



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis genético en *APC*, *KRAS* y *TP53* en pacientes con cáncer de estómago y colon



K.A. Palacio-Rúa^a, L.F. Isaza-Jiménez^b, E. Ahumada-Rodríguez^c,
H. Ceballos-García^a y C.M. Muñeton-Peña^{a,*}

^a Unidad de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

^c Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 31 de octubre de 2013; aceptado el 10 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de estómago;
Cáncer colorrectal;
Heterogeneidad genética;
Polimorfismo;
Inestabilidad genética

Resumen

Antecedentes: El cáncer de estómago (CE) y colorrectal (CCR) presentan altas tasas de incidencia y mortalidad en la población mundial. Estas 2 neoplasias se caracterizan por tener una gran heterogeneidad genética. Hasta el momento, no existen estudios moleculares que analicen las mutaciones en los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* en población colombiana/latinoamericana.

Objetivo: Analizar mutaciones en los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* en 59 pacientes con CE y CCR mediante el secuenciamiento directo.

Pacientes y métodos: Se estudió a 29 pacientes con CE y 30 con CCR. Se realizó un análisis de mutaciones en los 3 genes por las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y secuenciamiento directo.

Resultados: Se encontró una frecuencia total de mutaciones del 30.5%. El gen más frecuentemente mutado fue *APC* (15.3%), seguido de *KRAS* (10.1%) y *TP53* (5.1%). Las muestras de CCR presentaron una frecuencia de mutaciones del 46,7% y las CE del 13.3% ($p=0.006$). No se encontraron mutaciones simultáneas en los 3 genes. En solo 6 muestras de tumores (10%) se detectaron mutaciones en 2 genes. Adicionalmente, se obtuvo una alta frecuencia de polimorfismos en ambos tipos de cáncer, el más común fue el rs41115 localizado en el gen *APC*.

Conclusión: Las mutaciones en los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* fueron más comunes en el CCR que en el CE; nuestros resultados indican la existencia de diferentes vías genéticas en la carcinogénesis del CE y del CCR, y revelan una frecuencia de mutaciones particular en los pacientes colombianos estudiados, que podría estar influida por factores ambientales y étnicos, y el estilo de vida de esta población.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Carlos Mario Muñeton Peña. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Unidad de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Carrera 51D No. 62-29. Teléfono: +(574) 2196930; fax: +(574) 2106932.

Correo electrónico: cmuneton@gmail.com (C.M. Muñeton-Peña).

KEYWORDS

Stomach cancer;
Colorectal cancer;
Genetic
heterogeneity;
Polymorphism;
Genetic instability

Genetic analysis in APC, KRAS, and TP53 in patients with stomach and colon cancer**Abstract**

Background: Stomach cancer (SC) and colorectal cancer (CRC) present with high rates of incidence and mortality in the worldwide population. These 2 tumors are characterized by great genetic heterogeneity. Up to now, there have been no molecular studies that analyze the mutations in the APC, KRAS, and TP53 genes in the Colombian/Latin American population.

Objectives: To analyze mutations in the APC, KRAS, and TP53 genes through direct sequencing in 59 patients with SC and CRC.

Patients and methods: Twenty-nine patients with SC and 30 with CRC were studied. An analysis of the mutations of the 3 genes was carried out using polymerase chain reaction and direct sequencing techniques.

Results: A 30.5% total mutation frequency was found. The most frequently mutated gene was APC (15.3%), followed by KRAS (10.1%) and TP53 (5.1%). The CRC samples had a mutation frequency of 46.7% and it was 13.3% in the SC samples ($P = .006$). No mutations occurred simultaneously in the 3 genes. Mutations in 2 genes were found in only 6 tumor samples (10%). There was also a high frequency of polymorphisms in both types of cancer, the most common of which was the rs41115 polymorphism, located on the APC gene.

Conclusion: The APC, KRAS, and TP53 gene mutations were more common in CRC than in SC. Our results suggest the existence of different genetic pathways in the carcinogenesis of SC and CRC and they also reveal a particular mutation frequency in the Colombian patients studied; this could be influenced by factors related to the environment, ethnicity, and lifestyle of this population.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Los cánceres de estómago (CE) y colorrectal (CCR) presentan altas tasas de incidencia y mortalidad en la población mundial¹⁻³. La situación es más preocupante en países en vía de desarrollo, porque la mortalidad para ambas malignidades tiene una tendencia al aumento y en la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados con un mal pronóstico⁴. El CE es la cuarta causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo; es más frecuente en hombre que en mujeres¹. La incidencia del CE varía geográficamente, con una alta incidencia en países asiáticos, como Corea, Japón y China, y en algunos países de Latinoamérica¹. En Colombia, el CE ocupa el segundo lugar en incidencia en hombres y mujeres, y es la primera causa de muerte por cáncer¹. Más del 90% de los casos de CE son adenocarcinomas y se clasifican histológicamente en 2 tipos: difuso e intestinal^{5,6}. La patogénesis del CE ocurre por múltiples factores etiológicos, que incluyen los genéticos, ambientales, dietarios, estilo de vida y la infección con la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)⁷⁻⁹.

Por otra parte, el CCR es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y mujeres en el mundo; los países desarrollados presentan las mayores tasas de incidencia¹. En Colombia, el CCR, en ambos sexos, ocupa el sexto puesto en incidencia y el cuarto en mortalidad¹. Similar a lo observado en el CE, el CCR presenta una distribución geográfica variable, diversos factores están involucrados en la etiología del CCR, como son los genéticos, los ambientales, la raza y el estilo de vida, entre otros¹⁰. La mayoría de los casos de CCR son esporádicos y un bajo porcentaje se relaciona con la historia familiar^{11,12}.

En Colombia, el CE y el CCR presentan una distribución geográfica variable, con altas incidencias en la región central, noroeste, sur occidente, oriente y sur del país, mientras que bajas incidencias se observan en las regiones del Caribe (norte) y pacífica del país. Esta disparidad podría deberse a los hábitos en la dieta y a las preparaciones caseras de alimentos con alto contenido de nitritos típicos de cada región, así como a una alta ingesta de carnes rojas ahumadas, alcohol y al tabaquismo⁶.

El CE y el CCR son enfermedades muy heterogéneas que se originan por diversas vías genéticas; son comunes las alteraciones cromosómicas, las mutaciones en oncogenes, los genes supresores de tumores, los genes de reparación y la metilación en genes que controlan el ciclo celular¹³⁻¹⁵. Particularmente en el CCR, Fearon y Vogelstein propusieron un modelo molecular que describe la secuencia de la carcinogénesis colorrectal a partir de adenoma a carcinoma y en el que ocurren mutaciones en diversos oncogenes y genes supresores de tumores¹⁴.

De otro lado, estudios genéticos en CE y CCR reportan que alteraciones en los genes APC, KRAS, TP53, CDH1, MLH1 y ERBB2 están entre los cambios moleculares más comunes, adquiridos en la carcinogénesis de estas 2 malignidades^{2,16-20}. Por lo anterior, se propone que estos genes son esenciales para la transformación de las células normales hacia carcinoma. De esta manera, la caracterización molecular de las vías genéticas del CE y CCR es de gran importancia para su posterior correlación con las características clínico-patológicas y con el pronóstico de los pacientes²¹⁻²³.

En este trabajo, se formuló la hipótesis de que la frecuencia de mutaciones en los genes APC, KRAS y TP53 en las

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3318783>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3318783>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)