

(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^a, F. Balaguer^a, A. Petita^a, L. Bujanda^b, S. Moyano^a, V. Gonzalo^a, J. Muñoz^a, T. Ocaña^a, L. Moreira^a, M. Larzabal^b, E. Hijona^b, A. Goel^c, S. Castellví-Bel^a, A. Castells^a

^aServei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona, Catalunya, España

^bServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, CIBEREHD, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^cBaylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) de debut precoz (≤ 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 ≤ 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 ≤ 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^a, E. Quintero^a, M.A. García-González^b, A. Lanás^c, M. Strunk^b, R. Benito^d, F. Sopeña^c, J. Espinel^e, R. Campo^f, S. Santolaria^g, M. Manzano^h, L. Bujandaⁱ, F. Geijo^j, M. Pellisé^k, M.A. Simón^l, F. González-Huix^m, J. Espinósⁿ, L.E. Barranco^o, L. Titó^p, M. Zaballa^q

^aDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

^bInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, Spain

^cDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^dDepartment of Microbiology and School of Medicine, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^eDepartment of Gastroenterology, Complejo Hospitalario de León, Spain

^fDepartment of Gastroenterology, Hospital Parc Tauli, Sabadell, Spain

^gDepartment of Gastroenterology, Hospital San Jorge, Huesca, Spain

^hDepartment of Gastroenterology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

ⁱDepartment of Gastroenterology, Hospital Donostia, San Sebastián, Spain

^jDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario, Salamanca, Spain

^kDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain

^lDepartment of Gastroenterology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^mDepartment of Gastroenterology, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

ⁿDepartment of Gastroenterology, Mutua de Tarrasa, Spain

^oDepartment of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain