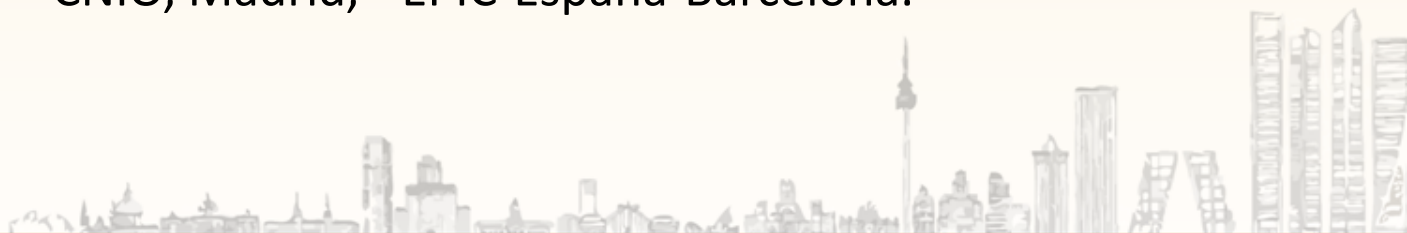


# Identificación mediante Estudio de Asociación del Genoma (GWAS) de polimorfismos genéticos (SNPs) asociados a fenotipos extremos de alto y bajo riesgo de desarrollar cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) inducido por tabaco

J.L. Perez Gracia<sup>1</sup>, M.J. Pajares<sup>1</sup>, M.P. Andueza<sup>1</sup>, G. Pita<sup>2</sup>, A. Gurrpide<sup>1</sup>, J.M. Lopez-Picazo<sup>1</sup>, M.F. Sanmamed<sup>1</sup>, A. Agudo<sup>3</sup>, L. Montuenga<sup>1</sup>, A. Gonzalez-Neira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica Universidad de Navarra/ CIMA, Pamplona

<sup>2</sup> CNIO, Madrid, <sup>3</sup> EPIC-España-Barcelona.

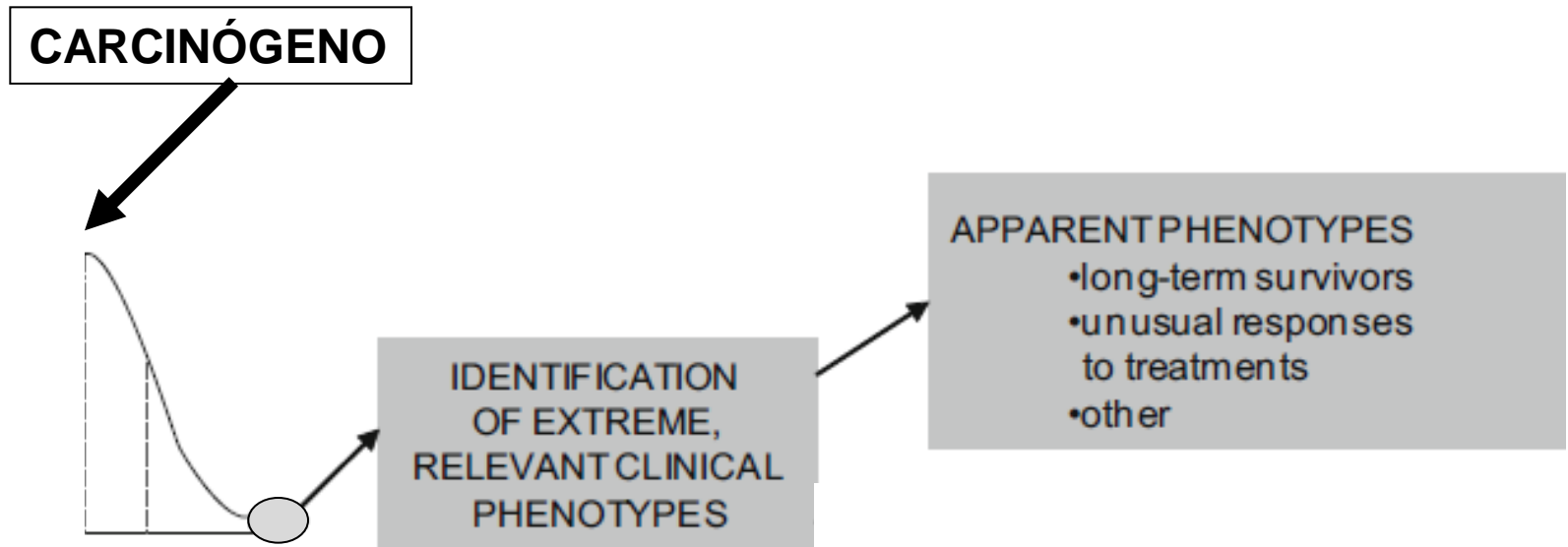


# Genetic susceptibility to tobacco-related cancer

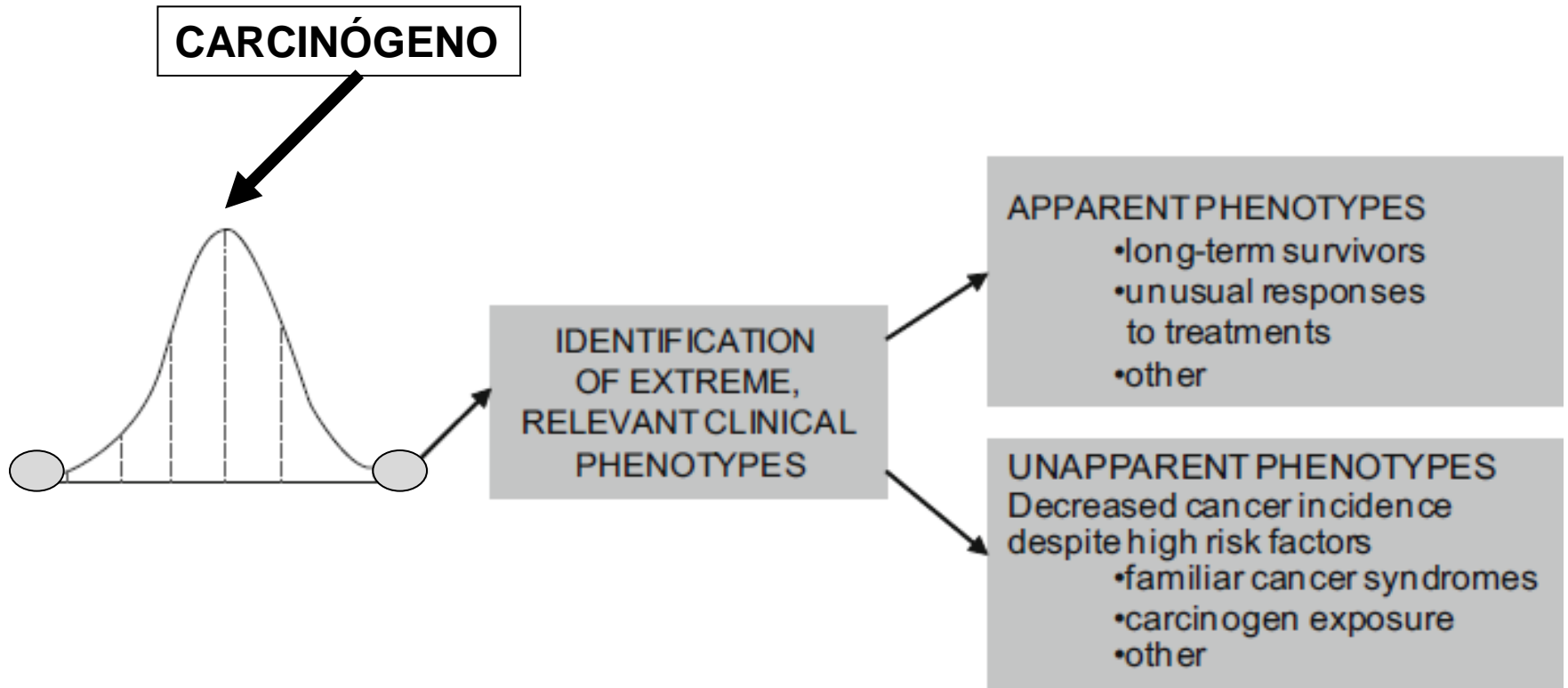
**Table 1** List of genetic polymorphisms in carcinogen metabolism genes

<i>Gene (enzyme)</i>	<i>Nucleotide change</i>	<i>Amino-acid change</i>	<i>Frequency</i>	<i>Enzymatic activity</i>
<i>CYP1A1</i>	T/C ( <i>Msp</i> I)	NA	0.32	Increased
	A/G	Ile462Val	0.12	Increased
<i>CYP2E1</i>	G/C ( <i>Rsa</i> I)	NA	0.45	Increased
	C/T ( <i>Pst</i> I)	NA	0.45	Increased
	T/A ( <i>Dra</i> I)	NA	0.13	Increased
<i>CYP2A13</i>	C/T	Arg257Cys	0.03	Reduced
<i>EPHX</i>	C/T (337)	Tyr113His	0.36	Decreased
	G/A (416)	His139Arg	0.20	Increased
<i>GSTM1</i>	Deletion	NA	0.40	Null
<i>GSTP1</i>	A/G (313)	Ile105Val	0.33	Reduced
	T/C (341)	Val114Ala	0.04	Reduced
<i>GSTT1</i>	Deletion	NA	0.25	Null
<i>NQO1</i>	C/T (609)	Pro187Ser	0.26	Reduced
<i>NAT2</i>	T/C (341)	Ile114Thr	0.32	Slow
	C/T (481)	Lys161Lys	0.32	Slow
	A/G (803)	Lys268Arg	0.37	Slow
	G/A (590)	Arg197Gln	0.28	Slow
	C/T (282)	Tyr94Tyr	0.38	Slow
	G/A (857)	Gly286Glu	0.06	Slow
	G/A	NA	0.26	Decreased
<i>MPO</i>	G/A	NA	0.26	Decreased
<i>Sult1A1</i>	G/A	Arg213His	0.18	Low
<i>MnSOD</i>	T/C	Val16Ala	0.39	Increased

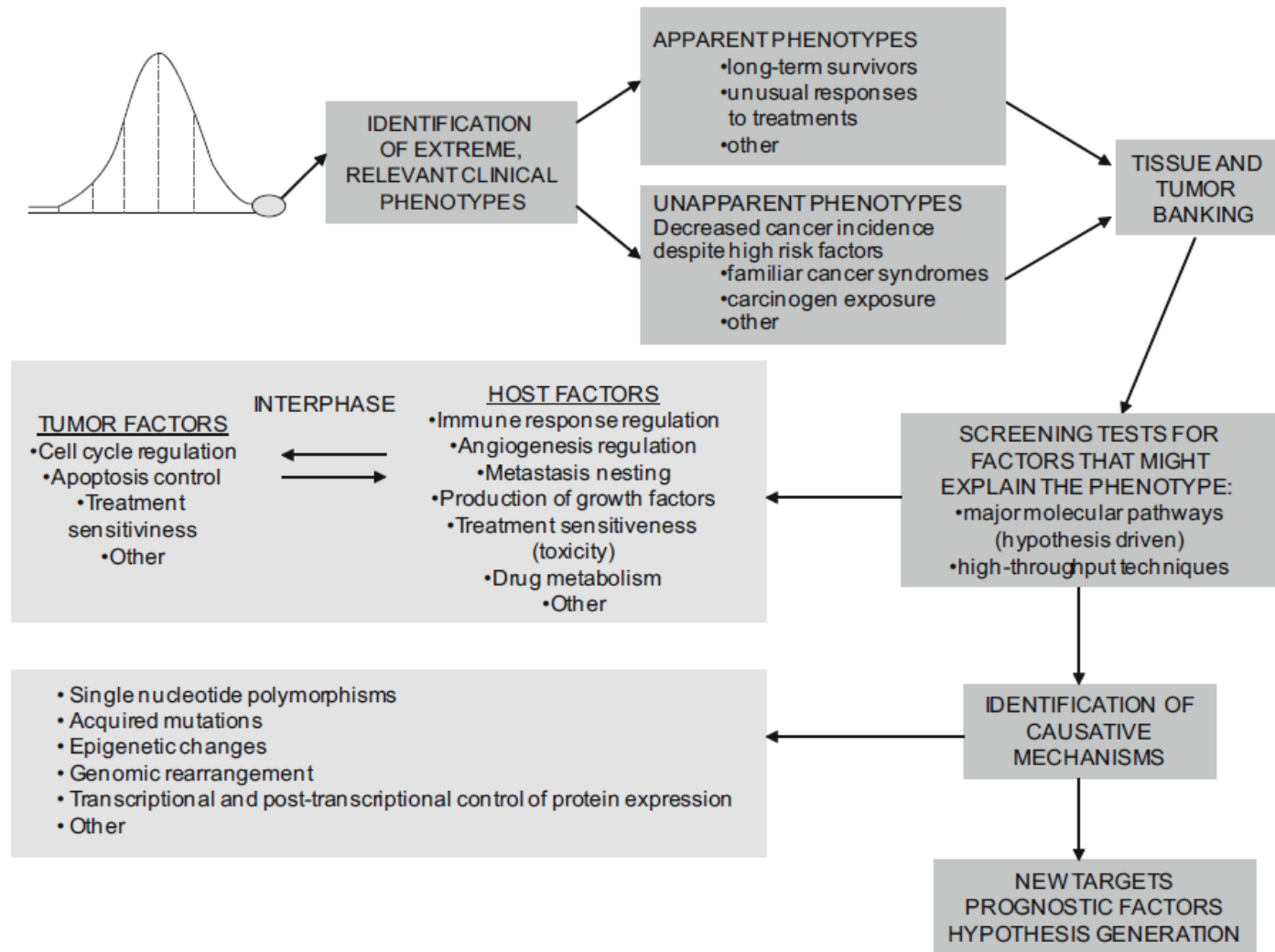
# Selection of extreme phenotypes: the role of clinical observation in translational research



# Selection of extreme phenotypes: the role of clinical observation in translational research



# Selection of extreme phenotypes: the role of clinical observation in translational research



# Hipótesis

- Existen factores genéticos que confieren protección o aumento de susceptibilidad a desarrollar CNMP inducido por tabaco
- El estudio del DNA genómico de individuos con fenotipos extremos de muy alto y bajo riesgo de desarrollar CNMP inducido por tabaco, mediante una técnica de alto rendimiento puede identificar estos factores

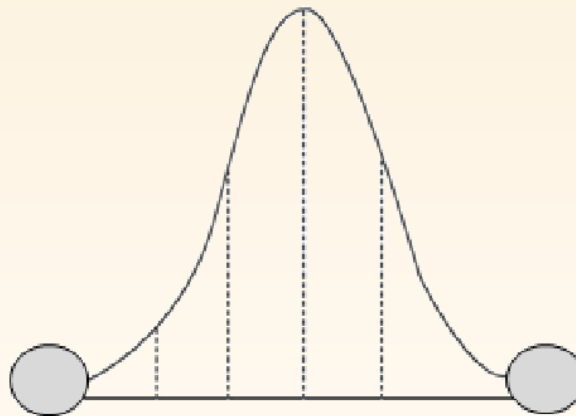


# Metodología

- **Selección de los casos y controles:**

• Controles (individuos mayores sin cáncer):

- Fumadores >20 paq/ año
- $\geq 72$  años
- Ausencia de CNMP/ otros tumores



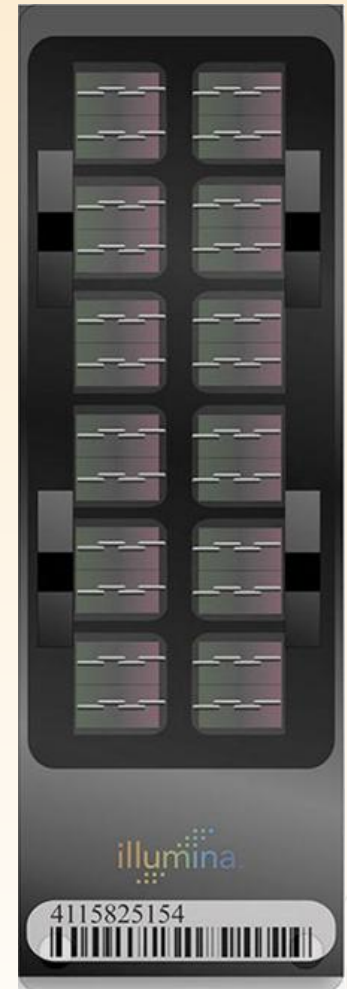
• Casos (pacientes jóvenes con cáncer):

- Fumadores >20 paq/ año
- $\leq 55$  años
- Dco. de CNMP



# Metodología

- Estudio del DNA genómico: GWAS
  - Array Illumina HumanOmni 2.5 Quad
    - Más de 2 millones de SNP seleccionados del proyecto 1000 Genomas
    - Frecuencia del alelo menor (MAF) del 1%
    - La significación estadística de los SNPs se calculó mediante regresión logística y test de Fisher





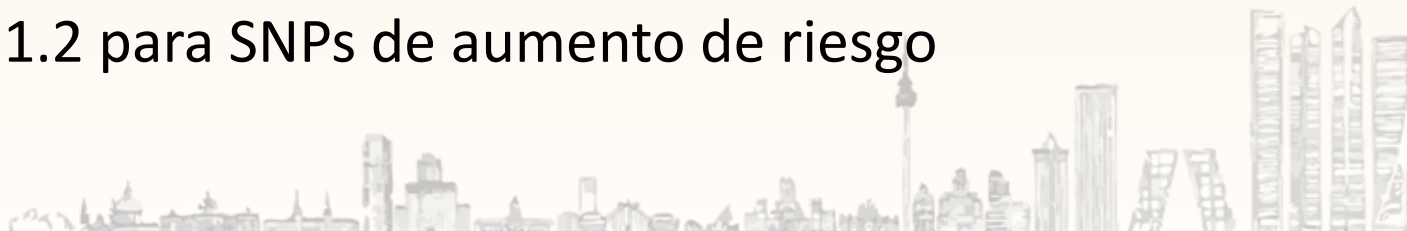
# Resultados

- **Características de los casos y controles:**
  - Casos (pacientes jóvenes con cáncer, n=48):
    - Edad media 49 años (rango 38-55)
    - Consumo medio de tabaco: 41 paquetes-año (rango 20-99).
  - Controles (individuos mayores sin cáncer, n=48):
    - Edad media 76 años (rango 72-84)
    - Consumo medio de tabaco 68 paquetes-año (rango 40-120).



# Resultados

- **SNPs con expresión diferencial entre ambos grupos:**
  - Regresión logística: 8 SNPs
  - Test de Fisher: 54 SNP ( $p < 10^{-5}$ ).
  - Odds-ratio:
    - 0.08 - 0.29 para SNPs de protección
    - 3.4 - 11.2 para SNPs de aumento de riesgo



Función	Gen	Posición
Oncogenes	MSX2	rs17064225
	SOX11	rs6727285
Genes supresores	CSMD1	rs13253703
	FOXF1	rs8055638
Genes relacionados con CNMP inducido por tabaco	ABCB5	rs10281505 rs78057207 rs2390348
Reguladores de la transcripción	DROSHA	rs17405280
	HDAC9	rs13232564 rs2240419 rs10246722
	KIAA0947	rs2913366
Reguladores de inflamación	PellinoE3	rs1189107 rs1300661
	TRIM9	rs4375571
Relacionados con cáncer	ABHD6	rs7640259
	GRIK1	rs465835
	RAB40B	rs2306911
	SCN1A	rs1020852
	SLC24A2	rs4977304 rs4391516
	SLC25A26	rs28544143
	ZFYVE26	rs2235967

# Resultados

- SNPs en genes no relacionados previamente con cáncer:
  - *ACER3, PDE10A, SYTL5, AP000946.2, ATP10A, ATP10D, CNTN5, CYR1, LINC00572, RP11-115D19.1, RP11-202D1.3, RP11-521E5.1, ZPBP.*



# Conclusiones

- Hemos identificado SNPs potencialmente asociados con fenotipos extremos de alto y bajo riesgo de desarrollar CNMP inducido por tabaco.
- Algunos de los SNPs identificados se sitúan dentro o cerca de genes relacionados con carcinogénesis y pronóstico del cáncer.
- Los SNPs más significativos se validarán en una serie independiente de individuos con fenotipos similares (Proyecto EPIC-España, [www.epic-spain.com](http://www.epic-spain.com), n=40.000).



# Conclusiones

- La confirmación de nuestros resultados podría permitir:
  - Identificar individuos con alto riesgo de CNMP, permitiendo desarrollar estrategias de prevención y diagnóstico precoz.
  - Caracterizar mecanismos moleculares de carcinogenesis y protección frente al desarrollo de cáncer.
  - Validar la metodología de Selección de Fenotipos Extremos.





Clínica  
Universidad  
de Navarra

### CUN-Oncología:

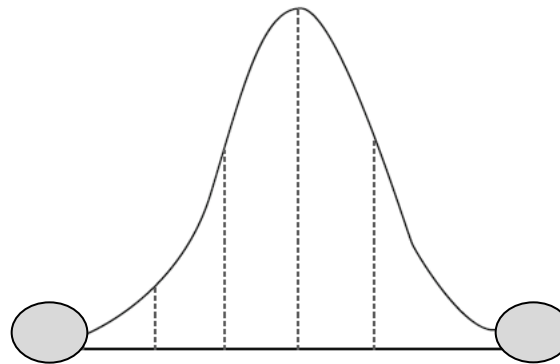
- Mapi Andueza
- Alfonso Gúrpide
- Jose M. López-Picazo
- Juan Pablo Fusco
- Miguel Sanmamed
- Nacho Melero
- Elena Navarcorena
- Mercedes Egaña
- Leyre Resano
- Susana Butrón
- Iosune Goicoechea
- Ana Ojer

### CUN-Laboratorio/ Biobanco:

- Toña Fortuño
- Álvaro González Hernández

### CUN-Neumología/ AP :

- Javier Zulueta
- Juan Pablo de Torres
- Jose I. Echeveste
- Lola Lozano



Pacientes y controles  
participantes en el estudio

**cnio**

### CNIO:

- Anna González Neira
- Guillermo Pita
- Rosario Alonso
- Nuria Álvarez
- Javier Benitez



### H. U . N.S. La Candelaria:

- Ciro Casanova
- Rebeca Baz



**cima**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA  
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

### CIMA-U. Navarra:

- María José Pajares
- Ruben Pío
- Luis Montuenga



### EPIC-España:

- Antonio Agudo
- Carlos González

# Agradecimientos: SEOM

- Cancer protective mutations: looking for the needle in the haystack. Clinical and Translational Oncology 2001
- Selection of extreme phenotypes: the role of clinical observation in translational research: Clinical and Translational Oncology 2010
- Premio I Concurso de Hipótesis en Oncología SEOM 2007
- Beca de proyectos de investigación SEOM 2011

