

Efecto del polimorfismo GSTT1 en la susceptibilidad genética para el desarrollo de carcinoma gastrointestinal

Berrío Marañón Maira Alejandra, Gutiérrez Manga Tatiana, Ochoa Cardona Sharick Paola, Silvera Lascar Daniela Sofía, Urriaga Licono Jessica María

RESUMEN

Teniendo en cuenta las sustancias cancerígenas **ácidos** aristolóquicos, aflatoxinas, alquitrán de hulla y residuo de alquitrán de hulla, arsénico, asbesto, benceno, benzidina, berilio, 1,3-butadieno, cadmio, cloruro vinílico, compuestos de cromo hexavalente, compuestos de níquel, emisiones de los hornos de coque, emisiones en las viviendas por la combustión de carbón en los hogares, erionita, exposición pasiva al humo de tabaco (humo de tabaco ambiental), formaldehído y hollín como implicadas en los desencadenantes de cáncer gastrointestinal, en esta investigación se buscará evidenciar el GSTT1 como gen de susceptibilidad implicado en el cáncer gastrointestinal. Esto se realizará a través de una revisión bibliográfica sistematizada, analizando el método PCR para la genotificación polimórfica de cáncer gastrointestinal por aumento significativo del riesgo asociado con GSTT1.

Palabras clave: cáncer gastrointestinal, GSTT1, PCR, sustancias cancerígenas.

-
1. Estudiantes del programa de Bacteriología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Libre - Seccional Barranquilla. mairaa-berriom@unilibre.edu.co

Effect of GSTT1 polymorphism on genetic susceptibility for the development of gastrointestinal carcinoma

ABSTRACT

Considering carcinogenic substances aristolochic acids, aflatoxins, coal tar and coal tar residue, arsenic, asbestos, benzene, benzidine, beryllium, 1,3-butadiene, cadmium, vinyl chloride, hexavalent chromium compounds, nickel compounds, coke oven emissions, indoor emissions from coal combustion in homes, erionite, passive tobacco smoke exposure (environmental tobacco smoke), formaldehyde, soot as implicated in gastrointestinal cancer triggers, in the following investigation we will seek to demonstrate GSTT1 as a susceptibility gene involved in gastrointestinal cancer. This will be done through a systematic bibliographic review, analyzing the PCR method for polymorphic genotyping of gastrointestinal cancer due to a significant increase in the risk associated with GSTT1.

Keywords: gastrointestinal cancer, GSTT1, PCR, carcinogenic substances

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es un tipo de crecimiento celular maligno producido con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos, en particular el esófago y el intestino delgado. Es responsable de alrededor de 1 millón de muertes al año en el mundo, principalmente en países de Asia y Latinoamérica.² La tasa de mortalidad en Colombia en 2012 fue de 9,1 por cada 100 habitantes y el promedio de vida es alrededor de los seis meses, explicado por la detección tardía en etapas muy avanzadas de la enfermedad.⁵ El diagnóstico tardío se debe, en gran parte, a la ausencia de manifestaciones clínicas o a la sintomatología poco específica, como la dispepsia, lo que explica que en muchos casos el tumor sea diagnosticado tardíamente y que la tasa de supervivencia sea baja.⁶ Los tipos más frecuentes de cáncer gástrico son el intestinal o diferenciado, que presenta gastritis corpus dominada con atrofia gástrica y metaplasia intestinal, y el tipo difuso o indiferenciado, que presenta gastritis sin atrofia.⁷ Los tumores tipo intestinal predominan en zonas geográficas con alta incidencia de cáncer gastrointestinal en una proporción de dos hombres y una mujer, mientras los de tipo difuso son reportados con menor frecuencia en todo el mundo.^{8,9} En el cáncer gastrointestinal, los factores de riesgo desempeñan un papel primordial en su origen; algunos de ellos permanecen en controversia y otros, por

el contrario, han sido confirmados de forma clara.¹⁰ Ciertos factores ya tienen notoriedad científica, como la infección por *Helicobacter pylori*, el abuso de tabaco, el consumo de alcohol, la dieta rica en sal, baja en verduras y frutas, y la edad avanzada, que son los factores de riesgo de mayor asociación con cáncer gástrico.¹¹ Adicional a los factores de riesgo ambientales, el componente hereditario tiene alta relevancia en el origen y desarrollo de cáncer gástrico, aunque la mayoría de los casos diagnosticados, entre un 8 % y un 10 %, son esporádicos. En este contexto, los factores genéticos desempeñan un papel importante en la carcinogénesis gástrica.¹³ La susceptibilidad genética individual se asocia con variantes alélicas específicas o polimorfismos en una gran variedad de genes, que pueden modificar el efecto de la exposición ambiental² y su interacción gen-ambiente.

Los polimorfismos son mutaciones o cambios en el ADN, con frecuencia en la población superior al 1 %, y constituyen uno de los principales factores genéticos involucrados en la susceptibilidad, el riesgo o la predisposición genética a las enfermedades. La susceptibilidad, definida como la presencia de determinadas variaciones en las secuencias del ADN o la combinación de una serie de ellas (haplotipos) en un individuo, que pueden incrementar el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad,² la predisposición genéti-

ca, definida, a su vez, como el aumento de la susceptibilidad a una enfermedad particular debido a la presencia de una o más mutaciones genéticas, que se asocian con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, y finalmente el riesgo genético, que se refiere a la probabilidad aumentada de aparición de una determinada patología.¹³ La búsqueda de genes o polimorfismos genéticos involucrados en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades implica dos estrategias de estudio: por un lado, los análisis de ligamiento genético y, por otro, los estudios de asociación, para los que se requiere contar con muestras de casos y controles, y definir los genes candidatos a investigar, dependiendo del conocimiento de la fisiopatogenia del padecimiento en cuestión.¹⁴ De modo que nos disponemos a describir el efecto del polimorfismo GSTT1 en la susceptibilidad genética para el desarrollo de carcinoma gastrointestinal, registrar la presencia del polimorfismo GSTT1 en la susceptibilidad genética para el desarrollo de carcinoma gastrointestinal y evidenciar la técnica de PCR usada para la identificación del polimorfismo en GSTT1.

METODOLOGÍA

GSTT1: Este tiene una ubicación en el 22q11.23.¹ La proteína codificada por este gen es la glutatión S-transferasa (GST) theta 1 (GSTT1), miembro de una superfamilia de proteínas que catalizan la conjugación de glutatión reducido a una variedad de compuestos electrofílicos e hidrófobos. Desempeña

un papel en la carcinogénesis humana. El gen GSTT1 es específico del haplotipo y está ausente en el 38 % de la población. El empalme alternativo de este gen da como resultado múltiples variantes de transcripción.¹²

Análisis de polimorfismo en el gen GSTT1

El análisis genotípico de estos genes se realiza usando el método de PCR con modificaciones, así como lo establece Abdel-Rahman et al.¹⁵ Usando 50 ng de ADN previamente aislado, se amplifica en una mezcla de 50:1 conteniendo 30 pmol de cada uno de los siguientes *primers* de GSTT1 5'-GAACTC CCT GAAAAG CTAAAG C. La solución mezcla de PCR incluye, además, 200 mol dNTP, 51 de 10XPCR *buffer* y 2,5 U de ampliTaQ DNA polimerasa (Perkin Elmer, Branchburg, NI).

El producto de amplificación se observa en un gel de agarosa al 2 % por electroforesis. La delección del gen GSTT1 es detectada por la ausencia de las bandas a 480 y 215 pares de bases (pb), respectivamente.²⁵

Incidencia

La incidencia del cáncer “no cardial” o distal (antro y cuerpo) ha disminuido globalmente en forma significativa.¹⁸⁾ Según reportes del GLOBOCAN, en 2013 hubo 984.000 nuevos casos de cáncer gástrico en el mundo, con 841.000 fallecidos. Estas cifras representan la

segunda causa de mortalidad por cáncer en el planeta y la quinta en incidencia anual por tumores malignos. Las incidencias ajustadas por edad y sexo son significativamente mayores en los países en vías de desarrollo. Uno de cada 36 hombres y una de cada 84 mujeres desarrollará un cáncer gástrico antes de los 79 años. Para evaluar el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico en los diferentes países, se ha empleado la cifra de age standardized incidence rate (ASIR), que cataloga una región de alto riesgo cuando la tasa de mortalidad por cáncer gástrico es mayor de 20/100.000 habitantes, de riesgo intermedio cuando hay entre 10-20/100.000 habitantes y de riesgo bajo cuando la tasa de mortalidad es menor de 10/100.000 habitantes.¹⁹

En Colombia, el cáncer es la tercera causa de mortalidad.³ En Barranquilla, se identificaron 8.182 casos de cáncer, excepto el cáncer de piel no melanoma (62,8 % en mujeres). El 83,0 % de los tumores tenían verificación histológica y solo el 5,2 % eran OCD.⁴

El cáncer gástrico es un problema de salud pública. Las cifras de mortalidad y supervivencia son impresentables en nuestro país. En Colombia, no existe ningún programa ni estrategias de diagnóstico temprano, ni tampoco es priorizado como un problema de salud. Los trabajos existentes demuestran que la mayoría de los pacientes cuando son diagnosticados presentan estadios avanzados.²⁰ El proceso de atención

tiene una serie de condiciones de diagnóstico (las características de las células tumorales), así como en el inicio de los tratamientos.¹⁶

El ADN de los pacientes con cáncer confirmados patológicamente y los controles sin cáncer se amplificaron mediante PCR múltiplex para verificar la eliminación de los genes GSTT1.³²

Un metanálisis de los 20 estudios mostró que el genotipo nulo de GSTT1 se asoció con un riesgo elevado de cáncer gástrico en la población china (OR = 1,26; IC del 95 %: 1,09-1,46; P OR = 0,002). El metanálisis acumulativo mostró una tendencia de una asociación más obvia entre el genotipo nulo de GSTT1 y el riesgo de cáncer gástrico en la población china a medida que la información se acumulaba gradualmente.³³ Entre otros estudios, los sujetos con genotipos negativos para GSTM1 y GSTT1 tenían un mayor riesgo de cáncer gástrico en comparación con aquellos que tenían genotipos no nulos de ambos genes GST.³⁴

Sustancias que inducen al cáncer

Teniendo en cuenta las sustancias cancerígenas, estas tienen la capacidad de causar cáncer en humanos. Los carcinógenos pueden ser naturales, como la aflatoxina que es producida por un hongo y a veces se encuentran en el grano almacenados, o artificiales, como el asbesto o el humo del tabaco.²⁶

Los carcinógenos actúan interactuando con el ADN de una célula e induciendo mutaciones genéticas.

Las sustancias que se enumeran a continuación están entre los carcinógenos con mayor probabilidad de afectar la salud de los seres humanos, según el National Toxicology Program's 14th Report on Carcinogens en su informe catorce sobre carcinógenos del Programa Nacional de Toxicología:

Aceites minerales: sin tratamiento o ligeramente tratados. Ácidos aristolóquicos, aflatoxinas, alquitrán de hulla y residuo de alquitrán de hulla, arsénico, asbesto, benceno, benzidina, berilio, 1,3-butadieno, cadmio, cloruro vinílico, compuestos de cromo hexavalente, compuestos de níquel, emisiones de los hornos de coque, emisiones en las viviendas por la combustión de carbón en los hogares, erionita, exposición pasiva al humo de tabaco (humo de tabaco ambiental), formaldehído, , entre otros.²⁷

Existen muchos factores que influyen en que una persona expuesta a un carcinógeno padezca de cáncer, como la cantidad y la duración de la exposición y sus antecedentes genéticos, como implicadas en las desencadenantes de cáncer gastrointestinal.

Preparación de análisis de laboratorio para PCR

En un termociclador, se llevarían a cabo las siguientes etapas:

En la primera etapa (desnaturalización), la doble hélice de ADN se separa en dos hebras por medio de una incubación de la muestra a altas temperaturas (93-97 °C). La desnaturalización se producirá cuando la temperatura disminuya.

1. Desnaturalización del ADN doble cadena.

En el segundo paso (hibridación), los cebadores se unen a las zonas 3' complementarias que flanquean el fragmento que queremos amplificar. Se realiza gracias a la bajada de la temperatura (50-65 °C).

2. Hibridación de los cebadores a la zona 3' específica de cada una de las hebras.

En la tercera etapa (elongación), se produce la síntesis de una cadena sencilla (produciéndose un fragmento de doble cadena por la complementariedad) en la dirección 5' -> 3' mediante la enzima DNA polimerasa, la cual incorpora los deoxinucleótidos fosfato presentes en el medio siguiendo la cadena molde.²⁸

3. Por último, ocurre la extensión del cebador por actuación de la DNA polimerasa.

Muestra de AND: las técnicas moleculares RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) y PCR (*polymerase chain reaction*) se han convertido en una poderosa herramienta para evaluar la técnica RT-PCR y detectar genes predictores de cáncer gástrico en heces de pacientes derivados para endoscopia digestiva alta GES.²⁹

1. Integridad del ADN: no puede estar fragmentado en trozos más pequeños de lo que queremos amplificar.
2. Origen de la muestra y proceso de extracción: la muestra no debe llevar agentes quelantes (EDTA) que reducen la concentración de iones de magnesio en la disolución. Tampoco debe haber determinados factores sanguíneos, fenol, detergentes, debido a que inhibirían la actividad de la polimerasa.
3. Cantidad de la muestra: si se dispone de suficiente cantidad para la amplificación de ADN genómico de copia única, se usan cantidades de 100-500 ng.

Diseño de cebadores

1. El contenido en G + C debe ser aproximadamente del 50 %. La relación máxima de purinas/pirimidinas será 60 %/40 %.²⁸

2. Deben evitarse zonas con largas secuencias de una sola base.⁴¹

ADN polimerasa

1. No usar un alto número de ciclos, ya que la tasa de error es proporcional al número de estos. Normalmente el número de ciclos utilizado es de 25-30.
2. La concentración de los deoxinucleótidos (dNTP) debe ser igual para los cuatro y debe ser la más baja posible para que nos permita conseguir la cantidad de ADN necesaria.
3. Disminuir en lo posible el tiempo de cada etapa.
4. La concentración de Mg⁺⁺ en la reacción oscila entre 0,50 y 2,5 mM. Se trata de un ion necesario, pero su exceso hace que disminuya la especificidad de la PCR.²⁸

Deoxinucleótidos trifosfato (dNTP) dATP, dGTP, dCTP y dTTP.⁴²

Tampón de la reacción

1. *Buffer* de la reacción en un 10 %. Cloruro potásico (KCl). Influye en la desnaturalización del ADN. Elevadas concentraciones del ion K⁺ favorece:
2. La desnaturalización de secuencias cortas de ADN.

3. El cloruro de magnesio (MgCl₂). Con bajas concentraciones de Mg⁺⁺, aumenta la especificidad de la reacción.

Temperaturas, tiempos y ciclos

1. Desnaturalización:
Se trata de una etapa crítica, ya que es muy importante que el ADN molde se desnaturalice completamente. Para lograrlo de manera adecuada, se recomiendan temperaturas de 94 °C.²⁸
2. Hibridación:
La temperatura de hibridación será de 60 °C en 1 min.
3. Elongación:
La etapa de extensión se realiza a 72 °C por 1 min.²⁸

Evitar contaminación de la PCR

1. Lugar físico exclusivo para realizar la PCR.
2. Uso de instrumental exclusivo para la PCR.
3. Utilización de reactivos y tubos estériles.
4. Uso de guantes por el manipulador.
5. Realización de controles de blanco (se añade agua en lugar de ADN, no debe existir amplificación).

RESULTADOS

La glutatión S-transferasa (GST) son enzimas metabolizantes de fase II que desempeñan un papel clave en la protección contra el cáncer al desintoxicar numerosos compuestos potencialmente citotóxicos/genotóxicos. Los genes que codifican las isoenzimas GST humanas GSTM (mu) 1, GSTT (theta) 1 y GSTP (pi) 1 albergan polimorfismos que se han considerado importantes modificadores del riesgo individual de cánceres inducidos por el medio ambiente, como el cáncer gástrico.¹⁴

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (Parkin y Pisani, 1999). Es responsable de casi un millón de nuevos casos anualmente (Ferlay et al. 2001).

Los tipos más frecuentes de cáncer gástrico son el tipo intestinal y el tipo difuso. Ambos difieren en su etiología, epidemiología y mecanismos biológicos. El tipo intestinal presenta una mayor incidencia, es más frecuente en hombres que en mujeres y se ha relacionado con factores ambientales, mientras el difuso es menos frecuente, afecta por igual a individuos de ambos sexos y está relacionado con factores genéticos.¹⁷

Una transición G/A en la posición -308 del promotor del FNT- α se ha visto relacionada en algunos estudios con un incremento en la expresión del gen, y está

asociada con la susceptibilidad a cáncer gástrico. Se investigó la asociación de estos polimorfismos con cáncer gástrico y la interacción con otros factores de riesgo (estilo de vida).¹⁹

Ciertos factores tienen notoriedad científica, como la infección por *H. pylori*, el abuso de tabaco, el consumo de alcohol, la dieta rica en sal, baja en verduras y frutas, y la edad avanzada, que son los factores de riesgo de mayor asociación con cáncer gástrico.²⁰

Existe una evidencia creciente de que los genes polimórficos que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo de los xenobióticos pueden desempeñar un papel importante en la determinación de las diferencias interindividuales en la susceptibilidad al cáncer. La GST es una superfamilia de enzimas homo- y heterodiméricas que desempeñan un papel relevante en la protección de las estructuras celulares, incluido el ADN, contra electrófilos y carcinógenos potenciales, que se conjugan con glutatión reducido.²¹

Con respecto a la superfamilia de enzimas metabólicas, tanto el gen CYP2E1, miembro de la superfamilia del citocromo P-450, como los genes GSTT1 y GSTM1, que catalizan la reacción de conjugación del glutatión con compuestos electrofílicos, exhiben polimorfismos que se han considerado modificadores potencialmente importantes del riesgo individual de cánceres inducidos por el medio

ambiente, incluido el cáncer de estómago. Los sujetos con GSTT1 y GSTM1 nulos tienen una capacidad disminuida para desintoxicar algunos carcinógenos, entre los cuales los compuestos N-nitrosos están involucrados en la carcinogénesis del estómago.²²

Los genotipos nulos de GSTM1 y GSTT1 se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cánceres de pulmón, vejiga, colon y piel, y varios estudios han demostrado que los genotipos nulos de GSTM1 y GSTT1 se asociaron con un mayor riesgo de cáncer gástrico y CRC. Sin embargo, algunos datos han sugerido que no existe relación entre el genotipo nulo GSTM1 o GSTT1 y el riesgo de GC o CRC. Los resultados contradictorios con respecto a la asociación entre los genotipos nulos GSTM1 y GSTT1 y el riesgo de cáncer gástrico o CCR pueden deberse a tamaños de muestra limitados o diferencias en las etnias o diferencias en los subtipos genéticos estudiados, o también pueden ser atribuibles a diferencias en la exposición a factores ambientales. Sin embargo, la mayoría de los informes involucraron tamaños de muestra pequeños, por lo que la asociación del genotipo nulo GSTM1/GSTT1 y el riesgo de cáncer gástrico y CCR debe confirmarse en estudios con un mayor número de muestras.²³

Se identificaron paneles consolidados de polimorfismos asociados con el riesgo de cáncer gástrico en asiáticos y caucásicos. Los resultados advierten

contra la suposición de que los factores de riesgo genéticos son consistentes entre razas.²⁴

DISCUSIÓN

A pesar de su disminución mundial en la incidencia durante el siglo XX, el cáncer gástrico sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo.⁴³ En los primeros años de la enfermedad, se producen alteraciones en la barrera mucosa y gastritis superficial. Luego, evoluciona debido a la acción de sustancias nocivas, entre las cuales se destacan los alimentos ahumados y con alto contenido de sal, los factores genéticos⁴⁵ y la infección por *H. pylori*.⁴⁸ La potente ureasa de esta bacteria transforma la urea que se encuentra en el estómago en amonio, que lesiona la mucosa y, además, crea un medio ambiente alcalino propicio para su desarrollo; produce gastritis crónica atrófica acompañada de pérdida de masa parietal y metaplasia intestinal,⁴⁴ pudiendo identificarse por marcadores serológicos con seropositividad para CagA y la seronegatividad para Cag δ .⁴⁸ A pesar de que los factores de predisposición al cáncer gástrico parecen aumentar, cada vez más se trabaja por nuevas perspectivas para entender el desarrollo de los tumores; actualmente, los avances tecnológico-analíticos, computacionales y bioinformáticos experimentados durante la última década han permitido mover este modelo del terreno conceptual al pragmático. Por ejemplo, las actuales plataformas de

secuenciación, inicialmente descritas como “secuenciadores de nueva generación” (NGS, por sus siglas en inglés) permiten caracterizar de manera holística el epigenoma, el genoma y el transcriptoma de un tumor primario en particular. Inicialmente, se obtiene ADN y ARN de biopsias tisulares del tumor o de biopsias líquidas: ADN y ARN circulantes o derivados de exosomas, provenientes del tumor. Luego, se realizan los controles de calidad, para determinar la integridad y concentración de los ácidos nucleicos.⁴⁵

Estas herramientas de apoyo son de importancia en conocimiento para las causas, sean genes asociados al mal pronóstico; librerías como SAGE pueden mostrar genes diferencialmente expresados en adenocarcinomas gástricos y diferencias étnicas en la transcriptómica de estas células neoplásicas.⁴⁶ Lo que abrió paso a estos proyectos es que recientemente se ha reconocido la metilación del ADN como un nuevo mecanismo de inactivación de GST y genéricamente se le ha denominado “hipermetilación de las regiones promotoras de genes”.⁴⁷

Ignorar la relevancia de trabajar con esta información tiene raíz demostrativa en que la baja tasa de diagnóstico temprano significa que la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad en estadio avanzado en el momento del diagnóstico y, por tanto, se pierde la mejor ventana quirúrgica.⁴⁹ Lo primero a reconocer es que el cáncer gástrico, al

igual que otros tumores sólidos, no es una entidad única, sino que consta de varios subtipos moleculares de cáncer gástrico con biología diversa⁵⁰

La comprensión cada vez mayor de las vías moleculares es la base de terapias innovadoras, nos dirigen a que existan mejores pronósticos.

CONCLUSIONES

La asociación entre el polimorfismo de la GSTT1 y el riesgo de cáncer gástrico ha sido confirmada y refutada en varios estudios publicados. La mayoría de estos se basaron en tamaños de muestra pequeños.³⁵

Se ha logrado establecer que el desarrollo de cáncer es producto de la interacción de los factores genéticos y ambientales. El genotipo sin GSTT1 mostró un aumento significativo del riesgo de muerte por cáncer gástrico.³⁶ En el siguiente estudio se observó que el polimorfismo en el gen GSTT1 consiste en la delección completa del gen como factor de riesgo genético para cáncer gastrointestinal y el grupo de enzimas GST están involucradas en la detoxificación de cancerígenos potentes, debido a que catalizan la conjugación de metabolitos electrofílicos con la molécula nucleofílica glutatión para inhibir su reacción con moléculas como ADN. Por el genotipo nulo de GSTM1, puede ser un factor de riesgo genético importante para el desarrollo de cáncer gástrico.³⁷ Existe una implicación de

este gen mutado en la acumulación de metabolitos radiactivos.³⁶ Los hallazgos sugieren que solo los sujetos que carecen de actividad GSTT1 tienen mayor riesgo de cáncer gástrico. Se evidencia un mayor efecto de factor ambiental, por lo que sería muy conveniente promover campañas efectivas que tiendan a mejorar eficientemente el ambiente y fomentar un estilo de vida saludable en el que disminuya considerablemente el consumo de tabaco, con lo cual se reduciría la morbilidad y mortalidad ocasionada por el cáncer gástrico.³⁷

Las frecuencias para el alelo GSTT1-nulo difieren significativamente entre casos y controles, lo que sugiere que esta población muy posiblemente está expuesta a una serie de factores, en cuya desintoxicación desempeña un papel relevante la enzima GSTT1 y su deficiencia le confiere el riesgo de cáncer gástrico. Los individuos homocigotos nulo no tienen actividad enzimática detectable y, además, parece existir un vínculo entre fumadores y el daño oxidativo de pirimidinas en el ADN, por lo que se considera a este genotipo un factor de riesgo a desarrollar cierto tipo de malignidades.³⁸⁻³⁹ Posiblemente, las personas GSTT1-nulo no eliminan eficientemente metabolitos reactivos generados en las células gástricas, lo cual induce la formación de aductos que afectan el ADN, que, a su vez, con el tiempo, desencadenarían mutaciones que afectan genes que controlan la tumorigénesis.⁴⁰

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Libre - Seccional Barranquilla por el espacio creado para explotar nuestros conocimientos y hacernos desarrollar destrezas en la redacción de artículos.

Al docente Juan S. C. de bioinformática en la Universidad Libre - Seccional Barranquilla por las pautas para la

realización de trabajo escrito. A S. L. por su trabajo con la introducción. A U. L. su útil desarrollo del análisis para la construcción de la metodología junto con T. G., quien recopiló e interpretó la información de la discusión. A M. B. debido al apoyo presentado en el trabajo para la indagación y el desarrollo de las conclusiones. Por sus análisis interpretativos y búsqueda de resultados, agradecemos a O. L.

REFERENCIAS

1. Heredia Ruiz D, Herrera Martínez M, Fernández Caraballo D, et al. Asociación entre polimorfismos de Glutathion s-transferasa y cáncer cérvico uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2017;43(3):163-172. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2017/cog173q.pdf>
2. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, et al. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomédica.* 2004;24(2):153-162. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i2.1261>
3. Ministerio de la Protección Social. Plan nacional para el control del cáncer en Colombia, 2012-2020. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2012. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer-2012-2020.pdf>
4. Vargas Moranth R, Navarro Lechuga E. Cancer incidence and mortality in Barranquilla, Colombia, 2008-2012. *Colomb Med.* 2018;49(1):55-62. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3627>
5. Rosero G, Carol Yovanna, Corredor M, et al. Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(4):391-402. <https://doi.org/10.22516/25007440.114>
6. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64(1):31-49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
7. Cuello C, López J, Correa P, et al. Histopathology of gastric dysplasias: correlations with gastric juice chemistry. *Am J Surg Pathol.* 1979;3(6):491-500. <https://doi.org/10.1097/00000478-197912000-00002>.
8. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(3):292-306.
9. Caguazango, JC, Pazos AJ. La microbiota según la topografía gástrica en pacientes con bajo y con alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia. *Biomédica.* 2019;39(suppl. 2):157-171. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i4.4520>

10. Rosero CY, Corredor M, Mejía L. Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(4):391-402. <https://doi.org/10.22516/25007440.114>
11. Retrieved May 26, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000400009&lng=en&tlng=es
12. Falfán Valencia R. MHC: polimorfismos genéticos en autoinmunidad. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex*. 2004;17(2):126-134. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852004000200009&script=sci_arttext
13. GSTM1 glutathione S-transferase mu 1 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 2944 [internet]. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=2944>
14. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cub Salud Pública*. 2005;31(3):174-181.
15. García-González MA, Quintero E, Bujanda L, et al. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis*. 2012;27(6):771-777. <https://doi.org/10.1093/mutage/ges049>
16. Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Anwar WA, et al. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Letters*. 1996;107(2):229-233. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04832-X](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04832-X)
17. J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Internat J Cancer*. 2015;136(5):359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
18. Ministerio de la Protección Social. Plan nacional para el control del cáncer en Colombia, 2012-2020. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2012. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer-2012-2020.pdf>
19. González A, Ramírez V, Cuenca P, et al. Polimorfismos en los genes de desintoxicación CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 y GSTM1 en la susceptibilidad al cáncer gástrico. *Rev Biol Trop*. 2004;52(3):591-600. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300021

20. Fock KM. The epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(3):250-260. <https://doi.org/10.1111/apt.12814>
21. Oliveros R, Pinilla RE, Facundo Navia H, et al. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Col Gastroenterol.* 2019;34(2):177-189. <https://doi.org/10.22516/25007440.394>
22. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, et al. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomédica.* 2004;24(2):153-162. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i2.1261>
23. Rosero G, Carol Yovanna, Corredor M, et al. Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(4):391-402. <https://doi.org/10.22516/25007440.114>
24. Palli D, Saieva C, Gemma S, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Italian population. *Int J Cancer.* 2005;115(2):284-289. <https://doi.org/10.1002/ijc.20864>
25. Colombo J, Rossit ARB, Caetano A, et al. GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population. *World J Gastroenterol.* 2004;10(9):1240-1245. doi: 10.3748/wjg.v10.i9.1240
26. Hong SH, Kim JW, Kim HG, et al. Glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and N-acetyltransferase 2 polymorphisms and the risk of gastric cancer. *J Prev Med Public Health.* 2006;39:135-140.
27. Loh M, Koh KX, Yeo BH, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: Variability in associations according to race. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2562-2568. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.03.017>
28. Chávez Anaya A, Martínez B. Diversidad e implicaciones de los polimorfismos de las enzimas glutatión S transferasas en la patogénesis del asma. *MedUNAB.* 2011;14(1):48-57. <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/1378/1350>
29. Bogantes-Ledezma P, Bogantes-Ledezma D, Bogantes-Ledezma S. Aflatoxinas. *Acta Méd Costarric.* 2004;46(4):174-178. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022004000400004&script=sci_arttext&tlng=en

30. Espinosa Restrepo MT, Rojas Hurtado MP, Bernal Camacho ML. Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2a de la IARC, de interés ocupacional para Colombia. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2006. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/Manual-agentes-carcinogenos-2006.pdf>
31. Booth CS, Pienaar E, Termaat JR, et al. Efficiency of the polymerase chain reaction. *Chem Eng Sci.* 2010;65(17):4996-5006. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.05.046>
32. Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica. Proyecto SA10I20042 [internet]. 2010. https://www.conicyt.cl/wp-content/themes/fondef/encuentra_proyectos/PROYECTO/A1/0/SA10I20042.html
33. Zhao Y, Luo Y, Huang B. et al. GSTT1 null genotype contributes to increased risk of gastric cancer in Chinese population: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2013;34:1691-1697. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0706-2>
34. Wan HW, Jia GQ, Liu L, et al. Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):1831-1838. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1000-4>
35. Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Sci.* 2006;97(6):505-509. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00207.x>
36. Wang ZY, Zhou J, Luo L, et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in the survival of gastric cancer cases. *Asian Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(4):1515-1518. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.4.1515>
37. Lao X, Peng Q, Lu Y, et al. Glutathione S-transferase gene GSTM1, gene-gene interaction, and gastric cancer susceptibility: evidence from an updated meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2014;14(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12935-014-0127-3>
38. Marchand LL, Wilkinson GR, Wilkens LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 1999;8(6):495-500. <https://aacrjournals.org/cebpm/article/8/6/495/177636/Genetic-and-Dietary-Predictors-of-CYP2E1-Activity>

39. Evans GW, Kantrowitz E. Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:303-331. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.112001.112349>
40. Katoh T, Nagata N, Kuroday, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 1996;17(9):1855-1859. <https://doi.org/10.1093/carcin/17.9.1855>
41. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;72(4):565-573. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970807\)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970807)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-O)
42. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut*. 2009;59(1):39-48. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.191080>
43. Denholm R, Schüz J, Straif K, et al. Environmental carcinogen exposure and lifestyle factors affecting cancer risk in Qatar: findings from a qualitative review. *East Mediterr Health J*. 2016;22(3):219-27. https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/185354482/Environmental_carcinogen_exposure_and_lifestyle_factors_affecting_cancer_risk_in_Qatar.pdf
44. Serrato Díaz A, Flores Rentería L, Aportela Cortez J, et al. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. En: Cornejo Romero A, Serrato Díaz A, Rendón Aguilar B, compiladoras. *Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos*. Iztapalapa: Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa; 2014. p. 53-73.
45. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
46. Casas O. Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista. *Rev Colomb Cir*. 2008;23(2):85-99. <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/1059/755>
47. Canzoneri R, Lacunza E, Martín C. Genómica y Bioinformática Como Pilares de la Medicina de Precisión en Oncología. *Medicina*. 2019;79(6-1). <https://www>.

medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-6-1-indice/genomica/

48. Ossandón Cabrera, F. Uso de bioinformática como herramienta de análisis de datos en cáncer gástrico [tesis de grado]. [Santiago de Chile]: Universidad de Chile; 2006. https://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2006/ossandon_f/sources/ossandon_f.pdf
49. ISSA JP. The epigenetics of colorectal cancer. *Ann NY Acad Sci.* 2000;910(1):140-155. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06706.x>
50. De Larrea-Baz NF, Pérez-Gómez B, Michel A, et al. Helicobacter pylori serological biomarkers of gastric cancer risk in the MCC-Spain case-control Study. *Cancer Epidemiology.* 2017;50:76-84. . <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.08.002>
51. Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol.* 2017;39(7):1010428317714626. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
52. Baretton GB, Aust DE. Aktuelle Biomarker beim Magenkarzinom. *Pathologie.* 2017;38(2):93-97. <https://doi.org/10.1007/s00292-017-0271-3>