



## XII Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología Madrid, 12–14 de marzo de 2009

### COMUNICACIONES ORALES

#### Oncología-páncreas

#### ACTIVIDAD DE LA SER/THR FOSFATASA PP2A Y REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE GENES PRO-INFLAMATORIOS EN LA PANCREATITIS AGUDA

J. Escobar<sup>a</sup>, J. Sandoval<sup>b</sup>, J. Pereda<sup>a</sup>, N. Sacilotto<sup>b</sup>, J.L. Rodríguez<sup>b</sup>,  
L. Sabater<sup>c</sup>, L. Aparisi<sup>c</sup>, L. Franco<sup>b</sup>, G. López-Rodas<sup>b</sup>, J. Sastre<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Fisiología

<sup>b</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Objetivos:** 1) Estudiar el papel de las serín/treonín proteína fosfatasa en la inducción de genes pro-inflamatorios en el páncreas en la pancreatitis aguda, 2) Investigar el papel de las serín/treonín fosfatasa en el mecanismo de acción de la pentoxifilina como agente inflamatorio en la PA.

**Diseño:** Modelo de PA necrótica en ratas inducida por taurocolato sódico al 3,5%. Determinación en páncreas de ratas de la fosforilación de ERK y MEK1/2 (western blotting), las actividades de las serín/treonín fosfatasa PP2A, PP2B y PP2C, la inducción de genes pro-inflamatorios (RT-PCR e inmunoprecipitación de la cromatina) y el reclutamiento de factores de transcripción e histonas acetiltransferasas/deacetilasas (inmunoprecipitación de la cromatina). Estudios en células acinares AR42J.

**Resultados:** Las actividades de las serín/treonín proteína fosfatasa PP2A, PP2B y PP2C en la PA (1h post-inducción) disminuyeron en un 50%, 57% y 29%, respectivamente, respecto a los controles. La pérdida de la actividad PP2A está mediada por una disminución en los niveles de AMPc. La pentoxifilina actúa inhibiendo la actividad fosfodiesterasa, impidiendo la pérdida de la actividad PP2A inducida por el taurocolato *in vivo* e *in vitro*, sin afectar a las demás ser/thr fosfatasa. La pentoxifilina previene la inducción de genes de respuesta temprana (*egr-1*, *atf-3*) y tardía (*inos*, *icam*, *il-6*, *tnf-alpha*), y el reclutamiento de las histonas acetiltransferasas a sus promotores génicos, así como el reclutamiento de factores de transcripción (NF- $\kappa$ B y C/EBP $\beta$ ) en el curso de la pancreatitis.

**Conclusiones:** La pérdida de actividad proteína fosfatasa PP2A puede ser un elemento clave en el inicio de la cascada inflamatoria en la pancreatitis aguda. El efecto beneficioso de la pentoxifilina y presumiblemente de otros inhibidores de fosfodiesterasas en esta enfermedad estaría mediada por la prevención de la pérdida de los niveles de AMPc y de la actividad PP2A en etapas muy tempranas de la pancreatitis aguda.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.005

#### CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIP EN EL CÁNCER COLORRECTAL EN RELACIÓN A VARIANTES GENÉTICAS DE SUSCEPTIBILIDAD

A. Abulí<sup>a</sup>, X. Bessa<sup>a</sup>, C. Ruiz-Ponte<sup>b</sup>, C. Fernández-Gómez<sup>b</sup>,  
A. Carracedo<sup>b</sup>, L. Ilzarbe<sup>a</sup>, X. Llor<sup>c</sup>, R. Jover<sup>d</sup>, J. Muñoz<sup>e</sup>,  
A. Castells<sup>e</sup>, S. Castellví-Bel<sup>e</sup>, M. Andreu<sup>a</sup>, Grupo de Oncología  
Gastrointestinal de l'Asociación Española de Gastroenterología

<sup>a</sup>Servicio del Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Grupo de Investigación en Consejo Genético de Cáncer Colorrectal, IMIM, Barcelona

<sup>b</sup>Grupo de Medicina Xenómica-USC-FPGMX, Santiago de Compostela

<sup>c</sup>University of Illinois at Chicago, Sección of Digestive Disease and Nutrition

<sup>d</sup>Hospital Gral Universitari d'Alacant

<sup>e</sup>Servicio de Gastroenterología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona

**Introducción:** La susceptibilidad heredada en el cáncer colorrectal (CCR) es responsable de aproximadamente el 30% del total de casos. No obstante, el CCR hereditario comprende menos del 5%. La restante predisposición heredada podría atribuirse a la combinación de un gran número de variantes genéticas comunes de baja penetrancia. Recientemente, 10 de estas variantes de susceptibilidad al CCR han sido identificadas mediante estudios de asociación (*whole-genome association study*, WGAS).

**Objetivo:** Establecer una correlación genotipo-fenotipo entre los SNPs identificados sólidamente en estudios previos y las características personales (demográficas, clínicas i referentes al tumor) y familiares empleando las muestras del proyecto EPICOLON I.

**Pacientes y métodos:** Se han genotipado los SNPs de las regiones cromosómicas 8q23.3, 11q23, 10p14, 8q24, 18q21

(SMAD7), 15q13.3, 14q22.2, 16q22.1, 19q13.1 y 20p12.3 en 1096 muestras de DNA de pacientes con CCR. Para el tratamiento de los datos y los análisis estadísticos se ha empleado una base de datos en SPSS con las características clínicas de cada paciente.

**Resultados:** Los resultados obtenidos muestran asociación significativa entre 8q23.3 y 11q23 y la edad de aparición del CCR (<60 años,  $P = 0,029$  y  $<50$ ,  $P = 0,012$  respectivamente). La variante 10p14 se asocia significativamente a la expresión de la proteína MSH2 ( $P = 0,005$ ), al estadio avanzado del tumor ( $P = 0,038$ ) y al antecedente personal de cáncer de endometrio ( $P = 0,027$ ). La variante 8q24 muestra asociación con el grado de diferenciación tumoral ( $P = 0,031$ ) y con la historia familiar de CCR ( $P = 0,026$ ). Finalmente, el efecto de SMAD7 es significativamente más fuerte en aquellos casos con pérdida de expresión de la proteína MLH1 ( $P = 0,037$ ).

**Conclusiones:** El efecto de 8q23.3 y 11q23 sobre el riesgo de CCR predispondría a un debut más temprano de la enfermedad, mientras que podría existir una interacción de las variantes 10p14 y SMAD7 con la alteración de la expresión de los genes de reparación del DNA. Asimismo, 10p14 también predispondría al cáncer de endometrio, mientras que 8q24 podría asociarse al CCR familiar.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.006

## ELEVADA FRECUENCIA DE PÉRDIDA DE EXPRESIÓN PROTEICA DE MSH6 EN EL CÁNCER COLORRECTAL DE DEBUT PRECOZ

M.D. Giráldez<sup>a</sup>, F. Balaguer<sup>a</sup>, A. Petita<sup>a</sup>, L. Bujanda<sup>b</sup>, S. Moyano<sup>a</sup>, V. Gonzalo<sup>a</sup>, J. Muñoz<sup>a</sup>, T. Ocaña<sup>a</sup>, L. Moreira<sup>a</sup>, M. Larzabal<sup>b</sup>, E. Hijona<sup>b</sup>, A. Goel<sup>c</sup>, S. Castellví-Bel<sup>a</sup>, A. Castells<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona, Catalunya, España

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, CIBEREHD, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>c</sup>Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) de debut precoz ( $\leq 50$  años) es sugestivo de predisposición hereditaria. El síndrome de Lynch, causado por mutaciones germinales en los genes de reparación del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), es la forma más frecuente de CCR hereditario. Sin embargo, únicamente un pequeño subgrupo de pacientes con CCR de debut precoz corresponde a esta patología. Por ello, es fundamental identificar las bases moleculares del CCR en esta población y así poder establecer estrategias preventivas adecuadas.

**Objetivos:** Evaluar las características clínicas, histológicas y moleculares de los pacientes con CCR de debut precoz, y analizar la prevalencia de alteración del sistema de reparación del DNA en esta población.

**Pacientes y métodos:** Se seleccionaron de forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de CCR a una edad  $\leq 50$  años que fueron tratados quirúrgicamente en 2 centros españoles entre los años 95-07. Se recogieron datos demográficos, clínicos y familiares. Se realizó extracción de DNA de tejido normal y tumoral parafinado de cada paciente. Se analizó inestabilidad de microsátélites (MSI) con el panel de mononucleótidos (BAT25, BAT26, NR21, NR24 y MONO27). Se definió inestabilidad alta (MSI-H) como  $>2/5$  marcadores inestables y estabilidad (MSS) como  $\leq 2$  marcadores inestables. La expresión de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 fue valorada mediante inmunohistoquímica. BRAFV600E y los hotspots del exón 2 de KRAS se analizaron mediante sondas TaqMan alelo-específicas y secuenciación directa, respectivamente.

**Resultados:** Se incluyeron 83 pacientes con una edad media de 44 años (rango 23-50); 46 (56%) hombres. El 86% de los tumores estaban localizados en colon izquierdo, incluyendo 39% en el recto. Nueve tumores (11%) mostraron MSI-H y 13 (16%) pérdida de expresión proteica (4 para MLH1, 2 para MSH2/MSH6 y 7 para MSH6 de forma aislada). Globalmente, 13 (16%) pacientes mostraron alteración del sistema de reparación del DNA, definida por pérdida de expresión proteica y/o MSI-H. Todos los tumores con pérdida de MLH1 o MSH2 mostraron MSI-H y sólo 4 de 7 (60%) de los tumores con pérdida aislada de MSH6 mostraron MSI-H. Además, se detectó la presencia de mutaciones en KRAS y BRAF en 16 (19,5%) y 3 (3,7%) casos, respectivamente. Las mutaciones de BRAF no se asociaron con pérdida de expresión de MLH1.

**Conclusiones:** La alteración del sistema de reparación del DNA justifica menos del 20% de los casos de CCR de debut precoz. Esta cohorte muestra un perfil molecular de alteración del sistema de reparación diferente, caracterizado por pérdida aislada de MSH6, baja sensibilidad del análisis de MSI con marcadores mononucleótidos, y baja frecuencia de mutaciones en la vía RAS/RAF/ERK. Estas observaciones sugieren una alta frecuencia de mutaciones germinales en MSH6 y cuestionan la realización de MSI con el panel de mononucleótidos como método de cribado en esta cohorte.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.007

## INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE MEDIADORES PRO Y ANTIINFLAMATORIOS EN EL PRONÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

D. Nicolás-Pérez<sup>a</sup>, E. Quintero<sup>a</sup>, M.A. García-González<sup>b</sup>, A. Lanás<sup>c</sup>, M. Strunk<sup>b</sup>, R. Benito<sup>d</sup>, F. Sopeña<sup>c</sup>, J. Espinel<sup>e</sup>, R. Campo<sup>f</sup>, S. Santolaria<sup>g</sup>, M. Manzano<sup>h</sup>, L. Bujanda<sup>i</sup>, F. Geijo<sup>j</sup>, M. Pellisé<sup>k</sup>, M.A. Simón<sup>l</sup>, F. González-Huix<sup>m</sup>, J. Espinós<sup>n</sup>, L.E. Barranco<sup>o</sup>, L. Titó<sup>p</sup>, M. Zaballa<sup>q</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

<sup>b</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, Spain

<sup>c</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

<sup>d</sup>Department of Microbiology and School of Medicine, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

<sup>e</sup>Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario de León, Spain

<sup>f</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Parc Tauli, Sabadell, Spain

<sup>g</sup>Department of Gastroenterology, Hospital San Jorge, Huesca, Spain

<sup>h</sup>Department of Gastroenterology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

<sup>i</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Donostia, San Sebastián, Spain

<sup>j</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario, Salamanca, Spain

<sup>k</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain

<sup>l</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

<sup>m</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Josep Trueta, Gerona, Spain

<sup>n</sup>Department of Gastroenterology, Mutua de Tarrasa, Spain

<sup>o</sup>Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain