

La epigenética del cáncer gástrico: Evaluación de los cambios epigenéticos, su influencia en la carcinogénesis y respuesta al tratamiento

Dra. Gissell Andrea Galarza Vera¹

gissell132222@gmail.com

Dra. Ericka Skarletty Rezabala Tortorelli

erickarezabala@gmail.com

Dra. Pamela Alexandra Cumbe Flores

Pame_hello16@hotmail.es

Dra. Adriana Elizabeth Alvia Párraga

adrianaalvia93@gmail.com

Dr. John Carlos Delgado Zambrano

johnsao69@gmail.com

RESUMEN:

La epigenética del cáncer gástrico es un área de investigación importante en la actualidad, ya que se ha demostrado que los cambios epigenéticos pueden jugar un papel clave en el desarrollo y progresión del cáncer gástrico. La epigenética se refiere a los cambios en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia del ADN, sino que están regulados por modificaciones químicas en el ADN y en las histonas que lo rodean. La investigación en la epigenética del cáncer gástrico ha llevado al descubrimiento de biomarcadores epigenéticos que pueden utilizarse para la detección temprana, el diagnóstico y la predicción del pronóstico del cáncer gástrico. Estos biomarcadores también pueden ser útiles para desarrollar nuevas terapias dirigidas que se centran en la reversión de los cambios epigenéticos en las células cancerosas. La relevancia de seguir investigando sobre la epigenética del cáncer radica en la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados para los pacientes con cáncer gástrico. Los estudios en la epigenética también pueden ayudar a entender mejor la biología del cáncer gástrico y a identificar nuevas dianas terapéuticas.

Palabras Claves: *cáncer gástrico, epigenética, biomarcadores, ADN, histonas*

¹ Autor Principal

Epigenetics of Gastric Cancer: Evaluation of Epigenetic Changes, Their Influence on Carcinogenesis, and Response to Treatment

ABSTRACT:

The epigenetics of gastric cancer is an important area of research today, as it has been shown that epigenetic changes may play a key role in the development and progression of gastric cancer. Epigenetics refers to changes in gene expression that do not involve changes in the DNA sequence, but are regulated by chemical modifications in the DNA and in the histones that surround it. Research in the epigenetics of gastric cancer has led to the discovery of epigenetic biomarkers that can be used for early detection, diagnosis, and prediction of gastric cancer prognosis. These biomarkers may also be useful for developing new targeted therapies that focus on reversing epigenetic changes in cancer cells.. The relevance of further research on the epigenetics of cancer lies in the need to develop more effective and personalized treatments for patients with gastric cancer. Studies in epigenetics may also help to better understand the biology of gastric cancer and identify new therapeutic targets.

Keywords: *gastric cancer, epigenetics, biomarkers, DNA, histones*

Artículo recibido 05 mayo 2023

Aceptado para publicación: 20 mayo 2023

INTRODUCCIÓN:

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN. En el cáncer, se ha demostrado que los cambios epigenéticos pueden desempeñar un papel importante en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento. El cáncer gástrico, también conocido como cáncer de estómago, es uno de los tipos de cáncer más comunes y mortales en todo el mundo, y se ha demostrado que la epigenética desempeña un papel importante en su desarrollo y progresión.

La metilación del ADN es uno de los cambios epigenéticos más estudiados en el cáncer gástrico. La metilación consiste en la adición de grupos metilo a ciertas regiones del ADN, lo que puede silenciar la expresión de genes importantes para la regulación celular y la supresión tumoral. La metilación aberrante del ADN ha sido identificada en muchos genes supresores de tumores, incluyendo CDH1, el cual codifica la proteína E-cadherina, una molécula importante en la adhesión celular y la invasión tumoral.

Además de la metilación del ADN, otros cambios epigenéticos como las modificaciones en las histonas y la regulación de microARNs también han sido implicados en el desarrollo del cáncer gástrico. Se ha demostrado que ciertas histonas, como la histona H3K27me3, están sobreexpresadas en el cáncer gástrico y pueden estar asociadas con la proliferación celular y la invasión tumoral. Además, ciertos microARNs, como el miR-200, pueden regular la expresión génica de la EMT (transición epitelial-mesenquimal), un proceso clave en la progresión tumoral. El adenocarcinoma gástrico se localiza en las paredes del estómago justo por debajo de la unión cardiesofágica, constituye el 95% de las neoplasias malignas del estómago.

Se considera como una enfermedad de mal pronóstico ya que la tasa de mortalidad es alta debido a la metástasis o el deterioro general de la salud del paciente. La supervivencia es muy baja, porque el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, cuando la posibilidad de curación del cáncer es poco probable.

METODOLOGÍA:

La investigación, planteamiento de la hipótesis y la recolección de datos fue todo un desafío porque al tratarse de un tema muy actual, no se han encontrado muchas fuentes bibliográficas como se esperaba. Como criterio de inclusión para la toma de artículos, han sido considerados aquellos cuya información es relevante con el tema de investigación.

La fecha de publicación de las fuentes bibliográficas fue importante, ya que se tomaron en cuenta la información publicada desde el 2017 hasta el 2023 en idiomas inglés y en español. Los motores de búsqueda fueron artículos encontrados en el buscador de Google Scholar, revistas médicas como Scielo, Medline Plus, Elsevier, y páginas web como Organización Mundial de la Salud, etc.

EPIDEMIOLOGÍA:

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más comunes y con una alta tasa de mortalidad a nivel mundial. Las tendencias temporales para esta neoplasia maligna, son variadas, y los informes de la última década indican disminuciones importantes en algunas regiones y grupos demográficos, así como algunas excepciones notables en las que las tasas de cáncer gástrico son estables o están aumentando, como lo es el caso de regiones occidentales. (1) El adenocarcinoma gástrico se localiza en las paredes del estómago justo por debajo de la unión cardiesofágica, constituye el 95% de las neoplasias malignas del estómago.

Estudios actualizados indican que se han detectado cambios en la distribución de las ubicaciones anatómicas en varias regiones de alta incidencia. H. pylori, el cuál es el factor etiológico con mayor incidencia en la clínica relacionada al cáncer gástrico; Es importante destacar que los hallazgos anticipados a largo plazo de los estudios que examinan el efecto de la erradicación de H. pylori sobre el riesgo de desarrollar o incidir en el cáncer gástrico han surgido en los últimos años.

A nivel mundial el cáncer gástrico sigue siendo el quinto cáncer maligno más común y la cuarta causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer. Sin embargo, la incidencia al cáncer gástrico ha disminuido significativamente, pero se espera que la tasa de incidencia a nivel mundial de esta neoplasia maligna tenga un aumento del 62% para 2040. (2)

En general, la tasa de incidencia de CA gástrico ha disminuido en las últimas 5 décadas en los Estados Unidos, sin embargo, la incidencia de cáncer gástrico que no se encuentra en el cardias se localiza frecuentemente en adultos de mayores de 50 años, pero la incidencia del cáncer gástrico en etapa avanzada en individuos hispanos está aumentando.

Globalmente, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) representa casi el 90% de los cánceres gástricos distales; aunque existen factores de riesgo bien establecidos, los cuales incluyen; dietas altas en sal, el exceso de grasa corporal, consumo frecuente de carnes procesadas, fumar cigarrillos.

Otros posibles factores de riesgo para el cáncer gástrico incluyen la gastritis autoinmune, la enfermedad de Ménétier, infección por el virus de Epstein-Barr y los posibles factores protectores incluyen una alta ingesta de vegetales y el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y estatinas.

Una pequeña proporción de todos los cánceres gástricos se diagnostican en pacientes no infectados con *H. pylori*; Otros componentes del microbioma gástrico podrían tener un papel en el desarrollo de estos cánceres. (3)

Las neoplasias con mayor tasa de mortalidad en relación con el sistema gastrointestinal en los hombres son: cáncer colorrectal representado el 10,6% de las neoplasias más comunes, páncreas con una incidencia del 7,0% e hígado con un 6,6%.

Las neoplasias con mayor tasa de mortalidad en relación con el sistema gastrointestinal en las mujeres son: cáncer colorrectal con una incidencia del 10,6% y páncreas con el 7,2%. (4)

MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE CÁNCER

Las células somáticas del ser humano presentan la misma información genética en cuanto al orden y estructura, dejando a lado las características propias de cada individuo. Tanto los subtipos celulares y las funciones de las mismas, serán específicas y diferentes debido a la expresión propia del genoma, la cual está regulada por los cambios epigenéticos de la cromatina. (5)

Estas marcas epigenéticas se pueden clasificar como: aquellas que ubican varias modificaciones químicas dentro de un lugar específico del DNA o en cola de las histonas: otro tipo de marca

epigenética son aquellas que identifican y analizan una o varias señales químicas de acuerdo al tipo de modificación; otro tipo es aquella que tienen la función de remover la marca epigenética. (6)

Actualmente se conoce que estas marcas epigenéticas están asociadas con una gran variedad de enfermedades como el cáncer. Ahora bien, dependiendo del tipo de marcador epigenético, las modificaciones en la cromatina permitirán la inhibición o activación de la expresión génica. (7)

BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS

Los biomarcadores epigenéticos tienen un papel importante en el diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. Los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, pueden afectar la expresión génica y contribuir al desarrollo y progresión del cáncer gástrico. Estos cambios también pueden servir como biomarcadores para la detección temprana y el pronóstico de la enfermedad. (8)

En el diagnóstico del cáncer gástrico, los biomarcadores epigenéticos pueden ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos. La detección temprana del cáncer gástrico es esencial para mejorar las tasas de supervivencia y disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad. Además, los biomarcadores epigenéticos también pueden ser útiles para diferenciar entre diferentes tipos de cáncer gástrico, lo que puede ser importante para guiar la selección del tratamiento. (9)

En cuanto al pronóstico, los biomarcadores epigenéticos pueden ayudar a predecir la agresividad del cáncer gástrico y la probabilidad de que la enfermedad progrese o reaparezca después del tratamiento. Esto puede ser útil para ajustar la terapia y mejorar los resultados clínicos. Además, los biomarcadores epigenéticos también pueden ser útiles para monitorear la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia temprana del cáncer gástrico. Esto puede permitir una intervención temprana y mejorar las tasas de supervivencia. (10)

Existen varios biomarcadores epigenéticos que se han relacionado con el cáncer. Estos incluyen:

Metilación del ADN: La metilación del ADN es una modificación epigenética que puede inhibir la expresión de genes clave involucrados en la supresión de tumores. La hipermetilación

de promotores de genes supresores de tumores se ha relacionado con la inactivación de estos genes y la progresión del cáncer.

Modificaciones de histonas: Las modificaciones de histonas son cambios epigenéticos que pueden regular la expresión génica. Las modificaciones de histonas relacionadas con el cáncer incluyen la acetilación, metilación y fosforilación de las histonas.

ARN no codificante: El ARN no codificante es un tipo de ARN que no codifica proteínas, pero puede regular la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos. El ARN no codificante ha sido implicado en la progresión del cáncer.

MicroARN: Los microARN son pequeñas moléculas de ARN que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Los microARNs pueden actuar como oncogenes o supresores de tumores dependiendo del contexto celular.

Histonas circulares: Las histonas circulares son moléculas de ARN que se originan a partir de la escisión de pre-mARN de histonas. (9) Estas moléculas pueden actuar como moduladores de la expresión génica en células tumorales.

METILACIÓN DEL ADN EN EL CÁNCER GÁSTRICO

La metilación del ADN es un proceso epigenético el cual implica a la adición de grupos metilo a ciertas regiones del ADN, lo que puede silenciar la expresión de genes importantes para la regulación celular y la supresión tumoral.

En el cáncer gástrico, se ha demostrado que la metilación aberrante del ADN es un evento frecuente y puede contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad. La metilación del gen CDH1, que codifica la proteína E-cadherina, es un ejemplo de cómo la metilación del ADN puede inactivar los genes supresores de tumores y desempeñar un papel importante en la progresión del cáncer gástrico. (11) La identificación de cambios específicos en la metilación del ADN en el cáncer gástrico puede tener implicaciones importantes en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad, y es un área activa de investigación en la epigenética del cáncer gástrico. (12) Por medio de la metilación se produce la expresión específica de varios tipos celulares de un limitado grupo o espectro de genes, dicho aquello, la epigenética es muy importante porque desarrolla la función de los genes, por eso es que en el caso de las neoplasias existen patrones

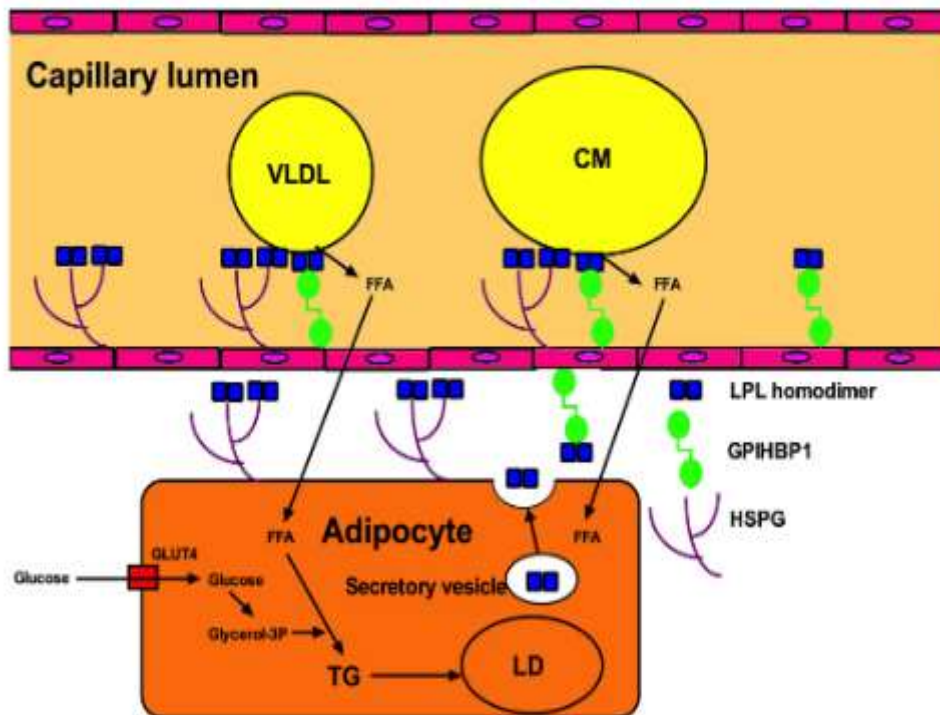
alterados de metilación, los cuales modificarán la función epigenética perfecta que cumplen las células normales. La metilación del ADN es un proceso que está perfectamente regulado. En dicho proceso de metilación, las secuencias no metiladas pueden ser metiladas, sin embargo, los grupos metilo pueden extraviarse, porque la metilación de las células somáticas son el resultado de ambos procesos: metilación y desmetilación. (13)

Varios estudios indican que los procesos de metilación génica de las áreas promotoras tienen como mínimo 4 posibles aplicaciones clínicas. Se considera importante poder diferenciar las células tumorales en las muestras biológicas, ya sea que cumplan el rol como marcador pronóstico por medio de la metilación de genes individuales, o mediante los marcadores de respuesta durante la hormonoterapia y quimioterapia, otro medio sería la reactivación de genes inactivados por metilación por medio de fármacos demetilantes.

La función de metilación del ADN está regulada por los ADN metiltransferasas, mismas que involucran la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. Se han podido identificar 2 enzimas que llevan a cabo esta reacción conocidas como; las metilasas de novo (DNMT3A y DNMT3B) y las ADN metiltransferasas de mantenimiento (DNMT1). Las ADN metiltransferasas con actividad de novo, DNMT3A y DNMT3B, tienen la capacidad de adicionar un grupo metilo a la citosina del dinucleótido CpG no metilado, como resultado se creará un nuevo CpG altamente hemimetilado. Aquella metilación defectuosa se caracteriza por la hipermetilación de las áreas promotoras, y también por una hipometilación total del ADN. (14)

Dichos procesos conducirán a una inestabilidad genómica y al silenciamiento génico. Los cambios de cromatina en las células se producen por la interacción de la metilcitosinas con múltiples complejos proteicos los cuales tiene como función reclutar enzimas metilasas, acetilasas y metilasas de histona, estas enzimas modificarán las histonas, aquello se traducirá como una represión transcripcional la cual se encuentra modificada como resultado de una metilación aberrante de los islotes CpG en áreas promotoras producidos por cambios de la estructura de la cromatina. (15)

Fig.1 Metilación específica en adipogénico



Autores: Daniel Castellano, Isabel Moreno, Lidia Sánchez, Bruno Ramos

Se han realizado diversas investigaciones en donde se baraja la posibilidad de revertir la metilación del ADN y reactivar todos los genes aberrantes, esta opción es muy llamativa ya que brindaría una innovadora terapéutica en el tratamiento de lesiones preneoplásicas y neoplásicas. Los investigadores consideran que el estudio de la metilación génica en los tumores de CCR posiblemente podría identificar blancos génicos con diferentes utilidades durante análisis tumorales. (16)

Entre los diferentes genes que se encuentran en diversas vías metabólicas que pueden sufrir metilación aberrante, se encuentran incluidos:

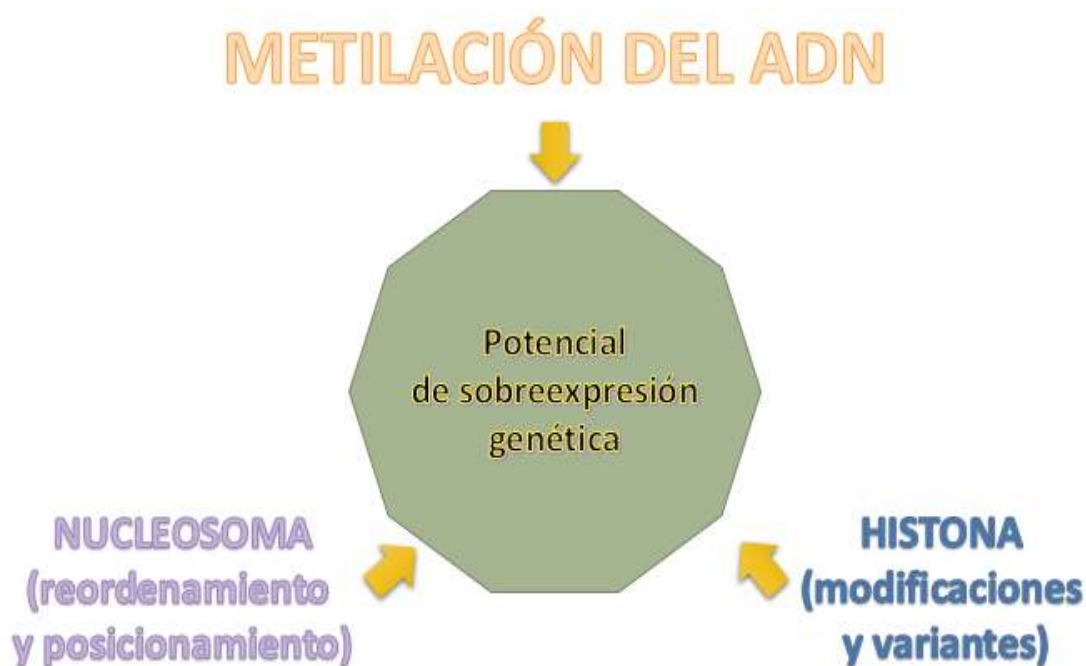
- Genes asociados con apoptosis e invasión celular
- DCC
- Genes reparadores de ADN (hMLH1)
- TP53 (proteína tumoral 53)
- Reguladores del ciclo celular; APC
- SMAD

Actualmente se han propuesto estudios acerca de la metilación en CCR con diferentes genes como:

- IGF2 (factor de crecimiento insulínico tipo 2)
- MGMT (metilguanidina-ADN metiltransferasa)
- RASSF2A (asociación Ras)
- p16 (inhibidor 2A de quinasa)
- APC, RUNX3 (factor de transcripción 3 relacionado con Runt)

Los resultados de las investigaciones indican que, en la mayoría de los CCR, se ha podido asociar a los fenotipos metiladores con grupos específicos de tumores. (17)

Fig.2 *Cáncer: Mutaciones genéticas y sus modificaciones epigenéticas*



REGULACIÓN DE MICRO-ARNs EN EL CÁNCER GÁSTRICO: PAPEL EN LA PROGRESIÓN TUMORAL Y SU INFLUENCIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

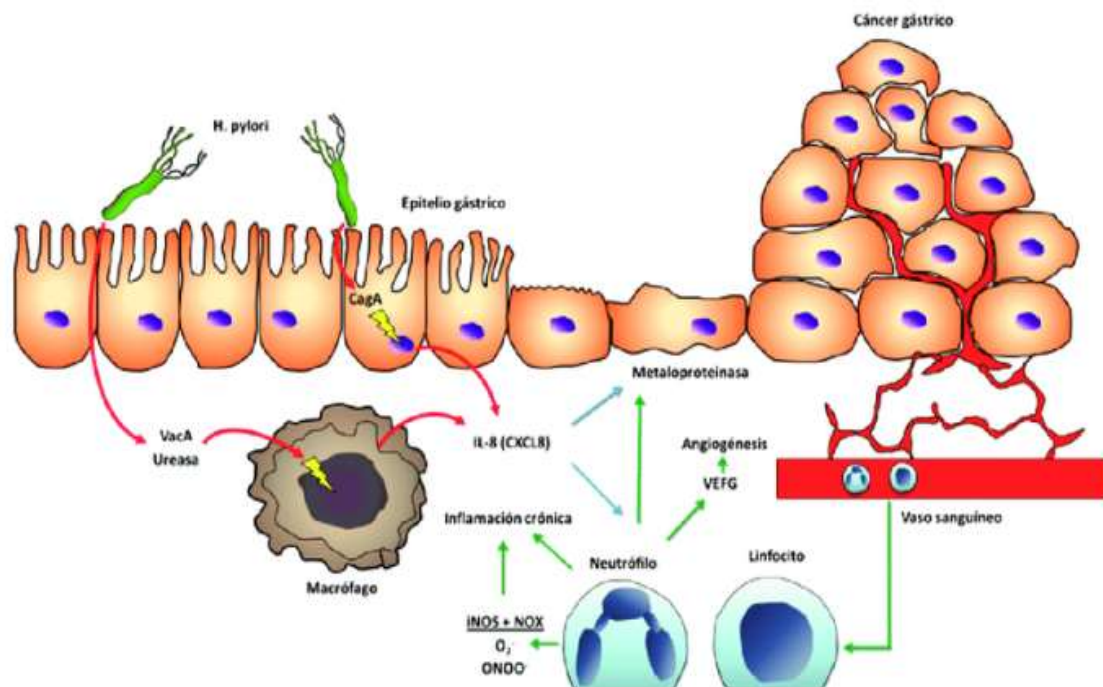
Los microARNs son pequeñas moléculas de ARN que juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica post-transcripcional. En el cáncer gástrico, la expresión de ciertos microARNs está alterada, lo que contribuye a la progresión tumoral y a la resistencia al

tratamiento. Se ha encontrado que algunos microARNs actúan como oncogenes, promoviendo la proliferación celular y la invasión, mientras que otros actúan como supresores de tumores, inhibiendo la proliferación y la invasión celular. La regulación anormal de estos microARNs puede contribuir a la transformación maligna y a la progresión del cáncer gástrico. (18)

Además, la expresión de ciertos microARNs también puede influir en la respuesta al tratamiento del cáncer gástrico. Se ha demostrado que ciertos microARNs están asociados con la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia, lo que hace que los pacientes sean menos sensibles a estos tratamientos.

Por otro lado, algunos estudios han demostrado que la modulación de ciertos microARNs puede mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer gástrico. Por ejemplo, la sobreexpresión de ciertos microARNs supresores de tumores ha demostrado ser eficaz para mejorar la sensibilidad a la quimioterapia y la radioterapia en modelos animales de cáncer gástrico. (19)

Fig. 3 Respuesta inmune en la progresión del cáncer gástrico



Autor: Jhony Alberto De La Cruz Vargas

Sobrerregulación de los microARNs miR-21 y miR-106

Los microRNAs (miRNAs), son ácidos ribonucleicos (RNA) de menor tamaño, los cuales están constituidos por aproximadamente de 22 nucleótidos, estos los miRNAs tienen la función de regular la expresión génica en el polo negativo, para así inhibir la traducción del RNA mensajero (RNAm) de genes específicos. Pueden encontrarse unidos en lipoproteínas de alta densidad o mediante la corriente sanguínea dentro de vesículas proinflamatorias.

Los cambios en los niveles séricos pueden ser mediados por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, también sirviendo como predictores históricos como genes supresores de tumores u oncogenes. Se consideran como biomarcadores predictores debido a la facilidad de obtener los miRNAs en el plasma y tienen mucha estabilidad. (20)

La acción de los miRNAs en las neoplasias puede variar según el tipo histopatológico de cáncer, al estadio de la enfermedad y a la población donde se estudie. Generalmente los miRNAs se encuentran sobreexpresados de acuerdo a su acción inhibidora sobre la acción del gen de la proteína PDCD4 (Programmed Cell Death 4), sin embargo, en ocasiones se encuentran con niveles disminuidos en la misma, porque actúan como supresores tumorales durante el cáncer y de las metástasis, gracias a la acción que tiene sobre la regulación de Bmi-1 y Ezrin. Estas discrepancias en su función se deben probablemente a que los miRNAs puede tener varios genes como objetivo y que el miR-183 puede actuar tanto como oncogén o supresor tumoral de acuerdo al tipo histológico de cáncer gástrico.

El estudio de microRNA en los tejidos es importante para el adecuado seguimiento de las enfermedades catastróficas, como lo evidencia un estudio reciente el cual se realizó en el 2016 organizado por el Dr. Liu, el cual indica que la medición de niveles de miR-124 tiene un alto valor de predicción para determinar la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, brindando buenos resultados ya que la sensibilidad es similar y tiene una mayor especificidad que técnicas más usadas y comunes como lo es la TAC. (21)

El Mir-21 es considerado como biomarcador muy importante por el diagnóstico en tejido y plasma, y también porque se emplea como biomarcador de seguimiento y pronóstico. La sobreexpresión del Mir-21 está ligado a una menor diferenciación del tumor y metástasis en los

ganglios linfáticos, sin embargo, mientras mayor sea su nivel de sobreexpresión, peor será el pronóstico. El grado de expresión es mayor en pacientes con CA. gástrico en etapa I a diferencia de los individuos sanos, por lo que permite una predicción temprana del cáncer. (22)

La acción oncogénica de miR-21 neoplasias gástricas es debido a la regulación en la expresión de genes supresores de tumores como Serpin1 (gen de PAI-1), el cual tiene la función de controlar la fase G1 del ciclo celular. Si se tratase de un gen supresor de tumores aberrante, va a favorecer la proliferación al inhibir al ligando Fas, el cual es un inductor de la apoptosis y BTG2 (B-cell translocation gene 2), la sobreexpresión aumenta el número de células en fase G0/ G1, disminuyendo la proporción de células en etapa S, sin embargo, incrementará la apoptosis celular. Investigaciones declaran que miR-21 inhibe la expresión de las proteínas Programmed cell death protein 4 (PDCD4) y PTEN, esto favorecerá a la invasión y migración. (23)

El miR-106b se expresa de acuerdo al grado de indiferenciación de las neoplasias gástricas con altos niveles, debido a esto puede servir como biomarcador pronóstico y diagnóstico. Su efecto oncogénico inhibe la acción de la enzima PTEN por lo que existirá una gran migración e invasión durante la carcinogénesis

La sobreexpresión del miR-106 acorta la fase G0/G1, esto producirá un aumento de la proliferación de células tumorales y la aceleración del ciclo celular, por medio de la regulación del factor de transcripción E2F5, de los supresores tumorales p21 (inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina) y la disminución en los niveles de p21 en el CG. El factor de transcripción E2F5 tiene la función de controlar el ciclo celular y regular la transcripción de otros supresores tumorales. Sin embargo, en pocas ocasiones se ha demostrado que p-21 también puede actuar como un oncogén. (24)

Este miRNA dentro del contexto del CA gástrico en relación con la diferenciación, estadio, tamaño, invasión, localización y metástasis junto la desregulación entre individuos sanos, pacientes con tumores benignos y malignos, conlleva que se considere como un factor promisorio para la detección y seguimiento de esta específica neoplasia. Últimos estudios han demostrado que al inhibir a miR-106b y otros miRNA en pacientes con CA gástrico; también disminuía la

proliferación, migración e invasión, como conclusión se considera que la supresión de miR-106b puede ser presentada como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes con CG. (25)

ARN no codificantes

Los ARN no codificantes (ARNnc) son una clase de moléculas de ARN que no codifican proteínas, pero que tienen funciones importantes en la regulación de la expresión génica. Se dividen en varias categorías según su longitud, estructura y función, incluyendo los microARNs (miARNs), los lncARNs (ARN largos no codificantes) y los circARNs (ARN circulares). (26)

El papel de los ARNnc en la patogénesis del cáncer gástrico ha sido objeto de numerosos estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que ciertos miARNs pueden actuar como oncogenes o genes supresores de tumores en el cáncer gástrico, regulando la proliferación, la apoptosis y la invasión de las células tumorales. También se ha descubierto que los lncARNs y los circARNs pueden actuar como reguladores epigenéticos, regulando la expresión de genes implicados en la progresión del cáncer gástrico.

Además, algunos ARNnc también pueden tener un valor diagnóstico y pronóstico en el cáncer gástrico. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles de ciertos miARNs en la sangre de los pacientes con cáncer gástrico se correlacionan con el estadio de la enfermedad y el pronóstico.

Uno de los ARNnc involucrados en el desarrollo del CG son los lncARNs, Actualmente han descubiertos más de 3000 lncRNAs, los cuales están involucrados en diferentes procesos biológicos como la proliferación, también en el crecimiento celular y apoptosis. Los lncARNs actúan de 4 maneras diferentes; se expresan de manera anormal en células neoplásicas y pueden regular la expresión de genes que son importantes para la proliferación celular, la invasión y la metástasis. Los estudios han demostrado que ciertos lncARNs, como H19 y HOTAIR, están sobreexpresados en células de CG y se han asociado con un mal pronóstico. (27)

Mecanismos de regulación de los lncRNAs

Algunos lncRNAs han tenido sus funciones definidas experimentalmente y se ha demostrado que están involucradas en procesos fundamentales de regulación génica que incluyen:

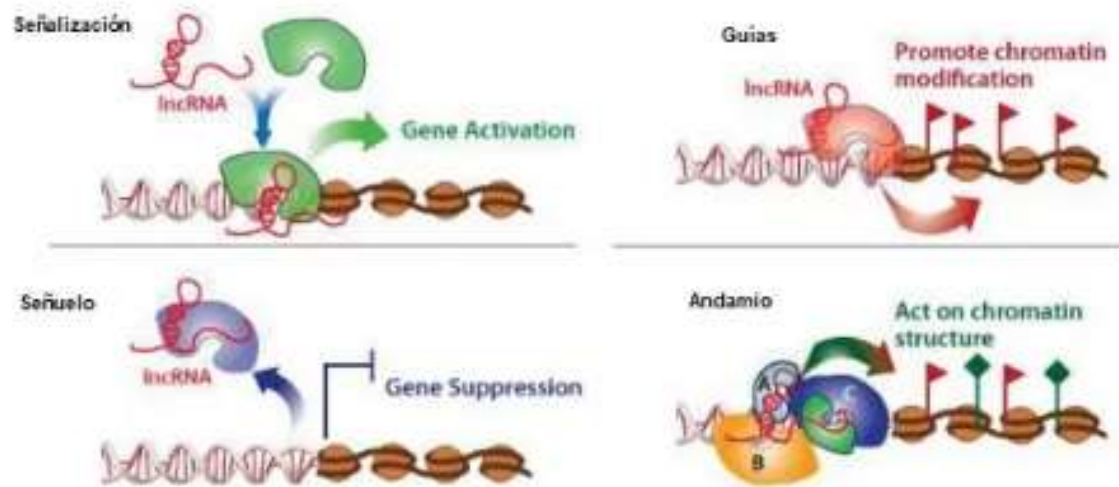
- Modulación del procesamiento de eventos en los que están involucrados el ARN como; edición, empalme, localización, traducción, rotación y degradación.

- Regulación postraducciona de la función de las proteínas y su localización.
- Modificación de la estructura de la cromatina.
- Modulación de la regulación del microARN
- Regulación transcripcional directa
- Silenciamiento génico a través de la producción del endo-siRNA
- Facilitación de la formación de complejos de ribonucleoproteína (RNP)
- Regulación de la impronta genómica (28)

En la actualidad se han tratado de clasificar los lncRNA de acuerdo a los diversos mecanismos moleculares en donde cumplen un rol importante, por lo tanto, varios estudios los han clasificado en cuatro arquetipos:

- Arquetipo de andamio: Cumple un rol estructural importante como plataforma mediante el cual, los componentes moleculares como las proteínas y ARN pueden ensamblarse en una proximidad compleja o espacial.
- Arquetipo de señal: Su función es establecer una señal molecular o servir como indicador de actividad transcripcional.
- Arquetipo de la Guía: Va a dirigir localización de los complejos de ribonucleo-proteína a objetivos específicos como las las enzimas que modifican la cromatina y se reclutan en el ADN.
- Arquetipo de señuelo: se une y titula a otros ARN reguladores como en el caso de los microARN o proteínas y factores de transcripción. (29)

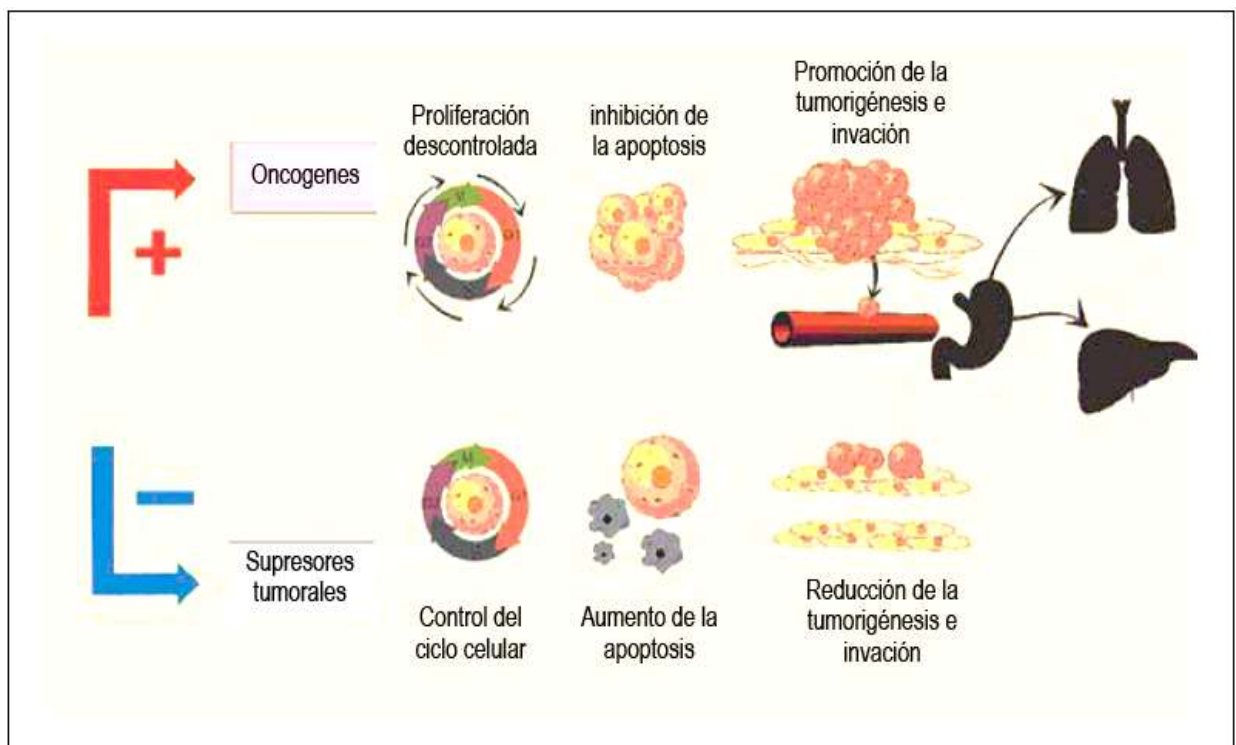
Fig 4. Arquetipos de los lncRNA



Autor: Pedro Silva

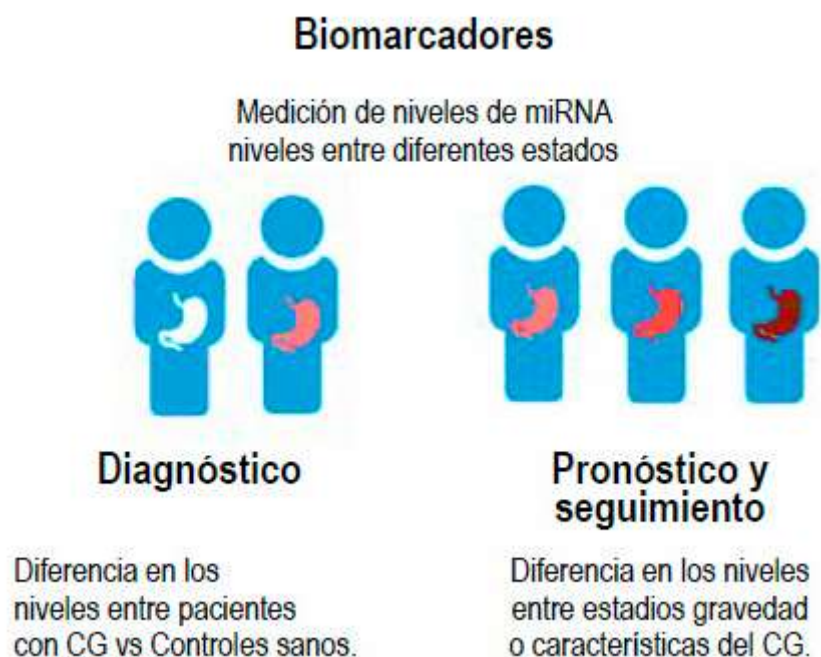
En general, los ARNnc parecen desempeñar un papel crucial en la patogénesis del cáncer gástrico, regulando la expresión de genes clave involucrados en la proliferación, la invasión y la metástasis de las células tumorales. El estudio de los ARNnc podría llevar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico.

Fig.5 Acción de los miRNAs como oncogenes y genes supresores de tumores



Autores: Luis Alejandro Arias Sosa, Andrés Felipe Cuspoca Orduz, Bibiana Bernal Gómez

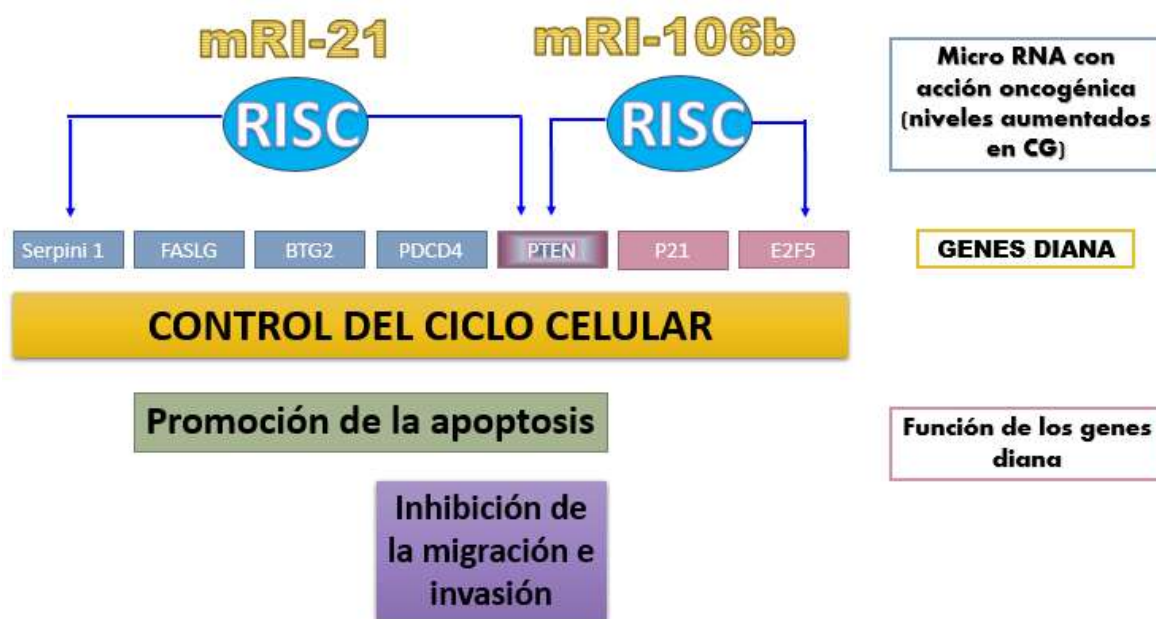
Fig.6. *Uso del miRNAs como biomarcadores para el diagnóstico de cancer gástrico*



Autores: *Luis Alejandro Arias Sosa, Andrés Felipe Cuspoca Orduz, Bibiana Bernal Gómez*

Se concluye que, la regulación de microARNs desempeña un papel importante en la progresión tumoral del cáncer gástrico y en la respuesta al tratamiento. La identificación de microARNs específicos y la modulación de su expresión podrían ser una estrategia prometedora para mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente la complejidad de la regulación de los microARNs en el cáncer gástrico y su papel en la respuesta al tratamiento.

Fig.7 Acción de los Mri-21 y mRi-106b en relación con el cáncer gástrico



Papel de las histonas en la epigenética del cáncer gástrico.

Las histonas son proteínas que se encuentran en el núcleo de las células y que tienen un papel clave en la organización y regulación de la estructura del ADN. Además, las histonas son moduladas por diversos procesos epigenéticos, como la acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, que pueden alterar su capacidad para interactuar con el ADN y modular la expresión génica.

Las modificaciones de las histonas son procesos epigenéticos esenciales para la regulación de la expresión génica y el mantenimiento de la integridad del genoma en las células. En el cáncer gástrico, se han identificado cambios en la expresión de las enzimas responsables de estas modificaciones, lo que sugiere un papel importante de la epigenética en la patogénesis de esta enfermedad. También, se ha demostrado que las modificaciones de las histonas están asociadas con la progresión tumoral y la respuesta a la terapia en el cáncer gástrico. Por lo tanto, comprender el papel de las modificaciones de las histonas en la epigenética del cáncer gástrico es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y la identificación de biomarcadores pronósticos. (30)

Otros estudios concluyen que las modificaciones de las histonas sí pueden afectar la respuesta a la terapia en el cáncer gástrico. Por ejemplo, se ha encontrado que la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC) puede aumentar la sensibilidad a la quimioterapia y mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico.

Histonas circulares

Las histonas circulares son una forma de modificación de las proteínas histonas, que son responsables de empacar el ADN en la célula. En este proceso, se crea una forma circular de histonas que se asocia con el ADN, lo que puede afectar la expresión génica y la estabilidad del genoma. (21) La evidencia sugiere que las histonas circulares pueden estar involucradas en el desarrollo del cáncer gástrico, posiblemente a través de la alteración de la regulación génica y la promoción de la inestabilidad genómica. Se necesitan más investigaciones para comprender mejor el papel de las histonas circulares en la patogénesis del cáncer gástrico.

Una de las histonas circulares que desempeñan un rol importante en el desarrollo de CG es la histona H3 trimetilada en el residuo de lisina 27 (H3K27me3) es una modificación epigenética que se ha relacionado con el desarrollo del cáncer gástrico. Esta modificación se produce por la acción de una enzima llamada polimerasa de histona metiltransferasa (EZH2), que agrega grupos metilo a la lisina 27 de la histona H3.

Dicha modificación puede conducir al silenciamiento de genes supresores de tumores y a la activación de genes que promueven la proliferación celular, la invasión y la metástasis en las células del estómago. Además, se ha demostrado que la expresión aumentada de EZH2 está relacionada con un pronóstico más desfavorable en pacientes con cáncer gástrico. (31)

EPIGENÉTICA Y CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO: IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO DE DESARROLLAR LA ENFERMEDAD.

La epigenética se refiere a los cambios heredables en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN. En el cáncer gástrico, la epigenética juega un papel importante en la predisposición y la progresión de la enfermedad, especialmente en aquellos casos de carácter hereditario.

Se han identificado varias mutaciones en genes relacionados con la epigenética que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico hereditario. Por ejemplo, se ha demostrado que mutaciones en el gen CDH1, que codifica la proteína E-cadherina, están relacionadas con el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario. La proteína E-cadherina es importante en la adhesión celular y su función se altera en las células tumorales, lo que contribuye a la progresión tumoral. (32)

Además, se ha encontrado que la metilación del ADN, una modificación epigenética que implica la adición de grupos metilo a las citosinas en el ADN, está implicada en el cáncer gástrico hereditario. La metilación del promotor del gen CDH1 se ha relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico hereditario.

La identificación temprana de estas mutaciones es importante para la prevención y el tratamiento del cáncer gástrico hereditario. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico deben ser evaluados para determinar si hay mutaciones en genes relacionados con la enfermedad. En la actualidad, se están utilizando técnicas de secuenciación genómica y análisis de metilación para identificar mutaciones y alteraciones epigenéticas relacionadas con el cáncer gástrico hereditario. Estas técnicas pueden ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y permitir una intervención temprana. (33)

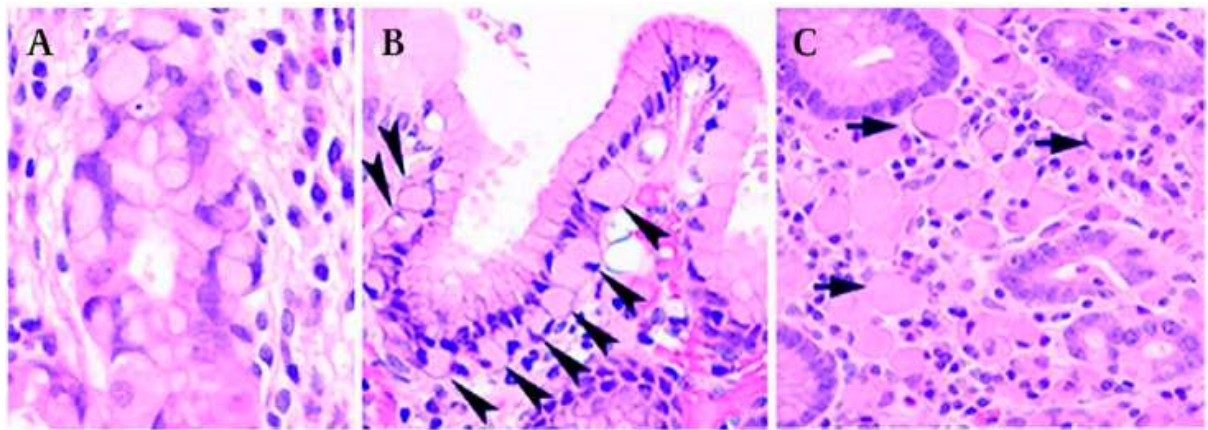
Cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC)

El cáncer gástrico difuso hereditario, es un tipo de cáncer muy raro que se desarrolla en el estómago. Este tipo de cáncer es difícil de detectar y tratar. Puede crecer rápidamente y propagarse a otras partes del cuerpo. Alrededor del 1% al 3% de los cánceres gástricos, son cánceres gástricos difusos hereditarios (HDGC). El trastorno es causado por una mutación en el gen CDH1. HDGC es un síndrome de cáncer hereditario que conduce a un mayor riesgo de cáncer de estómago difuso y cáncer de mama lobulillar. Las personas que heredan la mutación genética para HDGC tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de estómago a una edad temprana.

Las personas de familias que portan el gen HDGC tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de estómago de tipo difuso. El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de estómago es de alrededor del 80%. Las mujeres que tienen el gen también tienen un riesgo estimado de por vida del 60% de desarrollar cáncer de mama lobulillar.

Los pacientes de familias con el gen HDGC, así como los pacientes diagnosticados con cáncer de estómago difuso antes de los 40 años, son referidos para asesoramiento genético y pruebas de mutaciones del gen CDH1 y también deben ser seguidos por un equipo médico. (34)

Fig. 8 *Cáncer gástrico difuso hereditario*



Autores: *Xavier Melo Pezo, Hector Medrano Samamé, Eliana Torres Rosas*

Mutación en el gen CDH1

Las mutaciones en el gen CDH1 son la causa principal del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (SCGDH), que es un trastorno genético autosómico dominante que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer gástrico difuso.

La proteína E-cadherina, codificada por el gen CDH1, es una proteína de adhesión celular que juega un papel importante en la unión de las células epiteliales en los tejidos del cuerpo. Las mutaciones en el gen CDH1 pueden alterar la función de la proteína E-cadherina, lo que lleva a una disminución en la adhesión celular, junto con una mayor propensión a la invasión y la metástasis de las células cancerosas.

Mecanismos de malignidad del gen CDH1

Uno de los mecanismos más importantes es la pérdida de la función de la proteína E-cadherina, que es una proteína de adhesión celular importante para mantener la integridad estructural de los tejidos epiteliales.

Cuando la proteína E-cadherina no funciona correctamente debido a las mutaciones en el gen CDH1, las células cancerosas pueden perder la capacidad de adherirse entre sí y con las células

sanas adyacentes. Esto facilita la invasión de las células cancerosas en los tejidos circundantes y su diseminación a través del sistema linfático y sanguíneo a otros órganos del cuerpo, lo que se conoce como metástasis. (35)

Además, se ha demostrado que las mutaciones en el gen CDH1 pueden alterar la señalización celular y la comunicación entre las células, lo que puede promover la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. Esto también puede contribuir a la resistencia a la terapia y la progresión del cáncer.

La detección temprana y la prevención son clave en el manejo del SCGDH. Los individuos con antecedentes familiares de cáncer gástrico difuso deben considerar la realización de pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen CDH1. Además, se recomienda una vigilancia endoscópica regular para detectar la presencia de lesiones precancerosas y cáncer en etapa temprana en los portadores de mutaciones en el gen CDH1. (21)

Efecto de los factores ambientales en la epigenética del cáncer gástrico

El cáncer gástrico es una enfermedad compleja y multifactorial, que se produce por la interacción de factores ambientales y genéticos. En los últimos años, se ha prestado especial atención a los factores ambientales que influyen en la epigenética del cáncer gástrico.

Se sabe que la exposición a ciertos agentes ambientales, como el tabaco y el alcohol, puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Estos agentes pueden actuar directamente sobre el ADN y las histonas, modificando su estructura y función. Por ejemplo, el tabaco contiene carcinógenos que pueden inducir la metilación del ADN y la modificación de las histonas, lo que puede contribuir a la aparición del cáncer gástrico. (4)

Además de los agentes químicos, los factores dietéticos también pueden influir en la epigenética del cáncer gástrico. Se ha demostrado que la deficiencia de ciertos nutrientes, como el folato y el hierro, puede alterar la metilación del ADN y aumentar el riesgo de cáncer gástrico. Por otro lado, una dieta rica en antioxidantes y compuestos antiinflamatorios puede tener efectos protectores contra el cáncer gástrico.

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es otro factor ambiental importante que se ha relacionado con el cáncer gástrico. *H. pylori* es una bacteria que infecta el estómago y puede

causar inflamación crónica, que puede contribuir a la aparición del cáncer gástrico. Se ha demostrado que la infección por *H. pylori* puede inducir la metilación del ADN y la modificación de las histonas en células gástricas, lo que puede promover la progresión del cáncer. (34)

El estrés y la exposición a radiación también se han relacionado con la epigenética del cáncer gástrico. El estrés crónico puede alterar la metilación del ADN y la modificación de las histonas, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer gástrico. La exposición a radiación también puede inducir la metilación del ADN y la modificación de las histonas, lo que puede contribuir a la aparición del cáncer gástrico. La identificación de estos factores puede ayudar en la prevención y el tratamiento del cáncer gástrico, y la comprensión de los mecanismos epigenéticos involucrados puede llevar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. (19)

PAPEL DE LA EPIGENÉTICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

La epigenética, que se refiere a los cambios en la expresión génica sin alteraciones en la secuencia del ADN, juega un papel importante en el desarrollo del cáncer gástrico y en la respuesta al tratamiento. El tratamiento epigenético se ha convertido en un área de interés en la investigación del cáncer gástrico debido a su potencial para revertir la regulación anormal de los genes y mejorar la eficacia del tratamiento convencional.

Una de las principales estrategias de tratamiento epigenético es el uso de inhibidores de la metiltransferasa de ADN (DNMT) y de la histona desacetilasa (HDAC). Estas enzimas son responsables de la regulación de la metilación del ADN y la modificación de las histonas, respectivamente, y se ha demostrado que están alteradas en muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico. La combinación de inhibidores de DNMT y HDAC puede tener un efecto sinérgico en la reactivación de genes supresores de tumores y en la inducción de apoptosis en las células cancerosas. (35)

Además de los inhibidores de DNMT y HDAC, también se han desarrollado otros agentes epigenéticos, como los inhibidores de la metilación específicos de la región promotora (PRMT) y los moduladores de la metilación del ADN. Estos agentes tienen como objetivo restaurar la función normal de los genes supresores de tumores y mejorar la respuesta al tratamiento convencional.

Otra estrategia prometedora de tratamiento epigenético es el uso de terapias dirigidas a la proteína de unión al dominio de bromodominio (BET), que regula la transcripción de genes asociados con la proliferación celular y la supervivencia. Se ha demostrado que los inhibidores de BET tienen un efecto antitumoral en modelos preclínicos de cáncer gástrico y pueden mejorar la sensibilidad a la quimioterapia.

No sólo las terapias epigenéticas son de gran ayuda ya que los biomarcadores epigenéticos también pueden ser útiles en el diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. Los cambios epigenéticos en los genes supresores de tumores pueden detectarse mediante análisis de metilación de ADN y pueden utilizarse para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico y para la detección temprana del cáncer gástrico. (37)

En resumen, el tratamiento epigenético se ha convertido en un área de interés en la investigación del cáncer gástrico debido a su potencial para revertir la regulación anormal de los genes y mejorar la eficacia del tratamiento convencional. Los inhibidores de DNMT y HDAC, los inhibidores de PRMT y los moduladores de la metilación del ADN, así como los inhibidores de BET, son todas estrategias prometedoras de tratamiento epigenético. Además, los biomarcadores epigenéticos pueden ser útiles en el diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. A medida que se comprende mejor la epigenética. (38)

CONCLUSIÓN:

En conclusión, la epigenética juega un papel importante en el cáncer gástrico hereditario y su identificación temprana es fundamental para la prevención y el tratamiento de la enfermedad. La identificación de mutaciones y alteraciones epigenéticas relacionadas con la enfermedad es una herramienta importante para la evaluación del riesgo y la planificación del tratamiento. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente la complejidad de la epigenética en el cáncer gástrico hereditario y su relación con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los biomarcadores epigenéticos tienen una importancia crítica en el diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. La detección temprana del cáncer y la identificación de pacientes con mayor riesgo de progresión o recurrencia pueden mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida

de los pacientes con cáncer gástrico. Además, la identificación de biomarcadores epigenéticos también puede ser útil para guiar la selección del tratamiento y ajustar la terapia para mejorar los resultados clínicos.

En cuanto a los miARNsm, los estudios apoyan la hipótesis en la que se le atribuyen un papel importante en la patogénesis del cáncer gástrico y otros tipos de cáncer, regulando la expresión de genes clave involucrados en la progresión tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chon HJ HWKCea. Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high-volume center in Asia. *Ann Surg.* 2017;(265:946–53).
2. Bray F FJSlea. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;(68:394–424).
3. Prashanth Rawlacorresponding AB. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38.
4. Balakrishnan M GRea. Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 16(36).
5. Ma K BZHTea. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2017; 23:238–46.
6. Lee W AYea. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2017; 73:794–801.
7. V. Gonzalo SCBea. Epigenética del cáncer. 2017;; p. 5705(08)71298-6.
8. Grady WM. Chapter Eleven - Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: Current and emerging use for biomarkers of cancer. Elsevier. 2021; 151: p. 425-468.
9. Jian Ru Wen ea. Association between multiple gene promoter hypermethylation and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Elsevier. 2023; 55(1): p. 40-45.

10. P. Tan KGY. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2017; 155.
11. T. Pérez MCAM. Factores genéticos y epigenéticos del cáncer gástrico. *Actu Biol*. 2017; 19(106).
12. A. Rojas KUea. Metilación de genes supresores tumorales en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal: relación con estadio clínico de la enfermedad. *Rev. Gastro. Col*. 2019; 34(1).
13. Rodríguez A. Metilación de ADN en pacientes infectados con *Helicobacter pylori*: Revisión Sistemática de Literatura. 2018.
14. cáncer Ed. C. Aguilar, I. Lara E, et al. 2022; 73(4): p. 34-41.
15. Lu Yea. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol cancer*. 2020; 19(79):6-16.
16. Moreira-Silva Fea. Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment. *Pharmaceutics*. 2020; 12(5): 410-426.
17. Vida Ebrahimi ea. Epigenetic modifications in gastric cancer: Focus on DNA methylation. Elsevier. 2021; 742.
18. Angela Lopomo FC. Epigenetic Signatures in the Diagnosis and Prognosis of Cancer. Academic Press. 2018;; p. 313-343.
19. Bing Chen ZXea. Emerging microRNA biomarkers for colorectal cancer diagnosis and prognosis. *Open Biology*. 2019.
20. Anna Mizielska ea. Doxorubicin and Cisplatin Modulate miR-21, miR-106, miR-126, miR-155 and miR-199 Levels in MCF7, MDA-MB-231 and SK-BR-3 Cells That Makes Them Potential Elements of the DNA-Damaging Drug Treatment Response Monitoring in Breast Cancer Cells. *MDPI*. 2023; 10(3).
21. Angelescu MA, Andronic Oea. miRNAs as Biomarkers in Diabetes: Moving towards Precision Medicine. *Int. J. Mol*. 2022; 23, 12843.

22. Szatkowska M, Krupa R. Regulation of DNA Damage Response and Homologous Recombination Repair by microRNA in Human Cells Exposed to Ionizing Radiation. *Cancers*. 2021; 12, 1838.
23. Won KY, Kim YW. MicroRNA-199b-5p is involved in the Notch signaling pathway in osteosarcoma. *Hum. Pathol*. 2018.
24. Sun N, Xu HNea. Potential Indexing of the Invasiveness of Breast Cancer Cells by Mitochondrial Redox Ratios. In *Oxygen Transport to Tissue XXXVIII*. Springer International Publishing. 2017; 933.
25. Takele Assefa A, Vandesompele J. On the utility of RNA sample pooling to optimize cost and statistical power in RNA sequencing experiments. *BMC Genom*. 2020; 21(312).
26. OncoLnc. [Online]. [cited 2023 marzo 25. Available from: <http://www.oncolnc.org/>.
27. Yongfeng JZCZ. lncRNA CTBP1-AS2 promotes proliferation and migration of glioma by modulating miR-370-3p–Wnt7a-mediated epithelial–mesenchymal transition. *Biochemistry and Cell Biology*. 2020.
28. Ming-Chun Jiang ea. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities. *Am J Cancer Res*. 2019;(9(7): 1354–1366.).
29. Shih JW CW. Long noncoding RNA LncHIFCAR/MIR31HG is a HIF-1alpha co-activator driving oral cancer progression. *Nat Commun*. 2017; 8:15874.
30. Schizas Dea. Histone Deacetylases (HDACs) in Gastric Cancer: An Update of their Emerging Prognostic and Therapeutic Role. *Current Medicinal Chemistry*. 2020; 27(36).
31. Leiming Wang ea. Circular RNA UBAP2 facilitates the cisplatin resistance of triple-negative breast cancer via microRNA-300/anti-silencing function 1B histone chaperone/PI3K/AKT/mTOR axis. 2022.
32. Qing You ea. m6A Reader YTHDF1-Targeting Engineered Small Extracellular Vesicles for Gastric Cancer Therapy via Epigenetic and Immune Regulation. 2022.

33. Matteo Canale ea. Epigenetic Mechanisms in Gastric Cancer: Potential New Therapeutic Opportunities. MDPI. 2020; 21(15).
34. Munitiz Veá. Is prophylactic gastrectomy indicated for healthy carriers of CDH1 gene mutations associated with hereditary diffuse gastric cancer? Revista Espanola de Enfermadades Digestivas. 2019; 111(3).
35. Gianluca Tedaldi ea. Genetic and Epigenetic Alterations of CDH1 Regulatory Regions in Hereditary and Sporadic Gastric Cancer. MDPI. 2021.
36. Muhammad JS. Helicobacter pylori-induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction. MDPI. 2019; 8(1).
37. Ganji Purnachandra Nagaraju ea. Epigenetics and therapeutic targets in gastrointestinal malignancies. Elsevier. 2021.
38. Lirui Wang ea. Integrating Epigenetic Modulators in Nanofibers for Synergistic Gastric Cancer Therapy via Epigenetic Reprogramming. Nano Lett. 2020; 21(1): p. 298–307.