipo 16 y 18, por contribuir en el desarrollo progresivo hasta causar lesiones mortales (Manini & Montomoli, 2018).

Es importante recalcar que el VPH-AR es un factor necesario, pero no suficiente para la inducción de la carcinogénesis cervical (CC). Según lo reportado por Schiffman *et al.* (2011), el historial de mujeres infectadas con VPH incluye el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales a largo plazo, multiparidad, inflamación crónica y una dieta deficiente en vitaminas y minerales.

Una cuestión principal sin resolver relacionada con la infección con los VPH-AR es cómo estos virus son capaces de evadir las defensas inmunitarias de un hospedador inmunocompetente durante largos períodos de tiempo. Aunque se ha estimado que el 90% de las nuevas infecciones por los VPH-AR se borran en el plazo de uno o dos años, en el 10% de los casos de infección persistente se desarrollan lesiones avanzadas como carcinoma *in situ* y finalmente cáncer. Se ha demostrado que los VPH-AR pueden promover la inmunosupresión local por diversos mecanismos como la reducción de la expresión de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I, interfiriendo con las quimiocinas como CCL20, la atracción y retención de las células T reguladoras supresoras o la reducción de la expresión de los receptores tipo toll (TLR) (Cid Arregui *et al.*, 2012).

Estudios afirman que Indolamina 2,3- dioxigenasa actualmente tiene un papel inmunodepresor más amplio en cuanto a infecciones crónicas incluyendo las virales. También se afirma que, en el cáncer cervicouterino, IDO se encuentra sobreexpresada. Por lo tanto, esta sobreexpresión en células con antígeno induce la vía de quinerunina, facilitando su liberación y el consumo de triptófano. Esta liberación de quinerunina suele activar las células T CD8 + y las células NK. Principalmente IDO genera el desarrollo de células que presenten antígenos inmunosupresores debido a que esta opera como una molécula de señalización intracelular directa, exenta a su actividad enzimática. Por último, IDO induce a las células provenientes de mieloides, que intervienen en el estado inflamatorio. De modo que las células podrían desplazarse a los tejidos tumorales y así producir un micro ambiente tumoral inmunosupresor (Almeida, 2020).

Recientemente se describió que la enzima IDO1 se expresa en muchos cánceres humanos, y la alta expresión de IDO1 está asociada con el estadio avanzado de la enfermedad. IDO cataliza la etapa inicial y limitante de la velocidad en la degradación de triptófano a lo largo de la ruta de kinurenina, y tanto la reducción en la concentración de triptófano local como la producción de metabolitos de triptófano inmunomoduladores contribuyen a los efectos inmunosupresores de IDO (Prendergast *et al.*, 2014). En diversos estudios se identificaron los miRNAs como pequeñas moléculas de ARN no codificantes, involucrados en la sobreexpresión de genes que se asocian con la capacidad de mejorar la eficacia de la inmunoterapia contra el Cáncer (Farazi *et al.*, 2010). La habilidad de modular simultáneamente cientos de transcripciones de ARNm a un costo metabólico relativamente bajo para una célula es una ventaja importante de la regulación génica mediada por miARN (Krueger & Winter, 2019). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue determinar mediante análisis bibliográfico miRNAs reguladores de Indoleamina 2,3 dioxigenasa en el Cáncer cervicouterino y de esta manera identificar posibles tratamientos terapéuticos.

Descripción del Problema

1.1 Título

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE miRNAs REGULADORAS DE LA ENZIMA INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASA EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

1.2 Planteamiento del Problema

El Cáncer cervicouterino es una causa de muerte a nivel mundial, principalmente en mujeres, ocupando los primeros lugares en frecuencia de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en los que están en vías de desarrollo, en estos últimos las altas tasas de mortalidad son más altas. (Sagaró & Zamora, 2021). Sin embargo, el aumento de las pruebas de detección sistemáticas del cuello uterino ha permitido el diagnóstico de un gran número de pacientes con VPH en estadio inicial, lo que ha mejorado el pronóstico de la enfermedad, pero cuando la enfermedad progresa a estadios avanzados, que incluyen recurrencia y metástasis, el efecto de la cirugía o la radioterapia es considerablemente limitado (Yang et al, 2021).

Hay más de 200 genotipos de VPH, y un subgrupo específico, que están asociados con el desarrollo de lesiones malignas clasificados como de “alto riesgo” (VPH-AR). Para el caso de cáncer cervicouterino, el ADN de VPH de alto riesgo ha sido encontrado aproximadamente en el 95% de los casos, entre éstos, cerca del 50% tienen infección con VPH-16 y un 20% con VPH-18, 31 ó 45. Los virus de bajo riesgo tales como VPH-6 y VPH-11 se encuentran en verrugas genitales y están raramente asociados con cáncer (Wise-Draper & Wells, 2008; Mazarico & Gonzalez-Bosquet, 2012).

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal del carcinoma, es un miembro de la familia *Papillomaviridae*. Tiene un tamaño de aproximadamente 55 nm y su genoma se compone de una cadena de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 7,9 kb, con una organización general conservada. Se divide en tres secciones, una sección que contiene los marcos de lectura abierta (ORF); una sección que contiene los genes de expresión temprana (E1-E7), entre los que destacan los genes *E6* y *E7* por su potencial oncogénico y se expresan poco después de la infección; y una sección que incluye a los genes tardíos (L) que participan en la formación de la cápside viral (Vietía *et al.*, 2014).

Sin embargo, es importante recalcar que, aunque la infección de alto riesgo es suficiente para la inducción para la carcinogénesis cervical existen otros factores de riesgo, como son: el embarazo a temprana edad, el tabaquismo, el exceso de anticonceptivos orales, la infección por el VPH y Antecedentes sexuales; aunque la incidencia de Cáncer ha disminuido en los últimos años debido a la detección temprana de las vacunas, también son necesario métodos de prevención cómo: el Uso de preservativos, Realizarse la prueba de Papanicolau, Vacunación contra el VPH. Sin embargo, esta enfermedad es asintomática en etapa temprana, pero suelen presentarse algunos síntomas como la presentación son flujo vaginal irregular o abundante. sangrado, particularmente después del coito. Algunas mujeres pueden presentarse con un flujo vaginal que puede ser acuoso, mucoide o maloliente (Johnson *et al.*, 2019).

Actualmente se ha descrito que IDO1 se encuentra sobre expresado en diferentes tipos de cáncer, es decir que debido a esto las células tumorales que presenten alta expresión de IDO1 no permitirán que las células inmunitarias se activen debido a la disminución elevada de triptófano, generando un ambiente inmunosupresor que favorece el crecimiento del tumor cancerígeno,

provocando resistencia a la quimio y radioterapia. Generalmente estas terapias producen efectos adversos; como consecuencias físicas, psicológicas y socioculturales, (Silva, 2020).

Según algunos estudios se demostró que algunos microARN se asocian con la tumorigénesis y alteran la expresión tanto de oncogenes como de genes supresores de tumores (Watanabe et al., 2011). En diversos estudios se indica que debido a la sobreexpresión de genes de miRNA es importante en el desarrollo del Cáncer. En este sentido la investigación realizada con base en la sobreexpresión de IDO1 en cáncer cervicouterino, conllevara a abarcar posibles terapias biológicas que a su vez permitan la reducción de tratamientos químicos.

1.3 Formulación del Problema

¿Existirán reportes bibliográficos sobre miRNAs terapéuticas que permitan conocer la disminución de la sobreexpresión de IDO1 en Cáncer cervicouterino?

1.4 Justificación

Actualmente se han implementado diversas aplicaciones biológicas con el fin de promover la tumorigénesis, causando un gran impacto en diferentes tipos de cáncer; sin embargo, es de gran interés conocer que tratamientos biológicos generan un cambio positivo en el alza de la mortalidad del cáncer cervicouterino, y de esta forma disminuir las consecuencias físicas que tienen como causante los tratamientos químicos. En diversos estudios se ha demostrado que el cáncer cervicouterino es actualmente el segundo cáncer con mayor incidencia y mortalidad en mujeres, (GLOBOCAN, 2020).

El cáncer de cuello uterino constituye una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo, dicha incidencia varía en los distintos grupos poblacionales, pero la mayor mortalidad radica en los países en vías de desarrollo, en donde la conjunción de factores sociales, políticos, culturales y económicos, sumado al desconocimiento de la enfermedad, le han convertido en un problema de salud pública (Jemal *et al.*, 2011).

La persistencia de VPH oncogénicos origina el desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente al cáncer invasor. La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, el uso de anticonceptivos orales, tabaquismo y una dieta pobre en vitaminas y minerales (Johnson *et al.*, 2019). Se ha reportado que los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune.

Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Sumado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección. Muchos autores han señalado una deficiencia del sistema inmunológico contra la infección por VPH, como uno de los factores individuales responsables del establecimiento de la infección crónica del VPH. Incluso, se ha relacionado el microambiente inmunosupresor como un importante factor para el desarrollo, persistencia e incluso radio y quimio resistencia del cáncer (Cid Arregui *et al.*, 2012). El desarrollo del cáncer cervicouterino se caracteriza por la aparición de lesiones precursoras denominadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC), y según el grado de avance de la enfermedad se clasifica como NIC 1, NIC 2 y NIC 3. Se ha estimado que aproximadamente el 15% de los NIC 2 progresan a NIC 3, y eventualmente el 40% de las lesiones

NIC 3 progresarán a carcinoma *in situ* en los siguientes 12 meses (Insinga, Dasbach & Elbasha 2009).

Dependiendo del tipo de Cáncer, se ha visto que si se expresa IDO1 este genera un reclutamiento de una población de células del sistema inmune llamadas células T reguladoras, que destruyen a las células T CD8, cuya función es reconocer y matar a las células tumorales, IDO1 cataboliza un aminoácido esencial, triptófano; al no haber triptófano las células CD8 entran en anergia y los metabolitos generados en el metabolismo del triptófano llamados kinureninas, activan el reclutamiento de las células T reguladoras, generando un ambiente inmunosupresor que favorece el crecimiento del Cáncer, generando resistencia a la quimio y radioterapia (Li et al., 2018).

En la actualidad diversos estudios han aplicado la terapia biológica a partir de miRNAs, que a su vez son ncARN pequeños de doble cadena altamente conservados de 19 a 24 nucleótidos de largo que regulan negativamente la expresión de genes codificantes a través de la hibridación con secuencias complementarias o casi complementarias dentro de la 3'-UTR de los ARNm diana, tal unión bloquea específicamente la traducción o permite la degradación del ARNm de manera que estas funciones se aplican como reguladores esenciales de muchas vías biológicas asociadas con el desarrollo del cáncer (Buñuelos et al., 2021).

En este sentido, la investigación de miRNAs reguladoras de la enzima IDO1 en el cancer, permitira nuevos conocimientos que se implementaran para la aplicación de posibles blancos terapéuticos en el cancer cervicouterino.

1.5 _Objetivos

1.5.1 Objetivo General

- Realizar un estudio bibliográfico de miRNAs reguladores de la enzima Indoleamina 2,3 Dioxigenasa (IDO1) en Cáncer cérvico uterino.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Identificar los hallazgos bibliográficos de IDO1 presente en Cáncer cervicouterino.
- Analizar el efecto de las miRNAs como agente inhibidor en la supresión de carcinomas.
- Determinar las alternativas planteadas para la supresión de IDO1 como factor primordial en la presencia de Cáncer cervicouterino.

1.6 Delimitación

Delimitación espacial

Se ejecuto de manera virtual, implementando las herramientas de las TICS como los portátiles, celulares, el cual se elaboró en la ciudad de Cúcuta, Norte de Santander Colombia.

Delimitación temporal

El desarrollo de este proyecto se ejecutó en un tiempo estimado de 4 meses.

Delimitación conceptual

El análisis investigativo del proyecto se enfocó en los siguientes términos:
MiRNAs, IDO1, cancer cervicouterino, terapia, regulación, sobreexpresión.

2. Metodología

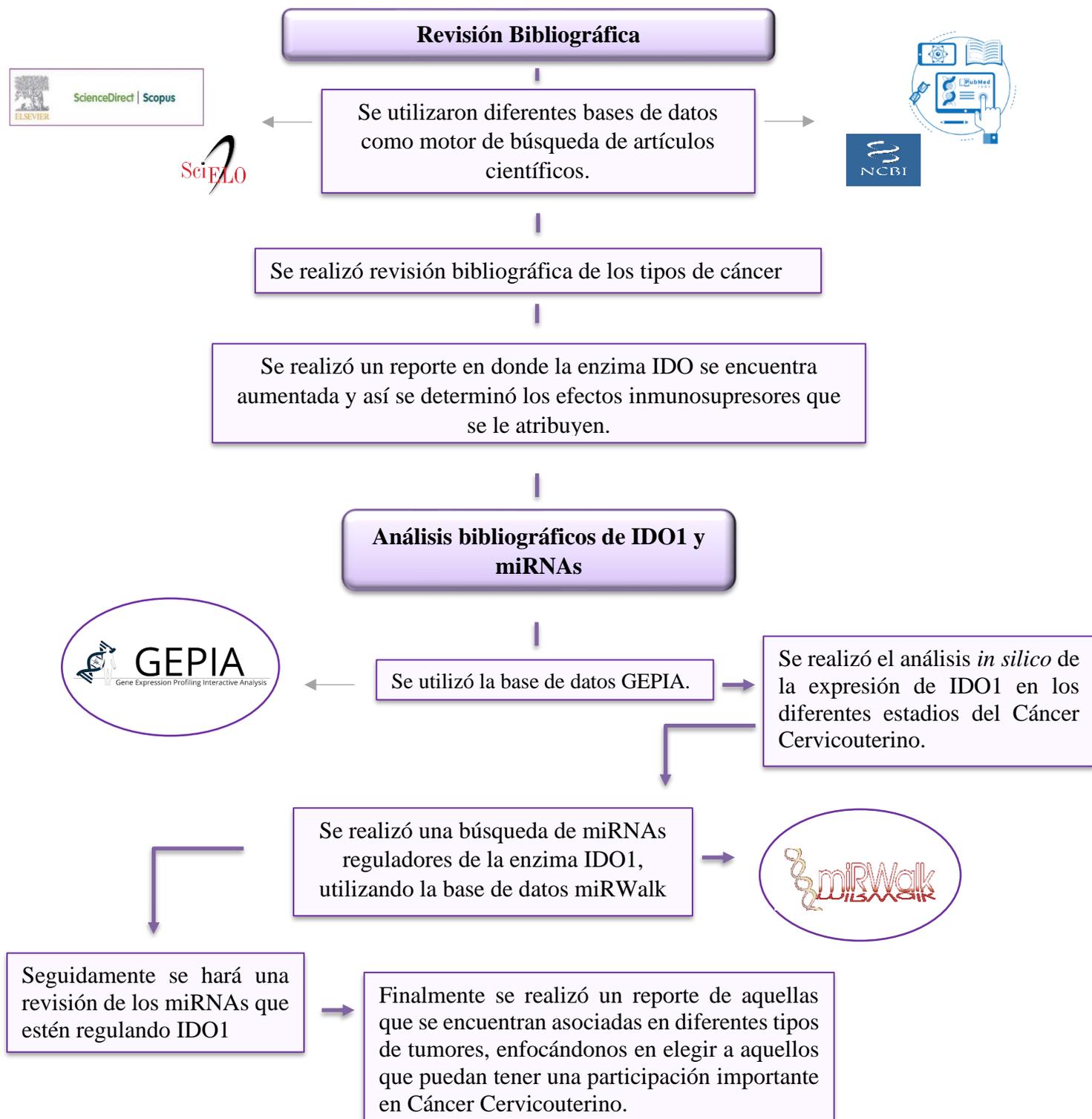


Figura 1. Etapas para la elaboración del análisis bibliográfico.

2.1 Etapas del Diseño Metodológico

ETAPA 1. Selección de Bases de Datos.

Análisis bibliográfico por medio de diferentes bases de datos, como Pubmed, ScienceDirect, Scopus, SciELO y EBSCO. Mediante el cual se profundizó el estudio de miRNAs reguladoras de la enzima IDO1 presente en cancer cervicouterino.

ETAPA 2. Revisión Bibliográfica

Se realizó la revisión con el fin de obtener información de los diferentes tipos de cancer, en los que se encontrara aumentada la enzima IDO1, y se realizó un análisis de miRNAs, de manera que realizó una revisión bibliográfica para determinar cuál de todos estas miRNAs tenían efecto regulador negativo en IDO1 relacionado en cáncer

ETAPA 3. Selección de Información.

Se seleccionaron revisiones bibliográficas en donde se logró identificar que la enzima IDO se encuentra aumentada y de esta manera se determinó los efectos inmunosupresores que se le atribuyen, del cual se extrajeron diferentes investigaciones que demuestran la expresión de IDO1 en diferentes tipos de cáncer y finalmente en cancer cervicouterino, donde se identificó una alta sobreexpresión como se observó en una tabla generada a partir de GEPIA un sitio web que permitió indicar la sobreexpresión de IDO1 en los tejidos con cancer cervicouterino. A partir de esto se identificaron los miRNAs que cumplieran la función de regular la enzima IDO1 en cancer mediante la base de datos MiRWalk donde se realizaron algunas búsquedas que permitieran contribuir la información.

ETAPA 4. Organización de la Información.

Finalmente se establecieron las funciones de los miRNAs en cancer mediante los análisis bibliográficos estudiados, y se determinaron 5 miRNAs que abarcaron directamente el objetivo principal, que expone la regulación de IDO1 en cancer.

2.2 Método de Investigación.

En este estudio se realizó una investigación de tipo exploratoria y documental, con la finalidad de obtener diferentes fuentes de información, para lograr identificar bases de datos, artículos científicos que aplican el conocimiento para realizar la investigación, Este nivel de investigación exploratoria sirve para ejercitarse en las técnicas de documentación, familiarizarse con la literatura bibliográfica, hemerográfica y documental, sobre las cuales se elabora los trabajos científicos como las monografías, ensayos, tesis y artículos científicos. Considerándola como investigación bibliográfica.

De esta manera también aplicada la investigación documental, ya que en el presente trabajo se aplican los datos secundarios como fuente de información. Su objetivo principal es dirigir la investigación desde dos aspectos, Inicialmente, relacionando datos ya existentes que proceden de distintas fuentes y posteriormente proporcionando una visión panorámica y sistemática de una determinada cuestión elaborada en múltiples fuentes dispersas (Reyes & Carmona, 2020).

El análisis bibliográfico obtenido de diferentes bases de datos como Pubmed, Science Direct, Scopus, SciELO y EBSCO, teniendo en cuenta los aspectos relevantes de otras investigaciones que hacen alusión al objeto de estudio.

2.2.1 Técnicas e Instrumentos de Recolección y Selección de Información.

Para el desarrollo de la investigación principalmente se realizó un barrido documental utilizando información suministrada por artículos y otras investigaciones consultadas de diversas fuentes de investigación que permitieron profundizar el proceso investigativo, así como en revistas científicas, y bases de datos suministradas por la universidad.

2.2.2 Fuentes de Información

Se aplicó la fuente de información secundaria, ya que inicialmente se recopiló la información requerida con un tipo de tratamiento, ya sea sintético, analítico, interpretativo o evaluativo, para proponer a su vez nuevas formas de información.

Esta información está disponible tanto en páginas web, como en libros, periódicos y otros materiales documentales (trabajo de grado, revistas especializadas, enciclopedias, diccionarios, anuarios, etc.). Esta información es de gran importancia ya que está fundamentada en investigaciones realizadas las cuales permiten tener más certeza de que se está investigando, a su vez acceder a datos confiables de los distintos comportamientos de los aspectos analizados.

3. Desarrollo del Tema

3.1 El Cáncer Cervicouterino

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado y la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo. Más del 85% de estos casos ocurren en países en vías de desarrollo. Siendo también una problemática que se agudiza por generar elevados gastos en salud, y presentar una práctica limitada de pruebas para la detección y financiación insuficiente para los programas de prevención y control. De este modo algunas

investigaciones sobre el VPH giran únicamente en dirección a el diagnóstico, prevención e infección. En Colombia al igual que en muchos países, el programa sexual y político que abarca esta enfermedad, se concentran en realizar control epidemiológico de la infección, pruebas de tamizaje, entre otras; y no generar nuevos tratamientos biológicos que generen menos riesgo a la vida humana (Cardona et al., 2011).

El desarrollo del cáncer cervicouterino se caracteriza por la aparición de lesiones precursoras denominadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que presentan ciertas anomalías histológicas. Estas anomalías se clasifican en NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y cáncer invasor (Figura 2).

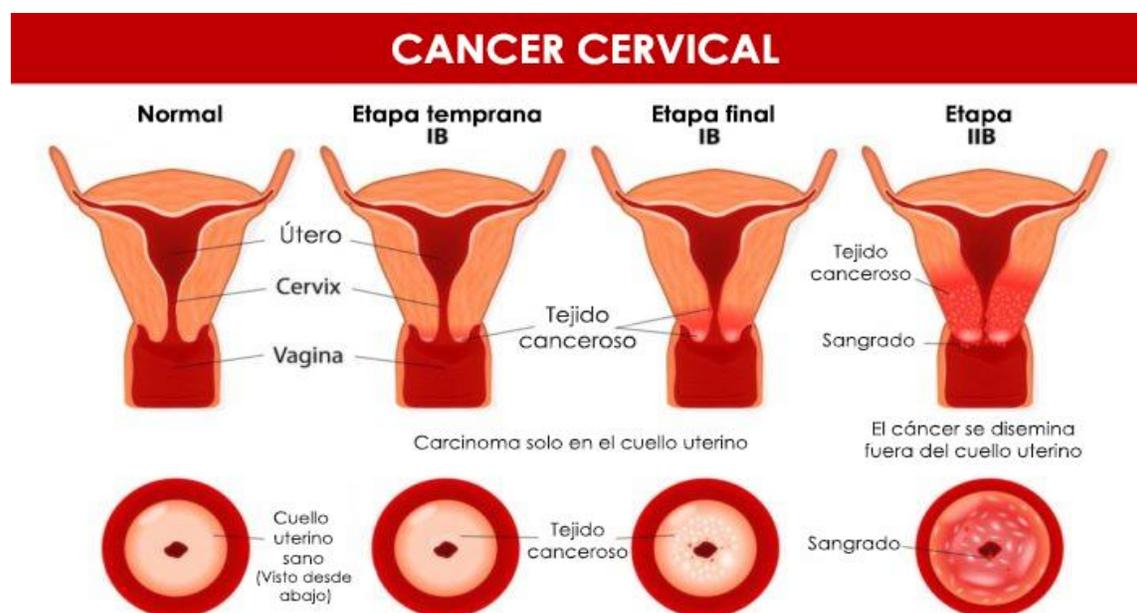


Figura 2. Etapas del cancer cervical.

Fuente: Ami, 2018.

La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, de la biología molecular y de la inmunología. Estos avances han permitido

conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (Lizano-Soberón, M., 2009).

3.1.1 Síntomas

Normalmente suele ser asintomático en etapa temprana, pero en su mayoría cuando se presentan síntomas suele causar flujo irregular o en ocasiones sangrado después de tener relaciones sexuales. También se presenta flujo vaginal maloliente, oloroso y acuoso. Después de un diagnóstico de la enfermedad es decir cancer cérvico, se genera un tipo de dolor tanto pélvico como lumbar que se presenta a lo largo de las extremidades inferiores, en el estadio de la enfermedad avanzada suelen presentarse algunos cambios en el intestino o vejiga tales como molestias relacionadas con la presión, hematuria, hematoquecia o paso vaginal de orina o heces (Johnson et al., 2019).

3.1.2 Características Clínicas

Aunque la infección comúnmente es asintomática, y las pruebas de detección suelen hacerse de manera rutinaria siempre y cuando se presente NIC3. Cuando la enfermedad ya está presente se manifiestan verrugas anogenitales que comúnmente se presentan como pequeñas pápulas, o planas, lesiones lisas o pendiculadas que normalmente son suaves, rosados o blancos, tienen crecimientos sésiles similares a coliflores en las superficies mucosas húmedas (condiloma acuminado), o lesiones queratósicas en el epitelio escamoso de la piel con una gruesa capa córnea. Se confirma que las lesiones cervicales causadas por el VPH (CIN) a menudo no son perceptibles con el examen con espéculo o incluso con la magnificación colposcópica y la aplicación de ácido acético o yodo de Lugol, en el caso de las lesiones NIC de alto grado las características colposcópicas incluyen márgenes delimitados, acetoblanqueamiento denso o

coloración gris, anomalías vasculares y algunos esquemas fuertes que no se tiñen después de la aplicación de yodo (Dunne & Park, 2013).

3.2 El Virus del Papiloma Humano.

El virus del papiloma humano (VPH) es un miembro de la familia *Papillomaviridae*. Tiene un tamaño de aproximadamente 55 nm y su genoma se compone de una cadena de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 7,9 kb, con una organización general conservada. Se divide en tres secciones, una sección que contiene los marcos de lectura abierta (ORF); una sección que contiene los genes de expresión temprana (E1-E7), entre los que destacan los genes *E6* y *E7* por su potencial oncogénico y se expresan poco después de la infección; y una sección que incluye a los genes tardíos (L) que participan en la formación de la cápside viral (Vietía *et al.*, 2014). El virus del papiloma humano (VPH) se ha asociado como el factor más importante en el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer cervical. (Figura 3).

Los VPH de alto riesgo expresan las oncoproteínas E6 y E7, que desregulan el ciclo de la célula huésped y promueven la replicación del genoma viral. La expresión a largo plazo de las oncoproteínas E6 y E7 se sabe que poseen la capacidad de extender la vida útil de las células humanas primarias y facilitar su inmortalización. La expresión de las oncoproteínas E6 y E7 está regulada en los cánceres asociados al VPH debido a la integración del ADN viral al genoma celular, y la desregulación del control normal de expresión (Korzeniewski, N *et al.*, 2011).

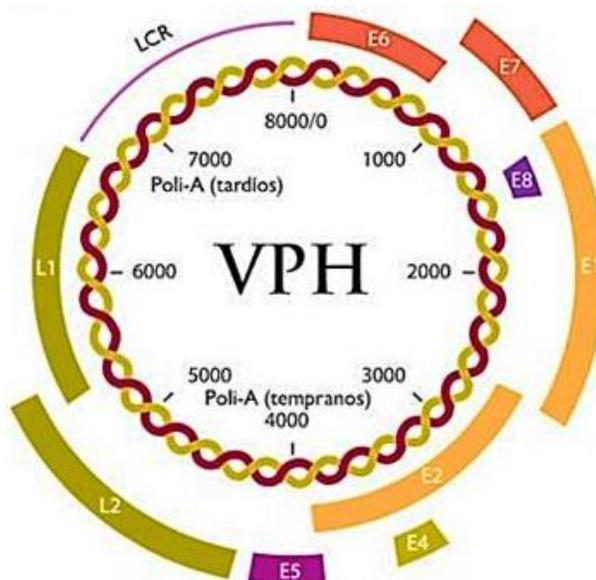


Figura 3. Virus del papiloma humano.

Fuente: Amaya & Roldan, 2011.

Hay más de 200 genotipos de VPH, y un subgrupo específico, que están asociados con el desarrollo de lesiones malignas clasificados como de “alto riesgo” (VPH-AR). Para el caso de cáncer cervicouterino, el ADN de VPH de alto riesgo ha sido encontrado aproximadamente en el 95% de los casos, entre éstos, cerca del 50% tienen infección con VPH-16 y un 20% con VPH-18, 31 ó 45. Los virus de bajo riesgo tales como VPH-6 y VPH-11 se encuentran en verrugas genitales y están raramente asociados con cáncer (Wise-Draper & Wells, 2008; Mazarico & Gonzalez-Bosquet, 2012).

3.2.1 Replicación Viral y Oncogénesis

Mediante la infección del epitelio de las mucosas, se entiende que los viriones inicialmente deben alcanzar las células nasales no diferenciadas, de esta manera se entiende que el VPH mediante microabrasiones que permiten un fácil acceso a las zonas basales del epitelio infecta los tejidos epiteliales como se observa en la Figura 4. Cuando entra en contacto directo con las células, el virión se une con receptores putativos como son las alfa-integrinas, la heparina

y las laminillas. Estos viriones ingresan por medio de endocitosis a las células epiteliales basales, en el interior el genoma viral mediante mecanismos desconocidos es transportado al núcleo donde se mantiene como un mini cromosoma circular libre. De esta forma se transcriben los genes tempranos (E) que permiten a su vez la replicación del ADN inicial que da como resultado un número de copias entre los 50-100 genomas virales por célula. Luego de esto inicia la replicación por ciclo celular promedio del genoma viral sucede cuando se reparten en partes iguales entre las células hijas y las células basales se dividen, denominado como replicación tipo plásmido (Acheson,2011).

En el proceso de diferenciación cuando las células basales se convierten en queratinocitos, se genera una explosión en la replicación del ADN viral a medida que estas migran hacia las capas superiores del epitelio, replicación conocida como vegetativa; Asimismo se libera un complejo mecanismo de transcripción en las capas superiores del epitelio del huésped, de manera que se expresan los genes tardíos L1 y L2 (Proteínas estructurales que encapsidan los genomas virales amplificados). En el núcleo se da lugar a el ensamblaje de los viriones hijos liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio huésped, generando que el ciclo de vida viral continúe (Acheson,2011).

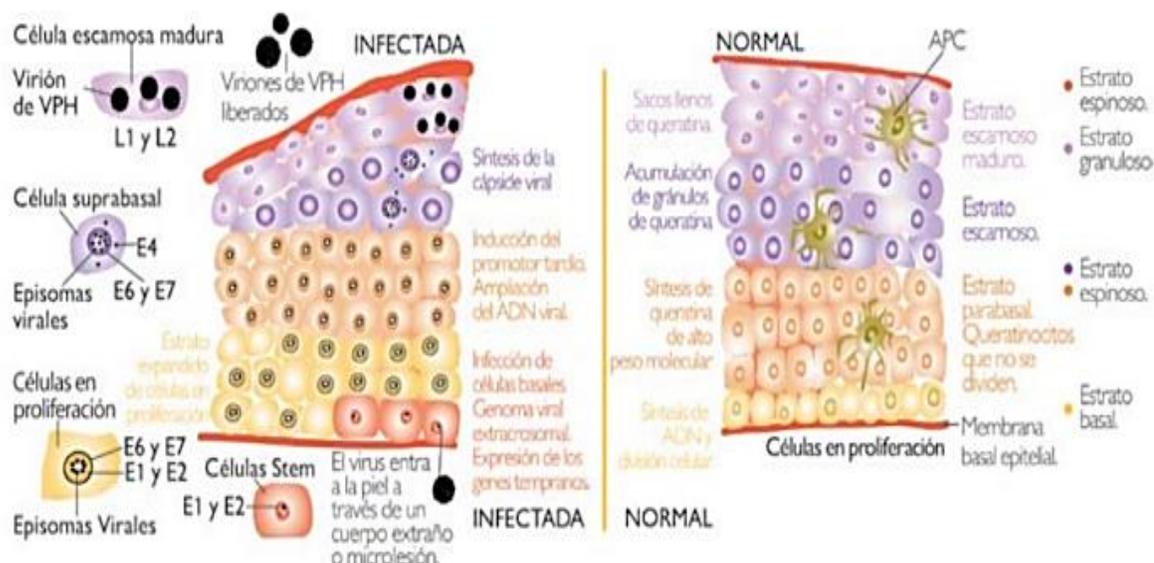


Figura 4. El ciclo viral en el epitelio estratificado.

Fuente: Frazer I, 2004.

El ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma de la célula hospedadora en las lesiones de alto grado y el carcinoma cervical, por lo que el genoma vírico se fragmenta en la región E1-E2 que regula a E6-E7 generando la transformación celular que conduce a la carcinogénesis del virus. (Beutner & Tying, 1997). El gen E6 liga a la proteína p53 que induce la apoptosis celular, posteriormente la proteína E7 provoca la desestabilización del complejo proteico del retinoblastoma, finalmente permitiendo la evasión del control del ciclo celular (Münger et al., 2001), de manera que ambos genes inducen a el desarreglo sustancial de las funciones mitóticas dando como resultado la degradación de los cromosomas durante la mitosis y provocando errores tanto estructurales como numéricos, (Duensing & Münger, 2004).

3.2.2 Epidemiología

A pesar de la alta prevalencia de la infección por VPH en mujeres sexualmente activas, la mayoría de las infecciones por VPH son autolimitadas y por lo tanto transitorias. La progresión a cáncer es el resultado tanto de la infección persistente por los tipos de VPH de alto riesgo, como de cofactores, por ejemplo, el consumo del tabaco, estrógenos o la exposición a la luz UV. La evidencia creciente sugiere que la inestabilidad genómica es también un cofactor importante en la promoción de la progresión maligna (Korzeniewski, N *et al.*, 2011).

Según Lizano Soberón (2009), la infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero, una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo, el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como hibridación *in situ* o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. Finalmente, la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que en varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.

3.2.3 Transmisión

La principal fuente de transmisión para la infección del VPH es la actividad sexual a través del sexo vaginal o anal, otros contactos genitales y el sexo oral, pero para contraer esta infección no es necesario únicamente el contacto sexual, ya que requiere contacto piel-piel, piel-mucosa o mucosa-mucosa (Kero & Rautava, 2019). Es decir que es posible la transmisión vertical de la madre al recién nacido durante y después del embarazo, el VPH se encuentra ya en la placenta y según los estudios los hijos de madres VPH positivas tenían un 33 % más de riesgo de infectarse que los hijos de madres VPH negativas, el riesgo es del 45% cuando solo se consideró la infección por VPH-AR (Merckx et al., 2013) Por otra parte los factores relacionados como la autoheteroinoculación como la masturbación, morderse la uñas y las verrugas genitales sean factores de riesgo relacionados en la infección del VPH (Edelstein et al., 2012).

3.3 Vínculo entre la Infección por VPH y el Cáncer Cervicouterino

Según Okunade (2020), el cáncer de cuello uterino surge en la zona de transformación (región entre el epitelio escamoso del ectocérvix y el epitelio cilíndrico del endocérvix) allí es donde se producen cambios metaplásicos continuos. El período de mayor actividad metaplásica coincide con el mayor riesgo de infección por VPH y esto ocurre en la pubertad y el primer embarazo y luego declina lentamente después de la aparición de la menopausia. Se han identificado unos 30 tipos de VPH que se transmiten por contacto sexual e infectan principalmente el cuello uterino, la vagina, la vulva, el pene y el ano. Uno o más de estos tipos de VPH se han implicado en el 99,7% de los casos de carcinoma de células escamosas del cuello uterino (Walboomers et al. 1999).

Se estableció a partir de diferentes investigaciones que los subtipos de bajo riesgo también se encuentran ocasionalmente en los carcinomas de cuello uterino. El virus suele infectar el epitelio mucocutáneo de esta manera se producen partículas virales en células epiteliales maduras provocando una interrupción en el control del ciclo celular normal y el desarrollo de la división celular descontrolada que conduce a la acumulación de daño genético; aunque la mayoría de los cambios del cuello uterino inducidos por el VPH son transitorios y el 90 % retrocede espontáneamente en un plazo de 12 a 36 meses, suelen influir también factores como la predisposición genética del individuo, es decir, genes polimórficos del complejo mayor de histocompatibilidad, así como un polimorfismo particular en el gen p53 involucrado en la eliminación y mantenimiento de la infección por VPH , la variación genética dentro de diferentes tipos de VPH, la frecuencia de reinfección, los niveles hormonales, la coinfección con más de un tipo de VPH y la respuesta inmunitaria pueden alterar la capacidad de una persona para eliminar la infección, (Okunade, 2020).

Por lo tanto, la detección de VPH de alto riesgo es necesaria, pero puede no ser suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Es decir que una mujer desarrolle cáncer de cuello uterino también depende de varios factores que actúan en conjunto con los tipos de VPH oncogénicos en un proceso que conduce al cáncer de cuello uterino. Estos factores o modificadores de las actividades del VPH incluyen el tabaquismo, la multiparidad, múltiples parejas sexuales, exceso en el uso de anticonceptivos orales, entre otros (Okunade, 2020).

3.4 Factores de Riesgo

Tabaquismo: Este factor está altamente relacionado con el estadio avanzado de la enfermedad, ya que al fumar se suprime la respuesta inmunitaria y la actividad mutagénica de los

componentes del tabaco se han manifestado en las células del cuello uterino y esto puede contribuir a la persistencia del VPH o a cambios malignos en el cuello uterino (Okunade, 2020).

Sistema inmunitario débil: Es importante contar con un sistema inmunológico fuerte, ya que este destruye las células cancerosas, generando un crecimiento lento de la propagación de las mismas (Palacios, 2021).

Multiparidad: El embarazo a temprana edad, y múltiples hijos (por parto vaginal) genera alto riesgo en contraer directamente la infección por VPH, debido a los cambios hormonales presentados durante el embarazo (Johnson et al., 2019).

Múltiples parejas sexuales: Estar sexualmente activo, generalmente en menores de 18 años e incluso tener muchas parejas sexuales, suele ser un indicativo para poder contraer la infección por VPH (Palacios, 2021).

Uso de anticonceptivos orales en exceso: El riesgo por este factor es muy alto debido a que la región reguladora presente en el VPH de alto riesgo contiene secuencias que son equivalentes a los elementos de respuesta de los glucocorticoides que pueden ser estimulados por hormonas esteroides como la progesterona, que es el componente activo de los anticonceptivos orales y la dexametasona (Okunade, 2020).

También existe un gran riesgo para aquellas mujeres que fueron previamente tratadas por cualquier Neoplasia o para los NIC3 tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor de cáncer de cuello uterino en el futuro, aunque posiblemente no es un riesgo para contraer la muerte directa (Kalliala et al., 2010).

3.5 Prevención

El cancer cérvico es una enfermedad que es altamente prevenible, debido a la detección y la vacunación con el fin de evitar el contagio de las cepas cancerígenas del VPH, es muy importante contar con el esquema de vacunación completo del VPH, tener relaciones sexuales con condón, educarse en cuanto a los factores de riesgo y realizarse la prueba del Papanicolau (Johnson et al., 2019).

Actualmente se generó un gran impacto en el cancer cérvico debido a la vacuna contra el VPH y también en los cánceres asociados con el VPH en hombres y mujeres, lo que lleva a una reducción anual del 90 % del cáncer de cuello uterino, el 85 % del cáncer de vagina se correlaciona con el VPH, el 87 % del cáncer de vulva se correlaciona con el VPH, 92 % del cáncer anal VPH se correlaciona y el 85% del cáncer de pene VPH se correlaciona (Marth et al., 2017).

En un estudio realizado en Colombia enfocado en posibles pronósticos a base de tamizados, se analizó la evidencia disponible en torno a la seguridad, efectividad, costo-efectividad, valores y preferencias, dilemas éticos y aspectos relacionados con la implementación para el contexto colombiano de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización cervical en mujeres menores de 30 años. Concluyendo de manera experimental que el uso de la prueba ADN-VPH como estrategia de tamización en mujeres menores de 30 años es una intervención efectiva, en virtud que reduce la incidencia de carcinoma invasor en rondas subsecuente (Calidad de la evidencia alta) y posiblemente permite una mayor detección de lesiones NIC2+ durante la primera ronda de cribado (Calidad de la evidencia baja). El estudio económico disponible a la fecha, sugiere que la tamización a partir de los 25 años con prueba ADN-VPH y triage con

citología cada 5 años, es quizás, la alternativa más costo-efectiva para Colombia (Garzón et al., 2022).

En la carcinogénesis cervical se presenta un enfoque fundamental en la prueba de detección del VPH ya que presenta un enfoque más preciso basado en factores de riesgo (Bulkmans et al., 2007). Algunos estudios identificaron que la prueba del VPH es más sensible que la citología y que para mujeres con virus negativo suele ser más seguro y eficiente al momento de la detección (Kitchener et al., 2011).

Aunque la prueba del VPH carece de especificidad en cuanto a la clasificación de las mujeres referente a los VPH de alto riesgo para poder realizar la colposcopia, es necesario la citología para generar un estudio generalizado sobre los genotipos del VPH manejables en pacientes con VPH positivo, también se confirma que es un desafío para la detección primaria del VPH es el manejo de mujeres con citología negativa, ya que se están desarrollando varias estrategias basadas en el riesgo según el tipo y la persistencia del VPH. Finalmente, los programas de prevención y detección en el mundo están avanzando para mejorar la calidad humana (Huh et al., 2015).

3.6 Tratamiento

Es importante reconocer en que estadio se encuentra la enfermedad para poder realizar los tratamientos adecuados, también influye la edad del paciente, si el tumor es grande e incluso si ya hizo metastasis a otras partes del cuerpo. Los tratamientos más conocidos en la actualidad son: el tratamiento quirúrgico, radiación, quimioterapia, y la inmunoterapia que no es tan comúnmente utilizada. Generalmente este tipo de tratamientos suelen utilizarse desde la etapa

temprana del cancer con el fin de eliminarlo hasta la etapa avanzada de la enfermedad (Johnson et al., 2019).

3.7 Indolamina 2,3 Dioxigenasa (IDO 1).

Se ha descrito que IDO1 se expresa en muchos cánceres humanos, y la alta expresión de IDO1 se asocia con el estadio avanzado de la enfermedad. En un modelo de melanoma que sobre expresa IDO1, los tumores B16-IDO mostraron un crecimiento tumoral agresivo, caracterizado por una rápida progresión tumoral. Este efecto se asoció con la expansión sistémica de las células mieloides y el marcado reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) en el microambiente tumoral (Holmgaard *et al.*, 2015). Estudios afirman que Indolamina 2,3-dioxigenasa actualmente tiene un papel inmunodepresor más amplio en cuanto a infecciones crónicas incluyendo las virales. También se afirma que, en el cáncer cervicouterino, IDO1 se encuentra sobreexpresada (Zhu et al., 2018).

Se identificaron que los niveles de sobreexpresión de IDO1 se relacionan significativamente con la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumor, la presencia de metástasis a distancia y la supervivencia global en pacientes con Cáncer colorrectal. Además, este es el primer estudio que muestra que en pacientes con cáncer de colon, un alto grado de expresión de IDO1 por parte de las células malignas se correlacionan con una reducción significativa de las células T CD3+ intratumorales (Brandacher et al., 2006).

Así mismo, en Cáncer de ovario tipo seroso, IDO1 se encuentra fuertemente expresado, y su alta expresión se asocia con un mal pronóstico. La mayoría de pacientes que fueron negativos para IDO1 sobrevivieron sin recaídas, aunque esta supervivencia se ve afectada em función a la

expresión de IDO1. De modo que se confirmó que hay una mayor expresión de IDO1 en tumores de pacientes quimioresistentes y también en sus líneas celulares, lo que afirma que IDO1 afecta a la quimiosensibilidad a través de mecanismos intracelulares (Okamoto et al., 2005).

Por lo tanto, proporciona más evidencia de una limitación mediada por IDO1 de las respuestas inmunitarias antitumorales en el sitio de los tumores colorrectales; determinando que debido a esto las células tumorales que presenten alta expresión de IDO1 permitirán que ciertos subconjuntos de cáncer limiten y eviten el ataque inmunitario y posteriormente reducirán el cebado de las células T y la invasión de estas, a través de la disminución elevada de triptófano, confirmando la elevada expresión de IDO1 en cancer, abarcando los posibles estudios para la sobreexpresión de esta enzima en diferentes tipos de cancer. (Brandacher et al., 2006).

Se determinó la expresión de IDO 1 por medio de GEPIA que actúa como un sitio web interactivo para analizar esta expresión. En la figura 1 se puede observar el aumento de la expresión de IDO1 (Barra morada) que representa el tejido tumoral de pacientes con Cáncer cervicouterino, en un total de 306 individuos; Esto se comparó con tejido normal de donadores sanos (Barra azul) con un total de 13 pacientes, Según este sitio web actualizado se determinan que la expresión de IDO1 es significativamente mayor en pacientes con tejido tumoral de Cáncer cervicouterino, (Figura 5).

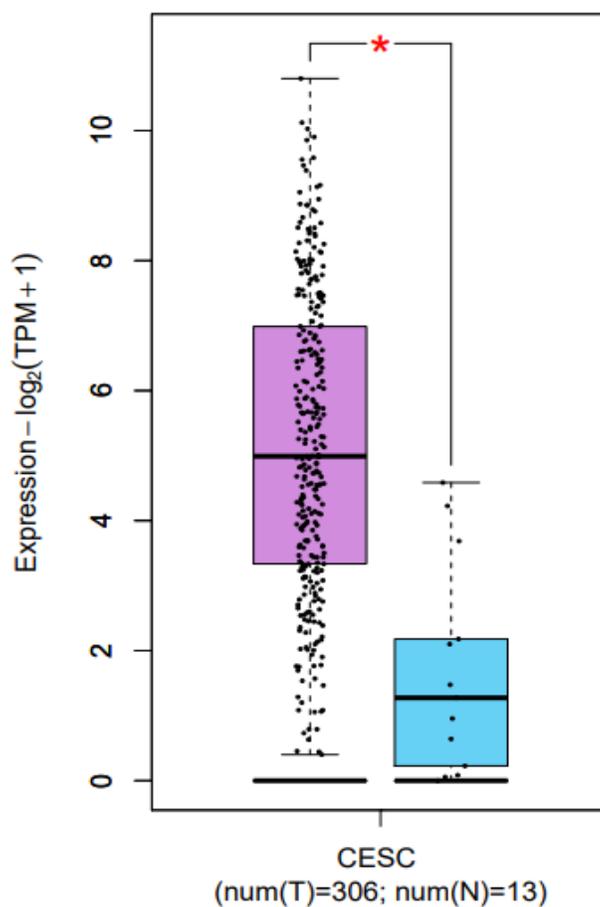


Figura 5. Aumento de la Expresión de la enzima IDO 1 en Cáncer cervicouterino en relación a pacientes con tejido tumoral y pacientes con tejido sano.

Fuente: Tang, & col, 2017.

IDO1 cataliza la etapa inicial y limitante de la velocidad en la degradación de triptófano a lo largo de la ruta de kinurenina, y tanto la reducción en la concentración de triptófano local como la producción de metabolitos de triptófano inmunomoduladores contribuyen a los efectos inmunosupresores de IDO1 (Munn & Mellor, 2007). IDO1 se produce en respuesta a IFN- γ en células endoteliales, células estromales mesenquimales, fibroblastos y diversas células derivadas de mieloides, incluidas las células dendríticas y los macrófagos (Prendergast *et al.*, 2014).

Además, se sabe que IDO1 es inducible en muchas líneas de células tumorales por IFN- γ y otros mediadores inflamatorios; por lo tanto, IDO1 podría inducirse secundariamente en células tumorales en respuesta a citoquinas inflamatorias a partir de la respuesta inicial del huésped contra el tumor (Munn & Mellor, 2007).

Por lo tanto, esta sobreexpresión en células con antígeno induce la vía de quinerunina, facilitando su liberación y el consumo de triptófano. Esta liberación de quinerunina suele activar las células T CD8 + y las células NK (Figura 6).

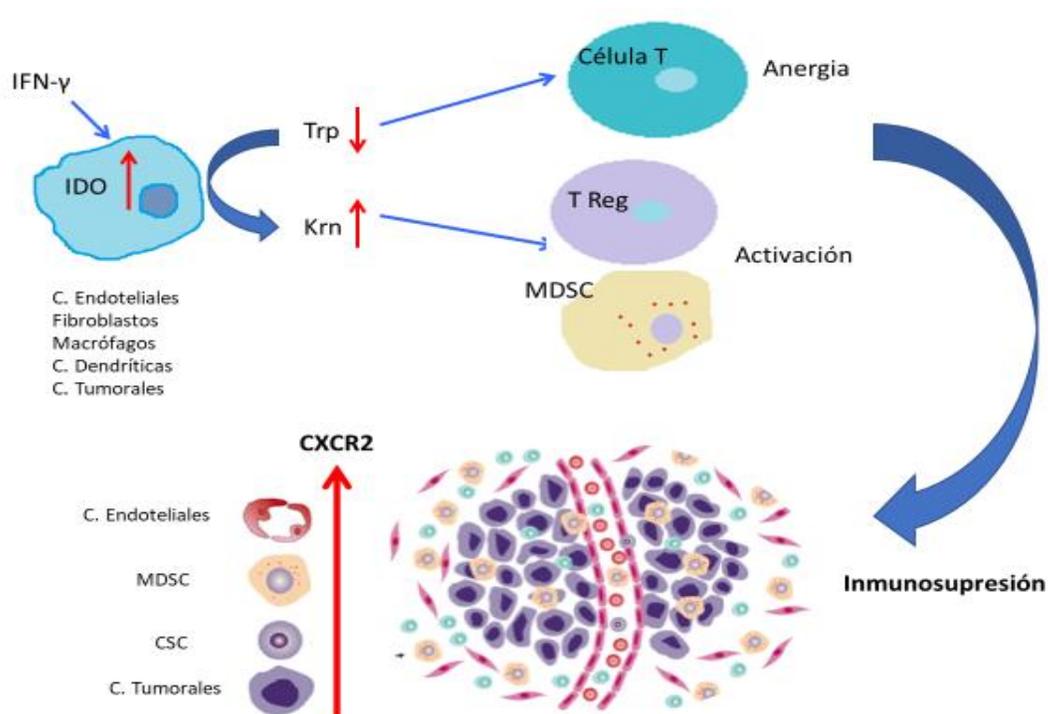


Figura 6. Proceso de IDO1 para el desarrollo de un micro ambiente tumoral inmunosupresor.

Principalmente IDO1 genera el desarrollo de células que presenten antígenos inmunosupresores debido a que esta opera como una molécula de señalización intracelular directa, exento a su actividad enzimática. Por último, IDO1 induce a las células provenientes de mieloides, que intervienen en el estado inflamatorio. De modo que las células podrían desplazarse a los tejidos tumorales y así producir un micro ambiente tumoral inmunosupresor (Almeida, 2020).

3.8 miRNAs

Se conocen como Micro ARN (miRNA) ya que conforma un grupo de moléculas cortas de ARN de 17-25 nucleótidos no codificantes, controlando la expresión génica en muchos procesos. Cumpliendo con una función principal que es la regulación del ARNm guiándolo a su degradación y ajustando sus niveles proteínicos. Sin embargo, tiene otra función como lo es controlar la expresión génica en diversos procesos: la inclusión de los genes de ARN que se desarrollan en los procesos de tumorigénesis, como la inflamación, la regulación del ciclo celular, la diferenciación, la apoptosis, la invasión y la respuesta al estrés. (Farazi et al., 2010).

La habilidad de modular simultáneamente cientos de transcripciones de ARNm a un costo metabólico relativamente bajo para una célula es una ventaja importante de la regulación génica mediada por miARN (Krueger & Winter, 2019).

Actualmente, se observó que los microARN (miARN) recientemente descubiertos se asocian con la tumorigénesis y alteran la expresión tanto de oncogenes como de genes supresores de tumores (Watanabe et al., 2011). En diversos estudios se indica que debido a la sobreexpresión de genes de miRNA fue expuesto como importante en el desarrollo del Cáncer. Por lo que a su vez estas sobreexpresiones de miRNA en los tejidos tumorales y sus homólogos

normales se podría sacar ciertos beneficios no solo con finalidad clínica, si no para la investigación de los diferentes miRNA para el reconocimiento de las vías finales y sus genes en el desarrollo de tumores. (Croce., Calin, 2005). Se afirma que los patrones de expresión de miRNA están correlacionados con el tipo de cáncer, las variables clínicas y el estadio, por lo que se utiliza como una herramienta viable para el diagnóstico temprano del cáncer y que además sus análisis de expresión permiten que estos miRNA participen en roles oncogénicos o supresión de tumores. Se realizó un estudio sobre diferentes miRNAs que contribuyen a la supresión de tumores, confirmando que estos a su vez pueden ser marcadores moleculares precisos ya que son relativamente estables y resistentes a la degradación de la RNasa, probablemente debido a su pequeño tamaño, además de que tienen una fácil detección mediante qRT-PCR que mejora la sensibilidad de la detección de miARN hasta unos pocos nanogramos de ARN total (Lee & Dutta, 2009).

3.8.1 Descripción General de la Vía de Biogénesis de miARN

Según Condrat et al., (2020) la biogénesis de miRNA empieza en el núcleo, por el cual la transcripción de su precursor miRNA tiene lugar bajo la influencia de las RNA polimerasas II y III. Tiene como resultado una molécula con forma de horquilla, que adquiere un bucle en un extremo. El principal precursor de miRNA que está conformado por cientos de nucleótidos, es procesado seguidamente por dos enzimas RNasa III. Inicialmente la enzima que actúa sobre el prim-miRNA, que aún reside en el núcleo es Drosha o DCGR8 y esta lo transforma en una nueva estructura en forma de horquilla con 65-70 nucleótidos aproximadamente, seguidamente se transporta al citoplasma, con ayuda de XPO5, por consiguiente, se separa por el complejo Ago2/Dicer, que conduce a dividir hebras dobles de miARN maduro. Por consiguiente, una de las hebras conocida como guía se integra al complejo inducido por ARN (RISC) y la otra hebra

pasajera se degrada. Finalmente, la hebra guía realiza su acción al ensamblarse al ARNm diana a través de su región 3 no traducida. (Figura 7).

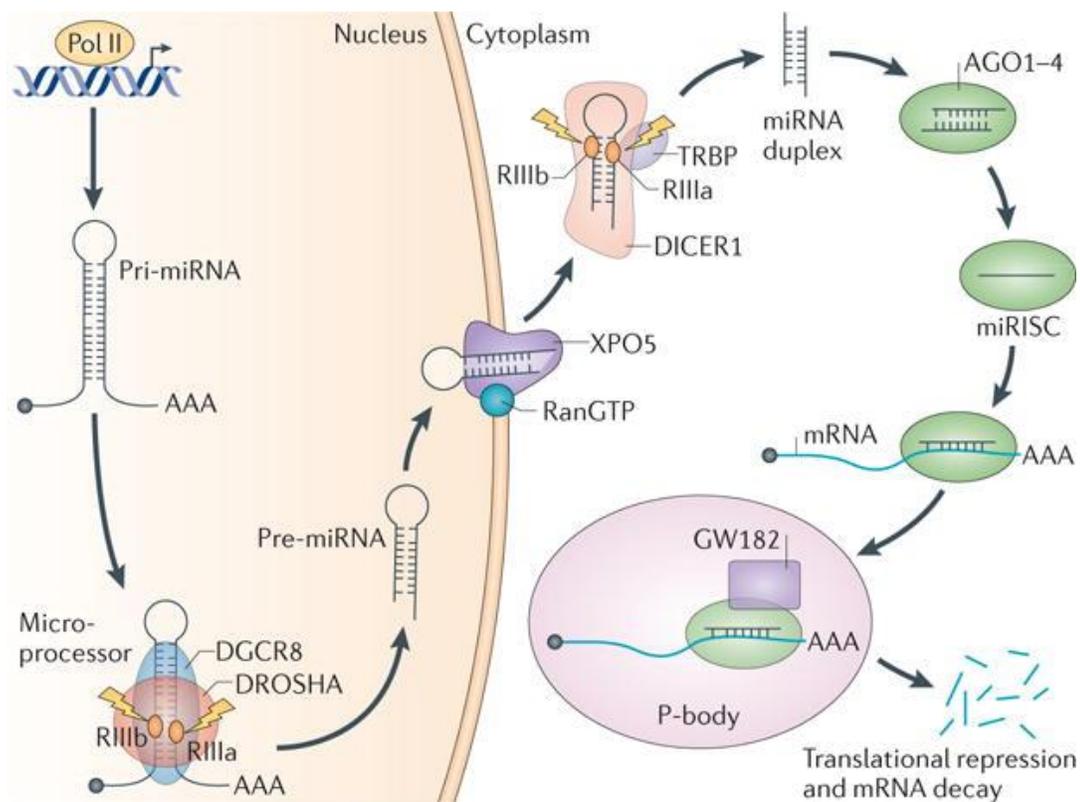


Figura 7. Biogénesis de los miRNAs.

Fuente: Lin & Gregory, 2015.

3.9 miRNAs Reguladoras de la Enzima Indoleamina 2,3 Dioxigenasa en Cáncer.

La regulación negativa de IDO1 se da por medio de miRNAs que contribuyen en la inhibición del escape inmunológico de las células, según la base interactiva de MiRWalk se identifican más de 3000 genes que interactúan con la enzima, y, que a su vez mediante revisiones

bibliográficas se afirman que 5 miRNAs de estas regulan directamente a IDO1 en cáncer, ya sea cervicouterino, de vejiga, pulmón o cancer colorrectal (Sticht et al., 2018).

microRNA -218: Según el análisis bibliográfico se reconoce que miR-218 es una importante miRNA supresora de tumores, y que además en diversos estudios se confirma su actividad como inhibidor de la proliferación celular de las células del glioma (Gao et al., 2018), la diferenciación osteogénica en las células madre mesenquimales sinoviales (Cong et al., 2017) y la angiogénesis tumoral en el cáncer de próstata (Guan et al., 2017).

A partir de la literatura se identifica que en células de cáncer de cuello uterino, miR-218 se encuentra regulada al alza y IDO1 regulado a la baja, es decir que están correlacionados negativamente, a partir de métodos bioinformáticos y ensayos de luciferasa dual para confirmar la orientación directa de miR-218 en el 3'-UTR de IDO1, los investigadores realizan el estudio sobre treinta y siete muestras de tejido de cancer de cuello uterino, de esta forma se evidenció la expresión de miR-218 e IDO1 en células de cáncer de cuello uterino y se demostró que miR-218 se inhibió promoviendo los niveles de IDO1; al transfectar imitaciones de miR-218 en células de cáncer de cuello uterino se observó que la expresión de IDO1 se suprimió significativamente debido a la sobreexpresión de miR-218, a su vez inhibiendo la viabilidad celular y promoviendo la apoptosis de las células de cáncer cervicouterino (Zhu et al., 2018).

microRNA-153: A partir de estudios se reconoce que microRNA-153 se dirige directamente a IDO1 como su objetivo en el cancer de vejiga, se comprobó que esta miRNA ejerce actividad antitumoral en el cáncer de vejiga al dirigirse a la expresión de IDO1, Finalmente la expresión reducida de miR-153 se asoció con un estadio tumoral avanzado y una supervivencia general deficiente de los pacientes. miR-153 apuntó a la expresión de IDO1 e inhibió el metabolismo del triptófano de las células de cáncer de vejiga, comprobando de esta

manera que miR-153 es un excelente potencial terapéutico para el cancer de vejiga (Zhang et al., 2019).

microRNA-448: Se ha demostrado que IDO1 se encuentra sobreexpresada de manera significativa en el cáncer de colon y que a partir de esto las respuestas de las células T CD8+ presentan una reducción significativa, resultando un escape inmunológico del tumor, según un estudio se demostró que los miARN actúan regulando negativamente a IDO1 en el nivel postranscripcional, generando de tal forma un desempeño importante en el equilibrio inmunológico en las células T IDO1 y células T CD8+ en el microambiente del cáncer colorrectal. (Lou et al.,2019).

Por lo tanto se determinó que miR448 ejerce funciones supresoras en el cáncer de colon, ya que se dirige a IDO1 suprimiendo la apoptosis de las células T CD8+ induciendo a IDO1; a su vez su expresión será regulada por miR-448, afectando la retroalimentación de IDO1 a la respuesta de las células T CD8+, generando como resultado que no haya disminución de las células TCD8+ en el microambiente tumoral y que a su vez dispongan las funciones efectoras para inducir el proceso de la apoptosis de las células tumorales. Determinando de tal forma que miR-448 regula negativamente la sobreexpresión de IDO1, demostrando ser un biomarcador potencial para el tratamiento del cáncer, de este modo sería de gran relevancia estudiar mir-448 en cáncer cervicouterino y evaluar su potencial terapéutico (Lou et al., 2019).

microRNA-200c: según la revisión bibliográficas se demuestra que los pacientes con una alta expresión de IDO1 en cancer de vejiga tienen menos tiempo de supervivencia que aquellos que demuestran un nivel bajo de expresión, además de esto se identificó que la expresión de IDO1 puede regular al alza la expresión de ZEB2 (proteína que promueve la invasión y metástasis tumoral) esto mediante la señalización de mir-200c. En general la señalización de

IDO1/miR-200c/ZEB2 puede servir como un prometedor hallazgo para el tratamiento de cancer de vejiga (Tsai et al., 2019).

MicroRNA-760: en un estudio realizado se confirmaron que los niveles de miR-760 e IDO1 en NSCLC (cancer de pulmón de células no pequeñas), se expresa poco en cancer de pulmón y que IDO1 está sobreexpresada, de esta manera miR-760 imita el crecimiento celular suprimido, la invasividad y la migración. Se observó que miR-760 podría regular significativamente a la baja el nivel de proteína IDO1, confirmando que esta miRNA podría inhibir la apoptosis de las células T CD8+ al controlar la función de la enzima IDO1, generando una potencia terapia para el cancer de pulmón (Ge et al., 2022).

4. Conclusiones

Se identificaron los análisis bibliográficos de IDO1 presentes en cancer cervicouterino, donde se evidenciaron diversos estudios por medio de las diferentes bases de datos como Pubmed, Scopus, Science direct, entre otras; que confirman que esta enzima se encuentra sobreexpresada tanto en cancer cérvico como en diferentes tipos de cancer como el de colon, cancer de ovario, cancer de vejiga y de pulmón, también es importante afirmar que a través del sitio web GEPIA se identificó la alta expresión de IDO1 en pacientes con tejidos infectados por cancer cérvico, confirmando de esta manera que la enzima es un importante objetivo para tratar el cáncer de cuello uterino.

Se analizó el efecto regulatorio de las miRNAs en la carcinogénesis, evidenciando que tienen un papel funcional importante en la supresión de tumores ya que alteran la expresión tanto

de oncogenes como de genes supresores de tumores, generando un diagnóstico temprano del cancer, generando la posibilidad de utilizarlos como terapia biológica para la supresión del carcinoma cervical.

Según los estudios realizados se determinaron alternativas funcionales a partir de la regulación de IDO1 por medio de miRNAs en el cancer cervicouterino, se identificaron por medio de la base interactiva miRWalk y las diferentes bases de datos las miRNAs implicadas directamente con el objetivo de regular IDO1 y correlacionar negativamente esta sobreexpresión de IDO1 en cancer.

El estudio bibliográfico realizado confirmo que existen más de tres mil miRNAs relacionadas con IDO1 pero quienes directamente la regulan de forma negativa en cancer son 5 miRNAs como lo son, mir 218 quien principalmente se correlaciona negativamente con IDO1 suprimiendo el carcinoma cervical y algunos relacionados como mir 200c, mir 153, mir 448 y mir 760 que contribuyen en la regulación de IDO1 en el cancer, como lo es el de vejiga, cáncer de colon y cáncer de pulmón, se establece que existen estudios bibliográficos de miRNAs con posibles tratamientos terapéuticos para el carcinoma cervical.

El cancer cervicouterino es una de las enfermedades mundiales más común en las mujeres, es importante reconocer que los tratamientos químicos afectan tanto psicológica como físicamente, mediante el estudio bibliográfico realizado confirmamos que IDO1 es una enzima que se encuentra sobreexpresada en cáncer cérvico que a su vez genera un ambiente inmunosupresor que favorece el crecimiento del cáncer, por lo que diversos estudios de miRNAs han contribuido en la regulación negativa de esta enzima con el fin de generar un blanco terapéutico generando posibles tratamientos biológicos para el cancer cérvico uterino.

5. Recomendaciones

- Extender los estudios expuestos en esta monografía al análisis acerca de las miRNAs implicadas en la regulación de IDO1 en cáncer cérvico, mejorando el proceso de investigación, ampliando la variedad de instrumentos para la recolección de la información para obtener resultados experimentales en caso de que se desee implementar.
- Mejorar el método utilizado en este estudio, utilizando diferentes sitios web bioinformáticos con el fin de obtener más información acerca de miR-218, siendo esta quien actúa directamente en la regulación de ido1 en cancer cérvico.
- Realizar un estudio más amplio en cuanto a los tratamientos del cancer cervicouterino para que de esta manera se realice una comparación de ventajas y desventajas, determinando la viabilidad de implementar la inmunoterapia como tratamiento directo en el cancer cervicouterino.

6. Referencias Bibliográficas

- Almeida, M. (2020). Expressão da Indoleamina 2,3 dioxigenase em carcinoma espinocelular intraoral, labial, leucoplasia oral e queilite actínica. *Repositorio institucional UNESP*.
- AMI COLOMBIA (2018). *¿Qué es el cáncer de cuello uterino y cómo reconocerlo? Blog Asistencia Médica Inmediata*.
- Amaya C, Roldan S. (2011). El virus de Papiloma Humano, la epidemia de la nueva era. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, p90- 101.
- Acheson, N. H. (2011). *Fundamentals of molecular virology* (No. Ed. 2). John Wiley & Sons, Inc.
- Bañuelos-Villegas, E. G., Pérez-yPérez, M. F., & Alvarez-Salas, L. M. (2021). *Cervical Cancer, Papillomavirus, and miRNA Dysfunction. Frontiers in molecular biosciences*, 8, 758337.
- Beutner, K. R., & Tyring, S. (1997). *Human papillomavirus and human disease. The American journal of medicine*, 102(5A), 9–15. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00178-](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00178-)
- Bulkmans, N. W., Berkhof, J., Rozendaal, L., van Kemenade, F. J., Boeke, A. J., Bulk, S., Voorhorst, F. J., Verheijen, R. H., van Groningen, K., Boon, M. E., Ruitinga, W., van Ballegooijen, M., Snijders, P. J., & Meijer, C. J. (2007). Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet (London, England)*
- Cardona-Arias, Jaiberth, Puerta-Suárez, Jenniffer, & Flórez-Duque, Jenniffer. (2011). Prevalencia del virus del papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio* , 15 (4), 268-276.

- Cid Arregui, A., Gariglio, P., Kanda, T., & Doorbar, J. (2012). ONCOGENIC HUMAN PAPILOMAVIRUSES: High-Risk Human Papillomaviruses: Towards a Better Understanding of the Mechanisms of Viral Transformation, Latency and Immune-Escape. *The open virology journal*, 6, 160–162.
- Condrat, C., Thompson, D., Barbu, M., Bugnar, O., Boboc, A., Cretoiu, D., Suci, N., Cretoiu, S., Voinea, S. (2020). miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells* 9, no. 2: 276.
- Cong, R., Tao, K., Fu, P., Lou, L., Zhu, Y., Chen, S., ... & Mao, L. (2017). MicroRNA-218 promotes prostaglandin E2 to inhibit osteogenic differentiation in synovial mesenchymal stem cells by targeting 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [NAD (+)]. *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 9347-9354.
- Croce, C., Caline, G. (2005). miRNAs, Cancer, and Stem Cell Division. *Cell Vol 122 ISSUE 1*, p6-7.
- Duensing, S., & Münger, K. (2004). *Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. International journal of cancer*, 109(2), 157–162.
- Dunne, E. F., & Park, I. U. (2013). *HPV and HPV-associated diseases. Infectious disease clinics of North America*, 27(4), 765–778.
- Edelstein, Z. R., Schwartz, S. M., Hawes, S., Hughes, J. P., Feng, Q., Stern, M. E., O'Reilly, S., Lee, S. K., Fu Xi, L., & Koutsky, L. A. (2012). *Rates and determinants of oral human papillomavirus infection in young men. Sexually transmitted diseases*, 39(11), 860–867. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318269d098>
- Farazi, T., Spitzer, J., Morozov, P., Tuschl, T. (2010). *miRNAs in human cancer. Journal of Pathology* 2011; 223: 102–115.
- Frazer I. H. (2004). Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature reviews. Immunology*, 4(1), 46–54.

- Garzón-Olivares, C. D., Grillo-Ardila, C. F., Amaya-Guio, J., Vallejo-Ortega, M. T., Diaz-Cruz, L. A., Fernández-Motta, C. & Rodríguez-Hernández, D. M. (2022). Tamización primaria con prueba ADN-VPH en mujeres menores de 30 años: evaluación de tecnología sanitaria. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 73(2), 48-67.
- Gao, Y., Sun, L., Wu, Z., Xuan, C., Zhang, J., You, Y., & Chen, X. (2018). miR-218 inhibits the proliferation of human glioma cells through downregulation of Yin Yang 1. *Molecular medicine reports*, 17(1), 1926–1932.
- Global Cancer Observatory (2020). *Plataforma web interactiva que presenta estadísticas mundiales del cáncer. International Agency for Research on cancer.*
- Ge, H., Wang, L., Chen, W., & Wang, L. (2022). Mechanism of miR-760 Reversing Lung Cancer Immune Escape by Downregulating IDO1 and Eliminating Regulatory T Cells Based on Mathematical Biology. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 2960773.
- Guan, B., Wu, K., Zeng, J., Xu, S., Mu, L., Gao, Y., Wang, K., Ma, Z., Tian, J., Shi, Q., Guo, P., Wang, X., He, D., & Du, Y. (2017). Tumor-suppressive microRNA-218 inhibits tumor angiogenesis via targeting the mTOR component RICTOR in prostate cancer. *Oncotarget*, 8(5), 8162–8172.
- Holmgaard, R. B., Zamarin, D., Li, Y., Gasmi, B., Munn, D. H., Allison, J. P., ... & Wolchok, J. D. (2015). Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a Treg-dependent manner. *Cell reports*, 13(2), 412-424.
- Huh, W. K., Ault, K. A., Chelmow, D., Davey, D. D., Goulart, R. A., Garcia, F. A., Kinney, W. K., Massad, L. S., Mayeaux, E. J., Saslow, D., Schiffman, M., Wentzensen, N., Lawson, H. W., & Einstein, M. H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecologic oncology*, 136(2), 178–182.
- Insinga, R. P., Dasbach, E. J., & Elbasha, E. H. (2009). *Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of*

- the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. BMC infectious diseases, 9(1), 119.*
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). *Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians, 61(2), 69-90.*
- Johnson, C. A., James, D., Marzan, A., & Armaos, M. (2019). *Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Seminars in oncology nursing, 35(2), 166–174.*
- Kalliala, I., Dyba, T., Nieminen, P., Hakulinen, T. y Anttila, A. (2010). Mortalidad en un seguimiento a largo plazo después del tratamiento de la NIC. *Revista internacional de cáncer , 126 (1), 224-231.*
- Kelly, H., Weiss, H., Benavente, Y., Sanjose, S., & Mayaud, P. (2018). Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV, vol.5 no.1. pág e45-e58.*
- Kero, K., & Rautava, J. (2019). *HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. Acta cytologica, 63(2), 143–147.*
- Kitchener, H. C., Gilham, C., Sargent, A., Bailey, A., Albrow, R., Roberts, C., Desai, M., Mather, J., Turner, A., Moss, S., & Peto, J. (2011). A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 47(6), 864–871.*
- Krueger, A., Winter, S. (2019). Development of Unconventional T Cells Controlled by MicroRNA. *Frontiers in immunology.*

- Korzeniewski, N., Spardy, N., Duensing, A., & Duensing, S. (2011). *Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses*. *Cancer letters*, 305(2), 113-122.
- Lee, Y. S., & Dutta, A. (2009). MicroRNAs in cancer. *Annual review of pathology*, 4, 199–227.
- Li, S., Han, X., Lyu, N., Xie, Q., Deng, H., Mu, L., Pan, T., Huang, X., Wang, X., Shi, Y., & Zhao, M. (2018). *Mechanism and prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expressed in hepatocellular carcinoma*. *Cancer science*, 109(12), 3726–3736.
- Lin, S., & Gregory, R. I. (2015). MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature reviews. Cancer*, 15(6), 321–333.
- Lizano-Soberón, M., Carrillo-García, A., & Contreras-Paredes, A. (2009). *Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis*. *Cancerología*, 4, 205-16.
- Lou, Q., Liu, R., Yang, X., Li, W., Huang, L., Wei, L., Tan, H., Xiang, N., Chan, K., Chen, J., & Liu, H. (2019). miR-448 targets IDO1 and regulates CD8⁺ T cell response in human colon cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0691-0>
- Manini, I., & Montomoli, E. (2018). Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita*, 30(4 Supple 1), 28–32.
- Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., & ESMO Guidelines Committee (2017). *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(suppl_4), iv72–iv83.

- Merckx, M., Liesbeth, W. V., Arbyn, M., Meys, J., Weyers, S., Temmerman, M., & Vanden Broeck, D. (2013). Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 22(3), 277–285.
- Münger, K., Basile, J. R., Duensing, S., Eichten, A., Gonzalez, S. L., Grace, M., & Zacny, V. L. (2001). *Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. Oncogene*, 20(54), 7888–7898.
- Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2007). Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1147-1154.
- Okamoto, A., Nikaido, T., Ochiai, K., Takakura, S., Saito, M., Aoki, Y., Ishii, N., Yanaihara, N., Yamada, K., Takikawa, O., Kawaguchi, R., Isonishi, S., Tanaka, T., & Urashima, M. (2005). Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(16), 6030–6039.
- Okunade K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608.
- Palacios Toala, E. E. (2021). *Virus del Papiloma Humano y Factores de Riesgos* (Bachelor's thesis, Jipijapa. UNESUM).
- Prendergast, G. C., Smith, C., Thomas, S., Mandik-Nayak, L., Laury-Kleintop, L., Metz, R., & Muller, A. J. (2014). Indoleamine 2, 3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer immunology, immunotherapy*, 63(7), 721-735.
- Reyes-Ruiz, L., & Carmona Alvarado, F. A. (2020). La investigación documental para la comprensión ontológica del objeto de estudio.

- Sagaró, N. & Zamora, L. (2021). Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino. *Acta médica del centro*, vol.15 no.2.
- Schiffman, M., Wentzensen, N., Wacholder, S., Kinney, W., Gage, J. C., & Castle, P. E. (2011). Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National cancer institute*, 103(5), 368-383.
- Silva, M. (2020). Efectos de la enfermedad y tratamiento en la calidad de vida sexual de la mujer con cáncer cérvico uterino. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, vol.85 no.1.
- Sticht C, De La Torre C, Parveen A, Gretz N.: miRWalk: An online resource for prediction of microRNA binding sites. *PLoS One*. 2018 Oct 18;13(10)
- Tang, Z. y col. (2017) GEPIA: un servidor web para análisis interactivos y perfiles de expresión génica normal y cáncer. *Res ácidos nucleicos*, 10.1093 / nar / gkx247.
- Tsai, Y. S., Jou, Y. C., Tsai, H. T., Cheong, I. S., & Tzai, T. S. (2019). Indoleamine-2,3-dioxygenase-1 expression predicts poorer survival and up-regulates ZEB2 expression in human early stage bladder cancer. *Urologic oncology*, 37(11), 810.e17–810.e27.
- Vietía, D., Liuzzi, J., Ávila, M., De Guglielmo, Z., Prado, Y., & Correnti, M. (2014). Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinoma. *ecancermedicalscience*, 8.
- Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, 189(1), 12-19.
- Watanabe, A., Tagawa, H., Yamashita J., Teshima, K., Nara, M., Iwamoto, K., Kume, M., Kameoka, Y., Takahashi, N., Nakagawa, T., Shimizu, N., Sawada, K. (2011). The role of microRNA-150 as a tumor suppressor in malignant lymphoma. *Leukemia* 25, 1324–1334.

- Wise-Draper, T. M., & Wells, S. I. (2008). Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, *13*, 1003–1017.
- Yang, S. L., Tan, H. X., Niu, T. T., Liu, Y. K., Gu, C. J., Li, D. J., Li, M. Q., & Wang, H. Y. (2021). The IFN- γ -IDO1-kynureine pathway-induced autophagy in cervical cancer cell promotes phagocytosis of macrophage. *International journal of biological sciences*, *17*(1), 339–352.
- Zhang, W., Mao, S., Shi, D., Zhang, J., Zhang, Z., Guo, Y., Wu, Y., Wang, R., Wang, L., Huang, Y., & Yao, X. (2019). MicroRNA-153 Decreases Tryptophan Catabolism and Inhibits Angiogenesis in Bladder Cancer by Targeting Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1. *Frontiers in oncology*, *9*, 619. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00619>
- Zhu, L., Tu, H., Liang, Y., & Tang, D. (2018). MiR-218 produces anti-tumor effects on cervical cancer cells in vitro. *World journal of surgical oncology*, *16*(1), 204.