



RESUMEN

Polimorfismos de nucleótido unico (snp) en la región promotora de e-cadherina (cdh1) en pacientes jóvenes con cáncer gástrico

Autor: ANTONIO RAMOS DE LA MEDINA

Coautores: Heriberto Medina Franco, Gloria Vizcaino, José Luis Medina

Area de Investigación: Biomedicina

Tipo de Autor: Docente-Investigador

Institución: HOSPITAL REGIONAL DE VERACRUZ

Dependencia: SSA

Año Residencia: -----

Hospital: -----

Matricula/Número Personal: P15681

Teléfono Laboral: 229.932.2705

Extension: 245

Teléfono Particular: 229.130.1056

Teléfono Celular: 229.901.0123

Email: ramos.antonio@inbox.edu

Email Alternativo: herimd@hotmail.com

Marco teórico:

El cáncer gástrico es la segunda neoplasia más frecuente del tracto gastrointestinal en México, y la proporción de pacientes menores de 40 años es una de las más altas reportadas en la literatura mundial hasta la fecha. El conocimiento sobre la patogénesis del cáncer gástrico es aún limitado y la influencia que diversas alteraciones genéticas tienen en el desarrollo del mismo continúa siendo materia de estudio especialmente en países con altas frecuencias de esta neoplasia. Recientemente se han descrito mutaciones germinales del gene de E-cadherina (CDH1) en relación con el desarrollo de cáncer gástrico difuso en pacientes jóvenes. La primera descripción de las bases moleculares del cáncer gástrico familiar fue realizada por Guilford en 1998, en la Univesidad de Otago, en una familia maorí en Nueva Zelanda.

Antecedentes:

El polimorfismo -160 C→A en la región promotora del gen de E-cadherina (CDH1) confiere en teoría un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico difuso al igual que otras neoplasias. En la actualidad no existe evidencia suficiente para considerar al polimorfismo -160 C→A como un factor etiológico determinante de cáncer gástrico difuso debido a que la frecuencia y tipo de alteraciones en el gen CDH1 en población mexicana se desconocen.

Hipótesis:

La frecuencia del polimorfismo -160 C→A en pacientes jóvenes con cáncer gástrico difuso es mayor en comparación con controles sanos.

Objetivo general:

Identificar la frecuencia del SNP-160 C#8594;A en pacientes jóvenes con cáncer gástrico difuso y compararla con la frecuencia en controles sanos.

Metodología:

Se realizó extracción de DNA y se analizó la frecuencia del polimorfismo -160 C#8594;A en la región promotora de CHD1 mediante reacción en cadena de la polimerasa en muestras de sangre periférica de 39 pacientes menores de 45, años y se comparó con la frecuencia del mismo polimorfismo en 79 controles sanos. Se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para asociación con el fin de analizar las diferencias entre ambos grupos.

Resultados:

La frecuencia del polimorfismo -160 C#8594;A en la región promotora de CHD1 fue significativamente mayor en los pacientes con cáncer gástrico difuso en comparación con los controles sanos.

La frecuencia del polimorfismo -160 C#8594;A en la región promotora de CHD1 fue significativamente mayor en los pacientes con cáncer gástrico difuso en comparación con los controles sanos.

La razón de momios asociada al alelo A fue de 1.98 para C/A heterocigotos (95% CI 1.01–3.98) y de 6.5 para A/A homocigotos (95% CI 2.1–19.6).

Discusión:

La identificación de mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo del cáncer es un avance fundamental en la comprensión de las génesis de cualquier neoplasia. En México, la proporción de pacientes jóvenes con cáncer gástrico es alta, y una proporción significativa de éstos presenta agregación familiar. La E-cadherina es una proteína de membrana cuya principal función es la preservación de la integridad epitelial a través del mantenimiento de la adhesión intercelular y la polaridad celular. El gen CHD1 codificador de E-cadherina se localiza en el cromosoma 16q22.1. La disfunción de la E-cadherina se asocia con el desarrollo de tumores de alto grado, invasión y metástasis en múltiples neoplasias. En 1998 se describieron mutaciones germinales en el gen CHD1 responsables del desarrollo

de cáncer gástrico difuso de alto grado en pacientes jóvenes. Estas mutaciones presentan un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. La eficacia de la vigilancia en cáncer gástrico difuso es pobre debido a que estos tumores suelen presentarse como una infiltración submucosa en vez de formar masas exofíticas, por lo que no son detectados en la endoscopia convencional. Actualmente, el empleo de gastrectomía total en pacientes portadores de mutaciones germinales inactivadoras de CHD1 se utiliza como medida profiláctica con éxito. Las mutaciones de CHD1 son consideradas las alteraciones somáticas más frecuentemente encontradas en el cáncer gástrico difuso, pudiéndose detectar en más de 50% de los casos. Una variación genética mucho más común que las mutaciones es el SNP, el cual ocurre con una frecuencia de al menos uno por cada 1.000 pares de bases de las aproximadamente 3,2 billones que conforman el genoma humano. Para que una variación se considere como un SNP, debe ocurrir en al menos 1% de la población. La mayor parte de los SNPs ocurren en regiones no codificadoras del genoma y por esta razón no se manifiestan fenotípicamente; sin embargo, se ha demostrado que los SNPs que ocurren en la región promotora pueden tener un efecto importante en la transcripción de su gen. Este estudio demuestra que el polimorfismo -160 C#8594;A en la región promotora de CHD1 tiene un efecto directo sobre el riesgo de desarrollar cáncer gástrico a edad temprana en pacientes mexicanos. Otros estudios en distintos grupos étnicos han obtenido

resultados a favor y en contra de esta asociación. Se necesitan estudios que incluyan un mayor número de casos y controles de diferentes edades con el fin de clarificar la influencia que estas alteraciones genéticas tienen en el desarrollo del cáncer gástrico.

Referenciass Bibliográficas:

1. Medina-Franco, H.; Heslin, MJ.; Cortés-González, R. "Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study". *Ann Surg Oncol* 2000;7:515–9.
2. Ramos-De la Medina, A.; Salgado-Nesme, N.; Torres-Villalobos, G.; Medina-Franco, H.

- “Clinicopathological characteristics of gastric cancer in a young patient population”. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:240–4.
3. Pignatelli, M.; Vessey, CJ. “Adhesion molecules: novel molecular tools in tumor pathology”. *Hum Pathol* 1994; 25:849–56.
 4. Takeichi, M. “The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis”. *Development* 1988; 102:639–55.
 5. Behrens, J.; Mareel, MM.; Von Roy, FM.; Birchmeier, W. “Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion”. *J Cell Biol* 1989; 108:2435–47.
 6. Medina-Franco, H.; Gamboa-Dominguez, A.; Torres-Villalobos, G, *et al.* “Altered expression of E-cadherin predicts survival in young patients with poorly differentiated gastric adenocarcinoma”. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:351.
 7. Berx, G.; Becker, KF.; Hofler, H.; Van Roy, F. “Mutation of the human E-cadherin (CDH1) gene”. *Hum Mutat* 1998; 12:226–37.
 8. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402–5.
 9. Li, LC.; Chui, RM.; Sasaki, M. *et al.* “A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter alters transcriptional activities”. *Cancer Res* 2000; 60:873–6.
 10. Humar, B.; Graciano, F.; Cascinu, S. *et al.* “Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer”. *Oncogene* 2002; 21:8192–5.
 11. Ramos-De la Medina More, H.; Medina-Franco, H.; *et al.* “Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of CDH1 in familial gastric cancer”. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:36–41.
 12. Wu, MS.; Huang, SP.; Chang, YT. *et al.* “Association of the 160C to A promoter polymorphism of E-cadherin gene with gastric carcinoma risk”. *Cancer* 2002; 94:1443–8.
 13. Park, WS.; Cho, YG.; Park, JY. *et al.* “A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter (160) is not associated with risk of Korean gastric cancer”. *J Korean Med*