

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

### Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Orientación: \_\_\_\_\_

### FIRMAS

Asesor Interno

Nombre, firma y No. Económico

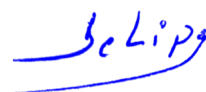


Alumno

Nombre, firma

Asesor Externo

Nombre, firma y No. Económico



Vo. Bo. de la Comisión  
 Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

México, CDMX a 20 de agosto del 2021

**Dr. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna **Gabriela Yaraset Espejo Villaldama**, matrícula **2153027244** concluyó el proyecto de servicio social: **“Actividad biológica de los lncRNAs en las células troncales de cáncer de páncreas”**, que se realizó en el Laboratorio de biología experimental (en línea) ubicado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Del **22 de febrero del 2021 al 22 de agosto del 2021** bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

**Dra. Ana Laura Esquivel Campos**  
**No. 33148**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**LICENCIATURA QUÍMICA FARMACEÚTICA BIOLÓGICA**

“Actividad biológica de los lncRNAs en las células troncales de cáncer  
de páncreas”

**ALUMNA:** Gabriela Yaraset Espejo Villaldama

**MATRÍCULA:** 2153027244

**Asesor interno**

Dra. Ana Laura Esquivel Campos

**No. Económico:** 33148



**Fecha de inicio:** 22-Feb-2021

**Fecha de terminación:** 22-Ago-2021

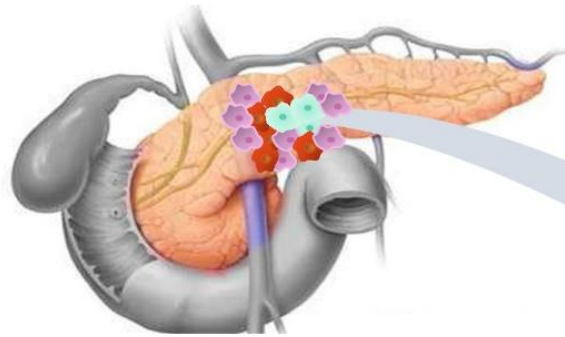
**Fecha de entrega:** Agosto 2021

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>6</b>
Cáncer de páncreas .....	6
<i>Patogénesis</i> .....	6
<i>Etiología y factores de riesgo</i> .....	7
<i>Epidemiología</i> .....	8
.....	9
<i>Sintomatología</i> .....	11
Diagnóstico y detección .....	12
<i>Tratamiento</i> .....	15
RNAs largos no codificantes (lncRNAs) .....	18
<i>¿Qué son los lncRNAs?</i> .....	18
<i>Funciones</i> .....	19
<i>Clasificación</i> .....	19
<i>lncRNAs en la patogénesis del cáncer de páncreas</i> .....	22
<i>Potencial de los lncRNAs en el cáncer de páncreas</i> .....	23
Células troncales en el cáncer de páncreas .....	25
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>PERSPECTIVAS A FUTURO</b> .....	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>29</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>30</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>38</b>

## GRAPHICAL ABSTRACT

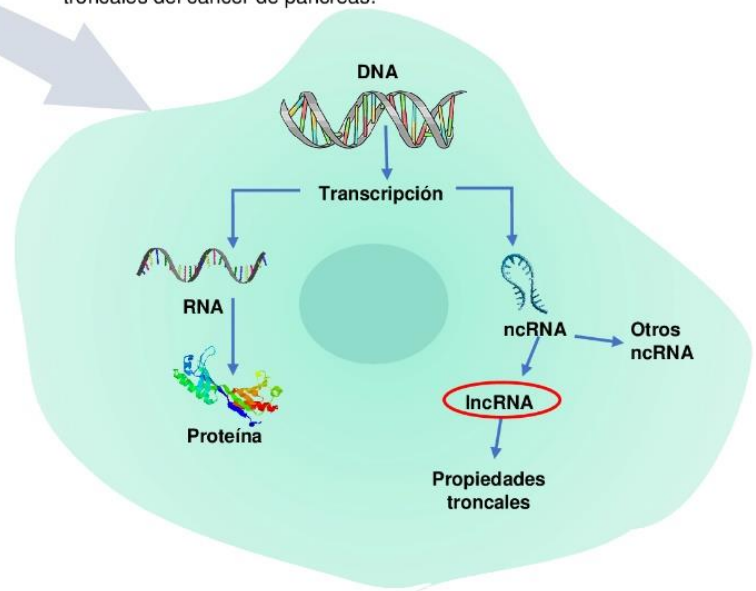
### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS lncRNAs EN LAS CÉLULAS TRONCALES DEL CÁNCER DE PÁNCREAS



El cáncer de páncreas es un cáncer "silencioso" posicionado como el 12vo cáncer más frecuente en todo el mundo. Presenta un alto índice de mortalidad y una baja tasa de supervivencia. Recientes investigaciones revelaron que los pacientes que padecen esta neoplasia presentan una desregulación en algunos RNAs largos no codificantes (lncRNA), una clase de RNAs incapaces de codificar proteínas.

El tumor pancreático se conforma de una vasta cantidad de células y moléculas, lo que se conoce como heterogeneidad tumoral. Dentro de la cual se encuentran las células troncales de cáncer de páncreas, que son las encargadas de la iniciación, la progresión, la resistencia terapéutica y la recurrencia tumoral. La desregulación de los lncRNAs afecta directamente las propiedades troncales de estas células favoreciendo el desarrollo del cáncer de páncreas.

El objetivo del presente trabajo es identificar los principales lncRNAs asociados al cáncer de páncreas y su función dentro de las células troncales del cáncer de páncreas.



Hasta ahora los lncRNAs más estudiados dentro de esta neoplasia son H19, HOTAIR, HOTTIP, NEAT1, MALAT1, PVT1, HULC, ROR Y GAS5, cuya desregulación influye en procesos clave de las células troncales tales como la proliferación, clonogenicidad y migración celular, a través de mecanismos epigenéticos y de señalización celular.



Células pancreáticas normales



Células tumorales



Células troncales tumorales

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias malignas sólidas más letales, siendo una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por la formación de células malignas en los tejidos del páncreas. De acuerdo a datos presentados por Globocan, en el año 2020 se registraron 495 773 casos nuevos en todo el mundo, lo que lo posiciona como el 12vo cáncer más frecuente. Se ha observado que entre el 80 y 90% de los pacientes presentan tumores irresecables al momento del diagnóstico inicial, lo que lo convierte en uno de los cánceres con mayores índices de mortalidad y con menor tasa de supervivencia. Comúnmente se le conoce como un cáncer “silencioso” debido a que no suele presentar síntomas característicos (Ohmoto et al., 2019; Rawla et al., 2019). Por tal motivo resulta fundamental buscar diferentes enfoques que permitan el desarrollo de nuevas estrategias a nivel diagnóstico y terapéutico. Un factor clave tanto para la comprensión de este cáncer como para la formulación de estas nuevas estrategias son los RNAs largos no codificantes (lncRNAs por sus siglas en inglés), una clase de moléculas que, como su nombre lo indica, pertenecen al grupo de los RNAs no codificantes. Los lncRNAs se definen como transcritos con una longitud de más de 200 nucleótidos que no tienen la capacidad de traducirse en proteínas, caracterizados por tener una expresión limitada en tejidos específicos (Yan & Bu, 2018). En los últimos años se ha demostrado que estos RNAs desempeñan funciones esenciales en la patogénesis del cáncer de páncreas y numerosos estudios han revelado que diversos lncRNAs se encuentran desregulados en tejidos de cáncer pancreático, mostrando niveles tanto disminuidos como elevados, en comparación con tejidos pancreáticos normales (Previdi et al., 2017). Dicha desregulación afecta de manera directa las propiedades troncales de las células troncales del cáncer de páncreas, una pequeña subpoblación de células tumorales cuya presencia resulta crucial en la iniciación, la progresión, la resistencia terapéutica y la recurrencia del tumor (Ishiwata et al., 2018; Lai et al., 2019). Hasta ahora se sabe que propiedades troncales de estas células como la proliferación, la clonogenicidad, la transición epitelio-mesénquima y la quimiosensibilidad se ven alteradas al modificar esta desregulación de forma experimental, sin embargo, poco se conoce acerca de los mecanismos por los cuales actúan los lncRNAs en las células troncales (Ishiwata et al., 2018). Gracias a todos los procesos biológicos y patológicos en los que se encuentran involucrados, el campo de los lncRNAs representa una de las áreas más emocionantes y de rápido movimiento en la biología molecular. El presente trabajo se centra en identificar los principales lncRNAs asociados al cáncer de páncreas y destacar el alcance que tienen dentro de las células troncales del cáncer de páncreas.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los principales lncRNAs asociados al cáncer de páncreas y su función dentro de las células troncales de cáncer de páncreas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar las principales características de las células troncales de cáncer de páncreas (CTCP).
- Establecer los procesos celulares en los que se encuentra involucrada la desregulación de los lncRNAs en el cáncer de páncreas.
- Describir los principales lncRNAs asociados a las células troncales del cáncer de páncreas y sus mecanismos de acción.
- Identificar el potencial diagnóstico y terapéutico de los lncRNAs dentro del cáncer de páncreas.

## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de páncreas se encuentra ubicado entre los principales tipos de cánceres más agresivos, presentando una letalidad de más del 90% y una tasa de supervivencia a 5 años de solo el 4%, por lo que esta neoplasia representa un grave problema a nivel mundial (Rahib et al., 2014). Evidencias acumuladas han demostrado que los tumores se encuentran conformados por una vasta población de células, entre las que se encuentran las células troncales del cáncer de páncreas, una subpoblación celular que tiene la capacidad de autorrenovarse y/o diferenciarse en progenie fenotípicamente diversa. Estas células son responsables del mantenimiento, la progresión tumoral, la metástasis y la resistencia farmacéutica. Actualmente los fármacos empleados para tratar ésta neoplasia no han logrado eliminar a las CTC, permitiendo su sobrevivencia y expansión lo cual conduce a una falla terapéutica que culmina con la recurrencia tumoral (Ciurea et al., 2014; C. Li et al., 2007; Ying et al., 2016).

Debido a esto, es importante explorar nuevos enfoques; los lncRNAs ofrecen una oportunidad tanto diagnóstica como terapéutica ya que se encuentran involucrados en la regulación de estas células. La comprensión de los mecanismos por los cuales llevan a cabo dicha regulación podría ayudar al desarrollo de nuevos biomarcadores para el diagnóstico y diferentes estrategias terapéuticas.

## MARCO TEÓRICO

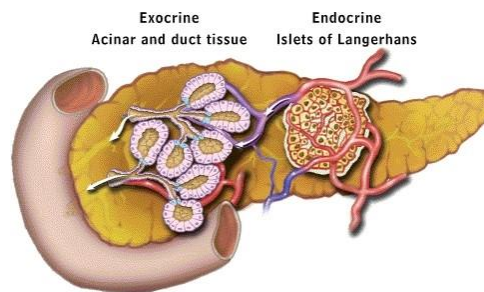
### Cáncer de páncreas

#### **Patogénesis**

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias malignas sólidas más letales, caracterizada por la formación de células malignas (cancerosas) en los tejidos del páncreas, siendo una enfermedad compleja, multifactorial e intratable. Se divide principalmente en dos tipos: el adenocarcinoma ductal pancreático, que surge en las glándulas exocrinas del páncreas, siendo el más común (presente en más del 85% de los casos) y el más agresivo, ya que tiene un pronóstico muy poco favorable; y el tumor neuroendocrino pancreático (PanNET) con una incidencia de menos del 5 % y que ocurre en el tejido endocrino del páncreas (Figura 1) (Rawla et al., 2019).

#### **Figura 1**

*Representación gráfica del páncreas endócrino y exocrino*



Tomada de *Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes*, McGuigan et al., 2018, <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>

El adenocarcinoma de páncreas se desarrolla después de una serie de mutaciones escalonadas de la mucosa normal a lesiones precursoras específicas y, en la última instancia, a una neoplasia maligna invasiva (McGuigan et al., 2018).

Aunque no existe una lesión pre maligna consistente para éste cáncer, se han logrado identificar tres precursores característicos:

1. Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN). Es el precursor más común del adenocarcinoma de páncreas, surge como una lesión microscópica no invasiva que



se presenta en los conductos pancreáticos pequeños y tiene un papel en el desarrollo de la pancreatitis localizada. Las lesiones de PanIN se pueden dividir en lesiones de grado inferior y lesiones de grado superior. Las de grado inferior presentan mutaciones en el oncogén KRAS y muestran un acortamiento de los telómeros, lo que sugiere que se trata de cambios tempranos en la ruta hacia una neoplasia maligna invasiva, por su parte en las lesiones de grado superior suelen darse mutaciones en p16, CDKN27, p53 y SMAD4 (McGuigan et al., 2018).

2. Neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN). También son conocidas como “lesiones precursoras del cáncer de páncreas”, se pueden originar tanto en el conducto pancreático principal como en una de las ramas laterales (McGuigan et al., 2018).
3. Neoplasias quísticas mucinosas (MCN). Estas lesiones también representan lesiones premalignas de páncreas. Representan el 25% de los quistes pancreáticos sometidos a resección y son significativamente más frecuentes en las mujeres (McGuigan et al., 2018).

### ***Etiología y factores de riesgo***

Las causas de esta neoplasia no han sido del todo dilucidadas, sin embargo, se han identificado varios factores de riesgo tanto modificables como no modificables asociados a su desarrollo. Dentro de los primeros se encuentran el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol, los factores dietéticos (hay evidencia que ciertos alimentos se encuentran asociados con un mayor riesgo como las carnes rojas y las carnes procesadas, mientras que otros son incluso protectores como los frutos enriquecidos en cítricos y antioxidantes), la obesidad, una baja actividad física y exposiciones ocupacionales (la fracción etiológica que implica exposición a la metalurgia y pesticidas dentro de una población se estimó en 12%); mientras que en las condiciones no modificables tenemos el género (es más común en hombres que en mujeres), la edad (la mayoría de los pacientes diagnosticados presentan una edad mayor a 50 años, con un pico de incidencia en la séptima y octava década de vida), la etnicidad (muchos estudios han mostrado diferencias en la incidencia entre grupos étnicos), los antecedentes familiares (se estima que aproximadamente entre el 5 y 10% de los individuos con cáncer pancreático cuentan con un historial familiar de esta neoplasia) y los factores genéticos, como las mutaciones presentadas en ciertos genes (los genes mutados más comúnmente son KRAS, CDKN2A, TP53 y SMAD4) (Kleeff et al., 2016; Maisonneuve, 2019; Rawla et al., 2019).

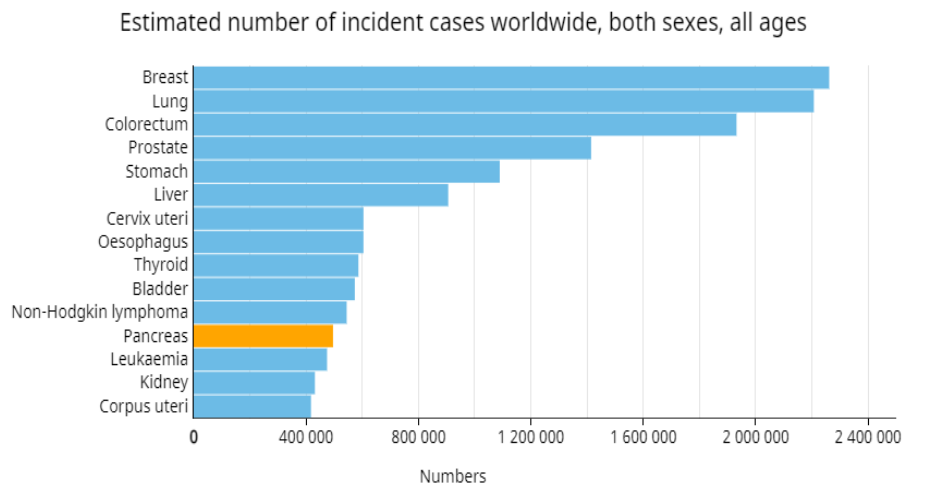
## Epidemiología

- Incidencia

De acuerdo con estimaciones de Globocan 2020 (como parte del Observatorio Global del Cáncer) se registraron 495 773 nuevos casos de cáncer de páncreas en todo el mundo, posicionándolo como el 12vo cáncer más común (Figura 2) (World Health Organization, 2020).

### Figura 2

*Número estimado de casos incidentes en todo el mundo, para todas las edades y ambos géneros*

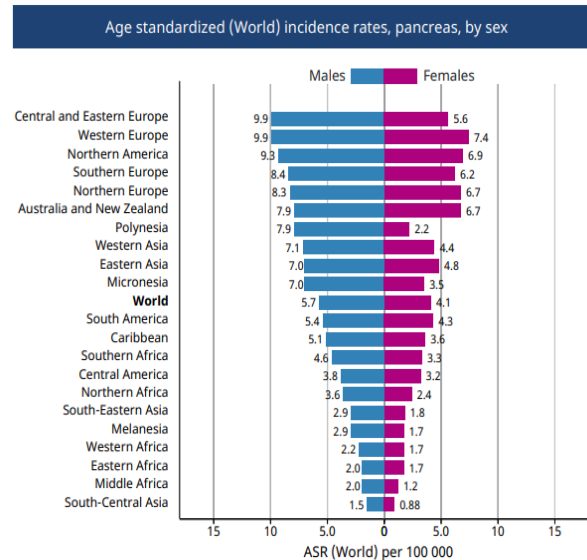


Tomada de *Globocan*, World Health Organization, 2020, <https://gco.iarc.fr/>.

Se ha observado que la incidencia presenta una ligera diferencia entre géneros (siendo más frecuente en hombres que en mujeres), así como en la distribución geográfica. De acuerdo a la tasa estandarizada por edad (ASR), en los hombres el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas es más alto en Europa central y oriental (9.9), y más bajo en la región de Asia sur y central. Mientras que para las mujeres las regiones con mayor incidencia son Europa occidental (7.4), Norteamérica (6.9), Europa del norte (6.7) y Australia/Nueva Zelanda (6.7) y las regiones con menor riesgo de contraer esta neoplasia son África oriental (0.88) y África central (1.2) (figura 3) (World Health Organization, 2020). También se ha observado que la tasa de incidencia aumenta con la edad ya que este cáncer rara vez se diagnostica antes de los 55 años, pudiéndose definir como una enfermedad de la población de la tercera edad, encontrándose una mayor incidencia en personas mayores de 70 años (Rawla et al., 2019).

### Figura 3

#### Incidencia del cáncer de páncreas por género



Nota. Estimación de acuerdo a la tasa estandarizada por edad (ASR). Tomada de *Globocan*, World Health Organization, 2020, <https://gco.iarc.fr/>.

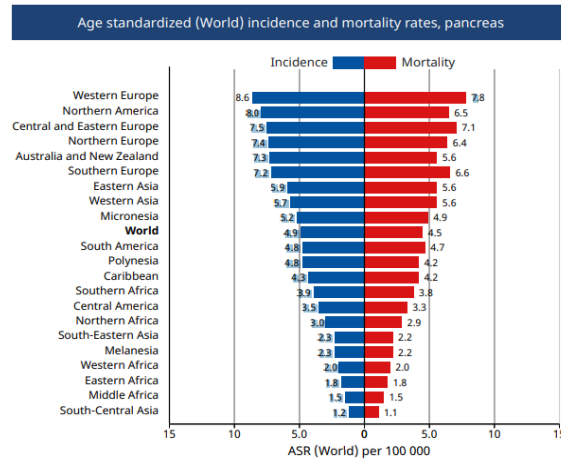
- Mortalidad

El cáncer de páncreas es uno de los cánceres con mayores índices de mortalidad, esto debido en gran parte a que entre el 80 y 90% de los pacientes presentan tumores irreseccables al momento del diagnóstico (Rawla et al., 2019).

Se ha observado que las tasas de mortalidad varían considerablemente en todo el mundo, en 2020 las tasas de mortalidad más altas se registraron en Europa occidental (7.8), Europa central y oriental (7.1), Europa del sur (6.6) y Norteamérica (6.5), mientras que las tasas más bajas fueron en Asia sur-central (1.1), África central (1.5) y África oriental (1.8) (figura 4) (World Health Organization, 2020).

**Figura 4**

*Mortalidad del cáncer de páncreas*



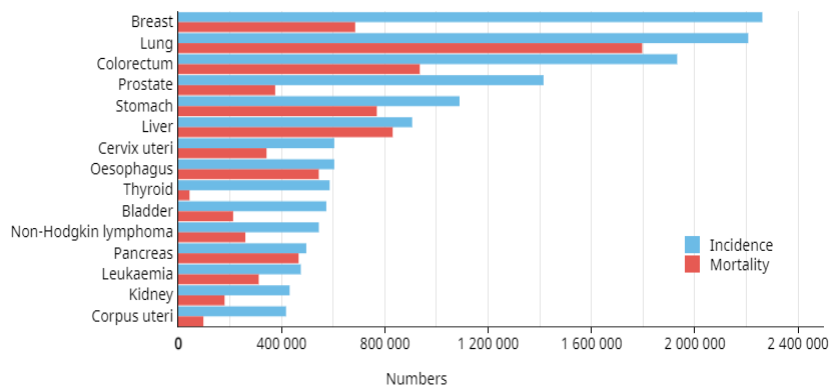
Nota. Estimación de acuerdo a la tasa estandarizada por edad (ASR). Tomada de *Globocan*, World Health Organization, 2020, <https://gco.iarc.fr/>.

Cabe mencionar que existe un estrecho paralelismo entre las tasas de incidencia y de mortalidad, tal como puede observarse en la figura 5, lo que refleja la fatal naturaleza de esta enfermedad.

**Figura 5**

*Relación de la incidencia con la mortalidad en el cáncer de páncreas*

Estimated number of incident cases and deaths worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

Tomada de *Globocan*, World Health Organization, 2020, <https://gco.iarc.fr/>.

- Supervivencia

Hasta la fecha el cáncer de páncreas sigue siendo una de las neoplasias malignas más letales, con un pésimo pronóstico. La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con esta neoplasia es de solo alrededor del 9% (Ohmoto et al., 2019), esta baja tasa de supervivencia se atribuye a una presentación clínica tardía, a la falta de un método de diagnóstico precoz, a una lesión pre-maligna consistente, a su resistencia intrínseca a la quimioterapia, a la tendencia que muestra de metástasis temprana y a la ausencia de terapias efectivas (Ercan et al., 2017; Singh et al., 2019).

### ***Sintomatología***

Cuando se habla de cáncer de páncreas a menudo se le nombra como el cáncer silencioso ya que su presencia suele pasar desapercibida durante las primeras etapas, esto debido a la ausencia de síntomas tempranos, que por lo general aparecen cuando el cáncer se propaga fuera del páncreas, es decir, cuando hay metástasis.

A pesar de la falta de síntomas contundentes y específicos para su detección temprana, la Asociación Cáncer de Páncreas en España y la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society) han dado a conocer los síntomas más frecuentes dentro de esta neoplasia (Pancreatic cancer Europe):

1. Signos de ictericia sin dolor: Los signos más comunes de ictericia son que los ojos y la piel se tornan color amarillo, también se puede asociar a prurito (picor y quemazón) y a orina oscura. Sin embargo, cabe mencionar que la ictericia también puede estar asociada a otras patologías no cancerosas, como cálculos en la vesícula biliar.
2. Dolor abdominal: Suele comenzar con molestias o dolor en el abdomen y puede extenderse a la espalda, el dolor puede empeorar tras las comidas o al estar acostado. El dolor puede ir y venir al inicio, pero con el paso del tiempo se vuelve constante.
3. Cambios en el hábito intestinal/ diarrea persistente: Se considera persistente cuando se presentan seis o más deposiciones blandas al día durante más de dos días.
4. Esteatorrea: causa heces grasas, blancas o fétidas, esto debido a la obstrucción del conducto biliar por el tumor.

5. Dolor en la parte media de la espalda: 7 de cada 10 personas con cáncer de páncreas consultan por primera vez a su médico cuando manifiestan este síntoma. Ocurre principalmente cuando el tumor se localiza en el cuerpo o en la cola del páncreas y es debido a que el tumor ejerce presión sobre los nervios.
6. Flebotrombosis profunda: En ocasiones, la primera señal de la presencia de este cáncer es un coágulo en una vena grande, a menudo en una pierna, los síntomas pueden incluir dolor, hinchazón, enrojecimiento y calor en la pierna afectada. En ocasiones se puede desprender un fragmento del coágulo y desplazarse a los pulmones, lo que podría dificultar la respiración y causar dolor en el pecho
7. Diabetes de nueva aparición no asociada a aumento de peso: Esto debido a que el cáncer de páncreas destruye las células del páncreas encargadas de producir insulina. Los síntomas incluyen visión borrosa, fatiga extrema y sed extrema.
8. Pérdida de peso (caquexia): La pérdida de peso inducida por cáncer se denomina caquexia y afecta a la manera en que las calorías y proteínas son utilizadas por el organismo.
9. Náuseas: Las náuseas pueden deberse al bloqueo que causa el tumor en el conducto biliar y en el duodeno, generando un obstáculo para la digestión, esto a su vez puede causar inflamación alrededor del páncreas o ictericia.
10. Depresión: La depresión es normal después de un diagnóstico de cáncer, sin embargo, en el caso del cáncer de páncreas la depresión puede ser un síntoma de éste cáncer previo a su diagnóstico.

cabe destacar que estos síntomas no son indicativos de padecer cáncer de páncreas, sin embargo, si se presentan uno o más síntomas de forma persistente es importante no ignorarlos y acudir al médico para la realización de los estudios pertinentes.

### **Diagnóstico y detección**

- Retos en el diagnóstico

El cáncer de páncreas presenta un desafío diagnóstico significativo ya que es difícil de detectar en una etapa temprana (solo el 9.7% de los casos se encuentran en un estadio local en el momento del diagnóstico), presentándose la mayoría de los casos con la enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico inicial (McGuigan et al., 2018; L. Zhang et al., 2018).

Las principales razones de un diagnóstico tardío son:

- Los síntomas inespecíficos: los síntomas presentados en esta enfermedad son inespecíficos y pueden incluir desde pérdida de peso, dolor de espalda y dolor abdominal superior hasta diarrea, náuseas, malabsorción e ictericia; además de que muchos de los pacientes son asintomáticos (Benjamin PT et al., 2019; L. Zhang et al., 2018).
- La ubicación anatómica del páncreas: debido a su localización anatómica resulta difícil poder identificar síntomas claros y tener acceso a imágenes de calidad para su diagnóstico (McGuigan et al., 2018).
- La proximidad de los principales vasos sanguíneos que pueden ser invadidos fácilmente por el tumor (L. Zhang et al., 2018).
- La relativa rareza del cáncer: esto implica que muchos médicos de atención primaria solo verán un caso cada pocos años en promedio, por lo que es imperativo mantener la conciencia entre estos profesionales para que aquellos con síntomas relevantes sean investigados de manera oportuna y adecuada. Un estudio retrospectivo de casos y controles en atención primaria encontró que los pacientes buscaron atención médica en promedio 18 veces en el período anterior al diagnóstico de cáncer de páncreas (McGuigan et al., 2018).

- Modalidades diagnósticas para el cáncer de páncreas

El diagnóstico se basa en diferentes modalidades de imágenes como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la ecografía endoscópica (EUS) que se utilizan junto con la adquisición de tejido (L. Zhang et al., 2018). En la tabla 1 “modalidades de diagnóstico para el cáncer de páncreas” se describen las diferentes modalidades diagnósticas que existen actualmente comparando los beneficios y las limitaciones de cada una.

**Tabla 1***Modalidades de diagnóstico para el cáncer de páncreas*

<b>Modalidad diagnóstica</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
TCMD (tomografía computarizada multidetector)	-Mayor disponibilidad -Mejor validada para la obtención de imágenes de pacientes con PDAC -Económica	-Nefrotoxicidad -Exposición a la radiación
IRM (Resonancia Magnética)	-Imágenes superiores -Representación de enfermedad pancreática local sin yodo y sin radiación	-Costosa -Menor disponibilidad -Contraindicado con algunos implantes metálicos
EUS+/- FNA (Ecografía endoscópica)	-Segura y menos invasiva -Alta sensibilidad capaz de detectar pequeñas lesiones -Capaz de tomar muestras histológicas	-Menor disponibilidad -Depende del operador para detectar metástasis a distancia
PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada)	-Detección de enfermedad metastásica -Aclaración de hallazgos de CT equívocos -Monitoreo de la recurrencia y respuesta al tratamiento adyuvante	-Costoso -Menor disponibilidad -Exposición a la radiación

Adaptada de *challenges in diagnosis of pancreatic cancer*, Zhang et al., 2018, <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047>

- Biomarcadores para la detección temprana

La investigación de biomarcadores potenciales para ayudar en la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de páncreas ha sido un área de intensa investigación. Durante los últimos años se han realizado múltiples esfuerzos para poder descubrir marcadores que puedan emplearse en el diagnóstico de este cáncer y que puedan detectarse en la sangre y en el jugo pancreático, así como en otros fluidos, pero desafortunadamente la aplicación clínica los biomarcadores que se han propuesto hasta ahora sigue sin estar del todo clara. El antígeno sérico del cáncer 19-9 (CA 19-9) es el único marcador aprobado por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) para su uso en el tratamiento de rutina del cáncer de páncreas. El bajo valor predictivo positivo de CA19-9 significa que no tiene ninguna función en el cribado masivo de pacientes asintomáticos y sólo es apropiado para monitorizar la respuesta al tratamiento y como marcador de enfermedad



recurrente. Se ha informado que una combinación de suero CA19-9 y CEA aumenta la especificidad al 84% en comparación con CA19-9 solo, y que CA19-9 combinado con CA125 mejora la sensibilidad (Ge et al., 2017). La presencia de mutaciones en el ADN del jugo pancreático también ha sido un área de estudio, recientemente se han encontrado mutaciones P53 en muestras de jugo pancreático (Kanda et al., 2014; McGuigan et al., 2018).

En los últimos años se han investigado otras alternativas no invasivas a la sangre como medios para la investigación de biomarcadores de detección temprana, el aumento de la concentración de compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aire exhalado específico es una de ellas. Un estudio reciente encontró niveles elevados de COV en pacientes con cáncer de páncreas en comparación con controles sanos con una sensibilidad y especificidad del 100% y el 84% respectivamente, lo que significa que esta podría ser una nueva vía de investigación en el desarrollo de un biomarcador no invasivo para el cáncer de páncreas (McGuigan et al., 2018).

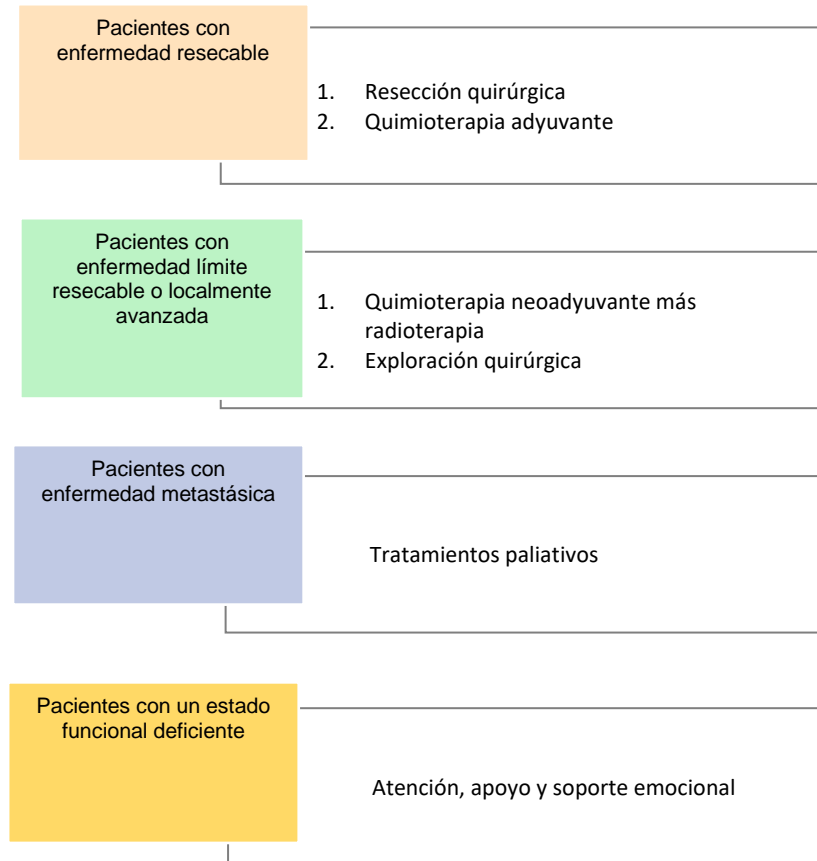
Aunque hoy día continúa el descubrimiento de biomarcadores para el diagnóstico del adenocarcinoma pancreático, la falta de biomarcadores específicos y validados para esta enfermedad sigue siendo un desafío importante.

### ***Tratamiento***

El tratamiento a seguir se basa en la etapa de la enfermedad, el estado funcional del paciente y los objetivos del tratamiento del paciente y su familia (figura 6). A los pacientes con enfermedad resecable y buen estado funcional se les ofrece resección quirúrgica, el paradigma actual para estos pacientes es proceder primero con la cirugía y luego con la quimioterapia adyuvante. A los pacientes con enfermedad límite resecable o localmente avanzada y buen estado funcional se les ofrece quimioterapia neoadyuvante más radioterapia, seguida de exploración quirúrgica y resección si procede. A los pacientes con enfermedad metastásica y buen estado funcional se les ofrecen tratamientos paliativos que incluyen quimioterapia y derivación quirúrgica, mientras que los pacientes con un estado funcional deficiente se tratan con la mejor atención de apoyo. El drenaje biliar suele ser necesario para los tumores ubicados en la cabeza del páncreas, independientemente del estadio (Benjamin PT et al., 2019; McGuigan et al., 2018).

## Figura 6

*Estrategias terapéuticas a seguir en el tratamiento contra el cáncer de páncreas de acuerdo al estado del paciente*



Elaborada a partir de *Pancreatic cancer: about pancreatic cancer*, Benjamin PT et al., 2019, [http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/pancreaticcancer/about?\\_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352](http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/pancreaticcancer/about?_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352)

En la siguiente tabla se describen las principales características de los tratamientos empleados contra el cáncer de páncreas:

**Tabla 2**

*Tratamientos actuales contra el cáncer de páncreas*

TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN
<b>Drenaje biliar</b>	Los pacientes con un cáncer localizado en la cabeza del páncreas pueden presentar ictericia y requerir drenaje biliar. Esto se logra por vía endoscópica con endoprótesis de plástico o metálicas autoexpandibles.
<b>Cirugía</b>	Hay resecciones pancreáticas principales: pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía distal y pancreatectomía total. El tipo de resección está determinada por la localización del tumor.
<b>Quimioterapia adyuvante *</b>	Gemcitabina: Es el medicamento de quimioterapia más comúnmente utilizado para tratar el cáncer de páncreas  Folfirinox (fluorouracilo, ácido folínico, irinotecán y oxaliplatino): mejora la supervivencia libre de enfermedad en comparación con gemcitabina sola (21.6 meses frente a 12.8 meses). Gemcitabina + capecitabina oral: ofrece una mejor opción en comparación a la gemcitabina sola Otros fármacos neoadyuvantes: Cisplatino, irinotecán, paclitaxel, docetaxel y capecitabina.
<b>Quimioterapia neoadyuvante *</b>	La ventaja de la terapia neoadyuvante incluye la eliminación de las micro-metástasis y el encogimiento del tumor primario y ambos factores están asociados con una menor incidencia de recidiva tumoral. Sin embargo, el uso de quimioterapia neoadyuvante para la enfermedad resecable tiene un beneficio incierto, aunque existe una tendencia hacia un mayor uso. Para la enfermedad límite resecable, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en el estándar de atención.
<b>Radioterapia</b>	Actualmente, la radioterapia no es una atención estándar para los pacientes con enfermedad resecable. La radioterapia neoadyuvante sola no debe usarse en el contexto de una enfermedad localmente avanzada o en el límite de la resección, ya que la supervivencia es inferior a la observada en combinación con quimioterapia.
<b>Terapias ablativas</b>	Electroporación irreversible (IRE): se ha utilizado para aumentar la tasa de resección completa en tumores localmente avanzados y en el límite resecable, y también para extirpar tumores irresecables. Actualmente no se considera un tratamiento estándar y es objeto de ensayos clínicos en curso.

\* Los principales factores que determinan la selección del régimen de quimioterapia son la intención del tratamiento, el estado funcional del paciente y la elección del paciente según los efectos secundarios y el perfil de eventos adversos. Elaborada a partir de *Pancreatic cancer: about pancreatic cancer, Benjamin PT et al., 2019, [http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreaticcancer/about?\\_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038](http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreaticcancer/about?_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038)*

Dado que son pocos los fármacos adyuvantes actualmente disponibles para tratar esta enfermedad, es importante explorar nuevos fármacos que permitan apuntar hacia enfoques terapéuticos diferentes; en los últimos años se ha hablado de los RNAs largos no codificantes como una opción de diana molecular para el desarrollo de agentes terapéuticos, por lo que la industria farmacéutica apuesta por éstas moléculas para el desarrollo de nuevos fármacos (McGuigan et al., 2018).

## **RNAs largos no codificantes (lncRNAs)**

### ***¿Qué son los lncRNAs?***

Gran parte del genoma humano que no codifica proteínas se ha considerado históricamente como “ADN basura”, sin embargo, durante la última década, el desarrollo de tecnologías de alto rendimiento, como la secuenciación de próxima generación, ha permitido un examen en profundidad del genoma no codificante con una resolución y escala sin precedentes. Dichos estudios han revelado sorprendentemente que, aunque menos del 2% del genoma humano codifica proteínas, la mayoría de todos los nucleótidos se transcriben de forma detectable en algunas condiciones. Entre los diversos tipos de transcripciones que no codifican proteínas, una clase denominada RNAs largos no codificantes (lncRNA por sus siglas en inglés long non-coding RNA) ha atraído una atención cada vez mayor (Possomato-Vieira, José S. and Khalil, 2016).

Los lncRNAs se definen como transcritos con una longitud de más de 200 nucleótidos que no se traducen en proteínas, caracterizados por tener una expresión limitada en tejidos específicos (Yan & Bu, 2018). Se pueden encontrar tanto en el núcleo como en el citoplasma celular, los lncRNAs nucleares por lo general se encuentran involucrados en interacciones con la cromatina, en la regulación transcripcional y en procesos de RNA, mientras que los lncRNAs citoplasmáticos son capaces de modular la estabilidad o traducción de los RNAm e influir en las cascadas de señalización celular.

La naturaleza molecular de los lncRNAs varía y tiene el potencial de influir en su función y localización. Aproximadamente el 50% de los lncRNA poseen una cola poliA y el 98% de los lncRNAs humanos están empalmados. (Tsagakis et al., 2020).

## ***Funciones***

Hasta la fecha muy pocos lncRNAs han sido caracterizados con profundidad, sin embargo, se sabe que tienen una amplia gama de funciones dentro de numerosos procesos biológicos, tales como (Grixti & Ayers, 2020):

- El control epigenético de la regulación génica
- La regulación transcripcional específica del promotor
- La modulación de la expresión de los genes de acuerdo con el género, proceso conocido como compensación de la dosis génica o impronta genómica
- La inactivación del cromosoma X
- La participación en el proceso de splicing alternativo, el cual consiste en el proceso de diferentes formas de maduración del RNAm para producir diferentes proteínas
- El silenciamiento de genes
- La diferenciación y desarrollo celular

## ***Clasificación***

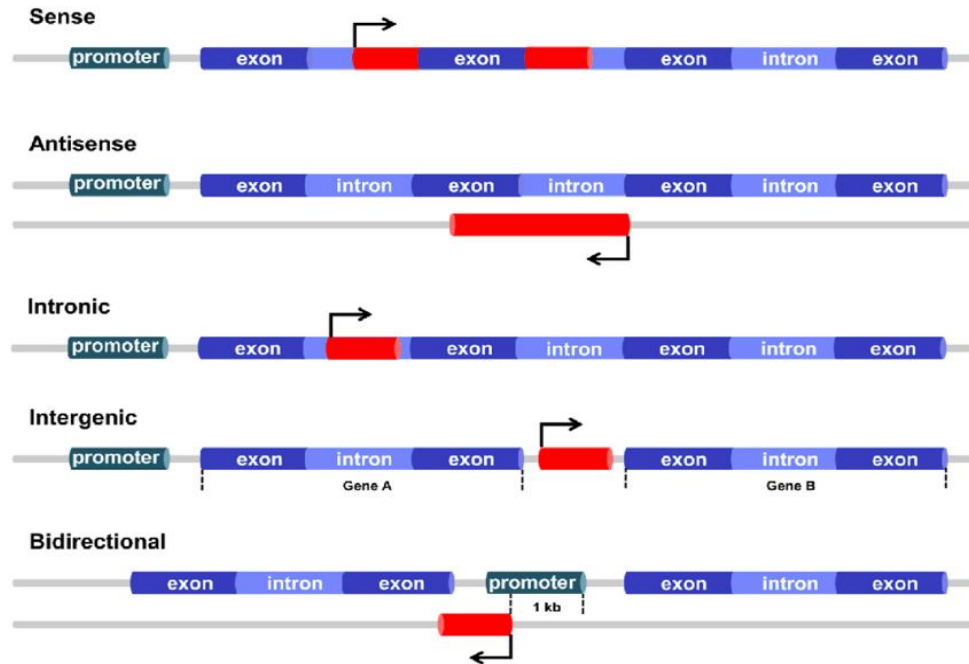
Los lncRNAs se pueden clasificar en diferentes categorías de acuerdo a su posición genómica, modo de acción, localización celular y función molecular.

- ✓ De acuerdo a su posición genómica, orientación y ubicación relativa a genes codificadores de proteínas cercanos se dividen en:

lncRNAs intergénicos (lincRNA) que son aquellos lncRNAs que no se superponen con ningún otro gen (codificante o no codificante de proteínas) y están a más 1 kb de distancia de los genes vecinos; lncRNAs antisentido, estos poseen inherentemente elementos de secuencia que se emparejarán con otros ARN; lncRNAs sentido, los cuales se encuentran dentro de otros genes, pero en la misma dirección; lncRNAs intrónicos, estos son producidos desde dentro de los intrones de otros genes y en lncRNAs bidireccionales, que se transcriben de la misma región en el genoma que otro gen. Los intergénicos y antisentido son los tipos más comunes de lncRNAs en humanos (Hermans-Beijnsberger et al., 2018; Tsagakis et al., 2020).

**Figura 7**

*Clasificación de los lncRNAs de acuerdo con su posición genómica*

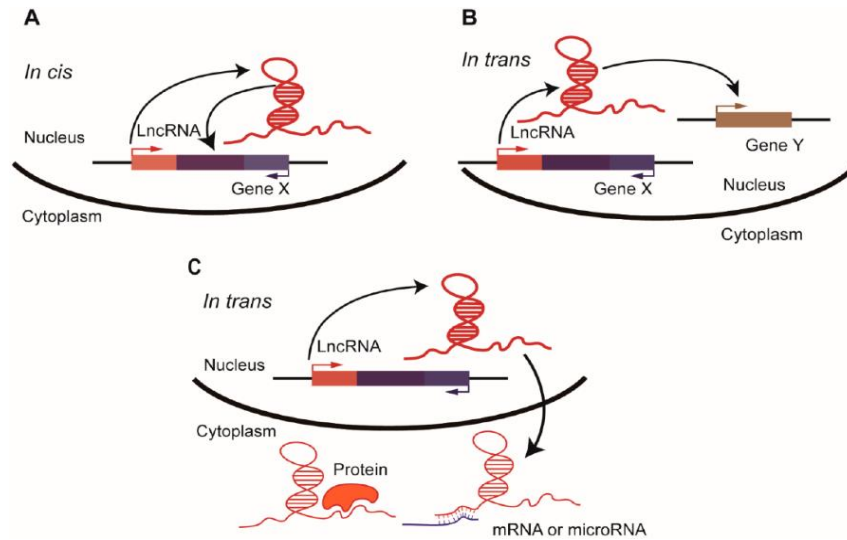


Tomada de *Long non-codingRNAs in the failing heart and vasculature*, Hermans-Beijnsberger et al., 2018, <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2018.04.002>

- ✓ De acuerdo con su modo de acción estos se clasifican en:  
lncRNAs cis, son aquellos que actúan en genes vecinos, están limitados al sitio de síntesis y operan en uno o más genes en el mismo cromosoma y lncRNAs trans, que son los encargados de regular genes localizados de forma distante u objetivos moleculares en el núcleo o el citoplasma. Se mueven desde el sitio de síntesis y ejercen su función a distancias más grandes o incluso en otros cromosomas (Y. Zhao et al., 2020).

## Figura 8

### Clasificación de los lncRNAs de acuerdo a su modo de acción



Nota. A) lncRNA cis; B) y C) lncRNA trans. Tomada de *Challenges and strategies in ascribing functions to long noncoding RNAs*, Zhao, Y, et al., 2020, <http://doi.org/10.3390/cancers12061458>.

✓ De acuerdo a su localización celular

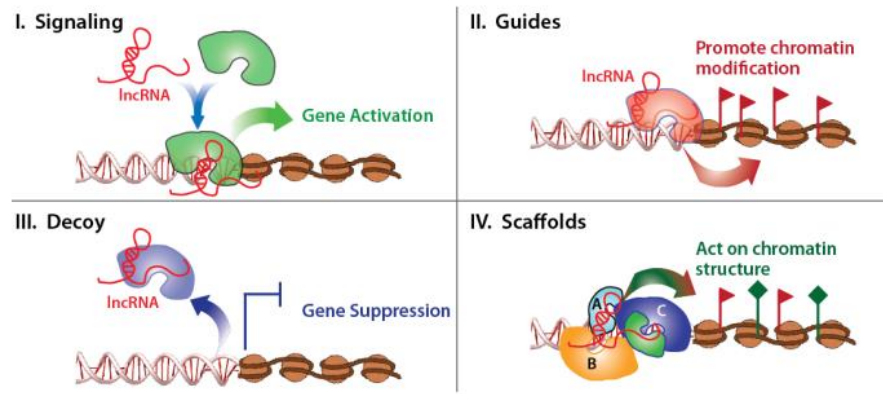
Como se había mencionado anteriormente los lncRNAs se pueden encontrar tanto en el núcleo como en el citoplasma, de esta manera se clasifican en lncRNAs nucleares y lncRNAs citoplasmáticos (Y. Zhao et al., 2020).

✓ De acuerdo su función molecular

Según su función molecular se encuentran los lncRNA señal que regulan la transcripción al interactuar con los factores de transcripción al activar o reprimir su actividad, los lncRNA señuelo que desplazan a los factores de transcripción y otras proteínas de la cromatina de las cuales son reguladores negativos, los lncRNA andamio que se unen a múltiples proteínas y facilitan la formación de complejos de ribonucleoproteína y los lncRNA guía, estos últimos actúan como moléculas guía para complejos de proteínas modificadoras de cromatina para dirigirse a genes (System Biosciences, 2011; Tsagakis et al., 2020)

## Figura 9

### Diferentes funciones moleculares de los lncRNAs



Nota. I. Señalización, II. Guías, III. Señuelo y IV. Andamio. Tomada de *Human and Mouse LncProfiler™ qPCR Array Kits*, System Biosciences, 2011.

### ***lncRNAs en la patogénesis del cáncer de páncreas***

Existen diversos lncRNAs que se encuentran ligados a procesos patológicos, desempeñando un papel importante en la progresión de las enfermedades autoinmunes y en el cáncer (X. Huang et al., 2016), por ejemplo, la expresión aberrante de HOTAIR se asocia con la progresión metastásica de varios tipos de cáncer incluidos el cáncer de mama, de páncreas, de pulmón y el carcinoma hepatocelular (Tang & Hann, 2018; Yao et al., 2014), también se ha observado que la sobre expresión de SNHG1 es indicativo de un mal pronóstico, ya que actúa promoviendo la proliferación celular y la metástasis en el cáncer colorrectal, de pulmón y de próstata (Thin et al., 2019), y estudios recientes indican que SNHG6 reduce la apoptosis y promueve la migración y la invasión en el carcinoma de células escamosas esofágicas, en el cáncer de pulmón, el cáncer de vejiga y en el osteosarcoma (Int et al., 2020).

De acuerdo a su papel en el desarrollo del cáncer los lncRNAs pueden ser lncRNAs oncogénicos o lncRNAs supresores de tumores, los primeros contribuyen iniciando la activación inapropiada y el proceso de transformación celular, lo que resulta en un crecimiento celular progresivo y descontrolado, mientras que los lncRNAs supresores de



tumores protegen a las células contra las mutaciones perjudiciales y retrasan el progreso del cáncer (Y. N. Cao et al., 2019).

La creciente evidencia sugiere que los lncRNAs desempeñan funciones esenciales en la patogénesis del cáncer de páncreas y cada vez más estudios se han centrado en investigar su desregulación dentro de esta neoplasia. Algunos de los procesos celulares en los que se encuentra vinculada la desregulación de los lncRNAs en el CP son: la proliferación celular, un ejemplo de esto es HOTAIRM1 cuya expresión se encuentra incrementada en tejidos y líneas celulares de cáncer de páncreas, que funciona como un lncRNA oncogénico al promover la proliferación y la viabilidad de las células de adenocarcinoma ductal pancreático (Luo et al., 2019); la apoptosis, Huang y col. demostraron que la inhibición de NEAT1 promueve la apoptosis y la detención del ciclo celular (B. Huang et al., 2017); y la invasión y la metástasis, diversos estudios indican que MALAT-1 puede servir como un lncRNA oncogénico en el cáncer de páncreas al promover la transición epitelio-mesénquima y regular la expresión de marcadores de las CTCs (Jiao et al., 2015)

Los estudios realizados en tejidos de cáncer de páncreas han revelado que H19, HOTAIR, HOTTIP, MALAT-1, PVT1 y HULC muestran niveles altos de expresión, mientras que GAS5 y ENST00000480739 exhiben niveles bajos de expresión, en comparación con tejidos normales pancreáticos (Previdi et al., 2017).

### ***Potencial de los lncRNAs en el cáncer de páncreas***

Los lncRNAs se encuentran involucrados en varios pasos del desarrollo del cáncer de páncreas por lo que tienen un gran potencial en el diagnóstico y tratamiento de este cáncer.

- lncRNAs como biomarcadores para el diagnóstico

Debido a la alta especificidad y la fácil detección en los tejidos, suero, plasma, orina y saliva, el interés en explorar el potencial de los lncRNAs en pacientes con cáncer continúa aumentando. El hecho de que los lncRNAs están altamente desregulados en varios tipos de cáncer y exhiban un alto grado de especificidad de tejido los convierte en un candidato ideal para explorar su potencial dentro del diagnóstico de diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de páncreas (Subash, 2016; Xiaoyi, 2016).

Varios estudios han demostrado que algunos lncRNAs se correlacionan con las características clínico-patológicas y el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas,

por lo que pueden funcionar como biomarcadores ideales para predecir el diagnóstico de esta neoplasia (Xiaoyi, 2016).

Se ha observado que HOTAIR funciona como un “oncoRNA” en el cáncer de páncreas, pudiendo servir como un biomarcador debido a su alta expresión y a su asociación con un pronóstico negativo relacionado con una mal supervivencia general y metástasis en los ganglios linfáticos (Xiaoyi, 2016).

Otro potencial biomarcador es MALAT-1 (también conocido como NEAT2 por sus siglas en inglés: Nuclear Enriched Abundant Transcript 2), un lncRNA intergénico cuyo gen codificante se encuentra ubicado en el cromosoma 11q13.1; diversos estudios muestran que MALAT-1 se encuentra notablemente sobre expresado en tejidos de cáncer de páncreas, esta regulación a la alza se ha asociado con un aumento en la proliferación celular y la metástasis, mediante la estimulación de la autofagia (L. Li et al., 2016), también se ha observado que promueve la transición epitelio mesénquima y que regula la expresión de los marcadores de las células troncales del cáncer de páncreas (Jiao et al., 2015).

También se ha demostrado que HULC, PVT1, H19 y HOTTIP al estar involucrados en la proliferación celular de las células troncales del cáncer de páncreas, la transición epitelio-mesénquima y la quimioresistencia podrían servir como predictores en este cáncer (Sasaki et al., 2018).

- Potencial terapéutico de los lncRNAs en pacientes con cáncer de páncreas

Debido a las múltiples funciones y la alta especificidad del tipo de célula, los lncRNA brindan una vía para la orientación terapéutica. La especificidad de los lncRNA se ha utilizado para la destrucción selectiva de tumores sin afectar a los tejidos normales. Por ejemplo, BC - 819 (DTA - H19), que es un plásmido de ADN de doble hebra que lleva el gen de la toxina diftérica A bajo el control de la secuencia reguladora de H19, se utilizó para atacar las células cancerosas que sobreexpresan H19. La inyección intratumoral de BC - 819 induce la expresión de la toxina diftérica que reduce el tamaño de numerosos tipos de tumores (Subash, 2016).

Además de su utilidad en la destrucción selectiva de células cancerosas, también pueden explorarse la expresión, las funciones y la estructura de los lncRNAs para la terapia del cáncer, por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de moléculas pequeñas, los cuales suprimen la expresión de los lncRNAs (al igual que los RNAi y los oligonucleótidos

antisentido), pueden limitar el potencial metastásico del cáncer de mama al prevenir la interacción de HOTAIR con los complejos PRC2 o LSD1 (Subash, 2016).

Dentro del cáncer de páncreas se ha reportado que HOTTIP puede tener un potencial terapéutico, al igual que PVT1 y recientemente se realizó un estudio de fase 1 de BC-819 en pacientes con tumores pancreáticos irresecables, como se mencionó anteriormente, ésta nueva estrategia terapéutica está centrada en el lncRNA H19.

El estudio demostró que la inyección de BC-819 guiada por ecografía endoscópica era segura a la dosis aplicable, lo que sugiere que la inyección de BC-819 puede ser una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento clínico de esta neoplasia (Xiaoyi, 2016).

Como puede apreciarse los lncRNA se han mostrado como prometedoras dianas terapéuticas por lo que empresas como Curna Inc., MiNA Therapeutics Ltd. y RaNA Therapeutics Inc. están tomando medidas para el desarrollo de estrategias basadas en lncRNAs (Subash, 2016), sin embargo, la investigación y aplicación clínica de los lncRNAs para el tratamiento del cáncer de páncreas aún se encuentra en una etapa muy temprana y la función de muchos de estos no ha sido completamente caracterizada. Por ello es muy importante intentar esclarecer los mecanismos de acción de estas moléculas para que en un futuro sean una opción terapéutica viable contra los tumores pancreáticos.

En los últimos años se ha destacado la relación que existe entre los lncRNAs y las células troncales del cáncer, convirtiéndose en un tema importante de investigación. Diversos estudios se han enfocado en dilucidar el rol que tienen estos RNAs no codificantes dentro de las células troncales del cáncer, ya que podrían ser la clave para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en lncRNAs dado que estas células están implicadas en la resistencia contra la quimioterapia y la recurrencia tumoral.

### **Células troncales en el cáncer de páncreas**

Los tumores son complejos ecosistemas en donde se ven involucrados diversos tipos de células, como las células troncales de cáncer (CTC). Estas son una pequeña subpoblación de células tumorales cuya presencia resulta crucial en la iniciación, la progresión, la resistencia terapéutica y la recurrencia del tumor (Ishiwata et al., 2018; Lai et al., 2019). Las CTC son definidas como “células dentro del tumor que poseen la capacidad de auto-renovarse y de causar los linajes heterogéneos de las células cancerosas que comprenden el tumor” (Clarke et al., 2006).

Las células troncales del cáncer de páncreas (CTCP) coexisten con otros componentes celulares y no celulares que constituyen el microambiente tumoral (incluidos los fibroblastos asociados con el cáncer, las células estrelladas pancreáticas y los macrófagos asociados con el tumor) (Di Carlo et al., 2018) y representan menos del 1% de todas las células de cáncer pancreático (Rao, 2015). Estas fueron descritas por primera vez en 2007 por Li y col. (C. Li et al., 2007) y son responsables de la iniciación, la progresión y la recurrencia tumoral así como del mantenimiento, la metástasis y la resistencia (Di Carlo et al., 2018). Se han investigado diversos marcadores potenciales para identificar las CTCP y mostrar sus propiedades troncales, como CD24, CD44, CD133, ESA/EpCAM, ALDH-1, Oct4, DCLK1 y CXCR4, entre otros (Gzil et al., 2019; Ishiwata et al., 2018). Sin embargo, no existe un marcador único para su identificación y aislamiento, por lo que la expresión simultánea de varios marcadores puede mejorar la identificación y la pureza del aislamiento. Li y col. demostraron que una subpoblación de células que expresaban simultáneamente CD24<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup> y EPCAM<sup>+</sup> y que representaban entre el 0.2 y el 0.8% de las células de cáncer de páncreas tenían un potencial tumorigénico 100 veces mayor en comparación con las células triple negativo, además los tumores formados por esta subpoblación de células mostraron características morfológicas similares a las del adenocarcinoma ductal pancreático de los pacientes (C. Li et al., 2007). Uno de los marcadores más utilizados es CD133 (Xiaoping Li et al., 2015), Hermann y col. establecieron que el tejido de cáncer de páncreas contiene células troncales cancerosas definidas por la expresión de CD133 que son tumorigénicas y altamente resistentes a la quimioterapia estándar (Hermann et al., 2007). Hasta ahora los marcadores mejor establecidos para las CTCP son la triple combinación CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EPCAM<sup>+</sup>, CD133 y ALDH (Ercan et al., 2017; Fitzgerald & McCubrey, 2014). Cabe mencionar que la expresión de estos marcadores de superficie celular ha sido relacionada con una disminución en la tasa de supervivencia en el cáncer de páncreas (Fitzgerald & McCubrey, 2014; Xiaoping Li et al., 2015).

Existen varias vías de señalización que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de las CTCP como la vía Notch (Ercan et al., 2017; Yabuuchi et al., 2013), Wnt /  $\beta$ -catenina (Cui et al., 2012) y Hedgehog (Onishi & Katano, 2014), también se ha visto que la vía P13K/AKT / mTOR juega un papel importante influyendo en la metástasis de estas células (Crawford et al., 2019; Sharma et al., 2015).

## DISCUSIÓN

Gracias al descubrimiento de los lncRNAs se ha desarrollado una nueva línea de investigación dentro del campo de los RNAs no codificantes. Dicho descubrimiento ha generado que se formulen diversas preguntas entorno a sus funciones, a las moléculas con las que interactúan y los roles que desempeñan dentro de las diferentes vías de señalización, pero, sobre todo, a los procesos patológicos en los que se encuentran involucrados. Diversas evidencias señalan que los lncRNAs se encuentran involucrados en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de páncreas, favoreciendo el desarrollo del mismo a través de las células troncales del cáncer (Jiao et al., 2015; Liu et al., 2018; Pan et al., 2016).

Dentro de los principales resultados obtenidos en este trabajo se encuentra la identificación de los lncRNAs más importantes asociados a éste cáncer tales como HOTAIR, HOTTIP, MALAT1, AFAP1-AS1, H19, PVT1, ROR, NEAT1 y HULC entre otros, así como su función dentro de las células troncales del cáncer.; estudios recientes muestran la capacidad que tiene HOTTIP para promover el desarrollo de éste cáncer mediante la inducción de la migración y el aumento de la resistencia a la quimiosensibilidad en las células troncales (Ghafouri-Fard et al., 2020), respaldando la relevancia que tiene la desregulación de estos lncRNAs en el cáncer de páncreas y las células troncales. Otro de los resultados en éste trabajo es la identificación del potencial diagnóstico y terapéutico que tienen los lncRNAs. Diversos estudios han propuesto el uso de varios lncRNAs como marcadores tumorales, tales como HOTAIR, MALAT-1, HULC, PVT1, H19 y HOTTIP (X. Huang et al., 2016; L. Li et al., 2016; Sasaki et al., 2018), sin embargo, su desarrollo y aplicación clínica no han sido del todo exitosos.

Esto puede atribuirse a diferentes factores, uno de ellos es el hecho de que la mayoría de las investigaciones para los lncRNAs se basan en la modulación de la expresión génica, expresión que también podría resultar de condiciones no cancerosas, tal como explican Gupta y colaboradores, al igual que se desconoce si la desregulación en su expresión es una causa o una consecuencia del cáncer (Chandra Gupta & Nandan Tripathi, 2017).

Otro factor clave por el cual el desarrollo de biomarcadores a partir de lncRNAs resulta complicado, es su especificidad, es decir, a pesar de que se considera que los lncRNAs son específicos de tejido, existen numerosos estudios que indican que no lo son a un alto grado, un ejemplo de esto es un estudio en donde Arun y col. muestran que MALAT-1 se

encuentra desregulado no solo en el cáncer de páncreas o en otros tipos de cáncer, sino también en enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos (Arun et al., 2020).

A pesar de que los lncRNAs presentan ciertas dificultades para llegar a la práctica clínica como biomarcadores, siguen representando una opción más factible y certera frente a otros biomarcadores basados en diferentes biomoléculas que no han logrado ser del todo ideales debido a la relativamente alta falsa positividad y a un escaso valor predictivo.

Dentro del área terapéutica los lncRNAs propuestos hasta ahora han mostrado cierto nivel de eficacia y seguridad, demostrando su potencial como dianas terapéuticas. Un ejemplo de esto es la inyección intratumoral BC-819 (inodiftagene vixteplasmid) utilizada en la destrucción selectiva de las células cancerosas que sobre expresan H19, para lograr disminuir el tamaño de los tumores (X. Huang et al., 2016). Sin embargo, tal como indican Lavie y colaboradores, aún no se saben las reacciones adversas y los efectos a largo plazo que esta inyección intratumoral podría presentar ya que se trata de un tratamiento experimental que actualmente se encuentra en estudios clínicos (fase II) para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, así como para determinar la dosis máxima tolerada e identificar cualquier límite de toxicidad de la dosis (Lavie et al., 2017)

Como puede observarse, todavía queda un largo camino por recorrer antes de que la utilización de los lncRNAs dentro de la práctica clínica sea una realidad, sin embargo, hay evidencias que respaldan el futuro de estas moléculas como prometedores biomarcadores para el diagnóstico y dianas terapéuticas.

## **PERSPECTIVAS A FUTURO**

El descubrimiento de los lncRNAs ha ido de la mano de numerosos avances, permitiendo conocer más a detalle sus características, sus principales funciones y algunos de los roles que tienen dentro de ciertas patologías. Estos hallazgos han permitido brindar nuevas oportunidades para los pacientes con cáncer de páncreas (uno de los cánceres más letales y con pronóstico desfavorable) a través del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de diagnóstico (X. Huang et al., 2016). Sin embargo, a pesar de los avances, hasta ahora solo se conocen muy pocas moléculas y genes con los que interactúan y son pocas las vías de señalización en las que se sabe que tienen participación.

Debido a esto resulta necesario dirigir futuros esfuerzos en la selección de nuevos y mejores candidatos, así como en el estudio de sus vías de señalización y mecanismos de acción. Una herramienta muy útil y eficaz en el campo de los RNAs no codificantes es el análisis

bionfornático, por lo que se podría continuar indagando, a través de este tipo de análisis, los lncRNAs con mayor probabilidad de intervenir en los procesos de proliferación, clonogenicidad, autorrenovación y quimiorresistencia de las células troncales del cáncer de páncreas para poder seleccionar mejores candidatos que puedan servir para futuras estrategias tanto diagnósticas como terapéuticas, así como para intentar frenar estos procesos, evitando así la recurrencia tumoral.

De igual manera, mediante análisis bionfornáticos podrían investigarse otras vías de señalización en las que participen y tratar de dilucidar si influyen en otros procesos patológicos relacionados con el cáncer de páncreas por medio de estas vías de señalización.

Dado que los lncRNAs tienen la capacidad de regular epigenéticamente la expresión de genes diana también sería interesante explorar que otros genes a parte de los involucrados en la patogénesis del cáncer de páncreas resultan afectados con su desregulación y ver si contribuyen de forma indirecta a la disminución o al desarrollo de este cáncer.

Por último, referente a la metodología, podrían explorarse nuevas técnicas para modular la expresión de los lncRNAs e intentar combinar diferentes técnicas actuales con el fin de ampliar el conocimiento en el área experimental de los lncRNAs.

Nuestra comprensión acerca de las funciones de estas moléculas en la carcinogénesis del cáncer de páncreas sigue siendo fraccional, lo que implica una serie de retos a futuro; sin embargo, los avances hasta ahora obtenidos apuntan que los lncRNAs pueden clave para la disminución tumoral de este cáncer.

## **CONCLUSIONES**

- Los lncRNAs se encuentran implicados en la regulación de las células troncales del cáncer de páncreas a través de diferentes mecanismos epigenéticos y de señalización celular.
- Los lncRNAs son candidatos ideales para el desarrollo de biomarcadores tumorales pudiendo ser de gran ayuda en el diagnóstico temprano del cáncer de páncreas.
- Los lncRNAs presentan una nueva oportunidad de diana terapéutica y la combinación de éstos junto con los tratamientos convencionales podría resultar en un enfoque prometedor para la disminución de éste cáncer.

## REFERENCIAS

- Arun, G., Aggarwal, D., & Spector, D. L. (2020). MALAT1 Long Non-Coding RNA: Functional Implications. *Non-Coding RNA*, 6(2), 22. <https://doi.org/10.3390/ncrna6020022>
- Benjamin PT, L., Lara, L., & Benjamin NJ, T. (2019). Pancreatic cancer: about pancreatic cancer. *The Royal Australian College of General Practitioners*, 48, 826–831. [http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/about?\\_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352](http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/about?_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352)
- Botti, G., Scognamiglio, G., Aquino, G., Liguori, G., & Cantile, M. (2019). LncRNA HOTAIR in tumor microenvironment: What role? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092279>
- Burghardt, R., Kim, S., & Safe, S. (2013). *Pro-Oncogenic Activity in Pancreatic Cancer*. 32(13), 1616–1625. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.193.HOTAIR>
- Cao, J., Zhang, Y., Yang, J., He, S., Li, M., Yan, S., Chen, Y., Qu, C., & Xu, L. (2016). NEAT1 regulates pancreatic cancer cell growth, invasion and migration through microRNA-335-5p/c-met axis. *American Journal of Cancer Research*, 6(10), 2361–2374.
- Cao, Y. N., Feng, L. J., Wang, B. M., Jiang, K., Li, S., Xu, X., Wang, W. Q., & Zhao, J. W. (2019). Maladaptive coping, low self-efficacy and disease activity are associated with poorer patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 25(3), 159–167. <https://doi.org/10.4103/sjg.SJG>
- Chandra Gupta, S., & Nandan Tripathi, Y. (2017). Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *International Journal of Cancer*, 140(9), 1955–1967. <https://doi.org/10.1002/ijc.30546>
- Chen, B., Li, Q., Zhou, Y., Wang, X., Zhang, Q., Wang, Y., Zhuang, H., Jiang, X., & Xiong, W. (2018). The long coding RNA AFAP1-AS1 promotes tumor cell growth and invasion in pancreatic cancer through upregulating the IGF1R oncogene via sequestration of miR-133a. *Cell Cycle*, 17(16), 1949–1966. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1496741>
- Chen, S., Zhu, J., Wang, F., Guan, Z., Ge, Y., Yang, X., & Cai, J. (2017). LncRNAs and their role in cancer stem cells. *Oncotarget*, 8(66), 110685–110692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22161>
- Chen, W., Wang, H., Liu, Y., Xu, W., Ling, C., Li, Y., Liu, J., Chen, M., Zhang, Y., Chen, B., Gong, A., & Xu, M. (2020). Linc-RoR promotes proliferation, migration, and invasion via the Hippo/YAP pathway in pancreatic cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 632–641. <https://doi.org/10.1002/jcb.29308>
- Cheng, Y., Jutooru, I., Chadalapaka, G., Christopher Corton, J., & Safe, S. (2015). The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget*, 6(13), 10840–10852. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3450>
- Ciurea, M. E., Georgescu, A. M., Purcaru, S. O., Artene, S. A., Emami, G. H., Boldeanu, M. V., Tache, D. E., & Dricu, A. (2014). Cancer stem cells: Biological functions and therapeutically targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8169–8185. <https://doi.org/10.3390/ijms15058169>
- Clarke, M. F., Dick, J. E., Dirks, P. B., Eaves, C. J., Jamieson, C. H. M., Jones, D. L., Visvader, J., Weissman, I. L., & Wahl, G. M. (2006). Cancer stem cells - Perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Research*, 66(19), 9339–9344. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3126>
- Crawford, H. C., Banerjee, S., Physiology, I., Arbor, A., Arbor, A., Arbor, A., & Arbor, A. (2019). *HHS Public Access*. 156(7), 2073–2084. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.042.Signaling>
- Cui, J., Jiang, W., Wang, S., Wang, L., & Xie, K. (2012). Role of Wnt/β-catenin



- Signaling in Drug Resistance of Pancreatic Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 18(17), 2464–2471. <https://doi.org/10.2174/13816128112092464>
- Di Carlo, C., Brandi, J., & Ceconi, D. (2018). Pancreatic cancer stem cells: Perspectives on potential therapeutic approaches of pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Stem Cells*, 10(11), 172–182. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v10.i11.172>
- Ding, Y. C., Yu, W., Ma, C., Wang, Q., Huang, C. S., & Huang, T. (2014). Expression of long non-coding RNA LOC285194 and its prognostic significance in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(11), 8065–8070.
- Ercan, G., Karlitepe, A., & Ozpolat, B. (2017). Pancreatic cancer stem cells and therapeutic approaches. *Anticancer Research*, 37(6), 2761–2775. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11628>
- Feng, H., Wei, B., & Zhang, Y. (2019). Long non-coding RNA HULC promotes proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer cells by down-regulating microRNA-15a. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 891–898. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.238>
- Fitzgerald, T. L., & McCubrey, J. A. (2014). Pancreatic cancer stem cells: Association with cell surface markers, prognosis, resistance, metastasis and treatment. *Advances in Biological Regulation*, 56, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2014.05.001>
- Gao, S., Wang, P., Hua, Y., Xi, H., Meng, Z., Liu, T., Chen, Z., & Liu, L. M. (2016). ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 7(2), 1608–1618. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6450>
- Gao, Z. Q., Wang, J. feng, Chen, D. H., Ma, X. S., Wu, Y., Tang, Z., & Dang, X. W. (2017). Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis. *Cell and Bioscience*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0192-0>
- Ge, L., Pan, B., Song, F., Ma, J., Zeraatkar, D., Zhou, J., & Tian, J. (2017). Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*, 7(12), 19–22. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175>
- Ghaforui-Fard, S., & Taheri, M. (2019). Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 (NEAT1): A long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111(November 2018), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.070>
- Ghafouri-Fard, S., Dashti, S., & Taheri, M. (2020). The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: Review of oncogenic roles in human. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 127(March), 110158. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110158>
- Grixti, J. M., & Ayers, D. (2020). Long noncoding RNAs and their link to cancer. *Non-Coding RNA Research*. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.04.003>
- Gzil, A., Zarębska, I., Bursiewicz, W., Antosik, P., Grzanka, D., & Szyłberg, Ł. (2019). Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Molecular Biology Reports*, 46(6), 6629–6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
- Hermann, P. C., Huber, S. L., Herrler, T., Aicher, A., Ellwart, J. W., Guba, M., Bruns, C. J., & Heeschen, C. (2007). Distinct Populations of Cancer Stem Cells Determine Tumor Growth and Metastatic Activity in Human Pancreatic Cancer. *Cell Stem Cell*, 1(3), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.06.002>
- Hermans-Beijnsberger, S., van Bilsen, M., & Schroen, B. (2018). Long non-coding RNAs in the failing heart and vasculature. *Non-coding RNA Research*, 3(3), 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2018.04.002>

- Hu, P., Shangguan, J., & Zhang, L. (2015). Downregulation of NUF2 inhibits tumor growth and induces apoptosis by regulating lncRNA AF339813. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(3), 2638–2648.
- Huang, B., Liu, C., Wu, Q., Zhang, J., Min, Q., Sheng, T., Wang, X., & Zou, Y. (2017). Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(4), 828–834. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.120>
- Huang, X., Zhi, X., Gao, Y., Ta, N., & Jiang, H. (2016). *LncRNAs in pancreatic cancer*. 7(35). Int, C., Wang, H., Zhang, W., Zhu, H., Li, Q., & Miao, L. (2020). Long noncoding RNA SNHG6 mainly functions as a competing endogenous RNA in human tumors. *Cancer Cell International*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01303-x>
- Ishiwata, T., Matsuda, Y., Yoshimura, H., Sasaki, N., Ishiwata, S., Ishikawa, N., Takubo, K., Arai, T., & Aida, J. (2018). Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods. *Pathology and Oncology Research*, 24(4), 797–805. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0420-x>
- Jiao, F., Hu, H., Han, T., Yuan, C., Wang, L., Jin, Z., Guo, Z., & Wang, L. (2015). Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 6677–6693. <https://doi.org/10.3390/ijms16046677>
- Jiao, F., Hu, H., Yuan, C., Wang, L., Jiang, W., Jin, Z., Guo, Z., & Wang, L. (2014). Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer. *Oncology Reports*, 32(6), 2485–2492. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3518>
- Kanda, M., Sadakari, Y., Borges, M., Topazian, M., Farrell, J., Hruban, R. H., Canto, M. I., & Goggins, M. (2014). *NIH Public Access*. 11(6), 719–730. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.016>. Mutant
- Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C. D., Biankin, A. V., Neale, R. E., Tempero, M., Tuveson, D. A., Hruban, R. H., & Neoptolemos, J. P. (2016). Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(April), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.22>
- Lai, E., Puzzoni, M., Ziranu, P., Pretta, A., Impera, V., Mariani, S., Liscia, N., Soro, P., Musio, F., Persano, M., Donisi, C., Tolu, S., Balconi, F., Pireddu, A., Demurtas, L., Pusceddu, V., Camera, S., Sclafani, F., & Scartozzi, M. (2019). New therapeutic targets in pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 81, 101926. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101926>
- Lavie, O., Edelman, D., Levy, T., Fishman, A., Hubert, A., Segev, Y., Raveh, E., Gilon, M., & Hochberg, A. (2017). A phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of intraperitoneal administration of BC-819 (H19-DTA) in subjects with recurrent ovarian/peritoneal cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(3), 751–761. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4293-0>
- Li, C., Heidt, D. G., Dalerba, P., Burant, C. F., Zhang, L., Adsay, V., Wicha, M., Clarke, M. F., & Simeone, D. M. (2007). Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Research*, 67(3), 1030–1037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2030>
- Li, J., Liu, D., Hua, R., Zhang, J., Liu, W., Huo, Y., Cheng, Y., Hong, J., & Sun, Y. (2014). Long non-coding RNAs expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and lncRNA BC008363 an independent prognostic factor in PDAC. *Pancreatology*, 14(5), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.07.013>
- Li, L., Chen, H., Gao, Y., Wang, Y. W., Zhang, G. Q., Pan, S. H., Ji, L., Kong, R., Wang, G., Jia, Y. H., Bai, X. W., & Sun, B. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(9), 2232–2243.

- <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0008>
- Li, Xiang, Deng, S. J., Zhu, S., Jin, Y., Cui, S. P., Chen, J. Y., Xiang, C., Li, Q. Y., He, C., Zhao, S. F., Chen, H. Y., Niu, Y., Liu, Y., Deng, S. C., Wang, C. Y., & Zhao, G. (2016). Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget*, 7(5), 6000–6014. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6830>
- Li, Xiaoping, Zhao, H., Gu, J., & Zheng, L. (2015). Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 12084–12092.
- Liu, B., Wu, S., Ma, J., Yan, S., Xiao, Z., Wan, L., Zhang, F., Shang, M., & Mao, A. (2018). lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 13(December), 472–482. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.09.026>
- Lu, X., Fang, Y., Wang, Z., Xie, J., Zhan, Q., Deng, X., Chen, H., Jin, J., Peng, C., Li, H., & Shen, B. (2013). Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell and Tissue Research*, 354(3), 891–896. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1711-x>
- Luo, Y., He, Y., Ye, X., Song, J., Wang, Q., Li, Y., & Xie, X. (2019). High Expression of Long Noncoding RNA HOTAIRM1 is Associated with the Proliferation and Migration in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathology and Oncology Research*, 25(4), 1567–1577. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00570-4>
- Ma, C., Nong, K., Zhu, H., Wang, W., Huang, X., Yuan, Z., & Ai, K. (2014). H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT. *Tumor Biology*, 35(9), 9163–9169. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2185-5>
- Maisonneuve, P. (2019). Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Presse Medicale*, 48(3P2), e113–e123. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.030>
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 24(43), 4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Müller, S., Raulefs, S., Bruns, P., Afonso-Grunz, F., Plötner, A., Thermann, R., Jäger, C., Schlitter, A. M., Kong, B., Regel, I., Roth, W. K., Rotter, B., Hoffmeier, K., Kahl, G., Koch, I., Theis, F. J., Kleeff, J., Winter, P., & Michalski, C. W. (2015). Next-generation sequencing reveals novel differentially regulated mRNAs, lncRNAs, miRNAs, sdrRNAs and a piRNA in pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, 14(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0358-5>
- Ohmoto, A., Yachida, S., & Morizane, C. (2019). Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030561>
- Onishi, H., & Katano, M. (2014). Hedgehog signaling pathway as a new therapeutic target in pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(9), 2335–2342. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2335>
- Pan, Y., Li, C., Chen, J., Zhang, K., Chu, X., Wang, R., & Chen, L. (2016). The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(1–2), 219–229. <https://doi.org/10.1159/000452539>
- Possomato-Vieira, José S. and Khalil, R. A. K. (2016). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access.

- Physiology & behavior*, 176(12), 139–148.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>. Functional
- Previdi, M. C., Carotenuto, P., Zito, D., Pandolfo, R., & Braconi, C. (2017). Noncoding RNAs as novel biomarkers in pancreatic cancer: What do we know? *Future Oncology*, 13(5), 443–453. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0253>
- Qu, X., Alsager, S., Zhuo, Y., & Shan, B. (2019). HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) in cancer. *Cancer Letters*, 454(January), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.016>
- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Rao, C. V. (2015). New insights into pancreatic cancer stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 7(3), 547. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i3.547>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- Sasaki, N., Toyoda, M., Yoshimura, H., Matsuda, Y., Arai, T., Takubo, K., Aida, J., & Ishiwata, T. (2018). H19 long non-coding RNA contributes to sphere formation and invasion through regulation of CD24 and integrin expression in pancreatic cancer cells. *Oncotarget*, 9(78), 34719–34734. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26176>
- Sharma, N., Nanta, R., Sharma, J., Gunewardena, S., Singh, K. P., Shankar, S., & Srivastava, R. K. (2015). PI3K/AKT/mTOR and sonic hedgehog pathways cooperate together to inhibit human pancreatic cancer stem cell characteristics and tumor growth. *Oncotarget*, 6(31), 32039–32060. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5055>
- Singh, R. R., Goldberg, J., Varghese, A. M., Yu, K. H., Park, W., & O'Reilly, E. M. (2019). Genomic profiling in pancreatic ductal adenocarcinoma and a pathway towards therapy individualization: A scoping review. *Cancer Treatment Reviews*, 75(March), 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.03.003>
- Sun, Y. W., Chen, Y. F., Li, J., Huo, Y. M., Liu, D. J., Hua, R., Zhang, J. F., Liu, W., Yang, J. Y., Fu, X. L., Yan, T., Hong, J., & Cao, H. (2014). A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, 111(11), 2131–2141. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.520>
- System Biosciences. (2011). *Human and Mouse LncProfiler™ qPCR Array Kits*. 1–24.
- Takahashi, K., Ota, Y., Kogure, T., Suzuki, Y., Iwamoto, H., Yamakita, K., Kitano, Y., Fujii, S., Haneda, M., Patel, T., & Ota, T. (2020). Circulating extracellular vesicle-encapsulated HULC is a potential biomarker for human pancreatic cancer. *Cancer Science*, 111(1), 98–111. <https://doi.org/10.1111/cas.14232>
- Tang, Q., & Hann, S. S. (2018). HOTAIR: An oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(3), 893–913. <https://doi.org/10.1159/000490131>
- Thin, K. Z., Tu, J. C., & Raveendran, S. (2019). Long non-coding SNHG1 in cancer. *Clinica Chimica Acta*, 494(November 2018), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.002>
- Tsagakis, I., Douka, K., Birds, I., & Aspden, J. L. (2020). Long non-coding RNAs in development and disease: Conservation to mechanisms. *Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1002/path.5405>
- Wang, J., Zhao, L., Shang, K., Liu, F., Che, J., Li, H., & Cao, B. (2020). Long non-coding RNA H19, a novel therapeutic target for pancreatic cancer. *Molecular Medicine*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00156-4>
- Wu, B. Q., Jiang, Y., Zhu, F., Sun, D. L., & He, X. Z. (2017). Long Noncoding RNA PVT1

- Promotes EMT and Cell Proliferation and Migration Through Downregulating p21 in Pancreatic Cancer Cells. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 16(6), 819–827. <https://doi.org/10.1177/1533034617700559>
- Yabuuchi, S., Pai, S. G., Campbell, N. R., De Wilde, R. F., De Oliveira, E., Korangath, P., Streppel, M. M., Rasheed, Z. A., Hidalgo, M., Maitra, A., & Rajeshkumar, N. V. (2013). Notch signaling pathway targeted therapy suppresses tumor progression and metastatic spread in pancreatic cancer. *Cancer Letters*, 335(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.01.054>
- Yan, H., & Bu, P. (2018). Non-coding RNAs in cancer stem cells. *Cancer Letters*, 421, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.027>
- Yao, Y., Li, J., & Wang, L. (2014). Large intervening non-coding RNA HOTAIR is an indicator of poor prognosis and a therapeutic target in human cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18985–18999. <https://doi.org/10.3390/ijms151018985>
- Ye, Y., Chen, J., Zhou, Y., Fu, Z., Zhou, Q., Wang, Y. X., Gao, W., Zheng, S. Y., Zhao, X., Chen, T., & Chen, R. (2015). High expression of AFAP1-AS1 is associated with poor survival and short-term recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0490-4>
- Yin, F., Zhang, Q., Dong, Z., Hu, J., & Ma, Z. (2020). LncRNA HOTTIP participates in cisplatin resistance of tumor cells by regulating miR-137 expression in pancreatic cancer. *OncoTargets and Therapy*, 13, 2689–2699. <https://doi.org/10.2147/OTT.S234924>
- Ying, H., Dey, P., Yao, W., Kimmelman, A. C., Draetta, G. F., Maitra, A., & Depinho, R. A. (2016). Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes and Development*, 30(4), 355–385. <https://doi.org/10.1101/gad.275776.115>
- Yoshimura, H., Matsuda, Y., Yamamoto, M., Michishita, M., Takahashi, K., Sasaki, N., Ishikawa, N., Aida, J., Takubo, K., Arai, T., & Ishiwata, T. (2018). Reduced expression of the H19 long non-coding RNA inhibits pancreatic cancer metastasis. *Laboratory Investigation*, 98(6), 814–824. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0048-1>
- Yu, X., Zheng, H., Chan, M. T. V., & Wu, W. K. K. (2017). HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(2), 410–417. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12956>
- Zhang, F., Li, J., Xiao, H., Zou, Y., Liu, Y., & Huang, W. (2018). AFAP1-AS1: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Cell Proliferation*, 51(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/cpr.12397>
- Zhang, L., Sanagapalli, S., & Stoita, A. (2018). Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19), 2047–2060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047>
- Zhang, X., Feng, W., Zhang, J., Ge, L., Zhang, Y., Jiang, X., Peng, W., Wang, D., Gong, A., & Xu, M. (2018). Long non-coding RNA PVT1 promotes epithelial-mesenchymal transition via the TGF- $\beta$ /Smad pathway in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*, 40(2), 1093–1102. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6462>
- Zhao, L., Kong, H., Sun, H., Chen, Z., Chen, B., & Zhou, M. (2018). LncRNA-PVT1 promotes pancreatic cancer cells proliferation and migration through acting as a molecular sponge to regulate miR-448. *Journal of Cellular Physiology*, 233(5), 4044–4055. <https://doi.org/10.1002/jcp.26072>
- Zhao, Y., Teng, H., Yao, F., Yap, S., Sun, Y., & Ma, L. (2020). Challenges and strategies in ascribing functions to long noncoding RNAs. *Cancers*, 12(6), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers12061458>
- Zheng, S., Chen, H., Wang, Y., Gao, W., Fu, Z., Zhou, Q., Jiang, Y., Lin, Q., Tan, L., Ye, H., Zhao, X., Luo, Y., Li, G., Ye, L., Liu, Y., Li, W., Li, Z., & Chen, R. (2016). Long non-coding RNA LOC389641 promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma

and increases cell invasion by regulating E-cadherin in a TNFRSF10A-related manner.  
*Cancer Letters*, 371(2), 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.010>

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS  
LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

“Actividad biológica de los lncRNAs en las células troncales de cáncer  
de páncreas”

**ALUMNA:** Gabriela Yaraset Espejo Villaldama

**MATRÍCULA:** 2153027244

**DIRECCIÓN:** Pablo Luis Rivas, No.736, Col. Escuadrón 201, Iztapalapa.C.P. 09060

**Teléfono:** 731-3574716

**Teléfono celular:** 7352123951

**CORREO ELECTRÓNICO:** gabriela.espejo@outlook.com

**Asesor interno**

Dra. Ana Laura Esquivel Campos

**No. Económico:** 33148

**Fecha de inicio:** 22-Feb-2021

**Fecha de terminación:** 22-Ago-2021

**Fecha de entrega:** Agosto-2021

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias malignas sólidas más letales, siendo una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por la formación de células malignas en los tejidos del páncreas. De acuerdo a datos presentados por Globocan, en el año 2020 se registraron 495 773 casos nuevos en todo el mundo, lo que lo posiciona como el 12vo cáncer más frecuente. Se ha observado que entre el 80 y 90% de los pacientes presentan tumores irresecables al momento del diagnóstico inicial, lo que lo convierte en uno de los cánceres con mayores índices de mortalidad y con menor tasa de supervivencia. Comúnmente se le conoce como un cáncer “silencioso” debido a que no suele presentar síntomas característicos (Ohmoto et al., 2019; Rawla et al., 2019). Por tal motivo resulta fundamental buscar diferentes enfoques que permitan el desarrollo de nuevas estrategias a nivel diagnóstico y terapéutico. Un factor clave tanto para la comprensión de este cáncer como para la formulación de estas nuevas estrategias son los RNAs largos no codificantes (lncRNAs por sus siglas en inglés), una clase de moléculas que, como su nombre lo indica, pertenecen al grupo de los RNAs no codificantes. Los lncRNAs se definen como transcritos con una longitud de más de 200 nucleótidos que no tienen la capacidad de traducirse en proteínas, caracterizados por tener una expresión limitada en tejidos específicos (Yan & Bu, 2018). En los últimos años se ha demostrado que estos RNAs desempeñan funciones esenciales en la patogénesis del cáncer de páncreas y numerosos estudios han revelado que diversos lncRNAs se encuentran desregulados en tejidos de cáncer pancreático, mostrando niveles tanto disminuidos como elevados, en comparación con tejidos pancreáticos normales (Previdi et al., 2017). Dicha desregulación afecta de manera directa las propiedades troncales de las células troncales del cáncer de páncreas, una pequeña subpoblación de células tumorales cuya presencia resulta crucial en la iniciación, la progresión, la resistencia terapéutica y la recurrencia del tumor (Ishiwata et al., 2018; Lai et al., 2019). Hasta ahora se sabe que propiedades troncales de estas células como la proliferación, la clonogenicidad, la transición epitelio-mesénquima y la quimiosensibilidad se ven alteradas al modificar esta desregulación de forma experimental, sin embargo, poco se conoce acerca de los mecanismos por los cuales actúan los lncRNAs en las células troncales (Ishiwata et al., 2018). Gracias a todos los procesos biológicos y patológicos en los que se encuentran involucrados, el campo de los lncRNAs representa una de las áreas más emocionantes y de rápido movimiento en la biología molecular. El presente trabajo se



centra en identificar los principales lncRNAs asociados al cáncer de páncreas y destacar el alcance que tienen dentro de las células troncales del cáncer de páncreas.

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los principales lncRNAs asociados al cáncer de páncreas y su función dentro de las células troncales de cáncer de páncreas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar las principales características de las células troncales de cáncer de páncreas (CTCP).
- Establecer los procesos celulares en los que se encuentra involucrada la desregulación de los lncRNAs en el cáncer de páncreas.
- Describir los principales lncRNAs asociados a las células troncales del cáncer de páncreas y sus mecanismos de acción.
- Identificar el potencial diagnóstico y terapéutico de los lncRNAs dentro del cáncer de páncreas.

### **ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN/ RESULTADOS**

A lo largo de la presente investigación se lograron identificar los principales lncRNAs involucrados tanto en el inicio como en la progresión del cáncer de páncreas, así como los mecanismos moleculares mediante los cuales actúan y la forma en que influyen directamente en las células troncales del cáncer.

En los últimos años se han descubierto muchos lncRNAs que juegan roles importantes dentro de las células troncales del cáncer de páncreas, sin embargo, son pocos los que se conocen a profundidad y de los cuales se llega a dilucidar un mecanismo de acción.

De acuerdo con la bibliografía consultada los lncRNAs más estudiados son: HOTAIR, HOTTIP, MALAT1, AFAP1-AS1, H19, PVT1, ROR, NEAT1, NUTF2P3-001, HULC y GAS5. De los cuales se tiene, en gran parte, esclarecido el mecanismo de acción y los procesos biológicos en los que participan. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, existen lncRNAs de relevancia clínica en esta neoplasia cuyo mecanismo de acción no ha sido dilucidado, dentro de estos se encuentran: AF339813, LOC389641, ENST00000480739, BC008363 y LOC285194.

A continuación, se presentan los lncRNAs de mayor relevancia involucrados en la patogénesis del cáncer de páncreas, clasificados de acuerdo con la expresión presentada, es decir, si son lncRNAs oncogénicos o lncRNAs supresores de tumores.

**Tabla 1***lncRNAs involucrados en la patogénesis del cáncer de páncreas*

<b>lncRNA</b>	<b>Descripción</b>	<b>Expresión</b>	<b>Proceso biológico en el que se encuentra involucrado</b>	<b>Refs.</b>
HOTAIR	RNA intergénico antisentido, ubicado en el cromosoma 12q13.13	↑	Promueve la proliferación, mejora la invasión, modula la progresión del ciclo celular y previene la apoptosis	(Botti et al., 2019; Burghardt et al., 2013; Qu et al., 2019)
HOTTIP	RNA antisentido, ubicado en la región 7p15.2	↑	Promueve la proliferación y la resistencia a la quimiosensibilidad, induce la migración y previene la apoptosis	(Cheng et al., 2015; Ghafouri-Fard et al., 2020; Yin et al., 2020)
MALAT1	RNA intergénico, ubicado en la región 11q13.1	↑	Promueve la proliferación, la transición epitelio-mesénquima, la resistencia a la quimiosensibilidad y previene la apoptosis	(Arun et al., 2020; Jiao et al., 2014, 2015)
AFAP1-AS1	RNA antisentido, ubicado en la región 4p16.1	↑	Promueve la proliferación, la migración y la invasión celular y modula la progresión del ciclo celular	(B. Chen et al., 2018; Müller et al., 2015; Ye et al., 2015; F. Zhang et al., 2018)
H19	RNA intergénico, ubicado en la región 11p15.5	↑	Promueve la migración e invasión celular	(Ma et al., 2014; Wang et al., 2020; Yoshimura et al., 2018)
PVT1	RNA intergénico, ubicado en la región 8q24.21	↑	Promueve la transición epitelio-mesénquima	(Wu et al., 2017; X. Zhang et al., 2018)
AF339813	Ubicado en la región 31q32	↑	Previene la apoptosis y modula la progresión del ciclo celular	(Hu et al., 2015)

ROR	RNA antisentido, ubicado en la región 18q21.31	↑	Promueve la proliferación y la migración celular y previene la apoptosis	(W. Chen et al., 2020; S. Gao et al., 2016; Pan et al., 2016)
NEAT1	RNA intergénico, ubicado en la región 11q13.1	↑	Promueve la proliferación, la migración y la invasión celular e inhibe la apoptosis	(J. Cao et al., 2016; Ghaforui-Fard & Taheri, 2019; B. Huang et al., 2017)
NUTF2P3-001	Ubicado en la región 9q21.2	↑	Promueve la proliferación e invasión celular	(Xiang Li et al., 2016)
HULC	RNA intergénico, ubicado en la región 6p24.3	↑	Promueve la proliferación y la migración celular	(Feng et al., 2019; Takahashi et al., 2020; Yu et al., 2017)
LOC389641	Ubicado en la región 8p21.3	↑	Promueve la proliferación y la invasión celular y previene la apoptosis	(Zheng et al., 2016)
ENST00000480739	Ubicado en la región 12q13.3	↓	Disminuye la invasión y la migración celular	(Sun et al., 2014)
BC008363	Ubicado en la región 5q21.2	↓	-	(J. Li et al., 2014)
LOC285194	RNA antisentido, ubicado en la región 3q3.31	↓	-	(Ding et al., 2014)
GAS5	Ubicado en la región 1q25.1	↓	Disminuye la proliferación celular	(Z. Q. Gao et al., 2017; Liu et al., 2018; Lu et al., 2013)

lncRNAs expresados a la alza ↑ y a la baja ↓ en el cáncer de páncreas

## DISCUSIÓN

Gracias al descubrimiento de los lncRNAs se ha desarrollado una nueva línea de investigación dentro del campo de los RNAs no codificantes. Dicho descubrimiento ha generado que se formulen diversas preguntas entorno a sus funciones, a las moléculas con las que interactúan y los roles que desempeñan dentro de las diferentes vías de señalización, pero, sobre todo, a los procesos patológicos en los que se encuentran involucrados. Diversas evidencias señalan que los lncRNAs se encuentran involucrados en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de páncreas, favoreciendo el desarrollo del mismo a través de las células troncales del cáncer (Jiao et al., 2015; Liu et al., 2018; Pan et al., 2016).

Dentro de los principales resultados obtenidos en este trabajo se encuentra la identificación de los lncRNAs más importantes asociados a éste cáncer tales como HOTAIR, HOTTIP, MALAT1, AFAP1-AS1, H19, PVT1, ROR, NEAT1 y HULC entre otros, así como su función dentro de las células troncales del cáncer.

En una de las investigaciones más recientes dentro de ésta área se muestra la capacidad que tiene HOTTIP para promover el desarrollo de éste cáncer mediante la inducción de la migración y el aumento de la resistencia a la quimiosensibilidad en las células troncales (Ghafouri-Fard et al., 2020), respaldando la relevancia que tiene la desregulación de estos lncRNAs en el cáncer de páncreas y las células troncales.

Otro de los resultados descritos en éste trabajo es la identificación del potencial diagnóstico y terapéutico que tienen los lncRNAs.

Diversos estudios han propuesto el uso de varios lncRNAs como marcadores tumorales, tales como HOTAIR, MALAT-1, HULC, PVT1, H19 y HOTTIP (Huang et al., 2016; Li et al., 2016; Sasaki et al., 2018), sin embargo, su desarrollo y aplicación clínica no han sido del todo exitosos.

Esto puede atribuirse a diferentes factores, uno de ellos es el hecho de que la mayoría de las investigaciones para los lncRNAs se basan en la modulación de la expresión génica, expresión que también podría resultar de condiciones no cancerosas, tal como explican Gupta y colaboradores, al igual que se desconoce si la desregulación en su expresión es una causa o una consecuencia del cáncer (Chandra Gupta & Nandan Tripathi, 2017).

Otro factor clave por el cual el desarrollo de biomarcadores a partir de lncRNAs resulta complicado, es su especificidad, es decir, a pesar de que se considera que los lncRNAs son específicos de tejido, existen numerosos estudios que indican que no lo son a un alto grado, un ejemplo de esto es un estudio en donde Arun y col. muestran que MALAT-1 se

encuentra desregulado no solo en el cáncer de páncreas o en otros tipos de cáncer, sino también en enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos (Arun et al., 2020).

A pesar de que los lncRNAs presentan ciertas dificultades para llegar a la práctica clínica como biomarcadores, siguen representando una opción más factible y certera frente a otros biomarcadores basados en diferentes biomoléculas que no han logrado ser del todo ideales debido a la relativamente alta falsa positividad y a un escaso valor predictivo.

Dentro del área terapéutica los lncRNAs propuestos hasta ahora han mostrado cierto nivel de eficacia y seguridad, demostrando su potencial como dianas terapéuticas. Un ejemplo de esto es la inyección intratumoral BC-819 (inodiftagene vixteplasmid) utilizada en la destrucción selectiva de las células cancerosas que sobre expresan H19, para lograr disminuir el tamaño de los tumores (Huang et al., 2016). Sin embargo, tal como indican Lavie y colaboradores, aún no se saben las reacciones adversas y los efectos a largo plazo que esta inyección intratumoral podría presentar ya que se trata de un tratamiento experimental que actualmente se encuentra en estudios clínicos (fase II) para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, así como para determinar la dosis máxima tolerada e identificar cualquier límite de toxicidad de la dosis (Lavie et al., 2017)

Como puede observarse, todavía queda un largo camino por recorrer antes de que la utilización de los lncRNAs dentro de la práctica clínica sea una realidad, sin embargo, hay evidencias que respaldan el futuro de estas moléculas como prometedores biomarcadores para el diagnóstico y dianas terapéuticas.

## **CONCLUSIONES**

- Los lncRNAs se encuentran implicados en la regulación de las células troncales del cáncer de páncreas a través de diferentes mecanismos epigenéticos y de señalización celular.
- Los lncRNAs son candidatos ideales para el desarrollo de biomarcadores tumorales pudiendo ser de gran ayuda en el diagnóstico temprano del cáncer de páncreas.
- Los lncRNAs presentan una nueva oportunidad de diana terapéutica y la combinación de éstos junto con los tratamientos convencionales podría resultar en un enfoque prometedor para la disminución de éste cáncer.

## REFERENCIAS

- Arun, G., Aggarwal, D., & Spector, D. L. (2020). MALAT1 Long Non-Coding RNA: Functional Implications. *Non-Coding RNA*, 6(2), 22. <https://doi.org/10.3390/ncrna6020022>
- Benjamin PT, L., Lara, L., & Benjamin NJ, T. (2019). Pancreatic cancer: about pancreatic cancer. *The Royal Australian College of General Practitioners*, 48, 826–831. [http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/about?\\_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352](http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/about?_ga=2.259103114.1053234221.1519038352-1221395976.1519038352)
- Botti, G., Scognamiglio, G., Aquino, G., Liguori, G., & Cantile, M. (2019). LncRNA HOTAIR in tumor microenvironment: What role? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092279>
- Burghardt, R., Kim, S., & Safe, S. (2013). *Pro-Oncogenic Activity in Pancreatic Cancer*. 32(13), 1616–1625. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.193.HOTAIR>
- Cao, J., Zhang, Y., Yang, J., He, S., Li, M., Yan, S., Chen, Y., Qu, C., & Xu, L. (2016). NEAT1 regulates pancreatic cancer cell growth, invasion and migration through miR-335-5p/c-met axis. *American Journal of Cancer Research*, 6(10), 2361–2374.
- Cao, Y. N., Feng, L. J., Wang, B. M., Jiang, K., Li, S., Xu, X., Wang, W. Q., & Zhao, J. W. (2019). Maladaptive coping, low self-efficacy and disease activity are associated with poorer patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 25(3), 159–167. <https://doi.org/10.4103/sjg.SJG>
- Chandra Gupta, S., & Nandan Tripathi, Y. (2017). Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *International Journal of Cancer*, 140(9), 1955–1967. <https://doi.org/10.1002/ijc.30546>
- Chen, B., Li, Q., Zhou, Y., Wang, X., Zhang, Q., Wang, Y., Zhuang, H., Jiang, X., & Xiong, W. (2018). The long coding RNA AFAP1-AS1 promotes tumor cell growth and invasion in pancreatic cancer through upregulating the IGF1R oncogene via sequestration of miR-133a. *Cell Cycle*, 17(16), 1949–1966. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1496741>
- Chen, S., Zhu, J., Wang, F., Guan, Z., Ge, Y., Yang, X., & Cai, J. (2017). LncRNAs and their role in cancer stem cells. *Oncotarget*, 8(66), 110685–110692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22161>
- Chen, W., Wang, H., Liu, Y., Xu, W., Ling, C., Li, Y., Liu, J., Chen, M., Zhang, Y., Chen, B., Gong, A., & Xu, M. (2020). Linc-RoR promotes proliferation, migration, and invasion via the Hippo/YAP pathway in pancreatic cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 632–641. <https://doi.org/10.1002/jcb.29308>
- Cheng, Y., Jutooru, I., Chadalapaka, G., Christopher Corton, J., & Safe, S. (2015). The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget*, 6(13), 10840–10852. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3450>
- Ciurea, M. E., Georgescu, A. M., Purcaru, S. O., Artene, S. A., Emami, G. H., Boldeanu, M. V., Tache, D. E., & Dricu, A. (2014). Cancer stem cells: Biological functions and therapeutically targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8169–8185. <https://doi.org/10.3390/ijms15058169>
- Clarke, M. F., Dick, J. E., Dirks, P. B., Eaves, C. J., Jamieson, C. H. M., Jones, D. L., Visvader, J., Weissman, I. L., & Wahl, G. M. (2006). Cancer stem cells - Perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Research*, 66(19), 9339–9344. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3126>
- Crawford, H. C., Banerjee, S., Physiology, I., Arbor, A., Arbor, A., Arbor, A., & Arbor, A. (2019). *HHS Public Access*. 156(7), 2073–2084. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.042>
- Cui, J., Jiang, W., Wang, S., Wang, L., & Xie, K. (2012). Role of Wnt/β-catenin Signaling in Drug Resistance of Pancreatic Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 18(17), 2464–2471. <https://doi.org/10.2174/13816128112092464>
- Di Carlo, C., Brandi, J., & Cecconi, D. (2018). Pancreatic cancer stem cells: Perspectives on potential therapeutic approaches of pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Stem Cells*, 10(11), 172–182. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v10.i11.172>
- Ding, Y. C., Yu, W., Ma, C., Wang, Q., Huang, C. S., & Huang, T. (2014). Expression of long non-coding RNA LOC285194 and its prognostic significance in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(11), 8065–

8070.

- Ercan, G., Karlitepe, A., & Ozpolat, B. (2017). Pancreatic cancer stem cells and therapeutic approaches. *Anticancer Research*, 37(6), 2761–2775. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11628>
- Feng, H., Wei, B., & Zhang, Y. (2019). Long non-coding RNA HULC promotes proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer cells by down-regulating microRNA-15a. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 891–898. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.238>
- Fitzgerald, T. L., & McCubrey, J. A. (2014). Pancreatic cancer stem cells: Association with cell surface markers, prognosis, resistance, metastasis and treatment. *Advances in Biological Regulation*, 56, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2014.05.001>
- Gao, S., Wang, P., Hua, Y., Xi, H., Meng, Z., Liu, T., Chen, Z., & Liu, L. M. (2016). ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 7(2), 1608–1618. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6450>
- Gao, Z. Q., Wang, J. feng, Chen, D. H., Ma, X. S., Wu, Y., Tang, Z., & Dang, X. W. (2017). Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis. *Cell and Bioscience*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0192-0>
- Ge, L., Pan, B., Song, F., Ma, J., Zeraatkar, D., Zhou, J., & Tian, J. (2017). Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*, 7(12), 19–22. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175>
- Ghaforui-Fard, S., & Taheri, M. (2019). Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 (NEAT1): A long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111(November 2018), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.070>
- Ghafouri-Fard, S., Dashti, S., & Taheri, M. (2020). The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: Review of oncogenic roles in human. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 127(March), 110158. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110158>
- Grixti, J. M., & Ayers, D. (2020). Long noncoding RNAs and their link to cancer. *Non-Coding RNA Research*. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.04.003>
- Gzil, A., Zarębska, I., Bursiewicz, W., Antosik, P., Grzanka, D., & Szyłberg, Ł. (2019). Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Molecular Biology Reports*, 46(6), 6629–6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
- Hermann, P. C., Huber, S. L., Herrler, T., Aicher, A., Ellwart, J. W., Guba, M., Bruns, C. J., & Heeschen, C. (2007). Distinct Populations of Cancer Stem Cells Determine Tumor Growth and Metastatic Activity in Human Pancreatic Cancer. *Cell Stem Cell*, 1(3), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.06.002>
- Hermans-Beijnsberger, S., van Bilsen, M., & Schroen, B. (2018). Long non-coding RNAs in the failing heart and vasculature. *Non-coding RNA Research*, 3(3), 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2018.04.002>
- Hu, P., Shangguan, J., & Zhang, L. (2015). Downregulation of NUF2 inhibits tumor growth and induces apoptosis by regulating lncRNA AF339813. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(3), 2638–2648.
- Huang, B., Liu, C., Wu, Q., Zhang, J., Min, Q., Sheng, T., Wang, X., & Zou, Y. (2017). Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(4), 828–834. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.120>
- Huang, X., Zhi, X., Gao, Y., Ta, N., & Jiang, H. (2016). *LncRNAs in pancreatic cancer*. 7(35).
- Int, C., Wang, H., Zhang, W., Zhu, H., Li, Q., & Miao, L. (2020). Long noncoding RNA SNHG6 mainly functions as a competing endogenous RNA in human tumors. *Cancer Cell International*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01303-x>
- Ishiwata, T., Matsuda, Y., Yoshimura, H., Sasaki, N., Ishiwata, S., Ishikawa, N., Takubo, K., Arai, T., & Aida, J. (2018). Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods. *Pathology and Oncology Research*, 24(4), 797–805. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0420-x>
- Jiao, F., Hu, H., Han, T., Yuan, C., Wang, L., Jin, Z., Guo, Z., & Wang, L. (2015). Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 6677–6693. <https://doi.org/10.3390/ijms16046677>
- Jiao, F., Hu, H., Yuan, C., Wang, L., Jiang, W., Jin, Z., Guo, Z., & Wang, L. (2014). Elevated

- expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer. *Oncology Reports*, 32(6), 2485–2492. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3518>
- Kanda, M., Sadakari, Y., Borges, M., Topazian, M., Farrell, J., Hruban, R. H., Canto, M. I., & Goggins, M. (2014). *NIH Public Access*. 11(6), 719–730. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.016.Mutant>
- Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C. D., Biankin, A. V., Neale, R. E., Tempero, M., Tuveson, D. A., Hruban, R. H., & Neoptolemos, J. P. (2016). Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(April), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.22>
- Lai, E., Puzzone, M., Ziranu, P., Pretta, A., Impera, V., Mariani, S., Liscia, N., Soro, P., Musio, F., Persano, M., Donisi, C., Tolu, S., Balconi, F., Pireddu, A., Demurtas, L., Pusceddu, V., Camera, S., Sclafani, F., & Scartozzi, M. (2019). New therapeutic targets in pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 81, 101926. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101926>
- Lavie, O., Edelman, D., Levy, T., Fishman, A., Hubert, A., Segev, Y., Raveh, E., Gilon, M., & Hochberg, A. (2017). A phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of intraperitoneal administration of BC-819 (H19-DTA) in subjects with recurrent ovarian/peritoneal cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(3), 751–761. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4293-0>
- Li, C., Heidt, D. G., Dalerba, P., Burant, C. F., Zhang, L., Adsay, V., Wicha, M., Clarke, M. F., & Simeone, D. M. (2007). Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Research*, 67(3), 1030–1037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2030>
- Li, J., Liu, D., Hua, R., Zhang, J., Liu, W., Huo, Y., Cheng, Y., Hong, J., & Sun, Y. (2014). Long non-coding RNAs expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and lncRNA BC008363 an independent prognostic factor in PDAC. *Pancreatology*, 14(5), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.07.013>
- Li, L., Chen, H., Gao, Y., Wang, Y. W., Zhang, G. Q., Pan, S. H., Ji, L., Kong, R., Wang, G., Jia, Y. H., Bai, X. W., & Sun, B. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(9), 2232–2243. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0008>
- Li, Xiang, Deng, S. J., Zhu, S., Jin, Y., Cui, S. P., Chen, J. Y., Xiang, C., Li, Q. Y., He, C., Zhao, S. F., Chen, H. Y., Niu, Y., Liu, Y., Deng, S. C., Wang, C. Y., & Zhao, G. (2016). Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget*, 7(5), 6000–6014. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6830>
- Li, Xiaoping, Zhao, H., Gu, J., & Zheng, L. (2015). Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 12084–12092.
- Liu, B., Wu, S., Ma, J., Yan, S., Xiao, Z., Wan, L., Zhang, F., Shang, M., & Mao, A. (2018). lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 13(December), 472–482. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.09.026>
- Lu, X., Fang, Y., Wang, Z., Xie, J., Zhan, Q., Deng, X., Chen, H., Jin, J., Peng, C., Li, H., & Shen, B. (2013). Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell and Tissue Research*, 354(3), 891–896. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1711-x>
- Luo, Y., He, Y., Ye, X., Song, J., Wang, Q., Li, Y., & Xie, X. (2019). High Expression of Long Noncoding RNA HOTAIRM1 is Associated with the Proliferation and Migration in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathology and Oncology Research*, 25(4), 1567–1577. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00570-4>
- Ma, C., Nong, K., Zhu, H., Wang, W., Huang, X., Yuan, Z., & Ai, K. (2014). H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT. *Tumor Biology*, 35(9), 9163–9169. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2185-5>
- Maisonneuve, P. (2019). Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Presse Medicale*, 48(3P2), e113–e123. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.030>
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World*



- Journal of Gastroenterology*, 24(43), 4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Müller, S., Raulefs, S., Bruns, P., Afonso-Grünz, F., Plötner, A., Thermann, R., Jäger, C., Schlitter, A. M., Kong, B., Regel, I., Roth, W. K., Rotter, B., Hoffmeier, K., Kahl, G., Koch, I., Theis, F. J., Kleeff, J., Winter, P., & Michalski, C. W. (2015). Next-generation sequencing reveals novel differentially regulated mRNAs, lncRNAs, miRNAs, sdRNAs and a piRNA in pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, 14(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0358-5>
- Ohmoto, A., Yachida, S., & Morizane, C. (2019). Genomic features and clinical management of patients with hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030561>
- Onishi, H., & Katano, M. (2014). Hedgehog signaling pathway as a new therapeutic target in pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(9), 2335–2342. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2335>
- Pan, Y., Li, C., Chen, J., Zhang, K., Chu, X., Wang, R., & Chen, L. (2016). The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(1–2), 219–229. <https://doi.org/10.1159/000452539>
- Possomato-Vieira, José S. and Khalil, R. A. K. (2016). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>. Functional
- Previdi, M. C., Carotenuto, P., Zito, D., Pandolfo, R., & Braconi, C. (2017). Noncoding RNAs as novel biomarkers in pancreatic cancer: What do we know? *Future Oncology*, 13(5), 443–453. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0253>
- Qu, X., Alsager, S., Zhuo, Y., & Shan, B. (2019). HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) in cancer. *Cancer Letters*, 454(January), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.016>
- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Rao, C. V. (2015). New insights into pancreatic cancer stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 7(3), 547. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i3.547>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- Sasaki, N., Toyoda, M., Yoshimura, H., Matsuda, Y., Arai, T., Takubo, K., Aida, J., & Ishiwata, T. (2018). H19 long non-coding RNA contributes to sphere formation and invasion through regulation of CD24 and integrin expression in pancreatic cancer cells. *Oncotarget*, 9(78), 34719–34734. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26176>
- Sharma, N., Nanta, R., Sharma, J., Gunewardena, S., Singh, K. P., Shankar, S., & Srivastava, R. K. (2015). PI3K/AKT/mTOR and sonic hedgehog pathways cooperate together to inhibit human pancreatic cancer stem cell characteristics and tumor growth. *Oncotarget*, 6(31), 32039–32060. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5055>
- Singh, R. R., Goldberg, J., Varghese, A. M., Yu, K. H., Park, W., & O'Reilly, E. M. (2019). Genomic profiling in pancreatic ductal adenocarcinoma and a pathway towards therapy individualization: A scoping review. *Cancer Treatment Reviews*, 75(March), 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.03.003>
- Sun, Y. W., Chen, Y. F., Li, J., Huo, Y. M., Liu, D. J., Hua, R., Zhang, J. F., Liu, W., Yang, J. Y., Fu, X. L., Yan, T., Hong, J., & Cao, H. (2014). A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, 111(11), 2131–2141. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.520>
- System Biosciences. (2011). *Human and Mouse LncProfiler™ qPCR Array Kits*. 1–24.
- Takahashi, K., Ota, Y., Kogure, T., Suzuki, Y., Iwamoto, H., Yamakita, K., Kitano, Y., Fujii, S., Haneda, M., Patel, T., & Ota, T. (2020). Circulating extracellular vesicle-encapsulated HULC is a potential biomarker for human pancreatic cancer. *Cancer Science*, 111(1), 98–111. <https://doi.org/10.1111/cas.14232>
- Tang, Q., & Hann, S. S. (2018). HOTAIR: An oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(3), 893–913. <https://doi.org/10.1159/000490131>
- Thin, K. Z., Tu, J. C., & Raveendran, S. (2019). Long non-coding SNHG1 in cancer. *Clinica Chimica*

- Acta*, 494(November 2018), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.002>
- Tsagakis, I., Douka, K., Birds, I., & Aspden, J. L. (2020). Long non-coding RNAs in development and disease: Conservation to mechanisms. *Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1002/path.5405>
- Wang, J., Zhao, L., Shang, K., Liu, F., Che, J., Li, H., & Cao, B. (2020). Long non-coding RNA H19, a novel therapeutic target for pancreatic cancer. *Molecular Medicine*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00156-4>
- Wu, B. Q., Jiang, Y., Zhu, F., Sun, D. L., & He, X. Z. (2017). Long Noncoding RNA PVT1 Promotes EMT and Cell Proliferation and Migration Through Downregulating p21 in Pancreatic Cancer Cells. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 16(6), 819–827. <https://doi.org/10.1177/1533034617700559>
- Yabuuchi, S., Pai, S. G., Campbell, N. R., De Wilde, R. F., De Oliveira, E., Korangath, P., Streppel, M. M., Rasheed, Z. A., Hidalgo, M., Maitra, A., & Rajeshkumar, N. V. (2013). Notch signaling pathway targeted therapy suppresses tumor progression and metastatic spread in pancreatic cancer. *Cancer Letters*, 335(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.01.054>
- Yan, H., & Bu, P. (2018). Non-coding RNAs in cancer stem cells. *Cancer Letters*, 421, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.027>
- Yao, Y., Li, J., & Wang, L. (2014). Large intervening non-coding RNA HOTAIR is an indicator of poor prognosis and a therapeutic target in human cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18985–18999. <https://doi.org/10.3390/ijms151018985>
- Ye, Y., Chen, J., Zhou, Y., Fu, Z., Zhou, Q., Wang, Y. X., Gao, W., Zheng, S. Y., Zhao, X., Chen, T., & Chen, R. (2015). High expression of AFAP1-AS1 is associated with poor survival and short-term recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0490-4>
- Yin, F., Zhang, Q., Dong, Z., Hu, J., & Ma, Z. (2020). LncRNA HOTTIP participates in cisplatin resistance of tumor cells by regulating miR-137 expression in pancreatic cancer. *OncoTargets and Therapy*, 13, 2689–2699. <https://doi.org/10.2147/OTT.S234924>
- Ying, H., Dey, P., Yao, W., Kimmelman, A. C., Draetta, G. F., Maitra, A., & Depinho, R. A. (2016). Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes and Development*, 30(4), 355–385. <https://doi.org/10.1101/gad.275776.115>
- Yoshimura, H., Matsuda, Y., Yamamoto, M., Michishita, M., Takahashi, K., Sasaki, N., Ishikawa, N., Aida, J., Takubo, K., Arai, T., & Ishiwata, T. (2018). Reduced expression of the H19 long non-coding RNA inhibits pancreatic cancer metastasis. *Laboratory Investigation*, 98(6), 814–824. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0048-1>
- Yu, X., Zheng, H., Chan, M. T. V., & Wu, W. K. K. (2017). HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(2), 410–417. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12956>
- Zhang, F., Li, J., Xiao, H., Zou, Y., Liu, Y., & Huang, W. (2018). AFAP1-AS1: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Cell Proliferation*, 51(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/cpr.12397>
- Zhang, L., Sanagapalli, S., & Stoita, A. (2018). Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19), 2047–2060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047>
- Zhang, X., Feng, W., Zhang, J., Ge, L., Zhang, Y., Jiang, X., Peng, W., Wang, D., Gong, A., & Xu, M. (2018). Long non-coding RNA PVT1 promotes epithelial-mesenchymal transition via the TGF- $\beta$ /Smad pathway in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*, 40(2), 1093–1102. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6462>
- Zhao, L., Kong, H., Sun, H., Chen, Z., Chen, B., & Zhou, M. (2018). LncRNA-PVT1 promotes pancreatic cancer cells proliferation and migration through acting as a molecular sponge to regulate miR-448. *Journal of Cellular Physiology*, 233(5), 4044–4055. <https://doi.org/10.1002/jcp.26072>
- Zhao, Y., Teng, H., Yao, F., Yap, S., Sun, Y., & Ma, L. (2020). Challenges and strategies in ascribing functions to long noncoding RNAs. *Cancers*, 12(6), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers12061458>
- Zheng, S., Chen, H., Wang, Y., Gao, W., Fu, Z., Zhou, Q., Jiang, Y., Lin, Q., Tan, L., Ye, H., Zhao, X., Luo, Y., Li, G., Ye, L., Liu, Y., Li, W., Li, Z., & Chen, R. (2016). Long non-coding RNA LOC389641 promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and increases cell invasion by regulating E-cadherin in a TNFRSF10A-related manner. *Cancer Letters*, 371(2), 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.010>



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
Unidad Xochimilco

EDUADO

NOMBRAMIENTO DE ASESOR  
8 de marzo del 2021

CSS/DCBS/I-371/2021

**Q.F.B. ANA LAURA ESQUIVEL CAMPOS**  
PROFESORA-INVESTIGADORA  
Presente

Informo a usted que con base en el artículo 17 y 18 del Reglamento de Servicio Social a Nivel Licenciatura de la UAM, ha sido designada asesora responsable de **GABRIELA YARASET ESPEJO VILLALDAMA**, con matrícula **2153027244** de la licenciatura en **QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA**, para que bajo su supervisión y aprobación, evalúe el cumplimiento de ésta prestación que se llevará a cabo a partir del **22 de Febrero de 2021 al 22 de Agosto de 2021** en **UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA - XOCHIMILCO, UAM-XOCHIMILCO, LABORATORIO DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL (EN LINEA)**, con clave y denominación:

**ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS IncRNAs EN LAS CELULAS TRONCALES DE CANCER DE PANCREAS**

Le agradeceré que con base en este nombramiento y bajo su aprobación, se cumplan los requerimientos y objetivos propuestos del proyecto y se entregue el informe final, establecido en el artículo 29 del Reglamento citado, de las actividades realizadas por el prestador.

Sin otro particular, agradezco su atención.

**Atentamente**  
**Casa abierta al tiempo**

*M.A. Contreras Garfias*  
**MTRA. MARIA ELENA CONTRERAS GARFIAS**  
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN