

# Polimorfismo genético relacionado al metabolismo de la aflatoxina y el riesgo de cáncer vesicular en mujeres chilenas

Yasuo Tsuchiya<sup>1</sup>, Sergio Báez<sup>2</sup>, Alfonso Calvo<sup>2</sup>, Martha Pruyas<sup>3</sup>, Kazutoshi Nakamura<sup>4</sup>, Chikako Kiyohara<sup>5</sup>, Kazuo Endoh<sup>1</sup>, Takao Asai<sup>1</sup> y Masaharu Yamamoto<sup>1</sup>

## Aflatoxin metabolism-related genetic polymorphisms and the risk of gallbladder cancer in Chilean women

**Background/aim:** High consumption of red chili pepper has been shown to be a risk factor for gallbladder cancer (GBC) in Chilean women with gallstones (GS). GS are the main cause of GBC, but not all patients with gallstones develop GBC. Since red chili pepper is a widely consumed spice among the Chilean population, the development of GBC in Chilean women cannot be completely explained by the presence of GS and red chili pepper consumption alone. Genetic factors in addition to these and other environmental factors may also be associated with an increased risk of GBC. We aimed to study whether genetic polymorphisms involved in aflatoxin metabolism are associated with the risk of GBC in Chilean women, because we detected aflatoxins B1 and B2 in red chili pepper purchased in Santiago, Chile. **Methods:** We conducted a hospital-based case-control study whose subjects were 57 patients with GBC, 119 patients with GS, and 70 controls. DNA was extracted from subjects' blood or paraffin block samples using standard commercial kits. The statuses of the genetic polymorphisms of cytochrome P450 (CYP) 1A2 rs762551 and CYP3A4 rs2740574 were assayed using the TaqMan® SNP Genotyping Assay or the Custom TaqMan® SNP Genotyping Assay, respectively. **Results:** In the assay for the CYP1A2 polymorphism, of the 57 GBC patients, 23 (40.3%) had at least one minor allele (A/C or C/C). However, there were no significant differences in the genotypic or allelic frequencies among the three subject groups. In the assay for the CYP3A4 polymorphism, the minor G/G genotype was not detected in the three groups, and there were no significant differences in the genotypic or allelic frequencies among the three groups. **Conclusion:** These genetic polymorphisms were not related to the risk of GBC in Chilean women. Further studies including a greater number of controls and cases are needed to confirm this preliminary exploratory result.

**Key words:** Gallbladder cancer, genetic susceptibility, CYP1A2, CYP3A4, aflatoxin.

<sup>1</sup>Niigata University of Health and Welfare, Niigata, Japan [Universidad de Salud y Bienestar de Niigata, Niigata, Japón].

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Comunitaria, Postgrado de Ciencias Médicas y Dentales, Universidad de Niigata, Niigata, Japón.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Postgrado de Ciencias Médicas, Universidad de Kyushu, Fukuoka, Japón.

Recibido: 02 de octubre de 2011  
Aceptado: 06 de mayo de 2012

## Introducción

El cáncer vesicular (CV) es poco frecuente en la población caucásica, pero existe una importante variabilidad mundial en su incidencia, tanto geográfica como racial, lo cual se correlaciona con la prevalencia de coledolitiasis<sup>1</sup>. En determinados países y áreas geográficas se observan una alta incidencia de CV, por ejemplo, en las regiones ubicadas al oeste de la Cordillera de los Andes en América del Sur<sup>2-7</sup>. Específicamente, la mayor tasa estandarizada por edad (TEE) de incidencia de CV por 100.000 habitantes a nivel mundial, se registra en la provincia de Valdivia, Chile (TEE de 27,3 para mujeres y 12,3 para hombres), seguidos por Daegu y Ulsan, ciudades de Corea (TEE en Daegu de 7,5 para mujeres y 10,4 para hombres; TEE en Ulsan de 6,3 para mujeres y 10,1 para hombres)<sup>7</sup>. Las menores tasas están en

Kyadondo, Uganda (TEE de 0,4 para mujeres y 0,5 para hombres) y Harare, Zimbabwe (TEE de 0,7 para ambos sexos)<sup>7</sup>. Las tasas de incidencia y mortalidad de CV en Chile se ubican dentro de las mayores del mundo. Según datos nacionales, las regiones del sur tienen las más altas tasas de mortalidad del país, especialmente en áreas con una elevada proporción de población Amerindia (Mapuche)<sup>8,9</sup>. Existe evidencia que sugiere que el desarrollo de CV está asociado con la presencia de factores medioambientales geográficamente característicos y factores hereditarios afectados por el medio ambiente.

Un estudio demostró que un alto consumo de ají rojo sería un factor de riesgo para el CV en mujeres chilenas portadoras de coledolitiasis<sup>10</sup>. Sin embargo, el mecanismo por el cual el ají rojo pudiera favorecer el desarrollo de CV no ha sido aún clarificado. Como se ha reportado en varios estudios, el factor de riesgo pri-

**Correspondencia a:**  
Yasuo Tsuchiya, Ph.D.  
Department of Clinical Engineering and Medical Technology  
Niigata University of Health and Welfare  
1398 Shimami-cho, Kita-ku, Niigata 950-3198, Japan.  
Tel.: +81(25)257-4455  
Fax: +81(25)257-4456.  
E-mail: tsuchiya@nuhw.ac.jp

## Artículo Original

mario para CV es la coleditiasis<sup>11-16</sup>, pero no todos los pacientes con coleditiasis desarrollan CV. En Chile, aunque la tasa de mortalidad estandarizada por edad de CV fue de 11,3 por 100.000 (0,0113%) entre 1985 y 2002<sup>17</sup>, sólo 38,8% de las mujeres adultas y 14,9% de los hombres adultos eran portadores de coleditiasis entre 1972 y 1995<sup>18</sup>. Por otro lado, el ají rojo es una especia de alto consumo entre la población chilena, por lo que el desarrollo de CV en mujeres chilenas no podría ser explicado sólo por la presencia de coleditiasis y el consumo de ají rojo. Además, existen factores genéticos y ambientales indeterminados que también pudieran tener relación con un mayor riesgo de CV en la población chilena.

Shibuya y cols, reportaron que el ají rojo comprado en un mercado de Santiago de Chile estaba contaminado con aflatoxinas B1 y B2<sup>19</sup>. La correlación entre la ingesta de aflatoxinas y el riesgo de cáncer de hígado es bien conocida<sup>20,21</sup>. Estudios previos han mostrado una asociación entre exposición a las aflatoxinas y el riesgo de CV<sup>22,23</sup>. Además, existe la posibilidad de que la exposición a las aflatoxinas pueda estar asociada con un mayor riesgo de coleditiasis y no con el CV, dado que la coleditiasis está considerada como una condición precancerosa. Identificar los factores de riesgo para la coleditiasis puede también conducirnos a la prevención del CV. Por ello, nos propusimos determinar cuáles variantes genéticas relacionadas al metabolismo de las aflatoxinas están asociadas con el riesgo de coleditiasis, como también el riesgo de CV en las mujeres chilenas.

En humanos, el efecto carcinogénico de la aflatoxina B1 resulta de su unión con el ADN y de su conversión a 8,9-epóxido por la enzima citocromo P450 (CYP)<sup>24</sup>. Puesto que CYP1A2 y CYP3A4 llevan a una activación de la aflatoxina B1<sup>25</sup>, las variantes genéticas de estas enzimas pudieran estar relacionadas con un riesgo elevado de CV.

Hemos encontrado que variantes genéticas involucradas en la formación de cálculos vesiculares, podrían estar relacionadas con el riesgo de CV en mujeres chilenas<sup>26</sup>. Sin embargo, la asociación entre polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de las aflatoxinas y el riesgo de desarrollar un CV no ha sido evaluada.

El objetivo del estudio fue determinar si las variantes genéticas relacionadas con el metabolismo de las aflatoxinas estarían involucradas con el riesgo de CV en mujeres chilenas.

### Material y Métodos

#### Sujetos de estudio

Se incluyeron en el estudio 57 mujeres con CV (edad promedio 56,47 ± IC 11,16 años) confirmadas con estudio histológico del Hospital Dr. Sótero del

Río, Santiago de Chile, entre enero de 2007 y febrero de 2008. Además, un segundo grupo de 119 mujeres con coleditiasis (edad promedio 42,45 ± IC 8,84 años), confirmadas con estudio ecográfico y sometidas a colecistectomía. Setenta controles (edad promedio 45,77 IC ± 14,06 años) del mismo hospital, portadores de várices o hernia, sin coleditiasis ni cáncer al estudio ecográfico, fueron seleccionados y randomizados en el mismo período. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

#### Extracción y almacenamiento de ADN

El ADN genómico fue extraído de la sangre de los sujetos o de muestras de tejidos incluidas en bloques de parafina, usando equipos comerciales estándar para muestras de sangre (Extractor de ADN *WB-rapid*, Industrias de Productos químicos de Wako Pure, Osaka, Japón) y para muestras de bloque de parafina (Dexpat, Takara Bio Co. Ltd., Tokio, Japón). Las muestras de ADN fueron almacenadas en un congelador a menos 80 °C hasta la realización de los análisis de polimorfismo genético.

#### Extracción de ADN

El estudio del polimorfismo de CYP1A2 rs762551 fue realizado usando el Taqman® *SNP Genotyping Assay* de Applied Biosystems (Foster City, CA, EE.UU.). El código de identificación del ensayo fue el C\_8881221\_40. El estado de las variantes genéticas de CYP3A4 rs2740574 se analizó usando el Custom TaqMan® *SNP Genotyping Assay* de Applied Biosystems. Los componentes de los reactivos para una reacción única de 10 µl, se realizó usando un platillo de 96 hoyos. La muestra incluyó ADN genómico, TaqMan®, mezcla estándar para tipificación genética (Applied Biosystems), mezcla de ensayo SNP para tipificación genética (Applied Biosystems), y agua libre de DNAasa. Las condiciones del termociclador (PE 9700, Biosystems aplicado) fueron: 95°C durante 10 minutos, seguido de 40 ciclos de 92°C para 15 segundos y 60°C para 1 minuto. Después de la reacción PCR, la lectura de plato y la discriminación al azar fueron analizadas usando un multiplexor sistema QPCR de tiempo real (Mx3000P, Stratagene Japón, Tokio).

Para el control de calidad, todos los ensayos de tipificación genética fueron realizados dos veces, y la reproducción fue 100% concordante.

#### Evaluación estadística

Se usó la prueba del  $\chi^2$  para evaluar la asociación entre los genotipos o alelos y el riesgo de CV. Las *odds ratios* (ORs) e intervalos de confianza del 95% (95% CI) fueron calculadas por coeficientes de regresión logísticos. Valores de p menores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. La

distribución genotípica de los polimorfismos en los controles fue comparada con lo esperado, en base al equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) por la prueba de  $\chi^2$  (Pearson). Cuando los valores de p excedieron 0,05, se estimó que la muestra estaba bajo el HWE. Basado en nuestros resultados de asociaciones entre polimorfismos y CV, designamos el alelo que presumíamos aumentaba el riesgo de CV como “el alelo de riesgo”. Los análisis estadísticos fueron realizados usando el software SAS (Release 6.12, SAS Institute, Inc, Cary, NC, EE.UU.) y el software STATA (SE 8.0, Stata Corporación, College Station, TX, EE.UU.).

## Resultados

La Tabla 1, muestra características demográficas seleccionadas de los pacientes estudiados. El promedio de edad de los pacientes con CV fue considerable-

mente más alto que los pacientes con litiasis vesicular ( $p < 0,001$ ) y controles ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los valores promedios de altura, peso, o índice de masa corporal en los tres grupos.

La Tabla 2 muestra la asociación del polimorfismo CYP1A2 rs762551 con riesgo de litiasis vesicular. La distribución de los genotipos en los controles concordó con HWE ( $p = 0,112$ ). Las frecuencias “alelos de riesgo” entre los controles, los pacientes con litiasis biliar, y los pacientes con CV fueron de 22,9, 22,7, y 23,6%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la frecuencia alélica o genotípica del polimorfismo del CYP1A2 rs762551 entre los tres grupos estudiados.

La Tabla 3 muestra la asociación del polimorfismo de CYP3A4 rs2740574 con riesgo de CV. La distribución de genotipo fue consistente con HWE en los

**Tabla 1. Características demográficas de sujetos de estudio**

|                          | Controles           | Colelitiasis        | CV                  | Valor p                |                    |               |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|--------------------|---------------|
|                          | (promedio $\pm$ DE) | (promedio $\pm$ DE) | (promedio $\pm$ DE) | Control vs colestiasis | Colelitiasis vs CV | Control vs CV |
| Edad (años)              | 45,8 $\pm$ 14,1     | 42,7 $\pm$ 9,2      | 56,5 $\pm$ 11,2     | ns                     | $p < 0,001$        | $p < 0,001$   |
| Talla (m)                | 1,56 $\pm$ 0,07     | 1,57 $\pm$ 0,07     | 1,54 $\pm$ 0,06     | ns                     | ns                 | ns            |
| Peso (kg)                | 72,1 $\pm$ 15,5     | 69,3 $\pm$ 12,8     | 64,1 $\pm$ 12,8     | ns                     | ns                 | ns            |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 29,5 $\pm$ 6,1      | 28,2 $\pm$ 4,8      | 27,3 $\pm$ 5,6      | ns                     | ns                 | ns            |

Colelitiasis: pacientes con litiasis vesicular; CV: pacientes con cáncer vesicular. Los datos de peso y talla fueron recolectados de 70 controles, 119 pacientes con colestiasis y 26 pacientes con cáncer vesicular.

**Tabla 2. La asociación del polimorfismo CYP1A2 rs762551 con el riesgo de cáncer vesicular**

| Genotipo  | Controles<br>n (%) | Colestiasis<br>n (%) | CV<br>n (%) | Odds ratio (95% Intervalo de confianza) |                    |                    |
|-----------|--------------------|----------------------|-------------|---|--------------------|--------------------|
|           |                    |                      |             | Colestiasis vs controles                | CV vs controles    | CV vs colestiasis  |
| A/A       | 44 (62,9)          | 69 (58,0)            | 34 (59,7)   | 1,0                                     | 1,0                | 1,0                |
| A/C       | 20 (28,6)          | 46 (38,6)            | 19 (33,3)   | 1,47 (0,77 - 2,80)                      | 1,23 (0,57 - 2,66) | 0,84 (0,43 - 1,65) |
| C/C       | 6 (8,5)            | 4 (3,4)              | 4 (7,0)     | 0,43 (0,11 - 1,59)                      | 0,86 (0,23 - 3,30) | 2,03 (0,48 - 8,61) |
| $P_{HWE}$ | 0,112              | 0,267                | 0,556       |   |                    |                    |

Colelitiasis: pacientes con litiasis vesicular; CV: pacientes con cáncer vesicular;  $P_{HWE}$ : P para la prueba de equilibrio Hardy-Weinberg.

**Tabla 3. Asociación del polimorfismo del CYP3A4 rs2740574 con el riesgo de cáncer vesicular**

| Genotipo  | Controles<br>n (%) | Colestiasis<br>n (%) | CV<br>n (%) | Odds ratio (95% Intervalo de confianza) |                  |                   |
|-----------|--------------------|----------------------|-------------|---|------------------|-------------------|
|           |                    |                      |             | Colestiasis vs controles                | CV vs controles  | CV vs colestiasis |
| A/A       | 63 (90,0)          | 102 (85,7)           | 53 (93,0)   | 1,0                                     | 1,0              | 1,0               |
| A/G       | 17 (10,0)          | 17 (14,3)            | 4 (7,0)     | 1,50 (0,59-3,82)                        | 0,68 (0,19-2,45) | 0,45 (0,15-1,41)  |
| G/G       | 0                  | 0                    | 0           |   |                  |                   |
| $P_{HWE}$ | 0,660              | 0,401                | 0,784       |   |                  |                   |

Colelitiasis: pacientes con litiasis vesicular; CV: pacientes con cáncer vesicular;  $P_{HWE}$ : P para prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg.

## Artículo Original

controles ( $p = 0,660$ ). El genotipo de riesgo G-G' no fue detectado en los sujetos estudiados. La frecuencia del "alelo de riesgo" (G) fue de 5,0% en los controles, 7,1% en los pacientes con litiasis vesicular, y 3,5% en los pacientes con CV, no encontrando diferencias significativas entre los tres grupos, lo que indica que no había ninguna diferencia significativa en la frecuencia genotípica entre los tres grupos.

### Discusión

En este estudio hospitalario de casos y controles, los portadores de al menos un "alelo de riesgo" del polimorfismo de CYP1A2 rs762551 o CYP3A4 rs2740574, tuvieron un 40,3% y 7,0% de asociación con pacientes con CV, respectivamente. Sin embargo, no hubo ninguna asociación significativa entre estas variantes genéticas y el riesgo de CV.

El alto consumo de ají rojo ha sido identificado como un factor de riesgo de CV en mujeres chilenas portadoras de coleditiasis<sup>10</sup>. El *kimchi*, un plato tradicional de la gastronomía coreana, contiene una cantidad significativa de ají rojo. Corea tiene una alta incidencia de CV en algunas regiones del país. Un coreano adulto típico consume un promedio de 50- 200 g de *kimchi* por día, y su mercado en Corea excedió 130 millones de dólares estadounidenses en 2002<sup>27</sup>. Sin embargo, varios estudios han reportado que la coleditiasis tiene una baja incidencia entre los coreanos (2,0-4,2% de la población)<sup>28,29</sup>. Estos hallazgos apoyarían la hipótesis que el ají rojo podría ser un factor de riesgo de CV, pero no de coleditiasis.

Aunque la litiasis vesicular es el principal factor de riesgo de CV, la tasa de incidencia de CV es bastante baja comparada con la tasa de coleditiasis. Ya que el ají rojo es ampliamente consumido entre la población chilena, el desarrollo de CV en mujeres chilenas podría estar relacionado con alteraciones genéticas producidas por sustancias contenidas en esta especie.

Al menos dos estudios han proporcionado evidencias de una relación entre la exposición a aflatoxina y cáncer del tracto biliar, incluyendo CV y cáncer de vía biliar extrahepática<sup>22,23</sup>. En estos estudios, se describe un mayor riesgo de cáncer de hígado y cáncer de vía biliar extrahepática por exposición a altos niveles de aflatoxinas, en humanos<sup>23</sup> y en primates<sup>22</sup>. Así, el alto consumo de un alimento contaminado con aflatoxinas aumentaría el riesgo de CV. Basado en estos hallazgos, hemos tratado de detectar aflatoxina en el ají rojo chileno. Aunque los niveles fueran bajos, se descubrió la presencia de aflatoxinas B1 (2,1 ng/g) y B2 (0,5 ng/g) en el ají rojo chileno<sup>19</sup>, por lo tanto, el CV en mujeres chilenas podría desarrollarse por el consumo de ají rojo contaminado con aflatoxinas. Por estas razones hemos investigado la presencia de variacio-

nes genéticas relacionadas con el metabolismo de las aflatoxinas en pacientes con CV, con litiasis vesicular y controles sin patología biliar.

La aflatoxina B1 es transformada en un carcinógeno por las enzimas CYP<sup>24</sup>, y CYP1A2 y CYP3A4 que desempeñan roles críticos en el metabolismo de la aflatoxina B1<sup>25</sup>. Por lo tanto, estas predisposiciones genéticas pueden estar relacionadas con el mayor riesgo de CV en mujeres chilenas. El CYP1A2 desempeña un papel importante en la bioactivación de la aflatoxina B1 a su metabolito carcinogénico<sup>30</sup>. Aunque se han reportado varios polimorfismos de nucleótido simple de CYP1A2<sup>31</sup>, Sachse y cols, han demostrado que sólo los polimorfismos CYP1A2 rs762551 y CYP1A2 rs35694136 deben ser analizados en la evaluación rutinaria del genotipo CYP1A2<sup>32</sup>. Puesto que la sustitución de la base A por C del polimorfismo de CYP1A2 rs762551 (A164C), puede influir en la actividad y el grado de inducibilidad de CYP1A2, en el presente trabajo examinamos la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo CYP1A2 rs762551 en los tres grupos estudiados. Además del CYP1A2, el CYP3A4 es también una enzima principal de la familia CYP implicada en el metabolismo humano de las aflatoxinas. Aunque se conoce poco sobre las consecuencias funcionales del polimorfismo CYP3A4 rs2740574 (A392G), éste ha sido relacionado con la susceptibilidad al cáncer de próstata<sup>33-35</sup>. Debido a esto, examinamos la asociación entre este polimorfismo y el riesgo de CV.

En este estudio, no se encontró ninguna diferencia significativa en la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo de CYP1A2 y CYP3A4 en los tres grupos de estudio. Nuestros hallazgos muestran una asociación estadística simple que no indica una relación causal entre estos dos polimorfismos y el riesgo de CV, aunque estos datos tampoco podrían negar una relación de estas enzimas con el riesgo de CV y el consumo de ají rojo. El polimorfismo CYP3A5 se ha asociado con niveles aumentados de la aflatoxina B1 mutagénicos -exo-8,9-epóxido, en particular en individuos con CYP3A4 bajo<sup>36</sup>, relación que sugiere que son necesarios estudios adicionales sobre otras enzimas como CYP3A5 u otros polimorfismos de nucleótido simple de CYP1A2 y CYP3A4, para clarificar los factores de riesgo genéticos implicados en el metabolismo de las aflatoxinas.

Este trabajo de investigación tuvo las limitaciones siguientes: para nuestro estudio de casos y controles el tamaño de la muestra fue pequeño, especialmente en el número de pacientes con CV; por lo tanto, nuestros resultados pueden haber reducido el poder estadístico para detectar una posible asociación entre variantes genéticas y riesgo de CV, o pueden no haber dejado reflejar con exactitud los factores de riesgo genéticos para el desarrollo de CV. Sin embargo, este es el pri-

mer informe que dice relación con frecuencias genotípicas de los polimorfismos del CYP1A2 y CYP3A4 en mujeres chilenas con coleditiasis y CV. También hubo una diferencia estadística significativa en la edad del grupo CV (56,5 vs 45,8 y 42,7) comparado con controles y con pacientes con coleditiasis. Para clarificar la asociación entre estos factores genéticos y el riesgo de CV es necesario un estudio adicional, que incluya un mayor número de casos y controles.

En conclusión, los polimorfismos del CYP1A2 rs762551 y CYP3A4 rs2740574, que juegan un rol fundamental en el metabolismo de las aflatoxinas, no se asociaron con un mayor riesgo de CV en las mujeres chilenas estudiadas. Aunque nuestros hallazgos requieren de confirmación adicional, ellos proporcionan datos básicos que muestran que estas variantes genéticas no se asocian con un mayor riesgo de CV en mujeres chilenas, sin embargo, estos resultados preliminares deben ser confirmados en un estudio más amplio.

### Reconocimientos

Este estudio fue apoyado en parte por una Subvención para la Investigación Científica (C) (#19590582) del Ministerio japonés de Educación, Ciencia, Deportes y Cultura.

### Resumen

**Introducción/objetivo:** El alto consumo de ají rojo ha demostrado ser un factor de riesgo de cáncer vesicular (CV) en mujeres chilenas con cálculos vesiculares. Los cálculos vesiculares son la causa principal de CV, no obstante, no todos los pacientes con cálculos vesiculares desarrollan CV. Debido a que el ají rojo

es una especie ampliamente consumida entre la población chilena, el desarrollo de CV en las mujeres chilenas no puede ser explicado en su totalidad sólo por la presencia de cálculos vesiculares y consumo de ají rojo. Factores genéticos además de éstos y otros factores ambientales, también podrían estar relacionados con un aumento del riesgo de CV. Nuestro objetivo es estudiar si los polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo de la aflatoxina están relacionados con el riesgo de CV en mujeres chilenas, porque detectamos aflatoxinas B1 y B2 en ajíes rojos comprados en Santiago de Chile. **Métodos:** El estudio caso control, incluyó 57 pacientes con CV, 119 pacientes con cálculos vesiculares, y 70 controles. Se extrajo ADN de la sangre de los sujetos o de bloques de parafina, usando kits comerciales estándar. El estado de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 (CYP) 1A2 rs762551 y CYP3A4 rs2740574 fueron estudiados usando el ensayo de genotipo SNP TaqMan® o el ensayo de genotipo SNP Custom TaqMan®, respectivamente. **Resultados:** En el ensayo para el polimorfismo CYP1A2, de los 57 pacientes con CV, 23 (40,3%) tuvieron al menos un alelo menor (A/C o C/C). No obstante, no hubo diferencias significativas en las frecuencias genotípicas o alélicas entre los tres grupos. En el ensayo para el polimorfismo CYP3A4, el genotipo menor G/G no fue detectado en los tres grupos, y no hubo diferencias significativas en las frecuencias genotípicas o alélicas entre los tres grupos. **Conclusión:** Estos polimorfismos genéticos no estaban relacionados con el riesgo de CV en mujeres chilenas. Es necesario realizar más estudios, incluyendo mayor número de controles y casos para confirmar este resultado exploratorio preliminar.

**Palabras clave:** Cáncer vesicular, susceptibilidad genética, CYP1A2, CYP3A4, aflatoxina.

### Referencias

- 1.- Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706.
- 2.- Ríos-Dalenz I J, Correa P, Haenszel W. Morbidity from cancer in La Paz, Bolivia. *Int J Cancer* 1981; 28: 307-14.
- 3.- Henderson BE. Summary Report of the Sixth Symposium on Cancer Registries and Epidemiology in the Pacific Basin. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1186-90.
- 4.- Strom BL, Soloway RD, Ríos-Dalenz JL, Rodríguez-Martínez HS, West SL, Kinman JL, et al. Risk Factors for Gallbladder Cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995; 76: 1747-56.
- 5.- Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
- 6.- Konstantinidis LT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez del Castillo C, Tanabe KK, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg* 2009; 144: 441-7.
- 7.- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC, 2007.
- 8.- Miquel JF, Covarrubias C, Villarroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
- 9.- Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, Ferrecio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *Int J Cancer* 2008; 123: 1411-6.
- 10.- Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Báez S, Endoh K, et al.

## Artículo Original

- Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 2002;102: 407-11.
- 11.- Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1402-10.
  - 12.- Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gall bladder carcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 667-73.
  - 13.- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-76.
  - 14.- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-602.
  - 15.- Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Muñoz S. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol* 2006; 93: 624-8.
  - 16.- Hsing AW, Gao YT, Han TQ, Rashid A, Sakoda LC, Wang BS, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2007;97:1577-82.
  - 17.- Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. Cáncer de vesícula biliar: tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 565-74.
  - 18.- Serra I, Yamamoto M, García V, et al. Diet, gallstones and gallbladder cancer. *Gan No Rinsho* 1997; 43: 404-12.
  - 19.- Shibuya N, Kasahara S, Báez S, Calvo A, Tsuchiya Y, Yamamoto M, et al. Mutagenicity of red chili pepper as a risk factor for gallbladder cancer in Chile. *Gastroenterol Latinoam* 2008; 19: 327.
  - 20.- Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 118-25.
  - 21.- Abdel-Wahab M, Mostafa M, Sabry M, el-Farrash M, Yousef T. Aflatoxins as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Egypt, Mansoura Gastroenterology Center study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1754-9.
  - 22.- Sieber SM, Correa P, Dalgard DW, Adamson RH. Induction of osteogenic sarcomas and tumors of the hepatobiliary system in nonhuman primates with aflatoxin B1. *Cancer Res* 1979; 39: 4545-54.
  - 23.- Olsen JH, Dragsted L, Autrup H. Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer* 1988; 58: 392-6.
  - 24.- Iyer RS, Voehler MW, Harris TM. Adenine adduct of aflatoxin B-1 epoxide. *J Am Chem Soc* 1994; 116: 8863-9.
  - 25.- Wild CP, Turner PC. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis* 2002; 17: 471-81.
  - 26.- Báez S, Tsuchiya Y, Calvo A, Pruyas M, Nakamura K, Kiyohara C, et al. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 372-8.
  - 27.- Gallagher EP, Kunzeb KL, Stapleton PL, Eaton DL. The kinetics of aflatoxin B1 oxidation by human cDNA-expressed and human liver microsomal cytochromes P450 1A2 and 3A4. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 595-606.
  - 28.- Kim M, Chun J. Bacterial community structure in kimchi, a Korean fermented vegetable food, as revealed by 16S rRNA gene analysis. *Int J Food Microbiol* 2005; 103: 91-6.
  - 29.- Lee SY, Lee SK, Kim JW, et al. Clinical study on gallstone prevalence in general health screening people. *Korean J Intern Med* 1994; 47: 352-8.
  - 30.- Jung HW, Kim YS, Kim MW, et al. Prevalence of gallstones in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 1992; 13: 581-91.
  - 31.- Aklillu E, Carrillo JA, Makonneng E, Hellman K, Pitarque M, Bertilsson L, et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 659-69.
  - 32.- Sachse C, Bhambra U, Smith G, Lightfoot TJ, Barrett JH, Scollay J, et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 68-76.
  - 33.- Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1225-9.
  - 34.- Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, Williams TL, Levin H, Klein EA, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 901-5.
  - 35.- Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Murata T, Takayama K, et al. Expression of cytochrome P450 3A4 and its clinical significance in human prostate cancer. *Urology* 2009; 74: 391-7.
  - 36.- Wojnowski L, Turner PC, Pedersen B, Hustert E, Brockmüller J, Mendy M, et al. Increased levels of aflatoxin-albumin adducts are associated with CYP3A5 polymorphisms in The Gambia, West Africa. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 691-700.