

## [El papel de la proteína tirosina fosfatasa gamma del gen supresor de tumores en el cáncer](#)

[Christian Boni](#) and [Claudio Sorio](#)\*

[Front Cell Dev Biol.](#) 2021; 9: 768969.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8766859/>

### Abstracto

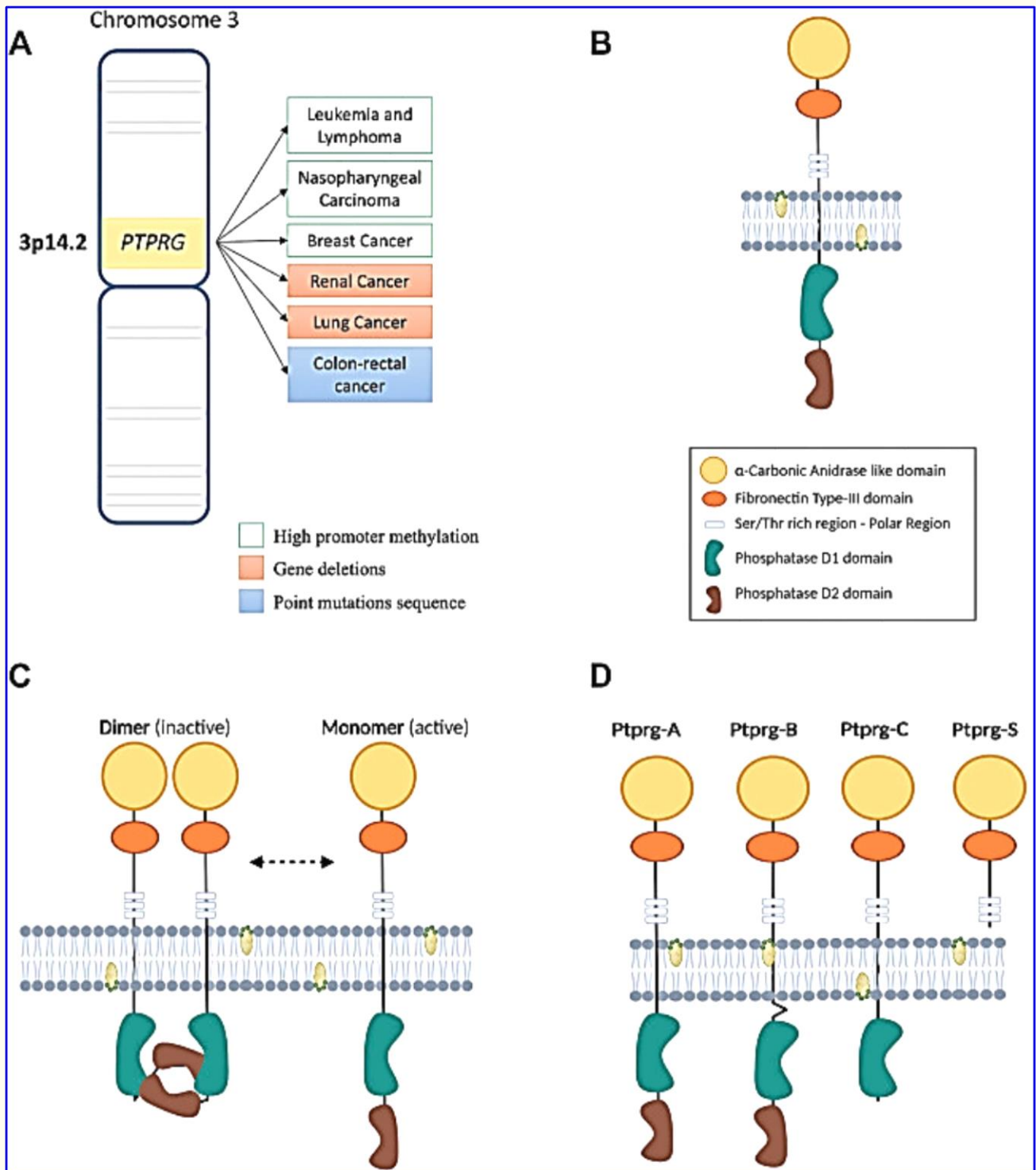
Los miembros de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP) están asociados con la regulación del crecimiento y el desarrollo del cáncer. Actuando como contrapartida natural de las tirosina quinasas (TK), involucradas principalmente en vías de señalización cruciales como la regulación del ciclo celular, la proliferación, la invasión y la angiogénesis, representan partes clave de mecanismos homeostáticos fisiológicos complejos. La proteína tirosina fosfatasa gamma (PTPRG) se clasifica como una subfamilia R5 de tipo receptor (RPTP) y se expresa ampliamente en varias isoformas en diferentes tejidos. *PTPRG* se considera un gen supresor de tumores (TSG) mapeado en el cromosoma 3p14-21, una región frecuentemente sujeta a pérdida de heterocigosidad en varios tumores. Sin embargo, los mecanismos informados de *PTPRG* regulación a la baja incluye mutaciones sin sentido, regulación del gen ncRNA y silenciamiento epigenético por hipermetilación de los sitios CpG en la región promotora que causa la pérdida de la función del producto génico. Se han descrito formas inactivas o pérdida total de la proteína PTPRG en cáncer colorrectal esporádico y síndrome de Lynch, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de ovario, mama y pulmón, cáncer gástrico o enfermedades que afectan el compartimento hematopoyético como linfoma y leucemia. Cabe destacar que en el Sistema Nervioso Central (SNC) PTPRZ/PTPRG parece ser crucial en el mantenimiento de la potencia neuronal relacionada con las células de glioblastoma, desempeñando un papel funcional patológico también en este tejido. En esta revisión, resumiremos el conocimiento actual sobre el papel de PTPRG en varios cánceres humanos.

**Palabras clave:** fosfatasa, PTPRG, biología del cáncer, supresor de tumores, activación aberrante de vías

### Introducción

La fosforilación representa una de las modificaciones postraduccionales mejor caracterizadas, una forma de cambio estructural que puede modificar las interacciones y la estabilidad de la estructura de la proteína y modular la actividad enzimática. Desde el descubrimiento de las proteínas tirosina quinasa (PTK) a fines de la década de 1970, han surgido múltiples evidencias del papel patogénico clave en la progresión del cáncer que condujeron a innumerables investigaciones y descubrimientos sobre los mecanismos reguladores subyacentes a las vías de señalización gobernadas por estas enzimas críticas ([Hunter, 2009](#)). Por otro lado, el campo de la proteína tirosina fosfatasa (PTP) se desarrolló con al menos 10 años de retraso y, al ser responsable de la eliminación de los grupos fosfato en los residuos de tirosina, se los vio como un contraactor natural para las PTK oncogénicas, convirtiéndose en de gran importancia. interés de estudio como objetivo terapéutico potencial ([Julien et al., 2011](#)). Una subdivisión clásica de la familia de genes PTP está formada por los receptores (RPTP), en particular los subgrupos R1-R8 localizados en la membrana celular, y los no receptores (NRPTP), incluidos los subgrupos NR1-NR9, localizados predominantemente en los espacios intermedios celulares como el citoplasma ([Alonso et al. al., 2004](#) ; [Stoker, 2005](#)). Otros miembros de esta gran superfamilia están representados por DSP (fosfatasas de doble especificidad) y LMP (fosfatasas de bajo peso molecular). A pesar de una especificidad bastante baja en los ensayos *in vitro*, estas enzimas poseen una alta especificidad de sustrato en las células, derivada principalmente de la distribución tisular específica, la localización subcelular restringida y de otras modificaciones postraduccionales (p. ej., fosforilación) que regulan sus funciones ([Tiganis y Bennet, 2007](#)). Los receptores de fosfatasa generalmente están compuestos por una región extracelular variable combinada con un segmento intracelular que incluye dominios de fosfatasa comúnmente compartidos en esta superfamilia. Esta unión los hace adecuados para coordinar tanto las actividades extracelulares (p. ej., adhesión célula-célula o célula-matriz) como la señalización intracelular. El receptor de proteína tirosina fosfatasa gamma (PTPRG) pertenece a la clase de receptores PTP similares a PTPRB/Z ([Krueger y Saito, 1992](#)), caracterizados por la presencia del dominio homólogo  $\alpha$ -anhidrasa carbónica (CAH) y un dominio de fibronectina tipo III. en la región N-terminal (la estructura de la proteína se representa en [Figura 1B](#)) ([Barnea et al., 1993](#) ; [Sorio et al., 1997](#)). Más allá de la región que atraviesa la membrana, dos dominios de fosfatasa altamente conservados (dominios en tándem) se extienden hacia el lado intracelular. El dominio D1 de fosfatasa catalíticamente activo está próximo a la membrana, mientras que el dominio D2 C-terminal proximal carece de actividad enzimática y se define como dominio pseudofosfatasa. Este dominio inactivo podría estar involucrado en la estabilidad, la especificidad del sustrato y la unión de las proteínas de acoplamiento ([Barnea et al., 1993](#)). Cabe destacar que la forma mutada D1028A carece de actividad de fosfatasa, lo que hace que el PTPRG quede completamente inactivo ([Zhang et al., 2012](#)). La organización de los dominios de la molécula PTPRG es fundamental para todas las tareas realizadas. En particular, la estructura intracelular (ICD) juega un papel fundamental en la regulación de la actividad de la fosfatasa. A pesar de la dimerización de las fosfatasas del receptor ya se conocía como un mecanismo de inhibición ([Jiang et al., 2000](#) ; [Sonnenburg et al., 2003](#) ; [Groen et al., 2008](#)), también PTPRG en la membrana celular parece autoasociarse formando un homodímero en un modelo de dimerización de "cabeza a pie". Si bien serán esenciales más confirmaciones, la flexibilidad del dominio transmembrana de PTPRG permitiría la interacción inhibitoria, que se elimina con la mutación de varios residuos en la interfaz entre los dominios D1 y D2. De hecho, en condiciones normales de dimerización, los

mutantes de PTPRG tienen una actividad catalítica más alta que el tipo salvaje ( [Barr et al., 2009](#) ). La representación del modelo "de pies a cabeza" de PTPRG se muestra en [Figura 1C](#).



**FIGURA 1**

(A) Mapa de la región del cromosoma 3 humano donde se encuentra el gen PTPRG. Por otro lado, las principales alteraciones genéticas y epigenéticas que involucran la expresión de PTPRG en diversas neoplasias malignas. (B) Ilustración de la estructura transmembrana de la fosfatasa PTPRG. Los diferentes dominios intra y extramembrana que forman la proteína se indican en la leyenda al lado. (C) Representación esquemática del modelo de dimerización "de la cabeza a los pies" de la fosfatasa PTPRG propuesto por [Barr et al., 2009](#). El dominio D2 inactivo del primer monómero de PTPRG interactúa con el dominio D1 del segundo monómero bloqueándolo. La transición del estado inactivo (dímero) al activo (monómero) se puede realizar utilizando la tecnología de péptidos troyanos (P1-WD) propuesta por [Montresor et al., 2021](#). Por su parte, la inhibición de la actividad de la fosfatasa se realizó utilizando un inhibidor específico del ácido 3-(3,4-diclorobencilio) tiofeno-2-carboxílico en el trabajo de [Tomasello et al., 2020](#). (D) Ilustración de las cuatro isoformas diferentes propuestas para PTPRG.

Se han atribuido numerosas funciones celulares al PTPRG debido a su amplia expresión en diferentes tejidos ( [Vezzalini et al., 2007](#) ). Los primeros datos funcionales específicos obtenidos a partir de células madre embrionarias murinas describieron un papel en la diferenciación del compartimento hematopoyético ( [Sorio et al., 1997](#) ), a pesar de que análisis posteriores en otro modelo de ratones nulos para *Ptprg* exhibieron anomalías conductuales leves sin mostrar un fenotipo obvio ( [Lamprianou et al., 2006](#) ; [Zhang et al., 2012](#) ). Un papel en la regulación del flujo sanguíneo/presión y en la relajación vascular a través del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. La respuesta se describió utilizando el mismo modelo murino: en condiciones de equilibrio ácido/base alterado, como concentraciones bajas de  $[\text{HCO}^{3-}]$ , efectos vasorrelajantes inducidos por PTPRG, que se redujeron en ratones sin *Ptprg* ( [Boedtker et al., 2016](#) ; [Hansen et al., 2020](#) ). Además, se describió un proceso similar en los túbulos renales proximales, donde la presencia de PTPRG aumentó la reabsorción de  $\text{HCO}^{3-}$  ( [Zhou Y. et al., 2016](#) ). Ambos representan información útil para comprender las condiciones vasculares relacionadas con la alteración del equilibrio ácido/base, como un accidente cerebrovascular o un infarto, pero también las células cancerosas y su microambiente. Los estudios de PTPRG se han centrado en el sistema nervioso central (SNC), que se caracteriza por la expresión de diversas fosfatasa ( [Lamprianou y Harroch, 2006](#) ). PTPRG está involucrado en el desarrollo de la médula espinal en pollo ( [Hashemi et al., 2011](#) ), de hecho, su expresión se detectó en células neuronales, más específicamente en neuronas sensoriales (p. ej., neuronas piramidales en capas corticales II y V) y astrocitos ( con mayor expresión en neuroinflamación) mientras que las células gliales fueron ligeramente positivas ( [Lamprianou et al., 2006](#) ; [Lorenzetto et al., 2014](#) ). La falta de conocimiento sobre el ligando de la proteína PTPRG llevó a Bouyain et al. analizar algunas moléculas pertenecientes a la familia de las contactinas (CNTN), que están implicadas en la adhesión celular y que ya se sabe que son ligandos de PTPRZ/B. CNTN1 se une a las células gliales que expresan PTPRZ, aumentando el crecimiento de neuritas y jugando un papel en el desarrollo del SNC ( [Peles et al., 1995](#) ). De manera similar, enfoques bioquímicos y estructurales han indicado una interacción entre PTPRG y varios miembros de esta familia (CNTN3 4, 5 y 6) ( [Bouyain y Watkins, 2010b](#) ). En cambio, en la superficie celular, tanto *cis* como *trans* Las interacciones entre CNTN3 y PTPRG se han destacado en las neuronas, lo que plantea la hipótesis de un posible papel en el desarrollo neuronal, como ya se demostró para PTPRA ( [Bouyain y Watkins, 2010a](#) ; [Nikolaienko et al., 2016](#) ). Se informaron niveles elevados de PTPRG en procesos neurológicos y de inflamación hepática, lo que sugiere un mayor nivel de complejidad en la regulación postraduccional del PTPRG ( [Lorenzetto et al., 2014](#) ; [Moratti et al., 2015](#) ). En particular, la expresión de *Ptprg* en el hígado se ha indicado como un indicador específico de inflamación y una posible causa de resistencia a la insulina ( [Brenachot et al., 2017](#) ). Hasta ahora, se informó que los factores proinflamatorios como LPS o IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  regulan al alza el *PTPRG* en la línea celular de astrocitoma o cultivo de astrocitos ( [Schumann et al., 1998](#) ; [Lorenzetto et al., 2014](#) ) y también parecen asociarse a linajes mieloides específicos, como la diferenciación de monocitos a células dendríticas ( [Lissandrini et al., 2006](#) ). A pesar de estos ejemplos (seguramente se espera que se descubran más funciones en el contexto fisiológico) de un papel importante en la fisiología celular normal, los principales datos sobre la función de PTPRG derivan de estudios sobre su función supresora de tumores, ya que se encontraron alteraciones genéticas en numerosas neoplasias malignas. Por esta razón, describimos principalmente los datos disponibles sobre los mecanismos de expresión y regulación de la actividad de PTPRG en el contexto de la neoplasia y sus posibles aplicaciones clínicas.

## Mecanismos que promueven el silenciamiento de PTPRG en el cáncer

---

### Procesos genómicos y epigenéticos

La primera sugerencia de un papel oncosupresor desempeñado por *PTPRG* está relacionada con la delección no aleatoria en su región cromosómica en diferentes tipos de carcinomas. [Figura 1A](#) ( [LaForgia et al., 1991](#) ). Un análisis posterior reveló pérdida de heterocigosidad del locus *PTPRG* en carcinomas renales de células claras (RCC), sin evidencia de mutaciones en los 30 exones de la proteína ( [Druck et al., 1995](#) ). Cabe destacar que últimamente se descubrió que esta región alberga el gen *FHIT* de TS ( [Panagopoulos et al., 1996](#) ). Por otro lado, las observaciones de 12 microsatélites mapeados en el cromosoma 3p12.2–21.1, específicamente en el marcador D3S1239, mostraron una pérdida no aleatoria tanto en líneas celulares de NPC (carcinoma nasofaríngeo) como en tres de siete (43%) de NPC primario. muestras ( [Cheung et al., 2008](#) ).

Los estudios sobre la alteración genética de las fosfatasa en cánceres humanos evaluaron los exones codificadores de 87 miembros de la superfamilia de genes PTP. El examen de 3,3 Mb de secuencias reconoció mutaciones somáticas que afectan a seis genes PTP, incluido *PTPRG* . Específicamente, el estudio de 157 cánceres colorrectales reveló ocho casos (5%) que albergaban mutaciones somáticas en el gen *PTPRG* ( [Wang et al., 2004](#) ). La detección de la alteración del cáncer ha demostrado que ocurrieron muchas mutaciones en genes capaces de afectar el estado de metilación del ADN o controlar la estructura de la cromatina. Estos análisis, realizados con tecnología de alto rendimiento, muestran que el estado epigenético del cáncer puede ser fácilmente la causa de las numerosas mutaciones que se producen en las células tumorales ( [Shen y Laird, 2013](#) ); [Klutstein et al., 2016](#) ). La exploración de la mucosa del colon normal y cancerosa utilizando un microarreglo de islas CpG, específicamente en una región rica en CpG en el intrón 1 de *PTPRG* , reveló que 17/18 muestras de carcinoma colorrectal exhibieron un estado completamente metilado. Además, también se han identificado datos comparables en estadios de carcinoma más tempranos (p. ej., adenomas serrados) y en el síndrome de Lynch asociado con cánceres colorrectales. Independientemente del estado de metilación y las etapas del tumor, no se detectó ninguna variación en la expresión del ARNm de *PTPRG* . Sin embargo, la metilación del intrón 1 de *PTPRG* , aproximadamente 3 Kpb aguas abajo del sitio de inicio de la transcripción, redujo la unión de la proteína CTCF a la secuencia del intrón 1. ( [Van Roon et al., 2011](#) ). La proteína nuclear que tiene 11 dominios de dedos de zinc CTCF está altamente conservada en todas las especies, desde *drosófila* hasta la radiación de los mamíferos, y permite que los

vertebrados regulen negativa y positivamente su transcripción ( [Dunn y Davie, 2003](#) ; [Kim et al., 2007](#) ). La unión reducida de CTCF con el intrón 1 de la secuencia *PTPRG* podría debilitar la formación de estructuras reguladoras de cromatina esenciales para la expresión de genes distantes ( [van Roon et al., 2011](#) ). Además, se han encontrado altos niveles de metilación en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) ( [Ismail et al., 2020](#) ). En cambio, *PTPRG* la metilación del promotor se asoció regularmente con una disminución de la expresión de proteínas y se ha informado en varios tumores malignos. Shu et al. describieron una reducción del ARNm de *PTPRG* en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y SK-Br-3, en comparación con una línea celular no cancerosa MCF-10A. Se identificaron valores pequeños de ARNm de *PTPRG* en líneas de células cancerosas que coincidían con el patrón de metilación evaluado usando la enzima de restricción TaqI mediante el ensayo COBRA ( [Shu et al., 2010](#) ). De manera similar, el estado hipermetilado del promotor *PTPRG* se caracterizó en líneas celulares NPC mediante PCR específica de metilación. Ampliar el análisis a siete biopsias NPC humanas, emparejadas con la contraparte de tejido normal mostró *PTPRG* alelos metilados solo en tejidos tumorales ( [Cheung et al., 2008](#) ). Se informaron alteraciones similares en neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en pacientes con linfoma cutáneo de células T ( [Chatterton et al., 2014](#) ; [Stevenson et al., 2014](#) ). Una investigación de todo el genoma de las islas promotoras CpG identificó varias tirosina fosfatasa unidas a la membrana frecuentemente metiladas, incluida la *PTPRG* ( [van Doorn et al., 2005](#) ; [Kuang et al., 2008](#) ). Esta selección inicial llevó a Stevenson et al. para investigar el estado de metilación de 22 líneas celulares leucémicas, demostrando una fuerte metilación del promotor de la fosfatasa *PTPRO*, mientras que *PTPRG* y otros mostraron patrones variables entre líneas celulares mieloides y linfoides. De manera significativa, también se identificaron niveles de metilación más altos en 57 muestras de pacientes con LLA, con una tasa de metilación del promotor de *PTPRG* del 63 % ( [Stevenson et al., 2014](#) ). Al mismo tiempo, se estableció una correlación directa entre la metilación de *PTPRG* (tanto CpG en el promotor como en el cuerpo del gen) y el fenotipo mutado en *RAS* en TODOS los pacientes infantiles ( [Chatterton et al., 2014](#) ; [Xiao et al., 2014](#) ). De hecho, se demostró que el factor de transcripción RREB1 inducido por KRAS puede unirse a un elemento sensible a *RAS* (RRE) en el *PTPRG* región promotora. Esta característica enfatiza una modulación de la expresión de fosfatasa inducida por KRAS, especialmente después del tratamiento con un agente desmetilante, lo que enfatiza la relevancia de la regulación epigenética ( [Xiao et al., 2014](#) ).

El análisis de la expresión de *PTPRG* condujo a su caracterización también en el linaje mieloide ( [Lissandrini et al., 2006](#) ) y en enfermedades mieloproliferativas ( [Della Peruta et al., 2010](#) ). Recientemente, nuestro laboratorio demostró una intensa correlación entre la expresión de *DNMT-1* y *3b*, dos ADN metiltransferasas que cooperan en el silenciamiento de genes supresores de tumores ( [Rhee et al., 2002](#) ) y la reducción de la expresión de *PTPRG* en LMC. Estas dos metiltransferasas se encontraron altamente expresadas en células de LMC y la inmunoprecipitación de cromatina reveló el compromiso de *DNMT-1* con la secuencia del promotor *PTPRG* ( [Tomassello et al., 2020](#) ). Además, resultados recientes han destacado una alta frecuencia de metilación de islas CpG en pacientes con CML en comparación con el grupo de control. Curiosamente, la hipermetilación de las islas CpG en el intrón 1 de *PTPRG* se identificó en un grupo de pacientes que no respondieron a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en comparación con uno recién diagnosticado ( [Ismail et al., 2020](#) ). En casi todos los estudios realizados sobre la metilación del promotor de *PTPRG*, el tratamiento con agentes desmetilantes (incluida la 5-azacitidina) restauró la expresión de *PTPRG* ( [van Doorn et al., 2005](#) ; [Cheung et al., 2008](#) ; [Della Peruta et al., 2010](#) ). [Shu et al., 2010](#) ; [Stevenson et al., 2014](#) ; [Xiao et al., 2014](#) ; [Tomassello et al., 2020](#) ). Estos resultados respaldan cómo el silenciamiento epigenético representa un mecanismo general para modular la expresión de *PTPRG*, especialmente en la leucemia. [Figura 1A](#)).

#### Regulación post-transcripcional y post-traducciona

Se sabe que la proteína *PTPRG* se somete a un procesamiento específico: se han descrito cuatro isoformas diferentes como empalme alternativo en células cerebrales de rata ([Figura 1D](#)) ( [Shintani et al., 1997](#) ). Además de la clásica estructura completa de la fosfatasa, la forma truncada del dominio extracelular parece ser de particular relevancia. De hecho, cada vez más evidencia enfatiza un papel en varios tejidos bajo estado inflamatorio ( [Lorenzetto et al., 2014](#) ; [Moratti et al., 2015](#) ; [Jiang et al., 2020](#) ). Como se discutió anteriormente, *PTPRG* también se regula en el contexto de la diferenciación de células mieloides ( [Lissandrini et al., 2006](#) ). Además, la forma activa completa de la fosfatasa *PTPRG* protege las líneas celulares de cáncer de mama del aumento del crecimiento celular y la proliferación inducida por el estradiol-17 $\beta$  y el zeranol, los cuales pueden inducir una respuesta estrogénica ( [Liu et al., 2004](#) ). Considerando esto, Wang et al. encontraron una menor cantidad de ARNm de *PTPRG* en tejidos de cáncer de mama en comparación con células de tejidos sanos. Posteriormente, investigaron el papel de los ácidos linoleicos conjugados, compuestos naturales que protegen a las células de cáncer de mama de los efectos proliferativos estrogénicos. Se demostró que t10, c12-CLA y t9, c11-CLA mejoran la expresión de *PTPRG* en líneas celulares de cáncer de mama, pero también en tejidos cancerosos humanos. Esta condición ocurre principalmente en las células epiteliales, sin efectos sobre las células del estroma, lo que indica la regulación selectiva de estos compuestos por *PTPRG* y su papel antitumoral en el cáncer de mama ( [Wang et al., 2006](#) ).

Las técnicas genómicas de vanguardia permitieron el estudio de formas de ARN no codificantes, un componente masivo en el genoma humano que participa en la regulación del transcriptoma. Se ha demostrado que la alteración de los niveles de estos ncRNA críticos promueve la tumorigénesis ( [Goodall y Wickramasinghe, 2021](#) ). La expresión de *PTPRG* está regulada por diferentes ncRNA, clasificados de acuerdo con moléculas estructuralmente diferentes y sus roles biológicos ejercidos ([tabla 1](#)). Varios microARN (miARN) compuestos por 18–25 nucleótidos podrían inducir la modulación del ARNm al guiar la expresión génica a través de la unión a la región 3'UTR del ARNm ( [Ha y Kim, 2014](#) ). La expresión alterada de varios miARN, como los que pertenecen al grupo policistrónico miR-17–92, se ha asociado con la tumorigénesis ( [Hong et al., 2010](#) ). Liu et al. analizó el papel de *PTPRG* en el cáncer de mama humano, confirmando la drástica reducción de la proteína *PTPRG* en comparación con el tejido humano sano. La regulación postranscripcional de *PTPRG* se ha indicado como consecuencia del aumento de los niveles de miR-



19b solo en tejidos cancerosos. De hecho, el tratamiento con un anti-miR-19b restauró posteriormente los niveles de expresión de la proteína PTPRG. Finalmente, un *siRNA específico de PTPRG* simula la reducción de la proteína fosfatasa aumentando la capacidad tumorigénica de las líneas celulares cancerosas, lo que confirma el papel supresor de tumores que desempeña PTPRG en el cáncer de mama humano ( [Liu et al., 2016](#) ). De manera similar, miR-141 perteneciente a la familia miR-200 afecta la expresión de *PTPRG* en tejido renal. En concreto, el efecto demostrado por Newbury et al. revela el aumento del valor de miR-141 en la lesión renal aguda (AKI). Al inducir miR-141 y causar un estrés oxidativo celular similar ( $H_2O_2$ ) se logró la reducción de la expresión de PTPRG. MiR-141 aumentó la muerte celular y disminuyó la viabilidad en células PTEC, obteniendo los mismos resultados por transfección de siRNA contra *PTPRG* ( [Newbury et al., 2021](#) ).

TABLA 1. ncRNA dirigido a *PTPRG* en procesos de enfermedades.

ARNnc	fuelle de tejidos	Expresión	Referencias
I-19b	Pecho	Regulación al alza	<a href="#">Liu et al. (2016)</a>
I-567	Pulmón	Regulación al alza	<a href="#">Yu et al. (2019)</a>
cMras	Pulmón	regulación a la baja	<a href="#">Yu et al. (2019)</a>
I-141	Riñón	Regulación al alza	<a href="#">Newbury et al. (2021)</a>
lncRNA-AS1	Brest, hueso, otros	Modificación	( <a href="#">Zhao et al., 2014</a> ; <a href="#">Iranpour et al., 2016</a> ; <a href="#">Ge et al., 2021</a> )

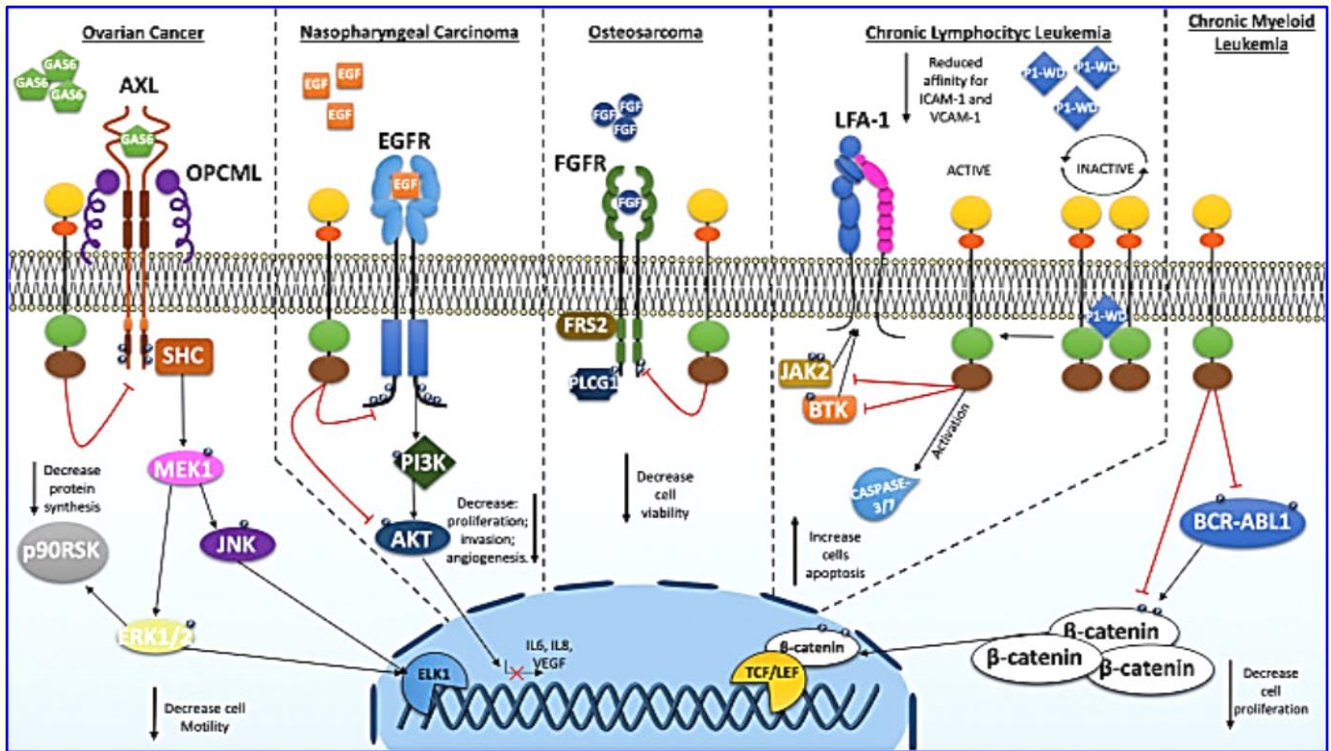
Los CircRNA son una nueva clase de ARN no traducido, generalmente utilizados como marcadores de enfermedades de iniciación/progresión, caracterizados por una estructura circular especial y una mayor tolerancia a las exonucleasas ( [Meng et al., 2017](#) ). Evidencia reciente en cáncer de pulmón que indica un papel crucial para niveles reducidos de has\_circ\_100,395, un circRNA que funciona como una esponja para miR-1228 que estuvo involucrado en el desarrollo del cáncer ( [Chen et al., 2018](#) ). Además, el estudio que involucró a otro circRNA hsa\_circ\_0067512 (cMras) indicó su regulación negativa en tejidos de adenocarcinoma de pulmón humano (LUAD) y líneas celulares LUAD. Dado que se sabe que los circRNA controlan las funciones del mRNA, Yu et al. identificó un posible proceso regulatorio que permite que cMras/miR-567 module *PTPRG* expresión. En particular, la reducción de cMras en LUAD dejó libre al miR-567 para unirse a la 3'UTR del ARNm de PTPRG, reduciendo su expresión. Los efectos obtenidos por este mecanismo del cáncer reflejan el aumento de la proliferación/migración en las células de cáncer de pulmón. Finalmente, se reveló un peor pronóstico en pacientes con LUAD con niveles bajos de expresión de PTPRG, lo que sugiere un papel protector de la fosfatasa en este cáncer ( [Yu et al., 2019](#) ). Los ncRNA que gobiernan la expresión de PTPRG en los procesos de enfermedad se muestran en [tabla 1](#).

Aunque conocemos solo una pequeña fracción de lncRNA funcionales hasta la fecha, se ha demostrado que estas moléculas de ncRNA transcritas de más de 200 nt modulan cada nivel de expresión génica. El silenciamiento génico postranscripcional puede ocurrir a través de la categoría de lncRNA antisentido, como PTPRG-AS1 ( [Faghihi and Wahlestedt, 2009](#) ; [Wang and Chang, 2011](#) ). La expresión de PTPRG-AS1 se ha considerado como un factor oncogénico en varios tipos de cáncer. Además, la expresión del gen *PTPRG* puede verse afectada por una alta manifestación de PTPRG-AS1 que afecta sus funciones TSG. Estas evidencias se asociaron con una mayor supervivencia de pacientes con cáncer de mama que tenían un patrón específico de tres lncRNA, incluidos niveles reducidos de PTPRG-AS1 ( [Zhao et al., 2014](#) ; [Iranpour et al., 2016](#) ) ( [tabla 1](#) ).

## PTPRG interactúa con oncogenes característicos en tipos de cáncer específicos

### Leucemia y Linfomas

Diversas pruebas reflejan el papel crítico de *PTPRG* en las neoplasias malignas de la médula ósea y la sangre periférica. Investigaciones realizadas en los distintos subgrupos de leucemias y linfomas reportan una implicación significativa del *PTPRG* subrayada por múltiples datos obtenidos sobre los mecanismos epigenéticos que afectan a este gen ( [van Doorn et al., 2005](#) ; [Chatterton et al., 2014](#) ; [Stevenson et al., 2014](#) ) ; [Xiao et al., 2014](#) ). En este contexto, se ha demostrado que PTPRG modifica negativamente la fosforilación de la quinasa ERK1/2 en el modelo de línea celular que expresa *KRAS* mutante capaz de alterar varias cascadas de señales, incluidas AKT, ERK1/2, I $\kappa$ B- $\alpha$ , JNK y p38 MAPK ( [Xiao et al., 2014](#) ). La leucemia linfocítica crónica (LLC) se definió como la acumulación de linfocitos B, tanto en órganos linfoides primarios como secundarios, que se caracterizan por una vida celular prolongada ( [Pangalis et al., 2002](#) ). El grupo Laudanna informó que se encontró que PTPRG estaba involucrado en la regulación del eje BTK/JAK2 en la activación de integrinas desencadenada por CXCR4 y BCR ( [Mirenda et al., 2015](#) ; [Montresor et al., 2018](#) ). La activación de PTPRG (P1-WD) mediada por péptido troyano demostró la capacidad de reducir la fosforilación de JAK2 y BTK al producir una fuerte reducción en la capacidad de adhesión mediada por integrina de linfocitos B sanos y leucémicos. [Figura 2](#)). Además, el PTPRG activado fue capaz de inducir el proceso apoptótico tan intensamente como el inhibidor de BTK Ibrutinib, específicamente en LLC y no en linfocitos B sanos. Estos resultados también se confirmaron mediante el uso del dominio catalítico D1 completo diseñado en una forma permeable a la membrana (TAT-ICD) ( [Montresor et al., 2021](#) ).



**FIGURA 2.** Representaciones esquemáticas de las vías celulares más investigadas sobre el papel de PTPRG en varios tipos de cáncer. Como supresor de tumores, PTPRG regula varios oncogenes como BCR-ABL1, EGFR, FGFR y otros. La alteración de PTPRG enfatiza algunas características celulares asociadas con el cáncer, como la proliferación, la motilidad y la invasión.

La primera neoplasia hematológica en la que se descubrió un papel clave de *PTPRG* es la leucemia mieloide crónica (LMC) Ph<sup>+</sup>. Della Peruta et al. informó cómo la fosforilación de tirosina de BCR-ABL1, CRKL y STAT5 disminuyó en K562 transfectado con *PTPRG* e informó sobre la regulación a la baja del ARNm y la proteína de PTPRG en pacientes con LMC ( Della Peruta et al., 2010 ). Este tipo de resultado se replicó de forma independiente confirmando la actividad inhibitoria de PTPRG sobre la proteína BCR-ABL1 y sobre sustratos influenciados por ella misma como la quinasa ERK1/2 ( Drube et al., 2018 ). Además, la desfosforilación de BCR-ABL1 en Y245, un residuo clave para la actividad quinasa, junto con el deterioro de los residuos fosforilados de tirosina que estabilizan la β-catenina, constituye un problema fundamental para la progresión de la enfermedad ( Della Peruta et al., 2010 ; Tomasello et al., 2020 ). El tratamiento con TKI y el posterior logro de MMR (respuesta molecular principal) se asoció con una recuperación de la expresión de *PTPRG*, mientras que *PTPRG* aún estaba ausente en pacientes que no lograron la MMR ( Della Peruta et al., 2010 ; Vezzalini et al., 2017 ) lo que sugiere que la recuperación de la hematopoyesis no neoplásica está asociada a la restauración de *PTPRG* expresión. Un análisis reciente de citometría de flujo ha confirmado esta asociación entre MMR y la expresión restaurada de *PTPRG* en pacientes con CML después del tratamiento con TKI ( Figura 2; Tabla 2; Tabla 3 ) ( Drube et al., 2018 ; Ismail et al., 2021 ).

**TABLA 2.** RTK cancerosos que interactúan con PTPRG.

Proteínas	Enfermedad	Rol PTPRG	Referencias
COMO2	LLC	Disminuye la adhesión mediada por integrinas y aumenta la apoptosis	( Mirenda et al., 2015 ; Montresor et al., 2021 )
BTK	LLC	Disminuye la adhesión mediada por integrinas y aumenta la apoptosis	( Mirenda et al., 2015 ; Montresor et al., 2021 )
BCR-ABL1	LMC	Disminuir la proliferación celular	( Della Peruta et al., 2010 ; Vezzalini et al., 2017 ; Drube et al., 2018 ; Tomasello et al., 2020 )
AXL	Cáncer de ovarios	Disminuir la motilidad celular y el fenotipo del cáncer	( Antony et al., 2018 ; Zurzolo, 2018 )
EGFR	PNJ	Disminuir la proliferación celular, la invasión y los procesos de angiogénesis.	( Cheung et al., 2008 ; Cheung et al., 2015 )
FGFR	Osteosarcoma	Disminuir la viabilidad celular	Kostas et al. (2018)

TABLA 3. Papel clínico hipotético de PTPRG en cánceres.

Enfermedad	Rol predictivo	Efectos pronósticos	Referencias
Leucemia mieloide crónica	Los pacientes con leucemia mieloide crónica con gran respuesta a la terapia expresan altos niveles de PTPRG en comparación con los niveles en el momento del diagnóstico	Se han encontrado niveles elevados de ARNm de PTPRG en pacientes que logran la respuesta molecular más alta (MMR) después de la terapia en comparación con los que no responden.	( <a href="#">Della Peruta et al., 2010</a> ; <a href="#">Vezzalini et al., 2017</a> ; <a href="#">Ismail et al., 2020</a> ; <a href="#">Ismail et al., 2021</a> )
Adenocarcinoma de pulmón		Los polimorfismos específicos de la línea germinal, como los SNP en el gen PTPRG, pueden influir en la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón	<a href="#">Galvan et al. (2015)</a>

### Carcinoma

Numerosos informes indican una expresión reducida de *PTPRG* en cánceres derivados del epitelio. Los datos están disponibles para varios tejidos y, más específicamente, para carcinoma de células escamosas de pulmón ( [van Niekerk and Poels, 1999](#) ; [Galvan et al., 2015](#) ), mama ( [Liu et al., 2016](#) ), gástrico o esofágico ( [Wu et al., 2006](#) ; [Lo et al., 2007](#) ), ovario ( [van Niekerk and Poels, 1999](#) ), cáncer colorrectal ( [Wang et al., 2004](#) ; [van Roon et al., 2011](#) ) y carcinoma nasofaríngeo (NPC) ( [Cheung et al., 2008](#) ; [Cheung et al., 2015](#) ). Algunos estudios abordaron el papel de PTPRG en el carcinoma nasofaríngeo, donde la matriz extracelular (ECM) parece desempeñar un papel clave en la progresión del ciclo celular. *Las células NPC transfectadas con PTPRG* mostraron una detención significativa del ciclo celular en comparación con el control, particularmente cuando estas líneas celulares formaron esferoides en cultivos 3D, lo que subraya la supresión inducida por PTPRG a través de la interacción con ECM. En estas condiciones, PTPRG reduce la forma fosforilada de Rb (activa) produciendo la detención del ciclo celular G1 a través de la regulación de la ciclina D1 ( [Cheung et al., 2008](#) ). Investigaciones posteriores revelaron una vía reguladora adicional que involucra PTPRG/EGFR/AKT en NPC ( [Yip et al., 2008](#) ). EGFR está regulado en Y1068 e Y1086 por PTPRG que induce una regulación a la baja de la vía PI3K/AKT, también confirmada por la reducción de la fosforilación de varios sustratos aguas abajo de AKT como JNK, c-JUN y CREB ( [Figura 2](#) resume todos los interactuadores de PTPRG ). Sorprendentemente, PTPRG suprime la capacidad invasiva de las células NPC y al mismo tiempo limita la angiogénesis ( [Cheung et al., 2015](#) ). En el cáncer de ovario epitelial (EOC), la supresión de *OPCML*, un TSG reconocido en varios cánceres, junto con la sobreexpresión de *RPTK AXL*, confieren una peor supervivencia global ( [Sellar et al., 2003](#) ). En células ováricas normales, Anthony J. et al. descubrió la interacción de la chaperona entre la proteína *OPCML* y la forma activa de la quinasa *AXL* en los dominios lipídicos enriquecidos con colesterol en la membrana celular, en los que también reside el PTPRG. La proximidad de PTPRG mediada por *OPCML* a la quinasa *AXL* produce un efecto inhibitorio sobre la vía *AXL* y otra red de *RPTKs*, reduciendo la expresión de factores de transcripción relacionados con la transición epitelio-mesenquimatoso (EMT) como *ZEB1* y relacionados con la motilidad celular como *Slug*. Además, las células que expresan *PTPRG* fueron más sensibles a los inhibidores de *AXL*, mejorando el efecto terapéutico. En EOC, *OPCML* puede regularse a la baja, evitando así el efecto supresor de tumores de PTPRG ( [Antony et al., 2018](#) ; [Zurzolo, 2018](#) ). Además de EOC, se encontró que el lncRNA *PTPRG-AS1* estaba altamente expresado en muestras primarias y líneas celulares en comparación con las contrapartes normales. De hecho, parece que *PTPRG-AS1* puede funcionar como una esponja para *miR-545-3p*, que se une a la UTR 3' del gen *HDAC4* y provoca la represión tanto del ARNm como de la proteína. Curiosamente, al interferir con la expresión de *PTPRG-AS1*, las capacidades tumorigénicas de estas células se han reducido considerablemente tanto *in vitro* como en el modelo de xenoinjerto tumoral ( [Shi et al., 2020](#) ). La separación entre PTPRG y *AXL* por un lado ( [Antony et al., 2018](#) ) y la alta expresión de lncRNA antisentido *PTPRG-AS1* por el otro ( [Shi et al., 2020](#) ), aunque con implicación en diferentes vías, sugieren una regulación fina e intrincada de PTPRG en el COE. De manera similar, en el cáncer colorrectal, la identificación de mutaciones somáticas sugiere un escenario complejo en el que *PTPRG* puede modificarse cuantitativamente (expresión reducida impulsada por metilación/ARN no codificantes) y cualitativamente (mutaciones somáticas), una característica compartida con la alteración de otros TSG clásicos en desarrollo del cáncer. ( [Capellini et al., 2021](#) ; [Li et al., 2021](#) ). Cabe destacar el caso del carcinoma de células de Merkel, donde la integración del poliovirus de células de Merkel (MCV o MCPyV) para formar fusiones de diferente longitud con el intrón 1 del *PTPRG humanogene*. La incorporación del virus se encuentra asociada en el 80% de los casos y solo en el 8% de los controles ( [Feng et al., 2008](#) ), agregando un nuevo escenario en la lista de alteraciones que ocurren en el contexto del gen *PTPRG* y posiblemente contribuyendo a la patogénesis de este enfermedad.

### Sarcoma

La observación de que PTPRG y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) interactúan y colocalizan en la membrana plasmática, lo que muestra un modelo adicional de regulación de PTPRG. Curiosamente, en las células de sarcoma U2OS, PTPRG desfosforila directamente el FGFR1 activo, conectando por primera vez PTPRG con el desarrollo de sarcomas ( [Kostas et al., 2018](#) ). De hecho, se demostró que la sobreexpresión de FGFR y las mutaciones activadoras desempeñan un papel importante en varios tipos de sarcomas, como el osteosarcoma, el rhabdomyosarcoma y el sarcoma de tejidos blandos ( [Taylor et al., 2009](#) ; [Guagnano et al., 2012](#) ; [Weekes et al., 2016](#) ). [Zhou W.-Y. et al., 2016](#) [Chudasama et al., 2017](#) ). Mientras tanto, el adaptador de señalización aguas abajo específico de FGFR, el sustrato 2 de FGFR (FRS2), se sobreexpresa en el liposarcoma y hace que estas células sean sensibles a los inhibidores de FGFR ( [Zhang et al., 2013](#) ; [Hanes et al., 2016](#) ). En el osteosarcoma, la pérdida de PTPRG representa una ventaja para las células cancerosas (en la figura se muestra un diagrama

representativo). [Figura 2](#)). Precisamente, PTPRG regula FGFR1 y además parecía afectar la eficiencia del inhibidor de TK en la quinasa FGFR. Esto representaría un posible mecanismo de resistencia a fármacos de las células cancerosas y la presencia de PTPRG podría reducir la concentración efectiva del fármaco. Además, PTPRG también podría modular la actividad de FGFR4 en el rabdomiosarcoma, de hecho, el uso de siRNA contra PTPRG en la línea celular RH30 tratada con FGF aumenta la fosforilación del receptor FGFR4 y la molécula aguas abajo como PLCG1 (fosfolipasa C-gamma 1) en comparación con el control de codificación ([Kostas et al., 2018](#)). Recientemente se descubrió que ocurre otro mecanismo en pacientes con osteosarcoma que involucra el ARN largo no codificante PTPRG-AS1. La sobreexpresión de PTPRG-AS1 puede predecir el mal pronóstico de los pacientes y puede tener un efecto promotor de la metástasis de células de osteosarcoma que se asocia con una mayor capacidad migratoria de las células Saos-2 ([Ge et al., 2021](#)).

### Cánceres del Sistema Nervioso Central

La línea celular de astrocitoma U373-MG y los astrocitos primarios expresan *PTPRG* cuya expresión se encontró que estaba regulada por IL-1 o TNF $\alpha$  ([Schumann et al., 1998](#); [Lorenzetto et al., 2014](#)). El análisis de tejidos humanos fijados en formalina e incluidos en parafina mostró una sobreexpresión de PTPRG en casos de astrocitoma con expresión nula o limitada en sus homólogos sanos ([Vezzalini et al., 2007](#); [Lorenzetto et al., 2014](#)). En estos tipos de tumores, aunque *PTPRG* la sobreexpresión puede ser la manifestación de un papel oncogénico putativo, también podría estar asociada con el estado indiferenciado de las células neoplásicas, como lo sugieren estudios previos que muestran un papel de esta fosfatasa en la diferenciación hematopoyética de células embrionarias murinas y en el crecimiento de neuritas ([Shintani et al., 2012](#)). [al., 1997](#) Sorio [et al., 1997](#)). Notable, PTPRG ha estado involucrado en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina involucrada en la diferenciación, migración celular y proliferación durante la embriogénesis y en tejidos adultos donde varias moléculas pequeñas que pueden modularlo pueden tener efectos opuestos dependiendo del tipo de célula. Al-Harhi et al. informaron que las moléculas pequeñas que actúan sobre las células epiteliales del colon no tienen el mismo efecto en los astrocitos, lo que sugiere que diferentes vías que involucran a la  $\beta$ -catenina están activas en las células del SNC ([Al-Harhi, 2012](#)). Sin embargo, la falta de conocimiento sobre la función de *PTPRG* en este tipo de tumor no permite una clasificación precisa de su papel.

Hay algunas características disponibles sobre el papel de *PTPRG* en el cáncer que afecta a las células gliales. Los datos informan una mayor expresión del otro miembro del grupo R5 *PTPRZ* en células de glioblastoma ([Muller et al., 2003](#)). En primer lugar, *PTPRZ*- knockdown ha reducido algunas características peculiares del tumor, como la proliferación, la migración y el crecimiento, así como la disminución de la expresión de varios factores de transcripción relacionados con el cáncer, como SOX2, OLIG2 y POU3F2. En segundo lugar, la porción soluble de PTPRZ (sPTPRZ) constituye un prometedor biomarcador de diagnóstico presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que ayuda a identificar diferentes tipos de gliomas ([Ulbricht et al., 2006](#); [Fujikawa et al., 2016](#)); [Fujikawa et al., 2017](#); [Yamanoi et al., 2020](#)). En este tumor, ambos miembros de RPTP del grupo R5 se sobreexpresaron y poseían un comportamiento oncogénico. El grupo Noda pudo sintetizar inhibidores específicos para el dominio D1 de PTPRZ/PTPRG. La molécula NAZ2329 aumentó la fosforilación de algunos objetivos aguas abajo de las fosfatasas (por ejemplo, Y118-paxilina) limitando la proliferación y migración de algunas líneas celulares de glioblastoma, lo que confirma los efectos producidos por la eliminación del gen ([Fujikawa et al., 2017](#)). No obstante, los datos sobre estos tumores son limitados y serán útiles más estudios para confirmar un papel oncogénico específico para *PTPRG*.

### Conclusión

PTPRG está emergiendo como una proteína multifuncional con múltiples roles en tejidos sanos y enfermos con problemas emergentes aún mal caracterizados. Como ejemplo, se ha informado una fuerte expresión de PTPRG en células endocrinas del tracto gastrointestinal, islotes pancreáticos de Langerhans, médula suprarrenal y tiroides, solo la evidencia asociativa indica un papel potencial en la homeostasis/diferenciación celular normal en este sitio ([Brenachot et al., 2017](#)) y que un PTPRG desregulado podría estar involucrado en el desarrollo de tumores neuroendocrinos ([Vezzalini et al., 2007](#)). Numerosas contribuciones que hemos tratado de resumir en esta revisión han proporcionado evidencia convincente de un papel relevante en los cánceres. Más específicamente, si bien hay una gran cantidad de datos disponibles para el sistema hematopoyético, gran parte del trabajo realizado en tumores sólidos destaca lo que puede ser una "punta del iceberg". Como hemos visto, las células cancerosas implementan diferentes estrategias para detener el PTPRG, produciendo tanto la inhibición de la expresión como el bloqueo de la actividad de la fosfatasa. La alteración del estado de metilación del promotor del gen parece ser uno de los sistemas más utilizados en células cancerosas sólidas y no sólidas ([Cheung et al., 2008](#); [Della Peruta et al., 2010](#); [van Roon et al., 2011](#); [Chatterton et al., 2014](#) [Stevenson et al., 2014](#); [Xiao et al., 2014](#); [Tomasello et al., 2020](#)). Además, con el advenimiento de las tecnologías genómicas, hemos comenzado a comprender los mecanismos reguladores postraduccionales adicionales impuestos por los ncRNA, como miRNA y lncRNA. Sorprendentemente, se encontró que el ARN 1 antisentido de PTPRG (PTPRG-AS1) estaba regulado al alza en diferentes cánceres sólidos, lo que representa un predictor emergente significativo para la progresión tumoral ([Faghihi y Wahlestedt, 2009](#); [Wang y Chang, 2011](#); [Ge et al., 2021](#)). A pesar de que se ha aclarado un papel supresor del *PTPRG* en varios tumores, datos limitados que sugieren un papel oncogénico de los receptores PTPRZ/PTPRG en el glioblastoma. Por lo tanto, serán esenciales más estudios para explicar este patrón opuesto observado en los tumores del SNC ([Fujikawa et al., 2016](#); [Fujikawa et al., 2017](#); [Yamanoi et al., 2020](#)). Finalmente, además de sugerir un posible objetivo farmacológico que puede ser de interés en diferentes tipos de neoplasias malignas, los datos actualmente disponibles brindan evidencia para respaldar una posible primera aplicación clínica como una "herramienta de monitoreo" para el seguimiento de pacientes con LMC. Teniendo en cuenta la restauración de la expresión de PTPRG en pacientes con LMC que alcanzan la MMR (respuesta molecular mayor) después del tratamiento con TKI, a diferencia de aquellos que no han alcanzado la MMR, el PTPRG



puede convertirse en una "herramienta" para controlar la recuperación de la hematopoyesis normal ( [Della Peruta et al., 2010](#) ; [Vezzalini et al., 2017](#) ; [Drube et al., 2018](#) ; [Ismail et al., 2021](#)). Claramente, se hizo un progreso significativo en las últimas décadas desde la clonación inicial en 1993, con 143 publicaciones que mencionan *PTPRG* en la base de datos PubMed hasta la fecha, con una tendencia a un aumento año a año. Sin embargo, aún queda mucho trabajo por hacer para revelar los detalles moleculares de este intrigante producto genético, estudios que son fundamentales para explotar la aplicación clínica potencial.

---

#### Contribuciones de autor

Diseño de manuscritos, CB y CS; recursos, CS; escritura—preparación original, CB; revisión y edición, CB: y CS; visualización, CB; administración de proyectos, CS; adquisición de fondos, CS.

---

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

---

#### Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo pertenecen únicamente a los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, o las del editor, los editores y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizada ni respaldada por el editor.

---

#### Glosario

##### **TSG**

gen supresor de tumores

##### **RPTK**

proteína tirosina quinasa receptora

##### **PTP**

proteínas tirosina fosfatasas

##### **RPTP**

proteína receptora tirosina fosfatasas

##### **NRPTP**

proteínas tirosina fosfatasas no receptoras

##### **PTPRG-AS1**

PTPRG antisentido 1

##### **SNC**

sistema nervioso central

##### **ARNnc**

no codificación de ARN

##### **RRE**

elemento sensible a ras

##### **LUAD**

adenocarcinoma de pulmón

##### **PNJ**

el carcinoma nasofaríngeo

##### **TODO**

leucemia linfoblástica aguda

##### **LLC**

leucemia linfocítica crónica

**LMC**

leucemia mieloide crónica

**PLCG1**

Fosfolipasa C-gamma 1

**CTCF**

factor de unión CCCTC

**PTEC**

células epiteliales tubulares proximales renales

**ERK**

quinasa regulada por señal extracelular

**IκB**

inhibidor del factor nuclear kappa B

**JNK**

c-Jun N-terminal quinasa

**MAPK**

proteína quinasa activada por mitógeno

**BTK**

Tirosina quinasa de Bruton

**JAK**

janus tirosina quinasas

**CXCR4**

Receptor 4 de quimiocinas con motivo CXC

**BCR**

regiones de clúster de punto de interrupción

**ABL1**

Protooncogén ABL 1

**TAT-ICD**

péptido de penetración celular/dominio intracelular de PTPRG

**CRKL**

CRK como proteína

**ESTADÍSTICAS**

transductor de señal y activador de la transcripción

**TKI**

inhibidores de la tirosina quinasa

**EGFR**

receptor del factor de crecimiento epidérmico

**FGFR**

receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

**PI3K**

fosfoinositida 3-quinasas

**ACTUAR**

proteína quinasa B

## CREB

proteína de unión al elemento de respuesta cAMP

## OPCML

proteína de unión a opioides/molécula de adhesión celular como

## AXL

tirosina quinasa del receptor axl

## LCR

fluido cerebroespinal

## Referencias

---

1. Al-Harhi L. (2012). Wnt/ $\beta$ -catenina y sus diversas vías de señalización celular fisiológica en trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos . *J. Neuroimmune Pharmacol.* 7 ( 4 ), 725–730. 10.1007/s11481-012-9412-x [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
2. Alonso A., Sasin J., Bottini N., Friedberg I., Friedberg I., Osterman A., et al. (2004). Proteína tirosina fosfatasas en el genoma humano . *Celda* 117 ( 6 ), 699–711. 10.1016/j.cell.2004.05.018 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
3. Antony J., Zanini E., Kelly Z., Tan TZ, Karali E., Alomary M., et al. (2018). El supresor de tumores OPCML promueve la inactivación de AXL por la fosfatasa PTPRG en el cáncer de ovario . *EMBO Rep.* 19 ( 8 ), e45670. 10.15252/embr.201745670 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Barnea G., Silvennoinen O., Shaanan B., Honegger AM, Canoll PD, D'Eustachio P., et al. (1993). La identificación de un dominio similar a la anhidrasa carbónica en la región extracelular de RPTP Gamma define una nueva subfamilia de receptores de tirosina fosfatasas . *mol. Cel Biol* 13 ( 3 ), 1497–1506. 10.1128/mcb.13.3.1497-1506.1993 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Barr AJ, Ugochukwu E., Lee WH, King ONF, Filippakopoulos P., Alfano I., et al. (2009). Análisis estructural a gran escala del fosfatomo de tirosina de proteína humana clásica . *Celda* 136 ( 2 ), 352–363. 10.1016/j.cell.2008.11.038 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Boedtker E., Hansen KB, Boedtker DM, Aalkjaer C., Boron WF (2016). El HCO<sub>3</sub> extracelular es detectado por las arterias cerebrales del ratón: regulación del tono por la proteína receptora tirosina fosfatasa y . *J. Cereb. Metab. del flujo sanguíneo.* 36 ( 5 ), 965–980. 10.1177/0271678X15610787 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Bouyain S., Watkins DJ (2010a). Identificación de ligandos de tirosina fosfatasa para moléculas de adhesión celular de contactina . *Integración Comunicativa Biol.* 3 ( 3 ), 284–286. 10.4161/cib.3.3.11656 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Bouyain S., Watkins DJ (2010b). Las proteínas tirosina fosfatasas PTPRZ y PTPRG se unen a distintos miembros de la familia de moléculas de reconocimiento neural de la contactina . *proc. nacional Academia ciencia* 107 ( 6 ), 2443–2448. 10.1073/pnas.0911235107 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Brenachot X., Ramadori G., Ioris RM, Veyrat-Durebex C., Altirriba J., Aras E., et al. (2017). El receptor gamma de la proteína tirosina fosfatasa hepática vincula la inflamación inducida por la obesidad con la resistencia a la insulina . *Nat. común* 8 ( 1 ), 1820. 10.1038/s41467-017-02074-2 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Capellini A., Williams M., Onel K., Huang K.-L. (2021). Las características funcionales de los genes de predisposición al cáncer . *Manejo del Cáncer Res.* 13 , 4351–4357. 10.2147/CMAR.S311548 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Chatterton Z., Morenos L., Mechinaud F., Ashley DM, Craig JM, Sexton-Oates A., et al. (2014). Desregulación epigenética en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica . *Epigenética* 9 ( 3 ), 459–467. 10.4161/epi.27585 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
12. Chen D., Ma W., Ke Z., Xie F. (2018). CircRNA Hsa\_circ\_100395 regula la vía miR-1228/TCF21 para inhibir la progresión del cáncer de pulmón . *Ciclo celular* 17 ( 16 ), 2080–2090. 10.1080/15384101.2018.1515553 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
13. Cheung AKL, Ip JCY, Chu ACH, Cheng Y., Leong MML, Ko JMY, et al. (2015). PTPRG suprime el crecimiento tumoral y la invasión a través de la inhibición de la señalización de Akt en el carcinoma nasofaríngeo . *Oncotarget* 6 ( 15 ), 13434–13447. 10.18632/oncotarget.3876 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

14. Cheung AKL, Lung HL, Hung SC, Law EWL, Cheng Y., Yau WL, et al. (2008). Análisis funcional de un gen supresor de tumores asociado al ciclo celular, el receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo G, en el carcinoma nasofaríngeo . *Cáncer Res.* 68 ( 19 ), 8137–8145. 10.1158/0008-5472.CAN-08-0904 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
15. Chudasama P., Renner M., Straub M., Mughal SS, Hutter B., Kosaloglu Z., et al. (2017). Dirigirse al receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos para el tratamiento del sarcoma de tejido blando . *clin. Cáncer Res.* 23 ( 4 ), 962–973. 10.1158/1078-0432.CCR-16-0860 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
16. Della Peruta M., Martinelli G., Moratti E., Pintani D., Vezzalini M., Mafficini A., et al. (2010). El receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo y es un gen supresor de tumores funcional específicamente regulado a la baja en la leucemia mieloide crónica . *Cáncer Res.* 70 ( 21 ), 8896–8906. 10.1158 / 0008-5472.CAN-10-0258 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
17. Drube J., Ernst T., Pfirrmann M., Albert BV, Drube S., Reich D., et al. (2018). PTPRG y PTPRC modulan la respuesta de nilotinib en células de leucemia mieloide crónica . *Oncotarget* 9 ( 10 ), 9442–9455. 10.18632/oncotarget.24253 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
18. Druck T., Kastury K., Hadaczek P., Podolski J., Toloczko A., Sikorski A., et al. (1995). Pérdida de heterocigosidad en el locus RCC T(3;8) familiar en la mayoría de los carcinomas renales de células claras . *Cáncer Res.* 55 ( 22 ), 5348–5353. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
19. Dunn KL, Davie JR (2003). Las muchas funciones del regulador transcripcional CTCF . *Bioquímica Cel Biol.* 81 ( 3 ), 161–167. 10.1139/o03-052 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
20. Faghihi MA, Wahlestedt C. (2009). Papeles reguladores de las transcripciones antisentido naturales . *Nat. Rev Mol. Cel Biol* 10 ( 9 ), 637–643. 10.1038/nrm2738 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
21. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore PS (2008). Integración clonal de un poliomavirus en el carcinoma de células de Merkel humano . *Ciencia* 319 ( 5866 ), 1096–1100. 10.1126/science.1152586 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Fujikawa A., Nagahira A., Sugawara H., Ishii K., Imajo S., Matsumoto M., et al. (2016). La inhibición de moléculas pequeñas de PTPRZ reduce el crecimiento tumoral en un modelo de glioblastoma en ratas . *ciencia Rep.* 6 , 20473. 10.1038/srep20473 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. Fujikawa A., Sugawara H., Tanaka T., Matsumoto M., Kuboyama K., Suzuki R., et al. (2017). Dirigirse a PTPRZ inhibe las propiedades similares a las células madre y la tumorigenicidad en las células de glioblastoma . *ciencia Rep.* 7 ( 1 ), 5609. 10.1038/s41598-017-05931-8 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
24. Galvan A., Colombo F., Frullanti E., Dassano A., Noci S., Wang Y., et al. (2015). Polimorfismos de línea germinal y supervivencia de pacientes con adenocarcinoma de pulmón: un estudio de todo el genoma en dos series de pacientes europeos . *En t. J. Cáncer* 136 ( 5 ), E262–E271. 10.1002/ijc.29195 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
25. Ge R., Yang P., Wen B. (2021). La regulación al alza del ARN no codificante largo PTPRG-AS1 puede predecir el mal pronóstico y promover la migración y la invasión en pacientes con osteosarcoma . *oncol. Letón.* 21 ( 6 ), 464. 10.3892/ol.2021.12725 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
26. Goodall GJ, Wickramasinghe VO (2021). ARN en Cáncer . *Nat. Rev. Cáncer* 21 ( 1 ), 22–36. 10.1038/s41568-020-00306-0 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
27. Groen A., Overvoorde J., van der Wijk T., den Hertog J. (2008). Regulación Redox de la Dimerización de los Receptores Proteína-Tirosina Fosfatasas RPTP $\alpha$ , LAR, RPTP $\mu$  y CD45 . *FEBS J.* 275 ( 10 ), 2597–2604. 10.1111/j.1742-4658.2008.06407.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
28. Guagnano V., Kauffmann A., Wöhrle S., Stamm C., Ito M., Barys L., et al. (2012). Las alteraciones genéticas de FGFR predicen la sensibilidad a NVP-Bg398, un inhibidor selectivo de Pan-FGFR . *Descubrimiento del cáncer.* 2 ( 12 ), 1118–1133. 10.1158/2159-8290.CD-12-0210 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
29. Ha M., Kim VN (2014). Regulación de la biogénesis de microARN . *Nat. Rev Mol. Cel Biol* 15 ( 8 ), 509–524. 10.1038/nrm3838 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
30. Hanes R., Grad I., Lorenz S., Stratford EW, Munthe E., Reddy CCS, et al. (2016). Evaluación preclínica de posibles dianas terapéuticas en liposarcoma desdiferenciado . *Oncotarget* 7 ( 34 ), 54583–54595. 10.18632/oncotarget.10518 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
31. Hansen KB, Staehr C., Rohde PD, Homilius C., Kim S., Nyegaard M., et al. (2020). PTPRG es un locus de riesgo de isquemia esencial para la regulación dependiente de HCO<sub>3</sub> de la función endotelial y la perfusión tisular . *Elife* 9 . 10.7554/eLife.57553 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
32. Hashemi H., Hurley M., Gibson A., Panova V., Tchetchelnitski V., Barr A., et al. (2011). El receptor tirosina fosfatasa PTPy es un regulador de la neurogénesis de la médula espinal . *mol. Neurociencia Celular.* 46 ( 2 ), 469–482. 10.1016/j.mcn.2010.11.012 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



33. Hong L., Lai M., Chen M., Xie C., Liao R., Kang YJ, et al. (2010). El grupo miR-17-92 de microARN confiere tumorigenicidad al inhibir la senescencia inducida por oncogenes . *Cáncer Res.* 70 ( 21 ), 8547–8557. 10.1158/0008-5472.CAN-10-1938 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
34. Cazador T. (2009). Fosforilación de tirosina: Treinta años y contando . *actual Opinión Cel Biol.* 21 ( 2 ), 140–146. 10.1016/j.ceb.2009.01.028 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
35. Iranpour M., Soudyab M., Geranpayeh L., Mirfakhraie R., Azargashb E., Movafagh A., et al. (2016). Análisis de expresión de cuatro ARN largos no codificantes en cáncer de mama . *Tumor Biol.* 37 ( 3 ), 2933–2940. 10.1007/s13277-015-4135-2 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
36. Ismail MA, Samara M., Al Sayab A., Alsharshani M., Yassin MA, Varadharaj G., et al. (2020). Metilación aberrante del ADN de PTPRG como un posible mecanismo de su subexpresión en pacientes con LMC en el estado de Qatar . *mol. Gineta. Medicina genómica.* 8 ( 10 ), e1319. 10.1002/mgg3.1319 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
37. Ismail MA, Vezzalini M., Morsi H., Abujaber A., Al Sayab A., Siveen K., et al. (2021). Valor predictivo del receptor de tirosina fosfatasa gamma para la respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica . *ciencia Rep.* 11 ( 1 ), 8833. 10.1038/s41598-021-86875-y [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
38. Jiang G., den Hertog J., Hunter T. (2000). La proteína tirosina fosfatasa  $\alpha$  tipo receptor se homodimeriza en la superficie celular . *mol. Cel Biol* 20 ( 16 ), 5917–5929. 10.1128/MCB.20.16.5917-5929.2000 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
39. Jiang Y.-N., Muk T., Stensballe A., Nguyen DN, Sangild PT, Jiang P.-P. (2020). Marcadores Proteicos Tempranos de Enterocolitis Necrotizante en Plasma de Cerdos Prematuros Expuestos a Antibióticos . *Parte delantera. inmunol.* 11 , 565862. 10.3389/fimmu.2020.565862 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
40. Julien SG, Dubé N., Hardy S., Tremblay ML (2011). Dentro del fosfato de tirosina del cáncer humano . *Nat. Rev. Cáncer* 11 ( 1 ), 35–49. 10.1038/nrc2980 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
41. Kim TH, Abdullaev ZK, Smith AD, Ching KA, Loukinov DI, Green RD, et al. (2007). Análisis de los sitios de unión a CTCF de la proteína aislante de vertebrados en el genoma humano . *Celda* 128 ( 6 ), 1231–1245. 10.1016/j.cell.2006.12.048 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Klutstein M., Nejman D., Greenfield R., Cedar H. (2016). Metilación del ADN en el cáncer y el envejecimiento . *Cáncer Res.* 76 ( 12 ), 3446–3450. 10.1158/0008-5472.CAN-15-3278 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
43. Kostas M., Haugsten EM, Zhen Y., Sørensen V., Szybowska P., Fiorito E., et al. (2018). El receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo G (PTPRG) controla la actividad del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1 e influye en la sensibilidad a los inhibidores de la cinasa de FGFR . *mol. Proteómica celular* 17 ( 5 ), 850–870. 10.1074/mcp.RA117.000538 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
44. Krueger NX, Saito H. (1992). Una proteína transmembrana humana-tirosina-fosfatasa, PTP Zeta, se expresa en el cerebro y tiene un dominio receptor N-terminal homólogo a las anhidrasas carbónicas . *proc. nacional Academia ciencia* 89 ( 16 ), 7417–7421. 10.1073/pnas.89.16.7417 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Kuang S.-Q., Tong W.-G., Yang H., Lin W., Lee MK, Fang ZH, et al. (2008). Identificación de todo el genoma de islas CpG asociadas a promotores aberrantemente metilados en leucemia linfocítica aguda . *Leucemia* 22 ( 8 ), 1529–1538. 10.1038/leu.2008.130 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
46. LaForgia S., Morse B., Levy J., Barnea G., Cannizzaro LA, Li F., et al. (1991). El receptor de proteína-tirosina fosfatasa gamma es un gen candidato a supresor de tumores en la región cromosómica humana 3p21 . *proc. nacional Academia ciencia* 88 ( 11 ), 5036–5040. 10.1073/pnas.88.11.5036 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Lamprianou S., Harroch S. (2006). Receptor Proteína Tirosina Fosfatasa de Células Madre a Células Gliales Maduras del Sistema Nervioso Central . *J. Mol. Neurosci.* 29 ( 3 ), 241–256. 10.1385/JMN:29:3:241 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
48. Lamprianou S., Vacaresse N., Suzuki Y., Meziane H., Buxbaum JD, Schlessinger J., et al. (2006). El receptor de proteína tirosina fosfatasa  $\gamma$  es un marcador de células piramidales y neuronas sensoriales en el sistema nervioso y no es necesario para el desarrollo normal . *mol. Cel Biol* 26 ( 13 ), 5106–5119. 10.1128/MCB.00101-06 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
49. Li J., Ma X., Chakravarti D., Shalpour S., DePinho RA (2021). Características genéticas y biológicas del cáncer colorrectal . *Genes Dev.* 35 ( 11-12 ), 787–820. 10.1101/gad.348226.120 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
50. Lissandrini D., Vermi W., Vezzalini M., Sozzani S., Facchetti F., Bellone G., et al. (2006). Receptor de proteína tirosina fosfatasa gamma (PTPy), un nuevo identificador para células dendríticas mieloides y macrófagos especializados . *Sangre* 108 ( 13 ), 4223–4231. 10.1182/sangre-2006-05-024257 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

51. Liu M., Yang R., Urrehman U., Ye C., Yan X., Cui S., et al. (2016). MiR-19b suprime PTPRG para promover la tumorigénesis mamaria . *Oncotarget* 7 ( 39 ), 64100–64108. 10.18632/oncotarget.11799 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Liu S., Sugimoto Y., Sorio C., Tecchio C., Lin YC (2004). Análisis de la función de la proteína tirosina fosfatasa  $\gamma$  (PTP $\gamma$ ) regulada estrogénicamente en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 . *Oncogén* 23 ( 6 ), 1256–1262. 10.1038/sj.onc.1207235 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
53. Lo PHY, Leung ACC, Kwok CYC, Cheung WSY, Ko JMY, Yang LC, et al. (2007). Identificación de un mapeo de la región crítica supresora de tumores a 3p14.2 en el carcinoma de células escamosas de esófago y estudios de un gen candidato a supresor de tumores, ADAMTS9 . *Oncogén* 26 ( 1 ), 148–157. 10.1038/sj.onc.1209767 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
54. Lorenzetto E., Moratti E., Vezzalini M., Harroch S., Sorio C., Buffelli M. (2014). Distribución de diferentes isoformas de proteína receptora tirosina fosfatasa  $\gamma$  (Ptp $\gamma$ -RPTP  $\gamma$ ) en cerebro de ratón adulto: regulación positiva durante la neuroinflamación . *Estructura cerebral. Función* 219 ( 3 ), 875–890. 10.1007/s00429-013-0541-7 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
55. Meng S., Zhou H., Feng Z., Xu Z., Tang Y., Li P., et al. (2017). CircRNA: funciones y propiedades de un nuevo biomarcador potencial para el cáncer . *mol. Cancer* 16 ( 1 ), 94. 10.1186/s12943-017-0663-2 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
56. Miranda M., Toffali L., Montesor A., Scardoni G., Sorio C., Laudanna C. (2015). El receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo  $\gamma$  es una fosfatasa JAK y regula negativamente la activación de la integrina leucocitaria . *J. Immunol.* 194 ( 5 ), 2168–2179. 10.4049/jimmunol.1401841 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
57. Montesor A., Toffali L., Fumagalli L., Constantin G., Rigo A., Ferrarini I., et al. (2021). La activación del receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo  $\gamma$  suprime los mecanismos de adhesión y supervivencia en células de leucemia linfocítica crónica . *J. Immunol.* 207 , 671–684. 10.4049/jimmunol.2001462 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
58. Montesor A., Toffali L., Rigo A., Ferrarini I., Vinante F., Laudanna C. (2018). La activación de integrinas desencadenada por CXCR4 y BCR en células de leucemia linfocítica crónica de células B depende de la tirosina quinasa de Bruton activada por JAK2 . *Oncotarget* 9 ( 80 ), 35123–35140. 10.18632/oncotarget.26212 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
59. Moratti E., Vezzalini M., Tomasello L., Giavarina D., Sorio C. (2015). Identificación del dominio extracelular gamma del receptor de proteína tirosina fosfatasa (sPTPRG) como una proteína natural soluble en plasma . *PLoS One* 10 ( 3 ), e0119110. 10.1371/journal.pone.0119110 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
60. Müller S., Kunkel P., Lamszus K., Ulbricht U., Lorente GA, Nelson AM, et al. (2003). Un papel para el receptor tirosina fosfatasa  $\zeta$  en la migración de células de glioma . *Oncogén* 22 ( 43 ), 6661–6668. 10.1038/sj.onc.1206763 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
61. Newbury LJ, Simpson K., Khalid U., John I., de Rivera LB, Lu Y.-A., et al. (2021). miR-141 media la recuperación de una lesión renal aguda . *ciencia Rep.* 11 ( 1 ), 16499. 10.1038/s41598-021-94984-x [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
62. Nikolaienko RM, Hammel M., Dubreuil V., Zalmai R., Hall DR, Mehzabeen N., et al. (2016). Base estructural de las interacciones entre los miembros de la familia de las contactinas y el receptor tipo G de la proteína tirosina fosfatasa en los tejidos neurales . *J. Biol. química* 291 ( 41 ), 21335–21349. 10.1074/jbc.M116.742163 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
63. Panagopoulos I., Pandis N., Thelin S., Petersson C., Mertens F., Borg A., et al. (1996). Los genes FHIT y PTPRG se eliminan en la enfermedad mamaria proliferativa benigna asociada con el cáncer de mama familiar y los reordenamientos citogenéticos de la banda cromosómica 3p14 . *Cáncer Res.* 56 ( 21 ), 4871–4875. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
64. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Angelopoulou MK (2002). Leucemia Linfocítica Crónica B: Aspectos Prácticos . *hematol. oncol.* 20 ( 3 ), 103–146. 10.1002/hon.696 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
65. Peles E., Nativ M., Campbell PL, Sakurai T., Martinez R., Levit S., et al. (1995). El dominio de anhidrasa carbónica del receptor tirosina fosfatasa  $\beta$  es un ligando funcional para la molécula de reconocimiento de células axonales contactina . *Celda* 82 ( 2 ), 251–260. 10.1016/0092-8674(95)90312-7 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
66. Rhee I., Bachman KE, Park BH, Jair K.-W., Yen R.-WC, Schuebel KE, et al. (2002). DNMT1 y DNMT3b cooperan para silenciar genes en células cancerosas humanas . *Naturaleza* 416 ( 6880 ), 552–556. 10.1038/416552a [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
67. Schumann G., Fiebich BL, Menzel D., Hüll M., Butcher R., Nielsen P., et al. (1998). Transcripción inducida por citocinas de proteína-tirosina-fosfatasas en células de astrocitoma humano . *mol. Res. cerebral.* 62 ( 1 ), 56–64. 10.1016/s0169-328x(98)00237-x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

68. Sellar GC, Watt KP, Rabiasz GJ, Stronach EA, Li L., Miller EP, et al. (2003). La OPCML en 11q25 está inactivada epigenéticamente y tiene una función supresora de tumores en el cáncer epitelial de ovario . *Nat. Gineta*. 34 ( 3 ), 337–343. 10.1038/ng1183 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
69. Shen H., Laird PW (2013). Interacción entre el genoma del cáncer y el epigenoma . *Celda* 153 ( 1 ), 38–55. 10.1016/j.cell.2013.03.008 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Shi J., Xu X., Zhang D., Zhang J., Yang H., Li C., et al. (2020). El ARN largo no codificante PTPRG-AS1 promueve la tumorigenicidad celular en el cáncer de ovario epitelial mediante el señuelo de microARN-545-3p y, en consecuencia, mejora la expresión de HDAC4 . *J. Ovárico Res.* 13 ( 1 ), 127. 10.1186/s13048-020-00723-7 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Shintani T., Maeda N., Nishiwaki T., Noda M. (1997). Caracterización de isoformas de la proteína tirosina fosfatasa y de tipo receptor de rata . *Bioquímica Res. biofísica común* 230 ( 2 ), 419–425. 10.1006/bbr.1996.5973 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
72. Shu ST, Sugimoto Y., Liu S., Chang HL, Ye W., Wang LS, et al. (2010). Función y mecanismos reguladores de la proteína tirosina fosfatasa gamma del receptor supresor de tumores candidato (PTPRG) en células de cáncer de mama . *Res. contra el cáncer*. 30 ( 6 ), 1937–1946. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
73. Sonnenburg ED, Bilwes A., Hunter T., Noel JP (2003). La estructura del dominio de fosfatasa distal de membrana de RPTP $\alpha$  revela flexibilidad entre dominios y una región de interacción de dominio SH2 . *Bioquímica* 42 ( 26 ), 7904–7914. 10.1021/bi0340503 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
74. Sorio C., Melotti P., D'Arcangelo D., Mendrola J., Calabretta B., Croce CM, et al. (1997). La proteína receptora tirosina fosfatasa gamma, Ptpy, regula la diferenciación hematopoyética . *Sangre* 90 ( 1 ), 49–57. 10.1182/blood.v90.1.49.49\_57 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
75. Stevenson WS, Best OG, Przybylla A., Chen Q., Singh N., Kolet M., et al. (2014). Metilación del ADN de los genes de la fosfatasa de tirosina unida a la membrana en la leucemia linfoblástica aguda . *Leucemia* 28 ( 4 ), 787–793. 10.1038/leu.2013.270 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
76. Stoker AW (2005). Proteína Tirosina Fosfatasas y Señalización . *J. Endocrinol.* 185 ( 1 ), 19–33. 10.1677/joe.1.06069 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
77. Tiganis T., Bennett AM (2007). Función de la proteína tirosina fosfatasa: la perspectiva del sustrato . *Bioquímica J.* 402 ( 1 ), 1–15. 10.1042/BJ20061548 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. Tomasello L., Vezzalini M., Boni C., Bonifacio M., Scaffidi L., Yassin M., et al. (2020). Bucle regulador entre la  $\beta$ -catenina y el tipo de receptor de proteína tirosina y en la leucemia mieloide crónica . *En t. J. Mol. Esquí.* 21 ( 7 ), 2298. 10.3390/ijms21072298 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
79. Ulbricht U., Eckerich C., Fillbrandt R., Westphal M., Lamszus K. (2006). La interferencia de ARN dirigida a la proteína tirosina fosfatasa  $\zeta$ /la proteína tirosina fosfatasa  $\beta$  de tipo receptor suprime el crecimiento de glioblastoma *in vitro* e *in vivo* . *J. Neuroquímica*. 98 ( 5 ), 1497–1506. 10.1111/j.1471-4159.2006.04022.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
80. van Doorn R., Zoutman WH, Dijkman R., de Menezes RX, Commandeur S., Mulder AA, et al. (2005). Perfil epigenético del linfoma cutáneo de células T: hipermetilación del promotor de múltiples genes supresores de tumores, incluidos BCL7a, PTPRG y P73 . *J. Clin. oncol.* 23 ( 17 ), 3886–3896. 10.1200/JCO.2005.11.353 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
81. van Niekerk CC, Poels LG (1999). Expresión reducida de proteína tirosina fosfatasa gamma en tumores de pulmón y ovario . *Cáncer Lett.* 137 ( 1 ), 61–73. 10.1016/s0304-3835(98)00344-9 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
82. van Roon EHJ, de Miranda NFCC, van Nieuwenhuizen MP, de Meijer EJ, van Puijenbroek M., Yan PS, et al. (2011). Metilación específica del tumor del locus del intrón 1 de PTPRG en el cáncer colorrectal esporádico y con síndrome de Lynch . *EUR. J. Hum. Gineta*. 19 ( 3 ), 307–312. 10.1038/ejhg.2010.187 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
83. Vezzalini M., Mafficini A., Tomasello L., Lorenzetto E., Moratti E., Fiorini Z., et al. (2017). Un nuevo anticuerpo monoclonal detecta la regulación a la baja del receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo  $\gamma$  en pacientes con leucemia mieloide crónica . *J. Hematol. oncol.* 10 ( 1 ), 129. 10.1186/s13045-017-0494-z [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
84. Vezzalini M., Mombello A., Menestrina F., Mafficini A., Della Peruta M., van Niekerk C., et al. (2007). Expresión de proteína transmembrana tirosina fosfatasa gamma (PTP?) en tejidos humanos normales y neoplásicos . *Histopatología* 50 ( 5 ), 615–628. 10.1111/j.1365-2559.2007.02661.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
85. Vi JGT, Cheuk AT, Tsang PS, Chung J.-Y., Song YK, Desai K., et al. (2009). Identificación de mutaciones activadoras de FGFR4 en rabdomiosarcomas humanos que promueven la metástasis en modelos xenotrasplantados . *J. Clin. Invertir.* 119 ( 11 ), 3395–3407. 10.1172/JCI39703 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
86. Wang KC, Chang HY (2011). Mecanismos moleculares de ARN largos no codificantes . *mol. Cel* 43 ( 6 ), 904–914. 10.1016/j.molcel.2011.08.018 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

87. Wang LS, Huang YW, Sugimoto Y., Liu S., Chang HL, Ye W., et al. (2006). El ácido linoleico conjugado (CLA) regula al alza el gen supresor del cáncer regulado por estrógenos, la proteína tirosina fosfatasa gamma (PTPgama), en células mamarias humanas . *Res. contra el cáncer*. 26 ( 1A ), 27–34. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
88. Wang Z., Shen D., Parsons DW, Bardelli A., Sager J., Szabo S., et al. (2004). Análisis mutacional del fosfatoma de tirosina en cánceres colorrectales . *Ciencia* 304 ( 5674 ), 1164–1166. 10.1126/science.1096096 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
89. Weekes D., Kashima TG, Zanduetta C., Perurena N., Thomas DP, Sunters A., et al. (2016). Fe de erratas: Regulación de la metástasis pulmonar de células de osteosarcoma por el objetivo FGFR1 de C-Fos/AP-1 . *Oncogene* 35 ( 22 ), 2948. 10.1038/onc.2015.420 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. Wu C.-W., Kao H.-L., Li AF.-Y., Chi C.-W., Lin W.-c. (2006). Perfil de expresión de proteína tirosina-fosfatasa en tejidos de cáncer gástrico . *Cáncer Lett.* 242 ( 1 ), 95–103. 10.1016/j.canlet.2005.10.046 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
91. Xiao J., Lee S.-T., Xiao Y., Ma X., Andres Houseman E., Hsu L.-I., et al. (2014). Inhibición de PTPRG por metilación del ADN y cooperación con la activación del gen RAS en la leucemia linfoblástica aguda infantil . *En t. J. Cáncer* 135 ( 5 ), 1101–1109. 10.1002/ijc.28759 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
92. Yamanoi Y., Fujii M., Murakami Y., Nagai K., Hoshi K., Hashimoto Y., et al. (2020). El receptor tipo Z de la proteína tirosina fosfatasa soluble (PTPRZ) en el líquido cefalorraquídeo es un marcador de diagnóstico potencial para el glioma . *Neurooncol. Adv.* 2 ( 1 ), vdaa055. 10.1093/noajnl/vdaa055 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
93. Yip W., Leong V., Abdullah M., Yusoff S., Seow H. (2008). La sobreexpresión de Phospho-Akt se correlaciona con la fosforilación del receptor EGF, FKHR y BAD en el carcinoma nasofaríngeo . *oncol. Rep.* 19 ( 2 ), 319–328. 10.3892/o.19.2.319 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
94. Yu C., Tian F., Liu J., Su M., Wu M., Zhu X., et al. (2019). El ARN circular cMras inhibe la progresión del adenocarcinoma de pulmón a través de la vía reguladora moduladora de miR-567/PTPRG . *Cell Prolif* 52 ( 3 ), e12610. 10.1111/cpr.12610 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
95. Zhang K., Chu K., Wu X., Gao H., Wang J., Yuan Y.-C., et al. (2013). Amplificación de FRS2 y activación de la vía de señalización de FGFR/FRS2 en liposarcoma de alto grado . *Cáncer Res.* 73 ( 4 ), 1298–1307. 10.1158/0008-5472.CAN-12-2086 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
96. Zhang W., Savelieva KV, Tran DT, Pogorelov VM, Cullinan EB, Baker KB, et al. (2012). Caracterización de PTPRG en ratones mutantes knockdown y fosfatasa inactiva y análisis de atrapamiento de sustrato de PTPRG en células de mamífero . *PLoS One* 7 ( 9 ), e45500. 10.1371/journal.pone.0045500 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
97. Zhao W., Luo J., Jiao S. (2014). Caracterización integral de los ARN no codificantes largos asociados al subtipo de cáncer y sus implicaciones clínicas . *ciencia Rep.* 4 , 6591. 10.1038/srep06591 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
98. Zhou W.-Y., Zhou W.-Y., Zheng H., Zheng H., Du X.-L., Yang J.-L., et al. (2016a). Caracterización de la vía de señalización de FGFR como dianas terapéuticas para pacientes con sarcoma . *Cáncer Biol. Medicina.* 13 ( 2 ), 260–268. 10.20892/j.issn.2095-3941.2015.0102 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
99. Zhou Y., Skelton LA, Xu L., Chandler MP, Berthiaume JM, Boron WF (2016b). Papel de la proteína tirosina fosfatasa y receptora en la detección de CO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> extracelulares . *Mermelada. Soc. nefrol.* 27 ( 9 ), 2616–2621. 10.1681/ASN.2015040439 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
100. Zurzolo C. (2018). Inactivación sinérgica de AXL: un camino (cruzado) para curar el cáncer de ovario . *EMBO Rep.* 19 ( 8 ), e46492. 10.15252/embr.201846492 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]