

Polimorfismos IL1B-511 y TNF-A-308 en una población infectada con *Helicobacter pylori* de una zona de bajo riesgo de cáncer gástrico en Nariño-Colombia

Stephany Carolina Rosero-Rojas^{1,*}, Javier Antonio Chaleal-Cultid¹, Álvaro Jairo Pazos-Moncayo¹, Carol Yovanna Rosero-Galindo²

Resumen

Objetivo: Estudiar los polimorfismos *IL1B-511* y *TNF-A-308* asociados a lesiones precursoras de cáncer gástrico (CG) en una población infectada con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) de bajo riesgo de CG de Nariño.

Material y método: De 105 pacientes con síntomas de dispepsia se incluyeron 81 infectados por *H. pylori*, (n=63) con gastritis no atrófica y (n=18) con lesiones precursoras de CG de Tumaco: población de bajo riesgo de CG. Las lesiones gástricas se clasificaron por el sistema de Sydney y *H. pylori* por tinción de Giemsa. Los polimorfismos de *IL1B-511* y *TNF-A-308* se genotipificaron por PCR-RFLP's. Los polimorfismos y su asociación con lesiones gástricas se evaluaron por análisis bivariado y regresión logística binomial.

Resultados: Los pacientes portadores del alelo mutante T (*IL-1B-511*) no se encontraron a riesgo de lesiones precursoras de malignidad (OR=0,7). No se calculó el OR para *TNF-A-308*, por fijación del alelo normal G. Ser hombre y estar infectado por *H. pylori* incrementa 4,3 veces el riesgo de presentar lesiones precursoras de CG y no estar vinculado al régimen de salud aumenta 6,7 veces el riesgo de atrofia gástrica, (OR=4,27 y OR=6,72), respectivamente.

Conclusión: El alelo mutante T (*IL-1B-511*) es un biomarcador de resistencia de los pobladores de Tumaco, de bajo riesgo de CG e infectados con *H. pylori* a padecer lesiones precursoras de CG.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Neoplasias estomacales, Mutación.

IL1B-511 and TNF-A-308 polymorphisms in a population infected with *Helicobacter pylori* from a low-risk area of gastric cancer in Nariño-Colombia

Abstract

Aim: To study the *IL1B-511* and *TNF-A-308* polymorphisms and their possible association with gastric cancer (GC) precursor lesions in a population infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) of low risk area of GC of Nariño.

Material/method: 105 patients with symptoms of dyspepsia were included, 81 infected with *H. pylori*, (n=63) with non-atrophic gastritis and (n=18) with precursor lesions of GC of Tumaco: population of low risk of GC. Gastric lesions were classified by the Sydney System and *H. pylori* by Giemsa staining. The *IL1B-511* and *TNF-A-308* polymorphisms were genotyped by PCR-RFLPs. Polymorphisms and their association with gastric lesions were evaluated by bivariate analysis and binomial logistic regression.

Results: Patients carrying the mutant T allele (*IL-1B-511*) were not at risk of precursor lesions of malignancy (OR=0,7). The OR was not calculated for *TNF-A-308*, by fixing the normal allele G. Being a man and being infected with *H. pylori* increases 4,3 times the risk of presenting precursor lesions of GC and not being linked to the health regimen increases 6,7 times the risk of gastric atrophy, (OR=4,27 and OR=6,72), respectively.

Conclusion: The mutant T allele (*IL-1B-511*) is a resistance biomarker of Tumaco residents, low risk of GC and infected with *H. pylori* to suffer precursor lesions of GC.

Key words: *Helicobacter pylori*, Stomach Neoplasms, mutation.

1. Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Pasto 520002, Nariño, Colombia

2. Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto 520002, Nariño, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: biotefarosero@gmail.com

Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Calle 18 No. 50-02, Bloque 3, Piso 4, Pasto 520002, Nariño, Colombia. Teléfono: +57-3156733935.

Recibido: 19/11/2019; Actualizado: 04/12/2019; Aceptado: 04/12/2019

Cómo citar este artículo: S.C. Rosero-Rojas, et al. Polimorfismos IL1B-511 y TNF-A-308 en una población infectada con *Helicobacter pylori* de una zona de bajo riesgo de cáncer gástrico en Nariño-Colombia. Infectio 2020; 24(2):81-87

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es la cuarta neoplasia más frecuente a nivel mundial¹. La enfermedad es el resultado de la interacción de factores ambientales, genéticos y la infección por *H. pylori*, considerado el principal factor de riesgo de CG², sin embargo, menos del 3% de sujetos infectados progresan a enfermedades gástricas graves y menos del 1% desarrollan CG³.

En Colombia el CG constituye la principal causa de mortalidad por cáncer, no obstante, el riesgo y la incidencia de la patología en diferentes regiones del país es contrastante en relación con la altitud³. En la zona andina del departamento de Nariño la incidencia de CG es una de las más altas del mundo (150/100.000 habitantes), contrario en la costa pacífica la incidencia de CG es baja (6/100.000 habitantes); pese a que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es alta y similar en ambas poblaciones, (>80%)⁴.

La incidencia en regiones de alto riesgo para CG ha sido ampliamente explicada, pero, en la población costera de Nariño, no se ha encontrado una respuesta suficiente al fenómeno de su bajo riesgo a CG, pese a que la infección de la población con cepas africanas de *H. pylori* de baja virulencia (posiblemente por un mayor tiempo de coevolución con su hospedero)⁴ y la alta infección parasitaria con helmintos modifica posiblemente el tipo de respuesta inmune contra *H. pylori* a Th-2 (antiinflamatoria)⁵.

Por lo anterior, otros factores como la susceptibilidad genética al CG propia del hospedero podrían incidir en la patogénesis de la enfermedad. La susceptibilidad genética representada en los polimorfismos de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina (IL)-1-β-511 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α-308, se sobre-expresan en pacientes infectados por *H. pylori* y generan un mayor riesgo de desarrollar hipoclorhidria, procesos inflamatorios más severos y lesiones precursoras de CG⁶. Por consiguiente, el objetivo fue estudiar los polimorfismos *IL1B-511* y *TNF-A-308* y su posible asociación con lesiones precursoras de CG en pacientes infectados con *H. pylori* provenientes de Tumaco, población de bajo riesgo de CG.

Material y Método

Tipo de estudio

Cuantitativo, transversal observacional, con elección de pacientes por conveniencia.

Pacientes

De una base de 203 individuos provenientes de una zona de bajo riesgo (Tumaco-Nariño) se reclutaron 105 pacientes con síntomas de dispepsia, de los cuales 81 estaban infectados por *H. pylori*, (n=63) con gastritis crónica no atrófica (GCNA) y (n=18) con lesiones precursoras de CG, grupo conformado por individuos con gastritis crónica atrófica (GCA) y sin metaplasia intestinal (MI). Los criterios de inclusión fueron,

pacientes mayores de 40 años con síntomas de dispepsia, sujetos sin cáncer, sin enfermedades crónicas y sin terapia específica contra *H. pylori* en el último mes.

Procedimientos histopatológicos y microbiológicos

Se determinó el tipo de lesión gástrica o precursora de cáncer gástrico de acuerdo a la escala análoga visual de Dixon. El diagnóstico de la infección por *H. pylori* se realizó mediante la tinción de Giemsa y cultivo microaerofílico en agar sangre de cordero.

Muestra de sangre

Tres tubos con 5 ml de sangre total fueron extraídos por personal de enfermería del Hospital San Andrés de Tumaco, por punción de la vena media cubital en condiciones asépticas, basales y en ayunas.

Extracción de ADN genómico

El ADN fue obtenido a partir de sangre mediante el kit de extracción DNA isolation Kit Ultra Clean Blood Spin (MOBIO, Mobio Technologies Inc, San Diego, EU). Para visualizar el ADN se corrió un gel de agarosa al 1 % a 100 V durante 40 min.

Determinación de los polimorfismos *IL-1B-511* y *TNF-A-308*

Para el estudio de los polimorfismos *IL-1B-511* y *TNF-A-308*, se empleó la técnica de PCR-RFLP. La amplificación del gen *IL-1B* se realizó empleando los iniciadores: F: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3' y R: 5'-GTTTAGGAATCTCCCACTT-3', que amplificaron una secuencia de 305 pb. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 µl, que contenía 1x de buffer de PCR, 0,5 mM de MgCl₂, 0,1 mM de desoxinucleótido trifosfato (dNTPs), 0,25 µM de cada iniciador, 0,1 U de Taq polimerasa (Bioline) y 50 ng/µL de ADN. El perfil térmico consistió en una desnaturalización inicial a 94 °C por 5 min, seguida de 34 ciclos de 45 seg a 94 °C, 45 seg a 57 °C y 45 seg a 72 °C, y finalmente, un ciclo de extensión a 72 °C por 7 min. La secuencia amplificada fue sometida a digestión con la enzima de restricción *AvaI* (Thermo Scientific, Thermo Fisher Scientific, Waltham, US), la reacción se llevó a cabo durante 16 h a 37 °C, en un volumen final de 30,2 µl, que contenía: 1X de Buffer Tango, 10 U/µL *AvaI*, 18 µL de agua grado molecular y 1 µg/µL de ADN amplificado⁶.

Para la genotipificación del polimorfismo *TNF-A-308*, se amplificó del gen *TNF-A* usando los iniciadores: F: 5'AGGCAATA-GGTTTTGAGGGCCAT-3' y R: 5' TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3', que amplifican una secuencia de 107 pb. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 µl, que contenía 1X de buffer de PCR, 0,5 mM de MgCl₂, 0,1 mM de desoxinucleótido trifosfato (dNTPs), 0,25 µM de cada iniciador, 0,1 U de Taq polimerasa (Bioline) y 50 ng/µL de ADN. El perfil térmico consistió en una desnaturalización inicial a 94 °C por 5 min, seguida de 30 ciclos por 1 min a 94 °C, 52 °C por 1 min y 72 °C por 1 min, y finalmente, un ciclo de extensión a 72 °C por 5 min. La digestión fue llevada a cabo con la enzima de restricción *NcoI* (Thermo Scientific, Thermo Fisher Scientific, Waltham, US), la reacción de restricción se llevó a cabo du-

rante 16 h a 37 °C, en un volumen final de 30,3 µl, que contenía: 10X de Buffer Tango, 0,3 µL Ncol, 18 µL de agua grado molecular y 1 µg/µL de ADN amplificado⁷.

Se visualizó el polimorfismo de *IL-B-511* en geles de agarosa al 3% a 80 V durante 70 min y el polimorfismo *TNF-A-308* en geles de agarosa al 4% a 80 V por 90 min.

Validación del método PCR-RFLP's

Se estandarizó y validó la metodología de PCR-RFLP's evaluando la concordancia (Coeficiente de *Kappa*) de los resultados de determinación de variantes alélicas y genotípicas de *IL-B-511* y *TNF-A-308* con el método directo de secuenciación e identificación de mutaciones. Para tal efecto fragmentos amplificados fueron secuenciados en dos direcciones en Vanderbilt Genetic Institute Core Facilities, Estados Unidos. La edición y alineación de las secuencias se llevó a cabo utilizando el software BioEdit V 7.2.6.1[®]. Los cambios en las secuencias se detectaron por alineación local con las secuencias de referencia de los dos genes de citoquinas del GenBank. Los resultados de las variantes alélicas y genotípicas identificadas por PCR-RFLP para los dos genes de citoquinas en el ensayo de validación, mostraron un buen nivel de concordancia con los encontrados por el método de secuenciación e identificación de mutaciones en los genes *IL-1B 511* y *TNF-A-308*, (*Kappa*, $\kappa=0,83$ y $\kappa=0,81$) respectivamente.

Análisis genético y estadístico

Se estimaron las frecuencias alélicas, genotípicas y el equilibrio de Hardy-Weinberg (EH-W) con el software Arlequín versión 3.01. Usando el software el SPSS Statistics versión 22, se aplicó el modelo de regresión logística binomial (Odds Ratio (OR), intervalo de confianza = 95%), para conocer la posible asociación entre los polimorfismos y las lesiones precursoras de CG en presencia de *H. pylori*. Para este modelo se establecieron variables significativas que podrían estar relacionadas con las lesiones precursoras de malignidad, por lo cual se realizó un análisis estadístico bivariado y una tabla de contingencia que se contrastó mediante un test de chi cuadrado (X^2) ($p \leq 0,05$).

Este estudio contó con el aval del Comité de Ética Humana de la Universidad de Nariño, según acta de aprobación No. 04 del 6 de Junio de 2014. Todos los nombres de los participantes se mantuvieron en confidencialidad y firmaron su consentimiento informado.

Resultados

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población de Tumaco ($n=105$) fue de 77,1%. La mayoría de los individuos evaluados presentaron diagnóstico histológico de GCNA (77,78%), mientras que 18 (22,22%) presentaron GCA, de los cuales 13 con metaplasia intestinal (MI) y 5 sin MI. Se encontró asociación significativa entre GCNA, las lesiones precursoras de CG y el género y entre las enfermedades analizadas y el tipo de seguridad social de los pacientes ($p \leq 0,05$), (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas según lesiones precursoras de cáncer gástrico

Enfermedad	GCNA (n=63)	GCA (n=18)	p-valor
Variable	n (77,78%)	n (22,22%)	
Género			
Femenino	42 (85,7%)	7 (14,3%)	0,05
Masculino	21 (65,6%)	11 (34,4%)	
Edad (años)			
41-50	29 (46,032%)	5 (27,78%)	0,601
51-60	18 (28,57%)	10 (55,56%)	
61-70	15 (23,81%)	16 (88,89%)	
≥ 71	1 (1,59%)	2 (11,11%)	
Nivel de educación			
Ninguno	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,605
Primaria	18 (75,0%)	6 (25,0%)	
Secundaria	19 (79,2%)	5 (20,8%)	
Técnico	7 (77,8%)	2 (22,2%)	
Tecnología	1 (100%)	0 (0,0%)	
Universidad	8 (100%)	0 (0,0)	
Seguridad social			
No asegurado	6 (50,0%)	6 (50,0%)	0,03
Subsidiado	36 (87,5%)	6 (14,3%)	
Contributivo	21 (77,8%)	6 (22,2%)	

GCNA: gastritis crónica no atrofica; GCA: gastritis crónica atrofica; MI: metaplasia intestinal.

En total se analizaron 78 perfiles polimórficos de *IL-1B-511* y 79 de *TNF-A-308* (fig. 1, fig. 2). Se evidenció EH-W para el polimorfismo *IL-1B-511* en el grupo con lesiones precursoras de malignidad, sin embargo, existieron diferencias significativas con el grupo de pacientes que presentaron enfermedad benigna (GCNA), ($p=0,001$) (Tabla 1). Se encontró EH-W para el polimorfismo *TNF-A-308* en el grupo de pacientes con GCNA. En el grupo de pacientes con GCA, para el mismo polimorfismo, se evidenció fijación del alelo G, (Tabla 2).

El análisis bivariado mostró que los polimorfismos *IL-1B-511* y *TNF-A-308* presentaron un valor significativo de X^2 igual a 0,033 y 0,028 respectivamente, sugiriendo posibles diferencias entre los genotipos de los polimorfismos y los grupos con las enfermedades gástricas evaluadas. Los OR's para los genotipos CT y TT en *IL-1B-511* fueron de 0,068 (IC=0,0063-0,744) y 0,095 (IC=0,0083-1,091) respectivamente, evidenciando que no hay riesgo relativo significativo entre los genotipos y las lesiones precursoras de malignidad de CG. El alelo T (CT+TT) presentó un aumento de riesgo no significativo de atrofia gástrica (OR=0,7) (Tabla 3). Por otro lado, en *TNF-A-308* no se determinaron OR's por la ausencia de los genotipos AG y AA.

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos *IL-1B-511* y *TNF-A-308* según gastritis no atrófica y gastritis crónica atrófica

Grupo	SNP's	Alelo	Obs	Fa	FHe	Genotipos	Fg	p-valor
GCNA Enfermedad benigna	<i>IL-1B-511</i>	C	40	0,34	0,64	CC	0,11	0,001
		T	78	0,66		CT	0,45	
						TT	0,44	
	<i>TNF-A-308</i>	G	100	0,82	0,23	GG	0,67	0,086
		A	22	0,18		GA	0,29	
						AA	0,032	
GCA Lesiones precursoras de CG	<i>IL-1B-511</i>	C	14	0,41	0,47	CC	0,17	1
		T	20	0,59		CT	0,48	
						TT	0,34	
	<i>TNF-A-308</i>	G	36	1	-	GG		-
		A	0	0		GA	-	
						AA		

CG: Cáncer gástrico; GCNA: gastritis crónica no atrófica; GCA: gastritis crónica atrófica con y sin metaplasia intestinal (Lesiones precursoras de CG). SNP's: Polimorfismo de nucleótido único. Fa: Frecuencia alélica, FHe: Frecuencia de heterocigotos, Fg: frecuencia genotípica, Obs: Frecuencias observadas, Esp: Frecuencias esperadas.

Al considerar las variables sociodemográficas, se encontró que los hombres presentaron 4 veces más riesgo de presentar lesiones precursoras de malignidad ($p=0,05$), en tanto que los pacientes no asegurados presentaron un riesgo 6 veces mayor de padecer estas lesiones frente al régimen vinculado, con una diferencia relativamente moderada ($p=0,06$) (Tabla 2).

Validación del método PCR-RFLP's

Los resultados de las variantes alélicas y genotípicas identificadas por PCR-RFLP's para los dos genes de citoquinas en el ensayo de validación, fueron concordantes con los encontrados por el método de secuenciación e identificación de mutaciones. El coeficiente de *Kappa*, $\kappa=0,83$ y $\kappa=0,81$ muestra que hubo un buen nivel de concordancia entre los resultados de las variantes alélicas y genotípicas evaluadas por PCR-RFLP's y los detectados por el método de secuenciación de la *IL-1B 511* y *TNF-A-308*, respectivamente.

Discusión

En Colombia, el polimorfismo *IL-1B-511* evidencia niveles diferentes de asociación con el desarrollo de CG. Estudiando el gen *IL-1B*, Arango et al.⁶ analizaron la presencia de polimorfismos en sitios -511(T/C), -31(C/T) y +3954(C/T) empleando como método de determinación la PCR-RFLP y enzimas de restricción: *Aval*, *Alul* y *TaqI*. Este análisis fue llevado a cabo en pacientes diagnosticados con GCNA y úlcera gástrica, catalogadas como enfermedades gástricas no avanzadas, asociadas con niveles de secreción normal o elevada de ácido en el estómago, y pacientes con GCA, MI, displasia y CG, catalogadas como enfermedades premalignas y malignas, asociadas con baja secreción de ácido en la mucosa. En los casos de enfermedades gástricas no avanzadas se encontró que hay una diferencia significativa en la frecuencia del genotipo CC en la posición -31 entre pacientes infectados

con *H. pylori* (28,57%) e individuos no infectados (8,33%), lo que sugiere que el genotipo podría estar relacionado con una predisposición a la infección por *H. pylori*. Sin embargo, los autores resaltan que estos resultados no apoyan ni contradicen la hipótesis de que este genotipo esté relacionado con el desarrollo de CG después de haberse presentado una infección previa por *H. pylori*⁶. Al respecto, un estudio en poblaciones mexicanas indicó que portar el alelo proinflamatorio *IL-1B-31*C* confiere un aumento del riesgo al desarrollo de CG o lesiones precancerosas⁸. Los pacientes portadores del genotipo TT para el gen *IL-1B-511* en Colombia presentaron una asociación positiva con el CG, en concordancia con lo evidenciado por un metanálisis realizado en poblaciones caucásicas⁹, mientras que esta asociación en otros países de Latinoamérica, como Honduras, Costa Rica y Venezuela, no ha sido reportada^{10,11,12}.

En este estudio, para la población de Tumaco, la frecuencia del alelo T>C se comportó igual que en otras poblaciones americanas (55%), africanas (57%) y asiáticas (47%) y no se encontró asociación significativa entre el genotipo TT y la gastritis atrófica¹³.

Otro grupo de citoquinas proinflamatorias y de defensa del organismo son las del TNF, que son de dos tipos: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β). El TNF- α es una citocina fundamental en los mecanismos normales de la inmunidad innata y adquirida, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana, que induce el crecimiento tisular, la diferenciación de tejidos y la inmunorregulación. La sobreexpresión de TNF- α con el consiguiente desarrollo de enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes puede explicarse por la presencia *TNF-A-308* GA de determinados polimorfismos en su gen¹⁴. Una de las variantes alélicas más estudiadas para este gen es la transición de G por A encontrada en la posición -308 del promo-

tor del gen. Este polimorfismo en algunos casos genera una expresión aumentada, que hace que exista mayor daño en el tejido gástrico¹⁵. En Latinoamérica, estudios con PCR-RFLP (*Ncol*), muestran una ausencia de relación entre el polimorfismo -308 del promotor (G/A) y el desarrollo de CG^{11,15,16}, incluso, en poblaciones del África el polimorfismo -308 no se encontró asociación a pacientes con GCA y CG¹⁷. En contraste con estos resultados, en poblaciones caucásicas hay una asociación significativa del alelo A y el genotipo AA con CG, resultado que demuestra que los portadores de este alelo tienen un aumento en la producción de TNF- α y su exceso causa una severa inflamación gástrica que incrementa el riesgo de cáncer^{18,19}. En poblaciones asiáticas este polimorfismo se asocia con lesiones precursoras de CG, no obstante en poblaciones occidentales las frecuencias de estos marcadores genéticos muestran variaciones entre los diversos grupos étnicos y raciales en su distribución¹⁹.

En este estudio, para la población de Tumaco, la frecuencia del alelo G>A se comportó igual que las frecuencias de estos alelos en otras poblaciones americanas (93%), africanas (88%), europeas (87 %) y asiáticas (94%) y no se encontró asociación significativa entre el genotipo AA y GCNA¹³. Los contrastantes resultados encontrados con la asociación de los polimorfismos evaluados y el CG con respecto a otras regiones del mundo, podrían deberse al resultado de la contribución genética parental, la confluencia de migraciones europeas, amerindias y africanas en el proceso de colonización, el estilo de vida y la susceptibilidad a la enfermedad²⁰.

Por otra parte, el riesgo de los hombres de contraer CG es mayor que el de las mujeres, reflejando la tendencia mundial que sigue la proporción 2:1¹³. En cuanto a seguridad social, las personas no vinculadas al régimen de salud presentarían en su gran mayoría un nivel socioeconómico bajo lo cual tendría un impacto en la salud, ya que posiblemente se asocia con algunos factores de riesgo, como la infección por *H. pylori* y directamente asociada con patologías gástricas²¹.

Las limitaciones de esta investigación se relacionan con la necesidad de realizar estudios confirmativos que evalúen la influencia de la coevolución o disrupción Huesped-*H. pylori* en la expresión de los polimorfismos de citoquinas estudiados y en las lesiones precursoras de CG, ya que la ancestría de las cepas bacterianas y el origen étnico africano de la población Tumaco podrían incidir en la distribución de las frecuencias de los polimorfismos y en la susceptibilidad genética propia del hospedero generando una baja predisposición de los pobladores del municipio de Tumaco a desarrollar lesiones precursoras de malignidad y CG.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con personas ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Tabla 3. Genotipos de *IL-1B-511* y *TNF-A-308* y variables sociodemográficas según riesgo a gastritis atrófica y no atrófica en pacientes de Tumaco

Variable	GCNA		GCA	
	n (%)	n (%)	OR	IC 95%
IL1-B-511				
CC	1 (1,64%)	3 (17,64%)	1	1
CT	39 (63,93%)	8 (47,06%)	0,068	0,0063-0,744
TT	21 (34,43%)	6 (35,29%)	0,095	0,0083-1,091
CT+TT	60 (98,36%)	14 (82,35%)	0,7	0,0071-69,18
<i>TNF-A-308</i>				
GG	43 (70,49%)	18 (100%)	1	1
GA	15 (24,59 %)	0	0	0
AA	3 (4,92%)	0	0	0
GA+AA	18 (23,08%)	0	0	0
Género				
Femenino	42 (85,7%)	7 (14,3%)	1	1
Masculino	21 (65,6%)	11 (34,4%)	4,274	0,991-18,435
Seguridad Social				
Contributivo	6 (50,0%)	6 (50,0%)	1	1
Subsidiado	36 (87,5%)	6 (14,3%)	0,4316	0,913-49,452
No asegurado	1 (77,8%)	6 (22,2%)	6,718	0,092-2,017

GCA: Gastritis crónica atrófica; GCNA: gastritis crónica no atrófica

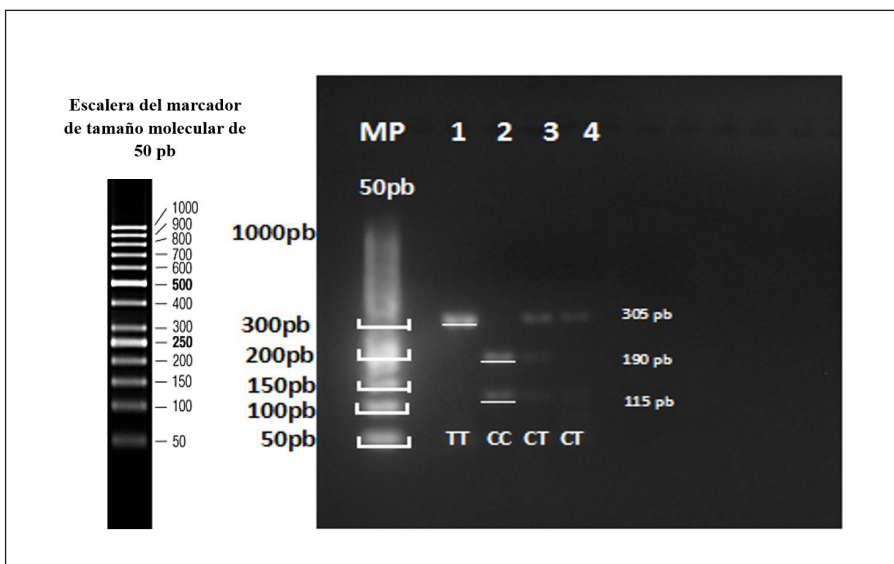


Figura 1. Patrón electroforético de productos de digestión por PCR-RFLP del gen *IL-1B* en gel de agarosa al 3%. MP: Marcador de tamaño molecular de 50 pb (Fermentas, Life Technologies, Inc, Carlsbad, US). Carril 1: banda de 305 pb genotipo homocigoto TT. Carril 2: bandas de 190 y 115 pb genotipo homocigoto CC y carril 3 y 4: bandas de 305, 190 y 115 pb genotipo heterocigoto CT.

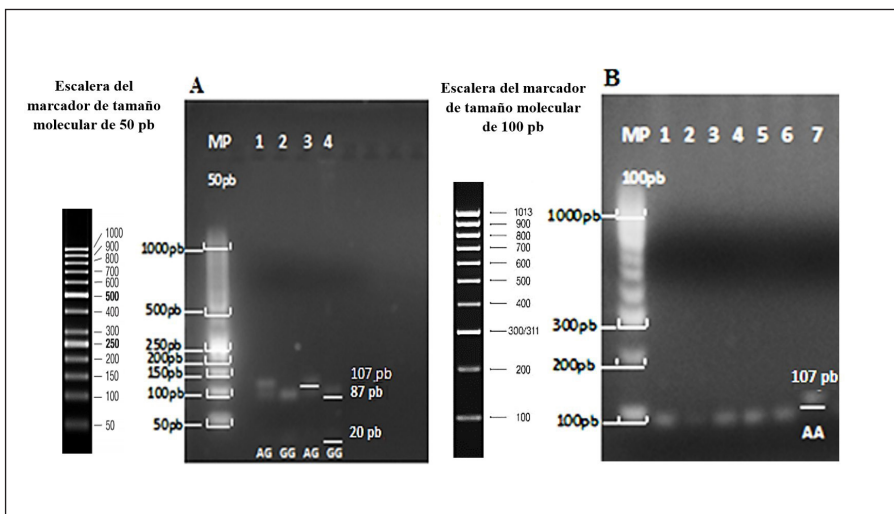


Figura 2. Patrón electroforético de productos de digestión por PCR-RFLP del gen *TNF-A* en gel de agarosa al 4%. MP: Marcador de tamaño molecular de 50 pb (Fermentas, Life Technologies, Inc, Carlsbad, US). A. Carril 1 y 3: bandas de 107, 87 y 20 pb genotipo heterocigoto AG. Carril 2 y 4: bandas de 20 y 87 pb genotipo homocigoto GG. MP: 100 pb (Bioline, Meridian Life Science, Inc, Memphis, US). B. Carril 1, 2, 3, 4, 5 y 6: se observan bandas de 20 y 87 pb genotipo homocigoto GG y en el carril 7 genotipo homocigoto AA.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que la toma de consentimiento informado para participantes se realizó según lo dispuesto en la Resolución 8430 de 1993. Todos los procedimientos con participantes humanos se realizaron de acuerdo con la norma ética del comité de investigación nacional e institucional y se basaron en la declaración de Helsinki en 1964 y sus modificaciones posteriores o normas éticas comparables. El estudio fue aprobado en el Comité de Ética Humana de la Universidad de Nariño, según acta de aprobación No. 04 del 6 de Junio de 2014.

Financiación. El presente trabajo fue financiado por el Programa Nacional de CTel en Salud de COLCIENCIAS-Colombia, Contrato RC # 693-2014, Universidad de Nariño, Universidad del Valle y Universidad Cooperativa de Colombia

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos. A él profesor Arsenio Hidalgo, MSc de la Universidad de Nariño. A él profesor Luis Eduardo Bravo, MD,

MSc, Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle. Al laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Cooperativa de Colombia. Al Hospital San Andrés de Tumaco.

Bibliografía

1. Park J, Forman D, Waskito L, Yamaoka Y, Crabtree J. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins*. 2018;10:1-20.
2. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1-10.
3. Martínez T, Hernández G, Bravo M, Trujillo E, Pérez-García J, Robayo J *et al.* Lesiones preneoplásicas gástricas en pacientes colombianos: asociación de polimorfismos genéticos interleucinas 1B-511, 1RN, 10-819, 10-1082, factor de necrosis tumoral- α -308 y anticuerpos inmunoglobulina G hacia *cagA* de *Helicobacter pylori*. *Rev Col Cancerol*. 2014;18:8-17.
4. Kodaman N, Pazos A, Schneider B, Piazuolo M, Mera R, Sobota R, *et al.* Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *PNAS*. 2014;111:1445-60.
5. Bedoya Á, Sansón F, Yépez Y, Santacruz M, Cristina, Cifuentes C, Yenny, Calvache P, Diana, *et al.* Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en una área de alto riesgo de cáncer gástrico. Pasto 2012. *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27:275-81.
6. Arango M, Jaramillo C, Montealegre M, Bohórquez M, Delgado M. Genotipificación de los polimorfismos -511, -31 y +3954 del gen de la interleucina-1 b humana en una población colombiana con cuadro de dispepsia. *Biomédica*. 2010;30:199-206.
7. Acosta O, Solano L, Huerta D, Oré D, Sandoval J, Figueroa J, *et al.* Variabilidad genética de la respuesta inflamatoria. I. Polimorfismo -511 C/T en el gen *IL1 β* en diferentes subpoblaciones peruanas. *An Fac Med*. 2012;73:221-5.
8. Garza E, Bosques F, El-omar E, *et al.* Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer*. 2005;114:237-41.
9. Martínez B, García M. Polimorfismos en genes de baja penetrancia implicados en respuesta inmune e infección por *Helicobacter pylori*. Influencia en el desarrollo del cáncer gástrico. *Med Clin*. 2011;137:555-60.
10. Morgan D, Domínguez R, Temitope K, *et al.* Gastric cancer and the high combination prevalence of host cytokine genotypes and *Helicobacter pylori* in Honduras. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;4:1103-1111.
11. Melo H, Martins L, Dos Santos S, Demachki S, Assumpção M, Aragão C, *et al.* Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population. *World J Gastroenterol* 2009;15:1465-71.
12. Morán Y, Cañas M, Grimán P, Camargo M, Rivero M, Chiurillo M. Distribución de polimorfismos genéticos de interleucina-1 en individuos de la región centroccidental de Venezuela. *Acta Biol Colomb*. 2009;14:185-194.
13. Rosero C, Corredor M, Mejía L. Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión. *Gastroenterology*. 2016;152:983-986.
14. Aguillón J, Cruzat A, Cuenca J, Cuchacovich M. El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. *Rev. méd. Chile* . 2002;130(9):1043-1050.
15. Torres M, Acosta C, Sicard D, de Restrepo H. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomédica*. 2004;24,153-162.
16. Partida O, Torres J, Flores L, Camorlinga M, Nieves M, Lazcano E, *et al.* Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer*. 2010;126(8):1861-1868.
17. Essadik A, Jouhadi H, Rhouda T, Nadifiyine S, Kettani A, Maachi F. Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha in Moroccan Patients with Gastric Pathology: New Single-Nucleotide Polymorphisms in *TNF- α -193* (G/A). *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1-5.
18. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, *et al.* Tumor-necrosis factor-A polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:1443-5.
19. Du L, Gao R. Role of TNF- α -308G/A gene polymorphism in gastric cancer risk: A case control study and meta-analysis. 2017;28:272-82.
20. Sun X, Cai H, Li Z, Li S, Yin W, Dong G, *et al.* Association between *IL-1 β* polymorphisms and gastritis risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-8.
21. Yusefi A, Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:591-603.