



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE SARCOMA
ASOCIADO A RATAS (RAS) Y SU RELACIÓN EN EL
PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA DEL CISNE JÁTIVA BRAVO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE SARCOMA
ASOCIADO A RATAS (RAS) Y SU RELACIÓN EN EL
PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA DEL CISNE JÁTIVA BRAVO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Daniela del Cisne Játiva Bravo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105716518**. Declaro ser el autor de la obra: "**LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE SARCOMA ASOCIADO A RATAS (RAS) Y SU RELACIÓN EN EL PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 5 de Marzo de 2024

F: 
Daniela Del Cisne Jativa Bravo
C.I. **0105716518**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE SARCOMA ASOCIADO A RATAS (RAS) Y SU RELACIÓN EN EL PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL" realizado por **JÁTIVA BRAVO, DANIELA DEL CISNE** con documento de identidad No. **0105716518**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 5 de Marzo de 2024



F:
Dr. Cristian Carlos Ramírez Portilla
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, quien me brindó fuerza para no rendirme.

A mis padres, inspiración y motivación de mi vida.

A mis hermanos compañeros de vida, que siempre me brindaron compañía y alegrías en este largo viaje.

A Ringo, pequeño que llegó a renacer la alegría y las fuerzas.

A sus hermanitos Yuca y Pancho, pequeños que me acompañan complementando la alegría.

Y a la persona que dudo, pero aun así siguió luchando por no rendirse: Yo.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por ser esa fuerza motivadora cuando sentía que no podía más, por brindarme consuelo en las horas y momentos más difíciles. Cuando dude muchas veces si este era el camino correcto y me guio de vuelta a él.

A mi madre Auxiliadora compañera desde mi niñez, gracias por ser un pilar en mi formación, demostrándome el amor al prójimo, en donde venimos al mundo a servir no ha ser servidos, de la misma manera a Juanito por su compañía desde el primer día, sin fallarme una sola vez.

Mi eterno agradecimiento a mis padres, quienes sacrificaron mucho para poder lograr mis sueños, agradezco que ambos me permitieran conocer más acerca de la medicina, en donde abrieron mi mente a la búsqueda constante de respuestas ante patologías que su entonces no entendía, pero me serviría a futuro. Gracias por su amor y por no rendirse conmigo.

A mis hermanos, quienes siempre me decían que debía dar lo mejor de mí misma para poder ayudar a los demás, gracias por estar ahí, ya sea a la distancia o cerca de mí, siempre los recuerdos traen una sonrisa a mi rostro, gracias por ser mis mejores amigos.

A mis mascotas, que le han traído más colores a mi vida de la que tenía, que en días malos su presencia los hace mejores.

A Nam y Yoon porque siempre supieron entender cómo me sentía y constantemente me repetían que todo estaría bien y que todo pasa por algo, por enseñarme el amor a mí misma y a luchar por mis sueños.

Finalmente, quiero agradecerme a mí, por no rendirse nunca a pesar de las dificultades y adversidades, por mantenerte fuerte y luchar por no hundirte.

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal es una patología que afecta a la población a nivel mundial, tanto a hombres como mujeres y es que su relevancia resalta al ser la segunda causa de fallecimiento vinculada al cáncer a escala global. Dentro de las estrategias para lograr vencer este mal que cada día va en aumento, la ciencia ha desarrollado ciertos biomarcadores que son de gran utilidad, uno de ellos llegaría para ser el gen de “Sarcoma de ratas” (*RAS*), las múltiples mutaciones que llega a sufrir este protooncogén se han visto en el 40% de los casos con CCR, siendo una posible estrategia para los estados en su lucha contra el cáncer.

Objetivo general: Establecer la relación entre la mutación del gen *RAS* e influencia en el pronóstico del cáncer colorrectal.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo con artículos relacionados al campo oncológico y genético, en donde se consideraron revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados, casos controles, ensayos clínicos y metaanálisis.

Resultados: Se presentaron en la mayoría de paciente mutaciones en el *RAS*, específicamente en el *KRAS*, así como la presencia del mismo como uso de un biomarcador para los pacientes que presenten CCR, se identificaron diferentes vías patogénicas entre las cuales destaca WNT. Además del uso de medios indirectos para atacar a dicha mutación.

Conclusiones: La presencia de mutaciones en el *RAS* se encuentra directamente relacionado con un pronóstico desfavorable para pacientes con cáncer colorrectal.

Palabras clave: Genes *RAS*, Mutación silenciosa, Neoplasias Colorrectales, Pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is a pathology that affects the population worldwide, both men and women, and its significance is highlighted as the second leading cause of cancer-related death globally. Among the strategies to overcome this increasing problem, science has developed specific biomarkers of great utility, one of which is the "Rat Sarcoma" (RAS) gene. Multiple mutations in this proto-oncogene have been observed in 40% of colorectal cancer cases, offering a potential strategy for states in their fight against cancer.

Objective: To establish the relationship between RAS gene mutation and its influence on the prognosis of colorectal cancer.

Methodology: A narrative literature review was conducted with articles on the oncological and genetic specializations, considering systematic reviews, randomized clinical trials, case-control studies, clinical trials, and meta-analyses.

Results: Mutations in the RAS gene, specifically in KRAS, were present in most patients, along with its use as a biomarker for patients with colorectal cancer. Different pathogenic pathways were identified, with the WNT pathway being prominent. Additionally, indirect means of targeting such mutations were explored.

Conclusions: The presence of mutations in the RAS gene is directly related to an unfavorable prognosis for patients with colorectal cancer.

Keywords: RAS Genes, Silent Mutation, Colorectal Neoplasms, Prognosis.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS.....	14
General.....	14
Específicos	14
MÉTODOLOGÍA.....	15
DESARROLLO DEL TRABAJO	17
Epidemiología	17
Factores de riesgo.....	18
Clínica.....	18
Diagnóstico	19
Mutaciones presentes en el CCR.....	20
Principales mutaciones en el gen <i>RAS</i>	21
<i>KRAS</i>	22
Patrones de mutación en el <i>KRAS</i>	22
Vías patogénicas del <i>KRAS</i>	23
Uso terapéutico el <i>KRAS</i>	24
Pronóstico ante la presencia de mutaciones	25
Perspectivas Futuras	26

RESULTADOS	28
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ABREVIATURAS.....	43
GLOSARIO	44

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Relación entre la mutación del gen RAS e influencia en el pronóstico del cáncer colorrectal.</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 2 Efectividad de la mutación en el RAS como biomarcador pronóstico del CCR.</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 3 Vías patogénicas en el KRAS.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 4 Manejos terapéuticos actuales, asociados a la mutación en el gen RAS.....</i>	<i>31</i>

INTRODUCCIÓN

El cáncer ha obtenido la atención de la medicina, con el desarrollo de múltiples tratamientos para las neoplasias con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, mejorando su supervivencia y sintomatología. Dentro de las neoplasias estudiadas se encuentra el cáncer colorrectal (CCR) y es que resulta alarmante que represente la segunda causa de muerte a nivel mundial por cáncer. El avance de múltiples estrategias y tratamientos han permitido demostrar efectos positivos con respecto a las terapias (1).

Sin embargo, la alta mortalidad se debe a que el diagnóstico del CCR no se da de manera oportuna, además que los pacientes después de haber atravesado cirugías pueden llegar a presentar recidivas y en el peor de los casos presentan metástasis. La razón de dichas consecuencias se debe a que existen múltiples vías patogénicas que se encuentran involucradas en su desarrollo (1).

A pesar de la variabilidad de la estadística global, hay países como Estados Unidos que han experimentado un aumento en el número de casos en los últimos diez años, donde el 45% de los casos pertenecen a jóvenes de 20 a 49 años por cada 100.000 habitantes. Hasta el año 2017, la mortalidad de los pacientes de más de 50 y 65 años se duplicó (2).

El último estudio realizado por el departamento de gastroenterología del “Centro médico Kaiser” en San Francisco en 2021 encontró que las razas hispanas y negras han presentado un inicio súbito de esta enfermedad, así como un aumento en casos en países como Australia, Canadá, Dinamarca, Taiwán y el Reino Unido (2).

Al ser tan preocupante problemática se han realizado estudios probabilísticos en donde los casos irían en aumento de un 11% a un 22% para el año 2030, afectando en gran proporción a la población joven (3).

La mayoría de casos son diagnosticados por medio de exámenes de laboratorio como la sangre oculta en heces y el Gold estándar es la colonoscopia, que nuevamente se muestra gran preocupación al encontrar gran cantidad de polipectomías realizadas en pacientes en un rango de 30 y 39 años representando el 18,6 y el 21,1% de los casos (3).

Aunque el motivo del aumento de casos aún no se encuentra definido claramente, se lo ha atribuido a una serie de factores siendo estos: genéticos, metabólicos, ambientales, biológicos, entre otros. Uno de ellos recibe una carga muy pesada y es que se ha visto la aparición de CCR temprano en pacientes que tienen un espectro molecular muy específico, es por ello que esta patología posee una clasificación según la variedad genética que presente y los antecedentes familiares que representen importancia (3).

La mutación en el protooncogén *RAS* representaría una señal de mal pronóstico en el tratamiento de pacientes con CCR, debido a la alta incidencia de metástasis que llega a producir. La vía de inestabilidad cromosómica, la vía de inestabilidad de microsatélites y la vía serrada sésil son las tres vías principales que contribuyen al mal pronóstico. Por ello el estudio del gen *RAS* representaría un reto médico en la búsqueda de un diagnóstico precoz, un tratamiento efectivo y una guía para realizar el pronóstico correcto (4).

OBJETIVOS

General

- Establecer la relación entre la mutación del gen *RAS* e influencia en el pronóstico del cáncer colorrectal.

Específicos

- Determinar la efectividad de la mutación en el *RAS* como biomarcador pronóstico de la neoplasia colorrectal.
- Describir las vías patogénicas en el *KRAS*.
- Diferenciar los manejos terapéuticos actuales, asociados a la mutación en el gen *RAS*.

MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo con artículos relacionados al campo oncológico y genético, en donde se consideraron revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados, casos controles, ensayos clínicos y metaanálisis.

Para la búsqueda de la literatura, se planteó una pregunta de investigación: ¿La presencia de mutaciones en el gen *RAS* tienen influencia en el pronóstico del cáncer colorrectal?

Para la segunda fase se realizó una búsqueda en las principales bases de datos con la finalidad de identificar estudios actualizados de interés, esta búsqueda se realizó hasta la fecha. Los criterios de búsqueda utilizados se distribuyeron en 3 etapas:

1. Creación de operadores Booleanos y términos Mesh

“Gen *RAS*”, “Genes”, “Mutación en *RAS*”, “cáncer”, “neoplasias”, “mutaciones cancerígenas”

2. Diseños de estudios: Se incluyeron revisiones bibliográficas, estudios clínicos aleatorizados, casos controles, ensayos clínicos y metaanálisis.

3. Criterios de inclusión: fecha de publicación (últimos 10 años, se tomó este intervalo, ya que en estos años se vio un incremento de publicaciones relacionadas con el tema de genética), lenguaje (inglés, español), palabras clave presentes en el abstract, estudios de libre acceso, además de literatura gris que presentó relevancia para el estudio.

4. Criterios de exclusión: No se consideró algún otro criterio de exclusión

Extracción de la información. Para poder extraer la información se tomó en cuenta los criterios que fueron descritos previamente, además, se tomaron como base para este estudio, artículos que describían la fisiopatología de la enfermedad para poder tener un contexto más claro de la situación.

Palabras Clave: Las que fueron utilizadas tienen una relación directa con el estudio, siendo estas: Genes RAS, Mutación silenciosa, Neoplasias Colorrectales, Pronóstico; todas estas palabras engloban el objetivo esencial del estudio.

Bases de datos: Las bases de datos de donde se obtuvo la información son Pubmed, Web of science y Scopus, estas son bases multidisciplinarias que almacenan miles de artículos de todo tipo, aquí se pudo adquirir los artículos necesarios para la presente revisión bibliográfica.

DESARROLLO DEL TRABAJO

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia invasiva y maligna que se desarrolla a partir de la mucosa del colon y el recto. La mayoría del cáncer colorrectal son adenocarcinomas. En muchos casos de CCR se desarrollan pólipos colorrectales que progresan a lesiones invasivas. Una variedad de eventos epigenéticos y genéticos conducen a la inestabilidad cromosómica, la activación de oncogenes y el silencio progresivo de los genes supresores del tumor en la mucosa que contiene pólipos (5).

Epidemiología

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer a nivel global, siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón. En 2020, la incidencia de esta enfermedad alcanzó los 1,9 millones de casos, representando el 10% de todos los tipos de cáncer. Este tipo de cáncer ha emergido como un importante desafío de salud pública a nivel mundial, evidenciado por el crecimiento en la morbilidad, con tasas de supervivencia que rondan aproximadamente los 5 años después del diagnóstico (6).

De acuerdo con Globocan, en Ecuador se registraron 26.692 casos nuevos al año en 2015, incluyendo diversos grupos etarios y géneros. Para el año 2025, se espera un aumento de 36.922 casos. De manera similar, en términos de mortalidad, represento un aumento el número de muertes anuales siendo de 15.963 en 2015 y esperando aumento a 22.639 en 2025 (7).

En Ecuador esta problemática resulta muy importante al ver el aumento de casos de esta neoplasia y la falta de reconocimiento ante la magnitud del problema, partiendo desde la falta de estudios necesarios para poder mejorar la calidad de vida de muchos pacientes,

falta de reconocimiento en los factores de riesgo y sobre todo el retraso en el diagnóstico por falta de medios (8)

Factores de riesgo

La edad, los factores genéticos y los factores ambientales desempeñan un papel crucial en la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal, el cual puede manifestarse de manera hereditaria o esporádica. Entre el 80% y el 90% de los casos son de origen esporádico, mientras que los casos restantes están vinculados a factores ambientales y estilo de vida. Genéticamente, las personas con mayor riesgo tienen antecedentes familiares como patologías polipósicas y no polipósicas del colon (9).

El CCR es una patología con múltiples causas e incluye factores internos tales como: Mutaciones genéticas, condiciones hormonales e inmunológicas. También se consideran ciertos factores externos como tener una dieta no tan saludable, el consumo excesivo de carnes rojas, el consumo de alimentos procesados, alcohol, tabaco, una vida sedentaria y la exposición ambiental ante cancerígenos. Múltiples estudios han demostrado que está más relacionada con la edad, siendo más común en personas mayores. Sin embargo, hoy en día se ha visto un aumento en la incidencia en pacientes jóvenes, se logra encontrar una relación con el estilo de vida que estos poseen (10).

Clínica

Se llegan a describir cuatro síntomas principales que se han encontrado en estudios realizados en pacientes con CCR, por mencionar: sangrado rectal, dolor abdominal, constipación y diarrea, sin embargo, recalca la importancia de que no serán constantes en los pacientes, sino que varían según la localización del cáncer ya que podía ser en el colon distal o proximal (11).

En los estudios realizados en Estados Unidos por Karahalios en el año 2015, resulta interesante que a pesar de que, cuando se piensa en cáncer se relaciona a una pérdida de peso, sin embargo, en estos pacientes con CCR mostraron aumento de peso y con ello un aumento en su índice de masa corporal. Por ello se consideró al aumento de peso como un factor de alto impacto en la presencia de esta patología, sobre todo en población de edad avanzada (12).

Por otra parte, en esta patología nada está asegurado, porque en pacientes que presentaban pérdida de peso no se encontró una relación estrecha entre el mismo y el cáncer colorrectal. Se demostró una asociación entre el aumento de peso de 5 kg y un aumento del 3% del riesgo de cáncer colorrectal, siendo más predominante en los hombres (12).

Dentro de los síntomas que suelen ser ignorados se menciona al estreñimiento, cuyas principales causas se le atribuyen al síndrome de colon irritable o al estreñimiento idiopático crónico, siendo estos funcionales. Sin embargo, estudios demuestran que en la mayoría de estos casos el estreñimiento sería un punto de partida para la presencia del CCR reduciendo la supervivencia de muchos pacientes, donde este síntoma fue ignorado (13).

No se conocen razones del porque existe la disminución la de supervivencia por esta causa. Ciertas teorías se relacionan con la existencia de un aumento del tiempo de tránsito colónico, porque existe una prolongación en el tiempo de contacto de carcinógenos presentes en las heces, siendo una posible causa etiológica del CCR (13).

Diagnóstico

Para poder diagnosticar el CCR, se debe realizar inicialmente una exploración abdominal que suele demostrar signos claros para un posible diagnóstico de cáncer rectal, pero no

resulta muy claro para el diagnóstico cáncer de colon. Es por ello que se hace uso de la colonoscopia, ya que da resultados positivos tanto para cáncer de colon como el cáncer de recto, siendo una de las herramientas más utilizadas para el diagnóstico del CCR (14).

Además, se debe considerar otras herramientas como exámenes de laboratorio, para cuantificar si el paciente este perdiendo sangre, por ese motivo se debe incluir una biometría en donde se debe observar la concentración de hemoglobina o se puede utilizar un examen de sangre oculta en heces. De hecho, la Sociedad Estadounidense de Gastroenterología recomienda que todos los pacientes con hemorragia digestiva baja sean evaluados endoscópicamente (14).

Muchas de estas pruebas pueden ser realizadas por los médicos de atención primaria, por ello los mismos tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad por CCR (15).

Para el diagnóstico, pronóstico y terapia de un paciente con CCR, se debe determinar el estadio clínico en el que se encuentra. El sistema tumor, nódulo y metástasis (TNM), creado en 1968, sigue siendo el Gold Standard. Desde entonces, se ha buscado mejorarlo para que se oriente a brindar un mejor pronóstico (15,16).

Con el avance de las tecnologías, también se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico como el estudio genético, permitiendo la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan realizar un diagnóstico precoz y efectivo (15,16).

Mutaciones presentes en el CCR

Se han identificado las mutaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer colorrectal, siendo las más significativas los genes supresores de tumores, los oncogenes y los genes

de reparación del ADN. En realidad, una gran cantidad de adenomas experimentan mutaciones en el gen colorrectal poliposis adenomatosa (*APC*). Al afectarse este gen, existirá el aumento de las mutaciones, lo que conduce a la mutación del *RAS* (17).

Es importante tener en cuenta que la CCR es un proceso de múltiples etapas en el que varios eventos genéticos conducen a la iniciación y progresión de tumores colorrectales. En este caso, las vías metabólicas particulares también podrían afectar el inicio del CCR y su progreso a través de la secuencia de adenoma a carcinoma. Algunos de los conductores genéticos del mismo son: Wnt, p53 y el previamente mencionada *RAS* que regulan el metabolismo del cáncer (17).

Principales mutaciones en el gen *RAS*

En 1982, el profesor estadounidense Channing Der y sus colegas lograron aislar un gen de las líneas celulares cancerosas de la vejiga humana. Este gen fue identificado como un homólogo humano de sarcoma asociado a ratas (*RAS*), que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (18).

Los genes *RAS*, codifican proteínas con el mismo nombre que pertenecen a la familia de GTPasas, las mismas se localizan en la parte intracelular de la membrana plasmática. Estas proteínas tienen la capacidad de alternar entre un estado activo, en el cual están unidas a GTP (guanosina trifosfato), y un estado inactivo, en el cual están unidas a GDP (guanosina difosfato). Este proceso está regulado por proteínas mediadoras, conocidas como factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEFs), que promueven la sustitución de GDP por GTP (19).

Se identifican tres genes responsables de codificar las proteínas *RAS* (*H-*, *N-* y *K-RAS*), cuyas mutaciones activadoras se han vinculado con el desarrollo de diversos tipos de tumores. Se destacan importantes mutaciones como la del gen *KRAS*, siendo altamente

prevalentes en cánceres de pulmón, páncreas y colon. Por otro lado, existen otras mutaciones en *NRAS* asociadas con las leucemias agudas no linfoides, y *HRAS* reportado en mutaciones presentes en cánceres de vejiga, próstata y tiroides (19).

Se ha observado que la mayoría de los cánceres humanos presentan mutaciones sin sentido en genes específicos. En términos de frecuencia, *KRAS* es el gen más comúnmente afectado, seguido de *NRAS* y *HRAS*. Se han identificado cuarenta y cuatro mutaciones puntuales, con el 99% de ellas localizadas en los codones 12, 13 y 61. Estas mutaciones, conocidas como mutaciones específicas, causan la pérdida de la actividad GTPasa inherente, que normalmente es regulada por las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), en las proteínas *RAS*. Como resultado, se produce una forma constitutivamente activa de *RAS* (20).

KRAS

El homólogo oncogénico del sarcoma de ratas Kirsten (*KRAS*) ubicado en el brazo corto del cromosoma 12 es miembro de la familia de genes *RAS*, y posee la proteína G que actúan como interruptores moleculares, facilitando la transducción de señales responsables del crecimiento y la diferenciación celular. Su papel es crucial porque permite la transición de un adenoma a un carcinoma (20).

En general, la mutación del *KRAS* interrumpe el ciclo intrínseco de la proteína G, lo que le permite acumularse en su estado activo y activar una serie de cascadas de señales de MAPK y PI3K, lo que provoca una proliferación y supervivencia celular exagerada (20).

Patrones de mutación en el *KRAS*

Los genes frecuentemente mutados en el cáncer humano son los oncogenes *RAS*, pero los tumores impulsados por el mismo no están relacionados en los tejidos donde se suele expresar. Más del 30% de los cánceres colorrectales se producen por la activación de

mutaciones del gen *KRAS*, además de la expresión masiva que tienen en cáncer pancreático y pulmonar. Es importante recalcar que la mutación del *KRAS* trae consigo mutaciones simultáneas de *RYR2*, *MUC15* y *FAT3* (21).

Se debe tener conocimiento que el *KRAS* puede presentar distintas mutaciones, es decir no presenta una mutación específica, se llegan a describir 6 tipos diferentes de mutaciones, la del CCR es la llamada G13D que a diferencia de otras mutaciones como la G12R que es mutación en el cáncer pancreático, la primera sugiere efectos cancerígenos únicos (21).

Cuando se estudió el *KRAS*, específicamente G13 se vio que esta mutación producía deficiencias en la reparación del ADN, se caracterizaba por transiciones entre la citosina y la timina (21).

KRAS es uno de los sensores de primera línea que inicia la activación de un conjunto de moléculas de señalización. Esto permite la transmisión de señales transductores desde la superficie celular hasta el núcleo y afecta muchos procesos celulares importantes, como la diferenciación celular, el crecimiento, la quimiotaxis y la apoptosis (22).

El fibrosarcoma (RAF) rápidamente acelerado, la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) y la vía de señalización de las proteínas reguladas extracelulares (ERK) son algunas de las muchas vías de señalización que la proteína activada de *KRAS* puede activar y que llevan al descontrol del crecimiento celular (22).

Vías patogénicas del *KRAS*

Los principales daños que produce la mutación del *KRAS* se da a nivel metabólico, empezando con el metabolismo de carbono en donde la mutación en dicho gen produce que las células cancerígenas absorban gran cantidad de glucosa y el aumento de su flujo por medio de la glicólisis, por lo tanto, las células mutadas en *KRAS* presentan múltiples

transportadores de glucosa de alta expresión (GLUT), este mecanismo provoca un déficit de absorción de glucógeno (23).

El *KRAS* permite la expresión de ciertas enzimas glucolíticas, que son utilizadas para la biosíntesis de aminoácidos y en la producción de nucleótidos, además de que reduce el piruvato para prevenir la oxidación. Este mecanismo glucolítico es base que apoya la progresión maligna y al expresarse no presenta una pronóstico favorable (24).

A nivel mitocondrial la mutación *KRAS* permite la expresión de genes mitocondriales que permiten que progrese un tumor, el óxido reactivo producido por las mitocondrias es el que impulsa este crecimiento (24).

El *KRAS* se beneficia de la síntesis proteica, ya que el catabolismo de la glutamina representa una fuente de nutrientes para los tumores, produciendo al mismo tiempo nicotinamida - adenina - dinucleotide fosfato (NADPH), que participa en la formación de óxido reactivo, estudios demostraron que las células cancerígenas presentes en cáncer de pulmón, páncreas y colon, usan este mecanismo para su supervivencia (24).

Finalmente, las células que residen en la cripta intestinal van a tener una pérdida del APC que es encargada de la supresión de tumores, estas células necesitan de la oxidación de ácidos grasos para poder renovarse y regenerarse, sin embargo, nuevamente el *KRAS* interviene en esta síntesis evitando que la célula pueda recuperarse, el mecanismo exacto de este proceso aún se desconoce (24).

Uso terapéutico el *KRAS*

Con conocimiento de esto, ha surgido un mayor interés en las mutaciones de *KRAS*, dado que la identificación de genes impulsores del tumor y el desarrollo de inhibidores

específicos han revolucionado las estrategias de tratamiento del cáncer. La presencia de estas mutaciones podría servir como un indicador para el pronóstico del cáncer colorrectal, proporcionando una guía para los resultados clínicos (20).

Por otra parte, aunque han existido múltiples intentos de poder bloquear el *KRAS*, no ha funcionado en su totalidad, incluso se lo considero imposible, es por ello que en el CCR se ha decidido dirigir el ataque a las vías metabólicas del *KRAS*, sobre todo la vía ERK ½, buscando el bloqueo de la misma (25).

Últimos estudios buscan la inhibición *KRAS* al relacionarse con proteínas asociadas a membranas, inhibiendo las presentaciones más catastróficas del CCR, centrando la terapia en *KRAS4* y en el descubrimiento de nuevas mutaciones siendo denominadas el “El talón de Aquiles” como fue la oncoproteína *KRAS-G12C*, una mutación común en el *KRAS* presente en más del 20% de adenocarcinomas, esto permitiría la posibilidad de tener un objetivo selectivo al momento de atacar al *KRAS* (25).

Debido a la falta de selectividad, las terapias para atacar indirectamente al *KRAS*, como los inhibidores de la telomerasa o la interferencia en el ADN, han fallado. Además, los pacientes con este tipo de mutaciones no suelen responder a la terapia estándar (25).

Pronóstico ante la presencia de mutaciones

El estadio tumoral es de vital importancia ya que este será utilizado como un índice de diagnóstico y pronóstico importante, que permite guiar el tratamiento. Cuando el *RAS* presenta mutaciones como el *KRAS* suele relacionarse con un déficit en la predicción de la respuesta terapéutica, sin embargo, el curso clínico dependerá del tipo de mutación y su ubicación. Como se mencionó previamente se vio que mutaciones en G12C por parte del *KRAS* está relacionado con un cáncer de mayor agresividad y peor pronóstico (26).

También el pronóstico dependerá de la respuesta que tenga el paciente ante la terapia aplicada específicamente para estas mutaciones encontradas en el CCR, las terapias disponibles hoy en día son: cetuximab y panitumumab, antagonistas del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR), ambas están indicados como tratamiento de primera línea en CCR metastásico que presentan la sobreexpresión del EGFR y en pacientes que presentan la mutación en el *KRAS* de tipo salvaje, en conjunto con el esquema de quimioterapia FOLFIRI. Sin embargo, este tipo de fármacos no están indicados en neoplasias donde el *RAS* posee otro tipo de mutaciones, por ello los pacientes presentarán un peor pronóstico de la enfermedad (27).

Perspectivas Futuras

La alta prevalencia de las mutaciones en el cáncer y su influencia en el origen y crecimiento del tumor, obtienen una respuesta nula en apuntar directamente al *KRAS* como objetivo en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, una clase de pequeñas moléculas específicas que se unen al *KRAS*, como AMG510 y MRTX849, se han identificado y han demostrado resultados positivos en los ensayos clínicos (28).

AMG510, es un compuesto desarrollado por Amgen en el año 2019, su principal función es actuar como inhibidor de una forma mutada específica de la proteína *KRAS*, conocida como *KRAS G12C*, análisis preclínicos demostraron que el AMG510 provocó la regresión de tumores *KRASG12C* y mejoró la eficacia antitumoral de la quimioterapia y los agentes dirigidos (29).

La molécula MRTX849 fue desarrollada por Mirati Therapeutics en el año 2018, siendo un inhibidor selectivo de la mutación *KRAS*, se ha desarrollado con el objetivo de apuntar

suprimir el funcionamiento de dicha mutación, lo que podría tener el potencial de detener o reducir la proliferación del tumor (30).

Desafortunadamente, se presentan nuevas dificultades que deben abordarse para su posterior avance, como la evaluación de la seguridad clínica, ya que algunos inhibidores del *KRAS* producen respuestas que indican una resistencia a los medicamentos intrínsecos (30).

RESULTADOS

Tabla 1 Relación entre la mutación del gen RAS e influencia en el pronóstico del cáncer colorrectal.

Autor	País	Año	Título	Muestra	Resultados
Pino E, Benítez C, Orozco L, Rincón O, Aristizábal B, Aristizábal C. (6).	Colombia	2022	Frecuencia de las mutaciones en los genes <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> y <i>BRAF</i> en biopsias de pacientes con cáncer colorrectal primario y metastásico que llegan a una IPS de tercer Nivel en la Ciudad de Medellín, durante el periodo Junio 2017 – Abril 2021	816 Pacientes	Existe mutación en el gen <i>KRAS</i> en 393 pacientes que representa el 84,9% cuya principal mutación fue en G12. ($p < 0,05$)
Chong W, Zhu X, Ren H, Ye C, Xu K, Wang Z, et al (31).	China	2022	Integrated multi-omics characterization of <i>KRAS</i> mutant colorectal cancer.	2579 pacientes	Peor pronóstico en los grupos mutados en <i>KRAS</i> identificados por secuenciación del exoma completo, al encontrar la mutación G12C, asociada a mayor agresividad y metástasis (HR, 1.46 [95% CI, 1.03 a 2.08], $P = 0.016$).
Afanador CH, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM. (32).	Colombia	2022	Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal.	44 pacientes	El gen <i>KRAS</i> fue el más mutado con un 25%, principalmente en el codón 12, siendo predisponente en mujeres, además todas las mutaciones presentaban inestabilidad microsatelital.

Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. (33).	Australia	2021	Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer	1239 pacientes	Pacientes con mutaciones en el <i>KRAS</i> de tipo salvaje son resistentes a la terapia y presentan peor pronóstico. (HR 1.41, $p < 0.001$) y PFS (HR 1.2, $p = 0.03$)
---	-----------	------	--	----------------	--

Tabla 2 Efectividad de la mutación en el RAS como biomarcador pronóstico del CCR.

Autor	País	Año	Título	Muestra	Resultados
Kafatos G, Niepel D, Lowe K, Jenkins-Anderson S, Westhead H, Garawin T, et al. (34).	Inglaterra	2017	<i>KRAS</i> mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data	4431 pacientes	El 43,6% presentó mutaciones en <i>RAS</i> (IC del 95%: 38,8-48,5), en las mutaciones se incluía el <i>KRAS</i> exón 2 de tipo salvaje, representando el 14,2% (95% CI: 10.4–18.4%), siendo un hallazgo heterogéneo para ser biomarcador.
Ducreux M, Tabernero J, Grothey A, Arnold D, O'Dwyer PJ, Gilberg F, et al. (35).	Inglaterra	2023	Clinical and exploratory biomarker findings from the MODUL trial (Cohorts 1, 3 and 4) of biomarker-driven maintenance therapy for metastatic colorectal cancer	60 pacientes	Uso de biomarcadores exploratorios que mostraban una mutación en la vía de la proteína cinasa mitogénicamente activada (MAPK) (principalmente <i>KRAS</i>). (HR, 0.79; 95% CI 0.44–1.41; $P = 0.432$).
Hamfjord J, Guren TK, Glimelius B, Sorbye H, Pfeiffer P, Dajani O, et al.	Noruega	2021	Clinicopathological factors associated with tumour-specific mutation detection in plasma of patients	253 pacientes	Presencia de mutaciones <i>KRAS</i> en plasma por medio de biomarcadores de ADN-ct por PCR

(36).			with <i>KRAS</i> -mutated or <i>BRAF</i> -mutated metastatic colorectal cancer.		digital en gotas. ([CI] 1,09-1,27; P < 0,001), logrando detectar el tumor primario y varios sitios metastásicos.
-------	--	--	---	--	--

Tabla 3 Vías patogénicas en el *KRAS*.

Autor	País	Año	Título	Muestra	Resultados
Ng C, Li H, Wu WKK, Wong SH, Yu J. (37).	China	2019	Genomics and metagenomics of colorectal cancer.	276 pacientes	El 16% de las muestras fueron hipermutadas, presentando inestabilidad microsatélite (MSI) con hipermetilación y silenciamiento de MLH1. En las muestras no hipermutadas, se identificaron mutaciones recurrentes en APC, TP53 y <i>KRAS</i> . Además, se encontró la vía oncogénica WNT en hasta el 96% de muestras.
Tria SM, Burge ME, Whitehall VLJ. (38).	Países bajos	2023	The therapeutic landscape for <i>KRAS</i> -mutated colorectal cancers.	442 pacientes	Existe alteración en la señalización de la vía MAPK, así como la vía PI3K/Protein kinase B (AKT), debido a la unión con un receptor de la tirosina quinasa (RTK) y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), permitiendo el intercambio en nucleótidos celulares desencadenando una

					cascada de fosforilación altera el fenotipo celular.
Zhuang Y, Wang H, Jiang D, Li Y, Feng L, Tian C, et al. (39).	Reino Unido	2021	Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis.	531 pacientes	Alteración en las vías de las proteínas FAT4 (24.48%) y PIK3CA (25.24%). la vía más afectada fue FAT4 en mutaciones <i>KRAS</i> .

Tabla 4 Manejos terapéuticos actuales, asociados a la mutación en el gen RAS.

Autor	País	Año	Título	Muestra	Resultados
Tran E, Robbins PF, Lu Y-C, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, et al. (40).	Estados Unidos	2016	T-cell transfer therapy targeting mutant <i>KRAS</i> in cancer.	12 pacientes	Uso de células T dirigidas a la mutación <i>KRAS</i> GD12 como terapia en cáncer colorrectal metastásico, el paciente presentó respuesta directa de evasión inmunológica por medio de la pérdida de heterogeneidad de la copia del cromosoma 6 que codificaba.
Christensen JG, Olson P, Briere T, Wiel C, Bergo MO. (41).	Estados Unidos	2020	Targeting <i>KRAS</i> g12c-mutant cancer with a mutation-specific inhibitor		Es más efectivo un ataque indirecto al <i>KRAS</i> por medio enzimático, a fin de deteriorar la membrana que lo rodea, por medio de moléculas modificadas (AMG510/MRTX849).

DISCUSIÓN

El estudio realizado por Pino, Benítez, Orozco, et al. aseguran que la mutación más frecuente en *RAS* encontrada en su población con CCR fue en *KRAS* con una muy buena muestra de población y con procesos de ampliación y secuenciación aseguran sus resultados. Chong en su estudio realizado en China en el año 2022 apoya a dicha premisa, en donde con una población más amplia detecta en el *RAS* la mutación en *KRAS*, en donde muchos pacientes con esta mutación no tuvieron un desenlace favorable, presentando metástasis y un crecimiento acelerado del tumor.

Otros estudios que apoyan los artículos mencionados anteriormente son los de Afanador, Palacio, Isaza, et al. demuestran que el gen *KRAS* fue el más mutado con un 25% presentando inestabilidad microsatélital. Por otra parte, estudios realizados Chen, Collins, Wang, et al. evidencian que las mutaciones que provocan metástasis en el *KRAS*, específicamente en el de tipo salvaje y presentando un peor diagnóstico, en este punto es claro el compartir de evidencia en los diferentes tipos de estudios realizados donde el *KRAS* muta constantemente en pacientes con CCR.

Kafatos por su parte decide refutar la premisa anterior ya que los resultados terminaron siendo muy heterogéneos para considerar el *KRAS* como biomarcador, ya que algunas presentaban el tipo salvaje. Ducreux no avaló esta investigación, dando uso a biomarcadores exploratorios, denominado de esa manera al ser marcadores en primeras etapas de desarrollo aplicados en el ser humano, los mismos que detectaron vías patógenas como el MAPK considerándolo como un potencial biomarcador para identificar CCR y por ende metástasis en el mismo.

Hamfjord por su parte apoya ambos estudios, primero porque encuentra en su estudio muchas variaciones en las presentaciones de CCR, sin embargo, hace uso de biomarcadores de ADN directamente enfocados en detectar mutaciones en el *KRAS*, esto lo hace por medio de PCR en gotas que permitía identificar el tumor primario y varios sitios de metástasis, demostrando la presencia del biomarcador en plasma.

Para entender la patogenia y por ende el tratamiento del CCR, se dio una búsqueda acerca de que vías se encuentran involucradas, Ng et al. en su estudio por medio de la secuenciación en muestra en *KRAS* hipermutadas noto alteración en hipermetilación y silenciamiento de *MLH1* y las no hipermutadas presentaban alteraciones en *KRAS*. *APC* y *p53*, en ambas la vía patogénica a elección por el cáncer fue *WNT* (sitio de integración relacionado con *Wingless*).

Tria et al. por su parte demuestra que las mutaciones en *KRAS* presentan alteraciones en la señalización de la vía *MAPK*, así como la *PI3K*, permitiendo el intercambio de nucleótidos. Zhuang asegura que la alteración de las vías proteicas es la más importante como lo es *FAT4* seguida de la vía estudiada por Tria la *PIK3*.

Gracias al estudio de las diferentes vías patogénicas, los avances encontrados en los últimos años a fin de vencer las mutaciones del *KRAS* y la metástasis que trae consigo estudios interesantes como Tran et al. que examino terapias de 12 pacientes y en el caso que llevaba implemento el uso de células T dirigidas específicamente al *KRAS*, mutación *GD12*, en un paciente metastásico, este no tuvo el resultado que se esperaba por la evasión inmunológica causada por la pérdida de heterogeneidad del *HLA*, sin embargo asegura que este hallazgo podría significar un avance, ya que evadiendo el *HLA* molécula importante para el reconocimiento tumoral se podría luchar contra el *KRAS*.

Christensen et al. por su parte, descubre algo impresionante al demostrar que el ataque más efectivo es indirecto porque el *KRAS* tiene múltiples formas de defenderse y es por ellos que el atacar indirectamente mediante el deterioro de la membrana que lo rodea, significaría un avance terapéutico contra las metástasis producidas por el *KRAS*.

CONCLUSIONES

Basándonos en lo expuesto, se puede concluir que existe una relación directa entre las mutaciones del gen *RAS* y el pronóstico del cáncer colorrectal. La evidencia científica de los estudios revisados indica que existe un peor pronóstico debido a la asociación con la presencia de mutaciones en el gen *RAS*, específicamente en el *KRAS*, lo que se traduce en la aparición de múltiples metástasis y una disminución en la esperanza de vida de los pacientes que portan dichas mutaciones. La mutación en el gen *KRAS* puede ser un biomarcador valioso en el estudio del CCR, permitiendo un diagnóstico precoz en pacientes que presenten alteraciones en *KRAS*, evitando complicaciones como la metástasis. Además, de que el estudio permitió conocer las vías patológicas del *KRAS* y de cierta forma se observó hacia donde se encuentran orientadas las terapias que buscan detener esta patología y como responden las mismas ante las mutaciones. Finalmente, se logró diferenciar las nuevas terapias que se utilizan hoy en día como: el deterioro enzimático de la membrana, por medio de moléculas modificadas como: AMG510 y MRTX849 permitiendo dar un nuevo rumbo a la búsqueda de un tratamiento ideal para el cáncer colorrectal, enfocado en la mutación *KRAS* al ser la más frecuente de las mutaciones en *RAS* presentes en el cáncer colorrectal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer* [Internet]. 2021;20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34742312/>
2. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(4):1041–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.068>
3. Jeong MA, Kang HW. Early-onset Colorectal Cancer. *Korean J Gastroenterol* [Internet]. 2019;74(1):4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2019.74.1.4>
4. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, epidemiology, and histology of polyps and pathways to colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2022;32(2):177–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361330/>
5. Gupta S. Screening for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2022;36(3):393–414. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858822000016>
6. Pino E, Benítez C, Orozco L, Rincón O, Aristizabal B, Aristizabal C. Frecuencia de las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF en biopsias de pacientes con cáncer colorrectal primario y metastásico que llegan a una IPS de tercer Nivel en la Ciudad de Medellín, durante el periodo Junio 2017 – Abril 2021. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2022;26(3):273–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35509/01239015.766>
7. GLOBOCAN. Estadística de Cáncer en el Ecuador. 2021.

8. MSP. Estrategia Nacional para la atención integral del cáncer en el Ecuador [Internet]. Gob.ec. 2017. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf
9. Vanegas DP, Ramírez López LX, Limas Solano LM, Pedraza Bernal AM, Monroy Díaz AL. Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. Rev médica Risaralda [Internet]. 2020;26(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.2311110>.
10. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. Nutrients [Internet]. 2019;11(1):164. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646512/>
11. Holtedahl K, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, Campbell C, et al. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. BMC Fam Pract [Internet]. 2021;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-021-01452-6>
12. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol [Internet]. 2015;181(11):832–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu357>
13. Power AM, Talley NJ, Ford AC. Association between constipation and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108(6):894–903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481143/>
14. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal cancer in the young: Epidemiology, prevention, management. Am Soc Clin Oncol Educ

- Book [Internet]. 2020;(40):e75–88. Disponible en:
http://dx.doi.org/10.1200/edbk_279901
15. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A-G, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* [Internet]. 2019;13(2):109–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
16. Díaz-Tasende J. Colorectal cancer screening and survival. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2018;110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5870/2018>
17. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;98:63–70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108495211830168X>
18. Areses Manrique MC, Iglesias Rey L, Cubiella J. El largo camino de la biología molecular a la práctica clínica en el cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;39(7):429–32. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-el-largo-camino-biologia-molecular-S0210570515002952>
19. Dávila A, López D, García Á, Suerdieck V, Iglesias L. Proteínas RAS [Internet]. <http://proteinasestructurafuncion.usal.es/>. 2020. Disponible en: <http://proteinasestructurafuncion.usal.es/moleculas/Ras/index.html>
20. Gomez A, Seravalle A. Utilidad de la determinación de mutaciones en genes RAS por biología molecular como marcadores predictivos de respuesta y selección de tratamiento [Internet]. Cibic Laboratorios. 2023.

21. Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer Metástasis Rev* [Internet]. 2020;39(4):1029–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-020-09915-5>
22. Kim HJ, Lee HN, Jeong MS, Jang SB. Oncogenic KRAS: Signaling and drug resistance. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(22):5599. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830757/>
23. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021;6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>
24. Amendola CR, Mahaffey JP, Parker SJ, Ahearn IM, Chen W-C, Zhou M, et al. KRAS4A directly regulates hexokinase 1. *Nature* [Internet]. 2019;576(7787):482–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1832-9>
25. Kerk SA, Papagiannakopoulos T, Shah YM, Lyssiotis CA. Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2021;21(8):510–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-021-00375-9>
26. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2019;9(5):871–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383518309584>
27. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022;72(4):372–401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21728>

28. Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in colorectal cancer: Current research and future prospects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(15):5311. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21155311>
29. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* [Internet]. 2019 ;575(7781):217–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666701/>
30. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, Calinisan A, Aranda R, Briere DM, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* [Internet]. 2020;10(1):54–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658955/>
31. Chong W, Zhu X, Ren H, Ye C, Xu K, Wang Z, et al. Integrated multi-omics characterization of KRAS mutant colorectal cancer. *Theranostics* [Internet]. 2022;12(11):5138–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.73089>
32. Afanador CH, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. *Biomedica* [Internet]. 2022;42(Sp. 1):154–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.5957>
33. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 30 de octubre de 2023];28(6):5356–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/currenocol28060447>

34. Kafatos G, Niepel D, Lowe K, Jenkins-Anderson S, Westhead H, Garawin T, et al. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. *Biomark Med* [Internet]. 2017;11(9):751–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747067/>
35. Ducreux M, Tabernero J, Grothey A, Arnold D, O'Dwyer PJ, Gilberg F, et al. Clinical and exploratory biomarker findings from the MODUL trial (Cohorts 1, 3 and 4) of biomarker-driven maintenance therapy for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2023 ;184:137–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921494/>
36. Hamfjord J, Guren TK, Glimelius B, Sorbye H, Pfeiffer P, Dajani O, et al. Clinicopathological factors associated with tumour-specific mutation detection in plasma of patients with RAS-mutated or BRAF-mutated metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2021;149(6):1385–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961700/>
37. Tria SM, Burge ME, Whitehall VLJ. The therapeutic landscape for KRAS-mutated colorectal cancers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(8):2375. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/8/2375>
38. Ng C, Li H, Wu WKK, Wong SH, Yu J. Genomics and metagenomics of colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2019;10(6):1164–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949936/>
39. Zhuang Y, Wang H, Jiang D, Li Y, Feng L, Tian C, et al. Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis. *BMC Cancer* [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08108-9>

40. Tran E, Robbins PF, Lu Y-C, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(23):2255–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1609279>
41. Christensen JG, Olson P, Briere T, Wiel C, Bergo MO. Targeting KRASg12c-mutant cancer with a mutation-specific inhibitor. *J Intern Med* [Internet]. 2020;288(2):183–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13057>

ABREVIATURAS

APC: Adenomatous polyposis coli

CCR: Cáncer Colorrectal

MAPK: Mitogen- Actived Protein Kinases

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

RYR2: Receptor 2 de rianodina

GLOSARIO

Biomarcador: Proceso que ocurre en un sistema y se interpreta como indicador de salud.

Exoma: Conjunto de exones del genoma.

FAT3: Gen codificador de proteínas

Glicolisis: En las reacciones enzimáticas que no requieren oxígeno, las células descomponen parcialmente la glucosa.

Hipermutado: Proceso de mutación programada, causando cambios en la secuenciación del ADN.

MEK: Proteínas participante en la señalización celular

Metilación: Reacción química donde un grupo metilo se une al ADN

MUC15: Gen codificador de proteínas

P53: Gen supresor de tumores

PI3K: Enzima encargada de la transmisión de señales celulares, encargadas de la multiplicación celular.

RAF: Protooncogén, serina /treonina quinasa

Secuenciación: Método para la determinación genética completa.

Wnt: Vía de señalización encargada de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular,

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Daniela del Cisne Játiva Bravo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105716518**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE SARCOMA ASOCIADO A RATAS (RAS) Y SU RELACIÓN EN EL PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 5 de Marzo de 2024

F: 
Daniela del Cisne Játiva Bravo
C.I. **0105716518**