

2. Diversidad y etiología del cáncer en Colombia

Asociación de los polimorfismos IL-1B-511, IL-1RN, TNF- α -308, IL-10-819, IL-10-1082 y *Helicobacter pylori* CagA en pacientes con lesiones preneoplásicas gástricas en una zona de riesgo alto y otra de riesgo bajo para cáncer gástrico en Colombia

Autores: Teresa Martínez, Gustavo A. Hernández, María Mercedes Bravo, Esperanza Trujillo, Andrés Quiroga, Juan C. Robayo, Jesús Pérez, Juan Bravo, Margarita Camorlinga

Grupo o dependencia: Subdirección de Investigación Clínica y Epidemiológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Correo electrónico: tmartinez@cancer.gov.co

Introducción: Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias actúan durante la cascada de lesiones preneoplásicas. La identificación del efecto de estas citocinas en las lesiones preneoplásicas ha sido poco estudiado.

Objetivo: Evaluar la asociación de los polimorfismos IL-1B-511, IL-1RN, TNF- α -308, IL-10-819 e IL-10-1082 y los anticuerpos IgG antiCagA de *Helicobacter pylori* con las lesiones preneoplásicas gástricas en una zona de riesgo alto y otra de riesgo bajo.

Métodos: Estudio de casos y controles, con 193 pacientes de la zona de riesgo alto y 146 de la zona de riesgo bajo. La genotipificación de los polimorfismos se hizo por discriminación alélica usando PCR en tiempo real y del IL-1RN por PCR convencional y electroforesis en agarosa. Los anticuerpos IgG antiCagA se detectaron con la prueba de ELISA. Se utilizó la regresión logística multinomial en el análisis estadístico.

Resultados: La infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo se asoció a metaplasia intestinal y a displasia gástrica en las dos zonas de riesgo. En la zona de riesgo alto el genotipo IL-1RNA2-A2 se asoció a la presencia de metaplasia intestinal (OR=5,15; IC95% 1,00-26,85), al igual que a portadores simultáneos de los genotipos IL-1B-511-TT e IL-1RNA2-A2 (OR=11,42; IC95% 1,09-119,72). Los portadores simultáneos de IL-1B-511CT y los portadores largos de IL-1RN mostraron una asociación a la gastritis crónica atrófica (OR=0,19; IC95% 0,05-0,72). Se evidenció una relación sinérgica entre la infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo y los polimorfismos proinflamatorios y antiinflamatorios.

Conclusiones: La infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo es el factor decisivo asociado a las lesiones preneoplásicas avanzadas en las dos zonas de riesgo opuesto para cáncer gástrico en el país, y los resultados del polimorfismo IL-1B sugieren que es un factor con efectos heterogéneos en lesiones preneoplásicas gástricas en la zona de riesgo alto estudiada.

Polimorfismos genéticos de interleucinas IL-1B-511, IL-1RN, IL-10, factor de necrosis tumoral α -308 e infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo en cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia

Autores: Teresa Martínez, Gustavo A. Hernández, María M. Bravo, Esperanza Trujillo, Andrés Quiroga, Juan C. Robayo, Jesús Pérez, Juan C. Bravo, Margarita Camorlinga

Grupo o dependencia: Subdirección de Investigación Clínica y Epidemiológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Correo electrónico: tmartinez@cancer.gov.co

Objetivo: Determinar la asociación entre los polimorfismos IL-1B-511, IL-1RN, TNF- α -308, IL-10-819 e IL-101082 y la infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo en un grupo de pacientes con cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia.

Métodos: Estudio de casos y controles con 341 pacientes: con gastritis no atrófica, 194; con cáncer gástrico, 58; con úlcera duodenal con lesiones preneoplásicas, 54; y con úlcera duodenal, 35. La genotipificación de los polimorfismos se hizo por discriminación alélica usando PCR en tiempo real, y la del IL-1RN, por PCR convencional y electroforesis en agarosa. La infección por *Helicobacter pylori* CagA se determinó mediante ELISA. Se utilizó la regresión logística en el análisis estadístico.

Resultados: El 60,67% de los pacientes con úlcera duodenal presentaron conjuntamente una lesión preneoplásica. Ser portador del genotipo IL-1B-511TT (OR=4,69; IC95% 1,22-18,09) y tener una infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo (OR=4,43; IC95% 1,72-11,4) se asociaron a cáncer gástrico. Tener una infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo (OR=4,39; IC95% 1,82-10,59) se asoció a la presencia de úlcera duodenal con lesiones preneoplásicas, y ser portador del genotipo IL-1B-511CT se asoció a úlcera duodenal (OR=0,30; IC95% 0,10-0,91).

Conclusiones: Los resultados heterogéneos, incluidos los poco comunes, sugieren que la respuesta proinflamatoria y la genética virulenta de la bacteria son factores relacionados con los diferentes desenlaces ocasionados por la infección por *Helicobacter pylori* en la población estudiada; así, el polimorfismo IL-1B-511 es un factor relacionado con cáncer gástrico y úlcera duodenal, y la infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo es un factor asociado a cáncer gástrico y úlcera duodenal con lesiones preneoplásicas.

Polimorfismos genéticos asociados al cáncer colorrectal en poblaciones colombianas

Autores: María C. Sanabria, Martha Rojas, Martha Serrano, Myriam Sánchez, Adriana Umaña, Jesús

Pérez, José Jaramillo, Jaime Gómez, Pedro Arguello, Luis E. Bravo, Jovanny Zabaleta, Gustavo Hernández.

Grupo o dependencia: Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Correo electrónico: csanabria@cancer.gov.co

Introducción: El cáncer colorrectal es la neoplasia con mayor incremento en tasas de mortalidad y heterogeneidad en Colombia, situación que ha sido poco estudiada. Menos del 30% de los cánceres colorrectales esporádicos se explican por exposiciones ambientales, efecto modificado por su interacción con variantes genéticas como polimorfismos de un nucleótido, SNPs. El estudio de interacciones gen-gen y gen-ambiente ha surgido para entender el comportamiento de una enfermedad en una población, con el fin de encontrar factores de riesgo (modificables o no) que expliquen el exceso de riesgo para la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la asociación entre cáncer colorrectal y 1421 SNPs localizados en genes relacionados con cáncer en general.

Métodos: Se realizó un estudio de casos-controles en 6 ciudades colombianas con diferente riesgo de mortalidad para cáncer colorrectal (Bogotá, Cali, Barranquilla, Cartagena, Bucaramanga y Santa Marta). Se genotipificaron 334 casos (cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos confirmados por histopatología) y 264 controles, pareados por edad y sexo, mediante microarrays, usando el Cancer Panel, Illumina®.

Se hizo un control de calidad de los datos usando un Gene Call Rate threshold >0,25. Los análisis de genotipos se hicieron usando el programa PLINK; se consideró como asociación significativa una $p < 0,005$. Los SNPs candidatos se filtraron usando un False Detection Rate, FDR < 60%.

Resultados: En total, 61 SNPs se mostraron asociados a la enfermedad ($p < 0,005$), pero solo 21 mostraron un FDR < 60%. Ninguno se asoció a todos los casos (grupo), pero 16 mostraron asociación a cáncer de recto en hombres. Se escogieron 6 SNPs adicionales asociados a cáncer de colon derecho o izquierdo. Estos 27 SNPs se ubican en 23 genes, de los cuales el 44% corresponden a genes de regulación metabólica, el 26% regulan mecanismos

de reparación del ADN y el 13% regulan el ciclo celular/apoptosis, entre otros.

Conclusiones: Este primer estudio genético a mediana escala en cáncer colorrectal esporádico en Colombia muestra que el cáncer de colon y el de recto tienen factores de riesgo genéticos distintos

y deben analizarse independientemente. La mayoría de SNPs encontrados están ubicados en genes relacionados con metabolismo, lo cual puede contribuir al riesgo para cáncer colorrectal. Estos resultados serán verificados en una muestra independiente (N 493), para su confirmación.