

Genes *CYP1A1*, *FNT α* y factores ambientales asociados a cáncer gástrico en pacientes de Pasto-Colombia

CYP1A1, *TNF α* Genes and environmental factors associated with gastric cancer in patients from Pasto-Colombia

Cesar Orlando Paz¹, Jaqueline Mena Huertas², Pablo Fernández Izquierdo³,
Edith Mariela Burbano-Rosero⁴, Alvaro Pazos⁵

Resumen

Introducción. En Pasto-Nariño, Colombia, la incidencia de cáncer gástrico (CG) es una de las más altas del mundo. En la patogénesis del CG están implicados tanto los genes *CYP1A1* y *FNT α* , como los factores ambientales. La relación entre factores ambientales y la predisposición genética humana a CG, aún se desconoce. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre factores ambientales y la predisposición genética humana a CG (Genes *CYP1A1*, *FNT α*) en pacientes con diagnóstico de CG en la ciudad de Pasto. **Metodología.** Estudio transversal, descriptivo y observacional que incluyó 10 casos sobrevivientes y diagnosticados de CG. Se evaluaron dos biomarcadores de predisposición genética *CYP1A1* y *FNT α* . Las secuencias de genes fueron usadas para determinar la variabilidad genética mediante SNPs y RFLPs *in silico*. Los factores ambientales y familiares se evaluaron a partir de encuestas. **Resultados.** Altas frecuencias de los alelos de riesgo de los genes (*FNT α* =40%, *CYP1A1*=50%) fueron observadas en todos los casos. Se encontró que 60% de los casos con susceptibilidad genética a CG se asociaron significativamente con la edad ($p<0.05$), mientras que los factores ambientales y genéticos-familiares evaluados no se asocian con la prevalencia de *CYP1A1* y *FNT α* . Se encontró asociación del hábito tabáquico con una

1. Investigador Grupo Biotecnología Microbiana, Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto-Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-9825>

2. Investigador Grupo Salud Pública, Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto-Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3991-7671>

3. Investigador Grupo Biotecnología Microbiana, Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto-Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-8398>

4. Investigador Grupo Biotecnología Microbiana, Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto-Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-2660>

5. Investigador Grupo Salud Pública, Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto-Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5603-7898>

Autor de correspondencia: Cesar Orlando Paz Egas - cesarpazegas@gmail.com

baja variabilidad del gen de riesgo *FNTα*. **Conclusión.** Las altas frecuencias de los alelos de riesgo de *CYP1A1* y *FNTα* sugieren la presencia de susceptibilidad humana a CG en los pacientes con diagnóstico de la enfermedad. En los casos observados, la susceptibilidad humana a CG se asocia con la edad avanzada y el hábito tabáquico.

Palabras clave: neoplasias gástricas, variabilidad genética, predisposición genética a cáncer gástrico

Abstract

Introduction. In Pasto, Nariño, Colombian, the gastric cancer (GC) incidence is one of the highest in the world. It is known that in the GC the *CYP1A1* and *TNFα* human susceptibility to cancer genes are involved along to environmental factors to pathogenesis GC. Although the relationship among environmental factors and human genetic predisposition to gastric cancer is still unknown. **Aim.** To evaluate the environmental factors and GC human genetic predisposition (*CYP1A1* and *TNFα* genes) association in patients with GC diagnose in Pasto. **Methods.** This is a cross-sectional, descriptive and observational study that included 10 gastric cancers positive and surviving cases. We studied the genetic predisposition to gastric by the *CYP1A1* and *TNFα* genetic biomarkers. The genetic variability was determined by SNPs and RFLP in silico by gene sequences bioinformatic analysis. The environmental and familiar factors were analyzed through surveys. **Results.** In all our cases ($n=10$) we found gene risk alleles in high frequency (*TNFα* 40%, *CYP1A1* 50%). We observed that the 60% of GC genetic susceptibility were significant associated to age ($p<0.05$). While the environmental, genetics and familiar did not showed associated to *CYP1A1* and *TNFα* prevalence. An association of smoking with a low genetic variability of the *TNFα* risk gene was found. **Conclusion.** The high-risk gene frequencies *CYP1A1* and *TNFα* suggest the presence of gastric cancer human susceptibility in GC diagnosed patients. In the cases observed, the human susceptibility to GC is associated to advanced age and smoking.

Keywords: gastric neoplasia, genetic variability, genetic predisposition to gastric cancer.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es una enfermedad neoplásica de alta frecuencia y mortalidad en el mundo (1). Según los datos del Observatorio Global de Cáncer (GCO), el cáncer de estómago es la sexta neoplasia más común y el quinto cáncer más mortal a nivel mundial, con aproximadamente 1.089.000 casos nuevos y 768.000 muertes en 2020 (2).

Existe una notable variabilidad geográfica en la incidencia del CG, siendo menor en los Estados Unidos y algunos países occidentales, sin embargo, es más alta en Asia oriental y central, seguida de América Latina y Europa oriental (3). En Suramérica para 2020 se presentaron unas tasas anuales de incidencia de 8,7/100.000 habitantes y de mortalidad de 6,8/100.000 habitantes. En Colombia para 2020 fue el sexto cáncer más diagnosticado con tasas anuales de incidencia de 12,8/100.000 habitantes y sin embargo es la tercera causa de muertes por cáncer con una tasa de mortalidad de 9,9/100.000 habitantes, superado únicamente por los cánceres de seno y próstata (2).

En general se ha registrado un mayor riesgo de mortalidad por CG en las zonas de alta cordillera, y este riesgo disminuye con el descenso en la altitud, hasta alcanzar su nivel más bajo en zonas costeras (4). En ese

sentido el Atlas de Mortalidad por Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología reporta que en Colombia hay un mayor riesgo de mortalidad por CG en las zonas de alta cordillera tanto en hombres como en mujeres, y disminuye con el descenso en la altitud, hasta alcanzar su nivel más bajo en los valles ubicados en el curso de los ríos Cauca, Magdalena y en los departamentos de la región Caribe (5).

En el departamento de Nariño, en el periodo comprendido entre 2007 y 2013 se registraron 1.610 muertes por CG, que representaron tasas de mortalidad anuales de 18,6/100.000 hombres y de 10,1 por cada 100.000 mujeres (5). En el municipio de Pasto ubicado en área de alta cordillera, se registran tasas de incidencia de 28,0/100.000 hombres y 12,7 mujeres por cada 100.000 al año, y unas tasas de mortalidad de 24,2/100.000 hombres y 10,9 mujeres por cada 100.000 al año (6).

Existen evidencias clínicas que la etiología del CG es multifactorial, en la cual intervienen factores genéticos, ambientales e infecciosos (7). Entre los factores genéticos del CG se incluyen antecedentes familiares, así como pertenecer al grupo sanguíneo A (8,9), factores medio ambientales, tales como el alto consumo de sal, alcoholismo, tabaquismo y factores infecciosos, como la

presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, pueden estar asociados a una secuencia de cambios histopatológicos que pueden desencadenar en cáncer (10).

El factor de riesgo más importante dentro de la patogenia de esta entidad es la infección por *H. pylori*, bacilo que infecta a más de la mitad de la población mundial y que lleva al desarrollo de gastritis crónica (11). A pesar de que más del 80% de los diagnosticados con CG tienen la infección, apenas el 2% de los infectados desarrollan esta enfermedad en regiones de alta prevalencia (12). Es por esto por lo que factores como una dieta rica en nitratos, tabaquismo, condiciones ambientales, el escaso consumo de verduras y frutas, y el estrato socioeconómico son determinantes para el desarrollo de CG (13).

A nivel regional los estudios más recientes se han enfocado en estimar la asociación de hábitos alimenticios con lesiones precursoras de malignidad (14), la relación de *H. pylori* con la diversidad metagenómica gástrica (15) y la asociación de genotipos de *H. pylori* como *cagA* y *vacA* con la presencia de lesiones precursoras de malignidad (16). La relación de los polimorfismos *IL1β-511* y *FNTα-308* con lesiones premalignas, se documentaron en población de Nariño (17) y estudios multicéntricos identificaron el papel de otros polimorfismos que pueden determinar la capacidad metabólica de enzimas para la detoxificación de metaboli-

tos tales como CYP1A1 (18) e implicados en el riesgo de cáncer gástrico (19) en diferentes etnias (20). Se han reportado las características sociodemográficas e histopatológicas en pacientes adultos con CG de Nariño (21). A pesar de los esfuerzos realizados, esta patología sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en la región y aún es necesario conocer aspectos como factores de exposición ambiental, otros marcadores moleculares y sus posibles interacciones en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

Por lo anteriormente expuesto, es pertinente indagar sobre las características de riesgo ambiental y genéticas como los marcadores *CYP1A1* y *FNTα* con la finalidad de entender su frecuencia, y su relación con la patología en la ciudad de Pasto: alto riesgo de CG. Los hallazgos posiblemente permitirán elaborar medidas tempranas de prevención para esta neoplasia, y también disponer de registros actualizados sobre los factores de riesgo y su asociación con la susceptibilidad al CG en el ámbito regional.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio de enfoque cuantitativo, observacional, y descriptivo, para la identificación de las características ambientales, familiares, de susceptibilidad genética y

sus posibles relaciones en pacientes con diagnóstico de CG.

Selección de participantes

Se examinaron los diagnósticos de CG registrados entre enero de 2005 y diciembre de 2009 en el Hospital Universitario Departamental de Nariño y el Laboratorio Patólogos Asociados de la ciudad de Pasto. De 168 casos de individuos con CG registrados en las bases de datos como potenciales para incluir en el estudio, se depuraron 10 casos, en atención a los criterios de inclusión: pacientes sobrevivientes residentes en Pasto, que tenían una condición física estable, y que aceptaron voluntariamente participar en el estudio mediante consentimiento informado.

Muestras de sangre periférica fueron tomadas y procesadas para los análisis moleculares e historias clínicas y una encuesta para la recolección de datos sociodemográficos, ambientales y familiares. Información consignada en el Registro Poblacional de Cáncer de Pasto fue utilizada para verificar la consistencia de la información.

Recolección de datos ambientales y familiares

Los datos fueron recolectados mediante una encuesta. Como información ambiental, se tomó en cuenta los hábitos alimenticios, relacionando el consumo más de 3

veces por semana o menos de 3 veces por semana de: carnes blancas, carnes rojas, alimentos asados, frutas, ensaladas, habas, comidas saladas y el hábito de comer a deshoras (22).

En cuanto a la ingesta de alcohol, se consultó el tipo de bebida alcohólica y su frecuencia de consumo, considerando como bebedores, a aquellas personas que ingerían regularmente el equivalente a un promedio superior a dos copas de vino al día (400 ml) (23). Para la definición del hábito tabáquico, la población se estratificó en cuatro categorías: no fumadores (que nunca han fumado o que dejaron su hábito un año antes del diagnóstico), fumadores ocasionales (1-20 paquetes/año), fumadores moderados (21-40 paquetes/año) y fumadores excesivos (>40 paquetes/año) (24). También se consideró la exposición involuntaria al tabaco como categoría de fumadores pasivos.

Los factores genéticos evaluados fueron: antecedentes familiares de cáncer, sexo, grupo sanguíneo de los participantes y predisposición genética humana al CG en los genes *CYP1A1* y *FNTα*.

Obtención de muestras de sangre

Se recolectaron 9 ml de sangre en tubos (Vacutainer, high altitude®) con anticoagulante EDTA. Las muestras de sangre fueron transportadas en neveras con hielo a 4 °C, y se almacenaron en freezer a -20 °C,

hasta su procesamiento en el Laboratorio de Biotecnología Microbiana de la Universidad de Nariño.

Procedimientos de biología molecular

Extracción y cuantificación de DNA. Se extrajo DNA genómico a partir de muestras de sangre utilizando el método Salting-Out modificado, kit Promega y kit Bioline, usando los protocolos de cultivo de células y tejido animal. El DNA resultante fue corrido siguiendo las siguientes condiciones: gel de agarosa 1%, buffer TAE 1X, 70V por 2 horas y tinción con bromuro de etidio (5µg/ml). La concentración (ng/ µl) y calidad de DNA se estimó por comparación con el marcador de tamaño molecular λ HindIII de Promega y por espectrofotometría observando la relación a 260 y 280nm (25). Todas las muestras fueron ajustadas a (100 ng/ µl) para todos los protocolos moleculares usados.

Clonación acelular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se tomó como referente teórico de amplificación para los genes de estudio, los primers y protocolos descritos por (26). Se emplearon los iniciadores descritos en la tabla 1; el DNA fue amplificado en presencia de los reactivos descritos en la tabla 2 y se utilizaron los programas relacionados en la tabla 3; como control positivo se tomó un fragmento de β-globina humana y como control negativo agua miliq grado molecular. Los productos de reacción se visualizaron mediante electroforesis horizontal en geles de agarosa al 1,2% con bromuro de etidio a 70V durante dos horas en cámara electroforética (Labnet™ ENDURO™ Gel XL); como marcadores de peso molecular se usaron 1Kb, 100bp y PCR Markers (Promega®).

Tabla 1. Secuencias de los primers y productos amplificados

Marcador	Secuencia (5'-3')	Sentido	Producto
			PCR (pb)
β-globina Control +	GGT TGG CCA ATC TAC TCC CAG G	Forward	262
	TGG TCT CCT TAA ACC TGT CTT G	Reverse	
CYP1A1	CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC	Forward	312
	GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT	Reverse	
FNTα	AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT	Forward	107
	TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG	Reverse	

Tabla 2. Concentraciones finales de los reactivos en las reacciones de PCR

Reactivo	β -globina (control +)	CYP1A1	FNT α
Buffer	0,5x	0,5x	0,5x
MgCl ₂	0,04mM	2mM	0,06 mM
C. directo	0,4 uM	0,4 uM	0,4 uM
C. reverso	0,4 uM	0,4 uM	0,4 uM
Dntp	0,4 uM	0,4 uM	0,4 uM
Polimerasa Taq	0,5 un/ μ l	0,25 un/ μ l	0,25 un/ μ l
ADN	6 ng/ μ l	6 ng/ μ l	6 ng/ μ l
Volumen de Agua (hasta 50 μ L)	37	36,75	36,75

Tabla 3. Programas de amplificación en el termociclador para la amplificación de los genes de estudio

Etapas	β -globina	CYP1A1	FNT α
Desnaturalización	95°(7')	94°(5')	93°(3')
Desnaturalización*	94°(1')	94°(2')	92°(1')
Alineamiento*	56°(2')	59°(1')	63°(1')
Extensión*	72°(1')	72°(1')	72°(1')
Extensión final	72°(5')	72°(10')	72°(10')
*Ciclos	40	35	35

Secuenciación. Los amplificados fueron enviados a MacroGen (Korea) para secuenciación automatizada en ambos sentidos (*primers forward y reverse*). Mediante *BigDye* (AB, versión 3.1) y con dNTPs marcados con fluorocromos específicos para cada nucleótido, se sintetizó DNA. Las secuencias fueron detectadas por electroforesis capilar en un analizador de secuencias de DNA ABI 3730x1, generando electroferogramas.

Edición de secuencias. La calidad de los electroferogramas obtenidos fue verificada

mediante el uso del Programa *Chromas Lite* versión 2.1.1. Las secuencias de cada paciente fueron alineadas usando el Software *Bioedit* versión 7.2.0, mediante el algoritmo *ClustalW*; fueron removidos los gaps correspondientes a cada secuencia, obteniendo una secuencia consenso por cada individuo, sustituyendo las bases ambiguas según el código IUPAC.

Análisis de secuencias. Se analizó el conjunto de secuencias para determinar distancia evolutiva mediante el programa *Mega*

versión 5.2, de acuerdo al algoritmo Filogenia por el método UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*). La variabilidad fue comparada mediante corte *in silico* usando 10 enzimas de restricción, se registró la presencia de corte con el número 1 y la ausencia con cero (0), estos datos permitieron la construcción de una matriz binaria que fue procesada en el programa *NTSYSpc* versión 2.11f. Los dendrogramas fueron construidos usando los índices *DICE* y *Jaccard* con el método UPGMA.

El perfil de los alelos de predisposición a CG para *FNTα* (rs1800629) fue determinado usando el corte *in silico* con la enzima de restricción *NcoI* (26), si hay presencia del sitio de restricción (secuencia normal) se generan dos fragmentos (87 pb y 20 pb, aproximadamente), mientras que la secuencia de riesgo presenta una mutación no reconocible para la enzima, y sólo genera un único fragmento (107pb aprox.). Para *CYP1A1* (rs1048943), se evaluó la restricción *in silico* con las enzimas: *BsrD1* y *NcoI*, en ambos casos el alelo normal es reconocido por la enzima *BsrD1* generando fragmentos de tamaño aproximado a 157 pb y 140 pb), (*NcoI* genera fragmentos de 234 pb y 63 pb), mientras que el alelo con el polimorfismo (de riesgo), no es reconocido y por tanto genera una única banda (mutante) (27).

Análisis Estadístico

Los datos genéticos-ambientales fueron resumidos mediante estadística descriptiva univariada, la edad de los pacientes fue analizada utilizando promedios y desviaciones simples, para el caso de las variables categóricas, se elaboraron tablas de frecuencias con porcentaje. La relación entre la predisposición genética en cada marcador genético y los factores estudiados fue evaluada mediante tablas de contingencia, por tener frecuencias esperadas menores a 5 se usaron como pruebas de hipótesis la razón de verosimilitud y la prueba exacta de Fisher, el nivel de significancia estadística se fijó en un p-valor < 0.05. Los análisis se desarrollaron mediante el software *SPSS*, versión 22.

Aspectos éticos

El estudio fue avalado por el Comité de Ética en Investigaciones de la Universidad de Nariño mediante acta No. 06 del 2 de diciembre del 2010 y de acuerdo lo reglamentado en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el estudio fue catalogado como de riesgo mínimo. La información de los participantes se manejó de manera anónima y confidencial.

Resultados

Se encontraron 168 registros únicos de pacientes con diagnóstico de CG, en la tabla 4 se muestran sexo, edad y características histopatológicas, el género masculino representó el 69% y el sexo femenino el 31%, equivalentes aproximadamente a una razón de 2 a 1. La edad promedio fue de 65.6 (\pm 14.2) años. En cuanto a las características

histopatológicas se destacó la localización proximal del tumor (8,3%), La ausencia de la infección por *H. pylori* en el 47% de las biopsias, la presencia de metaplasia intestinal como lesión precursora asociada (25%), patrón de CG intestinal 59,5%, mientras que el año de mayor reporte fue 2008 con 33 casos de CG.

Tabla 4. Características sociodemográficas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

Factor	Categorías	n=168	%
Sexo	Femenino	52	31,0%
	Masculino	116	69,0%
Edad (años)		65,6*	\pm 14,2**
Localización tumor CG	Proximal	14	8,3%
	Distal	12	7,1%
	Proximal y distal	1	0,6%
	Sin información	141	83,9%
<i>H. pylori</i>	Ausente	79	47,0%
	Presente	5	3,0%
	Sin información	84	50,0%
Lesión precursora de malignidad Asociada	Gastritis Crónica Atrófica	36	21,4%
	Metaplasia intestinal	42	25,0%
	Displasia	1	0,6%
	Ninguna	116	69,0%
Patrón del CG	Intestinal	100	59,5%
	Difuso	34	20,2%
	Mixto	6	3,6%
	Sin información	28	16,7%

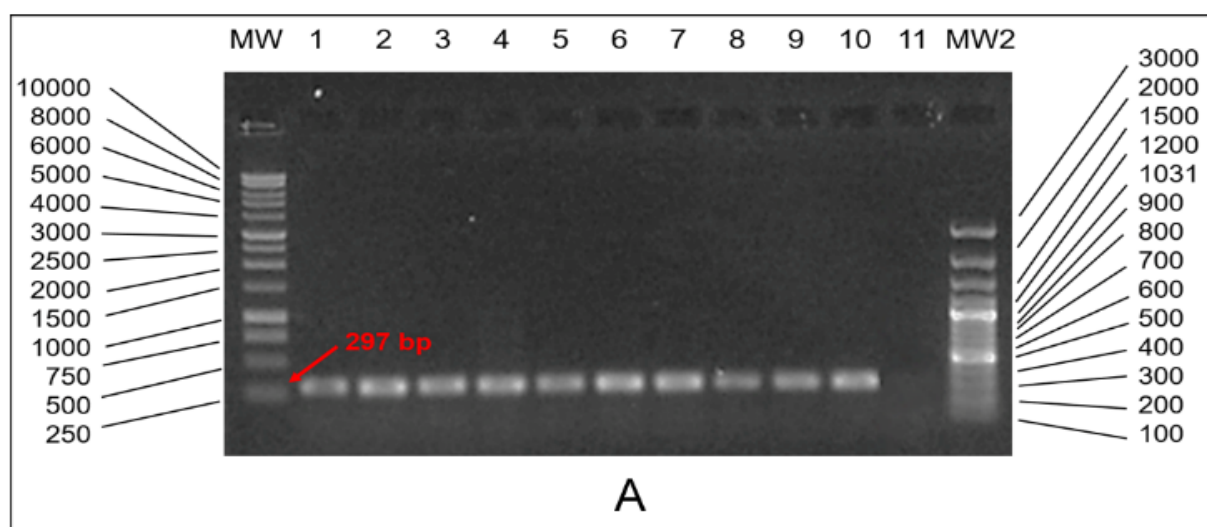
Factor	Categorías	n=168	%
Año de diagnostico	2005	26	17,9%
	2006	31	21,4%
	2007	32	22,1%
	2008	33	22,8%
	2009	23	15,9%

*media, **desviación estándar. Fuente: Elaboración a partir de Historias clínicas del Hospital Universitario Departamental de Nariño y reportes patológicos del Laboratorio Patólogos Asociados.

Un total de 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para la recolección de información genético-ambiental, este grupo tenía en promedio 59.8 ± 13.13 años, y se distribuyó en 5 hombres y 5 mujeres.

La extracción de DNA a partir de sangre periférica se llevó a cabo usando los kits *Bioline®* y *Promega®*, el primero requirió un

menor tiempo de procesamiento, no obstante, la cantidad y calidad de DNA fueron óptimas con los dos protocolos. Los protocolos de amplificación por PCR de los genes *FNTα* y *CYP11A1* estandarizados, permitieron la amplificación reproducible de fragmentos de 108 pb y 297 pb, respectivamente (Figura 1).



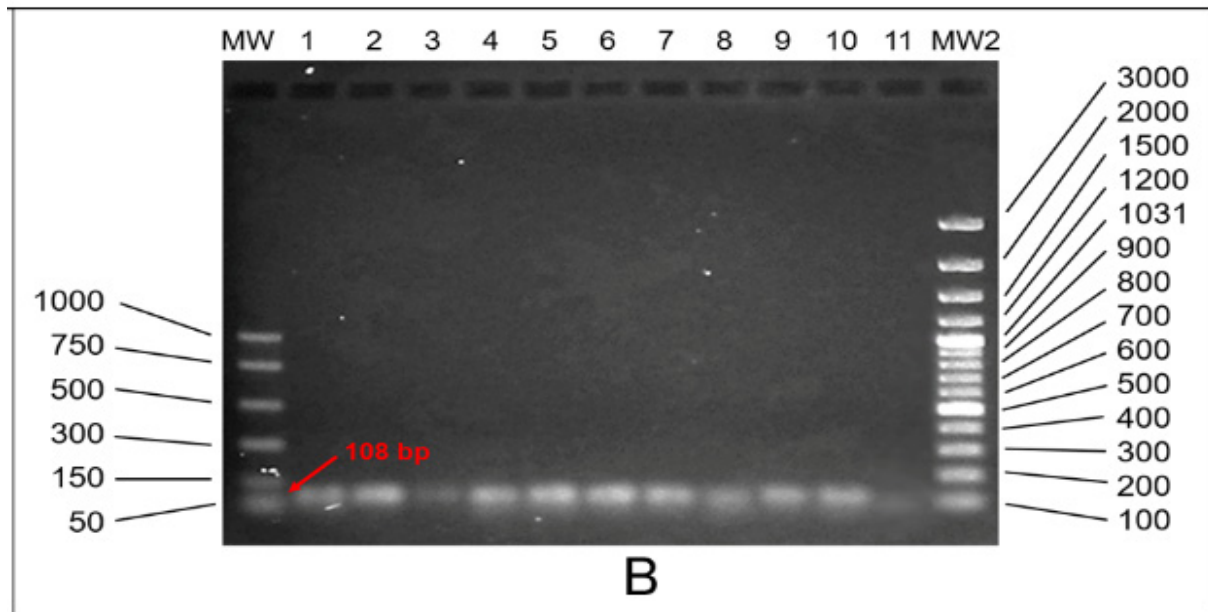


Figura 1. Patrones electroforéticos de los productos de amplificación de PCR en gel de agarosa al 1.2% A) Se observan bandas de 297 pb (flecha roja) correspondientes a los amplificados del gen *CYP1A1*, numerados en la parte superior de los carriles. Carriles MW y MW2 corresponden a los marcadores de tamaño molecular de 1 kb y 100 pb, respectivamente. En los carriles 1 a 10 los amplificados correspondientes a los casos según pacientes y 11 control negativo. B) Se observan bandas de 108 pb (flecha roja) correspondientes a los amplificados del gen *FNT α* , numerados en la parte superior de los carriles. Carriles MW y MW2 corresponden a los marcadores de tamaño molecular de PCR Markers y 100 pb, respectivamente. En los carriles 1 a 10 los amplificados correspondientes a los casos según pacientes y 11 control negativo.

Con base en las secuencias de los productos PCR, se obtuvieron para cada marcador los árboles filogenéticos, dendrogramas y la detección de alelos mutantes, mediante corte enzimático *in silico*. En el árbol filogenético (Figura 2) se aprecia la formación de dos grandes clusters, el primero representa un taxa diferente a *Homo sapiens* (*Neisseria gonorrhoeae*), considerada como la

raíz externa en este estudio y el segundo, la secuencia diferencial del Genbank de la región evaluada para *CYP1A1* y las secuencias correspondientes a los pacientes de estudio. En los resultados obtenidos del análisis genético, se encontraron orígenes filogenéticos similares entre pacientes, dada la cercanía entre las secuencias.

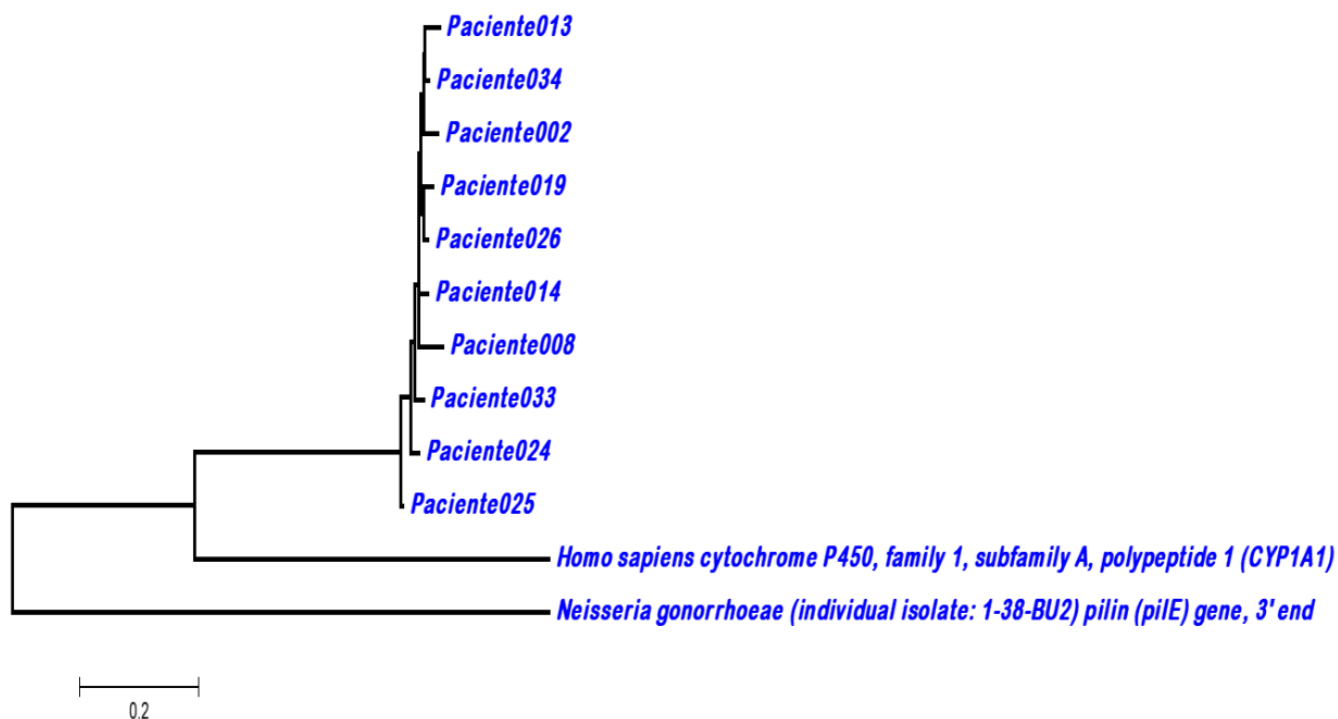


Figura 2. Árbol filogenético que agrupa las secuencias del gen *CYP1A1* según pacientes en el *cluster* de *Homo sapiens*. El árbol fue construido con el algoritmo *Neighbor Joining*, usando las secuencias consenso analizadas para cada uno de los 10 pacientes, región de *CYP1A1*. En el *cluster* inferior se puede observar el agrupamiento del control interno: fragmento equivalente al tamaño del gen de 297 pb con el control externo: gen *PilE*, 297 pb para *Neisseria gonorrhoeae*.

Diez secuencias consenso y otra como control interno se sometieron al corte *in silico* usando Pdraw32 1.1.116 para la determinación de la variabilidad genética. El dendrograma (Figura 3) muestra que para *FNTα*, los pacientes comparten un 30% de similaridad genética y que existen tres subclusters compartiendo un 70%, es

decir, las muestras FE013, FE033, FE014, FE019, FE024, FE034, FE025, FE026, (fumadores) presentan menor variabilidad genética respecto a este gen. Para *CYP1A1*, de acuerdo al coeficiente DICE las muestras compartieron aproximadamente un 60% de similaridad.

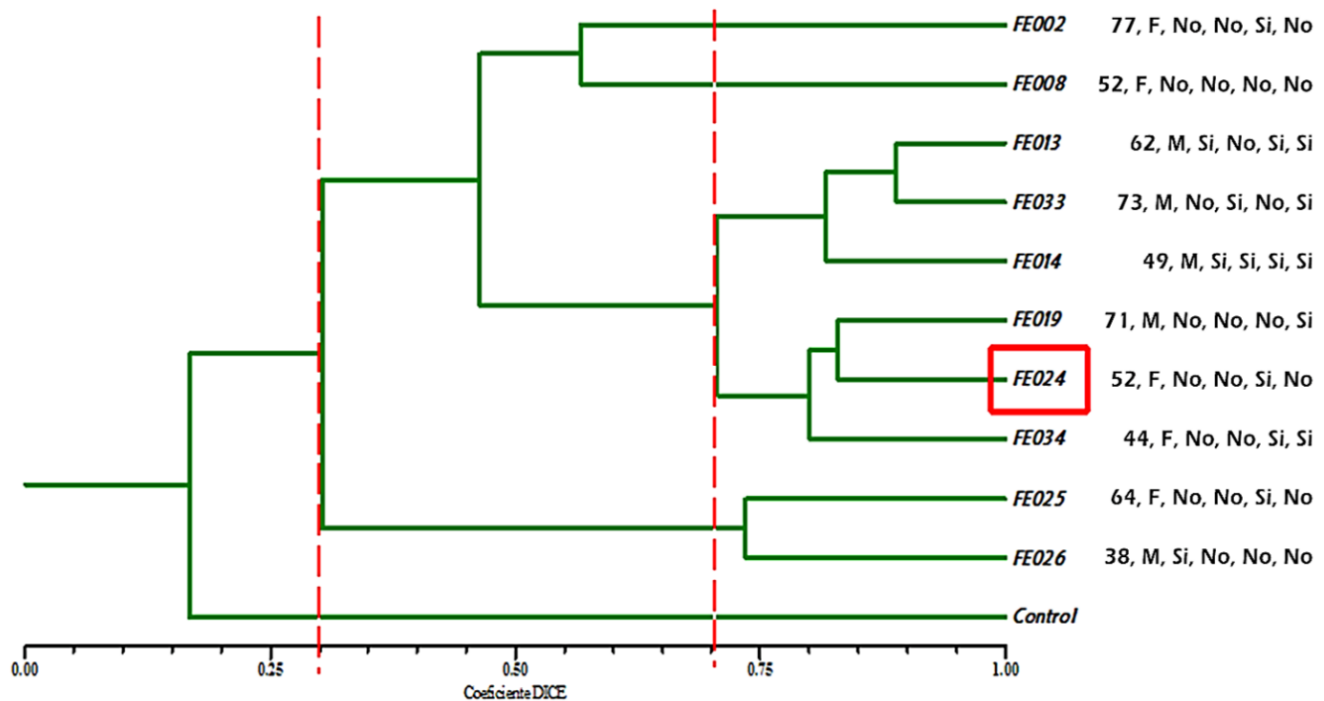


Figura 3. Dendrograma de similitud entre las secuencias del gen *FNTα* según pacientes del estudio. El dendrograma fue construido usando el método UPGMA, coeficiente DICE, ($r = 0.95951$) y el *software* NTSyS 2.11f. En la derecha se relacionan datos sociodemográficos y de hábitos (edad, género: M, F; alcoholismo, fumador, fumador pasivo, exfumador). Se observa un conglomerado entre los casos FE013 y FE034 con el 70% de similitud, formado por ex-fumadores, con un solo fumador pasivo (FE024: cuadro rojo), explicando que las sustancias recalcitrantes producidas por el humo del cigarrillo posiblemente formen aductos de ADN o mutaciones puntuales en las secuencias del gen *FNTα*.

Se evaluó para *FNTα*, la presencia del alelo de riesgo mediante corte enzimático *in silico* (Figura 4), calculando la frecuencia de los fragmentos individuales o dobles obtenidos para cada secuencia, se observa que la variante de riesgo (108 pb) aparece en el 40% de los casos y para *CYP1A1* la frecuencia del alelo de riesgo fue del 50%.

Adicionalmente se consideró la frecuencia de los pacientes con mutación en cualquiera de los 2 marcadores (*FNTα* y *CYP1A1*), de esta forma se encontró que el 60% de los participantes mostraron predisposición por mutación.

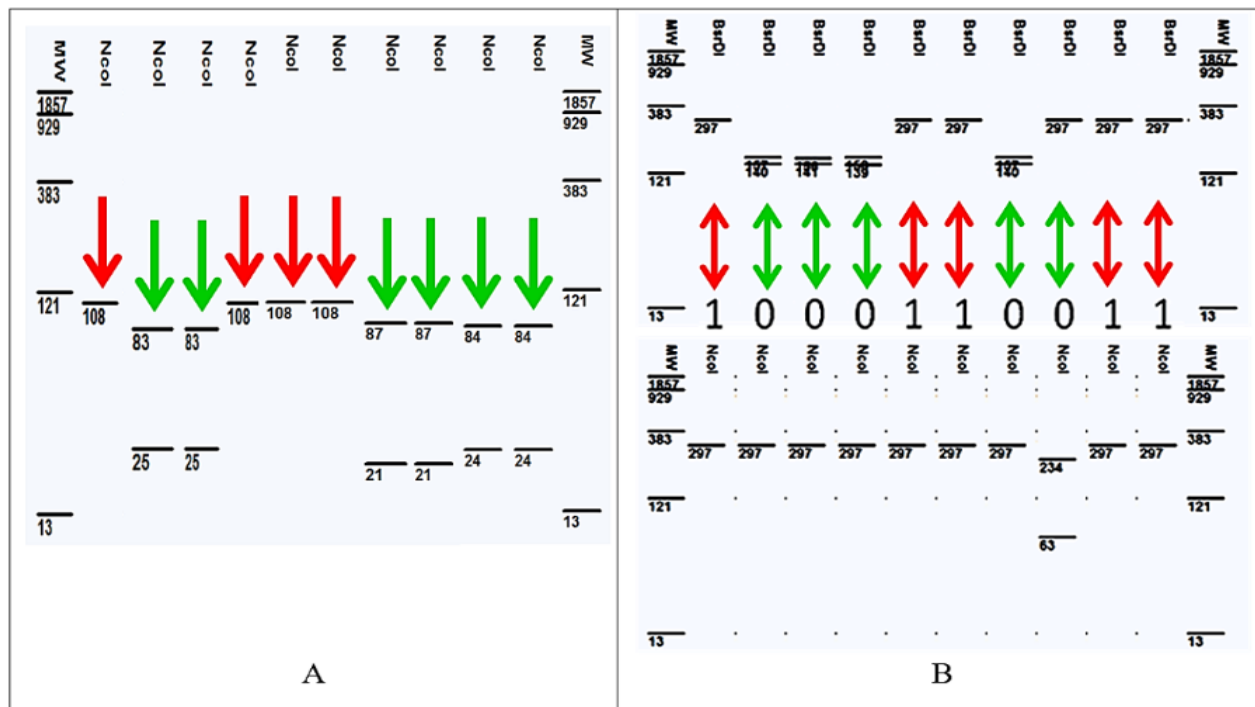


Figura 4. A) Patrones de electroforesis, *in silico* generados por corte con enzimas de restricción. Las electroforesis *in silico* fueron realizadas con el programa pDraw 32 1.1.116, usando el marcador de tamaño molecular: pBR322 DNA-BstNI digest2. A) Patrón electroforético para *FNTα*, en el cual se observan los fragmentos de secuencias sometidas a la enzima de restricción *NcoI*. Los 2 fragmentos del gen *FNTα* señalados por las flechas de color verde indican la presencia del alelo normal. El fragmento de 108 pb del gen *FNTα* señalado por las flechas de color rojo indican la presencia del alelo de riesgo asociado a cáncer gástrico B) Patrón electroforético para el gen *CYP1A1*, en el cual se observan los fragmentos de secuencias sometidas a las enzimas de restricción *NcoI* y *BsrDI*. Las secuencias del gen *CYP1A1* señalado por flechas de color rojo indican el no corte por las dos encimas de restricción en los sitios blancos mutados del alelo de riesgo del gen *CYP1A1* asociado a cáncer gástrico. Los fragmentos del gen *CYP1A1* señalados por flechas verdes indican la presencia del alelo normal, por acción de una de las 2 enzimas de restricción en el sitio blanco del gen analizado.

Con respecto a los factores ambientales y familiares de los participantes del estudio (Tabla 5), fue especialmente notoria la tendencia hacia la alimentación a deshoras (80%), mientras la mayoría de los demás parámetros tienden a distribuirse de manera normalizada en la muestra de estudio, es evidente también la baja frecuencia de consumo de alcohol entre los participan-

tes. Adicionalmente se destacan características como la frecuencia de pacientes sangre tipo cero positivo (60%) y la baja frecuencia de antecedentes familiares a CG (10%). Se encontró que el 70% de los pacientes manifestaron haber presentado al menos un antecedente de cualquier tipo de cáncer en su círculo familiar.

Tabla 5. Frecuencia de factores ambientales y familiares en pacientes de Pasto-Colombia con diagnóstico de cáncer gástrico

Factor		n = 10	%
Edad	<i>Menos de 40 años</i>	1	10
	<i>Entre 41 y 50 años</i>	2	20
	<i>Entre 51 y 60 años</i>	2	20
	<i>Entre 61 y 70 años</i>	2	20
	<i>Más de 71 años</i>	3	30
Estrato socioeconómico	<i>1</i>	1	10
	<i>2</i>	5	50
	<i>3</i>	4	40
Sexo	<i>Masculino</i>	5	50
	<i>Femenino</i>	5	50
Grupo Sanguíneo	<i>O</i>	6	60
	<i>A</i>	3	30
	<i>B</i>	1	10
Antecedentes familiares cáncer gástrico	<i>Si</i>	1	10
	<i>No</i>	9	90
Antecedentes familiares otros canceres	<i>Si</i>	6	60
	<i>No</i>	4	40
Antecedentes familiares cualquier cáncer	<i>Si</i>	7	70
	<i>No</i>	3	30
Alcoholismo	<i>Si</i>	3	30
	<i>No</i>	7	70
Tabaquismo	<i>Si</i>	2	20
	<i>No</i>	8	80
Frecuencia tabaco	<i>No fumador</i>	6	60
	<i>1-20 paquetes al año</i>	1	10
	<i>21-40 paquetes al año</i>	0	0
	<i>Más de 40 paquetes al año</i>	3	30
Fumador pasivo	<i>Si</i>	6	60
	<i>No</i>	4	40

Factor		n = 10	%
Exfumador	<i>Si</i>	5	50
	<i>No</i>	5	50
Carnes rojas	<i>Menos de 3 veces por semana</i>	5	50
	<i>Más de 3 veces por semana</i>	5	50
Carnes blancas	<i>Menos de 3 veces por semana</i>	6	60
	<i>Más de 3 veces por semana</i>	4	40
Frutas	<i>Menos de 3 veces por semana</i>	4	40
	<i>Más de 3 veces por semana</i>	6	60
Habas	<i>Menos de 3 veces por semana</i>	4	40
	<i>Más de 3 veces por semana</i>	6	60
Comer a deshoras	<i>Si</i>	8	80
	<i>No</i>	2	20
Comidas saladas	<i>Si</i>	4	40
	<i>No</i>	6	60
<i>FNTα</i> (rs1800629)	<i>Normal (G)</i>	6	60
	<i>Susceptible (A)</i>	4	40
<i>CYP1A1</i> (rs1048943)	<i>Normal (A)</i>	5	50
	<i>Susceptible (G)</i>	5	50
<i>FNTα + CYP1A1</i>	<i>Normal</i>	4	40
	<i>Susceptible</i>	6	60

En la tabla 6a se observa la relación estadística de cada factor ambiental y familiar con detección de los marcadores de susceptibilidad a CG *FNTα*, *CYP1A1* o en cualquiera de los dos genes. Se observó asociación significativa de la edad con la predisposición genética en cualquiera de los 2 marcadores, destacando que el 100% de los pacientes de menos de 40

años presentaron alelos normales, mientras que el 100% de los pacientes mayores de 71 años presentaron mutación en al menos uno de los 2 marcadores. No se evidenció una relación significativa entre los marcadores evaluados con las variables ambientales o familiares (Tabla 6b: información complementaria).

Tabla 6a. Asociación entre alelos de riesgo *FNTα*, *CYP1A1* y *FNTα + CYP1A1*, con la edad distribuida según grupos etareos de pacientes con cáncer gástrico de Pasto

Marcador	Alelo	Edad					
		<i>Menos de 40 años</i>	<i>Entre 41 y 50 años</i>	<i>Entre 51 y 60 años</i>	<i>Entre 61 y 70 años</i>	<i>Más de 71 años</i>	<i>p</i>
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>FNTα</i>	Susceptible	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (66,7)	0,393
	Normal	1 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	1 (33,3)	
<i>CYP1A1</i>	Susceptible	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	3 (100)	0,081
	Normal	1 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	
<i>FNTα + CYP1A1</i>	Susceptible	0 (0)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	3 (100)	0,03
	Normal	1 (100)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	

Tabla 6b. Asociación entre los alelos de riesgo *FNTα*, *CYP1A1* y *FNTα + CYP1A1* con factores socioeconómicos, familiares y ambientales de los pacientes con cáncer gástrico de Pasto

Factor Susceptible n (%)		<i>FNTα</i>			<i>CYP1A1</i>			<i>FNTα + CYP1A1</i>		
		Susceptible	Normal	p	Susceptible	Normal	p	Susceptible	Normal	p
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sexo	<i>Masculino</i>	2 (40)	3 (60)	>0,999 ^b	2 (40)	3 (60)	>0,999 ^b	3 (60)	2 (40)	>0,999 ^b
	<i>Femenino</i>	2 (40)	3 (60)		3 (60)	2 (40)		3 (60)	2 (40)	
Estrato socioeconómico	1	0 (0)	1 (100)	0,328 ^a	1 (100)	0 (0)	0,452 ^a	1 (100)	0 (0)	0,553 ^a
	2	3 (60)	2 (40)		2 (40)	3 (60)		3 (60)	2 (40)	
	3	1 (25)	3 (75)		2 (50)	2 (50)		2 (50)	2 (50)	
Grupo Sanguíneo	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0,120 ^a	2 (33,3)	4 (66,7)	0,300 ^a	3 (50)	3 (50)	0,516 ^a
	A	2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)	
	B	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
Antecedentes familiares CG	<i>Si</i>	1 (100)	0 (0)	0,400 ^b	1 (100)	0 (0)	>0,999 ^b	1 (100)	0 (0)	>0,999 ^b
	<i>No</i>	3 (33,3)	6 (66,7)		4 (44,4)	5 (55,6)		5 (55,6)	4 (44,4)	
Antecedentes familiares otros canceres	<i>Si</i>	2 (33,3)	4 (66,7)	>0,999 ^b	3 (50)	3 (50)	>0,999 ^b	3 (50)	3 (50)	0,571 ^b
	<i>No</i>	2 (50)	2 (50)		2 (50)	2 (50)		3 (75)	1 (25)	
Antecedentes familiares CG y otros	<i>Si</i>	3 (42,9)	4 (57,1)	>0,999 ^b	4 (57,1)	3 (42,9)	>0,999 ^b	4 (57,1)	3 (42,9)	>0,999 ^b
	<i>No</i>	1 (33,3)	2 (66,7)		1 (33,3)	2 (66,7)		2 (66,7)	1 (33,3)	
Alcoholismo	<i>Si</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	>0,999 ^b	0 (0)	3 (100)	0,167 ^b	1 (33,3)	2 (66,7)	0,500 ^b
	<i>No</i>	3 (42,9)	4 (57,1)		5 (71,4)	2 (28,6)		5 (71,4)	2 (28,6)	
Tabaquismo	<i>Si</i>	1 (50)	1 (50)	>0,999 ^b	1 (50)	1 (50)	>0,999 ^b	2 (100)	0 (0)	0,467 ^b
	<i>No</i>	3 (37,5)	5 (62,5)		4 (50)	4 (50)		4 (50)	4 (50)	

Factor Susceptible n (%)		FNTα			CYP1A1			FNTα + CYP1A1		
		Susceptible	Normal	p	Susceptible	Normal	p	Susceptible	Normal	p
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)		
Frecuencia tabaco	No fumador	2 (33,3)	4 (66,7)	0,367 ^a	3 (50)	3 (50)	0,422 ^a	3 (50)	3 (50)	0,516 ^a
	1-20 paquetes al año	1 (100)	0 (0)		0 (0)	1 (100)		1 (100)	0 (0)	
	21-40 paquetes al año	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
	Más de 40 paquetes al año	1 (33,3)	2 (66,7)		2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)	
Fumador pasivo	Si	3 (50)	3 (50)	0,571 ^b	3 (50)	3 (50)	>0,999 ^b	4 (66,7)	2 (33,3)	>0,999 ^b
	No	1 (25)	3 (75)		2 (50)	2 (50)		2 (50)	2 (50)	
Exfumador	Si	2 (40)	3 (60)	>0,999 ^b	3 (60)	2 (40)	>0,999 ^b	4 (80)	1 (20)	0,524 ^b
	No	2 (40)	3 (60)		2 (40)	3 (60)		2 (40)	3 (60)	
Carnes rojas	Menos de 3 veces por semana	2 (40)	3 (60)	>0,999 ^b	4 (80)	1 (20)	0,206 ^b	4 (80)	1 (20)	0,524 ^b
	Más de 3 veces por semana	2 (40)	3 (60)		1 (20)	4 (80)		2 (40)	3 (60)	
Carnes blancas	Menos de 3 veces por semana	2 (33,3)	4 (66,7)	>0,999 ^b	3 (50)	3 (50)	>0,999 ^b	3 (50)	3 (50)	0,571 ^b
	Más de 3 veces por semana	2 (50)	2 (50)		2 (50)	2 (50)		3 (75)	1 (25)	
Frutas	Menos de 3 veces por semana	1 (25)	3 (75)	0,571 ^b	2 (50)	2 (50)	>0,999 ^b	2 (50)	2 (50)	>0,999 ^b
	Más de 3 veces por semana	3 (50)	3 (50)		3 (50)	3 (50)		4 (66,7)	2 (33,3)	
Habas	Menos de 3 veces por semana	3 (75)	1 (25)	0,190 ^b	3 (75)	1 (25)	0,524 ^b	4 (100)	0 (0)	0,076 ^b
	Más de 3 veces por semana	1 (16,7)	5 (83,3)		2 (33,3)	4 (66,7)		2 (33,3)	4 (66,7)	
Comer a deshoras	Si	3 (37,5)	5 (62,5)	>0,999 ^b	4 (50)	4 (50)	>0,999 ^b	5 (62,5)	3 (37,5)	>0,999 ^b
	No	1 (50)	1 (50)		1 (50)	1 (50)		1 (50)	1 (50)	
Comidas saladas	Si	1 (25)	3 (75)	0,571 ^b	2 (50)	2 (50)	>0,999 ^b	2 (50)	2 (50)	>0,999 ^b
	No	3 (50)	3 (50)		3 (50)	3 (50)		4 (66,7)	2 (33,3)	
a. Razón de Verosimilitud; b. Test exacto de Fisher.										

Discusion

El CG es una de las neoplasias malignas más frecuentes en Colombia y en Nariño se reportan altas tasas de mortalidad, siendo considerada una de las principales causas de muerte por cáncer. El desarrollo de CG es multifactorial, incluyendo aspectos ambientales, infecciosos y genéticos (28).

En el presente estudio, el CG fue más frecuente en los hombres que en mujeres, de acuerdo a lo reportado previamente el sexo masculino tiende a ser el más afectado por CG en una relación 2:1 (29). En Pasto la incidencia de CG en hombres es significativamente mayor que en mujeres. (6), sin embargo los eventos fisiológicos involucrados con el desarrollo de CG no explican suficientemente estos hallazgos, a pesar de documentarse que la hormona femenina estrógeno de origen ovárico o exógeno, puede producir un efecto protector (30).

La evidencia científica sugiere que la constitución genética del individuo es relevante en la evolución de las enfermedades (31). El *FNT α* es una citocina proinflamatoria que participa en diversas patologías como la psoriasis vulgar y la artritis psoriásica (32). Esta citocina induce varias respuestas celulares asociadas a la inflamación de los tejidos y la producción de citocinas proinflamatorias. Además de los polimorfismos en la región promotora, la exposición ambiental puede llegar a modificar la expresión de esta variante (33).

En cuanto a la baja variabilidad genética observada para *FNT α* en fumadores, se demostró que el cigarrillo tiene el potencial de influir en la expresión de genes proinflamatorios y en la aparición de variantes genéticas más susceptibles este estímulo ambiental (34). los metabolitos derivados del cigarrillo, forman aductos en el DNA y causan mutaciones en genes supresores de tumores, como RB y P53, y la genoconversión de proto-oncogenes en oncogenes (35).

Se han reportado varios SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) para *FNT α* , en la región promotora, los cuales pueden determinar una expresión aumentada del gen, además de la respuesta a factores infecciosos del CG. Los genotipos mutantes en comparación con los normales, tienen un aumento en la producción de *FNT α* y un riesgo mayor de CG (36), en estudios previos se han evaluado cambios en cuanto a la regulación transcripcional y polimorfismos en la zona promotora que afectan los niveles de producción de RNAm, en especial en las posiciones -238 y -308 -857 y -1031 (32). El alelo mutante “A” del polimorfismo -308 Guanina/Adenina (-308 G/A, rs1800629) del gen *FNT α* , está implicado en una mayor producción de la proteína y frecuentemente asociado a la predisposición a enfermedades inmunológicas, infecciosas e inflamatorias. En una población de mestizos en Lima se encontró este alelo presente en el 12,5% de los pacientes (37), mientras que en diferentes localidades de Colombia, Martínez y colaboradores en el 2011 estimaron

una prevalencia del 14% (38). En estudio realizado por Torres y colaboradores en el 2004, en una población del Departamento del Cauca, reportaron una prevalencia de la mutación estudiada de *FNTα* en un 18% (26), en Brasil, en controles sanos de tuberculosis la frecuencia de este alelo raro fue del 31% (39), estos referentes siguen siendo menores frente al 40% registrado en el presente estudio.

El *CYP1A1* codifica la estructura del Citocromo P-450 y se ha considerado como un posible indicador de predisposición genética frente a la exposición ante contaminantes ambientales como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), presentes en el tabaco (40). El polimorfismo ILE-VAL (-462A>G, rs1048943) se asocia a menudo con una incrementada actividad enzimática y ha sido ligado a una elevada producción de metabolitos reactivos que forman aductos en el DNA (41), este polimorfismo de *CYP1A1*, se ha relacionado fuertemente con el riesgo a enfermedades, mucho más cuando las enzimas de la fase I (*CYP1A1*) y II (*GSTM1*) de la detoxificación, se encuentran alteradas (42).

Se han reportado cuatro variantes polimórficas del gen *CYP1A1*, el *CYP1A1*1* es el tipo salvaje, *CYP1A1*2* o *m1* es una sustitución 6235 TxC, detectable con la enzima MspI, el polimorfismo *CYP1A1*3* (*m2*) o Ile x Val, detectable con las enzimas NcoI, o BsrDI, y el *CYP1A1*4*, exclusivo

de poblaciones africanas (43). En Valencia (España), Collado Diaz, (2013) detectó la prevalencia de las variantes raras *CYP1A1*2A*, *CYP1A1*2B*, y *CYP1A1*4* en un 12-16%, 8-9% y 9.5%, respectivamente (44). Los polimorfismos *m1* y *m2*, se han asociado a una incrementada actividad enzimática, y han sido catalogados como raros (11%) en una población portuguesa (45). Por su parte, Lee *et al.*, (2006), describieron una prevalencia del alelo raro (mutante) en un 28%. Estas frecuencias siguen siendo inferiores a lo encontrado en este estudio (50%), sin embargo este resultado es similar a la frecuencia reportada del alelo mutante del 45% en un estudio en 13 pacientes nariñenses (46). Dado que las frecuencias encontradas para los alelos raros estudiados tienden a superar a las reportadas en otras latitudes, se puede inferir que estas diferencias en cuanto a la prevalencia de estos genotipos anormales y otras variantes genéticas pueden aportar explicaciones de interés a la diferencia que existe entre las regiones en cuanto a sus tasas de incidencia.

Con respecto a la edad, se ha encontrado que las curvas de incidencia para la mayoría de los cánceres comunes aumentan después de los 50 años, los modelos actuales de carcinogénesis postulan que el aumento exponencial de la incidencia de cáncer con la edad resulta de la acumulación secuencial de mutaciones oncogénicas, la edad avanzada es el principal factor de riesgo para el cán-

cer; esto refleja en gran medida el daño del ADN celular que se acumula con el tiempo y puede resultar de la exposición a factores de riesgo o de procesos biológicos (47,48).

En este estudio se registró asociación estadística de la edad con la predisposición genética, pues el 100% de los participantes mayores a 71 años presentó los alelos de riesgo en cualquiera de los dos marcadores evaluados, mientras que todos los pacientes menores de 40 años presentaron alelos normales. Este comportamiento es similar a lo reportado en una investigación de cohorte realizada en Taiwan, donde las mutaciones en el gen *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) fueron más frecuentes en mayores de 50 años con cáncer de pulmón (49).

No se encontró relación entre la susceptibilidad genética y factores protectores con capacidad antioxidativa como la presente en dietas ricas en frutas y verduras, o factores de riesgo con compuestos potencialmente genotóxicos, como el consumo de cigarrillo, el cual puede determinar la expresión génica sin implicar cambios directos en el material genético (50), en el presente estudio el 100% de pacientes fumadores mostraron predisposición genética en los dos genes; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas con respecto a los no fumadores. Teniendo en cuenta que la molécula de DNA parece estar asociada con histonas, estos factores pueden modificarse por causa de las varia-

ciones del ambiente (51), por lo que se ha recomendado mantener el nivel más bajo posible de los precursores de compuestos con potencial genotóxico.

De los antecedentes familiares, se destacó el gran porcentaje de pacientes que los presentan, se ha estimado la posibilidad de que individuos con antecedente familiar de CG, compartan predisposición genética (52). En esta investigación de tipo indicativo no hubo dependencia de la historia familiar de cánceres con los factores moleculares, aunque se ha demostrado que existen genes con líneas de mutación germinal como el caso de *CDH1* (53), en otros tipos de CG no han sido encontradas estas líneas de mutaciones familiares, por lo que se asocian comúnmente a factores ambientales (54).

La mayoría de trabajos locales recientes se han encaminado a estudiar los factores de riesgo de manera individual, especialmente en investigación sobre *H. pylori* y lesiones precursoras de malignidad (15,16), en este estudio, como fortaleza se crea precedente en el campo de los factores ambientales y genéticos, explorando de forma parcial sus posibles interrelaciones y considerando las condiciones a las que la población está expuesta junto a la respuesta individual ante agentes de riesgo ambientales o infecciosos.

En diferentes trabajos de orden nacional e internacional, se ha subrayado la importancia de conocer las relaciones entre los

factores de riesgo (55–58); estudios de este tipo, además de explorar estas interacciones, pueden contribuir a entender mejor el comportamiento y génesis de la enfermedad en la región y ajustar estrategias para aumentar los saberes científicos que converjan en medidas preventivas más eficaces para la población en alto riesgo de CG.

Los resultados indicativos de este estudio sugieren que el tabaquismo puede estar asociado a la reducción de la variabilidad de *FNTα*, el cual determina la respuesta del hospedero a la infección por *H. pylori*. Se registró asociación estadísticamente significativa de la edad con los alelos de predisposición genética para *FNTα* o *CYP1A1*; sin embargo, no se evidenció una asociación significativa con los antecedentes familiares de cáncer o los demás factores ambientales evaluados.

Se encontraron los alelos de riesgo en la población de estudio, lo que puede referirse a una inadecuada respuesta de los individuos ante *H. pylori* (*FNTα*) o ante compuestos potencialmente tóxicos (*CYP1A1*). La incrementada frecuencia de la susceptibilidad genética sugiere falencias en los mecanismos de reparación genética y anomalías en la funcionalidad normal de los genes supresores de tumores. Por supuesto, son necesarios estudios complementarios de diseño investigativo más complejo y muestras más grandes que permitan avanzar hasta correlaciones multivariadas para entender la aso-

ciación de factores de riesgo ambientales y genéticos con el desarrollo de la enfermedad o mortalidad por CG; así mismo es preciso indagar en el estudio en la variabilidad genética de otros marcadores implicados en el desarrollo de este y otros cánceres más frecuentes en la región.

En conclusión, las altas frecuencias de los alelos de riesgo de los genes *CYP1A1* y *FNTα* sugieren la presencia de susceptibilidad humana a cáncer gástrico. La susceptibilidad humana a cáncer gástrico se asocia con la edad avanzada (> 70 años) y el hábito tabáquico en los pacientes de Pasto diagnosticados con cáncer gástrico.

Agradecimientos

A los pacientes que aceptaron participar en el estudio, al docente Rodrigo Prieto Sánchez (QEPD), al Hospital Universitario Departamental de Nariño y al Laboratorio Patólogos Asociados.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses inherentes a la investigación, autoría y la publicación del presente artículo.

Financiación

Centro de Estudios en Salud de la Universidad de Nariño (CESUN), Vicerrectoría de Investigación e Interacción Social de la Universidad de Nariño (cofinanciación).

Referencias

1. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon; 2022 [fecha de acceso 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. Abengozar R, Sharma A, Sharma R. Gastric cancer: lessons learned from high-incidence geographic regions. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(S2):S350-60.
4. Calderón - Gerstein WS, Torres - Samaniego G. High altitude and cancer: An old controversy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;289:1-12.
5. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4 ed. Bogotá D. C: Instituto Nacional de Cancerología; 2017.
6. Yépez MC, Bravo LM, Jurado DM, Mena SJ, Casas HM. Incidencia y mortalidad por cáncer en el municipio de Pasto - Colombia, 2013-2017. *Colomb Med.* 2022;53(1):1-16.
7. Gámez D, Dueñas O, Álvarez M. Actualización sobre los factores de riesgo asociados a la mortalidad del cáncer gástrico. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2021;20(5):1-8.
8. Mao Y, Yang W, Qi Q, Yu F, Wang T, Zhang H, et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1-9.
9. Yusefi AR, Bagheri K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(3):591-603.
10. Maddineni G, Xie JJ, Brahmbhatt B, Mutha P. Diet and carcinogenesis of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(6):588-91.
11. Mannion A, Dzink-Fox J, Shen Z, Piazzuelo MB, Wilson KT, Correa P, et al. *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations. *J Clin Microbiol.* 2021;59(5):e03203-03220.
12. Osorio M, Olivert M, de Pasos J, Quiñones A, Vega M, Ortega A. Caracterización de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera gástrica. *MediSur.* 2009;7(6):3-11.
13. Lyons K, Le LC, Pham YTH, Borron C, Park JY, Tran CTD, et al. Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(5):397-412.
14. Yepez Y, Ricaurte PA, Bedoya A, Berbesi DY. Lesiones precursoras de malignidad gástrica y su asociación con hábitos alimentarios. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(3):209-15.
15. Caguazango JC, Pazos ÁJ. Microbiota según la topografía gástrica en pacientes con bajo y con alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia. *Biomedica.* 2019;39(Supl. 2):157-71.
16. Carlosama-Rosero YH, Acosta-Astaiza CP, Sierra-Torres CH, Bolaños-Bravo HJ. *Helicobacter pylori* genotypes associated with gastric cancer and dysplasia in Colombian patients. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(2):181-7.
17. Rosero-Rojas SC, Chaleal-Cultid JA, Pazos-Moncayo ÁJ, Rosero-Galindo CY. Polimorfismos IL1B-511 y TNF-A-308 en una población infectada con *Helicobacter pylori* de una zona de bajo riesgo de cáncer gástrico en Nariño-Colombia. *Infectio.* 2020;24(2):81-7.
18. Patil M, Darkhile K, Gudur A, Gudur R, Patil S. Single-nucleotide polymorphism in *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, and *CYP2C9* genes and their association with gastrointestinal cancer: A hospital-based case-control study. *J Cancer Res Ther.* 2023;XX(X):1-8.
19. Zhao F, Su J, Lun S, Hou Y, Duan L, Wang N, et al. Association between polymorphisms in the *CYP1A1*, *CYP2E1* and *GSTM1* genes, and smoking, alcohol and upper digestive tract carcinomas in a high-incidence area of northern China. *Oncol Lett.* 2019; 18(2):1267-77.
20. Xue H, Lu Y, Xue Z, Lin B, Chen J, Tang F, et al. The effect of *CYP1A1* and *CYP1A2* polymorphisms on gastric cancer risk among different ethnicities: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4741-56.
21. Portillo JD, Araujo LM, Melo JM, Carlosama Rosero YH. Características sociodemográficas e histopatológicas en pacientes con cáncer gástrico en una población con alto riesgo en Colombia. *Rev colomb Gastroenterol.* 2021;36(1):18-23.

22. Gómez M, Otero W, Ruiz X. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009;24(2):134-43.
23. Lee K, Cáceres D, Varela N, Csendes A, Ríos H, Quiñones L. Variantes alélicas de CYP1A1 y GSTM1 como biomarcadores de susceptibilidad a cáncer gástrico: influencia de los hábitos tabáquico y alcohólico. *Rev Med Chil*. 2006;134(9):1107-15.
24. Castaño E, Parra H. Dejar de fumar: Factor protector de Cáncer Gástrico. Hacia la promoción de la salud. 2007;12(1):125-32.
25. Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2 ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
26. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot de Restrepo H. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomedica*. 2004;24(2):153-62.
27. Díaz AM. Estudio genotípico del citocromo P450 en una cohorte de pacientes con Cáncer de Pulmón en el Área Sanitaria de Mérida [Tesis doctoral]. Badajoz: Universidad de Extremadura; 2003.
28. Pavão R, Soares R, Albuquerque A, De Souza M, Da Rocha P, Jácome S, et al. Fatores de risco do câncer gástrico: Revisão de literatura. *Res Soc Dev*. 2022;11(3):1-7.
29. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):1-19.
30. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):20-38.
31. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem*. 2018;62(5):643-723.
32. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. Estudio de los polimorfismos genéticos de la región promotora del TNF- α en pacientes españoles afectados de psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(4): 301-307.
33. Muñoz RB, Albores A. Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil. *Gac Med Mex*. 2011;147(1):38-47.
34. Silva CP, Kamens HM. Cigarette smoke-induced alterations in blood: A review of research on DNA methylation and gene expression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2021;29(1):116-35.
35. Martínez P. Estudio de las propiedades de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa en el tejido pulmonar humano y sus alteraciones en distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón de células no pequeñas [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2012.
36. Yang JP, Hyun MH, Yoon JM, Park MJ, Kim D, Park S. Association between TNF- α -308 G/A gene polymorphism and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2014;70(2):104-14.
37. Acosta O, Solano L, Oré D, Granara AS, Sandoval J, Fujita R. Polimorfismo -308 G/A en la región promotora del gen factor de necrosis tumoral alfa (TNFA) en diferentes subpoblaciones peruanas. *Horizonte Médico (Lima, Peru)*. 2010;10(1):47-54.
38. Martínez T, Hernández G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Robayo JC, 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. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(2):85-97.
39. Lapa M, Veloso W, Nascimento A, Peixoto A, Alvez H, Cardoso MV, et al. Association of TNF α -308G/A and IL10 -1082A/G Polymorphisms with Pulmonary Tuberculosis Susceptibility in a Brazilian population. PREPRINT (Version 1). Disponible en Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2150864/v1]. 2022.
40. Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Impact of Gene–Environment Interactions on Cancer Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):1-15.

41. Cavaco I, Piedade R, Msellem MI, Bjorkman A, Gil JP. Cytochrome 1A1 and 1B1 gene diversity in the Zanzibar islands. *Trop Med Int Health*. 2012;17(7):854-7.
42. Santos RP, Encinas F, Lasmar RB, Falagan-Lotsch P, Granjeiro JM, Penna IA. Polimorfismos nos genes MMP2, MMP13, CYP1A1, GSTM1 e EMX2 e endometriose. *Femina*. 2011;39(6):313-7.
43. Hendriati, Vitresia H. Polymorphisms of CYP1A1 Genes and Its Correlation with Clinical Variant of Pterygium. *Borneo Epidemiology Journal*. 2020;1(2):116-23.
44. Collado M. Estudio de los polimorfismos en los genes del Citocromo P450 (CYP1A1, CYP2E1 Y CYP3A4), de la Quinona Oxoreductasa (NQO1), del Glutathion S-Transferasa (GSTM1 y GSTT1) y del Folato (MTHFR, TS) como factores predisponentes en las hemopatías malignas [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2013.
45. Mota P, Moura DS, Vale MG, Coimbra H, Carvalho L, Regateiro F. Polimorfismos dos alelos m1 e m2 do gene CYP1A1: Susceptibilidade genética para o cancro do pulmão. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(1):89-98.
46. Gao Z, Wyman MJ, Sella G, Przeworski M. Interpreting the Dependence of Mutation Rates on Age and Time. *PLoS Biol*. 2016;14(1):1-16.
47. Laconi E, Marongiu F, DeGregori J. Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *Br J Cancer*. 2020;122(1):943-52.
48. Wu SG, Chang YL, Yu CJ, Yang PC, Shih JY. Lung adenocarcinoma patients of young age have lower EGFR mutation rate and poorer efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *ERJ Open Res*. 2017; 3(3):1-12.
49. Ondarza R. La epigenética, la otra cara de la genética. *Mensaje bioquímico*. 2012;36:200-11.
50. Lewandowska J, Bartoszek A. DNA methylation in cancer development, diagnosis and therapy—multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators. *Mutagenesis*. 2011;26(4):475-87.
51. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1042-53.
52. Mirandola S, Pellini F, Granuzzo E, Lorenzi M, Accordini B, Ulgelmo M, et al. Multidisciplinary management of CDH1 germinal mutation and prophylactic management hereditary lobular breast cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 58:92-5.
53. Ayala JC, Lotero JD. Tamización de cáncer gástrico. *Universitas medica*. 2013; 54 (2): 209-22.
54. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, López-Carrillo L, Tsugane S, Hidaka A, et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1228-38.
55. Oliveros Wilches R, Facundo Navia H, Bonilla AD, Pinilla Morales R. Factores de riesgo para cáncer gástrico: ¿cuál es su papel?. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(3):366-76.
56. Yi JF, Li YM, Liu T, He WT, Li X, Zhou WC, et al. Mn-SOD and CuZn-SOD polymorphisms and interactions with risk factors in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(37):4738-46.
57. Yin J, Wu X, Li S, Li C, Guo Z. Impact of environmental factors on gastric cancer: A review of the scientific evidence, human prevention and adaptation. *J Environ Sci (China)*. 2020;89:65-79.

© 2024 – Cesar Orlando Paz Egas, Sandra Jaqueline Mena Huertas, Pablo Fernández Izquierdo, Edith Mariela Burbano Rosero, Alvaro Jairo Pazos Moncayo.



Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor original y al propietario del copyright y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.