

Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión

A Review of Polymorphisms in Genes Involved in the Development of Gastric Cancer

Carol Yovanna Rosero G., PhD,¹ Mauricio Corredor, PhD,² Lizeth Mejía O., Biol.¹

¹ Grupo de Interdisciplinario de Investigación en Salud-Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Nariño, Colombia.

² Grupo Genética y Bioquímica de Microorganismos, GEBIOMIC. Grupo de Genética, Regeneración y Cáncer (GRC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 13-11-15

Fecha aceptado: 01-11-16

Resumen

El carcinoma o linfoma gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Esta enfermedad es el resultado final de un largo proceso multifactorial en el que interviene un elevado número de factores ambientales y genéticos. Como enfermedad genética, la variación individual en riesgo de cáncer ha sido asociada con variantes alélicas específicas de diferentes genes (polimorfismos), en los cuales se hallan los mecanismos moduladores que dan respuesta a la carcinogénesis y el riesgo de progreso de la misma. De esta manera, las investigaciones a nivel molecular se han enfocado en la detección de las alteraciones en la conformación de bases sobre genes de predisposición al desarrollo y progresión del cáncer gástrico. Estos estudios fueron realizados en diversas poblaciones donde la enfermedad es recurrente, basados inicialmente en la selección individual de polimorfismo de nucleótido simple (SNP) en genes candidatos. Importantes marcadores moleculares han sido descritos y propuestos como marcadores pronóstico en este tipo de pacientes y permiten así el avance en el entendimiento del proceso neoplásico. Esta revisión pretende dar una mirada de actualización en los estudios recientes en polimorfismos de genes implicados en procesos inmunogenéticos, en mecanismos de reparación de ADN, en la respuesta a la desintoxicación de compuestos carcinógenos y en mecanismos de supresión tumoral o que intervienen en la apoptosis, procesos que están involucrados en el desarrollo de cáncer gástrico. Datos de marcadores moleculares asociados con esta enfermedad de genomas de colombianos y foráneos ya almacenados en las bases de datos del proyecto *1000 Genomes* son también reportados.

Palabras clave

Cáncer gástrico, susceptibilidad, polimorfismos genéticos.

Abstract

Gastric carcinoma and lymphoma are leading causes of cancer mortality throughout the world. This disease is the end result of a long multifactorial process involving a large number of environmental and genetic factors. As a genetic disease, individual variation in cancer risk has been associated with specific alleles of different genes (polymorphisms) in which the modulatory mechanisms of carcinogenesis and the risk of its progression are found. Research at the molecular level has focused on the detection of genetic alterations predisposing to the development and progression of gastric cancer. These studies have been conducted in various populations in which the disease recurs and have been initially based on individual selection of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes. Important molecular markers have been described and proposed as prognostic markers in this type of patients which has allowed for advances in the understanding of the neoplastic process. This review intends to provide an up to date look at recent studies on gene polymorphisms involved in immunogenic processes, DNA repair mechanisms, responses to detoxification of carcinogenic compounds, mechanisms of tumor suppression and apoptosis which are all processes involved in the development of gastric cancer. Data are also reported from molecular markers associated with this disease from Colombian and foreign genomes already stored in the database of the 1000 Genomes Project.

Keywords

Gastric cancer, susceptibility, genetic polymorphisms.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) o cáncer de estómago es un tipo de crecimiento celular maligno producido con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos, en particular el esófago y el intestino delgado. Es responsable de alrededor de 1 millón de muertes/año en el mundo, principalmente en países de Asia y Latinoamérica (1). En Colombia, la tasa de mortalidad en el año 2012 fue de 9,1 por cada 100.000 habitantes (2) y el promedio de vida después del diagnóstico es alrededor de 6 meses, explicado por la detección tardía en etapas muy avanzadas de la enfermedad (3). En la figura 1 están indicados los países más afectados por cáncer gástrico en relación con el *Helicobacter pylori*. Según Corte (4), el diagnóstico tardío se debe, en gran parte, a la ausencia de manifestaciones clínicas o a la sintomatología poco específica, como la dispepsia, lo que explica que en muchos casos el tumor sea diagnosticado tardíamente y que la tasa de supervivencia sea baja.

De acuerdo con la clasificación de Lauren (5), los tipos más frecuentes de CG son el *tipo intestinal* o *bien diferenciado*, que presenta gastritis *corpus*-dominada con atrofia gástrica y metaplasia intestinal, y el *tipo difuso* o *indiferenciado*, que presenta gastritis sin atrofia (5, 6). Los tumores tipo intestinal predominan en zonas geográficas con alta

incidencia de CG en una proporción de 2 hombres/1 mujer, mientras que los de tipo difuso son reportados con menor frecuencia en todo el mundo (7, 8).

En el CG, los factores de riesgo desempeñan un papel primordial en su origen; algunos de ellos permanecen en controversia y otros, por el contrario, han sido confirmados de forma clara (9). Ciertos factores ya tienen notoriedad científica, como la infección por *H. pylori*, el abuso de tabaco, el consumo de alcohol, la dieta rica en sal, baja en verduras y frutas, y la edad avanzada, que son los factores de riesgo de mayor asociación con CG (10, 11).

Adicional a los factores de riesgo ambientales, el componente hereditario tiene alta relevancia en el origen y desarrollo de CG, aunque la mayoría de los casos diagnosticados, entre un 8% y un 10%, son esporádicos (4). En este contexto, los factores genéticos desempeñan un papel importante en la carcinogénesis gástrica (12). La susceptibilidad genética individual se asocia con variantes alélicas específicas o polimorfismos en una gran variedad de genes, que pueden modificar el efecto de la exposición ambiental (1) y su interacción gen-ambiente (11). Los polimorfismos son mutaciones o cambios en el ADN, con frecuencia en la población superior al 1%, y constituyen uno de los principales factores genéticos involucrados en la susceptibilidad, el riesgo o la predisposición genética a las enfermedades.

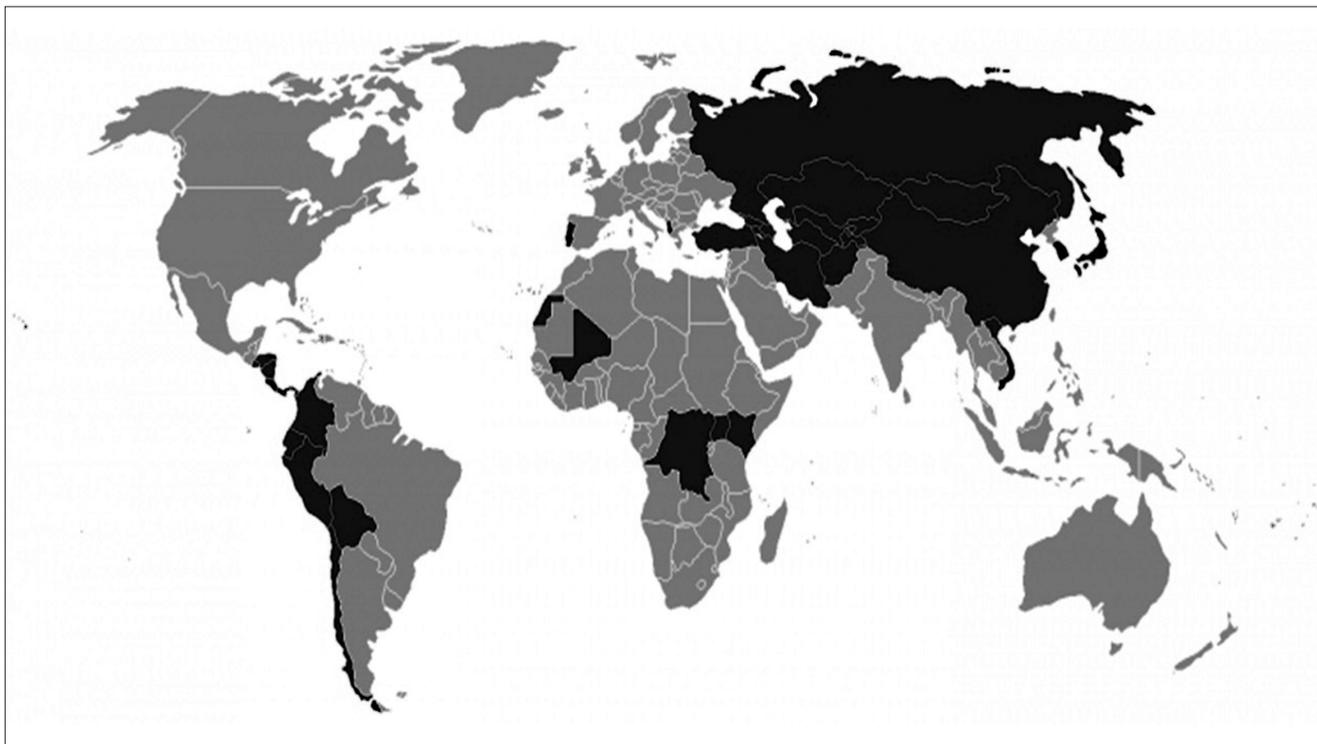


Figura 1. Países del mundo más afectados por cáncer gástrico en relación con el *H. pylori*. Mapa generado por meta-data bibliográfica. International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN (2002) y PubCan.

La susceptibilidad, definida como la presencia de determinadas variaciones en las secuencias del ADN y/o la combinación de una serie de ellas (haplotipos) en un individuo, que pueden incrementar el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad (1), la predisposición genética, definida, a su vez, como el aumento de la susceptibilidad a una enfermedad particular debido a la presencia de una o más mutaciones genéticas, que se asocian con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, y finalmente el riesgo genético, que se refiere a la probabilidad aumentada de aparición de una determinada patología (12).

La búsqueda de genes o polimorfismos genéticos involucrados en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades implica dos estrategias de estudio que son, por un lado, los análisis de ligamiento genético y, por otro, los estudios de asociación, para los que se requiere contar con muestras de casos y controles y definir los genes candidatos a investigar, dependiendo del conocimiento de la fisiopatogenia del padecimiento en cuestión (13).

Particularmente el estudio de la susceptibilidad genética al CG incluye genes involucrados en procesos críticos de la carcinogénesis gástrica como: 1. La respuesta inflamatoria e inmunitaria a la infección, incluidos los genes responsables del reconocimiento de *H. pylori* en las células epiteliales gástricas y de la activación de vías de señalización que inducen respuestas proinflamatorias y apoptóticas; 2. La protección de la mucosa gástrica, la metabolización y detoxificación de compuestos cancerígenos; y 3. La reparación del daño oxidativo, la proliferación y adhesión celular y la reparación del ADN (14-16).

En las bases de datos bibliográficas puede observarse que la investigación de los polimorfismos genéticos en la carcinogénesis gástrica ha aumentado en los últimos años debido a los avances en tecnologías de análisis del ADN y en el conocimiento del genoma humano (17). Como resultado de este avance, hay reportes de publicaciones de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en genes candidatos (14).

La búsqueda de SNP emplea principalmente métodos como el secuenciamiento directo, el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), el clivaje químico (CCM), el clivaje por RNAsa u oligonucleótidos alelo específicos para hibridación (ASO), entre otros. Estos métodos presentan diferentes rangos de sensibilidad y además requieren reactivos y equipos sofisticados que aumentan su complejidad y costo operativo (18).

En cuanto a estos, la técnica más utilizada en la detección de SNP es la denominada reacción en cadena de la polimerasa seguida por la digestión con enzimas de restricción (PCR-RFLP), útil para el diagnóstico de mutaciones puntuales o deleciones o inserciones cortas que generan o eliminan un sitio de reconocimiento de una enzima de restricción. El método se basa en la detección de fragmen-

tos de ADN de distinto peso molecular o de longitudes diferentes, de manera que, mediante el análisis de los polimorfismos en el tamaño de los fragmentos de restricción, es posible determinar la presencia o no de la mutación y, por tanto, el genotipo del individuo (19).

Por lo anterior, este artículo tiene como propósito revisar sistemáticamente las publicaciones de polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo de CG. Para ello fue realizada una búsqueda de literatura publicada que incluyó libros, artículos científicos originales, verificando el tema y los reportes técnicos, documentos consultados entre octubre de 2014 y abril de 2015. Los reportes publicados fueron identificados utilizando palabras clave en inglés y español como son *cáncer gástrico, polimorfismos genéticos, genes de interleucina, factor de necrosis tumoral, reparación del ADN, codificador de cadherina, receptor del factor de crecimiento epidérmico, codificador de glutatión S-transferasas y genes CYP1A1 y CYP2E1*. Adicionalmente fueron consultadas bases bioinformáticas como 1000 Genomes.

También fueron consultadas las bibliografías citadas en artículos indexados, teniendo en cuenta la presencia de variantes alélicas en genes involucrados en los siguientes procesos: 1. Factores inmunogenéticos, como la respuesta inflamatoria inducida por citocinas; 2. Variabilidad intrínseca en las proteínas involucradas en los mecanismos de reparación del ADN; 3. Variabilidad en la respuesta a la desintoxicación de compuestos carcinógenos llevada a cabo por las enzimas metabólicas; 4. Mecanismos de supresión tumoral o que intervienen en la apoptosis; y 5. Mecanismos de regulación celular. Los procesos son definidos a continuación, mediante la presentación de los genes involucrados y de los estudios en polimorfismos asociados con el desarrollo de CG.

FACTORES INMUNOGENÉTICOS: RESPUESTA INFLAMATORIA INDUCIDA POR CITOCINAS

Las citocinas son proteínas de señalización que contribuyen a la respuesta inflamatoria y son componentes claves en la patogénesis de enfermedades como el cáncer, los trastornos metabólicos y las condiciones inflamatorias (20). En cuanto a las principales citocinas que actúan en la respuesta inflamatoria, están la familia de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT), considerados como los principales mediadores de las enfermedades de inflamación crónica.

Las citocinas de la familia IL-1 están codificadas por tres genes diferentes: IL-1A, IL-1B e IL-1RN, que a su vez codifican para IL-1 α , IL-1 β , y el antagonista endógeno del receptor de IL-1 (IL-1ra), respectivamente (21). Los polimorfismos presentes en los genes IL-1 β e IL-1RN están relacionados con el desarrollo de CG. En primer lugar, los reportados en

el gen IL-1 β están asociados con la razón del efecto inhibitor que la citosina tiene sobre la secreción ácida del estómago, lo que facilita la colonización e infección por agentes como el *H. pylori*, así como con la génesis de estados preneoplásicos que pueden conducir al desarrollo de cáncer (22). Camargo (23) evidenció que la IL-1 β está aumentada en la mucosa gástrica de pacientes infectados por *H. pylori* y en portadores de los genotipos IL-1B511TT o IL-1RNA2-A2. En segundo lugar, para el gen IL-1RN hay reporte del polimorfismo pentalélico funcional, producto de las variaciones en el número de repeticiones en tándem (VNTR) y que genera cinco posibles alelos correspondientes a la presencia de 2, 3, 4, 5 o 6 repeticiones de 86 pb, el alelo 1 con 4 repeticiones (412 pb), el alelo 2 con 2 repeticiones (240 pb), el alelo 3 con 3 repeticiones (326 pb), el alelo 4 con 5 repeticiones (498 pb) y el alelo 5 con 6 repeticiones (584 pb). El polimorfismo VNTR es importante en la regulación de los niveles de IL-1Ra, la respuesta inmune humana y el riesgo de cáncer (21, 24).

En Colombia, los polimorfismos de los genes IL-1 β , IL-1RN e IL-10 evidencian niveles diferentes de asociación con el desarrollo de cáncer. Es así como el estudio del gen IL-1 β analizó la presencia de polimorfismos en sitios -511(T/C), -31(C/T) y +3954(C/T) empleando como método de determinación la PCR-RFLP, con el uso de las enzimas de restricción: Aval, Alul y TaqI. Este análisis fue llevado a cabo en pacientes diagnosticados con gastritis crónica no atrófica y úlcera gástrica, catalogadas como *enfermedades benignas*, asociadas con niveles de secreción normal o elevada de ácido en el estómago, y pacientes con gastritis atrófica, metaplasia, displasia y cáncer gástrico, catalogadas como *enfermedades premalignas y malignas*, asociadas con baja secreción de ácido en la mucosa, las enfermedades con frecuencia baja (22). El análisis realizado en casos de enfermedades benignas indicó que hay una diferencia significativa en la frecuencia del genotipo CC en la posición -31 entre pacientes infectados con *H. pylori* (28,57%) e individuos no infectados (8,33%), lo que sugiere que el genotipo podría estar relacionado con una predisposición a la infección por *H. pylori*. Sin embargo, los autores (22) resaltan que estos resultados no apoyan ni contradicen la hipótesis de que este genotipo esté relacionado con el desarrollo de CG después de haberse presentado una infección previa por *H. pylori* (22). Al respecto, un estudio en poblaciones mexicanas indicó que portar el alelo proinflamatorio IL-1B-31*C confiere un aumento del riesgo al desarrollo de cáncer gástrico o lesiones precancerosas (25).

Los pacientes portadores del genotipo TT para el gen IL-1B-511 en Colombia presentaron una asociación positiva con el cáncer, en concordancia con lo evidenciado por un metaanálisis realizado en poblaciones caucásicas (26), mientras que la asociación en otros países de Latinoamérica, como Venezuela, no ha sido reportada (21).

Contrario a lo observado en poblaciones colombianas, para el polimorfismo +3954 hubo una asociación significativa en los portadores del alelo C (CC + CT) estudiados en Venezuela (21). A pesar de estos resultados, la acción proinflamatoria y la asociación con el riesgo para CG del polimorfismo IL-1B+3954 no ha sido clara, puesto que algunos reportes muestran frecuencias del alelo IL-1B+3954T o del genotipo heterocigoto IL-1B+3954C/T significativamente más elevadas en casos de CG. Morán (21) cita que Wang, en un metaanálisis, mostró en sus conclusiones que el genotipo IL-1B+3954T no está asociado con un incremento del riesgo de desarrollar CG (21). Lo anterior evidencia que los resultados varían dependiendo de las poblaciones donde son estudiados estos polimorfismos, sin que haya un consenso claro sobre su rol en la patogenia de la enfermedad.

En otro estudio, para Colombia fueron evaluados los polimorfismos intrón 2-VNTR y -819, -1082 (G/A) de los genes IL-1RN e IL-10, respectivamente, en zonas de alto y bajo riesgo de CG, usando PCR en tiempo real con cebadores marcados en pacientes con diagnóstico histológico de gastritis crónica superficial, gastritis antral difusa y normal, cáncer gástrico, úlcera duodenal y en controles (26). El estudio evidenció que el genotipo IL-10-1082AA es el más común en todos los grupos estudiados (control, CG y úlcera duodenal), sin encontrarse asociación entre los polimorfismos para este gen y la susceptibilidad a CG, contrario al estudio en poblaciones caucásicas, donde el genotipo AA estuvo asociado con el desarrollo de la patología. Resultados similares destacan para los polimorfismos en IL-10-819 no asociados con CG; sin embargo, la distribución de los genotipos fue similar a la de poblaciones caucásicas, donde sí se destaca una asociación del genotipo TT con CG (26).

Los polimorfismos encontrados para el gen IL-1RN no indican asociación con el CG, contrario a lo reportado en Brasil, donde el análisis de genotipos de los polimorfismos en pacientes y el grupo control demuestran que el alelo IL-1RN*2 es el más frecuente en pacientes con úlceras gástricas y adenocarcinomas. Los portadores de este genotipo tienen más altos niveles de IL-1B en la mucosa gástrica en relación con los de genotipo IL-1RN1/1 y, por tanto, una respuesta inmune más grave y prolongada (27).

Otro grupo de citocinas proinflamatorias y de defensa del organismo son las del FNT, que son de dos tipos: el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y el factor de necrosis tumoral beta (FNT- β).

El FNT- α es una citocina fundamental en los mecanismos normales de la inmunidad innata y adquirida, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana, que induce el crecimiento tisular, la diferenciación de tejidos y la inmunorregulación. La sobreexpresión de FNT- α con el consiguiente desarrollo de enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes puede explicarse por la presencia

de determinados polimorfismos en su gen (28). Una de las variantes alélicas más estudiadas para este gen es la transición de G por A encontrada en la posición -308 del promotor del gen. Este polimorfismo en algunos casos genera una expresión aumentada, que hace que exista mayor daño en el tejido gástrico (1).

En Latinoamérica, los estudios de Torres (1) y Martínez (26) en Colombia y de Partida (29) en poblaciones mexicanas, construidas mediante PCR-RFLP (NcoI), muestran una ausencia de relación entre el polimorfismo -308 del promotor (G/A) y el desarrollo de CG. En contraste con estos resultados, en poblaciones caucásicas hay una asociación significativa del alelo A y el genotipo A/A con cáncer gástrico, resultado que demuestra que los portadores del alelo A tienen un aumento en la producción de FNT- α y su exceso causaría una severa inflamación en la mucosa gástrica que incrementa el riesgo de cáncer (30).

Al igual que el FNT- α , el FNT- β es una citocina de gran importancia en los procesos inmunológicos e inflamatorios con actividad citotóxica contra las células tumorales. Importantes SNP han sido descritos para el gen codificador, en los que se destacan una substitución de G por A en la posición p252 en el primer intrón asociado con sobreexpresión del FNT- β (31). En poblaciones mexicanas, que incluyen pacientes con gastritis no atrófica, metaplasia intestinal, cáncer gástrico, úlcera duodenal y asintomáticos, la evaluación del polimorfismo FNT- β p252 (G/A), mediante PCR-RFLP, indica una significativa asociación del alelo A con CG, hecho que sugiere que la presencia del SNP favorece selectivamente el desarrollo de lesiones neoplásicas gástricas graves (29).

En este estudio se incluyó el análisis de polimorfismos en los genes codificadores de las proteínas HSP70 considerados como factores inmunogenéticos relacionados con enfermedades inflamatorias y tumorales como el CG. Las proteínas HSP70 actúan como chaperonas de los péptidos antigénicos derivados de las células tumorales que llevan a un reconocimiento inmune antitumoral por los linfocitos T citotóxicos (32). Los polimorfismos que incluyeron HSP70-1 (-p190 G/C), HSP70-2 (-p1267 A/G) y HSP70-HOM (-p2437 T/C) evidencian solo al alelo C p190 del gen HSP70-1, asociación significativa con CG o C/G de gastritis no atrófica con metaplasia intestinal y con cáncer gástrico, hecho que sostiene que el genotipo C/C es un posible factor de riesgo. Aunque los polimorfismos en los genes HSP70-2 y HSP70-HOM no presentaron ninguna asociación con CG, el análisis conjunto de las frecuencias de los diferentes genotipos combinados de SP70 permitió identificar que HSP70-1 G/G, HSP70-2 A/G y HSP70_HOM T/T estuvieron ausentes en todos los pacientes con cáncer gástrico, lo que sugiere que esta combinación podría ser un factor protector en contra del desarrollo de esta patología (29).

VARIABILIDAD INTRÍNSECA EN LAS PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LOS MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN

Las células están constantemente expuestas a una amplia variedad de agentes genotóxicos de fuentes tanto endógenas como exógenas, de ahí que las vías de reparación del ADN sean responsables de mantener la integridad del genoma. En este contexto, el gen de reparación XRCC1 (*X-ray repair cross-complementing Group 1*) es esencial en los procesos de reparación por escisión de base y reparación de rupturas de cadena sencilla. Más de 60 polimorfismos de un solo nucleótido XRCC1 validados son listados en la base de datos Ensembl, de los cuales, los más estudiados son los cambios genéticos en el exón 6 (Arg194Trp) y en el exón 10 (Arg399Gln). Los polimorfismos en este gen pueden producir cambios en proteínas conservadas que alteran la capacidad de reparación, incrementando así la susceptibilidad a enfermedades, incluido el cáncer (33).

Otro gen importante en la vía de reparación del ADN es el codificante para la proteína XRCC3 (*X-ray repair cross-complementing Group 3*), que actúa en el rompimiento del ADN de doble cadena e interactúa y estabiliza Rad51, uno de los componentes de la vía de la reparación homóloga, que repara la información perdida de un sitio de rompimiento, lo que genera una prevención de una aberración cromosómica. El principal polimorfismo en este gen involucra el cambio de treonina a metionina en el codón (Thr241Met) en el exón 7. Aunque se conoce muy poco acerca de las consecuencias funcionales de esta variación, algunos estudios observaron una relación positiva entre este polimorfismo y un incremento en el riesgo de cáncer, de piel de mama y de pulmón (34).

En pacientes brasileños con gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico y grupos controles, el estudio de Duarte (35) analizó los polimorfismos de los genes XRCC1 y XRCC3 involucrados en los mecanismos de reparación del ADN. Los polimorfismos Arg194Trp, Arg399Gln del gen XRCC1 y Thr241Met del gen XRCC3 fueron determinados mediante la técnica PCR-RFLP con las enzimas de restricción MspI y NlaIII. Los resultados no reportaron una asociación entre los polimorfismos y el incremento en el riesgo de gastritis crónica y cáncer gástrico; sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de adquirir gastritis crónica cuando en el paciente fueron encontrados los alelos Arg194Trp, Arg399Gln y Thr241Met, lo que soporta la hipótesis de un efecto aditivo de estos tres polimorfismos. Los autores (35) afirmaron que la presencia de los polimorfismos lleva a una reducida capacidad de reparación, toda vez que las mutaciones se acumulan en el ADN de las células epiteliales del estómago a causa del proceso inflamatorio originado por la presencia de *H. pylori* o la influencia de factores ambientales.

Contrario a lo observado en pacientes brasileños, en una población china, Qiao (36) identificó la asociación de dos variantes alélicas en el gen XRCC1: una sustitución A/G en la posición 280 exón 9 (Arg/His) y una sustitución G/A sustitución 399 exón 10 (Arg/Gln) con la susceptibilidad a cáncer gástrico.

Los resultados de las investigaciones demuestran la presencia de polimorfismos en los genes de reparación XRCC1 y XRCC3 asociados con el desarrollo de CG, y la contribución conjunta que tienen en el incremento de la susceptibilidad de padecer esta enfermedad y otros tipos de cáncer. Los autores (35, 36) concuerdan en la importancia de incluir más polimorfismos genéticos de la vía de reparación del ADN para verificar la interacción gen-gen, que puede ser esencial en la etiología de la enfermedad.

VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LA DESINTOXICACIÓN DE COMPUESTOS CARCINÓGENOS LLEVADA A CABO POR LAS ENZIMAS METABÓLICAS

Las isoenzimas más importantes y estudiadas en relación a la protección contra cáncer por detoxificación de numerosos compuestos potencialmente citotóxicos/genotóxicos son las enzimas de metabolización fase I, conocidas como *monooxigenasas citocromo P450* (CYP1A1, CYP2E1) (37), involucradas en la biotransformación de xenobióticos tales como: hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), nitrosaminas y dioxinas, como las que están en el humo del tabaco, y las de fase II, las enzimas glutatión S-transferasas (GST), encargadas de la desintoxicación de compuestos potencialmente carcinogénicos (1).

La mayoría de las enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos son polimórficas y han sido asociadas con susceptibilidad diferenciada a cáncer. Por un lado, para las enzimas de metabolización fase II, los genes que codifican las tres principales GST isoenzimas (GSTP1, GSTT1 y GSTM1 ampliamente expresadas a través del tracto gastrointestinal) son altamente polimórficas. Dos polimorfismos comunes de delección en los genes GSTT1 y GSTM1 que resultan en una ausencia de la proteína activa han sido los más estudiados y han estado asociados con un alto riesgo de CG debido a la poca capacidad de desintoxicar los compuestos carcinogénicos (38, 39).

En cuanto a los pacientes colombianos con adenocarcinoma gástrico y controles, está el estudio de las delecciones homocigóticas de GSTM1 (GSTM1-0) y GSTT1 (GSTT1-0), mediante el método de determinación PCR-RFLP por presencia/ausencia de una banda de 480pb en GSTT1 y presencia/ausencia de una banda de 215pb en GSTM1 (1). En el análisis, la frecuencia del polimorfismo de delección de GSTM1 fue alta en los pacientes con CG, comparada con el grupo control, lo que lleva a la disminución o supresión de la

síntesis de esta enzima, involucrada en el proceso de desintoxicación de compuestos químicos como los hidrocarburos poliaromáticos y las nitrosaminas, encontrados en el humo del cigarrillo, los alimentos, los compuestos agroquímicos y los fármacos antineoplásicos (1). En el mismo estudio, no hubo ninguna asociación del polimorfismo de delección de GSTT1 con CG (1), resultado correspondiente con estudios en poblaciones españolas (39). Lo anterior sugiere una influencia del grupo étnico o de la exposición a distintos factores ambientales sobre la frecuencia del polimorfismo.

Por otro lado, en cuanto a las enzimas de metabolización fase I, para el gen CYP1A1 hay dos polimorfismos no sinónimos asociados con el desarrollo de cáncer: una transición de T a C, determinada mediante corte con la enzima MspI y que detecta la presencia del alelo mutante CYP1A1*2A (comúnmente llamado *alelo m2*), y una sustitución de A a G en el codón 462 en el exón 7 (Ile462Val, rs1048943). Se piensa que estas variaciones pueden alterar la expresión y función de CYP1A1 y potencialmente influir en el balance entre la activación metabólica y la detoxificación de sustancias tóxicas, que finalmente conduce a una susceptibilidad al riesgo de cáncer (40). Para el gen CYP2E1 ha sido descrita principalmente la variante RsaI/PstI, que lleva a la sustitución de C por T, donde el alelo silvestre corresponde a CYP2E1*5A y el alelo mutante a CYP2E1*5B (comúnmente llamado *alelo c2*), polimorfismo causante de una sobreexpresión del gen asociado con el desarrollo de procesos neoplásicos (41).

En pacientes colombianos con neoplasia gástrica y controles, Castaño (42) reportó polimorfismos en el gen CYP1A1 (alelos m1 y m2) y CYP2E1 (alelos c1 y c2). Para el gen CYP1A1, los resultados indicaron que no hubo asociación entre los polimorfismos y el desarrollo de CG, mientras que para el gen CYP2E1 fue reportado que el alelo c2 en condición heterocigota u homocigota presentó una asociación significativa con el riesgo de CG, susceptibilidad que aumentó para los tres genotipos de este polimorfismo cuando estuvo asociada con el tabaquismo. En concordancia, estudios como el de Gao (43) indicaron que los individuos homocigotos y heterocigotos con este polimorfismo presentaron un incremento en el riesgo cuando fumaron y consumieron altas cantidades de carne.

Contrario a estos resultados, en la población costarricense pudo encontrarse que los individuos con un genotipo homocigoto del alelo c2 presentaron una menor frecuencia de CG y que, por tanto, este alelo podría actuar como factor de protección contra esta neoplasia (44). Es posible que este genotipo represente protección contra el CG por poseer una mayor actividad transcripcional y, en consecuencia, una mayor capacidad para desintoxicar sustancias. Los autores del estudio consideraron que deben tenerse en cuenta los posibles factores de riesgo, como la edad y la

procedencia, que pueden influir en la determinación de la asociación de dicho polimorfismo en el riesgo de CG.

MECANISMOS DE SUPRESIÓN TUMORAL O QUE INTERVIENEN EN LA APOPTOSIS

La división celular es esencial para el desarrollo normal de un tejido y es un proceso que requiere de una serie de proteínas reguladoras que controlan todas las fases del ciclo celular. Las vías que gobiernan el ciclo y que son fundamentales en el crecimiento celular están alteradas en prácticamente todos los tipos de cáncer. En diferentes estadios del ciclo, la detección del daño al ADN o de los errores de replicación puede llevar a una detención del ciclo y a apoptosis, mecanismo que previene la acumulación de mutaciones en el ADN con potencial oncogénico, y es llevado a cabo por múltiples proteínas, incluida la codificada por el gen TP53 (45, 46).

La fosfoproteína nuclear p53 funciona como un factor de transcripción, que forma un complejo tetramérico que reconoce una secuencia específica de ADN y estimula la transcripción de diversos genes. Es considerada una de las barreras mejor conocidas contra la transformación maligna, ya que constituye el componente central de un sistema que destruye rápidamente las células dañadas y perjudiciales para el organismo (47, 48). En relación con el cáncer, el polimorfismo en el exón 4, codón 72, es el más estudiado en p53 y es aquel que codifica una arginina (Arg) o una prolina (Pro). Este polimorfismo -342 C/G en el codón 72 está determinado por PCR-RFLP, con la enzima de restricción BstU1 (49).

Los reportes indican que la proteína p53 codificada por el alelo Pro no media eficientemente la transcripción y sus funciones reparadoras están disminuidas, hecho que puede desencadenar procesos neoplásicos (47). Los estudios de asociación de este polimorfismo con la susceptibilidad o progreso de cáncer presentan resultados inconsistentes en diferentes etnias. Por un lado, para Latinoamérica, en poblaciones de Colombia y Costa Rica, no hubo asociación del polimorfismo Pro/Pro con el riesgo de desarrollar CG (49, 50), mientras que en poblaciones de Japón hubo una asociación positiva del genotipo Pro/Pro y el riesgo de desarrollar CG de tipo difuso, lo que hace de este polimorfismo un biomarcador de susceptibilidad a este tipo de cáncer (51).

De otro lado, las investigaciones de los mecanismos de supresión tumoral en CG actualmente incluyen el análisis de genes como CDH1, codificador de E-cadherina, que desempeña un papel fundamental en el establecimiento y mantenimiento de la adhesión intercelular y de la arquitectura de los epitelios (52).

Reportes en pacientes mexicanos indican que el polimorfismo en la región promotora del gen CDH1 (-160 C/A), asociado con una pérdida de la función de E-cadherina, está

relacionado con CG difuso familiar y CG difuso hereditario (51). Por otra parte, Steinberg (53) destaca la identificación de las alteraciones en las regiones exónicas (7, 8 y 9) del gen de E-cadherina en pacientes con tumores gástricos de diferentes grupos étnicos (africanos americanos, asiáticos, caucásicos e hispanos), relevantes en la caracterización de posibles biomarcadores de oncogenicidad. Los resultados muestran tres inserciones de tipo SNP en el exón 8 en pacientes hispanos e inserciones polinucleotídicas en el mismo exón en pacientes asiáticos y caucásicos. Los autores consideran que las inserciones se originan durante la carcinogénesis y podrían ser marcadores de la progresión del tumor (53).

MECANISMOS MOLECULARES DE REGULACIÓN CELULAR

El crecimiento celular comienza por la unión de un producto de señalización, un factor de crecimiento a un receptor específico, razón por la cual los receptores son importantes reguladores de funciones celulares tales como el crecimiento celular y la diferenciación (54).

En cuanto a las diferentes familias de receptores, hay una que se caracteriza por poseer actividad tirosina-cinasa, denominada *familia de receptores HER*. Estos desempeñan un papel crucial en el control de procesos celulares básicos como: proliferación, migración, metabolismo, diferenciación y supervivencia celular, así como en la regulación de la comunicación intercelular durante el desarrollo, procesos que tienen un rol importante en el desarrollo de cáncer (55).

La familia tirosina-cinasa HER está representada por 4 receptores: HER-1, también llamado *receptor del factor de crecimiento epidérmico* (EGFR/ERbB1), HER-2 (ERbB2), HER-3 y HER-4 (55). El EGFR tiene un papel fundamental en el proceso de control en muchas células y su expresión anormal está estrechamente relacionada con una amplia variedad de tumores malignos (56). Estudios en el gen EGFR identificaron una variante polimórfica derivada de una substitución de G por A, que conduce a un cambio de una arginina a una lisina en el codón 521, en el subdominio extracelular del gen (variante también conocida como *EGFR-R521K*). Se piensa que el alelo mutante EGFR-R521K puede atenuar la función de unión del ligando, la estimulación del crecimiento, la actividad tirosina-cinasa y la inducción de algunos protooncogenes (57). Por su parte, estudios indican que el receptor de membrana HER-2 está sobreexpresado entre el 13% y el 25% de los pacientes con CG y más frecuentemente en los tumores de tipo intestinal y en los localizados en la unión esofagóstrica (52). La variación más investigada en este gen corresponde al polimorfismo denominado *HER2-I655V*, localizado en la región codificante del dominio transmembrana, que resulta

en una transición de A por G y está asociado con el riesgo de desarrollar cáncer, puesto que puede desestabilizar la formación de dímeros activos del receptor (58).

Un estudio en poblaciones mexicanas que incluyen pacientes con cáncer gástrico, con lesiones gástricas premalignas (metaplasia intestinal y gastritis atrófica) y con gastritis crónica no atrófica o controles, identifica los polimorfismos R21K en el gen EGFR y I655V A/G en el gen ERBB2 y observa que la distribución en la frecuencia de genotipos de ambos polimorfismos no difiere significativamente entre los tres grupos, con la conclusión de que no están asociados con el desarrollo de CG en la población del estudio (59). Además del polimorfismo R21K, Yang (60) reportó en poblaciones chinas la presencia del SNP +2073 A/T en el exón 16. En un análisis estratificado en pacientes con CG, también reportó que el alelo T estaba significativamente asociado con un incremento en la metástasis de los ganglios linfáticos.

Dada la importancia del gen EGFR en el desarrollo de los procesos neoplásicos, hay reportes de investigaciones en secuencias codificadoras del dominio cinasa (exones 18-21) y análisis FISH del cromosoma 7 en la posición 7p12. El estudio de Moutinho (61), en pacientes de Portugal diagnosticados con CG, mostró alteraciones estructurales de este receptor, con la presencia de mutaciones del tipo missense en los exones 20 y 21 del gen EGFR. Una de las mutaciones en el exón 20 (C/T) produce un cambio de alanina por una valina y la segunda mutación en el exón 21 (A/G), una substitución de asparagina a ácido aspártico. En el exón 20, además, fueron identificadas mutaciones *silenciosas* en un solo caso de los estudiados y *ausentes* en el grupo control (2301C>T Ala767Ala, 2415 C>T His805His); sin embargo, estas mutaciones no han sido reportadas en otros estudios. Dada su localización en el dominio cinasa de EGFR, es posible inferir que pueden afectar la actividad del receptor (61).

En cuanto al análisis FISH, realizado en pacientes con la patología (61), hubo un incremento en el número de copias en los casos de amplificación del gen y polisomía del cromosoma 7. Los fenómenos de amplificación génica suponen una duplicación de secuencias de ADN que originan múltiples copias de un gen, de modo que este incremento de dosis génica puede contribuir con el desarrollo neoplásico. De esta manera, la correlación de polimorfismos y el análisis FISH con los parámetros clínicos mostraron una asociación entre las alteraciones en EGFR (mutación/amplificación) y el tamaño del tumor, el cual fue significativo para el caso de carcinomas que ya estaban invadiendo la membrana basal y propagándose hacia la pared gástrica, lo que sugiere que las alteraciones en este gen podrían conferir un comportamiento invasivo a las células neoplásicas. Resultados similares fueron observados en HER-2, donde también ocurre una amplificación del gen en casos de CG avanzado (62).

De acuerdo con estos reportes de asociación (59-62), queda demostrado que el rol de los diferentes polimorfismos identificados en el gen EGFR y HER-2 en diferentes áreas geográficas proporcionan una valiosa orientación para el diagnóstico genético de CG, que llegan a ser útiles para evaluar el pronóstico de pacientes con esta enfermedad.

Los recientes avances en tecnología de la secuenciación han favorecido el desarrollo de bases de datos mundiales a partir de la secuenciación de genomas de un amplio número de personas en diferentes poblaciones alrededor del mundo, como fuente de conocimiento sobre la variación genética humana. Tal es el caso del proyecto 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/>).

Con respecto a los genes antes mencionados, en la tabla 1 están resumidas las principales variantes o polimorfismos asociados con el desarrollo de CG, así como las frecuencias de los alelos de cada variante en cinco poblaciones de estudio: americanos (AMR), africanos (AFR), asiáticos del este (EAS), europeos (EUR) y asiáticos del sur (SAS), en el proyecto 1000 Genomes.

En cuanto a los genes involucrados en la respuesta inflamatoria e inmune, están la IL-1 β , para la que hay reportes de tres tipos de variantes asociadas con CG: -31C>T (rs1143627), -511T>C (rs16944) y la variante +3954C>T (rs1143634). De acuerdo con las frecuencias alélicas reportadas para la población americana, los alelos más frecuentes son C (55%), T (55%) y C (87%), respectivamente, con identificación de las frecuencias más bajas de estos alelos en la población europea. Por otra parte, para el gen IL-10, las variantes reportadas son -1082A>G, (rs1800896), -819C>T (rs1800871), con una frecuencia alélica mayor para la población americana de los alelos A (70%) y C (67%), respectivamente, con frecuencia baja en poblaciones europeas y del este de Asia. Otra citocina proinflamatoria de importancia en la apoptosis es el FNT, gen para el cual hay reportes de variantes como -308G>A (rs1800629) y -252A>G (rs900253), siendo más frecuente para América el alelo G, con frecuencias del 93% y 68%, respectivamente.

En cuanto a los genes involucrados en las vías de reparación por escisión de base y reparación homóloga que mantienen la estabilidad del ADN, se destaca el gen XRCC1 con las variantes -280G>A (rs25489), -194C>T (rs1799782) y -399G>A (rs25487), con una mayor frecuencia para América de los alelos G (94%), C (88%) y G (88%), respectivamente, y menor para la población europea. Por otra parte, el gen XRCC3, con la variante -241C>T (rs861539), que presenta la frecuencia más alta del alelo C (77%) en la población americana.

En la vía del metabolismo de xenobióticos por citocromo P450, participan genes como el CYP1A1, que presenta, entre otras, las siguientes variantes polimórficas: -6235T>C (rs4646903) y -462A >G (rs1048943), con una

Tabla 1. Información detallada de 12 genes asociados con el desarrollo de cáncer gástrico (CG) que señala la vía metabólica, los factores de riesgo, las variantes o polimorfismos y la frecuencia alélica de acuerdo con los datos proporcionados por el proyecto 1000 Genomes

Gen	Vía metabólica	Factores de riesgo	Variantes	Alelos	AMR %	AFR %	EAS %	EUR %	SAS %	
IL-1 β	Respuesta inflamatoria	Riesgo de CG después de la infección por <i>H. pylori</i>	IL-1 β , -31C>T (rs1143627)	C	55	63	48	35	60	
			IL-1 β , -511T>C (rs16944)	T	45	37	72	65	40	
			IL-1 β , +3954C>T (rs1143634)	T	55	57	47	35	60	
				C	45	43	53	65	40	
				C	87	88	98	75	85	
				T	13	12	2	25	15	
IL-10	JAK-STAT signaling pathway Respuesta inflamatoria Interacción receptor de citocina-citocina	Consumo de cigarrillo	IL-10, -1082A>G, (rs1800896)	A	70	69	95	55	76	
			IL-10, -819C>T (rs1800871)	G	30	31	5	45	24	
		Infección por <i>H. pylori</i>			C	67	56	32	76	54
						T	33	44	68	24
FNT	Respuesta inmune e inflamatoria Apoptosis	Infección por <i>H. pylori</i>	FNT, -308G>A, (rs1800629)	G	93	88	94	87	95	
			FNT, -252A>G, (rs900253)	A	7	12	6	13	5	
		Consumo de alcohol			A	32	33	32	46	48
						G	68	67	68	54
XRCC1	Reparación por escisión de base	Radiación Ionización	XRCC1, -280G>A, (rs25489)	G	94	97	90	94	90	
			XRCC1, -194C>T, (rs1799782)	A	6	3	10	6	10	
		Agentes alquilantes			C	88	93	72	95	89
						T	12	7	28	5
		Consumo de cigarrillo			G	88	93	72	95	89
				A	12	7	28	5	11	
XRCC3	Recombinación homóloga	Radiación Ionización	XRCC3, -241C>T, (rs861539)	C	77	81	93	61	79	
					T	23	19	7	39	21
Citocromo P450, familia 1, subfamilia A	Metabolismo de xenobióticos por citocromo P450 Estrés oxidativo	Consumo de cigarrillo	CYP1A1, -6235T>C, (rs4646903)	T	59	77	57	89	66	
			CYP1A1, -462A>G, (rs1048943)	C	41	23	43	11	34	
				A	65	99	75	97	87	
				G	35	1	25	3	13	
Citocromo P450, familia 2, subfamilia E	Metabolismo de xenobióticos por citocromo P450 Metabolismo del triptófano	Consumo de cigarrillo	CYP2E1, -1053C>T, (rs2031920)	C	88	100	80	96	99	
					T	12	0	20	4	1
TP53	Vía p53 Ciclo celular	Edad	TP53, -342C>G, (rs1042522)	C	68	33	59	71	51	
		Etapa del cáncer			G	32	67	41	29	49
CDHE	Comunicación celular CAM	Historia familiar de CG	CDHE, -160C>A, (rs16260)	C	75	87	69	72	75	
			CDHE, -1018A>G, (rs116093741)	A	25	13	31	28	25	
				A	100	100	100	100	100	
				G	0	0	0	0	0	
EGFR, HER-1	Interacción receptor-ECM	Consumo de cigarrillo Género	EGFR, -521G>A, (rs2227983)	G	67	94	48	72	65	
					A	33	6	52	28	35
ERBB2, HER-2	Proteína cinasa activada por mitógeno Fosfatidilinositol-3 cinasa	Alto IMC/obesidad	ERBB2, -655A>G, (rs1136201)	A	86	99	88	75	87	
					G	14	1	12	25	13
HSPA1A, HSP70-1	Respuesta celular al estrés por calor Endocitosis Vía ubiquitina proteosoma	Etapa avanzada	HSP70-1, -190G>C, (rs1043618)	G	63	20	71	61	59	
			HSP70-HOM, +2437T>C, (rs2227956)	C	37	80	29	39	41	
				T	92	99	77	84	84	
				C	8	1	23	16	16	
HSP90AA1	Respuesta celular al estrés por calor	Etapa avanzada	HSP90AA1, -C>T, (rs4947)	C	16	72	20	16	17	
					T	84	28	80	84	83
HSP90AB1	Respuesta celular al estrés por calor		HSP90AB1, -C>T, (rs13296)	C	64	81	71	68	63	
					T	36	19	29	32	37
HSP90B1	Respuesta celular al estrés por calor		HSP90B1, -C>G, (rs2070908)	C	56	61	46	65	47	
					G	44	39	54	35	53

* Frecuencias alélicas, 1000 Genomes Project Phase 3.

AMR: americanos; AFR: africanos; EAS: asiáticos del este; EUR: europeos; SAS: asiáticos del sur; CDHE: gen codificador de E-cadherina; CG: cáncer gástrico; ECM: matriz extracelular; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERBB2: receptor de tirosina-cinasa 2; FNT: factor de necrosis tumoral; HSP90AA1: proteína de choque térmico 90-KD, alfa, clase A, miembro 1; HSP90AB1: proteína de choque térmico 90-KD, beta, clase A, miembro 1; HSP90B1: proteína de choque térmico 90-KD, beta 1; IL-10: interleucina; IMC: índice de masa corporal; TP53: proteína de tumor p53; XRCC1: grupo 1 de complementación cruzada de reparación de rayos X; XRCC3: grupo 3 de complementación cruzada de reparación de rayos X.

frecuencia mayor de los alelos T (59%) y A (65%) para América, y menor en comparación con poblaciones de Europa y África. El gen CYP2E1 con la variante 1053C>T (rs2031920), que en América presenta la mayor frecuencia para el alelo C (88%), similar a las poblaciones restantes donde los valores son altos.

El gen TP53, importante en el ciclo celular y la apoptosis, presenta una variante ampliamente estudiada, -342C>G (rs1042522), de la cual se reporta que el alelo C tiene la mayor frecuencia (68%) en América, mientras que la población africana tiene el valor más bajo de frecuencia para dicho alelo.

En la tabla 1 se muestran dos variantes para el gen codificador de E-cadherina (CDHE), involucrado en los mecanismos de señalización y comunicación celular: -160C>A (rs16260) y -1018A>G (rs116093741). En la población americana, el alelo C de la variante rs16260 muestra la mayor frecuencia, y para el caso de la variante rs116093741, los estudios revelan que en las poblaciones analizadas no hay determinación de la presencia del alelo G, con una fijación del 100% del alelo A.

Los estudios de los genes codificadores de los receptores de tirosina-cinasa, HER-1 y HER-2, identificaron variantes tipo -521G>A (rs2227983) para el gen HER-1, con alta frecuencia para el alelo G en la población americana y menor para Asia del Este; y la variante -655A>G (rs1136201) para el gen HER-2, con una frecuencia superior del alelo A (86%) en América.

Finalmente, en cuanto al grupo de genes codificadores de las proteínas de choque térmico involucradas en los procesos de respuesta celular, están los genes HSP70, con las variantes -190G>C (rs1043618) y +2437T>C (rs2227956), con una frecuencia superior de los alelos G y T en la población americana. Además, fueron identificadas variantes en los genes codificadores de las proteínas HSP90; tal es el caso de los polimorfismos HSP90AA1, -C>T (rs4947), HSP90AB1, -C>T (rs13296) y HSP90AB1, -C>T (rs13296).

CONCLUSIONES

El estudio de los factores implicados en el desarrollo del cáncer gástrico (CG) es clave tanto en el entendimiento de la etiología del cáncer, así como en la identificación de las poblaciones de individuos que presentan mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad y que son pacientes que requieren de un seguimiento, atención y tratamiento precoces.

En el estudio de los polimorfismos en genes involucrados como factores inmunogenéticos, cabe mencionar que los reportados para los genes interleucina 1 β (IL-1 β), IL-1RN e IL-10 evidencian niveles diferentes de asociación con el desarrollo de cáncer, de tal manera que el genotipo CC en la posición -31 del gen IL-1 β está relacionado principal-

mente con una predisposición a la infección por *H. pylori* en enfermedades como gastritis crónica no atrófica y úlcera gástrica. El genotipo TT para el gen IL-1B-511 está asociado con el desarrollo de cáncer y el alelo IL-1RN*2 es frecuente en pacientes con úlceras gástricas y adenocarcinomas. Por su parte, la presencia del alelo A del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) p308 del promotor y el alelo A del FNT- β p252 favorecen selectivamente el desarrollo de lesiones neoplásicas gástricas graves.

En los genes involucrados en los mecanismos de reparación del ADN, puede observarse la asociación conjunta de los polimorfismos Arg194Trp, Arg399Gln y Thr241Met de los genes XRCC1 y XRCC3 con un aumento en el riesgo de adquirir gastritis crónica. Como marcadores de susceptibilidad del riesgo de CG está la sustitución A/G en la posición 280, exón 9 (Arg/His) y la sustitución C/A en la posición 399, exón 10 (Arg/Gln), en el gen XRCC1.

El estudio de los genes codificadores de enzimas metabólicas responsables de la desintoxicación de compuestos carcinogénicos revela que la delección de GSTM1 presenta una asociación significativa con el desarrollo de CG debida a la disminución o supresión de la síntesis de esta enzima, encargada de los procesos de desintoxicación de compuestos químicos. Por su parte, la presencia del alelo C2 en condición heterocigota u homocigota en el gen CYP2E1 está relacionada con la susceptibilidad al riesgo de CG asociado con el tabaquismo. Las contradicciones en cuanto a este polimorfismo indican que el alelo C2 podría actuar en otros casos como factor de protección contra esta neoplasia.

El alelo Pro y el genotipo Pro/Pro en el gen TP53 que codifica para la proteína P53, encargada de los mecanismos de supresión tumoral y apoptóticos, son reportados como un biomarcador de susceptibilidad a desarrollar CG de tipo difuso. De igual forma, el CG de tipo difuso familiar y hereditario está asociado con un polimorfismo en la región promotora del gen CDH1 (-160 C/A), y hay reportes de regiones exónicas alteradas de este gen en pacientes hispanos con diferentes tipos de CG.

Finalmente, los estudios en receptores con actividad tirosina-cinasa, claves en el control de procesos celulares básicos, reportan que las mutaciones en el gen EGFR y los fenómenos de amplificación génica presentan una asociación significativa con el tamaño del tumor, debido a que confieren un comportamiento invasivo a las células neoplásicas.

De esta manera, la revisión documental recoge algunos estudios de los numerosos polimorfismos localizados en genes involucrados en el desarrollo del CG, mediante diferentes reportes publicados, algunos contradictorios, hecho que refleja la importancia de los estudios de los factores genéticos en diferentes genes y en poblaciones de distintas áreas geográficas y estilos de vida, para poder determinar de forma concluyente el rol de las diferentes variantes alélicas.

cas en el desarrollo de CG. Lo anterior es primordial en la investigación epidemiológica para la identificación de los marcadores genéticos de susceptibilidad y/o pronóstico.

REFERENCIAS

1. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, et al. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomedica*. 2004;24:153-62.
2. Osorio ME, Pineda B. Informe Anual 2013, Perspectiva del Sistema de Salud Colombiano. [Monografía en Internet]. Bogotá: Programa Así Vamos en Salud; 2013.
3. Torres J, Sanchez J. Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares. *Gac Med Mex*. 2011;147:72-3.
4. Corte Z, Casado MM, Augé JM, et al. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas. España, Madrid: Elsevier; 2010.
5. Lauren T. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
6. Cuello C, Correa P, Zarnara G. Histopathology of gastric dysplasia. *Am J Surg Path*. 1979;3:491-500.
7. Fox J, Wang T. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(1):60-9.
8. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:467-77.
9. Gómez M, Otero W, Ruiz X. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol*. 2009;24(2):134-43.
10. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(3):292-306.
11. Xian W, Hongchuan J. The epigenetic aspect of gastric cancer. En: Lofty M (editor). *Gastric carcinoma—Molecular aspects and current advances*. Rijeka: Lofty M; 2011. p. 55-70.
12. Checa-Caratachea MA. Polimorfismos genéticos: importancia y aplicaciones. *Revi Inst Nal Enf Resp Mex*. 2007;20(3):213-21.
13. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cub Salud Pública*. 2005;31(3):174-81.
14. Marin F. Análisis de la variabilidad genética de los genes MUC y TFF de protección de la mucosa gástrica en relación al cáncer gástrico y las lesiones precursoras. Tesis doctoral. Barcelona España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
15. González CA, Sala N, Capellá G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;100(3):249-60.
16. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404:398-402.
17. Seok JK, Yeul. Molecular markers in gastric cancer: can they predict prognosis? *Cancer Res Treat*. 2003;35(1):1-2.
18. Estrada A, Sandoval J, Guevera M, et al. Uso de la técnica SSCP para detectar mutaciones puntuales del ADN mitocondrial humano. *Rev Perú Biol*. 2005;12(3):349-58.
19. Esperón AA, Noa IV, Reyes L. Introducción de la técnica PCR-RFLP para el diagnóstico de dos mutaciones en el gen VHL. *MediSur*. 2013;11(3):361-7.
20. Fuentes-Parana E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C. Infección, inflamación y cáncer gástrico. *Salud Publica Mex*. 2009;51(5):427-33.
21. Morán Y, Cañas M, Grimán P, et al. Distribución de polimorfismos genéticos de interleuquina-1 en individuos de la región centroccidental de Venezuela. *Acta Biol Colomb*. 2009;14(1):185-94.
22. Arango MT, Jaramillo C, Montealegre MC, et al. Genotipificación de los polimorfismos -511, -31 y +3954 del gen de la interleucina-1 β humana en una población colombiana con cuadro de dispepsia. *Biomédica*. 2010;30:199-206.
23. Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1674-87.
24. Xue H, Lin B, Ni P, et al. Interleukin-1B and Interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1604-17.
25. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, El-omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer*. 2005;114:237-41.
26. Martínez T, Hernández G, Bravo M, et al. 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. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15(2):31-43.
27. Melo-Barbosa HP, Martins LC, Batista dos Santos SE, et al. Interleukin-1 and TNF- α polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1465-71.
28. Aguillón JC, Cruzat A, Cuenca J, et al. El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. *Rev Med Chile*. 2002;130:1043-50.
29. Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer*. 2010;126(8):1861-8.
30. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, et al. Tumor-necrosis factor-A polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:1443-5.
31. Yoon JH, Song JH, Kang YH, et al. TNF- α and TNF- β polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population. *Mol Cell Toxicol*. 2010;6(2):161-7.
32. Juhasz K, Lipp AM, Nimmervoll B, et al. The complex function of Hsp70 in metastatic cancer. *Cancers*. 2014;6:42-66.
33. Falagan-Lotsch P, Rodrigues MS, Esteves V, et al. XRCC1 gene polymorphisms in a population sample and in women with a family history of breast cancer from Rio de Janeiro (Brazil). *Genet Mol Biol*. 2009;32(2):255-9.
34. Ming-Juan J, Kun C, Liang S, et al. The association of the DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism with susceptibility to colorectal cancer in a Chinese population. *Cancer Genet*. 2005;163:38-43.
35. Duarte MC, Colombo J, Baptista-Rossit AR, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3,

- interaction with environmental exposure and risk of chronic gastritis and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11(42):6593-600.
36. Qiao W, Wang T, Zhang L, et al. Association study of single nucleotide polymorphisms in XRCC1 gene with the risk of gastric cancer in chinese population. *Int J Biol Sci*. 2013;9:753-8.
 37. Quiñones L, Roco A, Squicciarini, et al. Genetic polymorphisms and its influence in chemotherapeutic treatment of leukemic patients. *Cuad Med Soc (Chile)*. 2010;50(4):288-95.
 38. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1995;30:445-600.
 39. García-González MA, Quintero E, Bujanda L, et al. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis*. 2012;27(6):771-7.
 40. Fan-dong M, Cheng-guang S, Xin T, et al. Association between cytochrome P450 1A 1 (CYP1A1) gene polymorphisms and the risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8108.
 41. Morita M, Le Marchand L, Kono S, et al. Genetic polymorphism of CYP2E1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka colorectal cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):235-41.
 42. Castaño-Molina E, Santacoloma M, Arango L, et al. CYP1A1, CYP2E1 y riesgo a cáncer gástrico en una población colombiana de alta incidencia. *Acta Biol Colomb*. 2009;14(3):203-16.
 43. Gao C, Takezaki T, Wu J, et al. Interaction between Cytochrome P450 2E1 Polymorphism and environmental factors with risk of esophageal and stomach cancer in chinese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:29-34
 44. González A, Ramírez V, Cuenca P, et al. Polimorfismos en los genes de desintoxicación CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 y GSTM1 en la susceptibilidad al cáncer gástrico. *Rev Biol Trop*. 2004;52(3):591-600.
 45. Hernández M, Hernández-Menéndez M. Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev Cubana Oncol*. 2001;17(1):65-71.
 46. Cañas M, Morán Y, Camargo ME, et al. Polimorfismo del codón 72 de TP53 y riesgo de cáncer gástrico: estudio caso-control en individuos de la región centroccidental de Venezuela. *Invest Clin*. 2009;50(2):153-61.
 47. Rangel-López A, Piña-Sánchez P, Salcedo M. Variaciones genéticas de gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis. *Rev Invest Clin*. 2006;58:254-64.
 48. Roa JC, Roa I, Araya JC, et al. Gen supresor de tumores p53 en neoplasias digestivas. *Rev Med Chile*. 2002;128(11):1269-78.
 49. Alpízar-Alpízar W, Sierra R, Cuenca P, et al. Asociación del polimorfismo del codón 72 del gen p53 con el riesgo de cáncer gástrico en una población de alto riesgo de Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 2005;53(3-4):317-24.
 50. Cardona-Rivas D, Castaño-Molina E, Marín-Marmolejo JC. Cáncer gástrico, tabaquismo, consumo de licor, estrato socioeconómico y polimorfismo en el codón 72 del gen P53 en una población de Manizales. *Biosalud*. 2007;6:33-44.
 51. Hiyama T, Tanaka S, Kitadai Y, et al. p53 Codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Int J Cancer*. 2002;100(3):304-8.
 52. Ramos A, More H, Medina-Franco H, et al. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en la región promotora CDH1 en cáncer gástrico familiar. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(1):38-41.
 53. Steinberg ML, Hwang BJ, Tang L, et al. E-Cadherin gen alterations in gastric cancers in different ethnic populations. *Ethn Dis*. 2008;18:70-4.
 54. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Rev Cancer*. 2004;4:361-70.
 55. Lahera-Sanchez T, Gonzalez-Hernandez OJ. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Rev Haban Cienc Med*. 2010;9(2):172-80.
 56. Zhang J, Zhan Z, Wu J, et al. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects. *PlosOne*. 2013;8(3):1-12.
 57. Kellael I, Rebai M, Abdelmajid K, et al. Genetic polymorphisms in the EGFR (R521K) and strogen receptor (T594T) genes, EGFR and ErbB-2 protein expression, and breast cancer risk in Tunisia. *J Biomed Biotechnol*. 2009;2009:753683.
 58. Rebai M, Kallel I, Hamza F, et al. Association of EGFR and HER2 polymorphisms with risk and clinical features of thyroid cancer. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(6):779-84.
 59. Torres-Jasso JH, Bustos-Carpinteyro AB, Marín ME, et al. Analysis of the polymorphisms EGFR-R521K and ERBB2-I655V in Mexican patients with gastric cancer and premalignant gastric lesions. *Rev Invest Clin*. 2013;65(2):150-5.
 60. Yang G, Rao L, Tian L, et al. An association between EGF and EGFR gene polymorphisms with gastric cancer in a Chinese Han population. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:2668-71.
 61. Moutinho C, Mateus AR, Milanezi F, et al. Epidermal growth factor receptor structural alterations in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2008;8(10):2-6.
 62. Roa I, Slater J, Carvajal D, et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. *Rev Med Chile*. 2013;141:1411-9.