

# Investigan biomarcadores moleculares para el diagnóstico precoz de cáncer gástrico

Científicos del Centro Asistencial Docente y de Investigación (CADI) de la UMAG realizan estudio genético que es desarrollado en alianza con el Hospital Clínico de Magallanes.

Ya se ha logrado conformar una cohorte de más de 500 voluntarios que participan en esta investigación biomédica.

En el Laboratorio de Medicina Molecular del Centro Asistencial Docente y de Investigación (CADI) de la Universidad de Magallanes, un grupo de investigadores desarrolla un estudio científico cuyo objetivo es identificar biomarcadores moleculares no invasivos para el diagnóstico temprano de cáncer gástrico. El equipo es dirigido por la académica de la Escuela de Medicina de dicho plantel, Yolanda Espinosa, quien es bióloga y doctora en Genética.

La Región de Magallanes presenta una elevada incidencia de cáncer gástrico y, dado que a nivel nacional no existen programas eficaces de detección temprana, este tipo de patología se asocia a una alta mortalidad, siendo actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en Chile, de acuerdo a datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (GLOBOCAN).

Respecto a datos entregados por el Ministerio de Salud, el año 2021 el cáncer gástrico correspondió a la cuarta causa más prevalente de hospitalización por neoplasias en nuestra región. “Actualmente el único examen de detección temprana para esta enfermedad en el país es la endoscopia, por lo que se hace necesario complementar con otros estudios más precisos

y que sean menos invasivos, para reconocerla a tiempo. De ahí que nuestro objetivo de estudio sea la identificación de biomarcadores moleculares no invasivos que puedan facilitar el diagnóstico de cáncer gástrico en una etapa inicial a través de una muestra fácil de obtener, lo que se traduce en una detección y tratamiento más oportuno para el paciente y, por lo tanto, aportar a una menor mortalidad”, aclaran las investigadoras del grupo de Genómica Evolutiva y Médica en Magallanes (GEMMa) del CADI-UMAG.

Los biomarcadores moleculares, como el caso de los microRNAs, son moléculas que podemos cuantificar y que nos indican la presencia de una determinada enfermedad, el avance de la misma en sus diversas etapas o incluso el pronóstico de su curso, permitiendo, por lo tanto, un diagnóstico más preciso. Los llamados biomarcadores no invasivos pueden detectarse en sangre u otros fluidos corporales como saliva y orina, de manera que su análisis no depende de procedimientos particularmente dolorosos o molestos como pudiera ser una endoscopia en el caso de enfermedades gástricas. El concepto macro del proyecto es lograr avances hacia la medicina personalizada de precisión, es decir, adaptar el tratamiento y la prevención de enfermedades, en este caso el cáncer gástrico, considerando las diferencias en factores genéticos, ambientales o incluso de estilo de vida, específicos de personas.

Este estudio genético -que comenzó en 2018- se enmarca en el Proyecto Fondecyt 1170446, que lleva por nombre “Evaluación de los microRNAs en la fisiopatología y susceptibilidad del Cáncer Gástrico”, investigación financiada por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID). El diseño de la iniciativa fue impulsado por la docente de la Escuela de Medicina de la UMAG, la Dra. Yolanda Espinosa, quien cuenta con amplia experiencia en el campo de la investigación genética, abocada al estudio de microRNAs – un tipo de moléculas de ARN de pequeño tamaño que no produce

proteínas – que controlan la expresión de genes en procesos biológicos y están implicados en muchas enfermedades.

La investigación ha incluido el reclutamiento de pacientes del Servicio de Endoscopia del Hospital Clínico de Magallanes quienes participaron en forma voluntaria y a través de la firma de un consentimiento informado. “Agradecemos la respuesta de la comunidad magallánica a la convocatoria que hemos hecho para este estudio, lo que nos ha permitido ir avanzando en los objetivos propuestos”, explica la Tecnóloga Médica Daniela Zapata, integrante del grupo GEMMa. “Asimismo reconocemos la importante colaboración de los médicos del Hospital Clínico que han participado en nuestro proyecto: médicos endoscopistas como el Dr. Karelovic, Dr. Orellana y Dr. Godoy, médicos patólogos como el Dr. Delgado y Dra. Iriarte y médicos cirujanos como el Dr. Altamirano, Dr. Urrea, Dra. Puente y Dra. Leiva; quienes han participado activamente en el diagnóstico y en el reclutamiento de la cohorte”.

Además de Daniela Zapata -quien en paralelo cursa el Doctorado en Ciencias en Biología Molecular de la UMAG – el Grupo GEMMa que dirige la Dra. Espinosa, está integrado por la Tecnóloga Médica, Paula Zúñiga; la magíster en Bioquímica Constanza Morgado, el Biotecnólogo Joaquín Sepúlveda, y el Técnico en Enfermería, Óscar Gallardo.

## **ESTUDIO MOLECULAR**

Todas las investigaciones coinciden en que el cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial que puede originarse por factores ambientales y genéticos. En este aspecto, se la ha catalogado como una enfermedad compleja y difícil de entender, porque justamente necesita de varios factores para poder desarrollarse. Algunas de sus causas refieren a la composición del microbioma y el viroma, así como a la infección por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*. Hay recomendaciones para la prevención del cáncer gástrico, entre las que se encuentran evitar el consumo de carnes rojas y sustituirlo por una dieta

alta en consumo de verduras y frutas. Entre los factores de riesgo, se sugiere evitar la ingesta de alcohol y tabaco, y el sedentarismo.

En relación a los factores genéticos, se han identificado genes que están asociados a la protección de la mucosa, al sistema inmune o a la proliferación celular, además de otros genes, como los de microRNAs, que controlan y regulan todos estos procesos. “Como equipo de investigación, anteriormente ya habíamos identificado varios microRNAs asociados al cáncer gástrico y ahora nos interesa identificar biomarcadores y estudiar qué función concreta tienen estos microRNAs en la enfermedad. Si, por ejemplo, están involucrados en aumentar la multiplicación celular, o bien detienen la muerte celular de las células tumorales, o favorecen la migración y, en consecuencia, la metástasis, procesos, todos ellos, ligados íntimamente al desarrollo y avance del cáncer”, puntualiza la Dra. Yolanda Espinosa.

## **CONFORMACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES**

La investigación llevada adelante por el Grupo GEMMa partió en el año 2018, con la conformación de una Cohorte de pacientes, en la cual el Técnico en Enfermería Óscar Gallardo se encargó de la toma de muestras en el Hospital. En dicho año, el proyecto fue avanzando a la par de la construcción del Primer Centro Asistencial Docente y de Investigación (CADI) de la Universidad de Magallanes, lo que constituía un respaldo de contar con espacios y laboratorios habilitados para estudios científicos en el área de la salud.

De hecho, el apoyo del gobierno regional y de la Universidad de Magallanes han sido claves para impulsar la adquisición de equipamiento de punta para partir con la realización de la investigación biomédica en el CADI-UMAG, así como para atraer a profesionales que generen proyectos concordantes a las necesidades en salud detectadas en la región austral.

“Nosotros partimos desarrollando esta investigación en la Escuela de Medicina de la Universidad de Magallanes, en un laboratorio básico de genética, a la par que la Dra. Espinosa trabajaba en el diseño de los laboratorios de Medicina Molecular del CADI-UMAG, siempre con la proyección de instalarnos como grupo de investigación en el CADI” afirma la Tecnóloga Médico Daniela Zapata.

La profesional admite que la etapa más larga en este estudio fue el reclutamiento de pacientes voluntarios, proceso que se vio interrumpido el 2020 debido a la disposición de Cuarentena Total, a causa del alza en casos de COVID-19, situación que incluso detuvo algunas atenciones médicas. “En el año 2020 las endoscopias en el Hospital Clínico de Magallanes se suspendieron. Entonces nuestra forma de reclutar pacientes quedaba reducida a cero dado que, además, las restricciones sanitarias hacían complejo los ingresos a recintos de salud”.

Otra de las dificultades para la conformación de la Cohorte de pacientes, en un estudio sobre biomarcadores en cáncer gástrico, es que dicha patología avanza de forma silenciosa, lo que dificulta investigarla en etapa precoz. “Generalmente cuando las personas con cáncer gástrico llegan a solicitar atención médica en el Hospital es porque ya están en una etapa avanzada de la enfermedad, ya sea, porque tienen dificultades para comer o presentan anemia por lo que lo recomendable sería que las personas se chequearan en forma periódica, y así poder anticipar la detección a tiempo”, sobre todo cuando existe historia familiar de dicha enfermedad, sostienen las investigadoras.

## **RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

A la fecha, el grupo de investigación GEMMa ha avanzado en la recopilación de muestras de sangre y tejido, extraídas a partir de más de 500 pacientes con exámenes de endoscopia realizados en el Hospital Clínico de Magallanes, con el objetivo de poder identificar diversos tipos de biomarcadores.

“Para la conservación de dichas muestras, hemos desarrollado un biorepositorio en el Laboratorio de Medicina Molecular del CADI-UMAG, lo que permite otorgar condiciones óptimas para la refrigeración y clasificación respectiva de sangre y tejido, además de guardar de forma confidencial los datos personales y clínicos de los pacientes. Dicho biorepositorio está llamado a convertirse en el primer biobanco para el almacenamiento de muestras biológicas humanas de la región de Magallanes, trabajando en sintonía con una red de biobancos en el país”, afirma la Dra. Espinosa, quien dirige dicho trabajo.

Posterior a la recolección de muestras y clasificación por diagnósticos, viene la etapa de los estudios moleculares tras la extracción de RNA a partir de suero, estos RNAs son analizados para hacer una identificación de los microRNAs que se encuentran de forma diferencial entre muestras, esto se realiza utilizando lo que llamamos técnicas de secuenciación masiva. A través de esta técnica es que se pueden detectar todos los microRNAs presentes en cada una de las muestras de suero y se pueden establecer diferencias entre grupos diagnósticos que van desde aquellos pacientes sin enfermedad gástrica aparente, a pacientes con alteraciones gástricas que, en algunos casos, preceden al cáncer, o finalmente quienes han sido diagnosticados con cáncer gástrico, bien sea en etapas incipientes o ya en etapas avanzada.

Las investigadoras del grupo GEMMa ya han obtenido resultados preliminares de la investigación que llevan a cabo, los que se traduce en la identificación de algunos microRNAs como posibles marcadores del estado incipiente del desarrollo de cáncer gástrico. “Hemos detectado al menos dos microRNAs, cuya presencia podría estar indicando un estado incipiente de la enfermedad, dichos resultados forman parte de una comunicación científica que se presentará en el próxima reunión anual de la Sociedad Americana de Genética Humana que este año tendrá lugar en Los Ángeles, California, pero también en la reunión anual de la Sociedad Chilena de Genética- SOCHIGEN que este

año, por primera vez en su historia, tendrá lugar en Punta Arenas, en las instalaciones del CADI-UMAG” señala la directora de GEMMa, la investigadora Yolanda Espinosa, quien se muestra muy optimista, tanto con los resultados como con lo que ello conlleva para la región.

## **PROYECCIONES DEL ESTUDIO MOLECULAR EN CÁNCER GÁSTRICO**

Con el rigor que caracteriza al quehacer científico, y en un trabajo coordinado y sujeto a una planificación constante, es que cada integrante del grupo GEMMa va aportando al avance de una investigación que, siendo desarrollada en los laboratorios del CADI-UMAG, podría marcar un precedente pionero en los estudios genéticos sobre cáncer gástrico. “La mayoría de los estudios de microRNAs en CG han sido desarrollados en población asiática. No hay muchos antecedentes de investigaciones realizadas en Chile y Latinoamérica”, señala Constanza Morgado, otra de las integrantes del GEMMa y magíster en bioquímica que se incorporó al grupo durante el presente año 2022.

Sin embargo, las investigadoras dejan en claro que aún queda un camino largo para continuar con esta investigación, la que además debe estar sujeta a validación de los resultados preliminares antes de arribar a su potencial transferencia asistencial y clínica. “Hay que considerar que la investigación que estamos desarrollando, incluye a pacientes atendidos en el Servicio de Endoscopia de un solo recinto asistencial y público que es el Hospital Clínico de Magallanes. Por lo tanto, lo que arroje nuestro estudio en un futuro serían descubrimientos preliminares que van a ayudar a caracterizar el cáncer gástrico en una de las regiones extremas, donde esta enfermedad presenta mayor prevalencia”, explican.

La etapa de validación de un estudio de esta envergadura puede demorar varios años, porque se requiere que la aplicación de resultados se extienda a otras Cohortes a lo largo del país.

No obstante, desde ya marca un precedente en salud para avanzar en la investigación molecular en Magallanes.