Asociación de los polimorfismos IL-1B-511 e IL-1RN y *Helicobacter pylori* CagA positivo con cáncer gástrico en una zona de riesgo alto en Colombia

TERESA MARTÍNEZ¹, GUSTAVO HERNÁNDEZ-SUÁREZ¹,
MARÍA MERCEDES BRAVO², ESPERANZA TRUJILLO²,
ANDRÉS QUIROGA², ROSARIO ALBIS³, JUAN C. ROBAYO⁴,
JUAN CARLOS BRAVO⁵, MARGARITA CAMORLINGA⁶

Association of interleukin-1 genetic polymorphism and CagA positive *Helicobacter pylori* with gastric cancer in Colombia

Background: There is an association of interleukin (IL)1B polymorphism with gastric cancer risk. However systematic reviews of the existing evidence have shown that such association varies across populations with different genetic ancestry. **Aim:** To evaluate the association of IL-1B-511 and IL-1RN polymorphism and *Helicobacter pylori* IgG antibodies CagA, with gastric cancer in two Colombian cities located in a high risk area for gastric cancer. **Material and Methods:** A case-control study including 46 gastric cancer cases and 99 controls with non-atrophic gastritis from a high risk zone for gastric cancer. Polymorphism genotyping was carried out by polymerase chain reaction (PCR) and IgG CagA status by ELISA. **Results:** IgG CagA seropositive individuals had an increased gastric cancer risk (odds ratio (OR) = 11.56; 95% confidence intervals (CI) 2.62-50.91 in Tunja and OR = 19.66, 95%CI 0.98-395 in Bogotá). IL-1B-511TT carriers in Tunja had increased risk of gastric cancer (OR = 11.31; 95%CI 1.20-106.54), while IL-1RN*2 allele carriers in Bogotá showed an inverse association with gastric cancer risk (OR = 0.03; 95%CI 0.01-0.65). **Conclusions:** This study adds evidence to the positive association of *Helicobacter pylori* CagA positive strains with non-cardial gastric cancer etiology. There is a possible heterogeneity in the association of IL-1B gene polymorphism with cancer, in populations of similar ethnic background and settled in the same risk area. (Rev Med Chile 2011; 139: 1313-1321).

Key words: CgA protein, *Helicobacter pylori*; Colombia; Interleukin-1beta; Polymorphism genetic.

El cáncer gástrico es la primera causa de mortalidad en Colombia (la tasa de mortalidad estandarizada por edad en hombres es de 27,8 y en mujeres de 15,7 por 100.000). Estas tasas colocan a Colombia entre los países con más alto riesgo para cáncer gástrico en el mundo¹. El cáncer gástrico no cardial, el más prevalente en los países de ingresos bajos y medios, es el resultado de una

cadena de eventos que se inicia con la inflamación crónica del epitelio de la mucosa gástrica causada por la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), seguida de la atrofia gástrica la cual puede progresar a cáncer¹. Aunque la prevalencia de la infección por *H. pylori* es alta en los países en desarrollo², menos de 3% desarrollarán cáncer gástrico³.

La infección con cepas de *H. pylori* CagA+

¹Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.E., Colombia.

²Grupo de Biología Molecular del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.E., Colombia.

³Grupo de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.E., Colombia.

⁴Departamento de Gastroenterología. Fundación Santa Fe de Bogotá.

⁵Departamento de Patología. Fundación Valle de Lili-Registro Poblacional de Cáncer de Cali-Universidad del Valle. Cali, Valle, Colombia.

⁶Laboratorio de Bacteriología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría CMN siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguros Sociales, Ciudad de México, México.

La investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Cancerología ESE y la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

Recibido el 8 de marzo de 2010, aceptado el 26 julio 2011.

Correspondencia a:
Teresa Martínez Palomino
Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.E., Colombia. Calle 1 Número 9-85, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 5930310, Ext 4210.
E-mail: tmartinez@cancer.gov.co.

induce en la membrana de la mucosa gástrica una respuesta inflamatoria intensa que incluye un incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias que han sido asociadas con un incremento en el riesgo de cáncer gástrico^{3,4}. Una de las citocinas proinflamatorias más estudiadas es la interleucina 1 β (IL-1 β), codificada por el gen IL-1B. El genotipo IL-1B-511TT ha sido asociado con una mayor producción de IL-1 β ^{5,6}, y un riesgo mayor de cáncer gástrico⁵.

La citocina IL-1Ra es el antagonista receptor natural de la IL-1 y modula los efectos deletéreos de la IL-1 β . Esta citocina es anti-inflamatoria, codificada por el gen IL1-RN. El gen IL1-RN contiene un número variable de repeticiones en tándem de 86pb en el intrón 2, con cinco alelos diferentes que tienen de dos a seis repeticiones⁷; el alelo con dos repeticiones (IL-1RNA2-A2) ha sido asociado con un incremento en la producción de la citocina IL-1 β ⁶ y el riesgo de cáncer gástrico^{5,8,9}. Portadores de los genotipos IL-1B-511TT y IL-1RNA2-A2 muestran mayores niveles de IL-1 β en la membrana de la mucosa gástrica^{6,10,11} así como un aumento significativo en el riesgo de cáncer gástrico^{5,10,12}.

Los polimorfismos IL-1B e IL-1RN han sido estudiados en poblaciones caucásicas^{5,12} y asiáticas¹³⁻¹⁵ con resultados contradictorios; sugiriendo que la raza puede modificar la asociación entre estos polimorfismos y el cáncer gástrico. En Colombia, hay evidencia limitada de estas asociaciones; además, existen áreas geográficas de riesgo opuestas para cáncer gástrico, áreas de riesgo alto en las montañas de los Andes y de riesgo bajo en los valles y zonas costeras. Tunja (2.800 msnm) y Bogotá (2.600 msnm), ciudades localizadas en las montañas de los Andes, son claramente identificadas como de riesgo alto para cáncer gástrico¹⁶. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación de los polimorfismos IL-1B-511 e IL-1RN y los anticuerpos IgG antiCagA de *H. pylori* con cáncer gástrico en esta zona de riesgo alto.

Materiales y Métodos

Población de estudio

La población estudiada es parte de la investigación *Helicobacter pylori: international prevalence, peptic ulcer disease and gastric neoplasia*. Los sujetos estudiados fueron seleccionados de los

pacientes con molestias gastrointestinales sometidos a endoscopia y biopsias gástricas, atendidos en hospitales del Estado de las ciudades de Tunja y Bogotá entre febrero de 2000 y julio de 2008. Se definieron como casos los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma gástrico, y los controles como pacientes con diagnóstico histológico de gastritis no atrófica. Los criterios de exclusión fueron: úlcera gástrica, várices esofágicas y otras condiciones que impidieran la endoscopia, y enfermedad crónica severa, incluyendo otros tipos de cáncer. Luego de obtener el consentimiento informado los pacientes respondieron una encuesta, se tomaron 10ml de sangre y se les realizó el examen de endoscopia con obtención de 6 biopsias en sitios estandarizados (3 en el antro, 1 en la cisura angular y dos en el cuerpo)¹⁷. Las biopsias fueron colocadas en una solución al 10% de formalina neutralizada con fosfatos para el estudio histológico, y teñidas con PAS-Azul Alciano para los casos de metaplasia. El diagnóstico histológico de gastritis se hizo con base a la escala del sistema actualizado de Sidney¹⁸, mientras la clasificación histológica de Lauren fue utilizada para el diagnóstico de cáncer gástrico¹⁹.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

ELISA para IgG anti-CagA de *Helicobacter pylori*

La determinación de anticuerpos IgG contra CagA se realizó en suero, usando un ensayo inmunoenzimático previamente validado en población mexicana y descrito en Camorlinga et al²⁰. Como antígeno para los anticuerpos IgG anti CagA se utilizó proteína CagA recombinante a una concentración de 0,1 ug/pozo, el suero se usó a una dilución 1: 200. En seguida, una dilución 1:1.000 de anticuerpos monoclonales conjugados a fosfatasa alcalina fue aplicada. El sustrato fue una solución de p-nitrofenilfosfato en concentración de 1 mg/ml y la lectura se realizó en un lector de ELISA a una absorbancia de 405 nm. El valor final se dio por el promedio de las dos mediciones. El valor de corte para considerar seropositivo a CagA fue definido como $\geq 1,5$ unidades ELISA²¹.

Análisis de los polimorfismos IL-1B-511 e IL1-RN

La genotipificación del polimorfismos IL-1B-511 se realizó a partir de ADN genómico extraí-

do de las biopsias del antro gástrico²², por medio de discriminación alélica con PCR en tiempo real, y se emplearon las combinaciones de iniciadores y sondas reportadas por Johnson et al²³. Cada reacción se realizó con un volumen final de 20 µl con 40 ng de ADN genómico, 300 nM de cada iniciador, 250 nM de cada sonda, 10 µL de PCR master mix 2X del *kit* DyNamo Probe qPCR (Finnzymes). Las condiciones de la PCR en tiempo real fueron: Denaturación de 15 minutos a 95°C, 45 ciclos de 30 segundos a 92°C y 1 minuto a 60°C. La amplificación se realizó en un termociclador Chromo 4™ System for Real-Time PCR Detection (MJ Research,). Se utilizaron patrones homocigotos y heterocigotos de cada polimorfismo obtenidos mediante el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de longitud.

La genotipificación del polimorfismo antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RN) se determinó mediante amplificación por PCR según la metodología descrita por Perri et al²⁴, y se visualizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 25%. Los alelos se identificaron según el tamaño del fragmento amplificado: Alelo 1 (4 repeticiones) 490 bp, alelo 2 (2 repeticiones) 240 pb, alelo 3 (5 repeticiones) 500 pb, alelo 4 (3 repeticiones) 325 pb y el alelo 5 (6 repeticiones) 595 pb²⁵.

Análisis estadístico

El tamaño de muestra fue calculado tomando como exposición principal la infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo. Teniendo como referencia el meta-análisis de Huang⁴, para detectar un OR=2.0 con una prevalencia en el grupo control de 37,5%, una significancia estadística de 0,05, un poder de 80% y una razón caso: control de 1:2 se requieren 50 casos y 100 controles. El equilibrio de Hardy-Weinberg de los alelos fue evaluado con la prueba exacta de Fisher en el grupo control. La distribución de los alelos y los genotipos IL-1B-511 e IL 1 RN en los casos y controles fue evaluada utilizando Ji al cuadrado. Los ORs para todos los sujetos y por la ciudad de captura fueron ajustados por edad, sexo, nivel de educación y anticuerpos IgG antiCagA; ambos polimorfismos fueron incluidos en el modelo para ajustar por efectos potenciales de uno sobre el otro; la asociación de los polimorfismos se evaluó con los modelos recesivos y dominante. También, se realizaron análisis estratificados por IgG antiCagA. Las razones de disparidad (OR) con su intervalo de confianza de

95% (ICs 95%) fueron realizados por medio de la regresión logística usando el programa STATA versión 9.2 (STATA Press, College Station, TX).

Resultados

De los 149 pacientes que firmaron el consentimiento informado se excluyeron 4: 2 no vivían en la zona de riesgo alto definida en el estudio y 2 tenían diagnóstico histológico de linfoma gástrico, quedando 145 pacientes para el análisis, 99 controles y 46 casos. Entre los casos de cáncer gástrico, 34 eran de tipo intestinal, 8 casos tipo difuso y 4 fueron clasificados como mixtos. La edad y el nivel de educación fueron asociados con cáncer gástrico en ambas poblaciones (Tabla 1). Otras variables potenciales de confusión como el tabaco y el consume de alcohol no mostraron asociación en la misma población estudiada²⁶.

Entre los controles, los alelos de IL-1RN pero no los de IL-1B-511 estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,38$ y $p = 0,03$ respectivamente). Sin embargo, el análisis separado de los controles por ciudad de captura, mostró que la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg de IL-1B-511 se modificó (Tunja: $p = 0,07$ y Bogotá: $p = 0,18$) (Tabla 2).

Polimorfismos IL-1B-511 e IL 1-RN

El genotipo IL-1B-511CT fue el más frecuente entre los casos y los controles en ambas poblaciones. Entre los pacientes de Tunja, portadores del genotipo IL-1B-511TT tuvieron un incremento en el riesgo cáncer gástrico (OR = 11,31; IC 95% 1,20-106,54) (Tabla 3). Esta asociación no fue observada en el total de la muestra ni en los pacientes de Bogotá. Ninguna asociación con el riesgo de cáncer gástrico fue observada con el polimorfismo IL-1RN; por el contrario, portadores del alelo IL-1RNA-2 mostraron una disminución con el riesgo de cáncer gástrico entre los pacientes de Bogotá (OR = 0,03; IC 95% 0,01-0,65) (Tabla 3).

IgG antiCagA de *Helicobacter pylori*

El análisis de anticuerpos IgG antiCagA de *H. pylori* fue realizado en 96,6% ($n = 140$) de los pacientes. La frecuencia IgG antiCagA positivo mostró contrastes entre los controles de Bogotá y Tunja (67,6% vs 33,3%; $p < 0,001$). Los pacientes infectados con *H. pylori* CagA+ tuvieron un incre-

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes de la zona de riesgo alto

		Total		Tunja		Bogotá	
		Control (n = 99) n (%)	Cáncer (n = 46) n (%)	Control (n = 59) n (%)	Cáncer (n = 31) n (%)	Control (n = 40) n (%)	Cáncer (n = 15) n (%)
Sexo	Femenino	37 (37,4)	21 (45,7)	27 (45,8)	16 (51,6)	10 (25,0)	5 (33,3)
	Masculino	62 (62,6)	25 (54,3)	32 (54,2)	15 (48,4)	30 (75,0)	10 (66,7)
	p	0,34		0,71		0,28	
Edad (años)	30 - 39	21 (21,2)	1 (2,2)	13 (22,0)	1 (3,2)	8 (20,0)	0,0
	40 - 49	34 (34,1)	5 (10,9)	22 (37,3)	3 (9,7)	12 (30,0)	2 (13,3)
	50 - 59	22 (22,2)	8 (17,4)	12 (20,3)	5 (16,1)	10 (25,0)	3 (20,0)
	60 - 69	14 (14,1)	11 (23,9)	6 (10,2)	5 (16,1)	8 (20,0)	6 (40,0)
	≥70	8 (8,1)	21 (45,7)	6 (10,2)	17 (54,8)	2 (5,0)	4 (26,7)
	p	< 0,001		< 0,001		0,003	
Nivel educación	Ninguno	8 (8,1)	14 (30,4)	8 (13,6)	12 (38,7)	0,0	2 (13,3)
	Primaria	54 (54,5)	26 (56,5)	39 (66,1)	17 (54,8)	15 (37,5)	9 (60,0)
	Secundaria	33 (33,3)	6 (13,0)	12 (20,3)	2 (6,5)	21 (52,5)	4 (26,7)
	Universidad	4 (4,0)	0,0	0,0	0,0	4 (10,0)	0,0
	p	< 0,001		0,01		0,005	

p: χ^2 de diferencia.

mento de 19 y 11 veces el riesgo de cáncer gástrico en Bogotá y Tunja respectivamente (Tabla 3).

El análisis estratificado incluyendo pacientes IgG antiCagA positivos mostró resultados opuestos. Portadores de IL-1B-511TT e IL-1RNLA-2 en Tunja tuvieron un incremento en el riesgo de cáncer gástrico, portadores del alelo IL-1RNA-2 en Bogotá mostraron un efecto protector con cáncer gástrico (Tabla 4).

Discusión

Este es el primer estudio que evalúa la asociación entre los polimorfismos de IL-1B e infección por *H. pylori* CagA+ con cáncer gástrico en áreas de riesgo alto para cáncer gástrico en Colombia. Estudios previos en otros países han reportado diferencias en la fuerza y dirección de las asociaciones entre los polimorfismos de IL-1B y cáncer gástrico en poblaciones que viven en áreas geográficas con diferentes riesgos de cáncer gástrico, y este estudio reporta resultados diferentes en dos poblaciones localizadas en la misma área de riesgo (Tunja está a 200 km al norte de Bogotá).

Lo primero que resalta es la inexplicable diferencia en la seropositividad en IgG antiCagA

en los grupos controles. Los controles en ambas ciudades fueron enrolados en hospitales públicos siguiendo los mismos criterios, las muestras fueron procesadas en forma ciega en el mismo laboratorio usando procedimientos estandarizados. Por consiguiente, este hallazgo no tiene una explicación clara. Otras investigaciones son necesarias para corroborar estos resultados.

A pesar de tales diferencias, la seropositividad de IgG antiCagA fue un factor de riesgo independiente para cáncer gástrico en ambas poblaciones, como en otras publicaciones^{4,27,28}. Infecciones por *H. pylori* CagA+ inducen altos niveles de citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-8, que actúan como quimiotácticos locales de células polimorfo nucleares; estas células participan en dañar la barrera epitelial local, facilitando la infiltración bacteriana en la membrana submucosa²⁹.

La frecuencia de alelos de los polimorfismos IL-1B e IL-1RN observada en el grupo control podría reflejar una mezcla genética ancestral alta en la población colombiana: amerindios, caucásicos y africanos, sin segregación particular entre cada origen³⁰. Mientras la frecuencia del alelo IL-1B-511T en el grupo control se asemeja a la población asiática, la frecuencia del alelo IL-1RNA-2 es similar a la

Tabla 2. Distribución de los genotipos y alelos de los polimorfismos IL-1B-511e IL1-RN, e IgG antiCagA de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico

IL-1B-511	Total		Tunja		Bogotá	
	Control n (%)	Cáncer n (%)	Control n (%)	Cáncer n (%)	Control n (%)	Cáncer n (%)
CC	15 (16,0)	7 (15,2)	10 (16,9)	3 (9,7)	5 (14,3)	4 (26,7)
CT	57 (60,6)	21 (45,7)	37 (62,7)	15 (48,4)	20 (57,1)	6 (40,0)
TT	22 (23,4)	18 (39,1)	12 (20,3)	13 (41,9)	10 (28,6)	5 (33,3)
p	0,14		0,09		0,4	
Portador T	79 (84,0)	39 (84,8)	49 (83,1)	28 (90,3)	30 (85,7)	11 (73,3)
p	0,91		0,44		0,35	
Alelos						
C	87 (46,27)	35 (38,04)	57 (48,0)	21 (35,0)	30 (44,0)	14 (44,0)
T	101 (53,72)	57 (61,95)	61 (52,0)	39 (65,0)	40 (56,0)	18 (56,0)
EHW	$\chi^2 = 5,4$; p = 0,03		$\chi^2 = 3,8$; p = 0,07		$\chi^2 = 1,7$; p = 0,18	
IL-1RN						
L-L*	41 (44,1)	26 (57,8)	30 (50,8)	15 (48,4)	11 (32,4)	11 (78,6)
L-A2**	42 (45,2)	17 (37,8)	23 (39,0)	14 (45,2)	19 (55,9)	3 (21,4)
A2-A2	10 (10,8)	2 (4,4)	6 (10,2)	2 (6,5)	4 (11,8)	0 (0,0)
p	0,23		0,73		0,01	
Portador A2	52 (55,9)	19 (42,2)	29 (49,2)	16 (51,6)	23 (67,6)	3 (21,4)
p	0,13		0,82		0,005	
Alelos						
L	124 (65,6)	69 (76,0)	83 (70,0)	38 (66,6)	41 (58,7)	27 (87,4)
A2	62 (34,4)	21 (24,0)	35 (30,0)	18 (33,4)	27 (41,3)	3 (12,6)
EHW	$\chi^2 = 0,38$; p = 0,53		$\chi^2 = 0,25$; p = 0,61		$\chi^2 = 2,0$; p = 0,15	
IgG antiCagA <i>H. pylori</i>						
Negativo	49 (53,8)	10 (22,7)	38 (66,7)	9 (30,0)	11 (32,4)	1 (7,1)
Positivo	42 (46,2)	34 (77,3)	19 (33,3)	21 (70,0)	23 (67,6)	13 (92,9)
p	0,001		0,001		0,06	

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; p: χ^2 de diferencia. L-L* incluye: A1-A1, A1-A5, A4-A1. L-A2** incluye: A2-A1, A2-A4, A2-A5

observada en poblaciones mejicanas³¹ y peruanas³² y mayor que la reportada para caucásicos y asiáticos.

La asociación observada entre el genotipo IL-1B-511TT con cáncer gástrico no ha sido reportada en Latino América. Estudios en países de riesgo alto para cáncer gástrico como Costa Rica³³, Honduras³⁴ y Venezuela³⁵ no han encontrado asociaciones con este genotipo; un reciente estudio en Perú³² mostró resultados discrepantes, reportando una asociación positiva con portadores del genotipo IL-1B-511CC con cáncer gástrico.

La asociación inversa entre IL-1-RNL-A2 con cáncer gástrico ha sido descrita previamente en un estudio en población italiana de riesgo bajo y se desconocen aún los mecanismos biológicos que explique este hallazgo²⁴.

Tres revisiones sistemáticas han mostrado una gran heterogeneidad en la asociación de IL-1B SNPs con cáncer gástrico entre las poblaciones. Los meta-análisis muestran que esta asociación está presente en poblaciones caucásicas y no asiáticas^{8,36,37}; Loh et al argumenta que estas discrepancias se deben a

Tabla 3. OR ajustado y su IC 95% entre los genotipos de IL-1B-511, IL-1RN e IgG antiCagA de *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico

	Total			Tunja			Bogotá		
	OR*	IC 95%		OR*	IC 95%		OR*	IC 95%	
IL1-B511									
CC	1,00			1,00			1,00		
CT	2,30	0,57	9,25	2,55	0,40	16,46	2,11	0,08	56,26
TT	3,05	0,66	14,04	11,31	1,20	106,54	2,03	0,05	86,06
p	0,16			0,02			0,15		
Portador T	2,59	0,69	9,69	5,13	0,82	32,23	1,97	0,11	36,14
IL1-RN									
L-L†	1,00			1,00			1,00		
L-A2††	0,71	0,23	2,14	2,38	0,53	10,76	0,04	0,001	1,81
A2-A2	0,62	0,08	4,69	1,50	0,12	19,11	0,00	0,000	0,00
p	0,73			0,38					
Portador 2	0,77	0,27	2,15	2,23	0,57	8,66	0,03	0,00	0,65
IgG antiCagA <i>H. pylori</i>									
Negativo	1,00			1,00			1,00		
Positivo	8,10	2,65	24,82	11,56	2,62	50,91	19,66	0,98	395,70

p: χ^2 de tendencia. OR* ajustado por sexo, edad, nivel de educación, serología CagA y polimorfismos IL-1B (IL-1B511 o IL-1RN) simultáneamente. L-L† incluye: A1-A1, A1-A5, A4-A1. L-A2†† incluye: A2-A1, A2-A4, A2-A5.

Tabla 4. OR ajustado y su IC 95% para la asociación de los polimorfismos IL-1B-511 e IL-1-RN en pacientes IgG antiCagA+ de *Helicobacter pylori* con cáncer gástrico en Tunja y Bogotá

IL-1B-511	Tunja					Bogotá				
	Control (n = 19)	Cáncer (n = 21)				Control (n = 18)	Cáncer (n = 13)			
			OR*	IC 95%				OR*	IC 95%	
CC	4	1	1,00			3	4	1,00		
CT	13	11	4,96	0,36	68,28	7	5	0,65	0,08	5,18
TT	2	9	29,64	1,16	758,37	8	4	0,26	0,03	2,42
p tendencia			0,04					0,12		
Portador T	15	20	7,31	0,57	93,43	15	9	0,43	0,07	2,81
IL-1RN										
L-L†	13	8	1,00			3	9	1,00		
L-A2††	6	11	10,61	1,01	111,66	12	3	0,06	0,01	0,84
A2-A2	0	2								
p tendencia										
Portador A2	6	13	14,83	1,41	155,89	14	3	0,05	0,00	0,61

OR* ajustado por sexo y edad. L-L† incluye: A1-A1, A1-A5, A4-A1. L-A2†† incluye: A2-A1, A2-A4.

que grupos de diversos polimorfismos en determinados genes difieren de acuerdo con la raza y por consiguiente su asociación con el riesgo de cáncer gástrico³⁶. Las diferencias en las asociaciones de los polimorfismos con cáncer gástrico entre las poblaciones aquí incluidas pueden ser explicadas por la variedad genética entre las poblaciones. Aunque las poblaciones de Bogotá y Tunja tienen el mismo ancestro amerindio³⁸, estudios previos han reportado que la población andina muestra niveles altos de variabilidad genética³⁹. También ha sido reportado que los centros urbanos en el área andina muestra un predominio de cromosomas Y europeo (Caucásico)⁴⁰, mientras los cromosomas Y nativos parecen ser restringidos a las poblaciones rurales. En nuestro caso, Tunja tiene características rurales y Bogotá es una ciudad más grande y urbanizada.

La asociación positiva de los genotipos IL-1B-511TT e IL-1RNLA-2 entre los individuos seropositivos CagA en los pacientes de Tunja sugiere una interacción sinérgica entre la bacteria y los genes del hospedero, reportada previamente por Rad et al⁴¹. Este incremento en el riesgo puede ser explicado por el pH alto (pH = 6,6) entre los sujetos infectados por *H. pylori* y portadores del genotipo IL-1B-511TT en comparación con los portadores del genotipo IL-1B-511CC (pH = 2,4), lo cual conduce a un mayor daño de la mucosa⁴², y mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico¹⁰. El efecto sinérgico entre los polimorfismos del gen IL-1B y la infección por *H. pylori* CagA+ ha sido reportado en varias poblaciones asiáticas^{13,42-44}, caucásicas^{10,41}, y estudios en América latina^{27,45,46}. Además, algunos autores han sugerido que la asociación sinérgica de estos SNPs con cáncer gástrico puede requerir de la presencia de *H. pylori* en la carcinogénesis gástrica^{43,47}.

Varias limitaciones deben considerarse en nuestro estudio. Primero, este estudio fue hospitalario incluyendo pacientes con síntomas gástricos, por consiguiente, los sujetos no son representativos de la población general; para controlar esta situación se incluyeron controles sin historia previa o tratamiento para enfermedades gastrointestinales. Aunque todos los casos fueron adenocarcinomas no cardiales, el número pequeño de casos de cáncer gástrico no permitió la evaluación por tipo histológico. Debido a que la muestra no estaba calculada con base en la asociación de los polimorfismos genéticos podemos tener algunos falsos positivos debido al número pequeño de

casos. Sin embargo, nuestros hallazgos son consistentes con la literatura, incluyendo la asociación inversa del alelo IL-1RNA-2 (reportada en Italia con un tamaño de muestra grande), observada en los pacientes en Bogotá, y también podría deberse al tamaño de la muestra. Finalmente, usar cepas de *H. pylori* mexicanas para los análisis serológicos podrían subestimar la frecuencia positiva de IgG antiCagA en nuestro estudio.

En conclusión, el presente estudio aporta evidencia de la asociación positiva de la infección por *H. pylori* CagA positivo con la etiología del cáncer gástrico no cardial y muestra como la heterogeneidad en la asociación de los polimorfismos del gen IL-1B podría estar presente en poblaciones localizadas en la misma área de riesgo y con similares ancestros étnicos. Estudios locales en población asintomática son necesarios para explorar el impacto potencial de estos biomarcadores para identificar individuos con riesgo incrementado que vivan en áreas de riesgo alto para cáncer gástrico.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todo el grupo de médicos y paramédicos que participaron en el reclutamiento de los pacientes: Carlos Rizo, Andrés Vecino, Carlos Pinzón, Rosaura Galvis y Adrey González del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia; Juan Carlos Espinel, Cristina Millan y Gloria Páez del Hospital San Rafael Tunja. También agradecen a todos los gastroenterólogos incluidos en el proyecto de investigación: Ricardo Oliveros (Grupo de Gastroenterología, INC de Colombia), Fernando Peñalosa (Hospital Universitario de Kennedy, Bogotá, D.C., Bogotá, Colombia), Jorge Salek (Hospital Militar de Colombia) y Albis Jani (Hospital Universitario San Ignacio). Finalmente, nos gustaría agradecer a la Dra. Nubia Muñoz, exdirectora de la Unit of Field and Intervention Studies, IARC, Lyon, France quien impulsó en 1999 la iniciativa de colaboración internacional *Helicobacter pylori: International Prevalence, Peptic Ulcer Disease and Gastric Neoplasia*, con su entusiasmo para que el proyecto de investigación se realizara.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2, 0. Lyon: IARC Press, 2004.

2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
3. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37.
4. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-44.
5. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of non-cardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193-201.
6. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1793-803.
7. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 27-55.
8. Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek RM Jr, Fontham ET, Goodman KJ, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1674-87.
9. Wang P, Xia HH, Zhang JY, Dai LP, Xu XQ, Wang KJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 120: 552-62.
10. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-71.
11. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004; 53: 1082-9.
12. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823-9.
13. Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, Pang RP, Chen MH, Ng M, et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut* 2003; 52: 1684-9.
14. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin-1 beta genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36: 696-9.
15. Gwack J, Shin A, Kim CS, Ko KP, Kim Y, Jun JK, et al. CagA-producing *Helicobacter pylori* and increased risk of gastric cancer: a nested case-control study in Korea. *Br J Cancer* 2006; 95: 639-41.
16. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología ESE e Instituto Agustín Codazzi, 2004.
17. Bravo L, Bravo J, Realpe J, Zarama G, Piazuelo M, Correa P. Fuentes de variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica multifocal asociada con la infección por *Helicobacter pylori*. *Colombia Médica* 2008; 39: 58-65.
18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
19. 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: 31-49.
20. Camorlinga-Ponce M, Torres J, Pérez-Pérez G, Leal-Herrera Y, González-Ortiz B, Madrazo de la Garza A, et al. Validation of a serologic test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1264-70.
21. Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, Herrero R, Bernal-Sahagun F, Abdo-Francis JM, et al. Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2498-504.
22. Smith SI, Oyediji KS, Arigbabu AO, Cantet F, Megraud F, Ojo OO, et al. Comparison of three PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1958-60.
23. Johnson VJ, Yucesoy B, Luster MI. Genotyping of single nucleotide polymorphisms in cytokine genes using real-time PCR allelic discrimination technology. *Cytokine* 2004; 27: 135-41.
24. Perri F, Piepoli A, Bonvicini C, Gentile A, Quitadamo M, Di Candia M, et al. Cytokine gene polymorphisms in gastric cancer patients from two Italian areas at high and low cancer prevalence. *Cytokine* 2005; 30: 293-302.
25. Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasserer A, et al. Polymorphism in human

- IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993; 91: 403-4.
26. Martínez T, Hernández G, Rojas C. La dieta y su asociación con lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico en una zona de alto riesgo para cáncer gástrico en Colombia I, 2000-2006. *Rev Colomb Cancerol* 2008; 12: 74-88.
 27. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AM, Saraiva IE, da Silva DA, de Oliveira CA, et al. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2005; 115: 678-83.
 28. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, et al. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 120: 859-67.
 29. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schoniger M, Rosch T, Schepp W, et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol* 2002; 168: 3033-41.
 30. Rodas C, Gelvez N, Keyeux G. Mitochondrial DNA studies show asymmetrical Amerindian admixture in Afro-Colombian and Mestizo populations. *Hum Biol* 2003; 75: 13-30.
 31. Gatti LL, Burbano RR, de Assumpcao PP, Smith Mde A, Payao SL. Interleukin-1beta polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med* 2004; 4: 93-8.
 32. Gehmert S, Velapattino B, Herrera P, Balqui J, Santivanez L, Cok J, et al. Interleukin-1 beta single-nucleotide polymorphism's C allele is associated with elevated risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected Peruvians. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 804-10.
 33. Alpizar-Alpizar W, Pérez-Pérez GI, Une C, Cuenca P, Sierra R. Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. *Clin Exp Med* 2005; 5: 169-76.
 34. Morgan DR, Domínguez RL, Keku TO, Heidt PE, Martin CF, Galanko JA, et al. Gastric cancer and the high combination prevalence of host cytokine genotypes and *Helicobacter pylori* in Honduras. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1103-11.
 35. Canas M, Moran Y, Rivero MB, Bohorquez A, Villegas V, Rendon Y, et al. [Interleukin-1 genetic polymorphism: association with gastric cancer in the high-risk Central-Western population of Venezuela]. *Rev Med Chile* 2009; 137: 63-70.
 36. Loh M, Koh KX, Yeo BH, Song CM, Chia KS, Zhu F, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2562-8.
 37. Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1604-17.
 38. Benítez-Paez A, Reyes HO. Allelic frequencies at 12 STR loci in Colombian population. *Forensic Sci Int* 2003; 136: 86-8.
 39. Tarazona-Santos E, Carvalho-Silva DR, Pettener D, Luiselli D, De Stefano GF, Labarga CM, et al. Genetic differentiation in South Amerindians is related to environmental and cultural diversity: evidence from the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1485-96.
 40. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al. Strong Amerind/white sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1287-95.
 41. Rad R, Prinz C, Neu B, Neuhofer M, Zeitner M, Volland P, et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003; 188: 272-81.
 42. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123: 92-105.
 43. Li C, Xia HH, Xie W, Hu Z, Ye M, Li J, et al. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 234-9.
 44. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 187-94.
 45. Sicinschi LA, López-Carrillo L, Camargo MC, Correa P, Sierra RA, Henry RR, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006; 118: 649-57.
 46. Melo Barbosa HP, Martins LC, Dos Santos SE, Demachki S, Assumpcao MB, Aragao CD, et al. Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1465-71.
 47. Yang J, Hu Z, Xu Y, Shen J, Niu J, Hu X, et al. Interleukin-1B gene promoter variants are associated with an increased risk of gastric cancer in a Chinese population. *Cancer Lett* 2004; 215: 191-8.