

Factores genéticos y epigenéticos del cáncer gástrico

Genetic and epigenetic factors of gastric cancer

Tania Pérez-Cala^{1, 4, 5}, Mauricio Camargo^{2, 3, 6}, Alonso Martínez^{1, 4, 7}

Resumen

El cáncer gástrico (CG) es la primera causa de muerte por cáncer en Colombia, la tumorigénesis gástrica es un proceso gradual y de larga evolución que incluye cambios genéticos y epigenéticos que activan protooncogenes e inactivan genes supresores de tumor (GST). Los cambios genéticos incluyen pérdida de heterocigocidad (LOH), inestabilidad microsatelital (MSI), translocaciones, aneuploidía, y mutaciones en GST; y amplificaciones o mutaciones en protooncogenes. Por otro lado, la alteración epigenética más frecuente es la metilación de los promotores. En la actualidad, el CG es un problema de salud pública en Colombia por tres factores: las altas tasas de incidencia/mortalidad, los sobrecostos de los tratamientos de la enfermedad en estadios avanzado y la falta de acceso de la población a los servicios de salud. Esta revisión expondrá las alteraciones genéticas y epigenéticas que se encuentran con mayor frecuencia en CG, y su asociación con los diferentes tipos de CG.

Palabras clave: cáncer gástrico, genes supresores de tumor, genética, metilación, oncogenes

Abstract

Gastric cancer (GC) is the leading cause of cancer death in Colombia, gastric tumorigenesis is a gradual and long evolution process involving genetic and epigenetic changes that activate protooncogenes and inactivate tumor suppressor genes (GST). The genetic changes include loss of heterozygosity (LOH), microsatellite instability (MSI), translocations, aneuploidy, and mutations in GST; and mutations in protooncogenes or amplifications. Meanwhile, methylation of promoters is the commonest epigenetic alteration. Actually, CG is a public health problem in the country for three factors: high rates of incidence/mortality, overruns treatments for advanced disease stages and lack of public access to services health. This review the genetic and epigenetic alterations that are found more often in CG, and its association with different types of CG.

Key words: gastric cancer, genetic, methylation, oncogene, tumour suppressor genes

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) ocupa el quinto puesto en incidencia y el tercero en mortalidad en el mundo. En el 2012, se presentaron alrededor de 952.602 casos nuevos y 723.000 muertes; cerca del 70% de estos casos ocurrieron en países en vías de desarrollo (456.000 hombres y 221.000 mujeres). Al igual que con otros tipos de tumores, el número de casos incrementa con la edad (Ferlay et al. 2013). Existen varios factores de riesgo asociados con el

desarrollo de la enfermedad, entre ellos, los genéticos y epigenéticos tienen un papel muy importante (Hoeijmakers 2009, Polk y Peek 2010). En Colombia según el informe de GLOBOCAN-2012, el CG ocupó el tercer puesto en incidencia (5.987) y el primero en mortalidad para ambos sexos (4.981). En el país, se observan marcadas diferencias, presentándose mayor mortalidad en hombres (3.051) que en mujeres (1.930), ocupando el primer y tercer puesto, respectivamente (Ferlay et al. 2013). Los departamentos con mayor tasa de mortalidad son Cauca,

Recibido: mayo 2014; aceptado: noviembre 2015.

¹ Docente e investigador, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. A. A. 1226. Medellín (Antioquia), Colombia.

² Docente, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia. A. A. 1226. Medellín (Antioquia), Colombia.

³ Grupo Genética, Regeneración y Cáncer, Universidad de Antioquia. A. A. 1226. Medellín (Antioquia), Colombia.

⁴ Grupo Bacterias & Cáncer, Universidad de Antioquia. A. A. 1226. Medellín (Antioquia), Colombia.

Correos electrónicos: ⁵<tania.perez@udea.edu.co>; ⁶<mauricio.camargo@siu.udea.edu.co>; ⁷<amartine@une.net.co>.

Huila, Quindío, Norte de Santander, Risaralda y Boyacá; las menores correspondieron a la región Caribe (Piñeros et al. 2010, 2013).

CG es la proliferación anormal de las células del estómago como resultado de alteraciones en el epitelio normal debido a la acción de diferentes factores de riesgo. (American Cancer Society 2012, Cancer National Institute y American Cancer Society 2012). En 1975, Pelayo Correa propone un modelo conocido ahora como «cascada de Correa» y actualizado posteriormente (Correa et al. 1975, Correa 1984, 1992, Correa y Shiao 1994). El modelo plantea que el epitelio normal se transforma en gastritis superficial, después evoluciona a gastritis crónica atrófica, luego se convierte en metaplasia intestinal, en displasia y termina en CG (Correa et al. 1975, Correa 1984, 1992) (figura).

Existen diferentes tipos de CG. Entre el 90-95% son adenocarcinomas que se originan en las células que forman la mucosa (American Cancer Society 2012, Cancer

National Institute y American Cancer Society 2012), y se dividen en dos subtipos histológicos según la clasificación de Lauren: tipo intestinal o diferenciado (CG-TI) y difuso o indiferenciado (CG-TD) (Lauren 1965). El CG-TI consiste en células glandulares bien diferenciadas, unidas entre sí, lo que permite observar estructuras como túbulos y glándulas, similares a las de la mucosa intestinal normal. Las células del carcinoma TI tienen dos características: la primera, es la presencia en la membrana externa de complejos proteicos constituidos por CTNNB1 (*Cadherin-associated protein, beta 1*) y CDH1 (*Cadherin 1*), que proporcionan cohesión intercelular y permiten la conservación de la polaridad celular; la segunda es la capacidad de producir fosfatasa alcalina, propia de la mucosa intestinal (Panani 2008, Wang et al. 2009). Estudios clínico-epidemiológicos demuestran que el carcinoma TI es más frecuente en países con alta incidencia de CG, en población masculina, en personas de raza negra y a medida que aumenta la edad hay mayor riesgo de desarrollarlo (Cancer National Institute y American Cancer Society 2012, Correa 1992). Este adenocarcinoma,

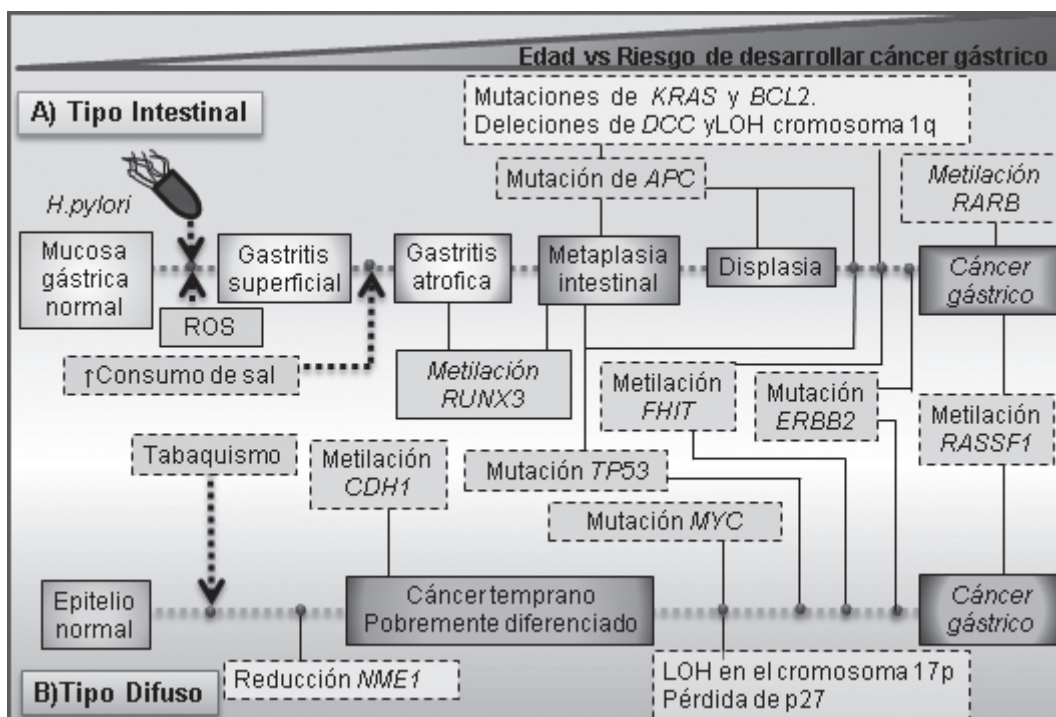


Figura. Carcinogénesis gástrica con alteraciones genéticas y epigenéticas. **A).** Progresión del cáncer gástrico (CG) tipo intestinal. La infección por *Helicobacter pylori* junto con otros factores de riesgo inician la transformación de la mucosa normal a gastritis superficial, que por la persistencia del daño, pasaría a gastritis crónica atrófica y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a metaplasia intestinal, displasia y finaliza en el carcinoma gástrico. Este tipo de CG cumple el modelo planteado por Pelayo Correa en 1975. **B).** Progresión del cáncer gástrico tipo difuso. Este tipo de CG hasta la fecha no registra lesiones precancerosas claras que lo precedan en su progresión, sin embargo comparte alteraciones genéticas y epigenéticas con el tipo intestinal

por lo general, hace diseminación hematológica y metástasis a hígado; se asocia con mutaciones en el gen *TP53* (*Tumor protein p53*) y pérdida de heterocigosidad (**LOH**: *Loss of Heterozygosity*), y es el de mayor incidencia en Colombia (Adrada et al. 2008, Arango et al. 2008).

Por otro lado, el CG-TD se caracteriza porque las células no tienen cohesión entre sí y son de tipo infiltrante. Histológicamente, son redondas con núcleos compactados contra la membrana celular por la abundante cantidad de mucina intracitoplasmática, generando la apariencia característica de «células en anillo de sello». Este adenocarcinoma afecta la totalidad del estómago (Nagini 2012), no se ajusta a la cascada de Correa, es más agresivo, tiene desarrollo rápido, hace metástasis con mayor facilidad y con preferencia al peritoneo (Sugai et al. 2004), no presenta variación geográfica —más frecuente en áreas endémicas—, es más prevalente en mujeres y personas jóvenes y tiene mal pronóstico (Wang et al. 2009).

Existen cuatro grupos de genes involucrados en el desarrollo de cáncer. Los genes supresores de tumor (GST), los protooncogenes, los genes de reparación del ADN (son GST, pero su única función se asocia con la reparación y mantenimiento del genoma) y los genes proapoptóticos —son protooncogenes, solo que su función está asociada con la muerte celular programada—. Ellos son genes normales que regulan el crecimiento y la proliferación celular de forma positiva —los protooncogenes— o negativa —los GST—. En la carcinogénesis los GST se inactivan por diferentes eventos genéticos y epigenéticos; mientras que los protooncogenes se activan de forma anormal y se transforman en oncogenes por cambios genéticos (Hudler 2012).

En la tumorigénesis gástrica hay tres mecanismos descritos implicados en su desarrollo; dos de ellos, de origen genético: la inestabilidad cromosómica (**CIN**: *chromosomal instability*) y la inestabilidad microsatélital (**MSI**: *Microsatellite instability*) y otro de origen epigenético, el fenotipo metilador (**CIMP**: *CpG Island Methylator Phenotype*) (Hudler 2012, Panani 2008). Los tumores con genotipo CIN se caracterizan porque los GST se inactivan por mutación, translocación, aneuploidía y LOH; mientras que los protooncogenes se activan anormalmente por mutación o amplificación génica. Este mecanismo se asocia con cánceres agresivos y se observa con mayor frecuencia en tumores sólidos (Holland y Cleveland 2009).

Las malignidades con genotipo MSI involucra los genes de reparación del ADN y se presenta cuando el sistema

de reparación de bases mal apareadas (**MMR**: *Mismatch Repair*) no corrige adecuadamente el apareamiento erróneo de los nucleótidos, ocasionando la delección/ inserción de una o de varias bases (1 a 5 pb); generando cambios en el marco de lectura «frameshift mutations», mutaciones sin sentido «nonsense», mutaciones de cambio de sentido «missense» o pérdida de los sitios de corte y unión «splicing». Este fenómeno ocurre, con frecuencia, en regiones del genoma con alta cantidad de microsatélites. Mutaciones en estos genes se asocian con cánceres hereditarios como el cáncer colorrectal heredado sin pólipos (**HNPCC**: *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) (Corso et al. 2012, Hudler 2012).

Los cánceres con fenotipo CIMP tienen modificaciones epigenéticas, como la metilación del promotor y la deacetilación de histonas. Estos eventos alteran la función del gen de manera temporal o definitiva, sin producir cambios en la secuencia de nucleótidos (Baylin y Jones 2011, Gao et al. 2013). La metilación de las islas CpG del promotor es el cambio epigenético que se observa con mayor frecuencia y conduce al silenciamiento de GST y de genes de reparación del ADN e indirectamente afecta genes implicados en invasión y metástasis (Baylin y Jones 2011, Loeb 2011).

En 1995, Eiichi Tahara describió una serie de alteraciones genéticas que se acoplaban a la secuencia de fenómenos morfológicos descritos en la cascada de Correa (figura) (Tahara 1995a, Tahara 2004), los cuales complementan el modelo de la carcinogénesis del CG. Algunas de estas alteraciones son comunes para ambos adenocarcinomas, como por ejemplo la amplificación de los genes *MET* (*met proto-oncogene*) y *CCNE1* (*cyclin E1*), inactivación del gen *TP53* por mutación o delección y transcritos anormales de *CD44* (Tahara 1995b, Tahara 2004). Sin embargo, otros cambios difieren en los dos tipos histológicos, lo que indica que los carcinomas de TI y TD tienen vías de desarrollo diferente. En la progresión del carcinoma TI se encuentra con frecuencia mutaciones de *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), *APC* (*adenomatosis polyposis coli*) y *BCL2* (*B cell leukemia/lymphoma 2*) y amplificación del gen *ERBB2* (*v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*) (Dang et al. 2012). En este tipo de cáncer es frecuente observar LOH en el locus *DCC* (*deleted in colorectal carcinoma*), como también LOH/MSI en otros loci en diferentes cromosomas. Algunos de estos cambios se encuentran en lesiones preneoplásicas como la metaplasia intestinal y la displasia. Mientras que en el CG-TD se presentan alteraciones cromosómicas como pérdidas alélicas que conduce a la reducción de la expresión de genes

como *CDH1*, *CTNNB1* y *NME1* (*NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1*), LOH en el cromosoma 17p y *p27* (*protein 27*) y amplificación de *FGFR2* (*Fibroblast growth factor receptor 2*) (Tahara 1995b, Tahara 2004).

En CG hay identificadas muchas alteraciones genéticas y epigenéticas en estadios tempranos y avanzados; estas alteraciones son esenciales en el desarrollo y evolución del cáncer y son importantes para el diagnóstico, clasificación y pronóstico de la enfermedad. Aunque hay mucha información sobre la carcinogénesis gástrica que nos permite hacer un acercamiento y entender mejor esta patología, aún existen vacíos sobre el desarrollo del CG a nivel genético y epigenético. A continuación se realizará una revisión de algunos de estos cambios que se presentan con mayor frecuencia en los genes más relevantes asociados con la enfermedad.

Gen *RUNX3* (*runt-related transcription factor 3*)

El gen *RUNX3* se localiza en la región 1p36, es un GST relativamente pequeño (70 kb), formado por 5 exones. Este gen pertenece a la familia de factores de transcripción relacionados con RUNT y codifica la proteína Runx3 (*Runt-related transcription factor 3*) de 48 kDa (Li et al. 2002, Yarmus et al. 2006). La función de Runx3 es activar la transcripción de determinados genes. Runx3 forma un complejo heterodimérico con CBFB/PEBP-2 β (*Core-binding factor- β subunit/Polyomavirus enhancer-binding protein 2-beta subunit*); luego el complejo se une a la secuencia específica (5'-PyGPyGGT-3') en los promotores o amplificadores de genes que regulan diferentes vías metabólicas implicadas en crecimiento, diferenciación y supervivencia celular (Ito et al. 2008, Subramaniam et al. 2009).

Runx3 es indispensable para el crecimiento del epitelio gástrico, la neurogénesis de los ganglios de la raíz dorsal y la diferenciación de las células T; también interactúa con otros factores de transcripción y funciona como proteína supresora de tumor (Ito et al. 2008, Subramaniam et al. 2009). Hasta la fecha, hay descritas una forma de como Runx3 previene la tumorigénesis gástrica (Lin et al. 2012). Actúa primero degradando la β -catenina, evitando que esta se una a la ciclina D1, esto inhibe la expresión de Akt1 y de esta forma impide el avance del ciclo celular (Lin et al. 2012).

Por otro lado, se sabe que la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la producción de óxido nítrico (NO),

in vitro, inducen metilación de *RUNX3* (Katayama et al. 2009). Estudios previos demostraron, que la inactivación de *RUNX3* desencadena un estado precanceroso en el intestino y epitelio gástrico de ratones, caracterizado por la pérdida de células epiteliales e inflamación; además de activar la vía Wnt e incrementar la expresión de genes blancos de esta (Ito et al. 2005, 2008, 2011).

Mutaciones en el gen *RUNX3* en CG son poco frecuentes (< 2%), solo se reportan la transición de C por T en el nucleótido 373, que genera la sustitución de Arg por Cys en la posición 122 (R122C); este cambio ocurre en una región altamente conservada del dominio Runt de la proteína (Sanger Institute 2011). La mutación se asocia con la tumorigénesis gástrica en ratones y falta confirmar en humanos (Li et al. 2002). Por otro lado, en el 45-60% de los casos de CG se observa pérdida de expresión de *RUNX3* por LOH, modificación de histonas o hipermetilación (Hu et al. 2011 y Subramaniam et al. 2009), con predominio de esta última (60-80% de los casos) (tabla 1) (Ongenaert et al. 2007).

La metilación de *RUNX3* varía entre los diferentes estadios del CG-TI, encontrándose hipermetilación del promotor en el 8,1% de las gastritis crónicas, 28,1% en metaplasia intestinal, 27,3% en adenomas gástricos y 64% en carcinomas (Kim et al. 2004). Además, en CG se demostró que Runx3 se acumula en el citoplasma y no se transloca al núcleo para llevar a cabo su función (Ito et al. 2005). Los estudios que se adelantan en la actualidad con relación a *RUNX3* están orientados en determinar si es posible utilizar los cambios epigenéticos encontrados en pacientes con CG para determinar el pronóstico de la enfermedad (Al-Moundhri et al. 2010).

Gen *TP53* (*Tumor protein p53*)

TP53 es un GST localizado en la región 17p13, consta de 11 exones y codifica una fosfoproteína de 53 kDa (p53). La proteína tiene múltiples funciones, entre las que se encuentran: detener el ciclo celular en respuesta al daño del ADN o por estrés celular, mantener la estabilidad del genoma, colaborar en la reparación y replicación del ADN, desencadenar la apoptosis, actuar como factor de transcripción y participar en el crecimiento celular. La activación de la proteína p53 es inducida en respuesta a las señales generadas por quinasas tales como ATM, ATR, Chk2 o JNK y una vez se activa p53 tiene la capacidad de regular otros genes involucrados en ciclo celular (*p21WAF1* y *GADD45*), apoptosis (*PUMA*, *BAX* y *Fas*/

Tabla 1. Alteraciones genéticas y epigenéticas encontradas con mayor frecuencias en cáncer gástrico (* = solo se registran en cáncer gástrico tipo difuso).

Genes	Frecuencia (%)			
	mutación	LOH	sobreexpresión	metilación promotor
RUNX3 (<i>runt-related transcription factor 3</i>)	< 2,0	45-60	–	60-80
TP53 (<i>tumor protein p53</i>)	32,0	–	–	–
CDH1 (<i>E-cadherin</i>)	14,0	–	–	50
APC (<i>adenomatosis polyposis coli</i>)	18-50,0	21	–	60-80
DCCc (<i>deleted in colorectal cancer</i>)	4,2	50-60	–	44
FHIT (<i>fragile histidine triad</i>)	4,3-5,0	32	–	60-80
RASSF1 (<i>ras association domain family 1</i>)	–	–	–	80
RAR-B (<i>retinoic acid receptor, beta</i>)	–	–	–	40-60
K-RAS (<i>kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>)	5,9	–	–	–
ERBB2 (<i>v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2</i>)	2,9	–	6-35	–
MYC (<i>v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog</i>)	9,0*	–	55	–

CD95), reparación del ADN (*Pol B*, *O6MGMT* y *MSH2*) y angiogénesis (*TSPI*) (Thompson 2012).

TP53 es el gen que se encuentra con más frecuencia alterado en la mayoría de cánceres y cualquier mutación en su secuencia origina la pérdida de función de la proteína, lo que conduce finalmente al desarrollo tumoral (Olivier et al 2010). La mayoría de las mutaciones ocurren en los exones 5 al 8, en donde se localiza el dominio de unión al ADN. Las alteraciones más frecuentes son mutaciones de cambio de sentido (73,4%), aunque también se presentan inserciones, LOH, cambios en el marco de lectura (9,02%) y mutaciones sin sentido (7,67%) (tabla 2) (Olivier et al. 2010). En lesiones preneoplásicas, como metaplasia intestinal, se encuentran en el 45,4% de los casos mutaciones en este gen, de los cuales el 50% corresponden a mutaciones de cambio de sentido y el 40% a mutaciones silenciosas. Existen diferencias en el porcentaje de mutación de este gen en CG-TD (35,5%) y CG-TI (55,5%) (Sanger Institute 2011).

También se han descrito polimorfismos en el exón 4 en los codones 36, 47 y 72; este último es el más prevalente y

se presenta una transversión de G por C en el nucleótido 215 (ADNc) que genera la sustitución de *Arg* por *Pro* en la posición 72 (R72P). Los estudios realizados para demostrar la asociación entre este polimorfismo y el riesgo a desarrollar CG son contradictorios (Zhou et al. 2007); sin embargo, algunos estudios muestran relación entre la presencia del alelo *Arg* y mayor riesgo de desarrollar CG (Cañas et al. 2009, de Moura Gallo et al. 2005).

Según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (**IARC: International Agency for Research on Cancer**), la frecuencia de mutación de *TP53* en CG es intermedia (32%) (tabla 1) al compararse con otros tipos de cáncer como el de pulmón, colorrectal y esófago que oscilan entre el 40-55% (Olivier et al. 2010, Wilcox et al. 2011). Por otro lado, las mutaciones de *TP53* se relacionan con la alteración de otros genes como *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homolog*); Lehrbach et al. (2009) reportaron LOH del gen *PTEN* en el 11,1% de las muestra provenientes de pacientes con CG cuando *TP53* se encontraba normal y 46,2% si *TP53* tenía mutaciones (Lehrbach et al. 2009). Por último, los resultados con

Tabla 2. Porcentaje de mutaciones encontradas con mayor frecuencias en cáncer gástrico

Genes	Frecuencia (%)		
	Cambios en el marco de lectura	Mutaciones sin cambio de sentido	Mutaciones con cambio de sentido
RUNX3	–	0	71,43
TP53	9,02	7,67	73,4
CDH1	5,04	2,88	53,24
APC	29,19	24,22	22,98
DCC	–	6,06	96,97
FHIT	–	2,7	75,68
K-RAS	–	< 1	99,29
ERBB2	–	–	100
MYC	25	–	50

respecto a la tasa de supervivencia en CG y la asociación con alteraciones en *TP53* son contradictorios, sin embargo, el papel en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y en CG es evidentes (Araya et al. 2003).

Gen *CDH1* (*E-cadherin*)

El GST *CDH1* se localiza en la región 16q22.1, está compuesto por 16 exones, codifica una glicoproteína transmembranal de 120 kDa del epitelio llamada E-caderina (*Epithelial cadherin*). Esta es una molécula de adhesión con mecanismo de acción dependiente de calcio. La función principal de la proteína es mantener la polaridad celular permitiendo al tejido normal tener una arquitectura definida. E-caderina se une a las β -cateninas y esta a su vez al citoesqueleto de la célula, haciendo que las uniones célula a célula sean fuertes, sólidas y estables (Georgopoulos et al. 2010). La diferencia entre CG-TI y CG-TD se atribuye en parte a la expresión o no de este gen (Panani 2008, Park et al. 2010).

Hasta el momento hay identificadas más de 120 mutaciones del gen *CDH1*. Las mutaciones en *CDH1* que se transmiten por línea germinal se asocian con el desarrollo del cáncer gástrico difuso hereditario (**HDGC: Hereditary Diffuse Gastric Cancer**). HDGC presenta susceptibilidad autosómica dominante, es un adenocarcinoma pobremente diferenciado que infiltra las paredes del estómago provocando el engrosamiento de esta (linitis plástica) sin

presentar otro tipo de masa tumoral. Individuos portadores de la mutación tienen mayor riesgo de desarrollar CG (67-83%), riesgo que es mayor en mujeres. El promedio de aparición del tumor es de 38 años (rango entre 14 a 69) (Wilcox et al. 2011).

Mutaciones somáticas en *CDH1* se asocian con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer como CG-TD, mama, ovario y próstata (Pharoah et al. 2001). En CG-TI no es frecuente encontrar mutaciones somáticas, y por lo general solo se detectan en la progresión del estadio diferenciado al indiferenciado (Yamamoto et al. 2011). En CG esporádicos, las mutaciones más frecuentes son cambios de sentido y ocurren, por lo general, en los exones 8 y 9 del primer alelo (tabla 2) (Garziera et al. 2013, Sanger Institute 2011), mientras que la inactivación del segundo alelo ocurre por hipermetilación del promotor en el 50% de los casos, o por mutación y LOH en menos frecuencia (tabla 1) (Barber et al. 2008, Liu et al. 2006, Oliveira et al. 2009, Weiss et al. 2004, Wilcox et al. 2011). La hipermetilación de *CDH1* se encuentra en mayor porcentaje en los estadios tempranos de CG-TD (50%) que en los CG-TI (Ongenaert et al. 2007). Por otro lado, en HDGC la inactivación del segundo alelo se piensa ocurre por hipermetilación del promotor (Barber et al. 2008, Grady et al. 2000, Oliveira et al. 2009).

Recientemente, se asoció la metilación del promotor del gen *CDH1* con la presencia de *H. pylori*, porque la metilación se reduce o elimina por completo después el tratamiento para erradicar la bacteria (Boland et al. 2009).

Finalmente, los eventos genéticos y epigenéticos del gen resultan en la reducción de expresión de la proteína o de E-caderina no funcional y la inactivación de *CDHI* en CG esporádico se asocia con mal pronóstico porque el tumor adquiere mayor capacidad de infiltración y metástasis (Nobili et al. 2011).

Gen *APC* (*adenomatosis polyposis coli*)

APC es un GST que se ubica en la región 5q21-q22, tiene 15 exones y codifica la proteína APC de 312 kDa. Entre las funciones de la proteína se encuentran: prevenir la acumulación de la β -catenina cuando la vía *Wnt*/ β -*catenin* está inactiva, controlar la transcripción de genes como *CCND1* y *MYC*, está involucrado en procesos como la migración y adhesión celular, activación transcripcional y apoptosis (Benchabane y Ahmed 2009, Jaiswal y Narayan 2008, Li et al. 2012, Neufeld 2009). La delección del gen causa poliposis adenomatosa familiar (**FAP: Familial Adenomatous Polyposis**) (Jang et al. 2010, Li et al. 2012).

APC forma un complejo con β -catenina, que facilita la degradación de esta última. En ausencia de APC se crea un exceso de β -catenina en el núcleo; ocasionando que se una a proteínas como *MYC*, formando un complejo que activa la transcripción de otros genes que promueven la proliferación celular. Por consiguiente, las mutaciones que inactivan a *APC* generan una cascada de eventos que resultan en el aumento de la división celular (Li et al. 2012, Neufeld 2009). Además, *APC* participa en la segregación cromosómica durante la mitosis y en la vía de señalización de *Wnt*/ β -*catenin*, que es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis celular (Benchabane y Ahmed 2009, Li et al. 2012, Neufeld 2009).

Hasta la fecha hay reportadas alrededor de 800 mutaciones para el gen *APC*, la gran mayoría son mutaciones sin sentido (24,22%) (tabla 2) (Jang et al. 2010, Sanger Institute 2011). En CG se observa que la pérdida de la función de APC ocurre por LOH hasta en el 21% de los casos o por mutación de ambos alelos entre el 18-50% de los casos (Nagini 2012, Wu et al. 2010). La presencia de alteraciones del gen *APC* se relaciona con el grado de diferenciación del CG-TI (Liu et al. 2010). Mutaciones en *APC* se encuentran con frecuencia en estadios preneoplásicos como metaplasia intestinal (6%), adenomas (20-40%) y CG-TI (50%), mientras que en CG-TD son poco frecuentes (Fang et al. 2002 y Tahara 2004). Por otro lado, es común observar la inactivación del gen por metilación. En la base de datos PUBMETH (<http://www.pubmeth.org>) se reporta que la

metilación en *APC* en muestras de CG es del 60-80% (tabla 1) (Ongenaert et al. 2007). La hipermetilación del gen es la forma de inactivación más frecuente en CG-TD (>50%) (Bernal et al. 2008). En CG-TI, la presencia sola de metilación en *APC* se relaciona con buen pronóstico, pero si hay al mismo tiempo hipermetilación de *CDHI* se asocia con mal pronóstico (Nobili et al. 2011).

Gen *DCC* (*Deleted in colorectal cancer*)

DCC es un GST que se localiza en la región 18q21.2, posee 29 exones, codifica un receptor transmembranal y está involucrado en procesos de adhesión, diferenciación, crecimiento celular y apoptosis. El gen se inactiva por mutación, hipermetilación y LOH. La causa más frecuente de inactivación es por LOH, que se presenta en el 50-60% del CG-TI. La LOH se asocia con mal pronóstico y en la actualidad se está evaluando su utilidad como biomarcador para la selección de tratamientos antineoplásicos (Hibi et al. 2010).

La metilación del promotor del gen *DCC* es menos frecuente (44%), por lo general se asocia con la progresión de la enfermedad, sin embargo, esta desaparece en estadios avanzados (Hibi et al. 2010). La forma menos frecuente de inactivación del gen es por mutaciones puntuales, éstas se asocian con otros tipos de cáncer como cérvix, piel y pulmón. La mayoría de mutaciones generan cambios de sentido (72,9%), seguidas de las de mutaciones sin sentido (11,1%). En CG es poco frecuente las mutaciones en este gen; solo se presentan en el 4,2% de los casos y la mayoría corresponden a mutaciones con cambio de sentido (tabla 2), principalmente en CG-TI y en pocas ocasiones en CG-TD (Sanger Institute 2011).

Gen *FHIT* (*Fragile Histidine Triad*)

En la región 3p14.2 se localiza el gen *Fragile Histidine Triad* (*FHIT*) compuesto por 10 exones, extendidos en 1,5 Mb del genoma y generan un transcrito de 1,1 Kb. *FHIT* es un miembro de la familia de genes tríada de histidina, se expande por la región llamada FRA3B, sitio frágil del cromosoma 3, esta zona tiene gran susceptibilidad a delecciones cromosómicas. Las mutaciones y delecciones observadas en el gen *FHIT* generan transcritos aberrantes que se traducen en proteínas no funcionales (Druck et al. 1997, 1998).

El gen *FHIT* codifica una proteína de 16,8 kDa, la diadenosina P1, P3-bis (5'-adenosyl)-trifosfato

adenilohidrolasa, conocida como proteína FHIT. Esta actúa hidrolizando el diadenosina trifosfato (Ap3A) a adenosina mono y difosfato (AMP y ADP) (Barnes et al. 1996). La pérdida del gen *FHIT* da lugar a la acumulación de Ap3A, lo que estimula la síntesis del ADN y la proliferación celular (Huebner et al. 1998). La ausencia de FHIT se considera un indicador de mal pronóstico en CG y se asocia con invasión y metástasis (Zhao et al. 2005). La proteína esta ausente hasta en el 12,5% de los adenomas, en 38,2% de carcinomas gástricos intramucosos y >60% en CG avanzados (Capuzzi et al. 2000, Kawaguchi et al. 2004).

En otros tipos de cánceres se reportan pocas mutaciones de *FHIT* (<5%) y la mayoría corresponden a mutaciones de cambio de sentido (72,7%) (Sanger Institute 2011). La inactivación del gen en CG por mutación es del 4,3-5% (tabla 1) e igualmente corresponde la mayoría a mutaciones de cambio de sentido (75,68%) (tabla 2) (Sanger Institute 2011, Lea et al. 2007). La única mutación reportada en CG-TD se presenta en el exón seis, que consiste en la transición G por A en el codón 61 que genera la sustitución de *Thr* por *Met* (Gemma et al. 1997). En adenocarcinoma se encuentran mutaciones silenciosas en cerca del 10% de los casos (Sanger Institute 2011). En CG-TI no hay reportes de mutaciones en este gen (Sanger Institute 2011).

La hipermetilación del promotor del gen *FHIT* en CG es frecuente, entre el 60 al 80% (Ongenaert et al. 2007). La metilación varía entre los dos tipos histológicos y se presentan porcentajes más altos en CG-TD (56,6-65%) que en CG-TI (48,5%) (Bernal et al. 2008, Leal et al. 2007). En tanto que, los porcentajes de metilación del gen en los CG primarios o metastásicos es igual (85,1%) (Kim et al. 2009). La LOH en CG se observa hasta en el 32% de los casos (Lea et al. 2007, Xiao et al. 2006), siendo más alta en CG-TD (42,1%) (Gemma et al. 1997); también se reportan deleciones o inserciones en *FHIT*, presentes en el 26,9-57,1% de los casos (Duan et al. 2000, Lee et al. 2001).

Gen *RASSF1* (*Ras association domain family 1*)

El gen *RASSF1* (*Ras association domain family 1*) se localiza en la región 3p21.3, se expande por alrededor de 11 kb en el genoma, tiene 8 exones (Donninger et al. 2007, Richter et al. 2009), actúa como un GST y codifica una proteína similar a las efectoras de RAS con un tamaño de 39 kDa. La proteína tiene un papel importante en la apoptosis, el ciclo celular y la estabilización de microtúbulos (Richter et al. 2009, 2010, Vos et al. 2004). El gen transcribe siete isoformas (RASFF1A a la RASFF1G) que se generan por

el uso de dos promotores diferentes y a través del *splicing* alternativo, los promotores se encuentran separados por 3,5 Kb (Donninger et al. 2007, Richter et al. 2009). Hasta la fecha, las isoformas RASSF1A y RASSF1C, tienen importancia biológica. Ambas tienen los dominios RA (dominio de asociación a Ras-RalGDS/Af-6), SARAH (sitio de interacción de Sav-RASSF-Hipo) y ATM (sitio de fosforilación quinasa-ATM). Adicionalmente, RASSF1A tiene otro dominio el C1 (región C conservada). Ambas isoformas comparten muchas características biológicas; sin embargo, RASSF1C también activa la vía de señalización SAPK-JNK (Kitagawa et al. 2006).

RASSF1A interactúa con la proteína reparadora del ADN (XPA: *DNA repair protein complementing XP-A cells*) y regula de forma negativa la acumulación endógena de la ciclina D1 por medio de un mecanismo postranscripcional deteniendo la progresión del ciclo celular (Richter et al. 2009). RASSF1A carece de actividad enzimática, pero sirve como plataforma para diferentes vías de señalización e inhibe la proliferación de células tumorales (Donninger et al. 2007, Richter et al. 2010). La inhibición tumoral ocurre por la modulación de la polimerización de la túbulina que a su vez sensibiliza a la célula y genera inestabilidad genética (Richter et al. 2009). Una característica muy importante de RASSF1A es su capacidad proapoptótica, la cual es dependiente de fosforilación. La fosforilación del dominio RA es llevada a cabo por la proteína quinasa A (PKA), esta última se ve afectada por inhibidores y activadores de PKA (Richter et al. 2010).

La inactivación de *RASSF1* por mutaciones se ha reportado para varios tipos de cánceres como nasofaríngeo, pulmón y ovario, la mayoría son mutaciones sin sentido (71,43%) (Pan et al. 2005, Sanger Institute 2011, Shivakumar et al. 2002). Hasta la fecha no existen reportes que demuestren mutaciones en este gen en CG (Sanger Institute 2011), sin embargo, en algunos tipos de cánceres, incluyendo CG, es común encontrar el gen *RASSF1* inactivo por metilación del promotor (Arafa et al. 2008, Chen et al. 2005, Fendri et al. 2009, Hoebeeck et al. 2009, Jin et al. 2009, Mohammadi-asl et al. 2011, Oliveira et al. 2005, Rasti et al. 2009, Saelee et al. 2010, Wang et al. 2009, Ye et al. 2007). Adicionalmente, se reporta LOH en el locus *RASSF1* para otros cánceres diferentes a CG (Choi et al. 2007).

La inactivación de *RASSF1* se presenta en la mayoría de casos por la metilación, por ejemplo, cáncer endometrial (36%) (Fendri et al. 2009), nasofaríngeo (46-84%) (Wang et al. 2009), mama (60%) (Kioulafa et al. 2009) y CG (80%) (tabla 1) (Byun et al. 2001, Ying et al. 2009). En CG

este fenómeno no se detecta en estadios preneoplásicos (Zou et al. 2009), se asocia casi siempre, con estadios avanzados, donde es común encontrar alteraciones como pérdidas alélicas grandes o reordenamientos cromosómicos, asociados con la pérdida de la expresión génica (Byun et al. 2001, Chen et al. 2005, Wang et al. 2009, Ye et al. 2007). La hipermetilación es más frecuente en hombres (70%) que en mujeres (50%) y no hay diferencias entre CG-TD (60,5%) y CG-TI (64%) (Ksiaz et al. 2009). Algunos autores postulan que la metilación de *RASSF1* se asocia con la infección por el virus del Epstein-Barr (EVB) (Uozaki y Fukayama 2008). Los porcentajes de metilación en *RASSF1* presentan variación geográfica, por ejemplo, en Corea del Sur es del 91,5% (Byun et al. 2001), en Túnez es del 61,8% (Ksiaz et al. 2009) y en Europa alcanza el 35,2% (Balassiano et al. 2011).

Gen *RAR-B* (*Retinoic acid receptor, beta*)

El gen *RARB* se localiza en la región 3p24, está formado por 15 exones, codifica una proteína de la familia de receptores esteroideo/tiroideo llamada receptor- β del ácido retinoico. La familia incluye receptores del ácido retinoico (*RAR- α* , β y γ) y receptores retinoides X (*RXR- α* , β y γ), cada uno codificado por un gen diferente. Existen múltiples isoformas de cada receptor como resultado de *splicing* alternativo. La proteína *RARB* tiene tres isoformas β 1, β 2 y β 4, distinguibles por su peso; β 1 y β 2 pesan alrededor de 50 kDa, mientras que β 4 pesa 37,9 kDa. El receptor se localiza en el citoplasma (isoformas β 4) o en el núcleo (β 1 y β 2) y se une al ácido retinoico (forma activa de la vitamina A), e interviene en la morfogénesis del embrión y en el crecimiento y diferenciación celular (Hu et al. 2012), regulando la transcripción de genes específicos. La forma de acción de los receptores se da cuando forman heterodímeros *RAR-RXR* que se unen a secuencias específicas del ADN (sitios conocidos como DR1-DR5) y actúan como factores de transcripción dependientes de ligando (Hu et al. 2012, Altucci y Gronemeyer 2001). El gen *RARB* es un GST y se especula que se encuentra inactivo en la carcinogénesis gástrica (Mauro et al. 2008, Wu et al. 2002).

En cánceres como el de próstata, endometrio y esófago se reportan pocas mutaciones en el gen *RARB*, la mayoría corresponde a cambios de sentido con el 58,33%, seguida de mutaciones silenciosas con el 23,3% y el 15% corresponden a mutaciones sin sentido. Hasta la fecha no hay reportes sobre mutación en este gen en ningún tipo de CG (Sanger Institute 2011). Por otro lado, deleciones y LOH de este gen son comunes en cáncer de mama, pulmón

y leucemias, sin embargo, no se encuentran reportes de este tipo de alteraciones en CG (Altucci y Gronemeyer 2001).

La metilación del promotor del gen *RARB* se ha reportado en lesiones preneoplásicas y en diferentes tipos de cánceres como pulmón, mama, vesícula biliar y CG (Andrés et al. 2013, Arafa et al. 2008, Boland et al. 2009, Fendri et al. 2009, García et al. 2009, Goel et al. 2007, Mauro et al. 2008, Mohammadi-asl et al. 2011, Park et al. 2011, Riquelme et al. 2007, Tomizawa et al. 2004). El gen se encuentra metilado en el 40 - 60 % de los casos de CG y se asocia con invasión y metástasis, considerándose de mal pronóstico (tabla 1) (Motoshita et al. 2005, Ongenaert et al. 2007). En lesiones preneoplásicas como la metaplasia intestinal se detecta metilación asociada con la inflamación causada por *H. pylori* (Ito et al. 2004, Cavallo et al. 2011). *RARB* en CG-TI se encuentra hipermetilado en el 60-65% de los casos, mientras que para CG-TD no existen reportes de esta alteración (Panani 2008). Recientemente, se demostró que en el 25% de muestras sanguíneas obtenidas de pacientes con CG es posible determinar el estado de metilación de *RARB*, este resultado en combinación con la evaluación de otros genes es una prueba promisoriosa para el diagnóstico temprano de la enfermedad (Ikoma et al. 2006, Tänzler et al. 2013).

Gen *K-RAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*)

El protooncogén *KRAS*, antes conocido como *c-K-RAS*, se localiza en la región 12p12, posee 6 exones, de estos el exón 1 no codifica y los exones 4, 5 y 6 presentan *splicing* alternativo, lo que da origen a diferentes variantes de la proteína *KRAS*. El gen codifica una proteína de 21,6 kD asociada a la membrana ($p^{21}RAS$) con actividad GTPasa intrínseca y funciona como interruptor molecular que permite la transducción de señales del exterior hacia el interior de la célula (Jancík et al. 2010). La proteína actúa cíclicamente, cuando está unida a GDP se inactiva y se activa, cuando se convierte en GTP, en respuesta a un estímulo del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), que promueve el funcionamiento de los factores de intercambio de guanina (GEF) y después la activación de *KRAS*. La inducción de $p^{21}RAS$ inicia una cascada de señalización que modifica la expresión de genes involucrados en apoptosis, regulación del ciclo celular, migración, crecimiento y diferenciación celular (Jancík et al. 2010, Rajalingam et al. 2007).

Las mutaciones en *KRAS* se encuentran en diferentes tipos de tumores malignos como colorrectal, mama, páncreas

y vesícula biliar; estas se asocian con la progresión de la enfermedad (Sanger Institute 2011). Las mutaciones más frecuentes son de cambio de sentido (99,2% de los casos) (tabla 2) (Sanger Institute 2011), estas ocurren, principalmente, en los codones 12, 13 y 61 considerados los «puntos calientes del gen» (Gong et al. 1999, Sanger Institute 2011). Las mutaciones de *KRAS* en CG (5,9%) (tabla 1) son poco frecuentes comparadas con otros tipos de tumores como cáncer de páncreas (57,2%) y colorrectal (34,6%). Las mutaciones se detectan con mayor frecuencia en estadios preneoplásicos como gastritis atrófica (19,4%) y metaplasia intestinal (9,6-13,2%) (Gong et al. 1999, Sanger Institute 2011). También se observan diferencias en el porcentaje de mutaciones entre los tipos de CG; son más frecuentes en CG-TI (9,61%) que en GC-TD (4,65%) (Sanger Institute 2011, Wu et al. 2010). La mutación de *KRAS*, por lo general, es concomitante con la hipermetilación de *RASSF1* (Oliveira et al. 2005).

Gen *ERBB2* (*v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*)

El gen *ERBB2* también conocido como *erbB-2*, *HER-2/neu* o *p185* se localiza en la región 17q21, comprende 40,5 Kb del genoma, está compuesto de 30 exones que codifica un receptor transmembranal de 185 kDa llamado factor de crecimiento epidermal humano tipo-2 (HER-2 o ERBB2). Este pertenece a la familia de receptores de crecimiento epidérmico caracterizado por su actividad tirosina quinasa entre los que se encuentran EGFR, ERBB2, ERBB3 y ERBB4. La proteína ERBB2 tiene un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembranal y otro dominio citoplasmático con actividad tirosina quinasa. La unión del ligando y el receptor permite la homo o heterodimerización de ERBB2, de esta forma se activa el dominio tirosina-quinasa intrínseco y se desencadena la cascada de señalización celular. La señal intracelular permite la proliferación, adhesión, diferenciación y sobrevida de las células (De Vita et al. 2010, Normanno et al. 2006).

En la gran mayoría de cánceres, incluido el CG, se reportan mutaciones en *ERBB2*, el mayor porcentaje de estas son de cambio de sentido (46,87%), seguido de las inserciones que cambian el marco de lectura (38,35%) (Sanger Institute 2011). En CG se encuentran mutaciones de cambio de sentido hasta en el 2,4% de los casos (tabla 1), presentándose con mayor frecuencia en CG-TI (3,1%) que en CG-TD (1%). Las mutaciones, por lo general, ocurren en el exón 19 que codifica el dominio tirosina-quinasa y

corresponden a mutaciones con cambio de sentido (tabla 2) (Sanger Institute 2011, Sonobe et al. 2006). Otras alteraciones que se observan con frecuencia en CG son inserciones, translocaciones o duplicaciones de 17q que afectan este gen (Panani y Roussos 2005).

El receptor ERBB2 se expresa en niveles moderados en células epiteliales e hígado, entre otras y responde a los estímulos generados por los factores de crecimiento (De Vita et al. 2010, Gravalos y Jimeno 2008, Normanno et al. 2006). *ERBB2* es un protooncogén y cuando sufre daños genéticos se transforma en oncogén. El oncogén en ocasiones sobreexpresa la proteína codificada o genera un péptido que presenta mecanismos de resistencia a la regulación e inhibición. Estos fenómenos conducen a la activación continua del receptor y por consiguiente de la cascada de señalización, lo anterior tiene como consecuencia que la célula prolifere constantemente, evada la apoptosis, y favorece la migración y transformación celular (Normanno et al. 2006).

El incremento del número de copias de *ERBB2* genera la sobreexpresión de la proteína, lo que aumenta la proliferación celular (Nobili et al. 2011). La amplificación y/o sobreexpresión del gen se ha demostrado en muchos tipos de cánceres como el de vejiga, ovario, endometrio, pulmón, cervix, cabeza y cuello, esófago, mama y estómago (De Vita et al. 2010). En CG, la amplificación se detecta entre el 7 al 27% de los casos (Normanno et al. 2006); en tanto que la sobreexpresión se encuentran en el 6-35% de los casos; adicionalmente, se reporta que hay mayor sobreexpresión de ERBB2 y ERBB3 en CG-TI (34%) que en CG-TD (6%) (De Vita et al. 2010). La sobreexpresión hace al tumor más agresivo y poco diferenciado y por lo general se asocia con mal pronóstico y baja sobrevida del paciente (Dang et al. 2012, Im et al. 2011).

Gen *MYC* (*v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog*)

El gen *MYC* se localiza en la región 8q24.21, tiene un tamaño aproximado de 6 kb y está formado por tres exones que codifica una fosfoproteína nuclear Myc de 48 kDa. La proteína actúa como factor de transcripción, regula la expresión de otros genes, interviene en la transformación celular, la apoptosis y la división celular (Nobili et al. 2011). Durante el desarrollo normal, Myc forma un complejo con la proteína Max, el cual estimula el crecimiento celular. El complejo Myc-Max es sustituido durante el crecimiento celular por el complejo Mad-

Max; que induce señales de diferenciación celular. Se ha observado que la sobreexpresión de Myc interfiere en este proceso inclinando la balanza a favor del complejo Myc-Mad, estimulando el crecimiento e inhibiendo la diferenciación celular (Cavallo et al. 2011).

MYC es un protooncogén que se activa por mutaciones, reordenamientos genéticos, inserciones y/o duplicaciones, todos estos cambios se encuentran con frecuencia en CG (de Souza et al. 2013, Leal et al. 2011, Calcagno et al. 2009, 2010). En cánceres como endometrio, páncreas y pulmón se encuentran mutaciones en *MYC*, las más frecuentes son de cambio de sentido (80,3%), seguidas de mutaciones silenciosas (19,7%). En CG-TI no se reportan mutaciones para este gen (Sanger Institute 2011), las mutaciones se asocian, principalmente, con CG-TD (9%) y con metástasis (tabla 1) (de Souza et al. 2013). Por otro lado, *MYC* se encuentra sobreexpresado con mayor frecuencia en CG-TI que en CG-TD, 45% frente al 10%, respectivamente (Calcagno et al. 2009, Leal et al. 2011), y con poca frecuencia (11%) en metaplasia intestinal (Calcagno et al. 2010).

La inactivación del gen *RUNX3* se relaciona de forma indirecta con esta sobreexpresión porque, normalmente, *RUNX3* inhibe el complejo β -catenina/TCF4 y este complejo es el encargado de unirse al promotor de *MYC* y permitir la transcripción de este por la vía Wnt (Ito et al. 2011). La sobreexpresión de *MYC* se asocia con tumores más agresivos, principalmente en CG-TI (Panani 2008) y con mal pronóstico (de Souza et al. 2013, Nobili et al. 2011, Panani y Roussos 2005). Finalmente, la infección por de *H. pylori* cagA+ aumenta la sobreexpresión de *MYC* en mucosa gástrica (Lima et al. 2008).

CONCLUSIONES

En CG es frecuente encontrar cambios en genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. Los GST, los protooncogenes, los genes de reparación del ADN y los genes proapoptóticos son los principales grupos de genes involucrados en la tumorigénesis gástrica. Los GST se inactivan por mutaciones, LOH o metilación o se activan por mutación o amplificación. Es frecuente encontrar alteraciones estructurales de ellos en lesiones preneoplásica, mientras que la hipermetilación ocurre tanto en estadios tempranos como tardíos de la enfermedad. La inactivación genética y epigenética de genes claves en el control del ciclo celular son importantes en la iniciación y progresión del CG; sin embargo, aún se desconocen

muchos factores que intervienen en la transformación de una célula normal a una maligna. Lo anterior se debe en parte a la complejidad de las interacciones gen-ambiente y gen-gen. Es importante conocer y profundizar en los diferentes genes y sus productos implicados en CG para entender las consecuencias en las células y plantear estrategias para hacer un diagnóstico temprano y tener un pronóstico adecuado del curso de la enfermedad; al mismo tiempo encontrar alternativas de tratamiento personalizado para cada paciente con base en su genoma.

REFERENCIAS

- Adrada J, Calambás F, Díaz J, Delgado D, Sierra C. 2008. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el departamento de Cauca, Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 23: 309-314.
- Al-Moundhri M, Al-Nabhani M, Tarantini L, Baccarelli A, Rusiecki J. 2010. The prognostic significance of whole blood global and specific DNA methylation levels in gastric adenocarcinoma. *Public Library of Science one* [Internet], 5 (12): e15585. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015585>>
- Altucci L, Gronemeyer H. 2001. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1 (3): 181-193.
- American Cancer Society [Internet]. 2012. Cáncer de estómago: guía detallada. Fecha de acceso: 11 de enero de 2014. Disponible en: <<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdeestomago/Guiadetallada/index>>.
- Andrés G, Ashour N, Sánchez-Chapado M, Ropero S, Angulo J. 2013. The study of DNA methylation in urological cancer: present and future. *Actas Urológicas Españolas*, 37 (6): 368-75.
- Arafa M, Kridelka F, Mathias V, Vanbellinghen J, Renard I, Foidart J, Boniver J, Delvenne P. 2008. High frequency of RASSF1A and RARb2 gene promoter methylation in morphologically normal endometrium adjacent to endometrioid adenocarcinoma. *Histopathology*, 53 (5): 525-532.
- Arango L, Giraldo A, Pardo C. 2008. Tasa de mortalidad por cánceres del tubo digestivo según género y grupos de edad en Colombia entre 1980 y 1998. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 23 (12): 124-135.
- Araya J, Roa J, Villaseca M, Roa I, Guzmán P, Alvarado C. 2003. Mutación puntual del gen supresor de tumores TP53 en lesiones preneoplásicas y neoplásicas del estómago: cross-sectional study in a high risk region. *Revista Médica de Chile*, 131: 359-365.
- Balassiano K, Lima S, Jenab M, Overvad K, Tjonneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Canzian F, Kaaks R, Boeing H, Meidtnier K, Trichopoulou A, Laglou P, Vineis P, Panico S, Palli D, Grioni S, Tumino R, Lund E, Bueno-de-Mesquita HB, Numans ME, Peeters PH, Ramon Quirós J, Sánchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Dorransoro M, Hallmans G, Stenling R, Ehrnström R, Regner S, Allen NE, Travis RC, Khaw KT, Offerhaus GJ, Sala N, Riboli E, Hainaut P, Scoazec JY, Sylla BS, Gonzalez CA,

- Herceg Z. 2011. Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Letters*, 311 (1): 85-95.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK, ToGA Trial Investigators. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376 (9742): 687-97.
- Barber M, Murrell A, Ito Y, Maia AT, Hyland S, Oliveira C, Save V, Carneiro F, Paterson AL, Grehan N, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC. 2008. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *The Journal of Pathology*, 216: 295-306.
- Barnes LD, Garrison PN, Siprashvili Z, Guranowski A, Robinson A, Ingram S, Croce C, Ohta M, Huebner K. 1996. Fhit, a putative tumor suppressor in humans, is a dinucleoside 5',5'-P₁P₃-triphosphate hydrolase. *Biochemistry*, 35 (36): 11529-35.
- Baylin S, Jones P. 2011. A decade of exploring the cancer epigenome — biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer*, 11 (10): 726-734.
- Benchabane H, Ahmed Y. 2009. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor and Wnt signaling in the regulation of apoptosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1 (656): 75-84.
- Bernal C, Vargas M, Ossandón F, Santibáñez E, Urrutia J, Luengo V, Zavala L, Backhouse C, Palma M, Argandoña J, Aguayo F, Corvalán A. 2008. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biological Research*, 41 (3): 303-15.
- Boland C, Sung K, Ajay G. 2009. Promoter methylation in the genesis of gastrointestinal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 50 (3): 309-21.
- Byun S, Min-goo G, Kwon-seok S, Byung-gyu G, Sung-gil G. 2001. Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A by aberrant promoter hypermethylation in human gastric adenocarcinoma. *Cancer Research*, 61 (19): 7034-7038.
- Calcagno DQ, Guimarães AC, Leal MF, Seabra AD, Khayat AS, Pontes TB, Assumpção PP, De Arruda SM, Burbano RR. 2009. MYC insertions in diffuse-type gastric adenocarcinoma. *Anticancer Research*, 29 (7) 2479-83.
- Calcagno DQ, Leal MF, Demachki S, Araújo MT, Freitas FW, Oliveira e Souza D, Assumpção PP, Ishak G, de Arruda Cardoso Smith M, Burbano RR. 2010. MYC in gastric carcinoma and intestinal metaplasia of young adults. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 202 (1): 63-6.
- Calcagno DQ, Leal MF, Seabra AD, Khayat AS, Chen ES, Demachki S, Assumpção PP, Faria MH, Rabenhorst SH, Ferreira MV, de Arruda SM, Burbano RR. 2006. Interrelationship between chromosome 8 aneuploidy, C-MYC amplification and increased expression in individuals from northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 12 (38): 6207-11.
- Cañas M, Morán Y, Camargo ME, Rivero M, Bohórquez A, Villegas V, Ramírez E, Rendón Y, Suárez A, Morales L, Useche E, Salazar S, Zambrano A, Ramírez A, Valderrama E, Briceño Z, Chiurillo MA. 2009. TP53 codon 72 polymorphism and gastric cancer risk: a case-control study in individuals from the central-western region of Venezuela. *Investigación Clínica*, 50 (2): 153-61.
- Cancer National Institute [Internet] 2012. What is Cancer? Cancer National Institute. National Institute of Health. Fecha de acceso: 11 de enero de 2013. Disponible en: < <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer>>
- Capuzzi D, Santoro E, Hauck W, Kovatich A, Rosato F, Baffa R, Huebner K, McCue PA. 2000. Fhit expression in gastric adenocarcinoma: correlation with disease stage and survival. *Cancer*, 88 (1): 24-34.
- Cavallo F, Giovanni C, Nanni P, Forni G, Lollini PL. 2011. The immune hallmarks of cancer. *Cell*, 60 (3): 319-326.
- Chen, Y, Tang Q, Shen-quan Z. 2005. Inactivation of RASSF1A, the tumor suppressor gene at 3p21.3 in extrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 11 (9): 1333-1338.
- Choi CH, Lee KM, Choi JJ, Kim TJ, Kim WY, Lee JW, Lee SJ, Lee JH, Bae DS, Kim BG. 2007. Hypermethylation and loss of heterozygosity of tumor suppressor genes on chromosome 3p in cervical cancer. *Cancer Letters*, 255 (1): 26-33.
- Correa, P. 1984. Chronic gastritis as a cancer precursor. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 104: 131-136.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. 1975. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*, 2 (7924): 58-60.
- Correa P, Shiao YH. 1994. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Research*, 54 (7 Suppl): 1941s-1943s.
- Correa, P. 1992. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, 52 (24): 6735-6740.
- Corso G, Seruca R, Roviello F. 2012. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Annali Italiani di Chirurgia*, 83(3): 172-176.
- Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. 2012. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (19): 2402-7.
- De Moura CV, Azevedo E, de Moraes E, Olivier M, Hainaut P. 2005. TP53 mutations as biomarkers for cancer epidemiology in Latin America: current knowledge and perspectives. *Mutation Research*, 589 (3): 192-207
- de Souza CR, Leal MF, Calcagno DQ, Costa Sozinho EK, Borges Bdo N, Montenegro RC, Dos Santos AK, Dos Santos SE, Ribeiro HF, Assumpção PP, de Arruda Cardoso Smith M, Burbano RR. 2013. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications. *Public Library of Science one [Internet]*, 8 (5): e64420. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064420>>
- De Vita F, Giuliani F, Silvestris N, Catalano G, Ciardiello F, Orditura M. 2010. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. *Cancer Treatment Reviews*, 36 (Suppl 3): S11-5.

- Donninger H, Vos MD, Clark GJ. 2007. The RASSF1A tumor suppressor. *Journal of Cell Science*, 120: 3163-3172.
- Druck T, Berk L, Huebner K. 1998. FHITness and cancer. *Oncology Research*, 10 (7): 341-5.
- Druck T, Hadaczek, Fu PT, Ohta M, Siprashvili Z, Baffa R, Negrini M, Kastury K, Veronese ML, Rosen D, Rothstein J, McCue P, Cotticelli MG, Inoue H, Croce CM, Huebner K. 1997. Structure and expression of the human FHIT gene in normal and tumor cells. *Cancer Research*, 57 (3): 504-12.
- Duan XM, Zhang GY, Wu ES. 2000. Abnormal expression of the FHIT gene in human primary gastrointestinal cancers. *Bulletin of Hunan Medical University*, 25 (4): 331-3.
- Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. 2002. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World Journal of Gastroenterology*, 8 (5): 787-791.
- Fendri A, Masmoudi A, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Daoud J, Frikha M, Ghorbel A, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R. 2009. Inactivation of RASSF1A, RARbeta2 and DAP-kinase by promoter methylation correlates with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, 8 (5): 444-51.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 36(5):59-86.
- Gao JI, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. 2013. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science Signaling*, 6 (269): 11.
- García P, Manterola C, Araya JC, Villaseca M, Guzmán P, Sanhueza A, Thomas M, Alvarez H, Roa JC. 2009. Promoter methylation profile in preneoplastic and neoplastic gallbladder lesions. *Molecular Carcinogenesis*, 48 (1): 79-89.
- Garziera M, Canzonieri V, Cannizzaro R, Geremia S, Caggiari L, De Zorzi M, Maiero S, Orzes E, Perin T, Zanussi S, De Paoli P, De Re V. 2013. Identification and characterization of CDH1 germline variants in sporadic gastric cancer patients and in individuals at risk of gastric cancer. *Public Library of Science one* [Internet], 8(10): e77035. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077035>>
- Gemma A, Hagiwara K, Ke Y, Burke LM, Khan MA, Nagashima M, Bennett WP, Harris CC. 1997. FHIT mutations in human primary gastric cancer. *Cancer Research*, 57 (8): 1435-7.
- Georgopoulos NT, Kirkwood LA, Walker DC, Southgate J. 2010. Differential regulation of growth-promoting signalling pathways by E-cadherin. *Public Library of Science one* [Internet], 5 (10): e13621. Fecha de acceso: 14 de enero de 2014. Disponible en: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013621>>
- Goel A, Nagasaka T, Arnold C, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, Compton C, Mayer RJ, Goldberg R, Bertagnolli MM, Boland CR. 2007. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology*, 132 (1): 127-38.
- Gong C, Mera R, Bravo JC, Ruiz B, Diaz-Escamilla R, Fonham E, Correa P, Hunt J. 1999. KRAS Mutations Predict Progression of Preneoplastic Gastric Lesions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8: 167-171.
- Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dumbier AK, Toro TT, Lynch H, Wiesner G, Ferguson K, Eng C, Park JG, Kim SJ, Markowitz S. 2000. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nature Genetics*, 26: 16-17.
- Gravalos C, Jimeno A. 2008. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology*, 19 (9): 1523-9.
- Hibi K, Sakata M, Sakuraba K, Kitamura YH, Shirahata A, Goto T, Mizukami H, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y. 2010. Methylation of the DCC gene is lost in advanced gastric cancer. *Anticancer Research*, 30 (1): 107-9.
- Hoebeek J, Michels E, Pattyn F, Combaret V, Vermeulen J, Yigit N, Hoyoux C, Laureys G, De Paep A, Speleman F, Vandesompele J. 2009. Aberrant methylation of candidate tumor suppressor genes in neuroblastoma. *Cancer Letters*, 273 (2): 336-46.
- Hoeijmakers, J. 2009. DNA damage, aging, and cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361 (15): 1475-85.
- Holland A, Cleveland, D. 2009. Boveri revisited: chromosomal instability, aneuploidy and tumorigenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10 (7): 478-87.
- Hu KW, Chen FH, Ge JF, Cao LY, Li H. 2012. Retinoid receptors in gastric cancer: expression and influence on prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13 (5): 1809-17.
- Hu SL, Huang DB, Sun YB, Wu L, Xu WP, Yin S, Chen J, Jiang XD, Shen G. 2011. Pathobiologic implications of methylation and expression status of Runx3 and CHFR genes in gastric cancer. *Medical Oncology*, 28 (2): 447-54.
- Hudler P. 2012. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability. *Scientific World Journal*. [Internet], 2012 (761909): 1-10. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.1100/2012/761909>>
- Huebner K, Druck T, Siprashvili Z, Croce CM, Kovatich A, McCue PA. 1998. The role of deletions at the FRA3B/FHIT locus in carcinogenesis. *Recent Results in Cancer Research*, 154: 200-15.
- Ikoma H, Ichikawa D, Koike H, Ikoma D, Tani N, Okamoto K, Ochiai T, Ueda Y, Otsuji E, Yamagishi H. 2006. Correlation between Serum DNA Methylation and Prognosis in Gastric Cancer Patients. *Anticancer Research*, 26: 2313-2316.
- Im SA, Kim JW, Kim JS, Kim MA, Jordan B, Pickl M, Han SW. 2011. Clinicopathologic characteristics of patients with stage III/IV (M0) advanced gastric cancer, according to HER2 status assessed by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Diagnostic Molecular Pathology*, 20 (2): 94-100.
- Ito K, Chuang LS, Ito T, Chang TL, Fukamachi H, Salto-Tellez M, Ito Y. 2011. Loss of Runx3 is a key event in inducing precancerous state of the stomach. *Gastroenterology*, 140 (5): 1536-46.
- Ito K, Lim AC, Salto-Tellez M, Motoda L, Osato M, Chuang LS, Lee CW, Voon DC, Koo JK, Wang H, Fukamachi H, Ito Y. 2008. RUNX3 attenuates beta-catenin/T cell factors in intestinal tumorigenesis. *Cancer Cell*, 14 (3): 226-37.

- Ito K, Liu Q, Salto-Tellez M, Yano T, Tada K, Ida H, Huang C, Shah N, Inoue M, Rajnakova A, Hiong KC, Peh BK, Han HC, Ito T, Teh M, Yeoh KG, Ito Y. 2005. RUNX3, a novel tumor suppressor, is frequently inactivated in gastric cancer by protein mislocalization. *Cancer Research*, 65 (17): 7743-50.
- Ito R, Nakayama H, Yoshida K, Oda N, Yasui W. 2004. Loss of maspin expression is associated with development and progression of gastric carcinoma with p53 abnormality. *Oncology Reports*, 12 (5): 985-90.
- Jaiswal AS, Narayan S. 2008. A novel function of adenomatous polyposis coli (APC) in regulating DNA repair. *Cancer Letters*, 271 (2): 272-280.
- Jancik S, Drábek J, Radziach D, Hajdúch M. 2010. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *Journal of biomedicine & biotechnology* [Internet], 2010 (150960): 1-13. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2896632&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>
- Jang YH, Lim SB, Kim MJ, Chung HJ, Yoo HW, Byeon JS, Myung SJ, Lee W, Chun S, Min WK. 2010. Three novel mutations of the APC gene in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 200 (1) : 34-9.
- Jin M, Kawakami K, Fukui Y, Tsukioka S, Oda M, Watanabe G, Takechi T, Oka T, Minamoto T. 2009. Different histological types of non-small cell lung cancer have distinct folate and DNA methylation levels. *Cancer Science*, 100 (12): 2325-30.
- Jørgensen JT, Hersom M. 2012. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer-A Systematic Analysis of Data from the Literature. *Journal of Cancer*, 3: 137-44.
- Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. 2009. Helicobacter pylori causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 388 (3): 496-500.
- Kawaguchi KI, Yashima K, Koda M, Tsutsumi A, Kitaoka S, Andachi H, Hosoda A, Kishimoto Y, Shiota G, Ito H, Murawaki Y. 2004. Fhit expression in human gastric adenomas and intramucosal carcinomas: correlation with Mlh1 expression and gastric phenotype. *British Journal of Cancer*, 90 (3): 672-7.
- Kim JH, Jung EJ, Lee HS, Kim MA, Kim WH. 2009. Comparative analysis of DNA methylation between primary and metastatic gastric carcinoma. *Oncology Reports*, 21 (5): 1251-9.
- Kim TY, Lee HJ, Hwang KS, Lee M, Kim JW, Bang YJ, Kang GH. 2004. Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma. *Laboratory Investigation*, 84 (4): 479-84.
- Kioulafa M, Kaklamanis L, Mavroudis D, Georgoulas V, Lianidou E. 2009. Prognostic significance of RASSF1A promoter methylation in operable breast cancer. *Clinical Biochemistry*, 42 (10-11): 970-5.
- Kitagawa D, Kajihō H, Negishi T, Ura S, Watanabe T, Wada T, Ichijo H, Katada T, Nishina H. 2006. Release of RASSF1C from the nucleus by Daxx degradation links DNA damage and SAPK/JNK activation. *The European Molecular Biology Organization Journal*, 25 (14): 3286-97.
- Ksiaa F, Ziadi S, Amara K, Korbi S, Trimeche M. 2009. Biological significance of promoter hypermethylation of tumor-related genes in patients with gastric carcinoma. *Clinica chimica acta*, 404 (2): 128-33.
- Lauren, P. 1965. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 64: 31-49.
- Lea IA, Jackson MA, Li X, Bailey S, Peddada SD, Dunnick JK. 2007. Genetic pathways and mutation profiles of human cancers: site- and exposure-specific patterns. *Carcinogenesis*, 28 (9): 1851-1858.
- Leal MF, Calcagno DQ, Borges da Costa Jde F, Silva TC, Khayat AS, Chen ES, Assumpção PP, de Arruda Cardoso Smith M, Burbano RR. 2011. MYC, TP53, and chromosome 17 copy-number alterations in multiple gastric cancer cell lines and in their parental primary tumors. *Journal of biomedicine & biotechnology* [Internet], 2011 (631268): 1-18. Fecha de acceso: 14 de enero de 2013. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.1155/2011/631268>>
- Leal M, Lima E, Silva P, Assumpção P, Calcagno D, Payão S, Burbano RR, Smith M. 2007. Promoter hypermethylation of CDH1, FHIT, MTAP and PLAGL1 in gastric adenocarcinoma in individuals from Northern Brazil. *World journal of gastroenterology*, 13 (18) : 2568-74.
- Lee SH, Kim WH, Kim HK, Woo KM, Nam HS, Kim HS, Kim JG, Cho MH. 2001. Altered expression of the fragile histidine triad gene in primary gastric adenocarcinomas. *Biochemical and biophysical research communications*, 284 (3): 850-5.
- Lehrbach DM, Cecconello I, Ribeiro Jr U, Capelozzi VL, Ab'saber AM, Alves VA. 2009. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: relationship between clinicopathological data and p53, cyclin D1 and Bcl-2 immunorepressions. *Archives of Gastroenterology*, 46 (4): 315-320.
- Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue Ki, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell*, 109 (1): 113-24.
- Li Z, Li W, Song L, Zhu W. 2012. Cilia, adenomatous polyposis coli and associated diseases. *Oncogene*, 31 (12): 1475-83.
- Lima VP, de Lima MA, André AR, Ferreira MV, Barros MA, Rabenhorst SH. 2008. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World journal of gastroenterology*, 14 (6): 884-91.
- Lin FC, Liu YP, Lai CH, Shan YS, Cheng HC, Hsu PI, Lee CH, Wang HY, Wang CH, Cheng JQ, Hsiao M, Lu PJ. 2012. RUNX3-mediated transcriptional inhibition of Akt suppresses tumorigenesis of human gastric cancer cells. *Oncogene*, 31(39):4302-16.
- Liu GY, Liu KH, Zhang Y, Wang YZ, Wu XH, Lu YZ, Pan C, Yin P, Liao HF, Su JQ, Ge Q, Luo Q, Xiong B. 2010. Alterations of tumor-related genes do not exactly match the histopathological grade in gastric adenocarcinomas. *World Journal of Gastroenterology*, 16 (9): 1129.

- Liu YC, Shen CY, Wu HS, Hsieh TY, Chan DC, Chen CJ, Yu JC, Yu CP, Ham HJ, Chen PJ, Hsieh CB, Chen TW, Hsu HM. 2006. Mechanisms inactivating the gene for E-cadherin in sporadic gastric carcinomas. *World journal of gastroenterology*, 12 (14): 2168-73.
- Loeb L. 2011. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Naure Review Cancer*, 11 (6): 450-7.
- Ongenaert M, Van Neste L, De Meyer T, Menschaert G, Bekaert S, Van Criekinge W. 2008. PubMeth: a cancer methylation database combining text-mining and expert annotation. *Nucleic Acids Research*, 36 (suppl 1): D842-D846
- Mauro LV, Dalurzo M, Smith D, Lastiri J, Vasallo B, Joffei EB, Pallotta MG, Puricelli L. 2008. Retinoid expression (RARbeta and CRBP1) in non-small-cell lung carcinoma. *Medicina*, 68 (3): 205-212.
- Mohammadi-asl J, Larijani B, Khorgami Z, Tavangar SM, Haghpanah V, Kheirollahi M, Mehdipour P. 2011. Qualitative and quantitative promoter hypermethylation patterns of the P16, TSHR, RASSF1A and RARβ2 genes in papillary thyroid carcinoma. *Medical oncology*, 28 (4): 1123-8.
- Motoshita J, Oue N, Nakayama H, Kuraoka K, Aung PP, Taniyama K, Matsusaki K, Yasui W. 2005. DNA methylation profiles of differentiated-type gastric carcinomas with distinct mucin phenotypes. *Cancer science*, 96 (8) 474-9.
- Nagini S. 2012. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World journal of gastrointestinal oncology*, 4 (7): 156-69.
- Neufeld KL. 2009. Nuclear APC. *Advances in experimental medicine and biology*. 1 (656): 13-29.
- Nobili S, Bruno L, Landini I, Napoli C, Bechi P, Tonelli F, Rubio CA, Mini E, Nesi G. 2011. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 17 (3): 290-9.
- Normanno, Nicola, Antonella De Luca, Caterina Bianco, Luigi Strizzi, Mario Mancino, Monica R Maiello, Adele Carotenuto, Gianfranco De Feo, Francesco Caponigro, y David S Salomon. 2006. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*, 366 (1) : 2-16.
- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. 2009. Hereditary gastric cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 23 (2): 147-57.
- Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, Karam R, Bordeira-Carriço R, Senz J, Kaurah P, Carvalho J, Pereira R, Gusmão L, Wen X, Cipriano MA, Yokota J, Carneiro F, Huntsman D, Seruca R. 2009. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology*, 136 (7): 2137-2148.
- Oliveira C, Velho S, Domingo E, Preto A, Hofstra RM, Hamelin R, Yamamoto H, Seruca R, Schwartz S. 2005. Concomitant RASSF1A hypermethylation and KRAS/BRAF mutations occur preferentially in MSI sporadic colorectal cancer. *Oncogene*, 24 (51): 7630-4.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. 2010. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* [Internet], 2 (1): a001008. Fecha de acceso: 14 de enero de 2014. Disponible en: < <http://cshperspectives.cshlp.org/content/2/1/a001008.full.pdf+html> >
- Pan ZG, Kashuba VI, Liu XQ, Shao JY, Zhang RH, Jiang JH, Guo C, Zabarovsky E, Ernberg I, Zeng YX. 2005. High frequency somatic mutations in RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer biology & therapy*, 4 (10): 1116-22.
- Panani, A. 2008. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer letters*, 266 (2): 99-115. d
- Panani, A, Roussos C. 2005. Non-random structural chromosomal changes in primary gastric cancer. *Cancer letters*, 225 (2): 291-5.
- Park SY, Kook MC, Kim YW, Cho NY, Kim TY, Kang GH. 2010. Mixed-type gastric cancer and its association with high-frequency CpG island hypermethylation. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 456 (6): 625-33.
- Park SY, Kwon HJ, Lee HE, Ryu HS, Kim SW, Kim JH, Kim IA, Jung N, Cho NY, Kang GH. 2011. Promoter CpG island hypermethylation during breast cancer progression. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 458 (1): 73-84.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. 2001. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 121 (6): 1348-1353.
- Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. 2013. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer epidemiology*, 37 (3): 233-9.
- Piñeros M, Garay P, Gamboa O, Hernández-Suárez C, Pardo-Ramos G. 2010. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3ª ed. Vol. 1. Bogotá: Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC).p.95.
- Polk DB, Peek R. 2010. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nature reviews Cancer*, 10 (6) : 403-14.
- Power DG, Kelsen DP, a Shah M. 2010. Advanced gastric cancer-slow but steady progress. *Cancer treatment reviews*, 36 (5): 384-92.
- Rajalingam K, Schreck R, Rapp U, Albert S. 2007. Ras oncogenes and their downstream targets. *Biochim Biophys Acta*, 1773 (8): 1177-95.
- Rasti M, Tavasoli P, Monabati A, Entezam M. 2009. Association between HIC1 and RASSF1A promoter hypermethylation with MTHFD1 G1958A polymorphism and clinicopathological features of breast cancer in Iranian patients. *Iranian biomedical journal*, 13 (4): 199-206.
- Richter A, Pfeifer G, Dammann R. 2009. The RASSF proteins in cancer; from epigenetic silencing to functional characterization. *Biochimica et biophysica acta*, 1796 (2): 114-28.
- Richter AM, Schagdarsurengin U, Rastetter M, Steinmann K, Dammann RH. 2010. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the RASSF1A tumour suppressor at Serine 203 and regulation of RASSF1A function. *European journal of cancer*, 46 (16): 2986-95.
- Riquelme E, Tang M, Baez S, Diaz A, Pruyas M, Wistuba I, Corvalan A. 2007. Frequent epigenetic inactivation of chromosome 3p candidate tumor suppressor genes in gallbladder carcinoma. *Cancer letters*, 250 (1): 100-6.
- Roa J, Anabalón L, Roa I, Tapia O, Melo A, Villaseca M, Araya J. 2005. Promoter methylation profile in gastric cancer. *Revista Medica de Chile*, 133 (8): 874-80.
- Roa J, García P, Melo A, Tapia O, Villaseca M, Araya J, Guzmán P. 2008. Gene methylation patterns in digestive tumors. *Revista médica de Chile*, 136 (4): 451-8.

- Saelee P, Wongkham S, Chariyalertsak S, Petmitr S, Chuensumran U. 2010. RASSF1A promoter hypermethylation as a prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 11 (6): 1677-81.
- Sanger Institute. 2011. COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) [Internet]. Fecha de acceso: 14 de abril de 2013 Disponible en: <<http://www.sanger.ac.uk/cosmic>>
- Shivakumar L, Minna J, Sakamaki T, Pestell R, White M. 2002. The RASSF1A tumor suppressor blocks cell cycle progression and inhibits cyclin D1 accumulation. *Molecular and cellular biology*, 22 (12): 4309-18.
- Sociedad Americana de Cáncer. 2012. Marcadores tumorales ¿Qué son los marcadores tumorales? American Cancer Society (ACS) [Internet]. Fecha de acceso: 15 de Marzo de 2014. Disponible en: <www.cancer.org>.
- Sonobe M, Manabe T, Wada H, Tanaka F. 2006. Lung adenocarcinoma harboring mutations in the ERBB2 kinase domain. *The Journal of molecular diagnostics*, 8 (3): 351-6.
- Subramaniam MM, Chan JY, Yeoh KG, Quek T, Ito K, Salto-Tellez M. 2009. Molecular pathology of RUNX3 in human carcinogenesis. *Biochimica et biophysica acta*, 1796 (2): 315-31.
- Sugai T, Habano W, Uesugi N, Jao YF, Nakamura S, Abe K, Takagane A, Terashima M. 2004. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancers—a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas. *Modern Pathology*, 17 (10): 1223-1234.
- Tahara, E. 1995a. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers. The application to molecular diagnosis. *Cancer*, 75 (6 Suppl): 1410-1417.
- Tahara E. 1995b. Molecular biology of gastric cancer. *World journal of surgery*, 19 (4): 484-8; discussion 489-90.
- Tahara E. 2004. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC scientific publications*, (157): 327-49.
- Tänzer M, Liebl M, Quante M. 2013. Molecular biomarkers in esophageal, gastric, and colorectal adenocarcinoma. *Pharmacology & therapeutics*, 140 (2): 133-47.
- Thompson, L. 2012. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: The molecular choreography. *Mutation Research*, 751 (2): 158-246.
- Tomizawa Y, Iijima H, Nomoto T, Iwasaki Y, Otani Y, Tsuchiya S, Saito R, Dobashi K, Nakajima T, Mori M. 2004. Clinicopathological significance of aberrant methylation of RARBeta2 at 3p24, RASSF1A at 3p21.3, and FHIT at 3p14.2 in patients with non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 46 (3): 305-12.
- Uozaki H, Fukayama M. 2008. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma—viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *International journal of clinical and experimental pathology*, 1 (3): 198-216.
- Vos MD, Martinez A, Elam C, Dallol A, Taylor BJ, Latif F, Clark GJ. 2004. A role for the RASSF1A tumor suppressor in the regulation of tubulin polymerization and genomic stability. *Cancer research*, 64 (12): 4244-50.
- Wang T, Liu H, Chen Y, Liu W, Yu J, Wu G. 2009. Methylation associated inactivation of RASSF1A and its synergistic effect with activated K-Ras in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 30 (28):160-171.
- Wang TC, Fox J, Giraud A, editores. 2009. *The Biology of Gastric Cancers*. 1ª ed. New York: Springer New York p.621.
- Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, Snijders AM, Pinkel D, Meuwissen SG, Albertson D, Meijer GA. 2004. Genomic alterations in primary gastric adenocarcinomas correlate with clinicopathological characteristics and survival. *Cellular oncology*, 26: 307-317.
- Wilcox R, Perpich M, Noffsinger A, Posner MC, Cooper K. 2011. Hereditary diffuse gastric cancer: multidisciplinary case report with review of the literature. *Pathology research international*, 2011: 845821.
- Wu Q, Chen ZM, Su WJ. 2002. Anticancer effect of retinoic acid via AP-1 activity repression is mediated by retinoic acid receptor alpha and beta in gastric cancer cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 34 (9): 1102-1114.
- Wu WK, Cho CH, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. 2010. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer. *Cancer letters*, 295 (2): 144-53.
- Xiao YP, Wu DY, Xu L, Xin Y. 2006. Loss of heterozygosity and microsatellite instabilities of fragile histidine triad gene in gastric carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 12 (23): 3766-3769.
- Yamaguchi H, Chang S, Hsu JL, Hung MC. 2013. Signaling cross-talk in the resistance to HER family receptor targeted therapy. *Oncogene*, 33(9):1073-81
- Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M, Shinomura Y. 2011. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion*, 83 (4): 241-9..
- Yarmus M, Woolf E, Bernstein Y, Fainaru O, Negreanu V, Levanon D, Groner Y. 2006. Groucho/transducin-like Enhancer-of-split (TLE)-dependent and -independent transcriptional regulation by Runx3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103 (19): 7384-9.
- Ye M, Xia B, Guo Q, Zhou F, Zhang X. 2007. Association of diminished expression of RASSF1A with promoter methylation in primary gastric cancer from patients of central China. *BioMed Central cancer*, 3 (7): 120.
- Ying J, Shen CY, Wu HS, Hsieh TY, Chan DC, Chen CJ, Yu JC, Yu CP, Harn HJ, Chen PJ, Hsieh CB, Chen TW, Hsu HM. 2009. DLEC1 is a functional 3p22.3 tumour suppressor silenced by promoter CpG methylation in colon and gastric cancers. *British journal of cancer*, 100 (4): 663-9.
- Zhao P, Liu W, Lu YL. 2005. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients. *World journal of gastroenterology*, 11 (36): 5735-8.
- Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu GJ, Wu TX, Yao X, Du L, Wei ML, Wu XT. 2007. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *International journal of cancer*, 121 (7): 1481-6.
- Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, Chen M, Cao J, Liu WJ. 2009. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions. *Human pathology*, 40 (11) : 1534-42.