

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Hidalgo M, Chuna-Mogollón P, Larco-León E, Ramos C. ARN largos no codificantes en suero para la detección temprana del cáncer gástrico en Perú. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 23 de noviembre de 2023 [consultado el 23 de noviembre de 2023];16(3).DOI:

[10.35434/rcmhnaaa.2023.163.2017](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.2017)

Recibido / 16/05/2023

Aceptado / 23/07/2023

Publicación en Línea / 23/11/2023

ARN largos no codificantes séricos para detección temprana de cáncer de estómago en Perú

Serum long non-coding RNAs for early detection of gastric cancer in Peru

Manuel Hidalgo^{1,a} ; Pablo Chuna-Mogollón^{2,b}, Edinson Larco-León^{2,c}; Cynthia Ramos^{1,a}

1. Programa de Estudio de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
2. Departamento Académico de Ciencias, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

- a. Magister Scientiae en Mejoramiento Genético de Plantas
- b. Magister Scientiae en Medicina Veterinaria
- c. Maestro en Fisiología

Manuel Hidalgo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6595-0037>

jemhidalgor@gmail.com

Pablo Chuna-Mogollón

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-2784>

pchunam@upao.edu.pe

Edinson Larco-León

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0093-1891>

elarcol@upao.edu.pe

Cynthia Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1739-634X>

cynthiaramosotiniano@gmail.com

Financiamiento: El trabajo fue financiado con fondos propios.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización del presente trabajo.

Correspondencia: Manuel Hidalgo

Correo electrónico: jemhidalgor@gmail.com

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Universidad Privada Antenor Orrego por facilitar el tiempo necesario para realizar esta propuesta.

Sr. Editor:

El cáncer de estómago presenta una alta tasa de incidencia y mortalidad a nivel mundial, siendo el sexto neoplasma más común y el segundo cáncer más mortal a nivel mundial, con más de un millón de nuevos casos y casi 800 000 muertes en el 2020 ⁽¹⁾. En Perú, el cáncer de estómago es una de las neoplasias más agresivas y frecuentes, ocasionando casi el 15% de los casos de muerte por cáncer en hombres y más de 13% en pacientes del sexo femenino, con picos de mortandad en la sierra ⁽²⁾. Las rutas para el desarrollo del cáncer de estómago son muy complejas e incluyen diversos factores metabólicos, ambientales, epigenéticos, genómicos, infectivos, inflamatorios y oncogénicos ⁽³⁾. Además, los factores de riesgo más común para la progresión de este tipo de cáncer son la infección por la bacteria *H. pylori*, virus de Epstein Barr, gastritis, metaplasia intestinal gástrica, dieta, alta ingesta de sal, uso de cigarrillos de tabaco, consumo de alcohol, obesidad, bases raciales, grupo sanguíneo, sexo biológico e historial familiar de cáncer ⁽⁴⁾.

Los mecanismos genéticos involucrados en el desarrollo de cáncer de estómago incluyen la inactivación de las rutas de señalización apoptóticas, pérdida de los puntos de control del ciclo celular, proliferación celular y flujo de autofagia acelerada, capacidad de reparación de ADN mejorada, variación en el transporte de fármacos, activación de células madre cancerígenas, entre otros ⁽⁵⁾. Además, existe aumento en la formación de ARN no codificante (ARNnc), los cuales pueden clasificarse en ARNncs pequeños (de 18 a 200 pb) y ARNlncs (más de 200 pb). Los ARNlncs son un grupo de moléculas complejas involucradas en casi todas las funciones celulares como la proliferación, apoptosis, autofagia, y control del ciclo celular, de manera que tienen la capacidad de regular los procesos de carcinogénesis y servir como marcadores diagnósticos y pronósticos de cáncer ⁽⁶⁾.

Estado actual de la detección de cáncer de estómago

El mal pronóstico del cáncer de estómago es asociado a su detección tardía en la mayoría de los casos. Es así que, al presentarse los síntomas que incluyen dispepsia, dolor en la región abdominal, mayor frecuencia de indigestión, pérdida de apetito, reducción de peso, hemorragias digestivas entre otros, es usual que el paciente presente cáncer de estómago en etapas avanzadas ⁽⁷⁾. De hecho, casi el 80% de casos de cáncer de estómago se detectan cuando ha habido compromiso de las capas serosa y muscular de la pared gástrica, con lo cual existe una reducción significativa en el éxito de la terapia ⁽⁸⁾. Además, la detección requiere de una prueba endoscópica con extracción y evaluación de una biopsia que debe ser evaluada a nivel histoquímico según el Sistema de Clasificación de la OMS ⁽⁹⁾. Esta prueba es costosa y consume largo tiempo por lo cual se han buscado marcadores bioquímicos para detección temprana de cáncer ⁽¹⁰⁾, siendo CEA y CA 19-9 los más comúnmente utilizados para diferentes tipos de cáncer ⁽¹¹⁾. Sin embargo, el uso de los marcadores bioquímicos previamente mencionados cuenta con baja especificidad y sensibilidad al no ser específicos para cáncer de estómago ⁽¹²⁾.

En Perú la pobre detección del cáncer de estómago está relacionada con una combinación de diversos factores como deficiencias en el diagnóstico precoz, demora en la atención de los síntomas, escasez de personal y equipamiento especializado y alto costo de los procedimientos endoscópicos, que en su conjunto son responsables de la elevada mortandad del cáncer de estómago en regiones pobres ⁽⁸⁾. Esta problemática origina la necesidad de reducir la mortalidad relacionada a cáncer de estómago, fortaleciendo su prevención. Algunas de las estrategias que se han planteado incluyen realizar campañas

informativas, apoyar el tratamiento mediante el incremento en la oferta de profesionales e infraestructura especializada y, principalmente, establecer métodos sencillos de detección temprana que permitan encontrar alteraciones en una fase temprana del desarrollo ⁽²⁾, lo cual podría facilitar su tratamiento y disminuir la frecuencia de recidivas.

Genómica y biología de los ARNlncs

El empleo del secuenciamiento de próxima generación (NGS) ha permitido el desarrollo de la genómica y el hallazgo de cientos de genes relacionados con el cáncer ⁽¹³⁾. El posterior desarrollo de la genómica funcional ha demostrado que el genoma contiene secuencias codificantes que producen proteínas y secuencias no codificantes que fueron referidas como ADN basura ⁽¹⁴⁾. Los últimos estudios de anotación de genoma, indican que menos del 2% de los genomas, puede ser traducido a proteínas; en tanto que las regiones no codificantes pueden formar diferentes tipos de ARN; entre los cuales se encuentran los ARNlncs, que constituyen alrededor del 70% de estas ^(15,16). Los ARNlncs comparten regiones de homología significativa a los ARN de proteínas codificantes, pudiendo ser encontrados en exones e intrones que son cortados y empalmados selectivamente, por lo cual han sido postulados en mecanismos de competencia por splicing u otros factores necesarios para el procesamiento del ARN ⁽¹⁷⁾. Actualmente, los ARNlncs son definidos como genes de ARN de más de 200 pb que no codifican proteínas ⁽¹⁶⁾. Su existencia revela la complejidad de la expresión génica en eucariotas ⁽¹⁷⁾, en las cuales dirigen la formación de complejos proteína-ácidos ribonucleicos, lo cual influye en la regulación de la expresión genética, participando como reguladores en diversos procesos metabólicos ⁽¹⁸⁾. Las tres funciones de estas secuencias serían regular la expresión actuando sobre metilación a nivel epigenómico, formando micro-ARNs (miRNAs) y uniéndose a miRNAs para impedir su función ⁽¹⁵⁾. Entre los procesos regulados por ARNlncs se encuentran procesos celulares diversos entre los que se encuentran los procesos carcinogénicos ⁽¹⁸⁾.

ARNlncs como marcadores de cáncer de estómago

Al regular múltiples funciones celulares, los ARNlncs tienen la capacidad de regular los procesos de carcinogénesis y servir como marcadores diagnósticos y pronósticos de cáncer ⁽⁶⁾. Su evaluación se ha realizado en muestras de tumores, así como a nivel de fluidos corporales como plasma, suero, orina, etc., donde permanecen estables. Además, diversos ARNlncs séricos son producidos de forma específica por diferentes tipos de cáncer ⁽¹⁹⁾, lo cual incrementa las perspectivas de su uso como nuevos marcadores tumorales. Estos ARNlncs pueden ser detectados mediante PCR ⁽¹²⁾, una prueba con un costo relativamente bajo, rápida y adaptable a formatos de alto rendimiento ⁽²⁰⁾, lo cual brinda a los ARNlncs séricos un alto valor diagnóstico.

Los ARNlncs séricos han sido evaluados en la detección de cáncer de estómago. Hashad et al. ⁽²¹⁾ demostró que el ARNlnc H19 tiene una expresión específica en cáncer de estómago, con valores elevados en pacientes con este tipo de cáncer, sin diferencias en torno a edad o género, además, su uso junto con el marcador CEA puede incrementar el valor diagnóstico en un 80.4%, lo cual indica que el ARNlnc H19 es un marcador potencial para cáncer de estómago y su uso con CEA proporciona mejores resultados. Por otra parte, Jin et al. ⁽²²⁾ evaluó la expresión del ARNlnc HULC en voluntarios sanos, y pacientes con enfermedades gastrointestinales comunes como pólipos intestinales, encontrando que la expresión de HULC es significativamente más elevada y presenta capacidades diagnósticas más efectivas en comparación con otros marcadores séricos en pacientes con cáncer de estómago. Por último, los ARNlncs CUDR, LSINCT-5, y

PTENP1 mostraron valor diagnóstico más elevado, lo cual indica que estos tres ARNlncs séricos son mejores marcadores diagnósticos para cáncer de estómago en comparación con CEA y CA 19-9 según Dong et al. ⁽²³⁾.

Conclusiones y Prospectos

A nivel sérico existen ARNlncs que se expresan de forma diferencial en pacientes con cáncer de estómago y están ausentes en pacientes sin cáncer de estómago. Debido a su expresión diferencial, estos ARNlncs pueden ser utilizados como marcadores específicos de cáncer de estómago en etapa temprana. De modo que su búsqueda en transcriptomas de pacientes peruanos con cáncer y su validación mediante la prueba de PCR permitiría identificar marcadores realizar la detección de cáncer de estómago en etapas tempranas, lo cual podría permitir el tratamiento temprano y reducir la elevada mortandad del cáncer de estómago en Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. doi: 10.3322/CAAC.21660
- (2) MINSA (Ministerio de Salud). (2013). Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2013.
- (3) Toh JWT, Wilson RB. (2020). Pathways of Gastric Carcinogenesis, Helicobacter pylori Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 3;21(17):6451. doi: 10.3390/ijms21176451
- (4) Park Y.H., Kim N. (2015). Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J. Cancer Prev*. 2015;20:25–40. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.25.
- (5) Nies AT, Magdy T, Schwab M, Zanger UM. (2015). Role of ABC transporters in fluoropyrimidine-based chemotherapy response. *Adv Cancer Res*. 2015;125:217–243. doi: 10.1016/bs.acr.2014.10.007
- (6) Wei L, Sun J, Zhang N, et al. (2020). Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance. *Mol Cancer*. 2020 Mar 19;19(1):62. doi: 10.1186/s12943-020-01185-7.
- (7) Rugge M; Fassan M; Graham DY. (2015). Epidemiology of Gastric Cancer. *Gastric Cancer*. 2015. 23–34. doi: 10.1007/978-3-319-15826-6_2
- (8) Torres-Román JS, Grados-Sánchez O. (2015). Cáncer gástrico en el Perú: una realidad susceptible de cambio [carta]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(3):276
- (9) Chen YC; Fang WL; Wang RF; et al. (2016). Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016; 22(1): 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
- (10) Miaozen Q; Zhou Y; Zhang et al. (2014). Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients. *BMC Cancer*. 2014; 14(823). doi: 10.1186/1471-2407-14-823.
- (11) Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. (2020). Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.
- (12) Beylerli O, Gareev I, Sufianov A, Ilyasova T, Guang Y. (2022). Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. *Noncoding RNA Res*. 2022 Feb 25;7(2):66-70. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.02.004.

- (13) Zhong, Y., Xu, F., Wu, J., Schubert, J., & Li, M. M. (2021). Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Annals of laboratory medicine*, 41(1), 25–43. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.25>
- (14) Jarroux, J., Morillon, A. and Pinskaya, M. (2017) Long Non Coding RNA Biology. doi: 10.1007/978-981-10-5203-3.
- (15) Han, S. et al. (2018) ‘LncFinder: an integrated platform for long non-coding RNA identification utilizing sequence intrinsic composition, structural information and physicochemical property’, *Briefings in Bioinformatics*, (May), pp. 1–19. doi: 10.1093/bib/bby065.
- (16) Rinn, J. L. and Chang, H. Y. (2012) ‘Genome regulation by long noncoding RNAs.’, *Annual review of biochemistry*, 81, pp. 145–66. doi: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- (17) Kiegle, E. A. et al. (2018) ‘A Genomic View of Alternative Splicing of Long Non-coding RNAs during Rice Seed Development Reveals Extensive Splicing and lncRNA Gene Families’, *Frontiers in Plant Science*, 9(February), pp. 1–12. doi: 10.3389/fpls.2018.00115.
- (18) Yu, T. and Zhu, H. (2019) ‘Long Non-Coding RNAs: Rising Regulators of Plant Reproductive Development’, *Agronomy*, 9(2), p. 53. doi: 10.3390/agronomy9020053.
- (19) Silva A., Bullock M., Calin G. (2015). The clinical relevance of long non-coding RNAs in cancer. *Cancers*. 2015;7(4):2169–2182. doi: 10.3390/cancers7040884.
- (20) Zhu X, Han W, Xue W, et al. (2016). The association between telomere length and cancer risk in population studies. *Sci Rep*. 2016;6:22243. doi: 10.1038/srep22243
- (21) Hashad D., Elbanna A., Ibrahim A., et al. (2016). Evaluation of the role of circulating long non-coding RNA H19 as a promising novel biomarker in plasma of patients with gastric cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016;30(6):1100–1105. doi: 10.1002/jcla.2016.30.issue-6.
- (22) Jin C.J., Shi W., Wang F., et al. (2016). Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(32):51763–51772. doi: 10.18632/oncotarget.10107
- (23) Dong L, Qi P, Xu MD, et al. (2015). Circulating CUDR, LSINCT-5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls. *Int J Cancer*. 2015 Sep 1;137(5):1128-35. doi: 10.1002/ijc.29484.