

***Helicobacter pylori* Y LA EXPRESIÓN DE GENES EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO^a**

***Helicobacter pylori* AND GENE EXPRESSION IN PATIENTS WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA**

JHONATAN RABANAL^b *

Recibido 28-08-2019, aceptado 11-06-2020, versión final 29-06-2020.

Artículo Investigación

RESUMEN: El cáncer gástrico (CG) es uno de los cánceres con mayor incidencia en el mundo. Diversos estudios han asociado la presencia de una infección crónica por *Helicobacter pylori*, como uno de los procesos claves en la formación, crecimiento y desarrollo de este cáncer. El adenocarcinoma gástrico es un subtipo de CG y representa alrededor del 90 % de los casos reportados. Muchos estudios en pacientes con CG, han reportado la presencia de mutaciones en genes que cumplen funciones importantes en señalización celular, integridad genómica, adhesión celular, remodelación de cromatina, motilidad celular y formación del citoesqueleto. En este trabajo se analizó los datos provenientes del atlas del genoma del cáncer (TCGA), del cual se obtuvo datos de la expresión de estos genes (expresados en transcripciones por millón); se obtuvo la mediana, valor de los cuartiles y el valor *P* de la diferencia de medianas. Se encontró que la mayor parte estaban sobreexpresados en pacientes con adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, algunos genes presentaron una expresión similar a lo observado en condiciones no cancerosas, cuando estaba presente una infección por *H. pylori*; y estos mismos genes presentaron una sobreexpresión en ausencia de *H. pylori*. Este estudio plantea que estos resultados se deberían a la metilación del ADN producida por esta bacteria, por lo que este mecanismo inhibiría la expresión de estos genes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico; mutación genética; expresión genética; *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT: Gastric cancer (GC) has one of the highest incidences of cancer in the world. Several studies have associated the presence of a chronic infection with *Helicobacter pylori*, as a key process in the formation, growth and development of this cancer. Gastric adenocarcinoma is a subtype of CG and represents about 90 % of reported cases. Many studies in patients with GC have reported the presence of mutations in genes that perform important functions in cell signaling, genomic integrity, cell adhesion, chromatin remodeling, cell motility and cytoskeletal formation. In this work we analyzed data from the cancer genome atlas (TCGA), from which we obtained data on the expression of these genes (expressed in transcripts per million); the median, value of the quartiles and the *p*-value of the difference of medians were obtained. This work found that many genes were overexpressed in gastric adenocarcinoma patients. However, some genes had an expression similar to that observed in non-cancerous conditions, when *H. pylori* infection was present; and these genes had overexpression in the absence of *H. pylori*. This study suggests that this should be

^aRabanal, J. (2020). *Helicobacter pylori* y la expresión de genes en pacientes con adenocarcinoma gástrico. *Rev. Fac. Cienc.*, 9 (2), 56–65. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v9n2.81923>

^bFacultad de Salud Pública y Administración. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

* Autor para correspondencia: jhonatan.rabanal@upch.pe

due to DNA methylation produced by this bacterium, so this mechanism would inhibit the expression of these genes.

KEYWORDS: Gastric cancer; genetic mutation; gene expression; *Helicobacter pylori*.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es uno de los cinco cánceres con mayor incidencia en el mundo. Siendo los factores genéticos, el estilo de vida y la presencia de *Helicobacter pylori*, las causas más importantes que predisponen la aparición de este cáncer (Sitarz *et al.*, 2018; Ishaq & Nunn, 2015). Asimismo, se ha demostrado que *H. pylori* cumple un rol importante, pues esta bacteria libera sustancias tóxicas que generan mutaciones en la mucosa gástrica; además, una infección crónica por *H. pylori* produce una respuesta inflamatoria crónica (Ishaq & Nunn, 2015). Recientemente se ha propuesto a la metilación de ADN producida por esta bacteria, como un mecanismo que inhibe la expresión de genes supresores de tumores (Maeda *et al.*, 2017). Estos tres mecanismos serían los responsables de la aparición de este cáncer en pacientes con una infección crónica por *H. pylori* (Maeda *et al.*, 2017).

Diversos estudios, en pacientes con cáncer gástrico, han descrito la presencia de mutaciones en genes que cumplen funciones importantes en señalización celular, integridad genómica, remodelación de cromatina, adhesión celular, entre otros (Ver Tabla 1) (Lin *et al.*, 2015). Dichas mutaciones generalmente producen

Tabla 1: Genes susceptibles a sufrir mutaciones en cáncer gástrico.

Integridad genómica	Remodelación de cromatina	Adhesión celular	Citoesqueleto y motilidad celular	Vía de señalización <i>Wnt</i>	Vía de señalización <i>RTK</i>
TP53	ARID1A	CDH1	RHOA	CTNNB1	ERBB1
BRCA1	MLL3	FAT4	RAC1	APC	ERBB2
BRACA2		CTNNA1	ROCK1	RNF43	ERBB3
			ROCK2		ERBB4 RASA1 PIK3CA PTEN AKT1 MET FGFR2 PICK3R1 MAP3K6 KRAS NRAS AKT2 AKT3 MAP3K4

inestabilidad genética y cromosómica, pérdida de adhesión celular, inhibición de la apoptosis, activación de protooncogenes e inhibición de genes supresores de tumores. Los cuales se han descrito como procesos claves en la transformación de una célula normal a maligna (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017).

Asimismo, se ha reportado la sobreexpresión de genes que podrían ser útiles para el pronóstico clínico del cáncer gástrico; por ejemplo, el gen *EGFR*. Adicionalmente, se ha encontrado la sobreexpresión de genes que promueven el desarrollo y la proliferación de células tumorales (Marimuthu *et al.*, 2011).

En este sentido, en las últimas décadas, muchos estudios han utilizado la nueva generación de secuenciadores (*NGS*) para analizar las alteraciones genéticas del cáncer. Los datos obtenidos en estos estudios se han recopilado en diversas bases de datos como el atlas del genoma del cáncer (*TCGA*) (Lin *et al.*, 2015). Asimismo, utilizando tecnologías de *ADNc* y microarrays se ha podido estudiar el perfil de expresión génica del cáncer gástrico; con lo cual se ha identificado la sobreexpresión de determinados genes en diversos subtipos de cáncer gástrico como el adenocarcinoma gástrico (*AG*) (Marimuthu *et al.*, 2011), el cual representa alrededor del 90 % de los casos reportados (Zali *et al.*, 2011; Morales-Díaz *et al.*, 2018). Por lo tanto, el desarrollo de estos estudios permitirá encontrar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de este cáncer (Marimuthu *et al.*, 2011).

En este trabajo se analizaron los datos provenientes del *TCGA*, los cuales fueron obtenidos a partir del portal web UALCAN (Chandrashekhar, D. S. *et al.*, 2017). Se obtuvieron datos de la expresión de genes, que pueden sufrir mutaciones, en pacientes con adenocarcinoma gástrico. Además, se analizó la expresión de estos genes teniendo en cuenta la presencia o ausencia de *H. pylori*

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó una base de datos a partir de la información proporcionada por el *TCGA* (mediana, valor de los cuartiles y valor *P* de la relación de las medianas), la cual está disponible en el portal web UALCAN (Chandrashekhar, D. S. *et al.*, 2017), de los genes mostrados en la Tabla 1. Se obtuvieron datos de la expresión de estos genes, expresado en transcripciones por millón (TMP), en personas sin cáncer y pacientes con adenocarcinoma gástrico. Asimismo, se obtuvo datos de la expresión de estos genes teniendo en cuenta la presencia o ausencia de *H. pylori*. Este estudio analizó la expresión genética de determinados genes de 34 personas sin adenocarcinoma gástrico (*N*), 415 pacientes con adenocarcinoma gástrico sin especificar si presentan o no una infección por *H. pylori* (*AG*), 20 pacientes con adenocarcinoma gástrico y una infección por *H. pylori* (*CGH*) y 157 pacientes con adenocarcinoma gástrico y sin infección por *H. pylori* (*CGS*). Los pacientes incluidos en este estudio fueron todos los disponibles en el portal web UALCAN. Todos los pacientes con adenocarcinoma gástrico presentaron tumores primarios. Además, de los 415 pacientes con *AG* 268 fueron varones y 147 mujeres. El portal web UALCAN no menciona otras características demográficas; por lo que, este estudio considera sólo la presencia o ausencia de *AG* con y sin infección

por *H. pylori* como variables de estudio.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 2 puede observarse la mediana (*Me*) y el rango intercuartil (*RIQ*) de las TMP de los genes presentados en la Tabla 1. Asimismo, en la Tabla 3 puede apreciarse el valor *P* de la diferencia de las medianas. De los genes presentados en la Tabla 1, sólo los genes *FAT4*, *APC*, *ERBB4*, *PIK3R1*, *AKT2*, *AKT3* y *MAP3K6* no presentan un valor *P* estadísticamente significativo (*valor P > 0,05*) cuando se comparan las medianas de *N* y *AG*. Las medianas de los otros genes están aumentadas y presentan un valor *P* estadísticamente significativo (*valor P < 0,05*) en los *AG*.

Tabla 2: Transcripciones por millón de genes en pacientes con adenocarcinoma gástrico. *N*: personas sin cáncer, *AG*: pacientes con adenocarcinoma gástrico sin especificar la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*, *CGH*: pacientes con adenocarcinoma gástrico y *H. pylori*, *CGS*: pacientes con adenocarcinoma gástrico y sin *H. pylori*, *Me*: mediana, *RIQ*: rango intercuartil.

Genes	N		AG		CGH		CGS	
	Me	RIQ	Me	RIQ	Me	RIQ	Me	RIQ
TP53	29.04	14.19	60.38	53.2	58.25	46.7	58.88	54.65
BRCA1	3.14	1.68	10.4	7.98	7.93	8.28	11.98	8.15
BRCA2	0.46	0.55	2.41	2.38	2.24	2.6	2.88	2.25
ARID1A	31.84	15.06	49.14	26.7	47.85	29.06	51.63	29.78
MLL3	13.93	10.59	17.9	11.84	15.15	13.38	20.06	13.53
CDH1	76.36	104.78	147.60	125.64	127.97	73.36	174.71	130.21
FAT4	1.76	3.62	1.89	2.98	1.99	2.43	1.72	2.88
CTNNNA1	153.96	71.15	187.31	87.99	155.48	73.04	207.15	91.23
RHOA	403.67	72.37	455.8	185.23	412.42	164.89	436.02	192.37
RAC1	162.38	51.26	248.57	93.18	209.85	91.63	253.52	92.41
ROCK1	12.9	26	23.89	14.52	23.42	17.87	25.98	15.39
ROCK2	10.61	10.36	16.71	12.73	13.06	7.19	17.27	12.46
CTNNB1	97.58	50.5	154.15	94.1	141.83	80.06	162.32	89.65
APC	6.21	5.04	7.22	5.34	6.44	4.8	7.83	5.03
RNF43	5.69	9.89	14.46	16.17	13.05	18.45	16.49	18.58
ERBB2	48.31	69.07	75	50.63	59.37	46.12	91.41	72.53
ERRB3	66.1	59.14	124.42	80.35	92.73	59.75	138.1	81.65
ERBB4	0.05	0.07	0.02	0.03	3×10^{-3}	0.01	0.01	0.03
MET	8.73	8.58	39.5	39.45	42.45	43.82	42.6	43.63
FGFR2	19.82	15.67	20.49	22.3	23.54	13.78	20.57	21.86
KRAS	14.03	6.12	21.24	13.72	19.29	7.65	22.46	13.53
NRAS	15.38	10.04	30.88	20.97	26.1	8.87	33.15	20.68
RASA1	10.97	6.28	14.78	8.39	15.61	6.84	16	9.02
PIK3CA	6.21	4.53	9.71	6.48	8.68	6	9.97	5.86
PIK3R1	11.73	22.23	15.72	14.87	13.97	10.66	14.45	13.25
PTEN	22.89	12.18	25.84	14.43	23.73	8.25	26.25	14.93
AKT1	87.67	45.73	101.85	47.6	89.45	63.43	103.75	47.6
AKT2	40.96	22.52	40.64	23.02	36.51	20.2	40.89	22.52
AKT3	12.47	42.82	12.55	13.95	13.14	14.4	9.37	9.44
MAP3K6	9.76	9.94	11.19	9.71	11.32	11.3	11.1	9.33
MAP3K4	8.77	6.49	13.49	6.77	11.54	3	14.72	6.84

Tabla 3: Diferencia de medianas. (*) Estadísticamente significativo (Valor $P < 0,05$), $N - AG$: diferencia de las medianas de personas sin cáncer y pacientes con adenocarcinoma gástrico sin especificar la presencia o ausencia de *H. pylori*, $N - CGH$: diferencia de las medianas de personas sin cáncer y pacientes con adenocarcinoma gástrico y *H. pylori*, $N - CGS$: diferencia de las medianas de personas sin cáncer y pacientes con adenocarcinoma gástrico y sin *H. pylori*, $CGH - CGS$: diferencia de las medianas de pacientes con adenocarcinoma gástrico y *H. pylori* y pacientes con adenocarcinoma gástrico y sin *H. pylori*.

	N-AG	N-CGH	N-CGS	CGH-CGS
TP53	$< 10^{-12*}$	$1,2 \times 10^{-3*}$	$< 10^{-12*}$	$8,43 \times 10^{-1}$
BRCA1	$1,62 \times 10^{-12*}$	$5,87 \times 10^{-5*}$	$1,62 \times 10^{-12*}$	$1,26 \times 10^{-2*}$
BRCA2	$1,62 \times 10^{-12*}$	$3,98 \times 10^{-6*}$	$< 10^{-12*}$	$2,02 \times 10^{-1}$
ARID1A	$1,68 \times 10^{-9*}$	$1,58 \times 10^{-3*}$	$1,61 \times 10^{-10*}$	$5,32 \times 10^{-1}$
MLL3	$1,04 \times 10^{-2*}$	$1,68 \times 10^{-1}$	$9,10 \times 10^{-4*}$	$2,51 \times 10^{-1}$
CDH1	$3,71 \times 10^{-5*}$	$3,95 \times 10^{-2*}$	$4,92 \times 10^{-8*}$	$1,09 \times 10^{-2*}$
FAT4	$3,32 \times 10^{-1}$	$5,62 \times 10^{-1}$	$1,92 \times 10^{-1}$	$2,41 \times 10^{-1}$
CTNNA1	$1,3 \times 10^{-3*}$	$4,5 \times 10^{-1}$	$3,02 \times 10^{-6*}$	$1,97 \times 10^{-2*}$
RHOA	$1,6 \times 10^{-4*}$	$2,5 \times 10^{-1}$	$7,02 \times 10^{-3*}$	$5,42 \times 10^{-1}$
RAC1	$1,62 \times 10^{-12*}$	$1,02 \times 10^{-4*}$	$1,62 \times 10^{-12*}$	$2,29 \times 10^{-2*}$
ROCK1	$9,7 \times 10^{-3*}$	$1,88 \times 10^{-1}$	$1,18 \times 10^{-3*}$	$4,22 \times 10^{-1}$
ROCK2	$1,83 \times 10^{-7*}$	$2,91 \times 10^{-2*}$	$1,85 \times 10^{-8*}$	$1,29 \times 10^{-1}$
CTNNB1	$< 10^{-12*}$	$1,06 \times 10^{-3*}$	$4,99 \times 10^{-11*}$	$1,81 \times 10^{-2*}$
APC	$2,73 \times 10^{-1}$	$8,11 \times 10^{-1}$	$5,66 \times 10^{-2}$	$2,11 \times 10^{-1}$
RNF43	$< 10^{-12*}$	$3,17 \times 10^{-2*}$	$3,22 \times 10^{-9*}$	$8,31 \times 10^{-1}$
ERBB2	$1,13 \times 10^{-7*}$	$1,34 \times 10^{-1}$	$1,02 \times 10^{-4*}$	$7,66 \times 10^{-1}$
ERBB3	$1,62 \times 10^{-12*}$	$1,96 \times 10^{-3*}$	$1,62 \times 10^{-12*}$	$6,98 \times 10^{-3*}$
ERBB4	$1,95 \times 10^{-1}$	$7,06 \times 10^{-3*}$	$2,54 \times 10^{-1}$	$5,97 \times 10^{-3*}$
MET	$4,92 \times 10^{-10*}$	$3,98 \times 10^{-5*}$	$2,3 \times 10^{-10*}$	$2,09 \times 10^{-1}$
FGFR2	$4,86 \times 10^{-3*}$	$2,08 \times 10^{-1}$	$2,36 \times 10^{-3*}$	$4,71 \times 10^{-1}$
KRAS	$1,09 \times 10^{-10*}$	$1,68 \times 10^{-3*}$	$1,96 \times 10^{-5*}$	$1,38 \times 10^{-3*}$
NRAS	$1,62 \times 10^{-12*}$	$2,36 \times 10^{-5*}$	$1,62 \times 10^{-12*}$	$9,57 \times 10^{-4*}$
RASA1	$1,93 \times 10^{-7*}$	$1,2 \times 10^{-3*}$	$4,57 \times 10^{-8*}$	$9,55 \times 10^{-1}$
PIK3CA	$5,81 \times 10^{-5*}$	$3,44 \times 10^{-2*}$	$5,22 \times 10^{-4*}$	$6,06 \times 10^{-1}$
PIK3R1	$9,68 \times 10^{-1}$	$7,8 \times 10^{-1}$	$6,3 \times 10^{-1}$	$8,74 \times 10^{-1}$
PTEN	$3,26 \times 10^{-3*}$	$8,37 \times 10^{-2}$	$7,26 \times 10^{-3*}$	$8,99 \times 10^{-1}$
AKT1	$2,72 \times 10^{-3*}$	$8,45 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-3*}$	$9,55 \times 10^{-1}$
AKT2	$1,19 \times 10^{-1}$	$7,67 \times 10^{-1}$	$2,41 \times 10^{-1}$	$3,04 \times 10^{-1}$
AKT3	$8,99 \times 10^{-2}$	$3,73 \times 10^{-1}$	$2,18 \times 10^{-2*}$	$2,69 \times 10^{-1}$
MAP3K6	$9,54 \times 10^{-1}$	$5,2 \times 10^{-1}$	$9,99 \times 10^{-1}$	$3,76 \times 10^{-1}$

Sin embargo, la mediana del gen *AKT3* en *CGS* es menor a la mediana en *N*, además, esta diferencia es estadísticamente significativa. Asimismo, con respecto a los genes con medianas aumentadas en los *AG*, solamente los genes *MLL3*, *CTNNA1*, *RHOA*, *ROCK1*, *ERBB2*, *FGFR2*, *PTEN*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3* y *MAP3K6* no presentan un valor *P* estadísticamente significativo (*valor P > 0,05*), cuando se comparan las medianas de *CGH* y *N*; los demás genes, que tenían medianas aumentadas en *AG*, presentan unas diferencias de medianas estadísticamente significativas cuando se comparan las medianas de *CGH* y *CGS* con *N*.

Por otro lado, se puede observar una diferencia estadísticamente significativa (*valor P < 0,05*) en la diferencia de medianas de los genes *BRCA1*, *CDH1*, *CTNNA1*, *RAC1*, *CTNNB1*, *ERBB3*, *ERBB4*, *KRAS* y *NRAS*, cuando se comparan las medianas de *CGH* y *CGS*. Se puede notar que las medianas de *CGS* están aumentadas en estos genes. Los defectos en los sistemas que mantienen la integridad del genoma pueden conducir a

una inestabilidad genómica, lo cual produce mutaciones en diversos genes (Katona & Rustgi, 2017).

El gen *TP53* está mutado en la mayoría de los cánceres estudiados, cumple un rol importante en el mantenimiento de la integridad y estabilidad del genoma. Se ha reportado que entre el 36,5 % y 55 % de los casos de cáncer gástrico, presentan mutaciones en este gen (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017). Asimismo, se ha encontrado mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con *CG* (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017). En este estudio se encontró una sobreexpresión de genes involucrados en la integridad genómica (*TP53*, *BRCA1* y *BRCA2*) en pacientes con *AG*. Además, la expresión del gen *BRCA1* es mayor en pacientes con *AG* y sin *H. pylori* que en pacientes con *AG* y una infección por *H. pylori*. Estos resultados podrían sugerir que la expresión del gen *BRCA1* se debería a la metilación, en la región promotora de este gen, mediada por *H. pylori*. Asimismo, diversos estudios sugieren que la sobreexpresión del gen *TP53* está asociada a un mal pronóstico de *CG* (Yildirim *et al.*, 2015; Ferreira-Bellini *et al.*, 2012).

Los genes involucrados en la remodelación de la cromatina regulan la transcripción de genes, mediante la alteración de la estructura de la cromatina (Katona & Rustgi, 2017). El gen *ARID1A* codifica una subunidad del complejo de remodelación de cromatina *SWI/SNF*, este gen se encuentra frecuentemente mutado en pacientes con *CG*. También se han encontrado, mutados, genes de la familia de leucemia de linaje mixto (*MLL*) incluido el gen *MLL3* (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017). En este trabajo se encontró la sobreexpresión del gen *ARID1A* en pacientes con *AG*. Asimismo, se halló la sobreexpresión del gen *MLL3* en pacientes con *AG* y sin *H. pylori*. Un estudio, en pacientes con *AG*, reveló que la expresión alterada del gen *ARID1A* está asociada a un pronóstico desfavorable y a una invasión linfática (Inada *et al.*, 2015). Por tanto, los pacientes con *AG* y *H. pylori* tendrían un mejor pronóstico que el grupo con *AG* y sin *H. pylori*, cuando la expresión del gen *ARID1A* en pacientes con *AG* y *H. pylori* es similar al del grupo sin *AG*.

Diversos estudios han reportado la presencia de mutaciones, en genes que codifican cadherinas, en pacientes con *CG* (Katona & Rustgi, 2017). Estos estudios destacan la importancia del gen *CDH1*, el cual codifica la proteína cadherina-*E*, además está frecuentemente mutado en pacientes con *CG* (Katona & Rustgi, 2017). La cadherina-*E* cumple un rol importante en la adhesión celular, mantenimiento de la polaridad, diferenciación y la arquitectura de las células. Además, el complejo cadherina-catenina regula varias vías de señalización celular como las vías Rho *GTPasa* y *NF - κB*. Adicionalmente, se ha encontrado que *H. pylori* puede promover la metilación del gen *CDH1*; asimismo, se ha reportado esta modificación epigenética en estadios tempranos de *CG* celular (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017).

La sobreexpresión del gen *CDH1* reduce la activación del *NF - κB*, lo cual reduciría la activación de los genes *BCL2*, *IL - 6* y *TNF*; estos genes promueven la inflamación, reducen la apoptosis y aumentan la supervivencia celular. Además, el gen *CDH1* cumpliría la función de gen supresor de tumores (Lui & Chu, 2014). En este estudio se encontró que la expresión del gen *CDH1* en pacientes con *AG* y *H. pylori* es menor a la de pacientes con *AG* y sin *H. pylori*; por lo que los pacientes con *AG* y sin *H. pylori* tendrían un mal pronóstico.

El gen *CTNNA1* codifica la *catetina – α – E*, la alteración del funcionamiento de este gen está asociado a una débil adhesión celular, reducción de la inhibición por contacto y aumento del crecimiento celular (Katona & Rustgi, 2017). Por otro lado, el gen *FAT4* de la familia de las cadherinas *FAT*, codifica una cadherina que regula la vía de señalización *Wnt/catetina β*; la cual está implicada en el desarrollo, crecimiento y diferenciación de células madres (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017). En este trabajo se encontró la sobreexpresión del gen *CTNNA1* en pacientes con *AG* y sin *H. pylori*. En estas condiciones estos pacientes tendrían alterada la adhesión celular y los procesos de comunicación celular.

El gen *RHOA* codifica una *GTPasa* de la familia Rho *GTPasas* y está involucrado en la formación del citoesqueleto (Katona & Rustgi, 2017). Además, participa en la formación y el desarrollo de muchos tipos de cánceres; y se ha reportado la sobreexpresión de este gen en pacientes con *CG* (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017). Asimismo, se ha encontrado la sobreexpresión del gen *RAC1* en *CG* y han sugerido que cumple un papel en la carcinogénesis y la progresión del *CG* (Porter *et al.*, 2016). También se han reportado mutaciones en los genes *ROCK1* y *ROCK2*, los cuales son efectores de las Rho *GTPasas*, en pacientes con *CG* (Porter *et al.*, 2016).

En este sentido, en este trabajo se encontró la sobreexpresión de los genes *RHOA* y *ROCK1* en pacientes con *AG* y sin *H. pylori*. Además, la expresión del gen *RAC1* fue menor en pacientes con *AG* y *H. pylori* que en pacientes con *AG* y sin *H. pylori*. Lo cual sugiere que estos pacientes con menor expresión tendrían a progresar lentamente a estados más severos que los pacientes con *AG* y sin *H. pylori*.

El *CTNNB1* codifica la proteína β-catetina, la cual forma parte de la vía de señalización *Wnt/β-catetina*; dicha vía de señalización regula la expresión de genes involucrados en la proliferación celular. Los genes *APC* y *RNF43* codifican proteínas reguladoras de la vía de señalización *Wnt/β-catetina*; asimismo, se han encontrado mutaciones en estos genes en pacientes con *CG* (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017; Chiurillo, 2015).

En este trabajo se encontró que el gen *CTNNB1* tenía una mayor expresión en pacientes con *AG* y sin *H. pylori* que en pacientes con *AG* y con *H. pylori*. Por lo que estos pacientes tendrían mayores alteraciones en los procesos de proliferación celular y por lo tanto mayor probabilidad de progresar a estadios más severos.

Los receptores tirosina quinasa (*RTK*) son receptores celulares que se activan por la unión de factores de crecimiento, hormonas, citoquinas, etc. La unión de un ligando a un receptor *RTK* produce la dimerización del receptor, lo cual ocasiona una autofosforilación de residuos de tirosina; esto genera la activación de segundos mensajeros como la fosfolipasa *C – γ* (*PLCγ*), *Raf* y fosfatidilinositol 3 kinasa (*PI3K*). La activación de estas proteínas produce la fosforilación y activación de más proteínas corriente abajo. En este sentido, esta vía de señalización regula la migración, proliferación, diferenciación y supervivencia celular (Park *et*

al., 2016; Regad, 2015).

Las alteraciones en la vía de señalización *RTK* están implicadas en el desarrollo y la progresión del cáncer. Se han reportado mutaciones en diversos genes que codifican *RTK* como la familia *ERBB*, *MET* y *FGFR2*, en pacientes con *CG*. Asimismo, la sobreexpresión de estos genes se ha asociado con un pronóstico desfavorable en pacientes con *CG* (Park *et al.*, 2016). También se ha reportado mutaciones en genes que codifican a miembros de la familia Ras (*KRAS*, *NRAS* y *RASA1*). Asimismo, se han encontrado mutaciones en la vía *MAP* (*MAP3K6* y *MAP3K4*) y en la vía *PI3K* (*PIK3CA*, *PIK3R1* y *PTEN*) en pacientes con *CG*. Además, se ha reportado mutaciones en genes que codifican serina/treonina quinasas como la familia *AKT* en pacientes con *CG* (Lin *et al.*, 2015; Katona & Rustgi, 2017).

En este trabajo se encontró la sobreexpresión de varios *RTK* (*ERBB*, *MET* y *FGR2*) y miembros de la familia Ras (*NRAS*, *KRAS* y *RASA 1*) en pacientes con *AG*. Asimismo, se halló la sobreexpresión de algunos genes de la vía *PI3K* (*PIK3CA* y *PTEN*) y el gen *AKT1* en pacientes con *AG*. La expresión de los genes *ERBB2*, *PTEN* y *AKT1* estaba elevada en pacientes con *AG* y sin *H. pylori*, en cambio en pacientes con *AG* y con *H. pylori* la expresión de estos genes fue similar a lo encontrado en pacientes sin *AG*.

La acumulación de metilación aberrante en el *ADN* ocasiona la inactivación de genes supresores de tumores. Este mecanismo epigenético sería inducido por *H. pylori* y permitiría el crecimiento y desarrollo del *CG* (Maeda *et al.*, 2017). Asimismo, un estudio que evaluó la expresión génica en células de la mucosa gástrica en presencia de *H. pylori*, encontró que esta bacteria podría alterar la expresión génica de estas células y activar las vías de señalización *MAPK* y *Wnt/β-catetina* (Yang *et al.*, 2012).

4. CONCLUSIÓN

Muchos de los genes presentados en este estudio tienen una expresión similar a la observada en condiciones no cancerosas, cuando está presente una infección por *H. pylori*; sin embargo, en ausencia de esta bacteria, la expresión de estos genes está elevada. En este estudio se plantea que estos resultados se deberían a una metilación aberrante en el *ADN*. En conclusión, las mutaciones en genes que cumplen roles importantes en procesos celulares claves generan alteraciones que a la larga producen cáncer. Este estudio encontró la sobreexpresión de muchos de estos genes en pacientes con *AG*; sin embargo, en presencia de *H. pylori* se encontró que muchos genes presentan una expresión similar a la observada en condiciones no cancerosas.

Referencias

- Chandrashekhar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., Creighton, C. J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B.V.S.K., et al. (2017). UALCAN: A Portal of Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, 19(8), 649–658.

- Chiurillo M. A. (2015). Role of the Wnt/β-catenin pathway in gastric cancer: An in depth literature review. *World Journal of Experimental Medicine*, 5(2), 84-102.
- Ferreira-Bellini, M., Targa-Cadamuro, A. C., Succi, M., Alcantara-Proença, M. & Elizabete-Silva, A. (2012). Alterations of the TP53 Gene in Gastric and Esophageal Carcinogenesis. *Journal of Biomedicine Biotechnology*, 2012: 891961.
- Inada, R., Sekine, S., Taniguchi, H., Tsuda, H., Katai, H., Fujiwara, T., et al. (2015). ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: Clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World Journal of Gastroenterology*, 21(7), 2159-68.
- Ishaq, S. & Nunn L. (2015). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 8(1), 6-14.
- Katona, B. W. & Rustgi, A. K. (2017). Gastric Cancer Genomics: Advances and Future Directions. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 3(2), 211-217.
- Lin, Y., Wu, Z., Guo, W. & Li, J. (2015). Gene mutations in gastric cancer: a review of recent next-generation sequencing studies. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(10), 7385-7394.
- Lui, X. & Chu, K. M. (2014). E-Cadherin and Gastric Cancer: Cause, Consequence, and Applications. *BioMed Research International*, 2014, 637308.
- Maeda, M., Moro, H. & Ushijima, T. (2017). Mechanisms for the induction of gastric cancer by *Helicobacter pylori* infection: aberrant DNA methylation pathway. *Gastric Cancer*, 20(1), 8-15.
- Marimuthu, A., Jacob, H. K. C., Jakharia, A., Subbannayya, Y., Keerthikumar, S., Kashyap, M.K., et al. (2011). Gene Expression Profiling of Gastric Cancer. *Journal of proteomics and bioinformatics*, 4(4), 74-82.
- Morales-Díaz, M., Corrales-Alonso, S., Vanterpoll-Héctor, M., Avalos-Rodríguez, R., Salabert-Tortolo, I. & Hernández-Díaz, O. (2018). Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Revista Médica Electrónica*, 40(2), 433-444.
- Park, C. K., Park, J. S., Kim, H. S., Rha, S. Y., Hyung, W. J., Cheong, J. H., et al. (2016). Receptor tyrosine kinase amplified gastric cancer: Clinicopathologic characteristic and proposed screening algorithm. *Oncotarget*, 7(44), 72099-72112.
- Porter, A. P., Papaioannou, A. & Malliri, A. (2016). Deregulation of Rho GTPases in cancer. *Small GTPases*, 7(3), 123-138.
- Regad, T. (2015). Targeting RTK Signaling Pathways in Cancer. *Cancers (Basel)*, 7(3), 1758-1784.

- Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. A. A., Maciejewski, R. & Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*, 10, 239-48.
- Yang, Z. M., Chen, W. W. & Wang, Y. F. (2012). Gene Expression Profiling in Gastric Mucosa from *Helicobacter pylori*- infected and Uninfected Patients Undergoing Chronic Superficial Gastritis. *PLoS One*, 7(3): e33030.
- Yildirim, M., Kaya, V., Demirpence, O., Gunduz, S. & Bozduk, H. (2015). Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 16(19), 327-332.
- Zali, H., Rezaei-Tavirani, M. & Azodi, M. (2011). Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 4(4), 175-785.