

Estudio de asociación genómica del cáncer de colon en la población mexicana y comparación con regiones asociadas en poblaciones europeas

Valentina Colistro¹,  0000-0002-5727-4980

Raquel Cruz²,  0000-0002-6964-8898

Monica Sans³,  0000-0002-1564-8761

Augusto Rojas-Martinez⁴,  0000-0003-3765-6778



Resumen

Introducción: Los amplia mayoría de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se basan en poblaciones europeas y si bien han logrado identificar regiones genómicas asociadas a diversas patologías aún hay una gran porción de la variabilidad no explicada por esas regiones. Respecto al cáncer color-rectal (CRC) hay publicados GWAS en poblaciones europeas que identificaron regiones genómicas asociadas a CRC. Sin embargo estos estudios pueden no haber sido lo suficientemente amplios para detectar SNPs asociados a un riesgo relativo bajo o moderado.⁽¹⁾ Las poblaciones mestizadas latinoamericanas son una buena oportunidad de identificar SNPs asociados a CRC, no detectados en otras poblaciones.

Objetivo: identificar SNPs asociados en genomas de individuos mestizados mexicanos y examinar los SNPs identificados en otras poblaciones.

Materiales y Métodos: Se colectaron muestras de 1712 individuos de tres ciudades mexicanas, y se genotiparon 1.114.890 SNPs. Se utilizaron los genomas disponibles en 1000 Genomes para considerar el sesgo debido a la ancestría⁽²⁾. La imputación de genotipos, para aumentar la densidad de SNPs en ciertas regiones, se realizó mediante el software Eagle v2.4⁽³⁾ para determinar la fase y para imputar SNPs se usó Minimac3⁽⁴⁾ usando como genomas de referencias 2504 individuos de 26 poblaciones mundiales (1000Genomes)⁽⁵⁾.

Resultados: A partir del GWAS se detectaron 8 SNPs no previamente identificados, mientras que aquellos SNPs ubicados en genes que habían sido detectados previamente en poblaciones europeas, no mostraron asociación. Regiones descritas como asociadas a CRC. El test de asociación por gen, que considera el efecto combinado de todos los SNPs del gen (SKAT)⁽⁶⁾, permitió detectar asociación en la muestra mexicana en 5 de 16 de estos genes. Este análisis se realizó en 16 genes encontrados en la bibliografía, se consideraron 15.174 SNPs.

Conclusiones: Se proponen 8 regiones asociadas a CRC que deben seguir estudiándose para determinar su rol en el desarrollo del CRC. Se logra replicar parcialmente la asociación de los genes descritos en poblaciones europeas al considerar el conjunto de SNPs dentro de los genes, evidenciando la necesidad de considerar la totalidad de las variantes del gen para determinar la asociación con CRC.

Palabras clave: cancer de colón, genomas, SNPs.

¹Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina. ⁵servicio de Epidemiología y Estadística de Facultad de Odontología. Udelar.

²Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, España.

³Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Udelar, Uruguay.

⁴Tecnológico de Monterrey, México.

Referencias

1. Troncone et al. Smad7 and colorectal carcinogenesis: A double-edged sword. *Cancers*, 11, 2019.
2. Hellwege et al. Population stratification in genetic association studies. *Curr Protoc Hum Genet*, 95, 2013.
3. Loh et al. Reference-based phasing using the haplotype reference consortium panel. *Nat Genet*, 48, 2016.
4. Howie et al. Fast and accurate genotype imputation in genome-wide association studies through pre-phasing. *Nat Genet*, 44, 2012.
5. The 1000Genomes Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467, 2010.
6. Ionita-Laza et al. Sequence kernel association tests for the combined effect of rare and common variants. *The American Journal of Human Genetics*, 92, 2013.