

## CYP1A1, CYP2E1 Y RIESGO A CÁNCER GÁSTRICO EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA DE ALTA INCIDENCIA

### CYP1A1, CYP2E1 And Gastric Cancer Risk In A High-Incidence Colombian Population

EDUARDO CASTAÑO-MOLINA<sup>1,2</sup>, M.Sc., Ph. D.; MARIO SANTACOLOMA<sup>3</sup>, Médico cirujano- gastroenterólogo; LÁZARO ARANGO<sup>3</sup>, Médico cirujano- gastroenterólogo; MAURICIO CAMARGO<sup>1</sup>, M.Sc., Ph. D.

<sup>1</sup>Grupo Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis, Lab-432, Instituto de Biología y Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Calle 62 N.º 52-59, Tel.: 057 4 210 65 26. mauricio.camargo@siu.udea.edu.co

<sup>2</sup>Grupo de investigación BIMSA (Biología Molecular y Salud), Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas y Universidad Autónoma de Manizales, Colombia. Carrera 25 N.º 48-57, Tel.: 057 6 878 30 60, ext. 31259. eduardo.castano@ucaldas.edu.co

<sup>3</sup>Departamento Clínico-quirúrgico, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Presentado 10 de marzo de 2009, aceptado 5 de agosto de 2009, correcciones 19 de octubre de 2009.

#### RESUMEN

El objetivo fue probar la hipótesis de que en casos y controles, de una población colombiana con alta incidencia de cáncer gástrico, muestran diferencias significativas entre las frecuencias de los polimorfismos genéticos *CYP1A1*\*2A y *CYP2E1*\*5A; y a la vez probar si hay diferencias entre el hábito del tabaquismo, el consumo de alcohol y el estrato socioeconómico; así como también sus posibles interacciones. Durante dos años consecutivos se diagnosticaron y confirmaron 87 casos nuevos de pacientes afectados por cáncer gástrico y se colectaron igual número de controles pareados por edad y del mismo grupo poblacional, pertenecientes a la comunidad "paisa" del departamento de Caldas. Se genotipificaron por medio de PCR-RFLPs para los polimorfismos *CYP1A1*\*2A y *CYP2E1*\*5A. Además, se tuvo en cuenta las variables socioeconómicas y el estilo de vida, con respecto al tabaquismo y al consumo de alcohol. Los resultados encontrados sugieren que los portadores del alelo *CYP2E1*-c2, asociado con mayor actividad metabólica, tienen mayor riesgo a desarrollar cáncer gástrico (OR=3,6 CI 95% 1,6-8,1/*p*=0,002). En contraste, la frecuencia del alelo *CYP1A1*-m2, también asociado con mayor actividad enzimática, mostró similar frecuencia entre los dos grupos. El tabaquismo y el estrato socioeconómico bajo, también mostraron diferencias significativas. En conclusión, se evidencia una interacción significativa entre gen-ambiente, particularmente entre el tabaquismo y los alelos bioactivantes *CYP2E1*-c2 y *CYP1A1*-m2, que pueden alterar la susceptibilidad a cáncer gástrico en esta región Andina del noroeste de Sur América caracterizada por alta incidencia de esta neoplasia.

**Palabras clave:** CYP1A1, CYP2E1, Colombia, cáncer gástrico, tabaquismo, estrato socioeconómico.

### ABSTRACT

The aim was to test the hypothesis that some cases and controls, in a Colombian population with a high incidence of gastric cancer, show significant differences among the frequencies of CYP1A1\*2A, CYP2E1\*5A gene polymorphisms and simultaneously to test the differences between the tobacco smoking habit and the socio-economic stratum as well as their possible interactions. For two consecutive years were diagnosed and confirmed eighty-seven patients affected by gastric cancer and an equal number of controls matched by age and the same population group, belonging to the "paisa" community in the Colombian Province of Caldas. Were genotyped by PCR-RFLP for CYP1A1\*2A and CYP2E1\*5A polymorphisms. Besides, socio-demographic variables and the lifestyle with reference to tobacco smoking and alcohol consumption were taken into account. The results suggest that carriers of the CYP2E1-c2 allele associated with higher metabolic activity, are more likely to develop gastric cancer (OR = 3.6 95% CI 1.6-8.1/ $p=0.002$ ). In contrast, the allele frequency of CYP1A1-m2, also associated with increased enzyme activity, showed similar frequency between the two groups. Tobacco smoking and the low socio-economic stratum also showed differences significant. In conclusion, we found a significant interaction gene-environment, particularly between smoking and bioactivantes CYP2E1-c2 and CYP1A1-m2 alleles which can alter the susceptibility to gastric cancer in the Andean region of northwestern South America characterized by high incidence of this neoplasm.

**Key words:** CYP1A1, CYP2E1, Colombia, gastric cancer, smoking, socioeconomic status.

### INTRODUCCIÓN

Las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer gástrico (CG) varían en todo el mundo. Aunque en los últimos 50 años las tasas de incidencia han disminuido significativamente en los países industrializados (Parkin *et ál.*, 2005), esta patología es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial (Crew y Neugut, 2006; Jemal *et ál.*, 2006). Entre 50 países reportados recientemente, Colombia tiene una de las más altas tasas de mortalidad por CG, ocupando el segundo lugar para mujeres (15,7/100.000) y el séptimo en hombres (27,8/100.000) (Jemal *et ál.*, 2006). La distribución geográfica de esta neoplasia en Colombia, es heterogénea y predomina en las regiones montañosas (Murillo *et ál.*, 2003), en donde se localiza el departamento de Caldas.

La etiología del CG es compleja, y evidencias recientes sugieren que las interacciones gen-ambiente confieren susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad (Wu *et ál.*, 2002; Georgiadis *et ál.*, 2005; Crew y Neugut, 2006). De igual manera, varias evidencias sugieren que la susceptibilidad al CG es un proceso asociado con la capacidad, genéticamente determinada, de bioactivar y/o desintoxicar sustancias potencialmente carcinogénicas, tales como los epóxidos, hidrocarburos y productos del estrés oxidativo, entre otros (Kato *et ál.*, 1996).

El gen *CYP1A1\*1A* mapea en 15q22-24; se expresa en el hígado, pulmón, tracto digestivo y en la piel (Ding y Kaminsky, 2003). Codifica la enzima aril hidrocarburo hidroxilasa (AHH), que puede incrementarse en la mayoría de los tejidos debido a la exposición a carcinógenos químicos, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (Wormhoudt *et al.*, 1999). Se han descrito varios polimorfismos del gen *CYP1A1\*1A* (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>). Uno de ellos es el polimorfismo *CYP1A1\*2A*, que al ser tratado con la enzima Mspl muestra un cambio de T→C en la región no codificante 3' (UTR T6235C). Otro SNP polimórfico dentro del mismo gen es el denominado *CYP1A1\*2C* en donde el cambio no sinónimo A2455G genera una sustitución ile-val. En poblaciones caucásicas éstos dos polimorfismos están en fuerte desequilibrio de ligamiento, se asocian con incrementada actividad enzimática (Landi *et al.*, 1994) y han sido ligados a una elevada generación de metabolitos reactivos, que producen aductos al ADN (Georgiadis *et al.*, 2005) y susceptibilidad a varios tipos de neoplasias malignas, entre ellas el cáncer de mama (Dunning *et al.*, 1999) y de pulmón (Song *et al.*, 2001). Tres combinaciones alélicas para el polimorfismo *CYP1A1\*2A* han sido identificadas en la población, con predominio de los genotipos *m1m1* y *m1m2*, y el menos frecuente es el genotipo *m2m2*, que son los más prevalentes en pacientes con cáncer (Kawajiri *et al.*, 1990). El gen *CYP2E1\*1A* mapea en 10q24.3-qter, se expresa constitutivamente en diferentes órganos, tales como hígado, esófago, estómago, intestino y ciertas regiones del cerebro (Lieber, 1997). El consumo de etanol induce la expresión de este gen, aumentando en el hígado la cantidad de enzima de seis hasta 20 veces o más (Lieber, 1997) y en menor grado en otros órganos. Es también factible que las personas que fuman y consumen alcohol simultáneamente, muestren una combinación que favorece la activación de pro-carcinógenos del humo del cigarrillo (El-Zein *et al.*, 1997). El citocromo 2E1 participa en la activación de muchos xenobióticos de bajo peso molecular, generando una gama de compuestos hepatotóxicos y carcinógenos (Lieber, 1997). Existen varios polimorfismos del gen *CYP2E1\*1A* (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>); entre ellos el *CYP2E1\*5A* localizado en la región 5' reguladora del gen, que con la enzima PstI genera tres combinaciones de alelos, *c1c1*, *c1c2* y *c2c2*; de las cuales la última es la menos común y está asociada con una mayor actividad transcripcional y enzimática (Hayashi *et al.*, 1991), y un elevado riesgo a desarrollar CG (Wu *et al.*, 2002).

En este trabajo, se colectaron pacientes afectados por CG y se aparearon por edad con un grupo control, que pertenece a la misma comunidad paisa (Arcos-Burgos y Muenke, 2002). Se buscó contrastar la hipótesis de que casos y controles muestran diferencias significativas entre las frecuencias de los polimorfismos genéticos *CYP1A1\*2A* y *CYP2E1\*5A*; y a la vez, probar si hay diferencias entre el hábito del tabaquismo, el consumo de alcohol y el nivel socioeconómico, y sus posibles interacciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los casos nuevos de CG y las muestras fueron colectadas durante dos años consecutivos (enero 2001-diciembre 2002), en el hospital de Caldas, principal hospital de referencia oncológica de la región. De 116 pacientes, 87 cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) estar afectados primariamente por una neoplasia gástrica diagnosticada por

primera vez y confirmada histopatológicamente, y sin otra neoplasia concomitante; b) el afectado debe pertenecer a la comunidad “paisa”, (padres y abuelos deben ser del mismo grupo poblacional); c) no tener antecedentes clínicos de enfermedades sistémicas o inflamatorias crónicas, tales como asma, artritis o úlcera gástrica. Los casos fueron apareados con 87 controles no relacionados, seleccionados aleatoria y progresivamente de los visitantes al mismo centro hospitalario, y que fueran del mismo género y edad, pertenecientes a la misma comunidad y grupo étnico, sin historia personal ni familiar de cáncer, ni de enfermedades sistémicas o inflamatorias crónicas. Todos los participantes que reunieron los criterios de inclusión, leyeron y firmaron un protocolo de consentimiento informado aprobado por el comité de bioética de la Universidad de Antioquia. Se aplicó un cuestionario estandarizado a los dos grupos, para registrar los datos personales, variables demográficas e información acerca de la historia clínica, hábitos y estilos de vida en relación al tabaquismo, consumo de alcohol y nivel socioeconómico.

Para el nivel socioeconómico, la clasificación se basó en las seis categorías que aplica la oficina de Planeación Nacional Seccional Manizales para el cobro de servicios públicos. Luego se reagruparon en tres niveles socioeconómicos, teniendo en cuenta tres zonas muy definidas en la ciudad, así: nivel bajo (estrato 1), nivel medio (estratos 2 y 3), y nivel alto (estratos 4, 5 y 6) (Tabla 1).

#### GENOTIPIFICACIÓN

A partir de muestras de sangre total colectadas con EDTA, se extrajo el ADN por el método de “salting out” (Miller *et ál.*, 1988) y se realizó la genotipificación para CYP1A1\*2A de acuerdo a la metodología usada por Song *et ál.*, 2001; para CYP2E1\*5A se siguieron las condiciones empleadas por Salama *et ál.*, 1999.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron pruebas de Chi cuadrado para evaluar la bondad de ajuste entre las frecuencias observadas y las esperadas (Test de equilibrio de Hardy-Weinberg); y también para explorar la asociación entre diferentes factores y CG. Se calcularon los OR mediante modelos de regresión logística, paso a paso y se fueron ajustando e incluyendo en el modelo las variables que resultaron significativas. Se estimó la asociación con un intervalo de confianza al 95%. El análisis se hizo con el programa estadístico SPSS versión 13 (*Statiscal Package for Social Sciences*), con un nivel de significancia máximo de 0,05.

### RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los subtipos tumorales de CG y las variables socio demográficas estudiadas. Una asociación significativa fue encontrada entre el consumo de tabaco y la incidencia de CG (OR=1,5). Y se encontró interacción entre éste hábito y los polimorfismos desfavorables de los dos genes bajo estudio, cuyo OR varía de 2,7 para las variantes de CYP2A1\*2A que presenten el alelo *m2* a 5,3 para las que presentan el alelo *c2* de CYP2E1\*5A (Tabla 3). El consumo de alcohol no mostró diferencias significativas entre casos y controles. Pero si se encontró asociación con el riesgo a CG y el nivel socioeconómico, con un margen de moderado (OR=5,1), a elevado (OR=24,5)

VARIABLES	Controles n (%)	Tumor intestinal n (%)	Tumor difuso n (%)	CG total n (%)	OR CI(95%)	p
<b>Grupos de Edad</b>						
< 41 años	9 (10,3)	5 (7,8)	3 (13,0)	8 (9,2)	1,0	
41-50 años	20 (23,0)	16 (25,0)	3 (13,0)	19 (21,8)	1,0 (0,3-3,9)	0,90
51-60 años	17 (19,6)	12 (18,8)	4 (17,5)	16 (18,4)	1,0 (0,3-4,0)	0,92
61 o más años	41 (47,1)	31 (48,4)	13 (56,5)	44 (50,6)	1,0 (0,3-0,4)	0,92
TOTAL	87	64 (73,6)	23 (26,4)	87		0,97
Promedio de edad	57,7±13,8	58,7± 14,11	61,7±14,61	59,4±14,2		
<b>Género</b>						
Femenino	32 (36,8)	24 (37,5)	7 (30,4)	31 (35,6)		
Masculino	55 (63,2)	40 (62,5)	16 (69,6)	56 (64,4)		
Total	87	64	23	87		
<b>Consumo de tabaco</b>						
No fumadores	47 (54,0)	22 (34,4)	7 (30,4)	29 (33,3)	1,0	
Poco (1-20 paq./año)	8 (9,2)	9 (14,0)	1 (4,4)	10 (11,5)	2,0 (0,6-6,4)	0,17
Moderado (21-40 paq./año)	21 (24,1)	13 (20,3)	8 (34,8)	21 (24,1)	1,6 (0,7-3,7)	0,21
Excesivo (>40 paq./año)	11 (12,7)	20 (31,3)	7 (30,4)	27 (31,1)	4,0 (1,7-9,2)	0,001
Total de fumadores	40 (46,0)	42 (65,6)	16 (69,6)	58 (66,7)	1,5 (1,15-1,9)	0,002
<b>Consumo de alcohol</b>						
0 g/día	43 (49,4)	28 (43,8)	7 (30,4)	35 (40,2)	1,0	
Poco (1-19 g/día)	30 (34,5)	27 (42,2)	11 (47,8)	38 (43,7)	0,61 (0,1-2,6)	0,51
Moderado (20-39 g/día)	8 (9,2)	8 (12,5)	3 (13,0)	11 (12,6)	0,39 (0,9-1,7)	0,21
Excesivo (40 + g/día)	6 (6,9)	1 (1,5)	2 (8,8)	3 (3,5)	0,36 (0,6-1,9)	0,23
Total de consumidores	44 (50,6)	36 (56,2)	16 (69,6)	52 (59,8)		0,35
<b>Nivel socioeconómico</b>						
Alto (4,5,6)	28 (32,2)	6 (9,3)	0	6 (6,9)	1,0	
Medio (2,3)	55 (63,2)	44 (68,8)	16 (69,6)	60 (69,0)	5,1 (1,9-13,3)	0,002
Bajo (1)	4 (4,6)	14 (21,9)	7 (30,4)	21 (24,1)	24,5 (6,1-97,9)	0,000
Total	87	64	23	87		0,001

Tabla 1. Distribución de las variables socio demográficas en casos de CG y controles.

para los niveles medios y bajos, respectivamente (Tabla1). Los análisis mencionados anteriormente se ejecutaron con los datos globales de CG.

Las frecuencias de los genotipos *CYP1A1\*2A* y los riesgos relativos (OR) para pacientes con CG y controles son mostrados en la tabla 2. Cuando se estimaron los riesgos relativos crudos y ajustados, no hubo diferencias significativas para ninguno de los dos alelos (*m1* o *m2*); ni tampoco al considerar los genotipos *m1m2* y *m2m2*. Al contrario, el alelo *c2* de *CYP2E1\*5A* en condición heterocigota u homocigota, contribuye con el riesgo a CG. Una asociación significativa entre este alelo y el riesgo a CG fue identificada, con ORs que varían desde 3,5 a 4,3 (Tabla 2).

Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos *CYP1A1\*2A* y *CYP2E1\*5A* están en concordancia con el principio de Hardy-Weinberg. No hubo diferencias significativas para el alelo *m2*, mientras que si las hubo para las frecuencias del alelo *c2* de *CYP2E1\*5A* (0,20 y 0,06 para casos y controles, respectivamente;  $\chi^2=14,842$ ;  $p=0,001$ ).

Se detectó interacción entre gen y ambiente. Los pacientes que fuman y presentan al

mismo tiempo CYP1A1\*1A m1m2 o m2m2 y CYP2E1\*5A c1c2 o c2c2 tienen 8,2 veces más riesgo a CG, que los no fuman y presentan los genotipos silvestres de ambos polimorfismos (Tabla 4).

Genotipo	Controles n(%)	Casos CG n(%)	OR Crudo (CI95%) Ip	OR Ajustado* (CI95%) Ip	OR Ajustado** (CI95%) Ip
<b>CYP1A1*1A</b>					
m1m1	42(48,3)	35(40,2)	1,0	1,0	1,0
m1m2	38 (43,7)	43 (49,4)	1,4(0,7-2,5)/0,3	1,3(0,7-2,4)/0,5	0,9(0,4-1,8)/0,7
m2m2	7 (8,0)	9 (10,4)	1,2(0,7-2,1)/0,4	0,9(0,5-1,6)/0,7	0,7(0,4-1,4)/0,3
m1m2+m2m2	45(51,7)	52(59,8)	1,4 (0,8-2,5)/0,3	1,2 (0,7-2,3)/0,5	1,0 (0,5-1,9)/0,9
<b>CYP2E1*5A</b>					
c1c1	77 (88,5)	56 (64,4)	1,0	1,0	1,0
c1c2	10 (11,5)	28 (32,2)	3,9(1,7-8,6)/0,001	3,2(1,4-7,2)/0,006	3,1(1,3-7,2)/0,011
c2c2	0	3 (3,4)	-	-	-
c1c2+c2c2	10 (11,5)	31 (35,6)	4,3 (1,9-9,4)/0,00	3,6 (1,6-8,1)/0,002	3,5 (1,5-8,0)/0,003
<b>CYP1A1*1A+CYP2E1*5A</b>					
m1m1+c1c1	39 (44,8)	28 (32,2)	1,0	1,0	1,0
m1m2+m2m2+c1c2+c2c2	48 (55,2)	59 (67,8)	1,6 (0,8-2,9)/0,35	1,5 (0,7-2,8)/0,20	1,2 (0,6-2,4)/0,49

Table 2. Comparación de Genotipos. OR de los controles vs OR de pacientes con CG. \*Ajustado por edad, género y tabaquismo. \*\* Ajustado por edad, género, tabaquismo y estrato socioeconómico.

Genotipo	Fuma	Controles n (%)	GC Total n (%)	OR (IC:95%)	p
<b>CYP1A1*1<sup>a</sup></b>					
m1m1	No	30(34,5)	16 (18,4)	1,0	
	Si	12(13,8)	19 (21,8)	3,0 (1,2-7,6)	0,022
m1m2+m2m2	No	25(28,7)	23 (26,4)	1,7 (0,8-4,0)	0,196
	Si	20(23,0)	29 (33,3)	2,7 (1,2-6,2)	0,017
<b>CYP2E1*5A</b>					
c1c1	No	52(59,8)	28 (32,2)	1,0	
	Si	25(28,7)	28 (32,2)	2,1 (1,0- 4,2)	0,041
c1c2+c2c2	No	3(3,5)	11 (12,6)	6,8 (1,8-26,5)	0,002
	Si	7(8,0)	20 (23,0)	5,3 (2,0-14,1)	0,000

Tabla 3: Genotipos más tabaquismo. OR de controles vs OR de pacientes con CG.

Fuma	CYP1A1*1A	CYP2E1*5A	Controles n(%)	Casos (CG) n(%)	OR (crudo) (IC:95%)/p
NO	m1m1	c1c1	29(33,3)	12(13,8)	1,0
		c1c2+c2c2	1(1,1)	4(4,6)	9,7 (0,9-95,6)/0,025
	m1m2+m2m2	c1c1	23(26,4)	16(18,4)	1,7 (0,6-4,2)/0,27
		c1c2+c2c2	2(2,3)	7(8,0)	8,5 (1,5-46,7)/0,007
SI	m1m1	c1c1	10(11,5)	16(18,4)	3,9 (1,4-10,9)/0,009
		c1c2+c2c2	2(2,3)	3(3,4)	3,6(0,5-24,5)/0,166
	m1m2+m2m2	c1c1	15(17,2)	12(13,8)	1,9(0,7-5,3)/0,200
		c1c2+c2c2	5(5,8)	17(19,5)	8,2(2,5-27,4)/0,000

Tabla 4. Interacciones CYP1A1/ CYP2E1/tabaquismo. OR de controles vs. OR de pacientes con CG.

## DISCUSIÓN

En esta población predomina el CG de tipo intestinal (CGI) (73,6%), y afecta más a los hombres, sobre todo de edad avanzada. La edad promedio mundial de los afectados por CG, oscila entre 61 y 70 años (Plummer *et ál.*, 2004); y en este estudio se encontró un promedio de 59,4 años, similar al reportado en otras poblaciones (Peláez *et ál.*, 1998; González *et ál.*, 2004; Shen *et ál.*, 2005); y es más afectado el grupo etario de más de 61 años (50,6%). Con el envejecimiento los procesos fisiológicos no son tan eficientes, disminuyen los mecanismos de protección y reparación de la mucosa gástrica (Newton, 2004), y se hacen más notables los efectos nocivos de factores de riesgo ambientales o por estilos de vida desfavorables, que inciden sobre la eficacia de los procesos celulares, que eventualmente pueden participar en el desarrollo y progresión de un cáncer (Suzuki *et ál.*, 2006). Es posible que la población estudiada sea vulnerable, o bien por susceptibilidad genética o por exposición a factores de riesgo desde edades tempranas, o una combinación de ambos, que desencadenan las alteraciones fisiológicas gástricas, con las consecuencias antes nombradas y por ello la incidencia de un considerable porcentaje de casos entre los 41 y 60 años (40,2%), lo que convierten al departamento de Caldas en una zona epidémica para esta neoplasia.

La incidencia de CG fue mayor en la población masculina, con una relación 1,8/1,0. Esta tendencia se podría explicar en parte por el hecho de que los hombres están más expuestos a factores ambientales nocivos, bien sea ocupacionales o por estilos de vida desfavorables (tabaquismo, el consumo de alcohol, dieta); poseen mayor masa corporal hepática (Le Marchand *et ál.*, 1999); y mayor actividad de las enzimas P450, que están comprometidas con la producción de especies reactivas (Kim *et ál.*, 2005).

El riesgo global de CG entre los fumadores es del orden de 1,5-1,6, comparado con los no fumadores. Se estima que el número anual de casos de CG atribuibles al humo del cigarrillo en todo el mundo es de 80.000 (11%), cifra mayor a la estimada para otros cánceres asociados al tabaquismo, como son el pancreático y el renal (Tredaniel *et ál.*, 1997). No en todos los estudios se ha encontrado asociación entre el tabaquismo y el riesgo a CG (Tsukino *et ál.*, 2002; Suzuki *et ál.*, 2004); pero en este estudio, similar a lo encontrado por La Torre *et ál.*, 2009, si se detectó asociación significativa entre este hábito y el riesgo a CG (OR=1,5); y también se halló un incremento del riesgo al aumentar la dosis, como ocurrió en otros estudios (Cai *et ál.*, 2005; Shen *et ál.*, 2005). En los consumidores excesivos el riesgo se incrementa a 4,0 (Tabla 1), muy probablemente debido a la mayor presencia de genotóxicos (Kato *et ál.*, 1996). Se sabe que el humo del cigarrillo contiene cerca de 4.700 constituyentes químicos de los cuales al menos 60 son carcinógenos, y se tienen indicios de que algunos de ellos están involucrados en la carcinogénesis gástrica humana, tales como el benzo[ $\alpha$ ]pireno, aminas aromáticas, nitrosaminas, como la 4-(metilnitrosamino)-1-(3 piridil)-1 butanona (NNK), y generadores de radicales libres (Mirvish, 1995), que podrían actuar por contacto directo con la mucosa gástrica o indirectamente a través del flujo sanguíneo (González *et ál.*, 2003). Además, evidencias clínicas indican que el humo de cigarrillo promueve la transición de lesiones gástricas precancerosas a lesiones cancerosas (Kneller *et ál.*, 1992; Mirvish, 1995;), y que el riesgo se incrementa con la intensidad y duración del hábito (González *et ál.*, 2003). Otras evidencias moleculares de la acción del tabaquismo están dadas

por el incremento de la actividad de las enzimas P450 (Kim *et ál.*, 2005), y por los altos niveles de aductos en el ADN de fumadores afectados por CG (Iwata *et ál.*, 1995). Al evaluar solamente el polimorfismo CYP1A1\*2A, sin tener en cuenta el efecto del tabaquismo, no se encuentra asociado con el riesgo de CG. Resultado similar se encontró en una población de Costa Rica (González *et ál.*, 2004). Pero al considerar al mismo tiempo cualquiera de los genotipos del polimorfismo CYP1A1\*2A (*m1m1*, *m1m2* o *m2m2*) y el hábito de fumar, si hay riesgo a desarrollar CG (Tabla 3); lo que indica que este polimorfismo modifica el riesgo a CG inducido por el tabaquismo, similar a lo encontrado en otros estudios (Lee *et ál.*, 2006; Shen *et ál.*, 2005). Estos hallazgos indican que en ésta población el riesgo a desarrollar CG depende de la presencia de ambos factores, la exposición al tabaquismo y a la susceptibilidad genética. Esto podría explicarse por la inducción de estas variantes génicas por la presencia de los agentes químicos pro carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo, como el benzo[ $\alpha$ ]pireno (Luch, 2005), que es metabolizado por la enzima AHH a 7-8 epóxido de benzo[ $\alpha$ ]pireno y subsecuentemente es hidrolizado por la epóxido hidrolasa microsomal (meH) a 7-8 dihidrodiol benzo[ $\alpha$ ]pireno, el cual es transformado por la misma AHH a diol-epóxido[benzo( $\alpha$ )pireno-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido] (BPDE) (Rihs *et ál.*, 2005), que es altamente reactivo y puede unirse covalentemente al ADN creando aductos, que a su vez inducen mutaciones, principalmente transversiones (McCoull *et ál.*, 1999). La enzima CYP1A1.1 se induce más en aquellos individuos que presentan los genotipos *m1m2* o *m2m2* (Kawajiri *et ál.*, 1990); por lo que se supone que en los que fuman y presenten estos genotipos, habría mayor producción de especies altamente reactivas lo que los hace más vulnerables al proceso neoplásico, hecho que se insinúa en este estudio al encontrar mayor frecuencia de estos dos factores de entre los afectados por CG (Tabla 3). En esta población, al igual que en otra de Taiwan (Wu *et ál.*, 2002), se encontró asociación entre el alelo *c2* del polimorfismo CYP2E1\*5A y el riesgo a desarrollar CG (OR=3,5) (Tabla 2); mientras que en el estudio efectuado en Costa Rica no hallaron asociación (González *et ál.*, 2004). En teoría, la activación metabólica por la enzima CYP2E1.1, que cataliza la oxidación de pro carcinógenos de bajo peso molecular como las nitrosaminas, podría contribuir a iniciar este cáncer, posiblemente aumentando la producción de metabolitos reactivos que inducen mutaciones en el ADN vía alquilación de purinas y pirimidinas (Kushida *et ál.*, 2000), y estas mutaciones pueden activar protooncogenes, inactivar genes supresores tumorales y promover el inicio de la carcinogénesis. Además, al considerar al mismo tiempo este genotipo y el tabaquismo, el riesgo a CG se mantiene, pero no se manifiesta una diferencia entre los que fuman y los que no lo hacen (Tabla 3). Aunque si se evidencia un incremento del OR al considerar el tabaquismo, no se aprecia una interacción entre el tabaquismo y este polimorfismo, lo que concuerda con los resultados de un meta análisis realizado por Boccia *et ál.* en el 2007-a. Sin embargo, en un estudio realizado en una población coreana sí se encontró interacción entre este polimorfismo y el tabaquismo (Park *et ál.*, 2003). Estos resultados inconsistentes entre diversos estudios pueden ser debidos al tamaño muestral, a las diferentes frecuencias de los polimorfismos, a diversos niveles de exposiciones exógenas y endógenas; y además, abren la posibilidad de que otras variables enzimáticas no valoradas puedan estar involucradas y finalmente una combinación de todos estos factores modulan el riesgo a desarrollar CG. Lo más probable es que éste hábito posi-



blemente aumente la inducción de este gen y a su vez incrementa la producción de metabolitos reactivos, que ocasionan efectos adversos sobre la mucosa gástrica.

No se evidenció interacción entre los dos alelos *m2* y *c2*, de los polimorfismos *CYP1A1\*2A* y *CYP2E1\*5A* respectivamente, y el riesgo a CG (Tabla 2). Pero bajo el efecto del tabaquismo se observa un efecto aditivo (Tabla 4), lo que sugiere que ambos alelos actúan independientes; y que el efecto que ejercen los polimorfismos genéticos es débil, que a pesar de conferir un riesgo mayor que los alelos normales (OR=8,2 vs-3,9) (Tabla 4), el factor ambiental es más influyente sobre el riesgo a CG.

El alcohol por sí sólo puede no ser carcinogénico, pero el consumo crónico de alcohol puede lesionar la mucosa gástrica y promover la aparición y progresión de lesiones neoplásicas en éste órgano (Chen *et al.*, 2004); y en esta población no se halló asociación entre el consumo de etanol y el riesgo a CG. El etanol induce al gen *CYP2E1\*5A* y se han encontrado asociaciones entre estos dos factores y el riesgo a CG (Suzuki *et al.*, 2004; Boccia *et al.*, 2007-b). Sin embargo, al evaluar en este estudio la posible interacción entre este polimorfismo con el consumo de alcohol y el riesgo de CG, no se encontró asociación; ni tampoco al considerar el genotipo desfavorable del polimorfismo *CYP1A1\*2A*; lo cual puede deberse al poco consumo entre los individuos afectados que presentan alguno o los dos alelos desfavorables. Los pacientes con ambos hábitos (tabaquismo y consumo de alcohol), presentan una combinación que favorece la inducción de ambos alelos (*m2* y *c2*), con la consecuente activación de pro carcinógenos (El-Zein *et al.*, 1997); sin embargo, no se encontró asociación con el riesgo a CG, quizás, debido a la baja frecuencia de individuos que reúnan esas condiciones en esta población. Hay asociación entre el estrato socioeconómico bajo y medio, con el riesgo a desarrollar CG (Tabla 1). En estos grupos poblacionales se presentan estilos de vida desfavorables; es muy común que cocinen con carbón o leña, fumen y consuman alcohol; habitan en áreas de poca calidad ambiental, están expuestos a basuras, toxinas, contaminantes, polución en el aire, mala calidad de agua, ruido, hacinamiento, baja calidad de la vivienda, pocas facilidades de educación, ambientes inadecuados de trabajo y condiciones insalubres del vecindario. Además, los bajos ingresos económicos de ésta población les impiden acceder fácilmente a una alimentación más sana. Todo ello genera un ambiente desfavorable para la salud, y es posible que la acumulación de exposición a múltiples y subóptimas condiciones físicas, más que una exposición ambiental puntual, pueda explicar parcialmente el efecto del estrato socioeconómico sobre el gradiente de salud (Evans y Kantrowitz, 2002).

Entre las limitaciones de este estudio encontramos que el tamaño de la muestra no permitió la exploración de los efectos particulares ni combinados de las variables polimórficas menos frecuentes; y además, es posible que exista un sesgo en la selección de los controles y en la información suministrada por los participantes, con respecto a las variables demográficas.

## CONCLUSIONES

Los resultados encontrados sugieren que en esta población la presencia al mismo tiempo factores desfavorables, como los polimorfismos de susceptibilidad genética *CYP1A\*1A* y *CP2E1\*5A*, el tabaquismo y los niveles socioeconómicos bajos, ejercen un

efecto modulador de la susceptibilidad al CG. Es muy posible que disminuyendo el hábito del tabaquismo y mejorando las condiciones de vida de la población que habita en los niveles socioeconómicos bajos, pueda disminuir al mismo tiempo el riesgo a desarrollar CG. Sin embargo, debe hacerse un estudio más exhaustivo con mayor muestra poblacional para confirmar los resultados obtenidos e incluir otros factores genéticos y ambientales que puedan estar comprometidos con el riesgo a CG en esta población. Toda esa información podría ser muy útil en establecer el impacto de los factores de riesgo sobre el CG e identificar los modificadores genéticos de riesgo en esta población de alta incidencia de CG.

### AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue posible gracias al apoyo del CODI al grupo de “Grupo de Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis” de la Universidad de Antioquia.

Los autores expresan su gratitud a las siguientes entidades que colaboraron en la realización del estudio: Universidad de Caldas, Universidad Autónoma de Manizales, Hospital Universitario de Caldas, Hospital Geriátrico de Manizales, Instituto Caldense de Patología y al Instituto Oncológico de Caldas. También un agradecimiento a todos los donantes de las muestras de sangre y un reconocimiento especial a los doctores Hernán Parra, Jaime Alberto Del Río, Leonor Gutiérrez y a Myriam Delgado, por su apoyo en la parte logística y contribución con los análisis estadísticos.

### BIBLIOGRAFÍA

ARCOS-BURGOS M, MUENKE M. Genetics of population isolates. *Clin Genet.* 2002;61:233-247.

BOCCIA S, DE LAURETIS A, GIANFAGNA F, VAN DUJN CM, RICCIARDI G, *et ál.* CYP2E1PstI/RsaI polymorphism and interaction with tobacco, alcohol and GSTs in gastric cancer susceptibility: A meta-analysis of the literature. *Carcinogenesis.* 2007;28:101-6.-a

BOCCIA S, SAYED-TABATABAEI FA, PERSIANI R, GIANFAGNA F, RAUSEI S, ARZANI D, *et ál.* Polymorphisms in metabolic genes, their combination and interaction with tobacco smoke and alcohol consumption and risk of gastric cancer: a case-control study in an Italian population. *BMC Cancer.* 2007;7:206.-b

CAI L, ZHENG ZL, ZHANG ZF. Cytochrome p450 2E1 polymorphisms and the risk of gastric cardia cancer. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1867-71.

CHEN SY, LIU TY, SHUN CT, WU MS, LU TH, LIN JT, *et ál.* Modification effects of *GSTM1*, *GSTT1* and *CYP2E1* polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int J Cancer.* 2004;108:606-612.

CREW KD, NEUGUT AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-362.

DING X, KAMINSKY LS. Human Extrahepatic Cytochrome P450: Function in Xenobiotic Metabolism and Tissue-Selective Chemical Toxicity in the Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:149-173.

---

DUNNING AM, HEALEY CS, PHAROAH PD, TEARE MD, PONDER BA, EASTON DF. A Systematic review of genetic polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:843-854.

EL-ZEIN R, ZWISCHENBERGER JB, WOOD TG, ABDEL-RAHMAN SZ, BREKELBAUM C, AU WW. Combined genetic polymorphism and risk for development of lung cancer. *Mutat Res.* 1997;381:189-200.

EVANS GW, KANTROWITZ E. Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:303-331.

GEORGIADIS P, TOPINKA J, VLACHODIMITROPOULOS D, STOIKIDOU M, GIOKA M, STEPHANOU G, *et ál.* Interactions between CYP1A1 polymorphisms and exposure to environmental tobacco smoke in the modulation of lymphocyte bulky DNA adducts and chromosomal aberrations. *Carcinogenesis.* 2005;26:93-101.

GONZÁLEZ CA, PERA G, AGUDO A, PALLI D, KROGH V, VINEIS P, *et ál.* Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107:629-634.

GONZALEZ A, RAMIREZ V, CUENCA P, SIERRA R. Polimorfismos en los genes de desintoxicación *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTT1* y *GSTM1* en la susceptibilidad al cáncer gástrico. *Rev Biol Trop.* 2004;52:591-600.

HAYASHI S, WATANABE J, KAWAJIRI K. Genetic polymorphisms in the 5-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem.* 1991;110:559-565.

IWATA F, ZHANG XY, LEUNG FW. Aggravation of gastric mucosal lesions in rat stomach by tobacco cigarette smoke. *Digest Dis Sci.* 1995;40:1118-1124.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, SMIGAL C, *et ál.* *Cancer Statistics, 2006.* *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106-130.

KATOH T, NAGATA N, KURODAY, ITOH H, KAWAHARA A, KUROBI N, *et ál.* Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1996;17:1855-1859.

KAWAJIRI K, NAKACHI K, IMAI K, YOSHII A, SHINODA N, WATANABE JJ. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett.* 1990;263:131-133.

KIM HS, KWACK SJ, LEE BM. Alteration of cytochrome p-450 and glutathione s-transferase activity in normal and malignant human stomach. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68:1611-1620.

KNELLER RW, YOU WC, CHANG YS, LIU WD, ZHANG L, ZHAO L, *et ál.* Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Nat Cancer Inst.* 1992;84:1261-1266.

KUSHIDA H, FUJITA K, SUZUKI A, YAMADA M, ENDO T, NOHMI T, *et ál.* Metabolic activation of N-alkylnitrosamines in genetically engineered *Salmonella typhimurium* expressing *CYP2E1* or *CYP2A6* together with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Carcinogenesis.* 2000;21:1227-1232.

LANDI MT, BERTAZZI PA, SHIELDS PG, CLARK G, LUCIER GW, GARTE SJ, *et ál.* Association between *CYP1A1* genotype, mRNA expression and enzymatic activity in humans. *Pharmacogenetics.* 1994;4:242-246.

LA TORRE G, CHIARADIA G, GIANFAGNA F, DE LAURETIS A, BOCCIA S,

MANNOCCI A, *et ál.* Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009;95:13-22.

LEE K, CACERES D, VARELA N, CSENDES DA, RIOS RH, QUIÑONES SL. [Allelic variants of cytochrome P4501A1 (CYP1A1), glutathione S transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and their association with smoking and alcohol consumption as gastric cancer susceptibility biomarkers]. *Rev Med Chil*. 2006;134:1107-15.

Le MARCHAND L, WILKINSON GR, WILKENS LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:495-500.

LIEBER CS. Cytochrome P-450E1: Its physiological and pathological role. *Physiol Rev*. 1997;77:517-544.

LUCH A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:113-125.

McCOULL KD, RINDGEN D, BLAIR IA, PENNING TM. Synthesis and characterization of polycyclic aromatic hydrocarbon o-quinone depurinating N7-guanine adducts. *Chem Res Toxicol*. 1999;12:237-246.

MILLER AS, DYKES DD, POLESKY HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215.

MIRVISH SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett*. 1995;93:17-48.

MURILLO MR, PIÑEROS PM, HERNÁNDEZ SG. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia 2003, Imprenta Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá, 2003.

NEWTON JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev*. 2004;125:867-870.

PARK GT, LEE OY, KWON SJ, LEE CG, YOON BC, HAHM JS, *et ál.* Analysis of CYP2E1 polymorphism for the determination of genetic susceptibility to gastric cancer in Koreans. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1257-1263.

PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.

PELÁEZ A, RAMÍREZ JG, RUÍZ A. Características y prevalencia de neoplasias malignas del tracto gastrointestinal en el departamento de Antioquia, Segundo semestre de 1996. *CES Medicina*. 1998;12:37-43.

PLUMMER M, FRANCESCHI S, MUÑOZ N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ*. 2004;157:311-326.

RIHS HP, PESCH B, KAPPLER M, RABSTEIN S, ROSSBACH B, ANGERER J, *et ál.* Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in German industries: association between exogenous exposure and urinary metabolites and its modulation by enzyme polymorphisms. *Toxicol Lett*. 2005;157:241-255.

SALAMA SA, SIERRA-TORRES CH, OH HY, HAMADA FA, AU WW. A multiplex-PCR/RFLP procedure for simultaneous CYP2E1, mEH and GSTM1 genotyping. *Cancer Lett*. 1999;143:51-56.

SHEN J, WANG RT, XU YC, WANG LW, WANG XR. Interaction models of CYP1A1, GSTM1 polymorphisms and tobacco smoking in intestinal gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6056-60.

SONG N, TAN W, XING D, LIN D. CYP1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case-control study in China. *Carcinogenesis*. 2001;22:11-16.

SUZUKI K, SUZUKI I, LEODOLTER A, ALONSO S, HORIUUCHI S, YAMASHITA K, *et ál.* Global DNA demethylation in gastrointestinal cancer is age dependent and precedes genomic damage. *Cancer Cell*. 2006;9:199-207.

SUZUKI S, MUROISHI Y, NAKANISHI I, ODA Y. Relationship between genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1* and *NAT2*), drinking habits, histological subtypes, and p53 gene point mutations in Japanese patients with gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2004;39:220-230.

TREDANIEL J, BOFFETTA P, BUIATTI E, SARACCI R, HIRSCH A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta analysis. *Int J Cancer*. 1997;72:565-573.

TSUKINO H, KURODA Y, QIU D, NAKAO H, IMAI H, KATOH T. Effects of cytochrome *P450 (CYP) 2A6* gene deletion and *CYP2E1* genotypes on gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2002;100:425-428.

WORMHOUDT LW, COMMANDEUR JN, VERMEULEN N.P. Genetic Polymorphisms of Human N-Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, and Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1999;29:59-124.

WU MS, CHEN CJ, LIN MT, WANG HP, SHUN CT, SHEU JC, *et ál.* Genetic polymorphisms of cytochrome p450 2E1, glutathione S-transferase M1 and T1, and susceptibility to gastric carcinoma in Taiwan. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:338-343.