

Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Susceptibilidad genética del
cáncer colorrectal: influencia de
polimorfismos genéticos en el
desarrollo de cáncer colorrectal y
lesiones preneoplásicas en
familiares de primer grado de
pacientes con cáncer colorrectal

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Lanas Arbeloa, Ángel
García González, Asunción

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA DEL
CÁNCER COLORRECTAL:
INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS
GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE
CÁNCER COLORRECTAL Y
LESIONES PRENEOPLÁSICAS EN
FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE
PACIENTES CON CÁNCER
COLORRECTAL**

Autor

Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Director/es

Lanas Arbeloa, Ángel

García González, Asunción

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



Susceptibilidad genética del cáncer colorrectal. Influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de cáncer colorrectal y lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal.

TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2015

DOCTORANDO

Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Aparato Digestivo



Universidad Zaragoza

**Susceptibilidad genética del cáncer colorrectal.
Influencia de polimorfismos genéticos en el
desarrollo de cáncer colorrectal y lesiones
preneoplásicas en familiares de primer grado de
pacientes con cáncer colorrectal.**

TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2015

DOCTORANDO

Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Aparato Digestivo

DIRECTORES

Dra. María Asunción García González

Investigadora senior.

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IIS Aragón)

Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA)

Dr. Ángel Lanas Arbeloa

Catedrático de Medicina. Universidad de Zaragoza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo HCU

Dña. MARIA ASUNCIÓN GARCÍA GONZÁLEZ, investigadora del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, (ISS Aragón) de Zaragoza, España.

CERTIFICA: Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Susceptibilidad genética del cáncer colorrectal. Influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de cáncer colorrectal y lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal” ha sido realizada bajo su dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía **Dña Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo** como trabajo para optar al grado de Doctor. Hallándose concluida y reuniendo las condiciones necesarias, autoriza su presentación a fin de que pueda ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza a 9 de Noviembre de 2015.



Fdo: Dra. María Asunción García González

D. ÁNGEL LANAS ARBELOA, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio del de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Catedrático de Patología Médica del Aparato Digestivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Susceptibilidad genética del cáncer colorrectal. Influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de cáncer colorrectal y lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal” ha sido realizada bajo su dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía **Dña Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo** como trabajo para optar al grado de Doctor.

Hallándose concluida y reuniendo las condiciones necesarias, autoriza su presentación a fin de que pueda ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza a 9 de Noviembre de 2015.

Fdo: Dr. Ángel Lanás Arbeloa
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo HCU
Catedrático de Medicina. Universidad de Zaragoza

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Instituto de Salud Carlos III (CM12/00213), el CIBERehd, el Gobierno de Aragón, la Sociedad Aragonesa de Patología Digestiva y la Asociación Española de Gastroenterología.

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la Dra. María Asunción García González, por su supervisión crítica de este proyecto y por su constante implicación y apoyo. Gracias por encauzar las aguas de este río, sin tu conocimiento no hubiera sido posible desarrollar este trabajo.

A mi director de tesis, el Dr. Ángel Lanas Arbeloa, por ofrecerme la oportunidad de trabajar con él y trasmitirme su interés y compromiso con la investigación.

Al Dr. Ángel Ferrandez Arenas que desde el principio apostó con fuerza por este proyecto.

A Patricia Carrera, por su trabajo y dedicación, por no dudar en prestarme su ayuda a pesar de la inminente llegada de Marcos.

A Samantha Arechavaleta, por su trabajo minucioso y su infinita paciencia.

Al personal de la Unidad de Apoyo a la Investigación. A Pilar Roncalés, Pilar Sebastián y Jessica Montero, por vuestro apoyo tanto laboral como emocional.

A todo el personal de la Unidad de Endoscopias del Hospital Clínico Lozano Blesa, por su colaboración en la realización del proyecto y por sus palabras de ánimo constantes.

A mis compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario, por todo el conocimiento transmitido y su gran dedicación al trabajo, que desde el inicio de mi trayectoria en esta profesión han supuesto un ejemplo a seguir. En especial a los Dres Miguel Angel Simón y Julio Ducons, gracias por vuestro apoyo incondicional y vuestra amistad.

Al Dr Enrique Quintero, la Dra Marta Carrillo y la Dra Inmaculada Alonso por su impecable colaboración en este proyecto.

A Pedro, por hacerme reír cada día y conseguir que los momentos más duros se hicieran livianos. El día que nos conocimos te hable de este proyecto y desde el primer momento supiste que lo lograría.

Gracias a mis queridos padres, Marisol y Joaquín, quienes lo han dado todo para que yo cumpliera mis sueños. Siempre os estaré agradecida por vuestro esfuerzo y amor por mí, sin vuestra ayuda nunca hubiera logrado ser lo que soy. Os quiero mucho

Al pueblo de Tamarite de Litera, en especial a Merce y su hijo Joan. Vuestra actitud e iniciativa es un ejemplo a seguir. Espero que nunca cambie vuestro ánimo y continuéis apoyando siempre la investigación contra el cáncer. Lograremos vencer la batalla.

Finalmente, a los pacientes que han participado y han hecho posible la realización de este proyecto. Durante estos años no ha dejado de sorprenderme la solidaridad y el altruismo que a pesar de todo persiste en nuestra sociedad. Gracias a todos.

ABREVIATURAS

AA	Adenoma avanzado
AAS	Ácido acetil salicílico
AD	Autosómica dominante
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Adenoma no avanzado
AR	Autosómica recesiva
AUC	Área bajo la curva ROC
BMP	Proteína morfogenética oseas
CCR	Cáncer colorrectal
CCRs	Cánceres colorrectales
CeGen	Centro Nacional de Genotipado
CHRPE	Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
CIBA	Centro de Investigación Biomédica de Aragón
CIMP	CpG Island Methylator Phenotyp
COX	Ciclooxigenasa
DALM	Displasia asociada a lesión o masa
DE	Desviación estándar
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EMS	Estabilidad de microsatélites
EUROCARE-4	European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients

FCA	Focos de criptas aberrantes
FCC	Colonoscopia
FDR	False Discovery Rate
FPG	Familiar de primer grado
FSG	Familiar de segundo grado
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
GPC	Guía de práctica clínica
GWAS	Genome-wide association study (estudios de asociación pangenómica)
HNPCC	Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IC	Intervalo de confianza
IMS	Inestabilidad de microsatélites
INC	Inestabilidad cromosómica
LST	“Laterally Spreading Tumors”
LST-G	“Laterally Spreading Tumors” - granulares
LST-NG	“Laterally Spreading Tumors” - no granulares
MAF	Minor allele frequency (frecuencia del alelo menor)
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MDG	Mean Decrease Gini
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MMR	Mismatch Repair Genes
OMS	Organización Mundial de la Salud
OOB-AUC	Out of bag AUC
OR	Odds ratio
PAF	Poliposis adenomatosa familiar

RF	Random Forest
RR	Riesgo relativo
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
TGF	Factor de crecimiento transformador
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Cancer colorrectal. Definición	3
1.2 Epidemiología del CCR. Incidencia y Mortalidad	3
1.3 Clasificación del CCR	7
1.3.1 Clasificación anatómica	7
1.3.2 Clasificación macroscópica	7
1.3.3 Clasificación histológica	8
1.3.3.1 Tumores epiteliales	
1.3.3.2 Tumores no epiteliales o mesenquimales	
1.3.4 Clasificación según el nivel de invasión	10
1.4 Carcinogénesis colorrectal y lesiones precursoras	12
1.4.1 Lesiones precursoras	12
1.4.1.1 Focos de Criptas aberrantes	13
1.4.1.2 Pólipos colorrectales	13
1.4.1.2.1 Adenomas	13
1.4.1.2.2 Pólipos serrados	18
1.4.1.3 Displasia epitelial asociada a EII	20
1.4.2 Vías de carcinogénesis colorrectal	21
1.4.2.1 Vía de inestabilidad cromosómica o vía supresora	22
1.4.2.2 Vía de inestabilidad de microsatélites o vía mutadora	24
1.4.1.3 Vía serrada o fenotipo metilador	26
1.5 Etiología del Cáncer colorrectal	28
1.5.1 CCR esporádico	29
1.5.2 CCR asociado a EII	30
1.5.3 CCR Hereditario	30
1.5.3.1 Síndrome de Lynch o CCR hereditario no polipósico	30
1.5.3.2 Poliposis Adenomatosa Familiar	32
1.5.3.3 Poliposis asociada a MYH	34
1.5.3.4 Síndromes de poliposis hamartomatosa	34
1.5.3.5 Síndrome de poliposis serrada	36
1.5.4 Cáncer colorrectal Familiar	37
1.5.4.1 Cribado en el CCR Familiar	39
1.5.4.2 Genética del CCR Familiar	41
1.6 Susceptibilidad genética	42
1.6.1 Polimorfismos de nucleótido único	43
1.6.2 Estudios de asociación genética	44
1.6.2.1 Estudios de asociación de "gen candidato"	45
1.6.3.1.1 Estudios gen candidato y CCR	46

1.6.3.1.2 Estudios gen candidato y adenomas.....	51
1.6.2.2 Estudios de asociación pangenómica (GWAS).....	54
1.6.3.1.1 Estudios GWAS y CCR.....	55
1.6.3.2.2 Estudios GWAS y adenomas colorrectales.....	63
1.6.2.3 Estudios de asociación y CCR familiar.....	66
2. HIPÓTESIS	69
3. OBJETIVOS	73
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	77
4.1 Población.....	79
4.1.1 Diseño del estudio.....	79
4.1.2 Selección de los sujetos objeto de estudio.....	79
4.1.3 Criterios de inclusión.....	80
4.1.4 Criterios de exclusión.....	80
4.2 Métodos.....	81
4.2.1 Consideraciones éticas del estudio.....	81
4.2.2 Recogida y registro de la información.....	81
4.2.3 Obtención de muestras sanguíneas.....	82
4.2.4 Extracción de ADN genómico procedente de sangre periférica.....	82
4.2.5 Análisis de polimorfismos genéticos.....	82
4.2.5.1 Selección de SNPs	
4.2.5.2 Genotipado de polimorfismos en plataformas de alto rendimiento	
4.2.6 Análisis estadístico.....	87
5. RESULTADOS	89
5.1 Características demográficas de la población.....	91
5.2 Historia familiar de CCR en la población.....	93
5.3 Datos relativos a la colonoscopia.....	94
5.3.1 Características de la colonoscopia diagnóstica.....	94
5.3.2 Hallazgos en la colonoscopia: subgrupos del estudio.....	95
5.3.3 Características demográficas e Historia familiar de CCR de la población en función de los hallazgos endoscópicos.....	97
5.4 Genotipado de los polimorfismos.....	98

5.4.1 Historia familiar de CCR y susceptibilidad genética.....	99
5.4.2 Lesiones preneoplásicas de CCR, susceptibilidad genética e historia familiar de CCR.....	101
5.4.2.1 <i>Estudio de asociación en pacientes con adenomas colorrectales.....</i>	<i>101</i>
5.4.2.2 <i>Estudio de asociación entre las diferentes variantes genéticas y la expresión fenotípica de la lesión (ANA y AA) en función de la historia familiar.....</i>	<i>106</i>
5.4.2.2.1 <i>Adenomas no avanzados.....</i>	<i>107</i>
5.4.2.2.2 <i>Adenomas avanzados.....</i>	<i>114</i>
6. DISCUSIÓN.....	127
7. CONCLUSIONES.....	145
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	149
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	153
10. ANEXOS.....	157
10.1 Anexo I: hoja de recogida de datos.....	159
10.2 Anexo II: anexo de tablas.....	163
10.3 Anexo III: anexo de figuras.....	215
11. BIBLIOGRAFÍA.....	217

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER COLORRECTAL. DEFINICIÓN.

Se denomina cáncer colorrectal (CCR) al tumor maligno que se origina en el colon o en el recto. Tanto el cáncer de colon como el de recto comparten muchas características en común por lo que en la práctica clínica ambas localizaciones se engloban bajo el término de CCR. En la mayoría de los casos, el CCR aparece sobre un pólipo existente en la mucosa colorrectal que, tras una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas, acaba malignizando. Más del 95% de dichas neoplasias corresponden a adenocarcinomas¹ por lo que a lo largo de esta tesis doctoral utilizaremos el término general de CCR para referirnos específicamente al adenocarcinoma de colon y recto.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CCR. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

El CCR es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo. Se estima que un 5% de la población mundial lo desarrollará a lo largo de su vida² con una prevalencia ligeramente superior en varones^{3,4}

En el año 2012, su incidencia se estimó en 1.360.602 nuevos casos y 693.933 personas fallecieron por dicha enfermedad³. El CCR es el tercer tumor más frecuente (9,7% del total de tumores malignos) tras el cáncer de mama y de próstata, y representa la cuarta causa de fallecimiento por cáncer (8,5% de las muertes por cáncer)³. Lejos de disminuir, se estima que su incidencia siga aumentando en los próximos decenios hasta superar los 2.200.000 casos/año con el consiguiente incremento de la mortalidad. Las áreas geográficas con mayor incidencia corresponden a Australia, Nueva Zelanda, EEUU, Canadá, Europa y países asiáticos desarrollados como Corea del Sur o Japón, cuyas cifras prácticamente duplican las observadas en África, Asia, América Central y Sudamérica.

En Europa, el CCR representa el 13% de todos los tumores malignos (excluyendo los de piel no melanoma), es la tercera neoplasia más frecuente y supone la segunda causa de muerte por cáncer sólo superado por el cáncer de pulmón³. Según las estimaciones realizadas por el proyecto EURECCA (acrónimo de European Registration of Cancer Care)⁵ en el año 2012 se diagnosticaron en Europa 342.137 nuevos casos de CCR y 149.984 personas (53% hombres) fallecieron por dicha enfermedad. Los países con mayor incidencia de CCR son Eslovaquia, Hungría y República Checa, mientras que países como Grecia, Chipre y Finlandia presentan las cifras más bajas de CCR en Europa.

En las figuras 1 y 2 se representan las tasas de incidencia y mortalidad por CCR en el mundo y en Europa estimadas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) según los datos recogidos en el Proyecto GLOBOCAN 2012³.

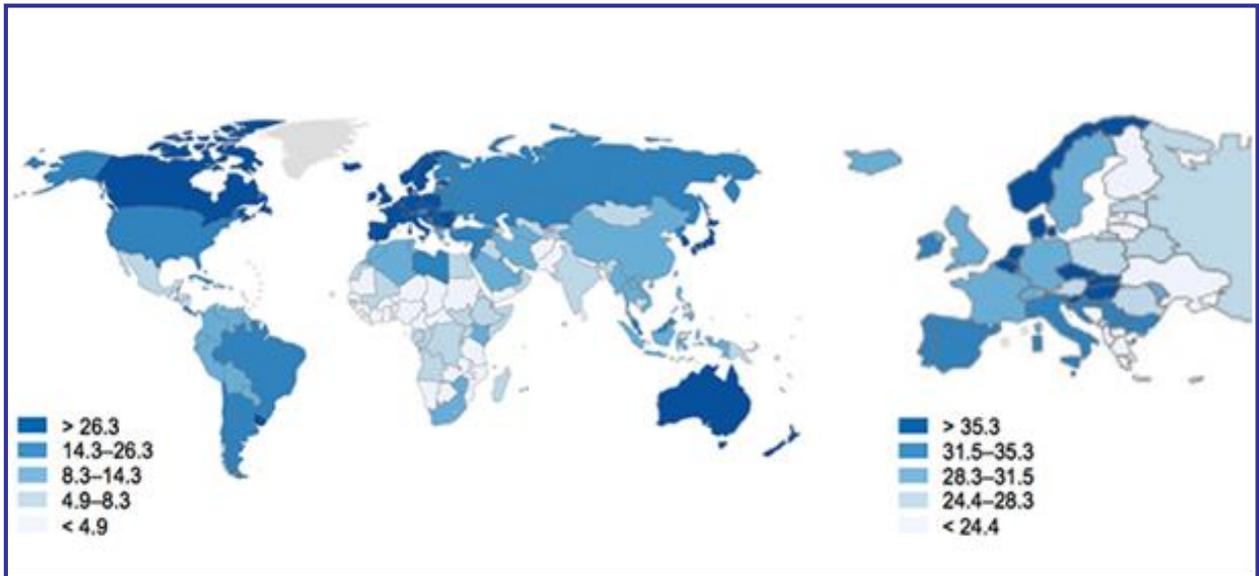


Figura 1. Comparación de las tasas de incidencia de CCR en el mundo (estandarizadas por edad, por 100.000 habitantes). Fuente: Ferlay J *et al*: GLOBOCAN2012v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 (online). International Agency for Research on Cancer. Lyon (France) 2013³. Disponible en : <http://globocan.iarc.fr>

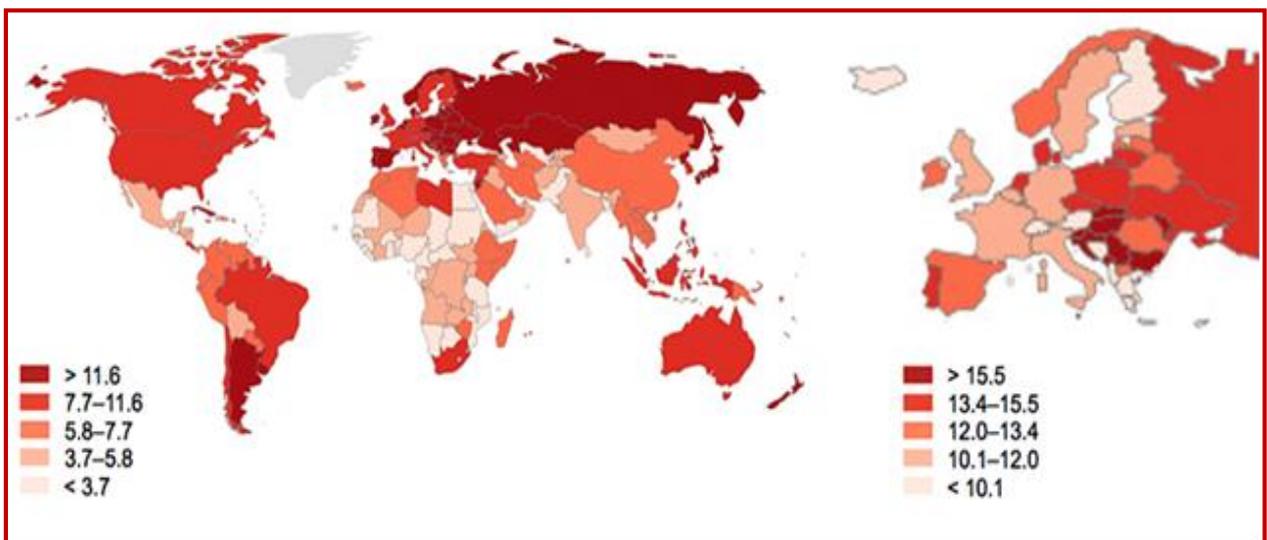


Figura 2. Comparación de las tasas de mortalidad por CCR en el mundo (estandarizadas por edad, por 100.000 habitantes). Fuente: Ferlay J *et al*: GLOBOCAN2012v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 (online). International Agency for Research on Cancer. Lyon (France) 2013³. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.

En España, el CCR es la segunda neoplasia más frecuente en varones y mujeres, detrás del cáncer de pulmón y el de mama, respectivamente, y el tumor maligno más prevalente cuando se consideran ambos sexos conjuntamente^{4, 6}. Se estima que la incidencia de CCR ajustada por edad es de 33.1 por 100.000 habitantes, ocupando el puesto 17º en el ranking de incidencia de CCR a nivel mundial y el 11º en Europa³. Respecto a la mortalidad, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en España tras el cáncer de pulmón y representa la séptima causa global de fallecimiento en nuestro país^{4, 7}. La tasa de mortalidad es de 13.3 por 100.000 habitantes, ocupando el puesto 23º en el ranking europeo³. Las comunidades autónomas con mayor índice de mortalidad por CCR son Asturias, País Vasco, Galicia, Castilla-León, La Rioja y Cataluña mientras que los valores más bajos se observan en Ceuta, Melilla y Castilla-La Mancha⁸. En las siguientes tabla (1) y figuras (3 y 4) se muestran los datos de incidencia y mortalidad por CCR estimados para España en el año 2015 por la IARC según los datos recogidos en el Proyecto GLOBOCAN 2012^{3,9}.

Tabla 1. Previsión de nuevos casos de CCR y de mortalidad por CCR en el año 2015 en la población española Fuente IARC CancerBase No.11 (online). International Agency for Research on Cancer. Lyon (France) 2013⁹. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.

Año		Número estimado de nuevos CCR (todas las edades)			Número estimado de muertes por CCR (todas las edades)		
		Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		19261	12979	32240	8742	5958	14700
	< 65 años	6021	3840	9861	1588	927	2515
	≥65 años	13240	9139	22379	7154	5031	12185
2015		20408	13688	34096	9217	6284	15501
	< 65 años	6380	4006	10386	1679	970	2649
	≥65 años	14028	9682	23710	7538	5314	12852
	Cambio demográfico	1147	709	1856	475	326	801
	< 65 años	359	166	525	91	43	134
	≥65 años	788	543	1331	384	283	667

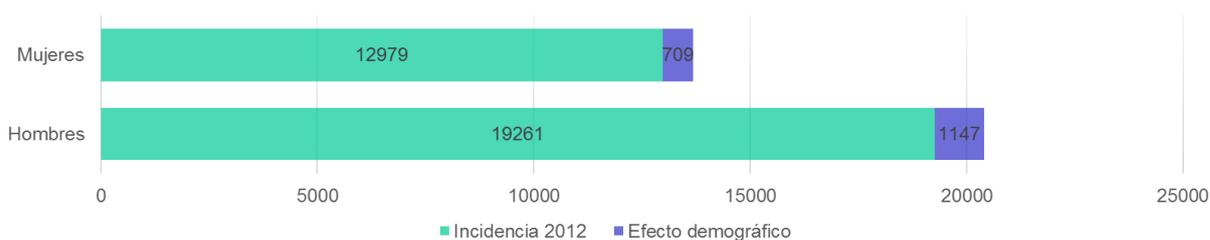


Figura 3. Número estimado de nuevos casos de CCR en España en 2015.



Figura 4. Número estimado de muertes por CCR en España en 2015.

En relación al pronóstico y supervivencia del CCR, los datos procedentes del estudio europeo EURO CARE-4 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) registrados durante el periodo 2000-2002 muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad en España es del 61,5%, valores éstos superiores a los de la media europea (56,2%) e inferiores a los registrados en EEUU (65,5%)¹⁰. La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico¹¹. Sin embargo, y a pesar de que la supervivencia media a los 5 años es próxima al 90% en los estadios precoces, menos del 40% de los casos de CCR son diagnosticados en fases tempranas de la enfermedad. Por ello, en las últimas décadas muchos países han puesto en marcha los denominados programas de cribado o screening del CCR con el fin de detectar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o adenocarcinomas en fases iniciales de progresión tumoral. De esta forma se ha iniciado un camino irreversible en el cribado del CCR en el que la evidencia científica es cada vez mayor y así, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su plan de acción 2008-2013, ha considerado prioritaria la aplicación de medidas de prevención secundaria en las enfermedades crónicas más prevalentes, entre ellas el CCR¹²

1.3. CLASIFICACIÓN DEL CCR.

El CCR puede clasificarse en base a una serie de criterios como la localización anatómica del tumor, el aspecto macroscópico de las lesiones, el tipo histológico tumoral, el nivel de invasión, el patrón de herencia y el mecanismo de carcinogénesis involucrado en su desarrollo. La inclusión de cada una de estas características en la clasificación integral del CCR facilita en gran manera la estadificación dinámica e individualizada de las lesiones, lo cual, a su vez, permitirá estimar con mayor precisión el pronóstico de los pacientes con CCR.

1.3.1. CLASIFICACIÓN ANATÓMICA.

El CCR se clasifica según su localización anatómica en CCR izquierdo o distal, cuando afecta a recto, sigma o colon descendente y en CCR derecho o proximal cuando afecta a ángulo esplénico, colon transverso, ángulo hepático, colon ascendente o ciego. Aunque la distribución anatómica del CCR varía considerablemente según las series, en un estudio realizado en nuestro medio¹³ la mayoría de los CCRs se localizaron en recto (37%) y sigma (31%), siendo menos frecuentes en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%).

1.3.2. CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA.

Las características macroscópicas del tumor dependen principalmente de la fase de desarrollo en la que son diagnosticados y de su localización. La Figura 5 muestra imágenes de colonoscopias correspondientes a los diferentes tipos de CCR descritos en base al aspecto macroscópico de las lesiones¹⁴.

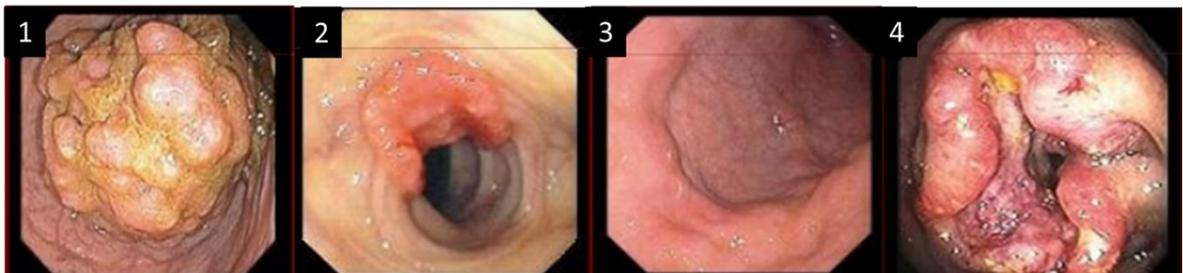


Figura 5. 1) CCR exofítico o polipoideo; la neoplasia crece hacia la luz intestinal, 2) CCR endofítico o ulcerado; la neoplasia crece fundamentalmente en el espesor de la pared intestinal. 3) CCR infiltrante difuso (linitis plástica); la neoplasia presenta un crecimiento predominantemente intramural. 4) CCR anular; hay afectación de toda la pared intestinal y constricción de la luz intestinal

Los CCRs del colon proximal tienden a ser exofíticos mientras que en el colon transverso y descendente son preferentemente endofíticos o anulares¹⁴.

1.3.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

Histológicamente, la pared del colon está formada por las siguientes capas superpuestas: mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa y serosa (Figura 6.1). A su vez, la mucosa está formada por tres capas: epitelio, lámina propia y una fina capa de músculo liso llamada *muscularis mucosa* que separa la mucosa de la submucosa. El epitelio del colon es un epitelio cilíndrico simple que se organiza formando las denominadas criptas de Lieberkühn (Figura 6.2). Dichas criptas son glándulas tubulares simples constituidas principalmente por células absortivas cilíndricas, células caliciformes encargadas de secretar moco que lubrica el tránsito del contenido intestinal y, en menor medida, por células enteroendocrinas. El epitelio asienta sobre la membrana basal la cual lo separa de la lámina propia. Esta última está constituida por un tejido conectivo laxo que contiene capilares, vasos linfáticos, linfocitos, macrófagos y finas estructuras nerviosas que irrigan e inervan el epitelio.

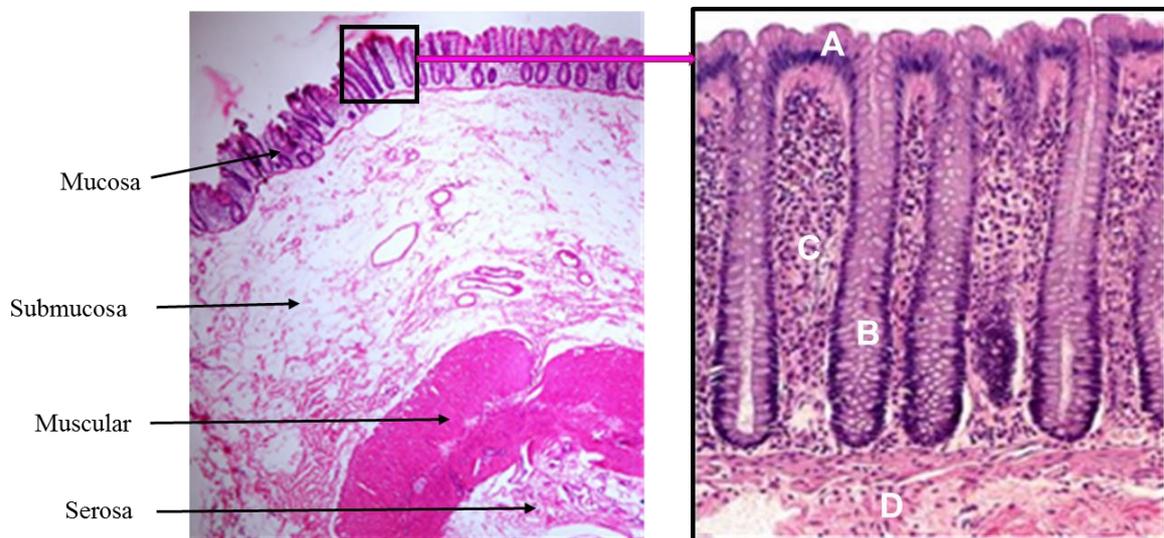


Figura 6.1. Estructura de la pared del colon. **Figura 6.2.** Estructura de la mucosa cólica. A: Epitelio, B: Cripta de Lieberkühn, C; Lámina propia. D; Muscularis mucosa

Aunque la mayoría de los CCR corresponden a adenocarcinomas, existen otros tipos histológicos menos frecuentes. La clasificación histológica más aceptada internacionalmente en el CCR es la propuesta por la OMS (2010) ¹

1.3.3.1. Tumores epiteliales.

- a. **Lesiones premalignas**
 - Adenomas (tubulares, tubulovillosos y vellosos)
 - Neoplasia intraepitelial glandular (de alto o bajo grado)
- b. **Lesiones serradas**
 - Adenoma Serrado Sesil
 - Poliposis serrada
 - Adenoma serrado tradicional.
- c. **Carcinomas**
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma tipo cribiforme
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma micropapilar
 - Carcinoma coloidal
 - Adenocarcinoma serrado
 - Carcinoma con células en anillo de sello
 - Carcinoma de células fusiformes
 - Carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma adenoescamoso
 - Carcinoma indiferenciado
- d. **Tumores neuroendocrinos**

1.3.3.2. Tumores no epiteliales o mesenquimales.

- a. Lipoma
- b. Leiomioma
- c. Melanoma maligno
- d. Ganglioneuroma
- e. Schwannoma
- f. Tum. células granulares
- g. Sarcoma de Kaposi
- h. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
- i. Angiosarcoma
- j. Perineuroma
- k. Linfomas (MALT, de células del manto, de Burkitt, linfoma B, linfoma de células B inclasificable)

Más del 90% de los CCRs son adenocarcinomas originados en el epitelio glandular de la mucosa y caracterizados por la presencia de estructuras glandulares más o menos diferenciadas capaces de producir cantidades variables de moco. Según el porcentaje de estructuras glandulares que contenga el adenocarcinoma se subclasifica en:

- a) *Bien diferenciado*, cuando más del 95% de la neoplasia está formado por estructuras glandulares.

- b) *Moderadamente diferenciado*, cuando el porcentaje de estructuras glandulares representa el 50 – 95 % de la neoplasia.
- c) *Pobrementemente diferenciado*, cuando el porcentaje queda comprendido entre el 5 y el 50 % de la neoplasia
- d) *Indiferenciado*, cuando el componente glandular es inferior al 5 %.

Los adenocarcinomas colorrectales que contienen más de un 50 % de estructuras glandulares (bien y moderadamente diferenciados) son denominados adenocarcinomas de bajo grado mientras que aquellos con un porcentaje de estructuras glandulares inferior al 50 % (poco diferenciados e indiferenciados) son considerados como adenocarcinomas de alto grado². En la práctica clínica, la mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales (70 %) son adenocarcinomas moderadamente diferenciados. Los tumores indiferenciados y los bien diferenciados representan alrededor del 20% y el 10%, respectivamente^{1,15}.
Figura 7

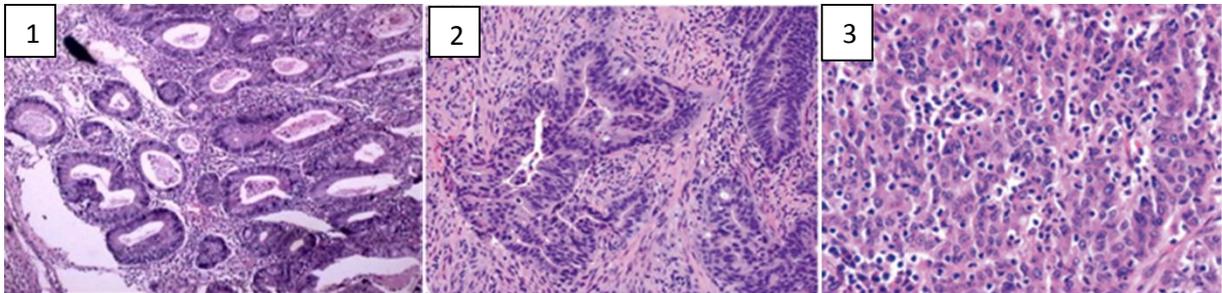


Figura 7: 1) Adenocarcinoma de colon bien diferenciado; 2) moderadamente diferenciado y 3) pobrementemente diferenciado.

Por otra parte, el carcinoma de células escamosas es el tumor más frecuente (80%) de la unión anorrectal, si bien también es posible hallar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico) y melanomas. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% de los casos afectación ganglionar abdominoperineal y en un 20% afectación de ganglios inguinales. Las metástasis a distancia ocurren en un 10% de los pacientes^{16,17}.

En esta tesis usaremos el término CCR para referirnos específicamente al adenocarcinoma colorrectal.

1.3.4. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL NIVEL DE INVASIÓN.

El CCR puede clasificarse en adenocarcinoma temprano o incipiente y adenocarcinoma avanzado. El adenocarcinoma incipiente se define como aquel que afecta a la mucosa y la submucosa. A diferencia del adenocarcinoma gástrico, el CCR incipiente puede presentarse de manera excepcional con metástasis en los ganglios linfáticos regionales. El CCR avanzado es el adenocarcinoma que se extiende más allá de la submucosa afectando a la capa muscular, subserosa, serosa e incluso a los órganos adyacentes. El grado de extensión del CCR a través de la pared intestinal y a los órganos

vecinos se determina de acuerdo con el sistema internacional TNM¹. Tablas 2 y 3. Figura 8.

Las vías de diseminación más frecuentes del CCR son:

- **Vía linfática.** Generalmente sigue un orden anatómico ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afección ganglionar en el momento del diagnóstico.
- **Vía hematógena.** La diseminación se produce a través de los vasos de la pared colorrectal y el drenaje venoso portal. El hígado es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el CCR. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas o cerebrales en ausencia de metástasis hepáticas.
- **Por contigüidad.** El CCR puede invadir y/o fistulizar órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- **Vía peritoneal.** Es poco frecuente pero de pronóstico infausto¹⁸.

Tabla 2. Clasificación TNM del adenocarcinoma de colon (2010)

Categoría T. Extensión en la pared del colon o recto
<p>Tis (in situ): Intraepitelial o invasión de la lámina propia afectando la mucosa (intramucoso)</p> <p>T1: Invasión de la submucosa</p> <p>T2: Invasión de la muscular propia, sin sobrepasarla.</p> <p>T3: Invasión de la serosa o grasa pericólica</p> <p>T4: Invasión de órganos adyacentes y/o peritoneo visceral</p> <p style="padding-left: 20px;">T4a: invasión peritoneo visceral.</p> <p style="padding-left: 20px;">T4b: invasión o adherencia a órganos o estructuras adyacentes.</p>
Categoría N. Afectación ganglionar
<p>N0: Ausencia de afectación de ganglios linfáticos.</p> <p>N1: Presencia de células tumorales en 1-3 ganglios linfáticos regionales.</p> <p style="padding-left: 20px;">N1a: Células tumorales en 1 ganglio linfático regional.</p> <p style="padding-left: 20px;">N1b: Células tumorales en 2-3 ganglios linfáticos regionales.</p> <p style="padding-left: 20px;">N1c: Depósitos de células tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos no peritonizados alrededor de los ganglios linfáticos regionales, pero no en los ganglios linfáticos.</p> <p>N2: Presencia de células tumorales en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales</p> <p style="padding-left: 20px;">N2a: en 4-6 ganglios linfáticos regionales.</p> <p style="padding-left: 20px;">N2b: en 7 o más ganglios linfáticos regionales</p>
Categoría M. Afectación de Órganos o Ganglios linfáticos a distancia
<p>M0: Ausencia de metástasis a distancia.</p> <p>M1: Presencia de metástasis a distancia</p> <p style="padding-left: 20px;">M1a: en un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia.</p> <p style="padding-left: 20px;">M1b: en más de un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia o carcinomatosis peritoneal.</p>

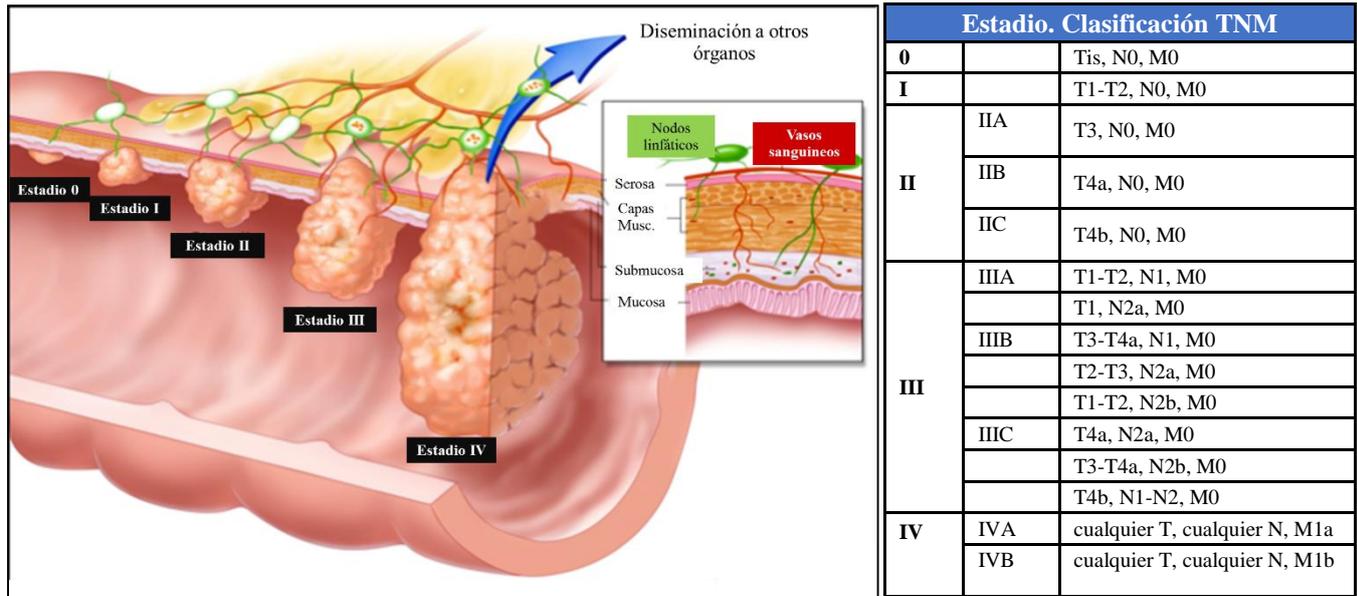


Figura 8 y Tabla 3. Estadios TNM del adenocarcinoma de colon (2010)

1.4 CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL Y LESIONES PRECURSORAS.

El CCR es el resultado final de un largo proceso carcinogénico multifactorial que se desarrolla en distintas etapas y en el que intervienen un elevado número de factores ambientales y genéticos. La mayoría de los CCR se desarrollan a partir de un pólipo existente en la mucosa colorrectal que, tras una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas acumuladas en el tiempo (secuencia adenoma-carcinoma), acaban desencadenando la enfermedad. En otros casos, el CCR asienta sobre lesiones precursoras no polipoideas que son menos frecuentes y que también expondremos a continuación.

1.4.1. LESIONES PRECURSORAS.

El mecanismo de recambio celular que ocurre en las criptas intestinales es importante para entender los procesos de malignización del tejido colorrectal. Las criptas intestinales están constituidas por una zona proliferativa o “nicho de células madre” localizada en la base y una zona de diferenciación localizada hacia la luz intestinal (figura 9). El recambio celular consiste en la generación de clones celulares a partir de las células madre de la zona proliferativa los cuales se especializan en células epiteliales intestinales en la zona de diferenciación. Una vez maduras, las células pierden su capacidad de dividirse de nuevo y finalmente mueren por apoptosis y exfoliación a la luz intestinal¹⁹. La zona proliferativa se caracteriza por un predominio de señales antiapoptóticas (Bcl-2) y proliferativas (Wnt/ β -catenina) mientras que la zona de diferenciación muestra un predominio de señales antiproliferativas (APC, Bmp) que regulan negativamente la vía de la Wnt/ β -catenina^{20,21}. Alteraciones en las vías de señalización que regulan el recambio celular de las criptas cólicas pueden provocar una persistencia de las señales

proliferativas y antiapoptóticas favoreciendo la supervivencia celular, incluso en células defectuosas, y desencadenar el desarrollo del CCR a ese nivel.

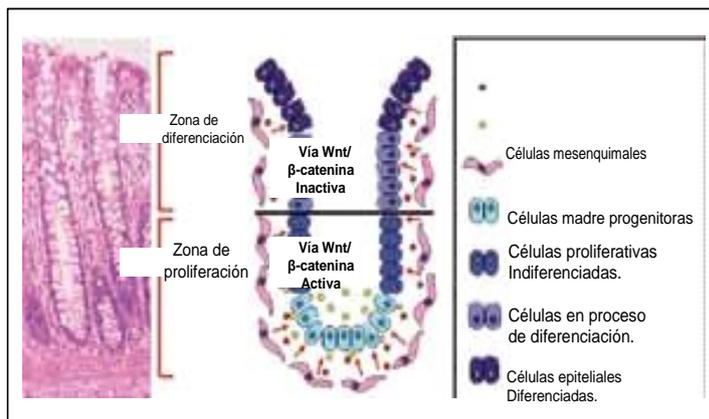


Figura 9. Procesos de recambio celular en la cripta intestinal. En la zona de proliferación, el fenotipo hiperproliferativo se mantiene gracias a la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y por la activación de la vía Wnt/β-catenina. En la zona de diferenciación, la especialización de las células intestinales se mantiene gracias a la inactivación de la vía Wnt/β-catenina.

1.4.1.1. FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES.

Los focos de criptas aberrantes (FCA) representan la lesión preneoplásica más precoz de la neoplasia epitelial producida por un desequilibrio en el patrón normal de recambio celular. Los FCA son criptas aisladas o grupos pequeños de criptas con aberturas anormales hacia la luz intestinal caracterizadas por presentar alteraciones tanto en la arquitectura (forma y tamaño de la cripta) como en la morfología nuclear de las células que constituyen el epitelio de revestimiento de las mismas (atipia celular)¹⁴. Las criptas aberrantes son más grandes que las criptas normales circundantes, el espesor del epitelio es mayor y la apertura luminal es elíptica y no circular como ocurre en las criptas normales. A nivel microscópico se diferencian 2 tipos de criptas aberrantes.

- a) FCA con características de pólipos hiperplásicos. Se caracterizan por presentar una frecuencia elevada de mutaciones en el proto-oncogen RAS.
- b) FCA displásicos (microadenomas). Se asocian a mutaciones en el gen APC. Estas lesiones evolucionan a adenomas.

1.4.1.2. PÓLIPOS COLORRECTALES.

Los pólipos colorrectales se clasifican según sus características histológicas en adenomatosos (60-70%), hiperplásicos o serrados (10-30%) y una miscelánea de lesiones (10-20%) que incluye pólipos inflamatorios, juveniles, hamartomatosos y otras lesiones no mucosas (lipoma, carcinoide, pólipo linfóide y neumatosis cistoide intestinal).

1.4.1.2.1. ADENOMAS.

Diversos estudios epidemiológicos y de intervención demuestran que el 95% de los CCR se originan a partir de un adenoma colorrectal. Se estima que al menos la mitad de

la población adulta de los países occidentales desarrollará algún adenoma a lo largo de su vida y que aproximadamente una décima parte de dichas lesiones evolucionarán a CCR²². El mayor riesgo de presentar adenomas se observa en varones a partir de los 50 años. En este sentido, la Guía de Práctica Clínica elaborada por la Sociedad Americana de Endoscopia y el Colegio Americano de Gastroenterología (2015) sobre indicadores de calidad de colonoscopia estima que deberían detectarse adenomas en $\geq 25\%$ de los individuos adultos asintomáticos mayores de 50 años ($\geq 30\%$ si son varones y $\geq 20\%$ si son mujeres) sometidos a una colonoscopia de cribado²³. Según la Guía Británica, este porcentaje se eleva a $\geq 35\%$ cuando la colonoscopia de cribado se realiza en pacientes con un test positivo previo de sangre oculta en heces²⁴. Figura 10.



Figura 10. Imagen endoscópica e imagen directa de pieza quirúrgica de adenomas.

En individuos asintomáticos, los adenomas se distribuyen de forma uniforme a lo largo de todo el colon y el recto^{25,26}. Sin embargo, en el caso de los adenomas de gran tamaño se observa un mayor predominio en zonas distales del colon al igual que ocurre con la mayoría de los CCR. Este hecho apoyaría la hipótesis de la secuencia adenoma-carcinoma que expondremos más adelante. Estudios quirúrgicos y endoscópicos realizados en pacientes sintomáticos describen un predominio de adenomas en el colon izquierdo indicando que los adenomas de localización distal tienen mayor probabilidad de llevar al paciente a solicitar atención médica. Por el contrario, en personas mayores de 60 años se observa un cambio de localización con predominio de adenomas en zonas más proximales independientemente de la presencia o no de síntomas.²⁷

Los adenomas colorrectales son neoplasias intraepiteliales. Histológicamente se caracterizan por presentar alteraciones en la proliferación y maduración celular que dan lugar a una hiperplasia de las criptas con células y núcleos hiperplásicos, alargados, dispuestos en empalizada sobre la membrana basal. Aunque el tipo celular predominante es la célula caliciforme o célula cilíndrica inmadura, los adenomas pueden contener otros tipos celulares como células neuroendocrinas, células de Paneth, mórulas epidermoides y, raramente, melanocitos²⁸⁻³⁰.

Por definición, todos los adenomas presentan cierto grado de displasia. Algunos adenomas pueden contener distintos grados de displasia, por lo que en estos casos se clasificarán en función de su foco más displásico. Según los cambios celulares y arquitecturales observados, la displasia se clasifica en displasia de bajo y alto grado (figura 11).

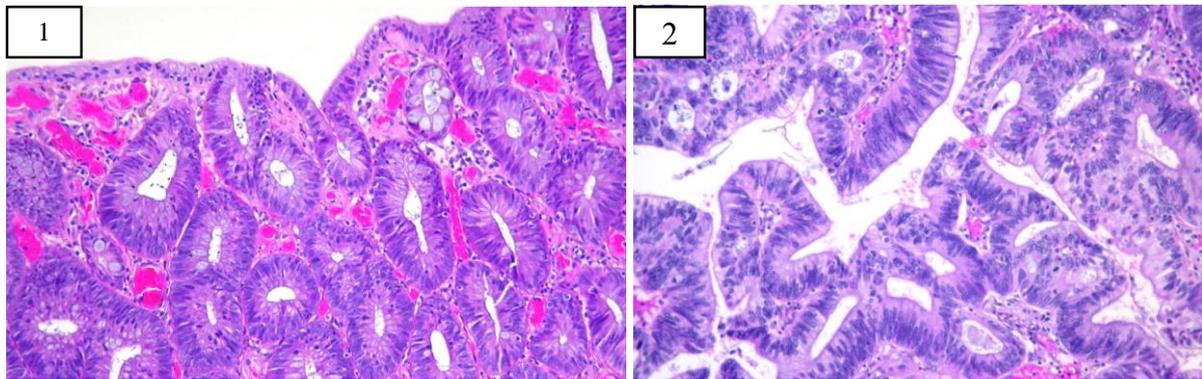


Figura 11. La displasia se caracteriza por un aumento en la proliferación de las células epiteliales con anomalías en su tamaño y desproporción núcleo-citoplasma (atipia citológica), disminución o ausencia de producción de mucina, pseudoestratificación de sus núcleos respecto a la membrana basal (pérdida de la polaridad) y cambios en la configuración arquitectónica de las glándulas. 1) En la displasia de bajo grado, los núcleos son elongados pero uniformes y conservan su polaridad. Las mitosis son infrecuentes y generalmente no atípicas. 2) En la displasia de alto grado, las glándulas muestran una mayor densidad celular con proliferación adicional en el interior de la cripta, apilamiento celular y pérdida de la polaridad que da lugar a un aspecto cribiforme desordenado. Las células presentan núcleos grandes, pleomorfismo, pérdida de polaridad nuclear y mitosis atípicas.

La displasia de alto grado representa el precursor inmediato del adenocarcinoma invasivo, por ello es tan importante su correcta gradación. Aproximadamente un 5-10% de los adenomas la presentan. La displasia de alto grado es generalmente focal y se sitúa en la parte superficial del pólipo. Por ello, no suele requerir tratamiento adicional más allá de la polipectomía si el pólipo puede extirparse completamente²⁸. La displasia de alto grado es equivalente al término “carcinoma in situ” (pTis de la clasificación TNM) o presencia de epitelio neoplásico limitado a la membrana basal. Si el foco neoplásico atraviesa la membrana basal y compromete la lámina propia de la mucosa éste recibe el nombre de carcinoma intramucoso. En ambos casos, el crecimiento neoplásico no supera la *muscularis mucosae* y, por tanto, carece de capacidad de diseminación³¹. El término de “carcinoma in situ” es distinto del de pólipo maligno (pT1) o carcinoma invasivo precoz, el cual representa un adenoma con focos neoplásicos que afectan a la capa submucosa y, en consecuencia, posee capacidad de diseminación²⁸.

Los adenomas se clasifican en 3 tipos histológicos (figura 12) según el patrón predominante de crecimiento glandular:

- **Adenomas tubulares.** Son el subtipo más frecuente (85%). Se caracterizan por presentar un red compleja de glándulas displásicas adenomatosas ramificadas que afectan a más del 80% de la estructura del pólipo,
- **Adenomas vellosos.** Son el subtipo menos frecuente (5%). En este caso, los adenomas están formados principalmente (> 80%) por glándulas velliformes (proyecciones digitiformes finas de la lámina propia revestidas por epitelio displásico). La arquitectura vellosa se define arbitrariamente como aquella en la que la longitud de las glándulas duplica al menos el grosor de la mucosa normal.

- **Adenomas tubulovellosos.** Presentan una frecuencia intermedia (10%). El componente vellosos en estos adenomas representa entre un 20 y un 80% de la estructura del adenoma.

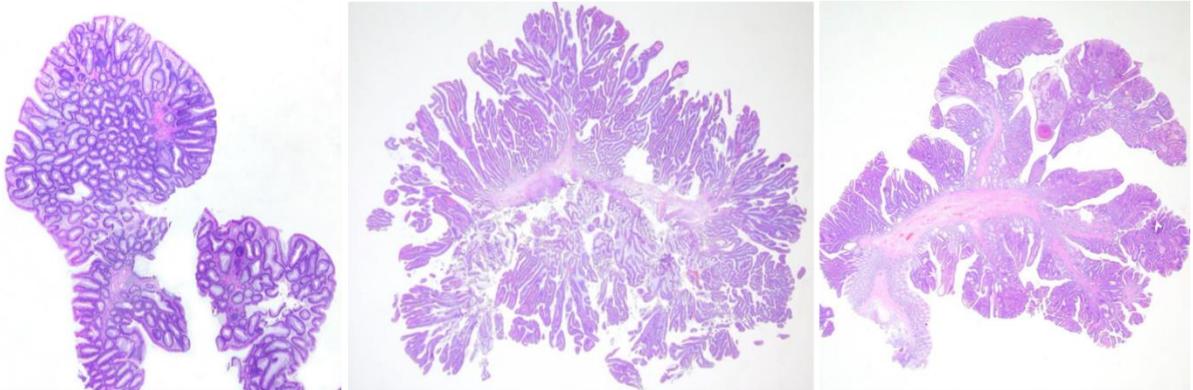


Figura 12. Adenoma tubular. Adenoma vellosos. Adenoma tubulovilloso

En la mayoría de los casos, el aspecto macroscópico de los adenomas corresponde al de pólipos pediculados (el pólipo tiene un tallo) o sesiles (área de mucosa protuyente con amplia base de sustentación). Sin embargo, en otros casos los adenomas pueden presentarse como lesiones planas o deprimidas. Por ello, y aunque la práctica totalidad de lesiones cólicas se biopsian para su estudio anatomopatológico, cuando se detecta un adenoma, aún en el caso que vaya a realizarse exéresis, es muy importante realizar una correcta evaluación morfológica y descriptiva del mismo. En este sentido, la clasificación más utilizada a nivel internacional es la *Clasificación de Paris*³² (Figura 13). De acuerdo con esta clasificación, las lesiones cólicas con apariencia superficial (categoría 0) pueden clasificarse en función de su morfología en:

- 1) **Lesiones polipoideas.** Lesiones que se elevan más de 2.5 mm sobre la mucosa y que a su vez, pueden ser pediculadas (0-1p), sésiles (0-1s) o mixtas (0-1sp). Son más frecuentes en el colon izquierdo.
- 2) **Lesiones no polipoideas.** Pueden ser lesiones elevadas menos de 2,5 mm (0-IIa), planas (0-IIb), levemente deprimidas (0-IIc) o mixtas³³. El umbral de 2,5 mm, que corresponde a la altura de una pinza de biopsia cerrada, es arbitrario y poco fiable puesto que la mayor parte de las lesiones no presentan una superficie homogénea. Las lesiones no polipoideas pueden localizarse a lo largo de todo el colon y suelen ser planas o ligeramente elevadas. Las lesiones deprimidas son raras (1-6%) pero presentan un alto riesgo de invasión submucosa (27-36%)³⁴. Se ha observado que las lesiones no polipoideas presentan una mayor capacidad de invasión local que las lesiones polipoideas^{34,35} y además no muestran una gran correlación entre tamaño y riesgo de invasión local. También se ha observado una menor frecuencia de mutaciones en el gen KRAS que en las lesiones polipoideas.

Aspecto endoscópico	Clasificación de París	Esquema	Características
Lesiones protuyentes (> 2,5 mm)	0-Ip		Pólipo pediculado clásico
	0-Isp	Mezcla 0-Ip/0-Is	Pólipo semipediculado
	0-Is		Pólipo sésil
Lesiones planas "ligeramente elevadas" (< 2,5 mm)	0-IIa		Lesión plana con ligera elevación regular
	0-IIa/c	Mezcla 0-IIa/0-IIc	Lesión plana con ligera elevación regular en los márgenes y discreta depresión central
Lesiones planas	0-IIb		Cambio mucoso "sin ninguna elevación"
	0-IIc		Depresión mucosa
	0-IIc/IIa	Mezcla 0-IIc/0-IIa	Depresión mucosa con muy ligera elevación en los márgenes

Figura 13. Clasificación de París para la lesiones neoplásicas superficiales (0) del colon

Cuando las lesiones planas son iguales o mayores de 10 mm reciben el nombre de "Laterally Spreading Tumors" (LST) o lesiones de extensión lateral. Las LST se clasifican en granulares (LST-G) o no granulares (LST-NG) según el aspecto macroscópico de la superficie al utilizar la cromoendoscopia virtual o clásica. Las LST-G están compuestas por conglomerados de nódulos formando una lesión plana³⁴⁻³⁸. A su vez se distinguen dos subtipos: las LST-G con superficie homogénea que se caracterizan por presentar un riesgo bajo de invasión submucosa (<2%) y las LST-G con patrón nodular mixto que poseen una gran capacidad de invasión (7,1% para las lesiones < 20 mm y 38% para las > de 20 mm)³⁹. Las LST-NG presentan un riesgo aún mayor de invasión submucosa que estas últimas, especialmente aquellas que presentan pseudodepresión (12.5% si son < 20 mm y 83% para diámetros > 30 mm)³⁴.

Las tres características principales que se correlacionan con el potencial maligno de un adenoma son:

- 1) **Tamaño:** aunque la distribución de los adenomas en función del tamaño puede variar mucho de un estudio a otro, la mayoría de los adenomas miden menos de 1 cm. De cara a las estrategias de cribado es importante distinguir entre adenomas < 5 mm (pólipos diminutos), mayores de 1 cm (adenomas avanzados como veremos posteriormente) y mayores de 2 cm, que son considerados como pólipos grandes.
- 2) **Tipo histológico:** tubular, tubulovelloso o vellosos.

3) **Grado de displasia:** displasia de bajo o alto grado.

El potencial maligno de un adenoma se correlaciona directamente con un mayor tamaño, una mayor proporción de componente vellosos y con la presencia de displasia de alto grado. Estos 3 factores son habitualmente interdependientes por lo que es difícil atribuir la contribución específica a cualquiera de ellos. Por ejemplo, aunque se estima que el 1,3% de los adenomas menores de 1 cm pueden albergar un cáncer, si estas lesiones presentan además un componente predominante vellosos o displasia de alto grado, la incidencia de cáncer puede incrementarse hasta el 10-20%²⁷. Así, los adenomas < 10 mm, con displasia de bajo grado y predominio de componente tubular son los que presentan menor riesgo de malignización y se denominan **Adenomas No Avanzados (ANA)**. Por el contrario, aquellos adenomas \geq 10 mm, con más del 20% de componente vellosos o displasia de alto grado reciben el nombre de **Adenomas Avanzados (AA)**. Los AA tienen más probabilidades de progresar hacia carcinoma invasor (20%) y de estar acompañados de adenomas sincrónicos (26%) y/o metacrónicos (38%)⁴⁰.

1.4.1.2.2. **POLIPOS SERRADOS**

Uno de los avances más significativos en los últimos años en relación con el CCR ha sido el reconocimiento de los pólipos serrados como lesiones precursoras de CCR a través de la denominada «vía serrada» de carcinogénesis⁴¹⁻⁴³. Estudios recientes en pacientes con pólipos serrados múltiples han demostrado la implicación de dicha vía en un 20-30% de los casos de CCR⁴⁴⁻⁴⁶.

Los pólipos serrados comprenden un grupo heterogéneo de lesiones con una característica común: la presencia de una arquitectura en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta con o sin presencia de displasia citológica. Según los criterios establecidos por la OMS, las lesiones serradas se clasifican en 3 categorías:

- 1) **Pólipos hiperplásicos.** Representan el 80-90% de los pólipos serrados y el 10-30% del total de pólipos colónicos lo que los convierte en los pólipos más frecuentes⁴⁷. Son los únicos que actualmente se considera que no tienen potencial maligno⁴¹. Suelen ser pólipos discretamente elevados menores de 5 mm localizados en sigma o recto y presentan una mayor prevalencia en personas de edad avanzada. Microscópicamente se caracterizan por presentar una arquitectura normal y proliferación sin displasia. Son típicos los acúmulos celulares en dientes de sierra en las zonas superior y central de las criptas sin afectación de la zona basal. Pueden subdividirse en tipo microvesicular y tipo células caliciformes. No voy a enfatizar más en esta subdivisión ya que no presenta relevancia clínica y además los anatomopatólogos no la utilizan en la práctica diaria. Figura 14

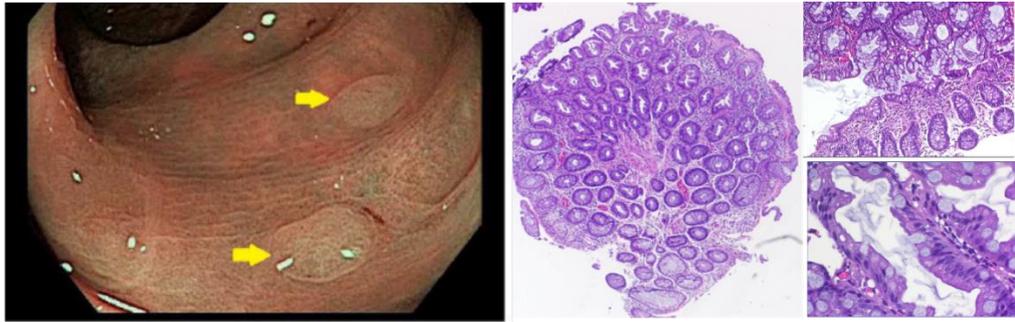


Figura 14. Imagen endoscópica y anatomopatológica de pólipos hiperplásicos

- 2) **Adenomas serrados sésiles/ Pólipos serrados sesiles.** Representan el 15-20% de los pólipos serrados y son considerados como la lesión preneoplásica clave en la denominada “vía serrada” de la carcinogénesis. Suelen ser planos o discretamente elevados, miden > 5 mm de diámetro y se localizan preferentemente en el colon proximal⁴⁸. Presentan alteraciones características en la arquitectura de las criptas como la forma de T invertida o de L, en las que las criptas crecen en paralelo a la *muscularis mucosa*. A diferencia de los pólipos hiperplásicos, los acúmulos celulares en forma de diente de sierra pueden extenderse hasta la zona inferior de las criptas. Estas lesiones pueden tener o no displasia. Desde un punto de vista molecular, se asocian frecuentemente con mutaciones somáticas en el gen *BRAF* (80%), *KRAS* (3-8%) y con un fenotipo metilador. Figura 15

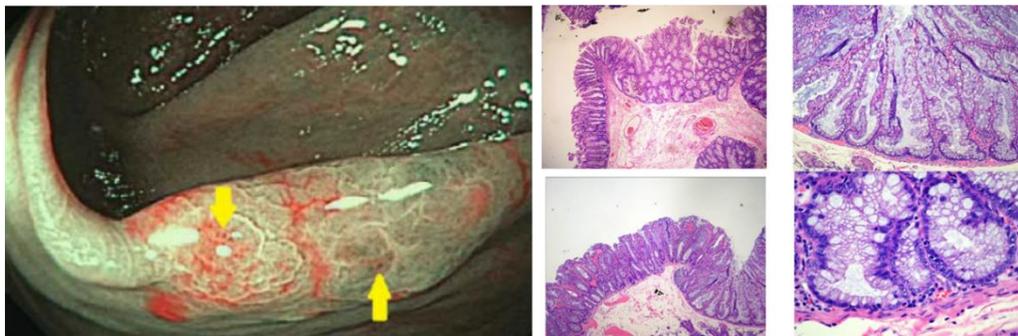


Figura 15. Imagen endoscópica y anatomopatológica de un Pólipo Serrado Sesil

- 3) **Adenomas serrados tradicionales.** Constituyen el 1-6% de las lesiones serradas⁴⁹. Suelen ser lesiones pediculadas y de predominio en colon izquierdo (60%) caracterizadas por presentar células displásicas epiteliales asociadas a serración muy prominente. Por tanto son la única lesión serrada que uniformemente presenta displasia. También se observa con frecuencia la formación de criptas ectópicas (no situadas en la *muscularis mucosa*) y la presencia de mutaciones somáticas en los genes *BRAF* (20-60%) y *KRAS* (20-25%). Figura 16.

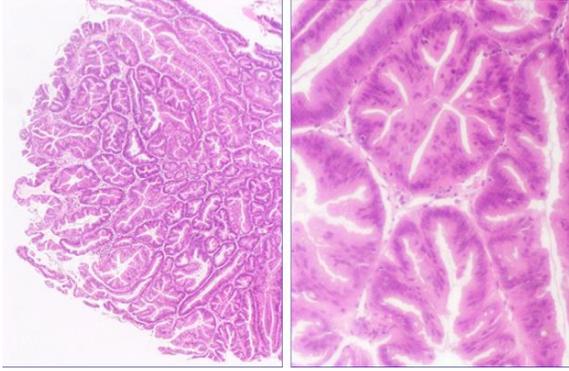


Figura 16. Imagen anatomopatológica de Adenoma Serrado Tradicional

Las características principales que se correlacionan con el potencial maligno de las lesiones serradas y que definen el término de “lesión serrada de alto riesgo” son la multiplicidad, el tipo histológico “adenoma serrado sésil”, un tamaño superior a 10 mm y la localización proximal. En este sentido, se ha descrito un mayor riesgo de neoplasia colorrectal sincrónica y metacrónica en pacientes con lesiones serradas esporádicas de alto riesgo. Sin embargo, y aunque existen datos que avalan la rapidez en la progresión de las lesiones serradas, siguen existiendo grandes lagunas en el conocimiento de su evolución natural y de la progresión a CCR^{44,50}

1.4.1.3. DISPLASIA EPITELIAL ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Los estudios epidemiológicos demuestran que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen un riesgo de desarrollar CCR 2 ó 3 veces superior al de la población general^{51,52}. Se ha observado además, que el riesgo estimado de CCR es similar tanto en la enfermedad de Crohn de afectación cólica como en la colitis ulcerosa. Sin embargo, la vía molecular que conduce al desarrollo del CCR en la EII parece diferir de la clásica secuencia adenoma-carcinoma propuesta por *Fearon and Voglstein* en el CCR esporádico. En la EII, la inflamación crónica de la mucosa del colon contribuye al desarrollo de displasia de bajo y alto grado y posterior progresión a CRC. La secuencia *inflamación - displasia epitelial - carcinoma invasivo* viene avalada por estudios que describen una correlación directa entre el grado de inflamación, la extensión de la lesión y el riesgo de CCR^{53,54}. También se han observado diferencias en la frecuencia y momento de aparición de ciertas alteraciones moleculares en relación con el CCR esporádico. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *APC* y la expresión de β -catenina nuclear son más tempranas en el CCR esporádico que en el CCR derivado de la EII, mientras que las mutaciones en el gen *TP53* son más tempranas en ésta última⁵⁵.

La displasia epitelial en la EII suele ser multifocal. Aunque generalmente se desarrolla en los tramos afectados por la enfermedad, la displasia puede asentar en áreas mucosas de aparente curación endoscópica o de colitis crónica inactiva no detectable endoscópicamente. Las lesiones⁵⁶ con presencia de displasia en los pacientes con EII se clasifican en (figura 17):

A) **Displasia asociada a lesión o masa (DALM)**. A su vez se subclasifica en:

- *Adenoma-like mass*: forma polipoide bien delimitada, resecable endoscópicamente, similar al adenoma.
- *Non-adenoma like mass*: son lesiones visibles mediante endoscopia convencional con luz blanca. Se extienden «en alfombra» y muestran una morfología nodular similar a los LST o bien sésil con gran extensión superficial. La presencia de displasia en las zonas planas circundantes a la elevación sugiere un origen asociado con la EII. Estas lesiones conllevan un mayor riesgo de CCR y de carcinoma metacrónico (38-83%).

B) **Displasia sobre mucosa plana (no visible)**. Se detecta únicamente con técnicas auxiliares, fundamentalmente con cromoendoscopia. En ocasiones no se observan lesiones macroscópicas y el diagnóstico se lleva a cabo en el estudio histopatológico tras la toma de biopsias al azar. En la displasia plana de bajo grado el riesgo estimado de carcinoma sincrónico es del 22%, mientras que éste se incrementa hasta el 42-67% en el caso de la displasia plana de alto grado.

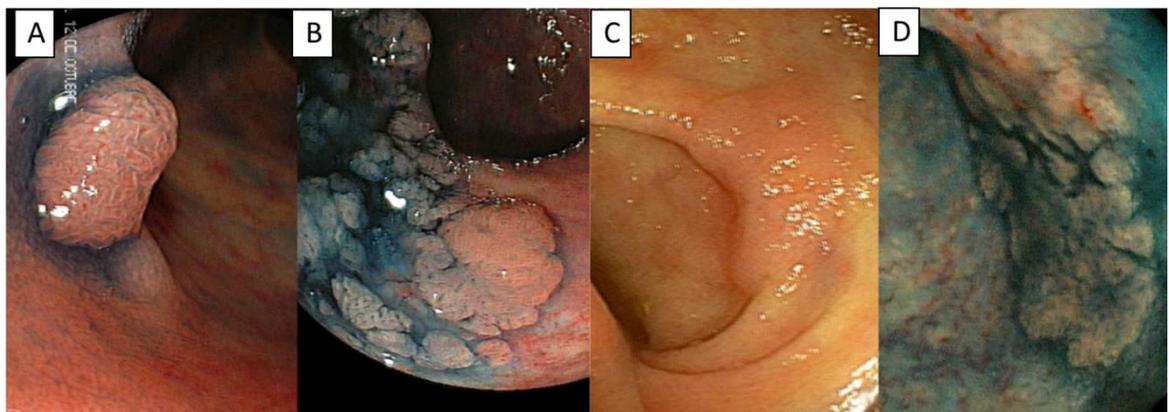


Figura 17. A) Adenoma like mass. B) Non adenoma like mass. C y D) Displasia plana con luz blanca y con cromoendoscopia respectivamente.

1.4.2. VÍAS DE CARCINOGENÉISIS COLORECTAL

Las vías de carcinogénesis son una secuencia de alteraciones moleculares (genéticas y epigenéticas) que desencadenan la formación y desarrollo de un tumor y cuyo entendimiento resulta clave en el diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. Las alteraciones genéticas abarcan desde pequeñas deleciones, inserciones o sustituciones de un solo nucleótido hasta cambios mayores como amplificaciones génicas e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas completos. En relación a las alteraciones epigenéticas (no afectan a la secuencia de ADN), los defectos en la metilación del ADN (tanto hipometilación global como hipermetilación de islas CpG) se han revelado como un mecanismo fundamental en la regulación de la expresión de genes que controlan funciones celulares cruciales en el desarrollo del cáncer^{57,58}. En el caso del CCR se han descrito 3 vías fundamentales (supresora, mutadora y serrada) no excluyentes que explican, en parte, la gran heterogeneidad fenotípica y genotípica de esta enfermedad.

1.4.2.1 VÍA DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA (INC) Ó VÍA SUPRESORA.

La vía supresora, también conocida como de inestabilidad cromosómica (INC) del CCR, es la vía más común. Representa el 70-85 % de los CCR esporádicos⁵⁹ y también explica los casos hereditarios de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). Afecta más frecuentemente al colon distal y se caracteriza por presentar aneuploidía (alteración del número de cromosomas), pérdida de heterocigosidad (LOH, del inglés loss of heterozygosity) y mutaciones en genes supresores y protooncogenes⁶⁰.

El desarrollo del CCR por la vía INC sigue el modelo de secuencia multipaso adenoma-carcinoma propuesto por *Fearon* y *Vogelstein* en 1993⁵⁷. Según los autores, las mutaciones en el gen supresor APC constituirían el factor iniciador de esta vía. Estimaron, además, que era necesario la acumulación de al menos 4-7 mutaciones en genes diferentes entre los que se citaron KRAS, DCC, SMAD y TP53, cada una de las cuales producía una ventaja clonal selectiva para la progresión del adenoma temprano, a través de progresivos estadios de degeneración adenomatosa, hasta el CCR (figura 18).

El gen *APC* aparece mutado en un 70-80% de los CCRs esporádicos. En los casos de PAF la mutación en *APC* es una mutación germinal. La mayoría de las mutaciones (mutaciones sin sentido y del marco de lectura) se localizan en el exón 15, el cual representa cerca del 75% de la región codificante del gen. El gen *APC* desempeña un papel clave en la vía de señalización Wnt, la cual es fundamental para el correcto mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal⁶¹⁻⁶³. Las mutaciones en dicho gen producen una proteína defectuosa que impide la degradación de la proteína β -catenina cuando la vía Wnt se encuentra inactiva, por lo que ésta se acumula en el citoplasma y se trasloca al núcleo donde actúa promoviendo la sobreexpresión de oncoproteínas (c-myc y ciclina D1) y la progresión a adenoma temprano⁶⁴⁻⁶⁶.

Las mutaciones en el oncogén *KRAS* se producen durante un estadio adenomatoso más avanzado, afectando preferentemente a los codones 12 y 13 y encontrándose hasta en el 40% de los CCRs^{59,65,66}. Estas mutaciones afectan a la vía de señalización RAS-RAF-MAPK-EGFR, implicada en el control del ciclo celular, proliferación, apoptosis, migración y diferenciación celular y se han asociado con un peor pronóstico de la enfermedad^{67,68}. En el adenoma intermedio, el patrón hiperproliferativo es muy marcado, lo que permite el desarrollo de un fenotipo de INC con pérdida de copias de genes ubicados en el brazo largo del cromosoma 18 como *DCC*, *SMAD4*, *SMAD2* e *ITF-2*. Todo ello contribuye a la inmortalización de las células y a la consiguiente progresión del adenoma intermedio a adenoma tardío.

El gen *DCC* es un gen supresor tumoral, inductor de apoptosis por activación de la vía de la caspasa 3, que aparece mutado en un 60% de los CCRs esporádicos^{69,70}.

Por su parte, los genes *SMAD2* y *SMAD4* forman parte de la vía de señalización del factor de crecimiento TGF- β , encargado de potenciar o reprimir la transcripción de múltiples genes. Aproximadamente el 16-25% de los casos de CCR esporádico presentan mutaciones en el gen *SMAD4* mientras que en un 6% de los CCR se detectan en *SMAD2*.

Cuando estas alteraciones afectan a la línea germinal se produce la denominada Poliposis Juvenil y los Hamartomas Poliposos⁷¹⁻⁷⁴.

Por último, el fenotipo de inmortalización celular presente en el adenoma tardío conduce a la adquisición de más mutaciones, incluidas las del gen *TP53*, cuya mutación precede a la transformación maligna en la mayoría de los cánceres humanos y también en el CCR. *TP53* es un gen supresor tumoral encargado de mantener la estabilidad del genoma que se activa como respuesta a lesiones en el ADN inducidas por factores exógenos y endógenos^{65,75}. Entre un 35-55% de los CCRs presentan una inactivación de *TP53* producida, generalmente, por la coexistencia de una mutación que anula la actividad transcripcional de p53 y por una delección en el cromosoma 17 que elimina el segundo alelo de *TP53*. La inactivación de *TP53* suele preceder la transición de adenoma avanzado a CCR invasivo⁷⁵.

Este tipo de tumores además de Tumores con INC también se denominan Tumores con Estabilidad de Microsatélites (EMS) para distinguirlos, por tanto, de los que presentan Inestabilidad de Microsatélites (IMS), que describiremos en el próximo apartado. Se considera que los tumores con INC y aquellos que presentan IMS serían mutuamente excluyentes. Sin embargo, como expondremos más adelante, existen casos con características comunes a varios de los grupos establecidos. De este modo, una parte de los casos con fenotipo metilador positivo (60%) también se expresan con estabilidad de microsatélites.

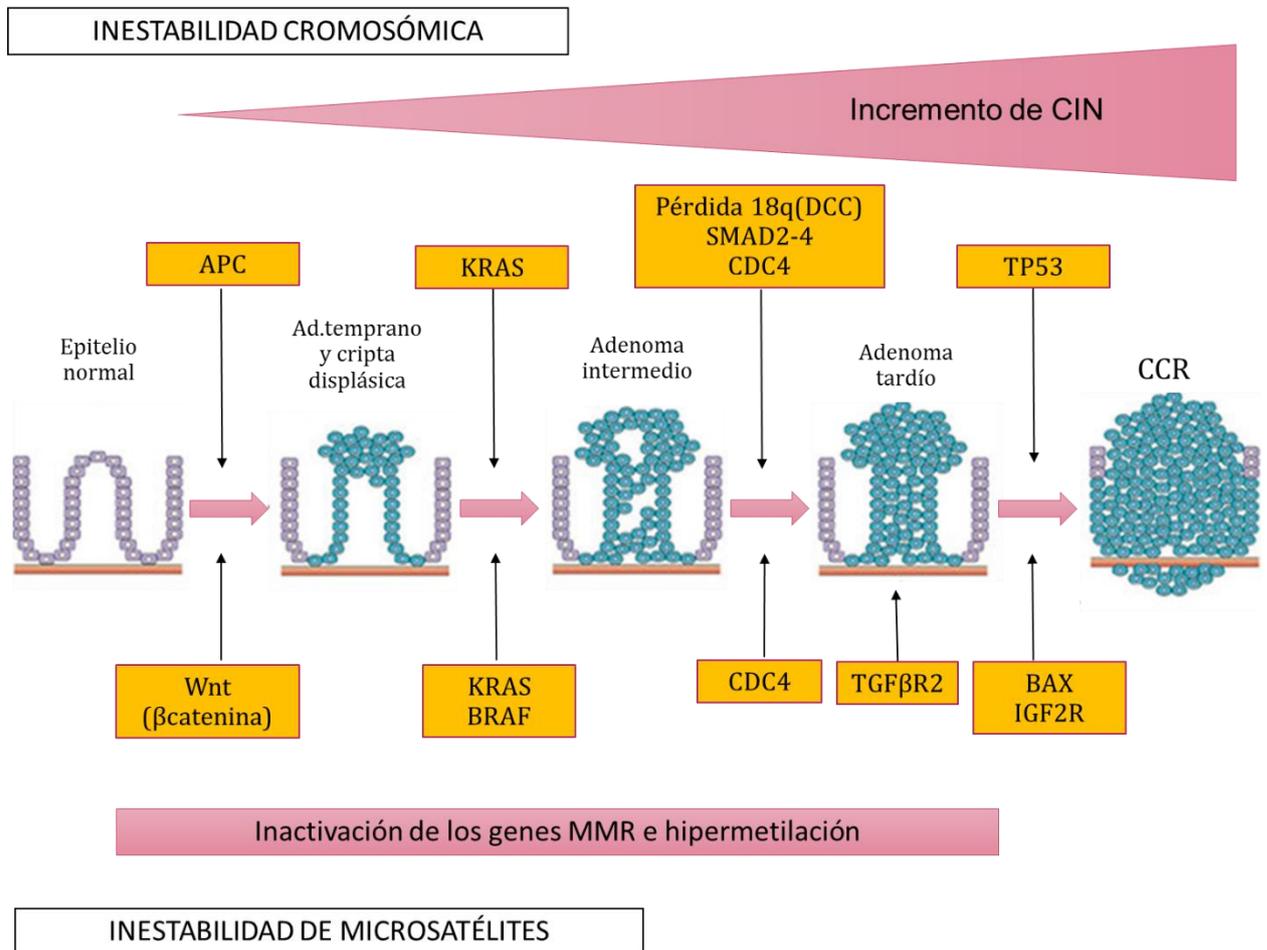


Figura 18. Secuencia multipaso adenoma-carcinoma. Vía de inestabilidad cromosómica y vía de inestabilidad de microsatélites. En la figura se muestra la progresión de las lesiones hasta su malignización en correlación con las alteraciones moleculares.

1.4.2.2. VÍA DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Ó VÍA MUTADORA.

La vía de IMS o vía mutadora se asocia con el 15-20% de los CCR¹. En la mayoría de los casos, el mecanismo de la IMS es debido a la hipermetilación de islas CpG en los promotores de los genes del sistema de reparación del ADN, principalmente de la familia MMR (del inglés mismatch repair genes)^{76,77}. Cuando las mutaciones afectan a la línea germinal de dichos genes (fundamentalmente *MLH1* y *MSH2*) se origina el denominado Síndrome de Lynch I ó HNPCC (del inglés *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)⁷⁸. Esta vía afecta preferentemente al colon proximal y se caracteriza por presentar un fenotipo mutador en regiones microsatélite, acompañado de estabilidad cromosómica (diploidía)⁷⁹.

La IMS hace referencia a las longitudes alteradas de secuencias cortas y repetitivas de nucleótidos (microsatélites) en el ADN tumoral en comparación con el ADN normal. En realidad, la IMS es el reflejo de una alteración del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN, encargado de corregir los fallos que se producen durante la replicación del ADN, y que es controlado por los genes *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*, entre otros. La alteración de este sistema conduce a la acumulación de alteraciones de los microsatélites que están distribuidos a lo largo de todo el genoma⁸⁰.

Los CCR con IMS no suelen presentar la secuencia de cambios genéticos descritos en la vía supresora (figura 18). De hecho, la presencia de mutaciones en los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* es rara en este tipo de tumores⁸¹. A pesar de ello, se acepta que el primer paso de progresión del epitelio normal a adenoma se da por un mecanismo de mutación o inactivación (hipermetilación) de los dos alelos en un gen de la familia *MMR* junto con una alteración en la vía de señalización Wnt. Las mutaciones en el gen *BRAF* ocurrirán en el lugar de las mutaciones en *KRAS*, aunque mutaciones en dicho gen se han observado también en una minoría de casos. El protooncogén *BRAF* interviene en la vía de señalización RAS-RAF-MAPK activando la transcripción de diversos genes que promueven la proliferación y supervivencia celular⁸². Las mutaciones del gen *BRAF* están presentes en el 5 - 15% de los CCR esporádicos y en el 90% de los casos con IMS alta. Sin embargo, no se observan en pacientes con Síndrome de Lynch. Por ello, la determinación de mutaciones en *BRAF* es crucial a la hora de distinguir subgrupos de tumores esporádicos con IMS alta del síndrome de Lynch. La secuencia de mutaciones en los sistemas de reparación del ADN acabará provocando un fenotipo mutador con IMS cuyo estatus se irá incrementando por una selección positiva de mutaciones en genes implicados en el control del ciclo celular como *CTNNB1*, *TGFBR2*, *IGF2R*, *BAX* y *PTEN*⁸³. Las mutaciones en *CTNNB1* se relacionan con un fenotipo hiperproliferativo mientras que mutaciones en *TGFBR2*, *IGF2R* y *BAX* le confieren a la célula resistencia a la apoptosis. Se ha descrito que las mutaciones en *TGFBR2* y *BAX* contribuyen a la progresión del tumor en los estadios avanzados⁸⁴. Por último, la ganancia de una mutación o metilación en las dos copias del gen supresor *PTEN*, lleva a la inmortalización y malignización celular, favoreciendo la progresión de adenoma tardío a adenocarcinoma invasivo⁸⁵.

La presencia de IMS se traduce en una serie de rasgos fenotípicos característicos, que no exclusivos, de este tipo de tumores. Así, existe por ejemplo una mayor incidencia de tumores con diferenciación mucinosa, de tumores con células “en anillo de sello”, de tumores con predominio de una reacción linfocitaria tipo “Crohn” o con presencia de infiltrado linfocitario peritumoral o una mayor frecuencia de tumores localizados en colon derecho⁸⁶. El hecho de que un CCR presente una o varias de estas características sirve de llamada de atención para descartar, en especial, su asociación con el Síndrome de Lynch. Sin embargo, al no ser características exclusivas de los CCR con IMS, previo al estudio genético, se ha de realizar un análisis de IMS o un estudio inmunohistoquímico de la expresión de las proteínas del sistema de reparación del ADN, ausentes cuando existe una mutación o una hipermetilación de los genes de dicho sistema. Recientemente se ha descrito un panel de 5 marcadores mononucleótidos (NR21, NR22, NR24, BAT25 y BAT26) para el estudio de IMS que clasifican la inestabilidad como alta, baja o estable según los tumores sean inestables en dos o más de dos, en uno, o en ninguno de estos marcadores, respectivamente⁸⁷. El análisis de IMS y/o estudio inmunohistoquímico

proveerá la base para seleccionar los casos que accederán a las pruebas de búsqueda de mutaciones germinales en los genes *MMR*.

Finalmente, y de la misma forma que sucediera para algunos casos con INC, aproximadamente un 40% de los tumores que presentan fenotipo IMS suelen asociarse a la vía “serrada” de CCR.

1.4.2.3 VÍA SERRADA O FENOTIPO METILADOR.

Actualmente, se estima que hasta un 20-35% de todos los CCR esporádicos se desarrollan por la vía serrada de carcinogénesis⁸⁸. El principal mecanismo implicado en la vía serrada es el silenciamiento de la expresión de genes supresores tumorales producido por hipermetilación de islas CpG a nivel de los promotores⁸⁹. Dicha vía es responsable del denominado fenotipo metilador y, a diferencia de la vía clásica de carcinogénesis, no sigue los mecanismos habituales de la secuencia adenoma-carcinoma.

Se han descrito 2 subtipos de vía serrada por mutaciones en los genes *BRAF* o *KRAS*, cada una con características fenotípicas diferentes.

- A. **La vía serrada sesil** se caracteriza por mutaciones en el protooncogén *BRAF* como alteración más precoz y por la presencia de un fenotipo metilador acentuado (*CpG Island Methylator Phenotype* o *CIMP-high*) que favorece el desarrollo de IMS⁹⁰. La lesión preneoplásica central en esta vía es el adenoma serrado sesil y los CCR aparecen preferentemente en el colon proximal.

La mutación en el gen *BRAF* (figura 19) altera la vía de señalización RAS/RAF/MAPK ocasionando una inhibición de la apoptosis fisiológica de las células epiteliales del colon. Ello lleva al desarrollo de FCA que progresan a pólipos hiperplásicos de componente microvesicular no displásico, posibles precursores de los pólipos/adenomas serrados sesiles⁹¹. Estas lesiones son muy propensas a la metilación de islas CpG de regiones promotoras en múltiples genes y posterior silenciamiento epigenético. En el caso del silenciamiento de genes de la familia *MMR* se favorece el desarrollo de un fenotipo mutador con IMS. En este sentido, la ausencia de expresión de *MLH1*, por metilación en su promotor, se observa con frecuencia en pólipos serrados sesiles de pacientes con CCR e IMS⁹². La IMS parece ser un evento tardío pero cuando aparece se produce una rápida adición de mutaciones en otros genes y una progresión tumoral rápida hacia CCR.

Vía serrada sesil por mutaciones en *BRAF*

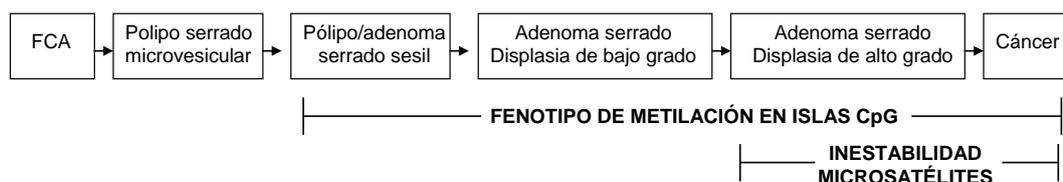


Figura 19. Vía serrada de carcinogénesis colorrectal a partir de pólipos serrados sesiles por mutaciones en el gen *BRAF*.

- B. **Vía serrada alternativa** se caracteriza por mutaciones en el protooncogén *KRAS* y por la presencia de un fenotipo metilador más atenuado (CIMP-low) con predominio del fenotipo de INC.

La mutación en el gen *KRAS* (figura 20) altera la vía RAS/RAF/MAPK al igual que la vía serrada por mutaciones en *BRAF*⁹⁰. Sin embargo, no está claro cuál es la lesión precursora. De hecho se han encontrado mutaciones en *KRAS* en el 43% de los pólipos serrados ricos en células caliciformes, 24% de los adenomas serrados, 26% de los adenomas convencionales y en el 37,3% de los adenocarcinomas. Por el contrario, este tipo de mutación es poco frecuente en los pólipos hiperplásicos de predominio microvesicular (13%) y en los pólipos/adenomas serrados sesiles (7%), lesiones éstas más relacionadas con mutaciones en el gen *BRAF*. Debido a su fenotipo de INC, se han descrito estudios que demuestran la concomitancia de lesiones típicas de la vía serrada, como el adenoma serrado con alto grado de displasia, con adenocarcinomas originados en la vía supresora⁹³.

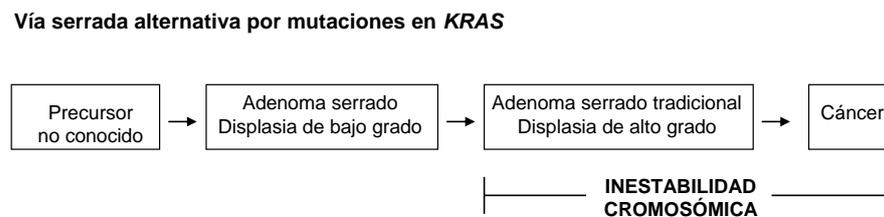


Figura 20. Vía serrada alternativa de carcinogénesis colorrectal por mutaciones en el gen *KRAS*.

Como se ha señalado previamente, las vías de carcinogénesis pueden ser excluyentes entre sí como ocurre generalmente con la vía de INC y la vía de IMS. Sin embargo, un porcentaje elevado de tumores presentan cierto grado de solapamiento de las vías de INC y de IMS con la vía serrada de carcinogénesis. Por ello, *Jass*⁹⁴ y *Ogino*⁹⁵ establecieron una clasificación del CCR en función del grado de IMS y de fenotipo metilador, encontrando un alto índice de correlación con ciertas características histológicas y moleculares. La mejor categorización del mosaico de alteraciones moleculares observadas junto con estudios posteriores realizados sobre las implicaciones clínicas de las vías de carcinogénesis colorrectal permitieron confirmar la existencia de diferentes perfiles fenotípicos no sólo desde el punto de vista clínico o anatomopatológico, sino también desde el punto de vista pronóstico y terapéutico^{96,97} permitiendo a su vez, asentar las bases para el desarrollo de nuevas herramientas en el diagnóstico y tratamiento individualizado del CCR.

El número de genes descritos en la literatura por su implicación en el desarrollo del CCR es muy elevado y tienden a clasificarse en función de su relación con alguna de las 3 grandes rutas de carcinogénesis previamente descritas. Sin embargo, los continuos avances en el conocimiento de los mecanismos de carcinogénesis están dando lugar a la

identificación de nuevos genes diana. Recientemente, se han llevado a cabo una serie de estudios para valorar el valor pronóstico y de respuesta al tratamiento de factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)⁹⁸⁻¹⁰¹, de inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) y de diversas citocinas. En este sentido, varios ensayos clínicos han demostrado que la inhibición de COX-2 mediante fármacos anti-inflamatorios puede prevenir el desarrollo de adenomas¹⁰²⁻¹⁰⁵ y estabilizar los ya presentes¹⁰⁶. Y es que la COX-2 juega un papel importante en la patogénesis molecular del CCR al regular la producción de metabolitos del ácido araquidónico, mediadores clave de procesos inflamatorios en el tracto gastrointestinal. Otros genes recientemente identificados como marcadores de riesgo de CCR son los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (*PPARD* y *PPARG*). Dichos genes se activan en respuesta a una dieta rica en grasas y se ha visto que su expresión está aumentada en el CCR¹⁰⁷. Finalmente, genes como la isoforma endotelial de la sintasa del óxido nítrico (*NOS3*)¹⁰⁸ y metaloproteinasas como *MMP1* y *MMP2*¹⁰⁹, las cuales degradan la matriz extracelular facilitando la migración celular, han mostrado desempeñar un papel clave en la progresión del CCR.

1.5 ETIOLOGÍA DEL CCR

El CCR es una patología compleja y multifactorial resultante de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Aunque la mayoría de los casos de CCR corresponden a formas esporádicas, aproximadamente un 30-35% de los pacientes con CCR poseen antecedentes familiares de dicha enfermedad. Sin embargo, sólo un 3-5% de CCRs pueden atribuirse a un síndrome hereditario específico debido a mutaciones germinales en genes bien conocidos¹¹. Asimismo, se ha descrito un riesgo incrementado de CCR en pacientes con EII como consecuencia del proceso inflamatorio crónico subyacente a la enfermedad. Aunque no desarrollaremos en detalle este aspecto, el CCR asociado a EII debe considerarse una entidad distinta de las formas esporádicas de CCR.

Por tanto, el CCR puede clasificarse según el peso de los diversos factores de riesgo en su desarrollo en 4 subtipos diferentes: CCR esporádico, CCR asociado a EII, CCR hereditario y CCR familiar (figura 21).

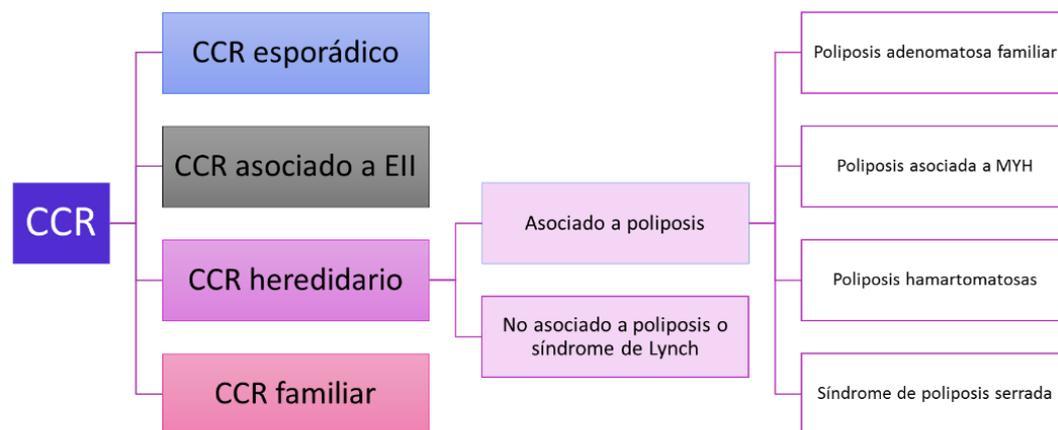


Figura 21. Clasificación de CCR en función de los factores implicados en su desarrollo

1.5.1 CCR ESPORÁDICO.

Se denomina CCR esporádico a aquél que tiene lugar en individuos sin antecedentes familiares ni afectos de EII. Representa el 70% de los CCR diagnosticados. Existen diversos factores que pueden incrementar el riesgo de padecerlo¹¹.

- A) **Edad.** Es bien conocido que el riesgo de desarrollar CCR aumenta con la edad. De hecho, más del 90 % de los casos de CCR se presentan en personas mayores de 50 años¹¹. Así, se estima que una persona de 50 años tiene una probabilidad aproximadamente del 5% de desarrollar un CCR si sobrevive hasta los 80 años y un riesgo de 2.5% de morir por la enfermedad. Según datos de la IARC, la edad media al diagnóstico en los CCRs esporádicos se sitúa en 67,9 años³. En el caso de las formas hereditarias, se observa un adelanto de 10 a 15 años en el debut de la enfermedad comparado con las formas esporádicas como expondremos más adelante.
- B) **Dieta.** El consumo de carne roja y/o procesada se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar CCR. Así, varios estudios epidemiológicos estiman que el consumo de 5 porciones de carne roja a la semana incrementa en un 13% el riesgo de desarrollar CCR¹¹⁰. Por el contrario, una dieta rica en fibra, vegetales, fruta, leche, calcio, vitamina D y folatos parece ejercer un efecto protector¹¹¹⁻¹¹⁶. Sin embargo, a pesar de estas asociaciones, todavía no ha sido posible determinar de manera precisa qué alimentos o nutrientes son los responsables de dichos efectos.
- C) **Estilo de vida.** Numerosos meta-análisis han demostrado que el consumo de alcohol^{110, 117-119}, el tabaco¹²⁰⁻¹²², el sedentarismo^{110,123,124,18,19}, la obesidad¹²⁵, la diabetes¹²⁶ y el síndrome metabólico¹²⁷ se asocian de forma positiva con la aparición del CCR.
- D) **Fármacos.** Existe evidencia creciente proveniente de estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y estudios básicos que apoyan la efectividad del ácido acetil salicílico (AAS) y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) para la quimioprevención del CCR. Parecen capaces de prevenir la recurrencia de adenomas y disminuir la incidencia y la mortalidad del CCR. Se ha observado que una dosis diaria de 75 mg de AAS sería suficiente para ejercer dicho efecto antitumoral¹²⁸. Los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva también parecen disminuir el riesgo de CCR. Algunos estudios muestran que dicho efecto beneficioso solo existe durante el tiempo de tratamiento^{11, 129-132}. Por el contrario, las estatinas se han relacionado con un riesgo incrementado de CCR¹³³, aunque por el momento no existe evidencia consistente sobre ello

Estos factores mencionados son responsables, en gran parte, de la variabilidad geográfica observada en la incidencia de CCR a nivel mundial. En este sentido, estudios sobre migraciones poblacionales muestran un incremento de la incidencia de CCR en personas que emigran de zonas de bajo riesgo a zonas de riesgo elevado debido, principalmente, a la asimilación de los estilos de vida propios de los países de acogida¹³⁴. Dichos estudios, junto con los rápidos cambios observados en la incidencia de CCR en países que adoptan prácticas occidentales (ej. Korea del Sur)¹³⁴, abogan por la importancia del entorno y los factores anteriormente descritos en el desarrollo de CCR.

1.5.2 CCR ASOCIADO A EII.

Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn tienen un riesgo incrementado de padecer CCR como consecuencia del proceso inflamatorio de larga evolución que afecta a los segmentos implicados¹³⁵. Estudios poblacionales estiman que dicho riesgo aumenta en un 2% tras 10 años de evolución, un 8% a los 20 años y un 18% a los 30 años de evolución de la enfermedad^{136,137}. El CCR asociado a la EII afecta a pacientes más jóvenes que el CCR esporádico y se caracteriza por ser irregular, multifocal y estar mal delimitado. Histológicamente, el 15-30% de los CCRs corresponden a adenocarcinomas mucinosos (frente al 10-15% de la población general), un 11% son adenocarcinomas tubuloglandulares de bajo grado, un 7% son CCRs de tipo serrado y un porcentaje similar corresponden a adenocarcinomas en anillo de sello (frente al 1% de la población general)¹³⁸.

Los factores relacionados con el aumento de riesgo de CCR en los pacientes con EII son los siguientes: 1) El carácter crónico de la enfermedad, 2) La mayor extensión anatómica (riesgo alto en la pancolitis, intermedio en colitis izquierda y bajo en proctitis), 3) La asociación con colangitis esclerosante primaria, 4) El aumento en la frecuencia de brotes, 5) Los antecedentes familiares de CCR y, por último, 6) La presencia de un grado elevado de inflamación endoscópica y/o histológica^{139,140}. La identificación de dichos factores ha permitido focalizar las estrategias preventivas mediante vigilancia endoscópica en los pacientes que los presentan con el fin de detectar displasia o CCR en estadios precoces.

1.5.3 CCR HEREDITARIO.

Aproximadamente un 5% de los CCRs aparecen en el contexto de un síndrome hereditario específico. Dichos síndromes son fundamentalmente monogénicos, se relacionan con mutaciones germinales en genes de baja frecuencia pero gran penetrancia y siguen un patrón de herencia mendeliano. Las principales formas hereditarias de CCR se clasifican en asociadas o no a poliposis y los síndromes polipósicos se subdividen a su vez, en función del tipo histológico, en adenomatosos (derivados del epitelio colónico) y hamartomatosos (derivados del estroma).

1.5.3.1. SÍNDROME DE LYNCH O CCR HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (HNPCC).

Es el síndrome hereditario más frecuente y constituye entre el 1 y el 5% de todos los casos de CCR. El síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de CCR de predominio proximal y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado)¹⁴¹⁻¹⁴³. Histológicamente se caracteriza por la presencia de células en anillo de sello y un bajo grado de diferenciación celular. Presenta además, una rápida progresión, evolucionando de adenoma a adenocarcinoma en 2-3 años, a diferencia de los 10-15 años que requiere el proceso en

los casos esporádicos. El diagnóstico clínico se establece a partir de la historia familiar sobre la base de los criterios de Amsterdam II ¹⁴⁴ y de Bethesda ¹⁴⁵ (tabla 4).

Tabla 4. Criterios clínicos de Amsterdam II y Bethesda revisados. FPG: Familiar de primer grado.

Criterios diagnósticos Amsterdam II. Vasen, 1999	Criterios de Bethesda (revisados). Umar, 2004
Al menos 3 familiares afectados de CCR u otro tumor relacionado y:	Se testará IMS en individuos con tumores que presente las siguientes situaciones:
Uno debe ser FPG de los otros 2	Edad menor de 50 años
Dos generaciones sucesivas afectas	Neoplasia HNPCC asociada sincrónica o metacrónica
Un caso menor de 50 años	Histología con IMS alta y edad menor de 60 años
Poliposis adenomatosa familiar excluida	CCR en 1 ó más FPG con tumor HNPCC, uno menor 50 años.
El tumor debería ser verificado si es posible	CCR en 2 ó más FPG o familiares de segundo grado con tumor HNPCC, independientemente de la edad.

Desde el punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas en fragmentos repetitivos de ADN (IMS). Este fenómeno traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN, los cuales son consecuencia de mutaciones germinales en los genes responsables de su reparación, fundamentalmente *MLH1* (50%), *MSH2* (40%), *MSH6* (5-10%) y *PMS2* (< 5%) ^{146,147}. La penetrancia del CCR asociado a mutaciones en estos genes es cercana al 80%. Recientemente se ha detectado una variante caracterizada por un silenciamiento del gen *MSH2* causado por deleciones en el gen *EPCAM* ^{148,149}. Además, se ha observado una correlación genotipo-fenotipo de forma que la localización de la mutación puede determinar el espectro clínico de la enfermedad. Así por ejemplo, los portadores de mutaciones en el gen *MSH2* presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores extracolónicos ^{143,150} que los portadores de mutaciones en *MLH1*. Igualmente, los portadores de mutaciones en el gen *MSH6* desarrollan CCR en edades más tardías y, en el caso de las mujeres, tienen más riesgo de desarrollar cáncer de endometrio ^{151,152}. Por último, se ha descrito la acción moduladora de ciertos polimorfismos sobre el fenotipo determinado por la mutación causal. Así, *Jones y colaboradores* concluyen que la presencia de la variante C/G del polimorfismo rs1042522 en el codón 72 del gen *TP53* adelanta en 13 años la edad de aparición del CCR en portadores de mutaciones germinales en genes *MMR* ¹⁵³

Los criterios de Bethesda (tabla 4) permiten seleccionar a los pacientes tributarios de análisis de IMS y/o inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras y, sobre la base de estos resultados, a aquellos sujetos susceptibles de análisis mutacional de los genes correspondientes. Se recomienda realizar la detección de reordenamientos genómicos antes del cribado de mutaciones concretas debido a la relativa elevada frecuencia de estas alteraciones en familias con HNPCC y a su simplicidad técnica gracias a la disponibilidad de ensayos rápidos como la técnica MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). El cribado de mutaciones concretas en los genes reparadores implicados

se puede efectuar mediante diversas técnicas como secuenciación completa, SSCP (single strand conformation polymorphism), DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) o DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography). Si no se ha utilizado la secuenciación completa como estrategia de cribado, una vez detectado un patrón anómalo, se debe caracterizar la mutación causante mediante esta técnica. Una vez identificada la mutación, se ha de ofrecer la posibilidad de diagnóstico de confirmación y/o presintomático al resto de los miembros de la familia siguiendo las pautas correctas del consejo genético¹⁵⁴

Existe un pequeño porcentaje de familias que cumplen criterios clínicos de síndrome de Lynch pero no presentan mutaciones en los genes identificados como responsables de dicho síndrome. Estos casos se engloban bajo el término de **CCR familiar tipo X**¹⁵⁵ y probablemente son debidos a mutaciones raras con alta penetrancia en genes todavía no identificados.

Se han descrito 2 variantes del síndrome de Lynch como son el síndrome de Turcot, que asocia tumores del sistema nervioso central¹⁵⁶ y el síndrome de Muir-Torre, que presenta tumores sebáceos y queratoacantomas¹⁵⁷

1.5.3.2 POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Es un trastorno hereditario autosómica dominante responsable del 1-2% de los CCRs¹⁵⁸. Se caracteriza por la presencia de cientos o miles de pólipos adenomatosos en colon y recto que, habitualmente, son identificados durante la 2ª ó 3ª décadas de la vida. Sin tratamiento quirúrgico, los pacientes con PAF tienen un riesgo de desarrollar CCR del 100% en la 4ª o 5ª década. Además de CCR, los pacientes con PAF pueden desarrollar tumores en estómago, duodeno, páncreas, tiroides o hepatoblastomas en niños. El tratamiento del CCR en los pacientes con PAF se basa en la cirugía profiláctica. Como medida de prevención secundaria tras polipectomía o cirugía colónica, varios ensayos clínicos han demostrado la capacidad del tratamiento con inhibidores de COX-1 y COX-2 para reducir el número y el tamaño de los pólipos^{159,160}. En cualquier caso, la quimioprevención no puede sustituir a las medidas endoscópicas de seguimiento en estos pacientes.

Desde el punto de vista molecular, la PAF está producida por mutaciones en el gen supresor de tumores *APC* (adenomatous polyposis coli, 5q21-q22)^{161,162}. Los pacientes afectados de este síndrome heredan un alelo mutado del gen *APC* (mutación germinal) y sufren la inactivación del segundo alelo (del progenitor no afectado) bien por pérdida alélica bien por mutación somática en la denominada región de agregación de mutaciones o *MCR* (del inglés mutation cluster region). Las mutaciones en la línea germinal se distribuyen arbitrariamente a lo largo del gen salvo dos picos de alta incidencia localizados en los codones 1.061 y 1.309. Por el contrario, la mayoría de las mutaciones somáticas, tanto en los tumores colorrectales esporádicos como en los asociados a PAF, se sitúan entre los codones 1.286 y 1.513 en la región *MCR*¹⁶³ (figura 22). El gen *APC* forma parte de la vía de señalización Wnt, cuya función primordial es mantener la homeostasis del epitelio intestinal¹⁶⁴. La mayoría de las mutaciones germinales en *APC* resultan en una proteína truncada, no funcional que impide la correcta degradación de la proteína β -catenina. Cuando la vía Wnt se encuentra inactiva, la β -catenina se acumula

en el citoplasma y se trasloca al núcleo donde actúa promoviendo la sobreexpresión de oncogenes (*c-myc* y *ciclina D1*).

Se ha descrito una variante de la enfermedad denominada PAF atenuada que presenta un riesgo inferior de desarrollar CCR (70%). Esta forma atenuada se caracteriza por presentar menos de 100 adenomas cólicos (entre 10 y 100), un inicio más tardío y una afectación predominante del colon derecho ¹⁶⁵. La PAF atenuada tiene la misma base molecular que la PAF clásica con la peculiaridad de la presencia de mutaciones localizadas en el extremo 5' del gen *APC*.

Al igual que en el Síndrome de Lynch, el fenotipo de la PAF depende de la localización de la mutación germinal en el gen *APC*. Así, las poliposis más severas se ven habitualmente en pacientes con mutaciones entre los codones 1.250 y 1.464 ¹⁶⁶ mientras la mayor parte de las poliposis atenuadas se originan por mutaciones previas al codon 157 ¹⁶⁷. También se ha observado que la presencia de manifestaciones extracolónicas como adenomas duodenales, quistes desmoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE) y hepatoblastomas se relaciona con la localización de la mutación germinal (figura 22).

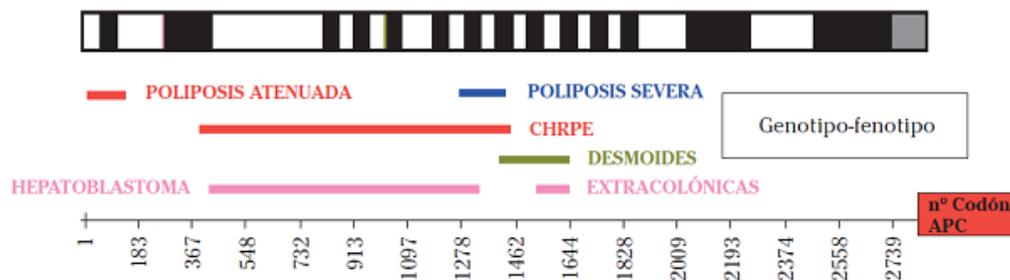


Figura 22. Regiones del gen APC. Relación genotipo-fenotipo en función de la localización de la mutación. Modificada de Alonso A *et al.* An. Sist. Sanit. Navar. 2006;29:59-76.

Existen dos variantes clínicas de la PAF denominadas síndrome de Gardner y síndrome de Turcot. El primero se caracteriza por la presencia de manifestaciones extracolónicas como osteomas, sobre todo en cráneo y mandíbula, problemas dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE), tumores desmoides mesentéricos, quistes sebáceos y otras alteraciones cutáneas ¹⁶⁸ (figura 23). El síndrome de Turcot es otra forma atípica de PAF caracterizada por la presencia de tumores cerebrales como meduloblastomas y glioblastomas, estos últimos a menudo asociados con mutaciones en los genes *MMR* como hemos mencionado anteriormente en el síndrome de Lynch ¹⁶⁹.

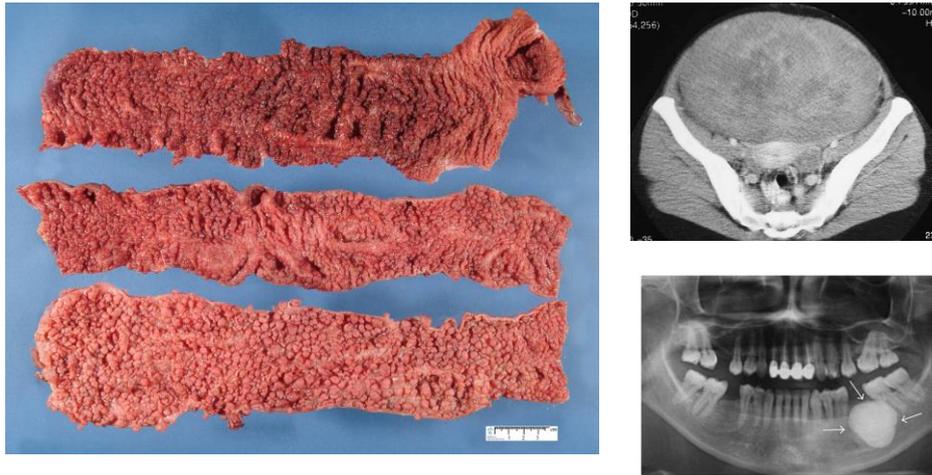


Figura 23. 1. Pieza de colectomía de un paciente con PAF. 2. Tumor desmoide intraabdominal en paciente con Síndrome de Gardner. 3. Osteoma mandibular en paciente con PAF.

En la actualidad, el análisis del gen *APC* permite confirmar el diagnóstico e identificar a los portadores asintomáticos en una familia con PAF. Las técnicas empleadas para el diagnóstico y cribado genético de PAF incluyen el test de la proteína truncada o PTT, que permite detectar la mayoría de las mutaciones identificadas en este gen, SSCP, DGGE, DHPLC y la secuenciación. También pueden aplicarse técnicas como el análisis Southern blot o la técnica MLPA, que permiten detectar deleciones o duplicaciones en el gen. Por último, existe la posibilidad de realizar un diagnóstico indirecto mediante análisis de ligamiento en familias con PAF con más de un miembro afectado mediante marcadores altamente polimórficos (microsatélites) del gen *APC* y así establecer el haplotipo ligado a la enfermedad. Al igual que en resto de síndromes hereditarios, una vez identificada la mutación patogénica, se ha de ofrecer la posibilidad de diagnóstico al resto de los miembros de la familia siguiendo las pautas correctas del consejo genético ¹⁵⁶.

1.5.3.3. POLIPOSIS ASOCIADA A *MYH*.

Este síndrome polipósico de herencia autosómica recesiva se origina por mutación germinal bialélica del gen *MYH* ¹⁵⁴. El gen *MYH* está implicado en la vía de reparación del ADN por escisión de bases y actúa paliando el daño oxidativo producido en la doble hélice. Clínicamente se caracteriza por un modo de presentación similar al de la PAF atenuada, con un número variable de pólipos adenomatosos y desarrollo de CCR en edades más tardías. Asimismo puede presentar tumores extracolónicos (duodenales) y quistes sebáceos. El diagnóstico de sospecha debe efectuarse en aquellos pacientes con adenomas colorectales múltiples o PAF en los que no se hayan identificado mutaciones en el gen *APC* ^{170,171}.

1.5.3.4 SÍNDROMES DE POLIPOSIS HAMARTOMATOSA.

La poliposis hamartomatosa engloba un espectro de síndromes infrecuentes caracterizados por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos (derivados del

estroma) en el tubo digestivo que se originan como consecuencia de mutaciones germinales en diversos genes supresores tumorales. Entre ellos cabe destacar los siguientes (tabla 5):

- 1) **Síndrome de Peutz-Jeghers.** Es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen *STK11 (LKB1)* que alteran la vía de señalización del factor de crecimiento TGF- β ¹⁷². Tiene una incidencia estimada de 1 entre 25.000/200.000 nacidos vivos y se caracteriza por la presencia patognomónica de léntigos mucocutáneos asociados a múltiples pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto gastrointestinal. Aunque dichos pólipos poseen un riesgo bajo de malignización suelen asociarse con otras neoplasias como el cáncer de mama, pulmón, páncreas, ovario o testículo.

- B) **Poliposis juvenil.** Es una enfermedad rara (1/100.000 habitantes) de transmisión autosómica dominante causada principalmente por mutaciones en los genes *SMAD4* (11-24%) y *BMPRIA* (18-24%) ¹⁷³. La edad al diagnóstico y la clínica de presentación son variables, habiéndose descrito tres grupos fenotípicos distintos: poliposis juvenil de la infancia, poliposis juvenil colónica (afectación colónica exclusiva) y poliposis juvenil generalizada. El diagnóstico se establece ante la presencia de alguno de los siguientes criterios: a) más de 5 pólipos juveniles a nivel de colon y recto; b) pólipos juveniles en cualquier parte del tracto gastrointestinal o c) presencia de pólipos juveniles junto con una historia familiar positiva. El síndrome de poliposis juvenil presenta un significativo potencial maligno. Sin embargo, a diferencia de otras condiciones hamartomatosas, los cánceres extraintestinales son poco frecuentes ¹⁷⁴

- C) **Síndrome de Cowden.** Es un proceso genético poco común (1/300.000 habitantes) producido por mutaciones alélicas en la línea germinal del gen supresor de tumores *PTEN* ¹⁷⁵. Dichas mutaciones producen alteraciones en tejidos con alta capacidad proliferativa como son la epidermis, la mucosa oral y gastrointestinal y los epitelios del tiroides y ductos mamarios. A nivel digestivo, el síndrome de Cowden se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos menores de 5 mm con bajo potencial de malignización en el colon, aunque pueden observarse pólipos en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Este trastorno presenta manifestaciones patognomónicas a nivel cutáneo (triquilemoma facial, fibromas escleróticos orales, queratosis acra) y se asocia con tumores a nivel tiroideo, mamario y endometrial. En ocasiones puede incluir manifestaciones en el sistema nervioso central como macrocefalia, enfermedad de Lhermitte-Duclos y retraso mental ¹⁷⁶

- D) **Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava.** Es un síndrome autosómico dominante originado por mutaciones en la línea germinal del gen *PTEN*, detectables en el 60% de los afectados. Se desconoce su prevalencia y hasta el momento se han descrito aproximadamente un centenar de casos en la literatura ¹⁷⁷. Se caracteriza por la presencia de retraso del desarrollo psicomotor, macrocefalia, lipomatosis, hemangiomas, poliposis intestinal hamartomatosa, pigmentación genital y discapacidad intelectual. Comparte manifestaciones clínicas con el síndrome de Cowden y se han descrito familias en las que coexisten ambas entidades. El riesgo

de desarrollar cáncer de colon en estos pacientes es 10 veces superior al de la población general ¹⁷⁸

Tabla 5. Poliposis hamartomatosas. AD: autosómica dominante. AR: alto riesgo. BR : bajo riesgo

Poliposis hamartomatosas	Herencia	Gen implicado	Lesiones gastrointestinales	Lesiones extraintestinales
S. Peutz-Jeghers	AD	STK11 (LKB1)	Pol. Hamartomatosos BR de malignización	Léntigos mucocutáneos. Cánceres extraintestinales (mama, pulmón, páncreas, ovario o testículo)
Poliposis juvenil.	AD	SMAD4 BMPRI1A	Pol. Hamartomatosos AR de malignización	
Síndrome de Cowden.	AD	PTEN	Pol. Hamartomatosos BR de malignización	Triquilemoma facial, fibromas escleróticos orales, queratosis acra. Cánceres extraintestinales (tiroideo, mamario y endometrial)
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava	AD	PTEN	Pol. Hamartomatosos AR de malignización	Retraso del desarrollo, macrocefalia, lipomatosis, hemangiomas, pigmentación genital y discapacidad intelectual

1.5.3.5. SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA.

Se caracteriza fenotípicamente por la presencia de múltiples pólipos serrados y/o de gran tamaño en el colon que predispone al desarrollo de CCR¹⁷⁹. No hay datos fiables sobre su prevalencia pero es posible que esté infraestimada dado que, a menudo, los pólipos son planos y difíciles de diagnosticar si no hay un elevado índice de sospecha. De acuerdo con la definición de la OMS el diagnóstico se establece por la presencia de alguno de los siguientes criterios:

- Presencia de al menos 5 pólipos serrados proximales a sigma, siendo 2 de ellos iguales o mayores a 10 mm,
- Cualquier número de pólipos serrados proximales al colon sigmoide en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de síndrome de pólipos serrada.
- Más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos a lo largo del colon.

El síndrome de poliposis serrada suele diagnosticarse entre los 50-60 años y se ha descrito una clara asociación con el hábito tabáquico¹⁸⁰. Hasta un 70% de los pacientes presentan adenomas sincrónicos. Sin embargo, y a diferencia de la PAF, no suelen observarse lesiones gastroduodenales o neoplasias extracolónicas¹⁸¹. Aproximadamente un 50% de los pacientes con síndrome de poliposis serrada presentan historia familiar de CCR y se ha observado que el riesgo de CCR en los familiares de primer grado es 5 veces superior al de la población general¹⁸²

A pesar de los casos familiares de poliposis serrada descritos en la literatura actualmente se desconoce la base genética de este síndrome. Se han descrito patrones de

herencia tanto dominante como recesivo¹⁸³. En una pequeña proporción de pacientes con poliposis adenomatosa concomitante (< 1%) se han identificado mutaciones germinales bialélicas en el gen *MUTYH*¹⁸⁴. Igualmente, se han identificado mutaciones en el gen *PTEN* en pacientes con pólipos adenomatosos e hiperplásicos¹⁸⁵. Sin embargo, otras asociaciones descritas en los loci 15q13-q14 y 2q32.2-q33.3¹⁸⁶ así como con el gen *MBD4*¹⁸⁷ no han podido ser confirmadas por estudios posteriores.

1.5.4 CCR FAMILIAR.

Además de las formas hereditarias anteriormente descritas, existe un número significativo de CCRs en los que se observa una fuerte agregación familiar pero no muestran un patrón de herencia mendeliano definido. Es el denominado **CCR familiar** y engloba aquellos casos de CCR que se diagnostican en familias que presentan más casos de los que corresponderían por azar. Según los datos del estudio EPICOLON¹⁸⁸, el CCR familiar representa el 30% del CCR en la población española.

El alto índice de antecedentes familiares con CCR observado en el CCR familiar sugiere la acción sinérgica de alteraciones poligénicas y factores epigenéticos que determinan que los individuos de estas familias posean un riesgo de desarrollar CCR entre 2 y 3 veces superior al de la población general^{189,190}. Sin embargo, y a pesar de que los miembros de una misma familia suelen compartir hábitos dietéticos y estilos de vida similar, los factores ambientales (consumo de carne roja, la obesidad, el alcohol, el tabaco y la vida sedentaria) parecen tener un papel menos relevante en el CCR familiar¹⁹¹ que en el CCR esporádico u otros tipos de cáncer.

Actualmente se estima que aproximadamente el 3-10% de la población general tiene al menos un familiar de primer grado (FPG) afecto de CCR, entendiéndose por FPG el individuo de una familia que comparte al menos el 50% de los genes con el caso índice (hijos, padres y hermanos)^{192,193}. Por otra parte, se ha observado que la probabilidad de tener un FPG diagnosticado de CCR a una edad temprana (< 45-50 años) es sensiblemente inferior (0.3%) a la probabilidad de tener un FPG con CCR diagnosticado después de los 60 años (3%)^{194,195}.

Desde un punto de vista clínico, el riesgo de desarrollar CCR familiar depende fundamentalmente de 4 factores: el número de familiares afectados, el grado de parentesco, la edad al diagnóstico y la localización del tumor en el familiar afecto. En este sentido, se ha observado que el riesgo de CCR familiar es directamente proporcional al número de FPG afectados e inversamente proporcional a la edad de diagnóstico del FPG con CCR más joven. Tres meta-análisis independientes realizados por *Johns*¹⁹⁰, *Baglieto*¹⁹⁵ y *Butterworth* y *cols*¹⁹⁶ arrojan resultados similares sobre el grado de implicación de las variables demográficas anteriormente mencionadas en el riesgo de desarrollar CCR familiar (tabla 6). Según los autores, el riesgo relativo (RR) estimado de padecer CCR para un individuo con un FPG afecto es de 2.25 y éste se multiplica por 4 cuando el número de FPG afectados es de 2 o más. Cabe destacar el hecho de que el riesgo de CCR observado es mayor cuando el FPG es un hermano que cuando se trata de un progenitor. Igualmente, la existencia de antecedentes de CCR en familiares de *segundo* (abuelos, tíos y sobrinos) y *tercer grado* (bisabuelos y primos) se asocia con un ligero incremento del riesgo de desarrollar dicha neoplasia. *Butterworth* y *cols*.¹⁹⁶ estimaron un RR de 1,73 (IC

95%, 1,02- 2,94) cuando existía al menos un familiar de segundo grado afecto. En relación con estos resultados, un estudio publicado por *Taylor y cols.*¹⁹⁷ que incluía 2.327.327 individuos con un árbol genealógico completo de las últimas 3 generaciones y 10.556 casos de CCR, concluía que el número de FPG afectos incrementaba en mayor grado el riesgo de CCR que el número de familiares de segundo o tercer grado. Sin embargo, cuando un individuo, además de un FPG afecto tenía también un familiar de segundo o tercer grado con CCR, el riesgo aumentaba de forma significativa.

Respecto a la edad, y al igual que ocurría en las formas hereditarias, en el CCR familiar se observa el denominado “fenómeno de anticipación”. Es decir, aquellos individuos con un FPG afecto de CCR desarrollan la enfermedad aproximadamente 10 años antes que los individuos sin antecedentes familiares¹⁸⁹. De esta manera, el riesgo de desarrollar CCR a los 40 años en un individuo con un FPG afecto sería el mismo que el de la población general a los 50 años. Como ya hemos mencionado anteriormente, el riesgo de CCR aumenta de forma inversa a la edad de diagnóstico del familiar afecto. Así, el riesgo de CCR se triplica si el caso índice se diagnostica entre los 45 y los 55 años de edad y se incrementa hasta 4 veces si el diagnóstico se realiza antes de los 45 años¹⁹⁸.

En relación a la localización del tumor, los 3 meta-análisis^{190,195,196} concluyen que el riesgo de CCR es mayor cuando el familiar afecto tiene un tumor localizado en el colón (RR:2.20-2.48) que cuando éste se localiza en el recto (RR: 1.79–2.09) (tabla 6). Por último, ninguno de los 3 estudios encontró diferencias significativas del riesgo de CCR familiar en función del sexo

Tabla 6. Efecto del número de familiares afectos de CCR, del grado de parentesco, de la edad al diagnóstico y de la localización del tumor en el riesgo de CCR familiar. Comparativa de los resultados obtenidos en los meta-análisis de Johns¹⁹⁰, Baglietto¹⁹⁵ y Butterworth¹⁹⁶. FPG : familiar de primer grado.

	Johns y cols. ¹⁹⁰	Baglietto y cols. ¹⁹⁵	Butterworth y cols. ¹⁹⁶
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Riesgo de CCR según el número de FPG afectos			
1 FPG afecto	2,25 (2,2-2,53)	2,26 (1,86-2,73)	2,24 (2,06-2,43)
2 FPG afectos	4,25 (3,01-6,08)	3,95 (2,49-6,26)	3,97(2,60-6,06)
1 o más hermanos afectos	2,57 (2,19-3,09)	2,52 (2,01-3,15)	2,79 (2,36-3,29)
1 o más progenitores afectos	2,26 (1,87-2,72)	2,15 (1,74-2,65)	2,07 (1,83-2,34)
Riesgo de CCR según la edad al diagnóstico del familiar afecto			
< 50 años	3,87 (2,4-6,22)	2,81 (2,16-3,66)	3,55 (1,84-6,83)
>50 años	2,25 (1,85-2,72)	2,11 (1,64-2,71)	2,18 (1,56-3,04)
Riesgo de CCR según la localización del tumor en el familiar afecto			
Colon	2,42 (2,20-2,65)	2,20 (1,94-2,50)	2,48 (2,02-3,04)
Recto	1,89 (1,87-2,72)	1,79(1,41-2,26)	2,09 (1,66-2,39)

Por otra parte, y a diferencia del CCR, muy pocos estudios han evaluado la influencia de los antecedentes familiares en la prevalencia de lesiones preneoplásicas como los adenomas colorrectales. En 2009, *Warks y cols* publicaron un estudio que mostraba una mayor prevalencia de adenomas colorrectales (15,4%) en individuos con 1 FPG afecto de CCR en relación con aquéllos sin historia familiar, siendo dicha prevalencia mayor (19,1%) cuando el individuo tenía 2 o más FPG afectos¹⁹⁹. Estos resultados fueron corroborados en un estudio posterior en población alemana en el que se objetivó una mayor prevalencia de adenomas en individuos con historia familiar positiva (40%) respecto a aquellos sin antecedentes familiares (30%)²⁰⁰.

Finalmente, varios estudios describen un incremento del riesgo de CCR en individuos con historia familiar de adenomas colorrectales. En este sentido, *Johns LE y Houlston RS*¹⁹⁰ estiman que el riesgo de padecer CCR en sujetos con un FPG afecto de adenoma colorectal es de 1.99 (95% CI: 1.55-2.55), riesgo que se incrementa notoriamente hasta 4.36 (IC 95% 1.60-10.21) en una reciente revisión sistemática realizada por *Imperiale TF*²⁰¹. Dicha revisión muestra, además, que la historia familiar positiva (FPG) de adenomas avanzados incrementa no sólo el riesgo de padecer CCR sino también el riesgo de desarrollar adenomas avanzados (OR: 2.27; IC 95%: 1.01- 5.09)²⁰¹. Sin embargo, las importantes limitaciones metodológicas de dicha revisión, reconocidas por los propios autores, ponen de manifiesto la necesidad de realizar nuevos estudios con un diseño apropiado que analicen la influencia de la historia familiar en el desarrollo de lesiones preneoplásicas colorrectales.

1.5.4.1. CRIBADO EN EL CCR FAMILAR.

La ausencia de estudios prospectivos ha provocado que las guías de práctica clínica sobre prevención de CCR hayan establecido las recomendaciones de cribado en el CCR familiar de forma empírica. En general, todas las estrategias coinciden en aplicar en los sujetos con antecedentes familiares de CCR unas medidas de cribado más intensas que las propuestas para la población de riesgo medio (individuos > de 50 años sin factores de riesgo personales ni familiares). Dichas medidas engloban el inicio del programa de cribado a edades más tempranas o bien el acortamiento del intervalo entre exploraciones.

Así, la mayoría de guías clínicas de sociedades científicas^{11,202-204} considera el grupo de mayor riesgo a aquellos individuos con al menos 1 FPG con CCR menor de 60 años y a los sujetos con 2 FPG afectos de CCR. En estos casos se recomienda realizar una colonoscopia de cribado cada 5 años a partir de los 40 años (ó 10 años antes de la edad del familiar con CCR más joven). En los individuos con 1 FPG afecto mayor de 60 años o con dos familiares de segundo grado afectos de CCR se recomiendan las mismas medidas de cribado que para la población de riesgo medio pero con inicio a los 40 años (ó 10 años antes de la edad del familiar con CCR más joven). Por último, en los casos con 1 familiar de segundo grado o cualquier familiar de tercer grado se recomienda el mismo cribado que para la población de riesgo medio. En la siguiente tabla (tabla 7) se resumen las recomendaciones de cribado de CCR familiar según las principales Guías de Práctica Clínica (GPC)

Tabla 7. Recomendaciones de cribado del CCR familiar de acuerdo con las principales guías de práctica clínica.

Guía de Práctica Clínica	Familiar afectado	Método de Cribado	Edad de inicio del cribado	Periodicidad
ASGE (2008) AGA (2008) American Cancer Society (2008)	CCR o adenoma en FPG < 60 años	Colonoscopia	40 años ó 10 años antes del caso más joven	Cada 5 años
	CCR o adenoma en ≥ 2 FPG (cualquier edad)			
	CCR o adenoma en FPG ≥ 60 años	Igual que en la población de riesgo medio.	40 años	Igual que en la población de riesgo medio.
	CCR en 2 FSG			
ACG (2008)	CCR o adenoma avanzado en FPG < 60 años	Colonoscopia	40 años ó 10 años antes del caso más joven.	Cada 5 años
	CCR o adenoma avanzado en ≥ 2 FPG			
	CCR o adenoma avanzado en FPG ≥ 60 años	Igual que en la población de riesgo medio (Colonoscopia)	50 años.	Igual que en la población de riesgo medio. (cada 10 años)
AEG (2009)/ semFYC (2009)	FPG < 60 años	Colonoscopia	40 años ó 10 años antes del caso más joven	Cada 5 años
	≥ 2 FPG			
	FPG ≥ 60 años	SOH	40 años	SOH : 1-2 años
	≥ 2 FSG	Sigmoidoscopia	40 años	Sigmoidoscopia: 5 años
	1FSG ó 1 ó varios FTG	Colonoscopia	50 años	Colonoscopia: 10 años

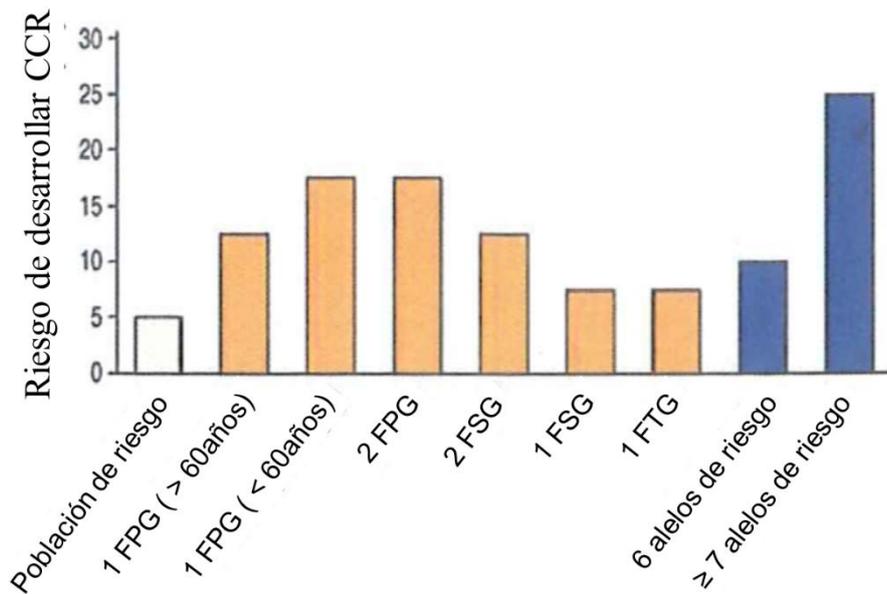
ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. AGA: American Gastroenterological Association. ACG: American College of Gastroenterology. AEG: Asociación Española de Gastroenterología. SemFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado. SOH: sangre oculta en heces.

1.5.4.2. GENÉTICA DEL CCR FAMILAR.

El CCR familiar representa una entidad heterogénea que engloba principalmente aquellos casos de CCR con antecedentes familiares de dicha neoplasia (CCR familiar no sindrómico). Sin embargo, existe una pequeña proporción de casos de CCR detectados en familias que presentan un alto grado de agregación, compatible en ocasiones con patrones de herencia mendelianos, pero en los que no se encuentra ninguna de las mutaciones causantes de las principales formas de CCR hereditario. Un claro ejemplo de este tipo de cánceres es el denominado **CCR familiar tipo X**, en el que se incluyen aquellos casos de CCR que cumplen criterios clínicos de síndrome de Lynch pero no presentan mutaciones en los genes del sistema MMR responsables de dicho síndrome²⁰⁵. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de las bases moleculares del CCR familiar gracias al desarrollo de las nuevas técnicas y plataformas de secuenciación masiva. Ello ha permitido identificar una serie de mutaciones germinales raras y de alta penetrancia responsables, en algunos casos, de nuevas formas hereditarias de CCR. Así, en el año 2009, *Guda y cols.*²⁰⁶ identificaron mutaciones en la línea germinal del gen *GALNT12* en 6 pacientes con CRC familiar. Posteriormente, *Nieminen y cols.*²⁰⁷ encontraron en pacientes con CCR familiar tipo X varias mutaciones germinales localizadas en el gen *BMPRIA*, gen previamente implicado en el desarrollo de la poliposis juvenil hamartomatosa. Igualmente, nuevas mutaciones en los genes *PIK3CA* y *AKT1* fueron detectadas en pacientes con síndrome de Cowden que no presentaban mutaciones germinales en el gen *PTEN*. Más recientemente, varios estudios realizados en diferentes poblaciones mediante técnicas de secuenciación masiva han identificado nuevas variantes en cohortes de pacientes con CCR familiar. Así, *Gylfe y cols.*²⁰⁸ identificaron 2 variantes (p.Q1116X y p.R1292X) en el gen *UACA*, extremadamente raras en la población general ($MAF \leq 0.001$), en 3 casos de CCR familiar realizado en 96 familias finlandesas con CCR. Por último, un estudio español realizado en 43 pacientes con CCR pertenecientes a 29 familias con un elevado grado de agregación, describe 6 nuevas mutaciones en la línea germinal de genes implicados principalmente en el control del ciclo celular y reparación del ADN (*CDKN1B*, *XRCC4*, *EPHX1*, *NFKBIZ*, *SMARCA4*, and *BARD1*)²⁰⁹. La identificación de dichas variantes genéticas, hasta ahora desconocidas, ha permitido ampliar el espectro genético de algunas formas de CCR hereditario ya conocidas y en otros casos, detectar nuevos síndromes hereditarios que hasta entonces habían permanecido encubiertos en el heterogéneo grupo de CCR familiar.

Sin embargo, y como ya hemos comentado anteriormente, la mayoría de los casos de CCR familiar corresponden al denominado cáncer familiar no sindrómico en el que el riesgo de CCR no se asocia a mutaciones germinales raras en genes de alta prevalencia sino a una co-herencia de múltiples variantes de baja penetrancia comunes en la población general, que detallaremos más adelante en el apartado referente a la *SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA* del CCR. Aunque el riesgo genético de CCR asociado con cada una de estas variantes es individualmente modesto, su combinación en un modelo poligénico podría

incrementarlo de forma aditiva o exponencial. La importancia de este modelo de herencia poligénico queda ya reflejada en un estudio realizado *Pittman y cols*²¹⁰ en el que los autores observan un incremento del riesgo de CCR en función del número de variantes alélicas de riesgo (RR de cada alelo: 1,19; IC del 95%: 1,15–1,23) hasta 5 veces superior para aquellos individuos portadores de 7 o más variantes. Figura 24



FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar segundo grado. FTG: familiar tercer grado

Figura 24. Riesgo de desarrollar CCR en función de los antecedentes familiares de CCR (número de familiares afectados y grado de parentesco) y del componente genético determinado por el número de alelos de riesgo asociados [8q24.21 (rs6983267), 8q23.3 (rs16892766), 10p14 (rs10795668), 11q23 (rs3802842), 15q13.3 (rs4779584) y 18q24.1 (rs12953717)]. Modificada de Castells y cols. *Gastroenterology* 2009;137:404-409²¹¹.

De esta manera, los portadores de múltiples alelos de riesgo podrían tener una probabilidad suficientemente alta de desarrollar CCR familiar que justificarían la aplicación de medidas de cribado específicas.

Por lo tanto, es muy probable que los continuos avances llevados a cabo en la identificación de los genes implicados en la susceptibilidad al CCR puedan permitir, en un futuro no muy lejano, la caracterización molecular de los pacientes con historia familiar de CCR y el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

1.6 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Como hemos mencionado anteriormente, aproximadamente un 30-35% de los pacientes con CCR tienen antecedentes familiares de dicha enfermedad, pero sólo un 3-5% de CCRs pueden atribuirse a un síndrome hereditario específico debido a mutaciones germinales en genes bien conocidos. La investigación actual sobre epidemiología

genética de enfermedades complejas está orientada a la identificación de variaciones genéticas frecuentes de baja penetrancia (polimorfismos) que aumenten su susceptibilidad y al estudio de las interacciones de estas variantes con factores ambientales. Las metodologías más utilizadas para mapear dichos polimorfismos son los denominados estudios de desequilibrio de ligamiento (linkage disequilibrium) y los estudios de asociación, de los que hablaremos posteriormente.

El estudio de los polimorfismos genéticos en el CCR se ha ido incrementando durante los últimos años como consecuencia de los avances logrados tanto en el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis del DNA como en el conocimiento del genoma humano.

1.6.1 POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO (SNPs)

Se denomina polimorfismo genético a la existencia de más de un alelo normal en un locus génico, con una frecuencia del alelo más raro superior al 1%. Cuando la variación en la secuencia de ADN se debe al cambio de un único nucleótido se denomina polimorfismo de nucleótido único o SNP (*del inglés, Single Nucleotide Polymorphism*) y representan aproximadamente el 90% de todas las variaciones descritas en el genoma humano. La contribución de estas variantes génica de baja penetrancia al riesgo de desarrollar CCR permanecía sin aclarar hasta la secuenciación del genoma humano.

El primer borrador de la secuencia del genoma humano publicado por dos grupos independientes en 2001, no solo puso de manifiesto la secuencia de pares de bases que componen al ADN, sino que también reportó una gran cantidad de variantes genéticas comunes. Por un lado, el consorcio público reportó 1.4 millones, mientras que el privado un poco más de 2 millones de variantes tipo SNP. Un hallazgo sorprendente fue encontrar una gran similitud entre dos genomas humanos; cualquiera de estos comparten un 99.9% de su secuencia, mientras que el resto constituye la variabilidad genética y fenotípica entre individuos. La variabilidad genética, y por tanto la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades comunes, se ha relacionado principalmente con los SNP. Así, estos polimorfismos representan los marcadores genéticos más ampliamente distribuidos en el genoma humano. Actualmente se han descrito más de 10 millones de SNP, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos. La base de datos de SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) constantemente se actualiza con nuevos genomas secuenciados. Dicha base de datos muestra el número de SNP ubicados en el genoma humano, el cambio de alelo de cada polimorfismo, su distribución alélica y genotípica en las diferentes poblaciones (caucásica, africana, asiática, entre otras), así como también la ubicación de estos SNP dentro y fuera de la estructura de los genes.

Sin embargo, incluso con el enorme progreso tecnológico realizado en los últimos años, el análisis de un número tan enorme de SNP (imaginemos 10 millones) en un grupo de individuos (pongamos 2.000) supondrían 20.000 millones de genotipos para analizar el genoma completo, lo que sería muy difícil prácticamente, y casi inviable económicamente. Los análisis genómicos globales, que, respecto a analizar genes candidatos, tienen la ventaja de evitar sesgos hacia genes concretos, serían impracticables.

El descubrimiento de que el genoma humano está compuesto por bloques haplotípicos, donde apenas hubo recombinación separada por segmentos con altísima recombinación, abrió nuevas perspectivas. Ahora sabemos que hay segmentos de cromosomas ancestrales que no se han roto por recombinación y que están separados por segmentos donde la recombinación es frecuente. Estos segmentos son los bloques haplotípicos. Esto quiere decir que en un bloque donde hay, por ejemplo, 30 o 40 SNP, por definición todos polimórficos, en realidad sólo hay unas pocas variaciones haplotípicas. Así, en una población dada, el 55% de las personas podría tener una versión del haplotipo; el 30%, otra; el 8%, una tercera, y el resto, unos pocos haplotipos menos comunes. Si conociésemos la estructura de estos bloques e identificásemos los *tag* SNP que definen la variación en cada bloque, podríamos reducir muy significativamente el número de SNP necesarios para un estudio de asociación. Se calcula que hay aproximadamente de 300.000 a 600.000 *tag* SNP, que es considerablemente menos que 10 millones de SNP, lo que posibilita hacer estudios de asociación con una eficacia mucho mayor y hace posible y asequible realizar incluso barridos genómicos globales. Ante la necesidad de identificar los bloques haplotípicos y encontrar los *tag*SNP que definieran dichos bloques para poder facilitar el análisis genómico global, surgió el proyecto HapMap (www.hapmap.org). Este proyecto internacional no pretende establecer conexiones entre variantes genéticas particulares y diversas enfermedades, sino que es un catálogo de variantes genéticas comunes que describe cuales son, donde se encuentran en el ADN y como se distribuyen entre las personas de las distintas poblaciones del mundo. Además nos muestra un dibujo de los bloques haplotípicos en las principales poblaciones y de los *tag* SNP que definen la variación en cada bloque^{212,213}

Finalmente, los SNPs pueden ser funcionales o no. Algunos SNP desempeñan un papel biológico importante en el desarrollo de enfermedades comunes ya que pueden afectar al gen, al ARNm de genes que sintetizan proteínas y a las mismas proteínas. De acuerdo con su importancia funcional y su amplia localización, ya sea en la estructura del gen o del ARNm de los genes que sintetizan proteínas, los SNP funcionales se han dividido en rSNP, srSNP y cSNP. Cada uno de ellos puede afectar, en último término, a la cantidad y actividad de las proteínas codificadas en los respectivos genes. Los rSNP se encuentran en los promotores de los genes que sintetizan proteínas y afectan a los niveles de expresión génica, mientras que los srSNP se encuentran tanto en los ARNm primarios (transcritos que contienen intrones) como en los secundarios (transcritos que ya no contienen intrones), esto incluye a las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR), regiones intrónicas y codificantes (sin que ocurra un cambio de aminoácido), llegando a afectar a la estructura y función de los ARN, incluyendo el corte y empalme, la regulación de la traducción de los ARNm a proteínas, la funcionalidad de las proteínas y la estabilidad de los ARNm, entre otros procesos biológicos normales de las células-tejidos. Finalmente, los cSNP se encuentran en los exones y se subdividen en sinónimos (si el cambio de nucleótido no cambia aminoácido) y no sinónimos (si el cambio de nucleótido cambia un aminoácido).

1.6.2 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA.

Los estudios de asociación genética buscan establecer la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado (riesgo de enfermedad,

respuesta a un determinado tratamiento, etc.). Estos estudios se están utilizando para descubrir el componente genético que subyace a las enfermedades comunes complejas y, en ellos, se establece el peso relativo del componente genómico con respecto a otros factores, como el ambiente, sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad. Habitualmente los SNPs se utilizan como marcadores genéticos. Los SNPs evaluados pueden ser funcionales por si mismos o no.

Existen dos acercamientos para establecer la relación entre estos SNPs y el riesgo de enfermedad: los estudios de “gen candidato” o de “asociación directa” y los estudios de “asociación indirecta”. Ambas aproximaciones son complementarias.

Los estudios de “gen candidato” son test directos de asociación entre una variante putativa funcional y el riesgo de enfermedad. En este caso, se establecerá un gen candidato de antemano en base a estudios previos o evidencia experimental biológica. Por su parte, los estudios de “asociación indirecta” consisten en testar un mapa denso de SNPs para la asociación con la enfermedad, bajo la asunción de que si un polimorfismo de riesgo existe, éste será o bien tipificado directamente o se encontrara en fuerte desequilibrio de ligamiento con uno de los *tag* SNPs. La ventaja de los análisis de asociación indirecta es que no requieren la determinación previa de que SNPs podrán ser funcionalmente importantes. La desventaja es que se necesita genotipificar un número mucho mayor de SNPs. Los estudios de GWAS (*WGAS, del inglés whole-genome association studies*) son una extensión del acercamiento de “asociación indirecta”.

1.6.2.1 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE “GEN CANDIDATO”

Durante varias décadas, y hasta hace pocos años, era el abordaje más extendido. Esta aproximación consiste en seleccionar en primer lugar aquellos genes que podrían asociarse a una enfermedad concreta y posteriormente, identificar y seleccionar las variantes que van a ser estudiadas. Los genes se seleccionarán basándose en: 1) el conocimiento previo de vías moleculares implicadas en el desarrollo de la enfermedad, 2) estudios de ligamiento, 3) estudios de expresión génica y/o 4) estudios de asociación pangenómica. Una vez seleccionado el gen se escogerán las variantes génicas o SNPs más representativos (*tagSNPs*), generalmente por hallarse en desequilibrio de ligamiento con otros, o bien aquellas con una consecuencia funcional ya conocida. Por lo tanto las variantes génicas analizadas podrán ser los causantes de la enfermedad o bien estar próximas y en desequilibrio de ligamiento con el SNPs que la causa. Finalmente, los SNP candidatos serán genotipificados en una población concreta y mediante análisis estadístico se determinará si existe alguna asociación entre las variantes genéticas seleccionadas y la enfermedad.

Este tipo de estudio presenta diversas limitaciones. Por un lado, la selección de los genes se sustente en hipótesis generadas a priori, lo cual puede implicar una inclinación del investigador a buscar diferencias espurias basadas en sus ideas preconcebidas y además pueden no analizarse genes potencialmente implicados en la enfermedad. Por otra parte, una de sus principales debilidades es la ausencia de replicación. Existen múltiples estudios que exploran variantes que previamente se habían mostrado como asociadas de forma significativa a una enfermedad determinada y, sin embargo, fallan en reproducir dichos hallazgos. Esto sugiere la posibilidad de una gran

cantidad de falsas asociaciones. Bien es cierto que la aparición de estudios de validación con grandes tamaños muestrales, así como de meta-análisis y análisis combinados de resultados significativos y no significativos procedentes de estudios individuales, han permitido la validación de múltiples genes candidatos, aunque la mayor parte de ellos todavía no han podido ser validados.

1.6.2.1.1 ESTUDIOS DE GEN CANDIDATO Y CCR.

A parte de los estudios GWAS que explicaremos posteriormente, durante los últimos 25 años se han publicado más de 1000 estudios de genes candidatos que investigan la asociación entre diversos SNPs y el riesgo de desarrollar CCR. Debido a la limitación de los “SNP arrays” utilizados en los estudios GWAS, muchas de las variantes génicas evaluadas en estos estudios de genes candidatos no se han podido investigar de forma adecuada mediante estudios GWAS posteriormente. Los resultados procedentes de los diversos estudios de genes candidatos son inconsistentes y muy difíciles de interpretar. Además, los tamaños muestrales de dichos estudios son pequeños, por lo que frecuentemente no tienen la suficiente potencia para detectar asociaciones verdaderas. En resumen, en esta introducción no podemos describir de forma detallada los hallazgos de esta multitud de estudios de genes candidatos, siendo además una descripción individualizada de todos los estudios de poca utilidad.

Sin embargo, como he mencionado previamente, los meta-análisis son una herramienta muy útil para evaluar de forma sistemática los resultados publicados y para actualizar la evidencia disponible. Además, dado que se utilizan datos de múltiples estudios, el poder estadístico se incrementa y se puede evaluar de una forma más fiable la consistencia de la asociación. Existen varias meta-análisis que evalúan los diversos estudios de genes candidatos relacionados con CCR. Los más amplios y recientes son los publicados por *Theodoratau y cols* en 2012²¹⁴ y por *Ma y cols* en 2014²¹⁵ y son los que voy a detallar a continuación.

Meta-análisis de *Theodoratau y cols* (2012)²¹⁴

Theodoratau y cols tras un cribado de 14145 títulos y resúmenes, identificaron y extrajeron datos de 635 publicaciones que describían 445 polimorfismos localizados en 110 genes diferentes. Finalmente, el meta-análisis fue realizado en 92 polimorfismos localizados en 64 genes distintos, incluyendo 18 variantes identificadas en estudios GWAS. De media, estos meta-análisis se realizaron basándose en datos de 5281 pacientes (rango intercuartílico: 13472-3384) y 6594 controles (rango intercuartílico: 16102-4534). *Theodoratau y cols* clasificaron las 92 variantes analizadas en 3 grupos en función de los hallazgos tras el meta-análisis:

1. Variantes que mostraron una asociación evidente con CCR.

En este grupo se incluyeron 16 variantes, 17% de los SNPs meta-analizados, localizadas en 13 locis distintos: SMAD7, MUTYH, MTHFR, 8q24, 8q23.3, 11q23.1, 14q22.2, 1q41, 20p12.3, 20q13.33, 3q26.2, 16q22.1 y 19q13.1. Catorce de estas variantes se hallaron mediante estudios GWAS y dos mediante estudios de gen candidato.

Las dos variantes incluidas en este grupo halladas mediante estudios de gen candidato fueron rs1801133 (C677T) localizada en el gen MTHFR y la variante rs36053993 (G396D) localizada en el gen MUTHY.

El gen MTHFR codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) implicada en el metabolismo de los folatos. Esta enzima es la encargada de catalizar la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato, que es la forma predominante de folato circulante y sirve como sustrato para la metilación de homocisteína a metionina con producción de S-adenosilmetionina (donante universal de grupos metilo requeridos para la metilación de ADN). Así se ha visto que los niveles bajos de folato plasmático, bien por falta de aporte o bien por alteraciones en su metabolismo, interfieren en la síntesis y reparación del ADN, produciendo su hipometilación y favoreciendo la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores. Fue en 1995 cuando *Frostt* y *cols*²¹⁶ describieron por primera vez una mutación en la posición 677 (T por C) del gen de la enzima MTHFR que parecía disminuir significativamente la actividad de la misma. Múltiples estudios posteriores han evaluado la posible asociación entre esta variante y el CCR. En concreto, la evidencia aportada por este meta-análisis proviene de 52 estudios que compararon 27000 casos con casi 40000 controles.

El gen MUTHY es un gen reparador por escisión de bases del ADN cuya principal papel es detectar y proteger al ADN del daño oxidativo. Las mutaciones bialélicas de dicho gen como hemos comentado previamente son causantes de algunas formas de CCR hereditario. Sin embargo, se ha sugerido que mutaciones monoalélicas también pueden producir un incremento del riesgo de CCR. En este meta-análisis la evidencia de asociación directa entre la variante rs36053993 y el CCR procede de 15 estudios que compararon 26592 casos con casi 19207 controles. Cabe destacar que la frecuencia del alelo menor (MAF) de esta variante es muy baja (0.01).

2. Variantes que mostraron una asociación menos creíble con CCR.

En este grupo se incluyeron 20 variantes (23% de los SNPs meta-analizados). Las variantes procedentes de estudios de gen candidato estaban localizadas en diversos genes envueltos en las siguientes vías: adhesión (CDH1, MMP1, y MMP3); metabolismo de alcohol (ALDH2); reparación por escisión de bases (XRCC1 y MUTYH); inflamación y respuesta inmune (IL6, 2 variantes de NOD2); inhibición del crecimiento celular (CCND1, TGFBI1, y TGFBR1); metabolismo (TS); metabolismo de sustrato (CYP1A1, GSTM1, GSTT1, y NAT1) y metabolismo de vitamina D (VDR). Además también se incluyeron en este grupo la variante común del gen APC rs459552 (D1822V) y diversas variantes comunes de baja penetrancia descritas mediante estudios GWAS: 9p24 (rs719725), 10p14 (rs10795668), 15q14 (rs4779584), y 12q13.13 (rs11169552)

Cabe destacar que todos los estudios que evaluaron la variante rs671 en el gen ALDH1 fueron realizados en población asiática donde está variante es más común (MAF, en blancos 0, en chinos 0.16, en japoneses 0.23). Y por otra parte, también es interesante apuntar que se ha sugerido que la variante rs25487 en el gen XRCC1 muestra una asociación inversa más fuerte para adenomas colorrectales que para CCR.

3. Variantes que no mostraron ninguna asociación con CCR.

En este grupo se incluyeron 53 variantes.

En la tabla 8 muestro las variantes procedentes de estudios de gen candidato que en este meta-análisis mostraron asociación positiva o negativa con CCR.

Tabla 8. Variantes génicas halladas mediante estudios “gen candidato” analizadas en el Meta-análisis de Theodoratou et al²¹⁴. que mostraron asociación significativa con CCR.

Variante	Alelos (M/m)	Gen	Cr	MAF	Estudios	Casos vs Controles	Modelo aditivo: Var/wt vs wt/wt		Modelo aditivo: var/var vs wt/wt	
							OR (95%IC)	P valor	OR (95%IC)	P valor
Variantes con asociación clara a CCR										
rs36053993	G/A	MUTHY	1	0.01	15	26592 vs 19207	15	1.07 (0.91-1.27)	9	6.15 (2.34 - 16.15)
rs1801133	C/T	MTHFR	1	0.33	52	27372 vs 39867	52	1.00 (0.94 - 1.06)	52	0.87 (0.82-0.91)
Variantes con asociación a CCR menos creíble										
rs16260	C/A	CDH1	16	0.28	5	7493vs7329	5	0.91 (0.85 - 0.97)	5	0.84 (0.74 - 0.96)
rs1799750	1G/2G	MMP1	11	0.53	5	1007vs1032	5	1.05 (0.84 - 1.33)	5	1.54 (1.00 - 2.37)
rs3025058	5A/6A	MMP3	11	0.59	4	857vs932	4	0.79 (0.60 - 1.03)	4	1.16 (0.86 - 1.56)
rs671	G/A	ALDH2	12	0.26	8	2209vs3383	8	0.88 (0.79 - 0.99)	8	0.89 (0.58 - 1.36)
rs34612342	A/G	MUTHY	1	0	15	26370vs19042	14	1.34 (1.02 - 1.77)	6	3.35 (1.14 - 9.89)
rs25487	A/G	XRCC1	19	0.26	5	3114vs3679	12	0.99 (0.92 - 1.06)	12	0.88 (0.79 - 0.97)
rs1800795	G/C	IL6	7	0.40	10	6676vs7942	10	1.03 (0.91 - 1.17)	10	0.94 (0.79 - 1.12)
rs5743293	G/	NOD2	16	0.03	8	422vs2988	8	1.39 (1.15 - 1.69)	5	2.81 (0.87 - 9.05)
rs2066844	C/T	NOD2	16	0.03	6	3445vs2732	6	1.22 (1.00-1.50)	4	1.23 (0.41 - 3.70)
rs17852153	G/A	CCND1	11	0,54	13	4747vs6783	13	1.13 (1.03-1.25)	13	1.16 (0.98 - 1.38)
rs11466445	- /GGCG GCGGC	TGFBR1	9	0.08	8	3217vs4539	8	1.15 (1.01-1.31)	8	1.51 (0.69 - 3.31)
rs34743033	3R/3R	TS		0.43	5	3519vs5289	5	0.86 (0.78 - 0.95)	5	0.83 (0.73 - 0.94)
rs459552	Asp	APC	5	0.23	6	6282vs7038	6	0.99 (0.92 - 1.07)	6	0.84 (0.71 - 0.98)
rs1048943	A/G	CYP1A1	15	0.08	13	10274vs11978	13	1.28 (1.01 - 1.63)	12	1.47 (1.17 - 1.85)
-	Slow/r apid	NAT1	8	0.32	15	4791vs6628	7	0.80 (0.68 - 0.93)	7	0.98 (0.79 - 1.22)
rs1544410	G/A	VDR	12	0.40	7	5607vs6202	7	0.77 (0.58 - 1.02)	7	0.51 (0.28 - 0.90)

Alelos (M/m) (Major/minor) Cr. Cromosoma. MAF: frecuencia del alelo menor. Var: variante. Wt: variante salvaje.

Meta-análisis de Ma y cols.²¹⁵

*Ma y cols*²¹⁵ evaluaron de forma sistemática datos sobre más de 3.603 variantes génicas en 1378 genes candidatos independientes descritos en 950 artículos publicados en las últimas 2 décadas y excluyeron las variantes identificadas mediante estudios GWAS ya que consideraron que habían sido robustamente replicadas y por tanto

presentaban una fuerte evidencia de asociación. Finalmente, llevaron a cabo 910 meta-análisis para 267 variantes (241 comunes y 26 raras) en 150 genes distintos.

De estas 267 variantes, solo 62 localizadas en 50 genes distintos mostraron una asociación significativa con el desarrollo de CCR. De las 62 variantes, 8 mostraron una asociación fuerte (rs1801155 en gen APC, 1100delC y rs17879961 en gen CHEK2, rs1569686 en gen DNMT3B, rs1800734 en gen MLH1, mutaciones bialélicas, rs34612342 y rs36053993 en gen *MUTYH*), 2 mostraron una asociación moderada (*GSTM1* Present/Null, rs2736100 en gen TERT), 52 mostraron una asociación débil y 205 no mostraron asociación con CCR. Esta falta de asociación con la mayor parte de las variantes metaanalizadas podría ser debido al pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios incluidos. Sin embargo, hay que destacar que, de las 205 variantes en las que no se encontró asociación, 40 variantes en 33 genes no lo hicieron a pesar de incluir un mínimo de 5000 casos y 5000 controles, los cuales aportan una potencia del 85% para detectar OR (odds ratio) de 1.15 bajo un modelo aditivo para variantes con MAF 0.10 y un error tipo 1 de 0.05. Esto implica que la probabilidad de que futuros estudios epidemiológicos con tamaños muestrales similares puedan ayudar a evaluar los efectos de estas variantes es baja.

Todos los SNPs que en este meta-análisis mostraron una fuerte asociación con CCR estaban localizados en genes claves de la carcinogénesis colorrectal. La variante heterocigota rs1801155 localizada en el codón 1307 en el exón 15 del gen APC mostró un riesgo incrementado de CCR del 1.96 en judíos, askenazi e israelitas. Es importante destacar que esta variante está presente en el 7% de la población judía, mientras que su frecuencia en población Europea y Asiática es muy baja. El SNP rs17879961 (Ile157Thr) localizado en el exón 3 del gen CHEK2 y la mutación truncada en el codón 381 en el exón 10 (1100delC) del mismo gen también se asociaron de forma clara con el riesgo de desarrollar CCR. El gen CHEK2 se localiza en el cromosoma 22q12.1 y codifica una proteinkinasa que se activa en respuesta al daño del ADN y está además envuelto en “el descanso” del ciclo celular. La mutación 1100delC produce una deficiencia en la actividad quinasa debido a la codificación de una proteína truncada y el polimorfismo rs1787996 produce una proteína CHEK2 con un defecto en el proceso de unión y fosforilación posterior. En este meta-análisis también se incluyeron 17 estudios que evaluaron diversas variantes y mutaciones del gen *MUTHY*. Las variantes rs36053993 y rs3461234 se asociaron fuertemente con el CCR. Cabe destacar que ambas variantes mostraron también asociación clara y menos creíble, respectivamente, en el meta-análisis de *Theodoratou* y cols. Las mutaciones bialélicas (Gly382Asp y Tyr165Cys) localizadas en los exones 7 y 13, respectivamente, de este gen también se asociaron fuertemente con un incremento del riesgo del CCR. Sin embargo varias mutaciones monoalélicas, incluyendo genotipos heterocigotos de 12 mutaciones distintas, mostraron asociación pero esta fue débil. En el gen MLH1 también se localizó un SNP promotor [rs1800734 (-93G>A)] fuertemente asociado con el CCR con inestabilidad de microsatélites alta ($p=1.67 \times 10^{-12}$). Sin embargo, al considerar todos los CCR en conjunto dicha asociación fue mucho menor (OR=1.05, $p=0.013$). Finalmente, la variante rs1569686 gen DNMT3b también mostró una fuerte asociación con el CCR, probablemente al producir una metilación aberrante del DNA

En la tabla 9 muestro las variantes génicas halladas mediante estudios de gen candidato que en este meta-análisis mostraron asociación significativa con CCR

Tabla 9. Variantes génicas halladas mediante estudios “gen candidato” analizadas en el Meta-análisis de Ma y cols. que muestran asociación significativa con CCR. *Modificado de Ma et al. Gut. 2014 February;63(2):326-336².*

Variante	Alel. (m/M) *	Gen	Cr.	MAF	Etnia	Números evaluados			Modelos genéticos **	Meta-análisis CCR		
						Estu dios (nº)	Casos	Controles		OR (CI 95%)	P valor	EA
rs1801155	A/T	APC	5	0.068	Judía	3	804	6,188	Dominante	1.96 (1.37-2.79)	1.99×1 0-4 0	Fuerte
1100delC	1100 delC/ -	CHEK2	22	0.007	Blanca	7	3874	11,630	Dominante	1.88 (1.29-2.73)	0.001	Fuerte
rs17879961	C/T	CHEK2	22	0.039	Blanca	6	6,042	17,051	Dominante	1.56 (1.32-1.84)	1.22×1 0-7	Fuerte
rs1048943	G/A	CYP1A1	15	0.103	Todas	16	6,704	8,009	Aditivo	1.24 (1.05-1.47)	0.014	Débil
96-bp insertion	96- bp ins/-	CYP2E1	10	0.17	Todas	4	1,412	1,781	Aditivo	1.24 (1.03-1.49)	0.023	Débil
rs1569686	G/T	DNMT3 B	20	0.17	Todas	4	1,054	1,224	Aditivo	0.57 (0.47-0.68)	1.86×1 0-9	Fuerte
rs2665802	A/T	GH1	17	0.454	Todas	7	3,275	3,848	Aditivo	0.89 (0.80-0.99)	0.025	Débil
Presente/ ausente	NA	GSTM1	1	0,506	Todas	56	20,552	31,419	Ausente vs presente	1.10 (1.04-1.17)	0.001	Mode.
Presente/ ausente	NA	GSTT1	22	0,295	Todas	43	15,144	23,847	Ausente vs presente	1.15 (1.05-1.27)	0.004	Débil
rs2854746	G/C	IGFBP3	7	0,46	Todas	5	4,282	7,365	Aditivo	1.07 (1.01-1.14)	0.016	Débil
rs12191296 3	C/G	MLH1	3	0,004	Todas	3	1,412	1,508	Aditivo	2.74 (1.31-5.75)	0.008	Débil
s1800734	A/G	MLH1	3	0,211	Blanca	5	801	10,890	Aditivo	1.51 (1.34-1.69)	6.74×1 0-12	Fuerte
rs63750447	A/T	MLH1	3	0,002	Asiatic a	3	937	919	Aditivo	2.14 (1.12-4.12)	0.022	Débil
rs1799750 [^] ^	2G/1 G	MMP1	11	0,396	Todas	8	1477	1751	Aditivo	0.76 (0.64-0.92)	0.004	Débil
s184967	A/G	MSH3	5	0,152	Blanca	3	5,085	7,136	Aditivo	1.11 (1.03-1.20)	0.005	Débil
rs26279	G/A	MSH3	5	0,281	Blanca	4	5,691	7,665	Aditivo	1.1 (1.03-1.17)	0.006	Débil
rs1950902	A/G	MHTFD 1	14	0,188	Blanca	3	3,822	5,452	Aditivo	0.90 (0.84-0.98)	0.010	Débil
Mut. Monoalélic a	NA	MUTHY	1	0,017	Blanca	17	25,981	18,811	Portadores vs homocigo	1.17 (1.01-1.34)	0.036	Débil
Mut. Bialélica	NA	MUTHY	1	0	Blanca	17	25,981	18,811	Portadores vs homocigo	10.19 (5-22.04)	5.30×1 0-10	Fuerte
rs34612342 ^^	G/A	MUTHY	1	0	Blanca	17	27,041	19,641	GG vs AA	3.32 (1.13-9.81)	0.030	Fuerte
s36053993 ^^	A/G	MUTHY	1	0	Blanca	17	26,957	19,870	AA vs GG	6.49 (2.57-1.35)	7.49×1 0-5	Fuerte
Rápido/ lento	NA	NAT2	8	0,473	Todas	35	11,684	15,348	Lento vs Rápido	0.94 (0.89-0.99)	0.023	Débil
rs2066844 [^] ^	T/C	NOD2	16	0,006	Blanca	9	3,297	3,088	Dominante	1.35 (1.02-1.78)	0.038	Débil
rs2066847	C/-	NOD2	16	0,006	Blanca	11	4,337	5,395	Dominante	1.30 (1.02-1.65)	0.032	Débil
rs5788	A/C	PTGS1	9	0,133	Blanca	4	3,989	6,659	Aditivo	1.13 (1.04-1.22)	0.004	Débil
rs689466	G/A	PTGS1	1	0.303	Todas	9	4,076	7,610	Aditivo	0.88 (0.80-0.98)	0.018	Débil
rs7849	G/A	SCD	10	0.185	Todas	3	2,011	2,580	Aditivo	0.85 (0.73-0.98)	0.025	Débil
rs2736100	T/G	TERT	5	0.493	Blanca	8	16,176	18,135	Aditivo	1.07 (1.04-1.1)	2.92×1 0-5	Moder ado
rs1800469	T/C	TGFB1	19	0.387	Todas	10	4,405	5,383	Aditivo	0.88 (0.79-0.97)	0.013	Débil
rs1800629	A/T	TNF	6	0.138	Todas	11	2,296	2,283	Aditivo	1.28 (1-1.62)	0.046	Débil
G4C14/A4T 14	NA	TP73	1	0.240	Todas	4	858	1,168	Aditivo	1.20 (1.04-1.40)	0.015	Débil

Variante	Alel. (m/M) *	Gen	Cr.	MAF	Etnia	Números evaluados			Meta-análisis CCR			
						Estudios (nº)	Casos	Controles	Modelos genéticos **	OR (CI 95%)	P valor	EA
rs2076485	C/T	UBD	6	0.260	Blanca	3	4,281	6,157	Aditivo	1.07 (1.01-1.14)	0.034	Débil
rs11568820	A/G	VDR	12	0.366	Blanca	4	3,228	3,455	Dominante	1.15 (1.04-1.27)	0.005	Débil
rs1544410 [^]	A/G	VDR	12	0.39	Todas	17	11,687	12,301	Aditivo	0.85 (0.72-0.99)	0.040	Débil
rs3025039	T/C	VEGF	6	0.194	Todas	6	1,925	1,884	Aditivo	1.19 (1.04-1.37)	0.014	Débil
rs1800975	A/G	XPA	9	0.365	Blanca	3	593	1,137	Aditivo	0.82 (0.70-0.96)	0.016	Débil
rs2228001	C/A	XPC	3	0.374	Todas	9	2,978	5,204	Aditivo	1.08 (1.01-1.16)	0.021	Débil
Variantes génicas identificadas mediante análisis adicional por grupo étnico con modelo aditivo												
rs16260	A/C	CDH1	16	0.28	Blanca	6	6,761	6,646	Aditivo	0.93 (0.87-1.00)	0.048	Débil
rs1801394	A/G	MTRR	5	0.446	Blanca	10	6,430	9,746	Aditivo	0.98 (0.93-1.02)	0.030	Débil
rs1800566	T/C	NQO1	16	0.178	Blanca	8	6,293	6,566	Aditivo	1.09 (1.03-1.16)	0.006	Débil
rs1052133	G/C	OGG1	3	0.216	Blanca	14	5,908	7,355	Aditivo	1.15 (1.01-1.32)	0.033	Débil
rs20417	C/G	PTGS2	1	0.027	Asiática	4	1,285	3,040	Aditivo	1.44 (1.06-1.95)	0.019	Débil
rs28362491	- /ATT G	NFKB1	4	0.41	Blanca	6	1,199	3,134	Aditivo	1.29 (1.11-1.50)	0.001	Débil
rs7903146	T/C	TCF7L2	10	0.29	Blanca	3	1,960	14,290	Aditivo	1.12 (1.02-1.22)	0.015	Débil
rs1042522	C/G	TP53	17	0.371	Asiática	8	3,993	4,943	Aditivo	1.14 (1.02-1.27)	0.021	Débil
Variantes génicas halladas adicionalmente mediante análisis usando modelos dominantes y recesivos												
rs34713741	T	SELS	15	0.332	Todas	3	1,442	2,071	Dominante	1.21 (1.05-1.39)	0.008	Débil
rs34713741	5G	SERPIN E1/PAI	7	0.45	Blanca	4	2,241	4,534	Dominante	0.87 (0.78-0.97)	0.014	Débil
rs2234922	G	EPHX1	1	0.194	Todas	13	5,329	6,700	Dominante	0.91 (0.85-0.99)	0.020	Débil
rs17655	C	ERCC5/ XPG	13	0.247	Todas	9	6,322	7,537	Dominante	1.13 (1.01-1.25)	0.027	Débil
rs373572	C	RAD18	3	0.292	Todas	3	3,174	3,397	Dominante	1.18 (1.01-1.37)	0.033	Débil
rs9344	A	CCND1	11	0.481	Todas	22	6,316	8,272	Dominante	1.13 (1.01-1.26)	0.035	Débil
rs35767	T	IGF1	12	0.247	Todas	3	4,880	4,880	Recesivo	0.75 (0.62-0.91)	0.003	Débil
rs12917	T	MGMT	10	0.13	Todas	7	4,127	7,284	Recesivo	1.54 (1.14-2.08)	0.005	Débil
rs1800947	C	CRP	1	0.057	Todas	4	5,141	3,544	Recesivo	3.84 (1.4-10.74)	0.010	Débil
rs2612656	G	HPGD	4	0.227	Blanca	3	2,979	5,575	Recesivo	1.31 (1.05-1.64)	0.016	Débil
rs7775	G	FRZB	2	0.088	Blanca	3	1,256	3,000	Recesivo	3.20 (1.17-8.73)	0.023	Débil
rs334354	A	TGFBR 1	9	0.267	Todas	4	1,226	2,776	Recesivo	1.38 (1.04-1.84)	0.029	Débil
rs334354	A	TGFBR1	19	0.475	Todas	3	2,786	3,516	Recesivo	1.14 (1.01-1.28)	0.030	Débil
rs6083	A	LIPC	15	0.365	Todas	3	4,702	4,914	Recesivo	0.85 (0.74-0.99)	0.032	Débil
rs1801133 [^]	T	MTHFR	1	0.335	Todas	68	32,608	44,383	Recesivo	0.92 (0.85-1)	0.036	Débil
rs1799853	T	CYP2C9	10	0.133	Blanca	6	4,915	5,237	Recesivo	1.36 (1.02-1.83)	0.038	Débil
rs10380	T	MTRR	5	0.093	Blanca	4	3,869	5,141	Recesivo	1.61 (1.02-2.52)	0.039	Débil

*para caucasianos. ** OR se han estimado con un modelo aditivo. Para los modelos recesivos o dominantes, OR fueron calculadas para sujetos portadores de 1 o 2 alelos minor o sujetos homocigotos para alelos minor, respectivamente. ^^ Variantes también asociadas a CCR en el meta-análisis realizado por Theodoratou et al.

Alel.: alelos. Cr: cromosoma. Alelos (m/M): alelos (minor/Major). Los alelos Major fueron los usados como alelos de referencia en el análisis. MAF: Frecuencia del alelo minor en controles en el primer meta-análisis. EA; evidencia de asociación

1.6.2.1.2 ESTUDIOS GEN CANDIDATO Y ADENOMAS COLORRECTALES

Un aspecto poco evaluado es el papel de los diversos SNPs o variantes génicas en el desarrollo de lesiones preneoplásicas (adenomas). La mayoría de los estudios de asociación, tanto estudios gen-candidato como GWAS, se centran en pacientes con CCR. Es lógico pensar que los SNPs que se han asociados a un mayor riesgo de CCR, podrían incrementar dicho riesgo al producir un riesgo incrementado de adenomas, al favorecer la transformación de lesión premaligna (adenoma) a CCR, o al producir ambas. Así, los

adenomas podrían ser un fenotipo intermedio entre ser portador asintomático de esos SNPs y el CCR, y en algunos escenarios concretos, los posibles SNPs que predisponen a CCR podrían incluso presentar una mayor asociación con los adenomas colorrectales que con el propio CCR. Según esta teoría, los SNPs que afecten únicamente a la etapa de carcinogénesis que lleva de adenoma a CCR no deberían estar sobreexpresados en los pacientes que únicamente presenten adenomas.

A pesar de que el número de estudios gen-candidato que evalúan el papel de los diversos SNPs en el desarrollo de adenomas es mucho menor que el de aquellos que evalúan el CCR, sigue siendo amplio. Como ocurre con los estudios descritos en el apartado anterior, los resultados procedentes de estos estudios son inconsistentes y difíciles de interpretar. Además, los tamaños muestrales son pequeños, por lo que probablemente de forma frecuente no tienen la suficiente potencia para detectar asociaciones verdaderas. En un intento de incrementar el poder estadístico y evaluar de forma más fiable la consistencia de la asociación se han realizado diversas meta-análisis de las variantes más evaluadas.

Enzimas ciclo-oxigenasas (COX) y prostaglandinas

Mediante estudios de expresión génica, tanto de ARN como de proteínas, se ha demostrado que hay una sobreexpresión de COX-2 en más del 85% de muestras de CCR humano, así como en aproximadamente el 50% de los adenomas colorrectales. La sobreexpresión de COX-2, ya sea en las células epiteliales o en las del estroma adyacente, justifica que las prostaglandinas derivadas puedan ejercer su efecto favorecedor del desarrollo tumoral en ambas localizaciones. En la propia célula epitelial, las prostaglandinas modifican la expresión de genes reguladores clave, lo que comporta un aumento de su resistencia a la apoptosis y de su capacidad migratoria. Paralelamente, la sobreexpresión estromal de COX-2 favorece la neovascularización, un hecho fundamental para el crecimiento tumoral, ya sea a través de su efecto en los fibroblastos o en las propias células endoteliales. La implicación de la COX-2 en el CCR también se ha demostrado en estudios clínicos. En este sentido, hay una correlación entre la sobreexpresión tumoral de esta enzima y el estadio de la lesión, su tamaño y la presencia de metástasis ganglionares. Múltiples estudios han evaluado diversas variantes génicas presentes en los genes codificadores de las enzimas COX (gen PTGS1 y gen PTGS2) y su relación con la presencia de adenomas colorrectales. Un meta-análisis reciente ha mostrado que la variante rs 3842787 del gen PTGS1 parece disminuir el riesgo de adenomas colorrectales²¹⁷. Los estudios previos que la habían evaluado mostraban resultados mixtos. Por ejemplo *Ulrich y cols*²¹⁸ mostraron que el uso de AINEs en los individuos con la variante salvaje de rs3842787 producía una reducción significativa del riesgo de adenomas al compararlos con los no consumidores (OR=0.70, 95% CI=0.55–0.89). Sin embargo, *Gallicchio y cols*²¹⁹ y *Hubner y cols*²²⁰ no mostraron una asociación significativa. También se han evaluado mediante meta-análisis las variantes rs5275, rs20417, rs689466 y rs2745557 del gen PTGS2 no encontrando asociación con el riesgo de desarrollar adenomas. Otras variantes del gen PTGS2 han sido evaluadas en estudios individuales. Por ejemplo *Siezen CL y cols*²²¹ realizaron en 2004 uno de los primeros estudios que evaluaban diversos polimorfismos del gen PTGS2, mostrando que la forma heterocigota de la variante V102V de PTGS2 presentaba un efecto protector para la aparición de adenomas respecto a los homocigotos del alelo mayor (OR 0.65, 95% CI

0.46-0.92), mientras que el genotipo TC de la variante c.2242T-->C incrementaba el riesgo de adenomas al compararlo con el genotipo TT (OR 1.47, 95% CI 1.07-2.00). Recientemente *Edwards TL y cols*²²² han evaluado el papel de diversos genes implicado en la vía de las prostaglandinas en el riesgo de desarrollar adenomas y han mostrado que el polimorfismo rs12647154 del gen PTGER3 y el rs3797013 del gen HPGE parecen incrementar dicho riesgo.

Ácido fólico

Otras enzimas estudiadas en relación con el CCR y los adenomas son la enzima MTHFR y la enzima metionin sintetasa. Las variantes comunes C677T y la A1298C del gen MTHFR y su influencia en el desarrollo de adenomas han sido evaluadas en diversos estudios mostrando resultados contradictorios. El único meta-análisis publicado que evalúa dicha relación no encuentra una asociación significativa²²³. Otra variante evaluada en diversos estudios es el polimorfismo A2756G del gen MTR, el cual codifica la enzima metionin sintetasa encargada de mantener una adecuada concentración intracelular de folato. Un meta-análisis reciente de 27 estudios sugiere dicho polimorfismo no influye en el desarrollo de adenomas colorrectales [OR 1.05 (95% CI: 0.99–1.12)]²²⁴.

Otros

Otra asociación evaluada en diversos estudios es la existente entre las variantes (-509 C > T, +869 T > C, +915 G > C, and -800 G > A) del gen TGFB1 y el riesgo de adenoma o CCR. En el único meta-análisis realizado ninguna de las variantes se asoció a un mayor riesgo de adenomas (OR = 0.89 para portadores C vs. TT en -509 C > T, 1.03 para portadores C vs. TT en +869 T > C, 1.09 para portadores C vs. GG en +915 G > C, y 1.19 para portadores A vs. GG en 800 G > A)²²⁵. Otros 2 meta-análisis interesantes son el realizado por *Lu y cols*²²⁶ que mostró una asociación significativa entre la variante -1607 1G>2G presente en la región promotora del gen MMP1 y el riesgo de adenomas colorrectales y el publicado en 2012 por *Chen y cols*²²⁷ que mostró una asociación significativa entre el alelo NQO1 187Ser de la variante rs1800566 del gen NADPG y el riesgo de adenomas en modelos de comparación codominantes y dominantes (OR = 1.07, IC 95% = 1.04-1.32 para ProSer vs. ProPro y OR = 1.19, IC 95% = 1.06-1.33 para portadores Ser vs. ProPro).

Muchas otras variantes se han descrito como posiblemente asociadas al desarrollo de adenomas colorrectales en diversos estudios gen candidato, pero en la mayor parte de las ocasiones dichas asociaciones no han podido ser replicadas posteriormente. Entre estas estarían: rs496601 (gen IFG1R), rs3777404(gen IGF2R) , rs11694911 y rs2430420 (gen OCD) , rs6747776 (gen WNT6), rs12429692 (gen FLAP) , rs12255372 (gen TCF7L2), IL10(-819-T/T, -1082 G>A), IL1B (-31 C>T) , IL8(-251-A), rs9350 (gen EXO1b), rs17503908 (gen ATMb), rs1051266, rs283895, rs2236484, rs12482346 y rs2838958 (gen SLC19A1b) , 936C/T y 1498T+936T haplotipo (gen VEGF) , rs1205 y rs1130864 (gen CRP) , Arg399Gln (gen XRCC1), gen AMACR (201L y 277E) , P53(Arg72Pro), gen CCND1 (A870G), CYP7A1 [haplotipo C(rs10957057) C(rs8192879) G(rs8192877) T(rs11786580) A(rs8192871)G(rs13251096)], entre otros.

Por otra parte, es muy interesante el trabajo publicado *por Carvajal Carmona y col.*²²⁸ que evaluó si diversos SNPs con fuerte evidencia de estar asociados a CCR (la mayor parte de ellos procedentes de estudios de asociación pangenómica y algunos de ellos sin una caracterización funcional clara) también incrementaban el riesgo de adenomas. Se excluyeron de forma sistemática los pacientes con historia familiar y personal de CCR. De los 18 SNPs que evaluaron, 8 SNPs (rs10936599, rs6983267, rs10795668, rs3802842, rs4444235, rs1957636, rs4939827, y rs961253) estaban sobreexpresados en pacientes con adenomas al compararlos con los controles. Los otros 10 SNPs evaluados (rs6691170, rs6687758, rs16892766, rs7136702, rs11169552, rs4779584, rs9929218, rs10411210, rs4813802, and rs4925386) no presentaron asociación significativa con un mayor riesgo de adenomas.

1.6.2.2 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN PANGENÓMICOS (GWAS).

(WGAS, del inglés whole-genome association studies)

El desarrollo de los llamados estudios de asociación pangenómicos que permiten determinar la frecuencia alélica de cientos de miles de SNP en casos versus controles, ha sido posible por 2 grandes motivos. En primer lugar, por la creación del International HapMap Project, que determinó características, equilibrio de ligamiento y frecuencias alélicas de los SNP hallados en el genoma de 270 individuos de 4 orígenes ancestrales diferentes, con el objetivo de crear una base “genome-wide” pública, de acceso abierto a todos los investigadores^{212,213}. Y, en segundo lugar, gracias a los importantes avances técnicos y al desarrollo de plataformas que permiten genotipificar entre 50.000 y 2,7 millones de SNP por individuo a un precio cada vez menor.

Los estudios GWAS representan una forma mucho más exhaustiva de estudiar el genoma que los diseños de gen candidato²²⁹. Evitan los sesgos de hipótesis preconcebidas y además permiten identificar nuevas asociaciones aun cuando el gen todavía no ha sido implicado en la enfermedad, a diferencia de los estudios anteriores. Actualmente, esta técnica de asociación genómica amplia (GWA, wide genome association) está siendo utilizada para la realización de un cribado del genoma completo con el fin de establecer posibles locis de asociación. Así, los estudios de GWA se realizan generalmente en 3 fases:

1. Se genotipan miles de SNPs marcadores en miles de individuos para estudiar las bases genéticas de las enfermedades complejas. En la mayoría de los GWAS que evalúan el CCR, la población de estudio utilizada en la primera fase está compuesta por individuos con CCR familiar no sindrómico o con CCR de aparición precoz para producir un enriquecimiento de la muestra.
2. Se validan los SNPs más significativos por genotipado en nuevas cohortes
3. Se realiza un mapeo fino de los SNPs adyacentes a los validados.

Este enfoque actualmente se usa en la investigación genética para evaluar la asociación entre diversas variaciones genéticas específicas y ciertas enfermedades. Una vez que dichos marcadores genéticos son identificados, se pueden utilizar para entender cómo los genes contribuyen a la enfermedad. Pero esta aproximación también conlleva

una serie de limitaciones. Las 2 principales son los grandes tamaños muestrales necesarios en estos estudios y la dificultad en la interpretación de los posibles resultados positivos²³⁰. Además, implican la necesidad de realizar estrictos controles de calidad, con el fin de detectar errores de genotipificación y valorar la posible estratificación de poblaciones²³¹. Esta última se basa en que hay diferencias en las frecuencias alélicas de un SNP dependiendo de los orígenes étnicos ancestrales de cada individuo (aunque fenotípicamente sean de la misma etnia). Así, se pueden generar resultados falsos si las poblaciones de casos y controles no son comparables en su origen genético y, por tanto, es necesario realizar los ajustes pertinentes. Actualmente, la mejor forma de evitar estas inconsistencias es mediante la replicación de los resultados obtenidos en muestras independientes de gran tamaño. Debido a la gran cantidad de análisis a realizar (al menos uno por cada SNP genotipificado), se deben aplicar penalizaciones estadísticas por comparaciones múltiples, que obligan a establecer la significación en valores de p de hasta 10^{-8} (en el caso de analizar un millón de SNP)²³². Así pues, para alcanzar la potencia estadística necesaria, estos estudios requieren aumentar significativamente el número de individuos analizados. Finalmente, en la mayor parte de los casos son necesarios estudios funcionales adicionales para determinar si el SNP identificado es el SNP realmente responsable de la asociación y analizar los mecanismos por los que se establece dicha asociación. Ello se debe a que este tipo de estudios se basa en la utilización como hemos dicho de los llamados *tag SNPs*. Así, la asociación estadísticamente significativa entre un *tag SNP* y una enfermedad puede estar indicando una asociación con cualquier otro SNP contenido dentro de dicha región pero no necesariamente con el *tag SNP* en sí

Uno de los datos más relevantes que se han podido extraer de los estudio GWAS en relación con el CCR es que son muy raros los genes de alta penetrancia relacionados con este tipo de patología. De hecho, la mayoría de los loci asociados con un mayor riesgo de desarrollar CCR presentan valores de OR inferiores a 1.2 siendo extremadamente raras las asociaciones con $OR > 1.5$. Como se ha mencionado previamente, estos resultados apoyan la hipótesis de que este incremento de la susceptibilidad sea debido a la interacción de múltiples variantes genéticas de baja penetrancia.

1.6.2.2.1 ESTUDIOS GWAS y CCR.

En 2007 se publicó el primer estudio GWAS que relacionaba una variante génica común de baja penetrancia no descrita previamente (rs6983267, localizada en la región 8q24.21) con el CCR. Ese mismo año se publicaron 2 GWAS más que describieron 2 nuevas variantes asociadas, la rs10505477 también localizada en la región 8q24.21 y la rs4939827 localizada en el gen SMAD7²³³⁻²³⁵. A partir de ese momento, se han identificado un amplio número de variantes genéticas comunes de baja penetrancia distribuidas en más de 40 regiones cromosómicas distintas que confieren un mayor riesgo de CCR.

En la Tabla 10 muestro los SNPs identificados hasta el momento mediante estudios GWAS publicados en la literatura en los que se han analizado al menos 100.000 SNPs y/o se han descrito asociaciones con valores de $p \leq 5.0 \times 10^{-8}$ ²¹³⁻²⁵⁴

Tabla 10. SNPs asociados a CCR identificados mediante estudios GWAS.

SNP	Locus	MAF	Referencia (primer autor, nº)	Ascendencia	OR (IC 95%)		p-Value	Genes descritos en el estudio	Gen mapeado
rs10114408	9q22.32	T 0.30	<i>Jiao S. 245</i>	Europea	1.37	[1.20-1.56]	3E-6	CRAC1	-
rs1035209	10q24.2	T 0.19	<i>Whiffin N. 248</i>	Europea	1.12	[1.08-1.16]	5E-11	SLC25A28, NKX2-3, ABCC2, MRP2	-
rs10411210	19q13.11	C 0.26	<i>Houlston R. 239</i>	Europea	1.15	[1.07-1.17]	5E-9	RHPN2	RHPN2
			<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.12	[1.10-1.20]	3E-6		
rs10505477	8q24.21	G 0.42	<i>Zanke BW. 234</i>	Europea	1.17	[NR]	3E-11	ORF DQ515897	CASC8
			<i>Whiffin N. 248</i>	Europea	1.20	[1.12-1.23]	8E-13	MYC	
rs10752881	1q25.3		<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.07	[1.04-1.10]	5E-6	NR	KRT18P28 - LAMC1
rs10774214	12p13.32	T 0.45	<i>Jia WH. 244</i>	Asiática (e)	1.17	[1.09-1.18]	5E-10	CCND2, PARP11, FGF23, FGF6, C12orf5, RAD51AP1	CCND2-AS1
			<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.14	[1.06-1.13]	1E-10	CCND2	
rs10795668	10p14	A 0.23	<i>Tomlinson I. 236</i>	Europea	1.12	[1.11-1.23]	3E-13	Intergénico	LOC105376400
			<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.15	[1.11-1.19]	5E-15		
rs10849432	12p13.31	C 0.17	<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.14	[1.10-1.16]	6E-10	CD9, PLEKHG6, TNFRSF1A	LOC102723767
rs10879357	12q21.1	A 0.45	<i>Jiao S. 244</i>	Europea	1.25	[1.09-1.18]	3E-6	Intergenic	TPH2
rs10904849	10p13	T 0.19	<i>Al Tassan 251</i>	Europea	1.13	[1.08-1.19]	7E-8	CUBN	CUBN
rs10911251	1q25.3	C 0.37	<i>Peters U. 243</i>	Europea	1.09	[1.14-1.39]	9E-8	LAMC1	LAMC1
rs10936599	3q26.2	T 0.27	<i>Houlston RS.239</i>	Europea	1.04	[1.06-1.13]	3E-8	MYNN	MYNN
rs11169552	12q13.12	T 0.25	<i>Houlston RS.239</i>	Europea	1.09	[1.04-1.10]	2E-10	DIP2, ATF1	ATF1 LOC105369765
rs11190164	10q24.2	G 0.16	<i>Schumacher 252</i>	Europea/ Asiática	1.09	(1.06–1.12)	4.0E -8		-
rs11196172	10q25.2	A 0.26	<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.14	[1.05-1.11]	1E-12	TCF7L2	TCF7L2
rs11903757	2q32.3	C 0.12	<i>Peters U. 243</i>	Europea	1.16	[NR]	4E-8	NABP1	-
rs12309274	12p13.33	G 0.16	<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.11	[1.13-1.37]	3E-6	NR	WNK1
rs12412391	10q24.2	G 0.26	<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.08	[1.10-1.22]	7E-7	NR	LINC01475
rs12241008	10q25	C 0.19	<i>Wang 250</i>	Japonesa/ Africana	1.19	[1.12-1.26]	3E-8	VTI1A	VTI1A
rs12548021	8p12	G 0.27	<i>Fernandez-Rozadilla C. 246</i>	Europea	1.28	[1.06-1.16]	3E-6	NR	-
rs12603526	17p13.3	C 0.05	<i>Zhang B. 249</i>	Asiática (e)	1.10	[1.05-1.11]	3E-8	NXN	NXN
rs13130787	4q22.2	C 0.29	<i>Peters U. 241</i>	Europea	1.09	[1.09-1.24]	3E-7	Intergénico	RNA5SP299 - LINC00709
rs1321311	6p21.2	A 0.28	<i>Dunlop MG. 242</i>	Europea	1.10	[1.155-1.418]	1E-10	CDKN1A	-
rs13343954	19q13.11	A 0.12	<i>Whiffin N. 248</i>	Europea	1.18	[1.06-1.14]	7E-8	RHPN2, GPATCH1	RHPN2
rs140355816	8q23.3	G 0.005	<i>Whiffin N. 248</i>	Europea	1.59	[1.06-1.13]	2E-8	EIF3H	LINC00536 - EIF3H
rs1665650	10q25.3	T 0.31	<i>Jia WH. 244</i>	Asiática (e)	1.13	[1.07-1.13]	9E-7	HSPA12A	HSPA12A
rs16892766	8q23.3	C 0.08	<i>Tomlinson IP. 236</i>	Europea	1.27	[NR]	3E-18	EIF3H	-
			<i>Peters U. 241</i>	Europea	1.24	[1.06-1.15]	4E-7		
rs16941835	16q24.1	C 0.22	<i>Al Tassan 250</i>	Europea	1.16	[1.09-1.22]	5E-8	FOXL1	-
rs17094983	14q23.1	A 0.10	<i>Peters U. 243</i>	Europea	1.13	[NR]	3E-6	Intergénico	-
			<i>Lemire 253</i>	Europea/ Africana/	0.87	[0.83-0.91]	2.5E-10	RTN1	-

SNP	Locus	MAF	Referencia (primer autor, n ^o)	Ascendencia	OR (IC 95%)		p-Value	Genes descritos en el estudio	Gen mapeado
				Asiática					
rs174537, rs4246215, rs174550, rs1535	11q12.2	T 0.30 T 0.30 C 0.30 G 0.32	Zhang B. 249	Asiática (e)	1.16	[1.08-1.19]	9E-21	MYRF, FEN1, FADS1, FADS2	MYRF, FEN1, FADS1, FADS2
rs17730929	4q13.2	C 0.05	Jiao S. 245	Europea	1.47	[1.14-1.34]	3E-6	Intergénico	-
rs1800469, rs2241714	19q13.2	A 0.37 T 0.35	Zhang B. 249	Asiática (e)	1.09	[1.20-1.34]	1E-8	B9D2,TGFB1 ,	B9D2, TGFB1 B9D2, TMEM91
rs1912453	1q23.3	A 0.44	Peters U. 243	Europea	1.07	[1.08-1.20]	9E-6	C1orf110	C1orf110
rs2057314	6q22.1	A 0.38	Peters U. 243	Europea	1.08	[1.12-1.19]	3E-6	GOPC, DCBLD1	DCBLD1
rs2128382	8q24.21	T 0.13	Peters U. 243	Europea	1.11	[1.25-1.72]	8E-6	Intergénico	GSDMC - FAM49B
rs2423279	20p12.3	C 0.36	Jia WH. 244	Asiática (e)	1.10	[1.06-1.12]	7E-9	HAO1, PLCB1	-
			Zhang B. 249	Asiática (e)	1.13	[1.07-1.16]	3E-12	HAO1	-
rs2427308	20q13.33	T 0.20	Whiffin N. 248	Europea	1.24	[1.04-1.11]	3E-11	LAMA5	CABLES2
rs3104964	8q22.1	G 0.45	Fernandez- Rozadilla C. 246	Europea	1.27	[1.04-1.11]	4E-6	NR	C8orf37-AS
rs318450412	12q24.12	-	Schumacher 252	Europea/ Asiática	1.09	(1.06–1.12)	1.7E -8	SH2B3	DNAJC27
rs3217810	12p13.32	T 0.05	Peters U. 243	Europea	1.20	[1.06-1.16]	6E-8	CCND2	CCND2
rs3217901	12p13.32	G 0.38	Peters U. 243	Europea	1.10	[1.09-1.17]	3E-7	CCND2	CCND2
rs34245511	12q13.12	C 0.35	Whiffin N. 248	Europea	1.14	[1.06-1.14]	3E-8	DIP2B, ATF1	LIMA1
rs35360328	3p22.1	A 0.08	Schumacher 252	Europea/ Asiática	1.14	(1.09–1.19)	3.1E -9	CTNNB1	LOC10537704 3
rs367615	5q21.3	C 0.28	Jiao S. 245	Europea	1.35	[1.08-1.19]	4E-8	Intergénico	KRT18P42 - MAN2A1
rs3802842	11q23.1	C 0.29	Tenesa A. 237	Europea	1.11	[NR]	6E-10	POUA2QF1	COLCA2;COLC A1
			Peters U. 241	Europea	1.14	[1.09-1.2]	4E-7	Intergénico	
			Peters U. 243	Europea	1.11	[1.06-1.16]	4E-7	LOC120376	
			Zhang B. 249	Asiática (e)	1.09	[1.14-1.4]	3E-7	Intergénico	
rs3824999	11q13.4	G 0.33	Dunlop MG. 242	Europea	1.08	[1.12-1.28]	4E-10	POLD3	POLD3
rs39453	7p15.3	C 0.28	Jiao S. 245	Europea	1.28	[1.06-1.14]	2E-6	Intergénico	-
rs4444235	14q22.2	C 0.43	Houlston RS.238	Europea	1.11	[NR]	8E-10	BMP4	RPS3AP46 - MIR5580
rs4591517	3p24.3	T 0.46	Jiao S. 245	Europea	1.06	[1.20-1.49]	3E-6	Intergénico	SALL4P5 - RPL24P7
rs4779584	15q13.3	T 0.49	Tomlinson IP. 236	Europea	1.23	[1.05-1.12]	5E-7	Intergénico	-
			Peters U. 241	Europea	1.18	[1.06-1.15]	2E-8	SCG5, GREM1	
			Peters U. 243	Europea	1.12	[1.08-1.20]	5E-7	CRAC1, HMPS, GREM1	
rs4813802	20p12.3	G 0.28	Peters U. 243	Europea	1.10	[1.08-1.15]	7E-6	BMP2	CASC20 - BMP2
rs4925386	20q13.33	T 0.46	Houlston RS.239	Europea	1.08	[1.05-1.10]	2E-10	LAMA5	LAMA5
rs4939827	18q21.1	T 0.35	Broderick P. 235	Europea	1.16	[1.16-1.43]	1E-12	SMAD7	SMAD7
			Tomlinson IP. 236	Europea	1.18	[1.11-1.23]	2E-6		
			Tenesa A. 237	Europea	1.20	[1.11-1.3]	8E-28		
			Peters U. 241	Europea	1.14	[1.08-1.15]	1E-7		
			Peters U. 243	Europea	1.12	[0.88-1.29]	2E-10		
rs4948317	10q21.1	C 0.49	Zhang B. 249	Asiática (e)	1.10	[1.08-1.19]	7E-8	NR	BICC1
rs57046232	20p12.3	T 0.20	Whiffin N. 248	Europea	1.11	[1.11-1.24]	3E-6	BMP2	FGFR3P3 - CASC20
rs59336	12q24.21	A 0.46	Peters U. 243	Europea	1.09	[1.14-1.34]	4E-7	TBX3	TBX3
rs5934683	Xp22.2	C 0.34	Dunlop MG. 242	Europea	1.07	[1.05-1.14]	7E-10	SHROOM2	GPR143 - SHROOM2

SNP	Locus	MAF	Referencia (primer autor, n ^o)	Ascendencia	OR (IC 95%)		p-Value	Genes descritos en el estudio	Gen mapeado
rs6469656	8q23.3	G 0.19	Zhang B. 249	Asiática (e)	1.09	[1.08-1.18]	5E-8	NR	LINC00536 - EIF3H
rs647161	5q31.1	C 0.46	Jia WH. 244	Asiática (e)	1.11	[1.08-1.20]	1E-10	PITX1, CATSPER3, PCBD2, MIR4461 Y H2AFY	C5orf66
			Jia WH. 244	Asiática (e)	1.17	[1.05-1.10]	4E-10		
			Zhang B. 249	Asiática (e)	1.15	[1.09-1.16]	2E-14		
rs6066825	20q13.13	A 0.48	Schumacher 252	Europea/ Asiática	1.09	(1.06–1.12)	4.4E-9	PREX1	PREX1
rs6687758	1q41	G 0.19	Houlston RS.239	Europea	1.09	[1.08-1.18]	2E-9	DUSP10	
			Zhang B. 249	Asiática (e)	1.12	[1.16-1.24]	9E-9		
rs6691170	1q41	T 0.26	Houlston RS.239	Europea	1.06	[1.10-1.25]	1E-9	DUSP10	
rs6983267	8q24.21	T 0.39	Tomlinson I. 233	Europea	1.27	[1.09-1.27]	1E-14	Intergénico	CCAT2; CASC8
			Tomlinson IP. 236	Europea	1.24	[1.06-1.13]	7E-11	Intergénico	
			Cui R. 240	Japonesa	1.18	[NR]	2E-8	Intergénico	
			Peters U. 243	Europea	1.13	[1.06-1.13]	1E-11	MYC	
Zhang B. 249	Asiática (e)	1.14	[1.04-1.10]	5E-14	Intergénico				
rs7014346	8q24.21	A 0.18	Tenesa A. 237	Europea	1.19	[1.06-1.13]	9E-26	POU5F1P1, HsG57825, DQ515897	CASC8
rs704017	10q22.3	G 0.45	Zhang B. 249	Asiática (e)	1.10	[1.11-1.19]	2E-8	ZMIZ1, AS1	ZMIZ1-AS1
rs7229639	18q21.1	A 0.12	Zhang B. 247	Asiática (e)	1.22	[1.08-1.15]	3E-11	SMAD7	SMAD7
			Zhang B. 249	Asiática (e)	1.20	[1.11-1.22]	2E-8	SMAD7	
rs72647484	1p36.2	C 0.03	Al Tassan 251	Europea	1.24	[1.15-1.33]	1E-8,	CDC42, WNT4	-
rs7315438	12q24.21	C 0.46	Peters U. 241	Europea	1.11	[1.08-1.17]	6E-6	MED13L	TBX3 - UBA52P7
rs73208120	12q24.22	G 0.05	Schumacher 252	Europea/ Asiática	1.16	(1.11–1.23)	2.8E-8	NOS1	NOS1
rs73376930	15q13.3	G 0.21	Whiffin N. 248	Europea	1.25	[1.06-1.12]	1E-11	GREM1, SCG5	-
rs7758229	6q25.3	T 0.21	Cui R. 240	Japonesa	1.28	[1.03-1.09]	8E-9	SLC22A3	SLC22A3
rs8180040	3p21.31	A 0.37	Fernandez- Rozadilla C. 246	Europea	1.28	[1.10-1.18]	2E-6	NR	-
rs812481	3p14.1	C 0.26	Schumacher 252	Europea/ Asiática	1.09	(1.05–1.11)	2.0E-8	LRIG1	LRIG1
rs9365723	6q25.3	G 0.49	Jiao S. 245	Europea	1.27	[1.09-1.18]	4E-6	Intergénico	SYNJ2
rs961253	20p12.3	A 0.29	Houlston R. 238	Europea	1.12	[1.11-1.25]	2E-10	Intergénico	-
rs9929218	16q22.1	A 0.25	Houlston R. 238	Europea	1.10	[1.17-1.33]	1E-8	CDH1	CDH1

Asiática (e): asiática (este). NR: no registrado. MAF: alelo menor y frecuencia de alelo menor

La mayor parte de estos SNPs identificados mediante estudios GWAS se ha demostrado que están envueltos en vías de carcinogénesis conocidas, sin embargo una minoría residen en regiones desérticas del genoma y el mecanismo por el cual estas variantes contribuyen a la carcinogénesis colorrectal permanece sin aclarar. A continuación voy a resumir brevemente las variantes más significativas en función de sus implicaciones en las diversas vías de señalización, en la inestabilidad génica, en el control del ciclo celular y en la expresión y regulación génica. En la Figura 25 se muestran de forma esquemática dichas implicaciones.

a.SNPs implicados en vías de señalización.

Una vía de señalización transmite una señal hacia el interior de la célula mediante una serie consecutiva de eventos que regulan la actividad de un gen. Diversos GWAS han identificado SNPs implicados en varias vías de señalización: vía Wnt/ β -catenina, vía del Factor de crecimiento transformador (TGF)- β / proteína morfogenética osea (BMP) y vía de las MAPK

Vía señalización Wnt/ β -catenina

Como hemos comentado previamente, en más del 95% de los CCR se han observado mutaciones somáticas que afectan a la vía de señalización Wnt/ β -catenina, lo que sugiere fuertemente que esta vía juega un papel importante en la carcinogénesis colorrectal. Así por ejemplo, el SNP rs59336, localizado en el intron del gen TBX3, un gen diana de esta vía, se ha asociado a un riesgo incrementado de CCR²³⁶. Tres variantes genicas localizadas en el gen SMAD7 (región 8q21) - rs4939827, rs12953717 y rs4464148- también se han asociado con variaciones en el riesgo de CCR²³⁵. La variante rs4939827 parece estar inversamente asociada con el riesgo de CCR, mientras que las variantes rs12953717 and rs4464148 se asocian con un riesgo incrementado del mismo. Aunque inicialmente el gen SMAD7 se identificó como inhibidor del TGF- β , como he mencionado en apartados anteriores, estudios recientes muestran que también tiene un papel importante en la vía Wnt, ya que puede formar un complejo con la β -catenina promoviendo su degradación. Estos hallazgos y otros de variantes implicadas en la vía Wnt/ β -catenina han sido replicados posteriormente y validados de forma independiente^{237,240}

Vía del Factor de crecimiento transformador (TGF)- β / proteína morfogenética osea (BMP)

Las BMPs están estrechamente relacionadas con la vía de señalización mediada por el TGF- β . Dos GWAS independientes^{238,239}, han identificado 14 locis de riesgo de CCR, de los cuales 3 están adyacentes a los genes envueltos en la vía de señalización mediada por BMP, incluyendo rs4444235 en el gen *BMP4*, rs961253 en el gen *BMP2*, y rs4779584 en el *GREM1*. Este último actúa como antagonista de las BMP en la vía de señalización del TGF- β . Los SNPs relacionados con BMP han sido posteriormente confirmados como SNPs de riesgo de CCR en otra población independiente²⁵⁵

Vía de la MAPK

La vía de las MAPK es conocida por ser crucial para varios mecanismos celulares como la proliferación, supervivencia y resistencia a la apoptosis. Un GWAS realizado en pacientes alemanes con CCR familiar²⁵⁶ observó un riesgo incrementado de CCR cuando existían ciertos alelos en 7 genes involucrados en esta vía. La base molecular de estas asociaciones permanece desconocida.

b. SNPs relacionados con la inestabilidad genómica

Mediante GWAS recientes se han identificado varios loci envueltos en los diversos mecanismos productores de la inestabilidad genómica (inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y fenotipo metilador).

Por ejemplo, *Peters y colaboradores*²⁵⁷, identificaron la variante rs11903757, un locus intergénico localizado en el cromosoma 2q32.2, proximal al gen NABP1, el cual juega un papel importante en un diverso número de procesos como la replicación de ADN, recombinación, transcripción y mantenimiento de la estabilidad genómica. Otra variante, rs 1321311, está en desequilibrio de ligamiento con una región que engloba al gen CDKN1A (*por sus siglas en inglés, cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*), el cual codifica la proteína p21. La expresión de esta proteína es regulada por el gen TP53 e impide la progresión de la célula hacia la fase S (de síntesis del ADN). Esta "pausa" en la progresión del ciclo celular permite reparar los daños producidos en el ADN. Por otra parte, la proteína p21 es capaz de interactuar con el PCNA (antígeno nuclear de una célula proliferante), un factor accesorio de la ADN polimerasa. Por lo tanto la proteína p21 juega un papel crítico en la replicación del ADN y en la reparación de daños ocurridos en el mismo durante la fase S del ciclo celular. Está demostrado que una regulación a la baja de p21 se correlaciona inversamente con la inestabilidad de microsatélites^{258,259}. Dos variantes adicionales- rs248999 y rs647161- también podrían interaccionar potencialmente con p21^{240,242}. Otros SNPs relacionados con la inestabilidad genómica son rs248999, localizado en un intron del gen POLD3, el cual codifica un componente del complejo polimerasa –gamma de PCNA, y el rs647161 localizado en el gen PITX1, el cual se ha descrito como codificante de una proteína que activa la proteína TP53 y mantiene la estabilidad genómica^{260,261}.

c. SNPs relacionados con la regulación del ciclo celular.

GWAS recientes han descrito la asociación de varios polimorfismos localizados en diversos genes reguladores del ciclo celular con un mayor riesgo de CCR, como por ejemplo, dos SNPs independientes - rs3217810 y rs3217901 - localizados en intrones del gen CCND2. *Jia y colaboradores*²⁴⁴, también identificaron en población asiática otro SNP, rs10774214, localizado en el cromosoma 12q13.32, proximal al gen CCND2. El gen CCND2 codifica la proteína CCND2 (ciclina D2), la cual actúa como subunidad reguladora de un complejo formado con 2 quinasas dependientes de ciclina (*Cdk4* o *Cdk6*) y su actividad es necesaria para la transición G1/S del ciclo celular²⁶². Los SNPs rs7136702 y rs11169552 forman parte de un haplotipo mal definido del gen DIP2 que codifica una proteína con un supuesto papel en la determinación del destino de las células epiteliales. La variante rs10911251²⁵⁵ es proximal al promotor que codifica la Gamma Laminina 1 (LAMC1) y confiere un incremento significativo del riesgo del CCR al afectar la expresión del gen LAMC1. También se han identificado recientemente SNPs localizados en los genes Laminina beta 1 (7q31) y Laminina alfa5 (20q13)^{239,255,263}. Las Lamininas están envueltas en múltiples mecanismos celulares como la regulación de la

adhesión celular, diferenciación y migración. Otro SNP importante relacionado con el ciclo celular lo describieron *Dunlop y colaboradores*²⁴² usando 5 bases de datos GWAS. Dicho SNP (rs5934683) está localizado en el cromosoma Xp22.2 y es proximal al gen *SHROOM2* (*de las siglas en inglés, Shroom family member 2*), el cual tiene funciones importantes en la morfogénesis celular durante la diferenciación epitelial y endotelial. Mutaciones de cambio de sentido en este gen han sido descritas en el cribado a gran escala de mutaciones recurrentes en líneas celulares de cáncer. La relación entre Xp22.2 y el CCR representa la primera evidencia del papel que una variación genética del cromosoma X puede tener en la susceptibilidad a un cáncer no específico de género.

d. SNPs relacionados con la expresión y regulación génica.

Miles de factores de transcripción, cofactores y reguladores de cromatina establecen los patrones de expresión génica. *Barret y colaboradores*²⁶⁴, identificaron una asociación significativa entre el riesgo de CCR y el SNP rs6017342. Dicho SNP se encuentra en la región no traducida 3' del gen HNF4A. Este gen codifica el factor nuclear alfa del hepatocito que regula la expresión de múltiples genes relacionados con el desarrollo de varios órganos. Además también muestra una interacción con la β -catenina para regular la adhesión celular y la transcripción génica. Otro SNP significativo es el rs11169552²³⁹, el cual se localiza cercano al gen AFT1 que codifica el factor de transcripción dependiente de AMPc1 que influye en múltiples procesos celulares al regular diversos genes diana implicados en el crecimiento y supervivencia celular. Estudios previos han demostrado que la proteína AFT1 interacciona con EWSR1 para formar un único complejo proteico que se relaciona con el desarrollo del sarcoma de células claras. Sin embargo, su papel en la carcinogénesis colorrectal permanece sin determinar.

e. SNPs localizados en regiones desérticas del genoma.

Se ha observado que alrededor de una cuarta parte del genoma está desértica, es decir, la secuencia genética en esos tramos contiene relativamente pocos o ningún gen codificador de proteínas. Aunque la mayor parte de los SNP relacionados con el desarrollo de CCR se relacionan con vías de carcinogénesis bien establecidas, las funciones de algunos loci descritos permanecen elusivas. Varios estudios independientes han descrito múltiples SNPs en la región cromosómica 8q24 asociados a un mayor riesgo de desarrollar varios tumores sólidos malignos, incluidos el CCR. De hecho las variantes, rs7014348, rs6983267, y rs7837328^{233,234,237,240} se han asociado a un incremento significativo del riesgo de CCR en recientes estudios GWAS. Sin embargo, la mayoría de los SNPs localizados en esta región no están próximos o localizados en ningún gen conocido, ya que esta región está desértica. Por lo tanto, los mecanismos moleculares por los cuales estos SNPs producen un incremento del riesgo de CCR permanecen desconocidos. Se ha especulado que estos SNPs podrían actuar a través de una posible vinculación a distancia con otras variantes localizadas en oncogenes o genes supresores

de tumores. Otros autores sugieren que algunos de estos SNPs podrían influir en la expresión génica a través de elementos reguladores en cis a distancia. Por ejemplo se ha conjeturado que la variante rs 6983267 podría estar asociada con una mayor capacidad de respuesta a la señalización *Wnt*, afectando al promotor y posiblemente impulsando la expresión del proto-oncogen MYC. De todas formas, cabe destacar que la identificación de un número importante de variantes localizadas en regiones desérticas del genoma indica que las estrategias basadas en genes candidatos y vías de carcinogénesis no son adecuadas para descubrir el espectro completo de polimorfismos que incrementan el riesgo de CCR. Así estudios GWAS, combinados con meta-análisis y estudios de caracterización funcional podrían ser más adecuados para comprender el papel que juegan los diversos SNP en la carcinogénesis colorrectal.

La mayoría de estas variantes confieren por separado un incremento modesto del riesgo de CCR, sin embargo el riesgo aditivo de varios alelos puede conferir al individuo un riesgo mucho mayor. En 2008, *Houlston y colaboradores* estimaron que los individuos con ≥ 15 alelos de riesgo en los 10 locis descritos hasta ese momento presentaban un riesgo más de 3 veces superior de desarrollar CCR que los individuos que únicamente portaban 9 alelos de riesgo ²³⁸. Además es lógico pensar que aquellos individuos portadores de más alelos de riesgo serán los que presentarán historia familiar de CCR. De todas formas por el momento existe muy poca evidencia sobre los efectos interactivos entre los diversos locis de riesgo.

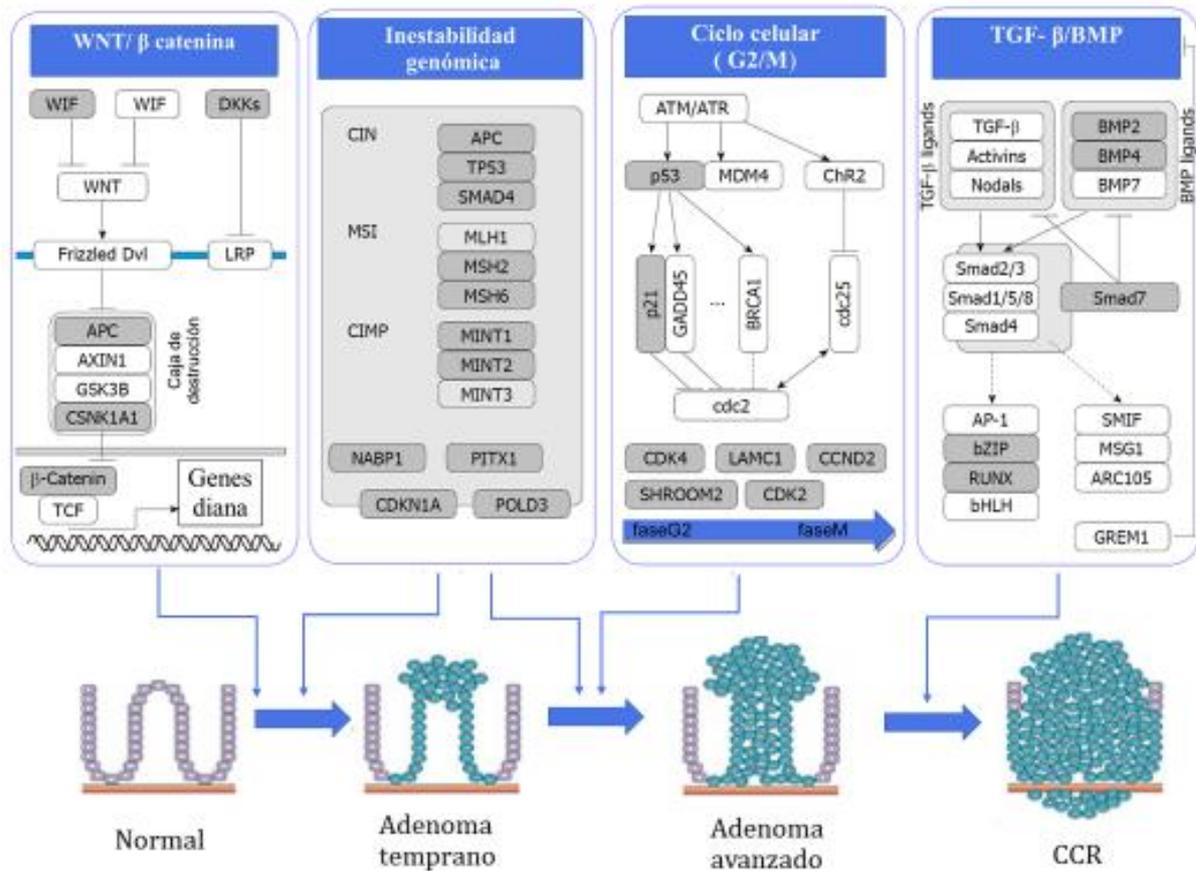


Figura 25. Vía y genes implicados en la progresión a CCR. Los genes en los que se han identificado SNPs asociados a CCR mediante estudios GWAS están coloreados en gris. *Adaptado de Zhang et al. World J Gastroenterol. 2014 Apr 21;20(15):4167-77* ²⁵⁴

1.6.2.2.2 ESTUDIOS GWAS y ADENOMAS COLORRECTALES

Un aspecto apenas evaluado es el papel de los diversos SNPs asociados con mayor riesgo de CCR en el desarrollo de lesiones preneoplásicas (adenomas). La mayoría de los GWAS descritos en el apartado anterior se centran en pacientes con CCR, y por lo tanto no sabemos si los *tag*SNPs descritos solo incrementan el riesgo de CCR o también incrementan el riesgo de las correspondientes lesiones preneoplásicas. Actualmente se estima que el riesgo familiar de adenomas colorrectales es similar al de CCR, lo que sugiere que algunas de las variantes comunes de baja penetrancia que predisponen a CCR podrían hacerlo al producir un riesgo incrementado de adenomas. Así, como hemos mencionado previamente, los adenomas podrían ser un fenotipo intermedio entre ser portador asintomático de esos SNPs y el CCR.

Hasta el momento, se han publicado únicamente 2 GWAS ^{265,266} que evalúan de forma específica los posibles SNPs asociados con el desarrollo de adenomas colorrectales.

El primero de ellos realizado por *Edwards T. y cols*²⁶⁵ fue publicado en Julio del 2013. Para realizarlo se usaron datos procedentes del “Tennessee Colorectal Polyp Study” y del “Tennessee-Indiana Adenoma Recurrence Study” y se incluyeron un total de 2551 pacientes caucasianos con adenomas (casos) y 3285 controles. Ninguno de los SNPs evaluados logró alcanzar el nivel de significación GWAS, sin embargo, los SNPs que mostraron una asociación más fuerte fueron SNPs que ya habían sido identificado previamente en estudios GWAS de CCR, como por ejemplo, rs10505477 localizado en el gen CASC8 (OR = 0.87, IC 95% 0.81–0.94, p-valor = 4.4×10^{-4}) o bien, SNPs que habían sido asociados al crecimiento benigno en otros tejidos como rs1919314 en el gen HDAC9 (OR = 1.32, 95% CI 1.18–1.47, p-valor = 1.1×10^{-6}). Tabla 11

Tabla 11. SNPs que mostraron un asociación mayor con la presencia de adenomas colorrectales en el meta-análisis de *Edwards T y cols*.²⁶⁵ al combinar la fase de descubrimiento y replicación.

SNP	Gen	OR	P valor
rs1919314	HDAC9	1.32	1.15E-6
rs1528827	LRRC49	0.85	5.7E-6
rs478859	LOC646970	0.84	5.7E-6
rs61980016	N/A	1.25	1.36E-5
rs2955036	LRRC49	1.17	3.3E-5
rs1669625	ERICH1	0.84	1.7E-4
rs1050477	CASC8	0.87	4.4E-4

El segundo GWAS lo publicaron *Wang J. y cols*²⁶⁶ pocos meses después. Para la primera fase de identificación de SNPs utilizaron una gran cohorte de pacientes (1406 pacientes caucásicos) con adenomas proveniente del “Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) trial”. En esta fase se identificaron 19 SNPs que incrementaban el riesgo de adenomas colorrectales, aunque solo 8 SNPs lo hicieron con un nivel de significancia GWAS (rs2837156, rs7278863, rs2837237, rs2837241, rs2837254, rs741864, localizados en 21q22.2, y rs1381392 y rs17651822, ambos en 3p24.1). Los 6 SNPs localizados en la región 21q22.2 presentaban una asociación fuertemente significativa (p valor = $10E8$ – $10E9$) con unas OR por alelo entre 2.22 y 2.25. Cabe destacar que cinco de estos SNPs (rs7278863, rs2837237, rs741864, rs741864 y rs2837241) presentaron un fuerte desequilibrio de ligamiento y estaban localizados dentro o cerca de la región codificante para la proteína IGSF5. Los otros 11 SNPs identificados mostraron una asociación con un nivel de significancia menor ($p \leq 10E6$). De estos 11 SNPs, 6 se localizaban en regiones codificantes: rs11886781 en gen KCNS3, rs17781398 en gen FAM188b, rs13085889 en gen KY, y rs1424593, rs1364512 y rs7778725 en gen PLXNA4. Para la fase de replicación del estudio y, dado que no existían cohortes de adenomas comparables, los autores usaron datos procedentes de 4 series de casos y controles de ascendencia europea (estudio CORGI, Escocia, VQ58 y Australia). Se incluyeron un total de 4175 pacientes con CCR familiar o adenomas y 5036 controles. De los 4 estudios solo el estudio CORGI incluía pacientes con adenomas. La variante rs1535989 fue replicada en estas cohortes independientes, con una OR para desarrollo de CCR de 1.12 (95% CI

1.019–1.23, $p=0.019$). La variante rs9582985 mostró también una asociación marginalmente significativa con el desarrollo de CCR o adenomas (OR=1.11, $p=0.055$).

Aunque no existen más GWAS realizados de forma específica para evaluar la existencia de SNPs que aumenten el riesgo de adenomas, algunos de los GWAS realizados para evaluar variantes asociadas a CCR, también han incluido pacientes con adenomas colorrectales para mejorar su poder estadístico e identificar variantes genéticas que pudieran actuar precozmente en la secuencia adenoma-carcinoma^{233, 235, 242, 245, 255, 257, 266}. Se estima que el 6,5% de los casos incluidos en estos estudios GWAS eran pacientes con adenomas colorrectales. A este respecto, es muy interesante el GWAS y meta-análisis que publicaron *Peters y cols*²⁵⁷ en el año 2013, ya que realizaron un análisis estratificado (adenomas y CCR) de los resultados obtenidos y además también realizaron un análisis estratificado de los resultados de los GWAS publicados previamente. *Peters y cols*²⁵⁷ incluyeron en su GWAS 12696 casos (11,870 CCR y 826 adenomas) y 15113 controles de ascendencia Europea e identificaron 5 variantes asociadas a CCR no descritas previamente. Cuando estratificaron los resultados por adenoma colorrectal y CCR observaron una asociación más fuerte entre el desarrollo de adenoma y la variante rs11903757 (2q32.3) que entre esa variante y el CCR. Asociaciones similares para CCR y adenomas se observaron para las variantes rs3217810 y rs3217901 en el gen CCND2 y para rs59336 en el gen TBX3, y una asociación más débil para adenoma que para CCR para la variante rs10911251 en el gen LAMC1 (tabla 12). Finalmente, en el análisis complementario que realizaron estratificando por adenoma y CCR los resultados de los GWAS previos objetivaron que las asociaciones para rs16892766 en el gen EIF3H y para rs4939827 en el gen SMAD7 tendían a ser más fuertes para adenomas, mientras que las asociaciones con los otros loci eran similares o más débiles al compararlas con el CCR (tabla 13).

Tabla 12. Asociación mostrada en el estudio GWAS realizado por *Peters y cols* entre diversos SNPs y el riesgo de adenoma y CCR (modelo log-aditivo). *Adaptado de Peters et al. Gastroenterology. 2013 Apr;144(4):799-807.e24*²⁵⁷

SNP	Locus	Gen	Lesión	OR (IC 95%)	P valor
rs11903757	2q32.3	NABP1	Adenoma	1.24(1.08-1.41)	1.4E-03
			CCR	1.15(1.08-1.21)	4E-06
rs10911251	1q25.3	LAMC1	Adenoma	1.06(0.96-1.16)	2.24E-01
			CCR	1.10(1.06-1.14)	1.4E-07
rs3217810	12p13.32	CCND2	Adenoma	1.17(0.97-1.41)	9.7E-02
			CCR	1.20(1.12-1.29)	2.3E-07
rs3217901	12p13.32	CCND2	Adenoma	1.12(1.01-1.25)	3.6E-02
			CCR	1.10(1.05-1.14)	3E-06
rs59336	12q24.21	TBX3	Adenoma	1.12(1.00-1.25)	5.7E-02
			CCR	1.09(1.05-1.13)	2.2E-06

Tabla 13. Análisis estratificado que valora la asociación entre los SNPs descritos en GWAS previos y el riesgo de adenoma o CCR. *Adaptado de Peters et al. Gastroenterology. 2013 Apr;144(4):799-807.e24²*

SNP	Locus	AR	RAF	OR CCR	P-valor CCR	OR ADENOMA	P-valor Adenoma
rs6691170	1q41	G	0,63	0.99 (0.95-1.03)	5,43E-01	0.99 (0.86-1.14)	9,21E-01
rs6687758	1q41	A	0,8	0.97 (0.92-1.01)	1,36E-01	0.97 (0.83-1.15)	7,55E-01
rs10936599	3q26.2	C	0,77	1.00 (0.96-1.05)	8,90E-01	0.84 (0.72-0.98)	2,63E-02
rs1321311	6p21	A	0,25	1.06 (1.01-1.10)	9,86E-03	0.81 (0.69-0.96)	1,21E-02
rs16892766	8q23.3	A	0,92	0.82 (0.77-0.88)	1,17E-08	0.70 (0.54-0.90)	5,26E-03
rs10505477	8q24	A	0,5	1.13 (1.09-1.18)	8,13E-11	1.11 (0.97-1.27)	1,27E-01
rs6983267	8q24	G	0,5	1.13 (1.09-1.18)	7,36E-11	1.13 (0.99-1.30)	6,26E-02
rs7014346	8q24	A	0,36	1.13 (1.09-1.17)	2,51E-10	1.06 (0.93-1.22)	3,91E-01
rs719725	9p24	A	0,62	1.06 (1.02-1.10)	3,09E-03	1.11 (0.97-1.27)	1,45E-01
rs10795668	10p14	A	0,31	0.95 (0.91-0.99)	1,23E-02	0.96 (0.83-1.11)	5,71E-01
rs3824999	11q13.4	G	0,51	1.08 (1.04-1.12)	1,14E-04	1.11 (0.97-1.27)	1,13E-01
rs3802842	11q23	A	0,71	0.90 (0.86-0.94)	9,74E-07	0.91 (0.79-1.06)	2,16E-01
rs7136702	12q13.13	C	0,68	0.91 (0.88-0.95)	3,11E-05	1.00 (0.86-1.17)	9,95E-01
rs11169552	12q13.13	C	0,73	1.06 (1.02-1.11)	5,80E-03	0.99 (0.85-1.15)	8,73E-01
rs4444235	14q22.2	C	0,46	1.07 (1.03-1.11)	7,19E-04	1.14 (1.00-1.30)	5,59E-02
rs1957636	14q22.2	C	0,59	0.95 (0.92-0.99)	1,59E-02	0.90 (0.78-1.03)	1,28E-01
rs16969681	15q13	C	0,91	0.93 (0.87-0.99)	1,77E-02	0.97 (0.76-1.23)	7,78E-01
rs4779584	15q13	C	0,82	0.88 (0.84-0.93)	5,13E-07	0.94 (0.79-1.11)	4,66E-01
rs11632715	15q13	A	0,48	1.05 (1.01-1.09)	1,96E-02	1.07 (0.94-1.22)	3,14E-01
rs9929218	16q22.1	A	0,3	0.95 (0.92-0.99)	2,51E-02	0.96 (0.83-1.12)	5,97E-01
rs4939827	18q21	C	0,48	0.90 (0.87-0.93)	2,32E-08	0.76 (0.67-0.88)	1,35E-04
rs10411210	19q13.1	C	0,9	1.10 (1.03-1.17)	4,09E-03	0.90 (0.72-1.12)	3,45E-01
rs961253	20p12.3	A	0,36	1.09 (1.05-1.13)	1,15E-05	0.97 (0.84-1.12)	6,86E-01
rs4813802	20p12.3	G	0,34	1.09 (1.05-1.14)	4,58E-05	1.16 (1.01-1.34)	3,96E-02
rs4925386	20q13.33	C	0,69	1.06 (1.02-1.11)	3,67E-03	1.00 (0.87-1.16)	9,70E-01
rs5934683	Xp22.2	G	0,66	0.94 (0.90-0.99)	1,07E-02	0.91 (0.77-1.07)	2,59E-01

AR: alelo de riesgo. RAF: frecuencia del alelo de riesgo.

Tras acabar la escritura de esta memoria, ha sido publicado la primera revisión sistemática y meta-análisis²⁸⁰ de todos los estudios de asociación que evalúan que polimorfismos se asocian al desarrollo de adenomas colorrectales. Los autores revisaron 9750 títulos, y posteriormente extrajeron 130 publicaciones que describieron 181 polimorfismos en 74 genes. La única variante que consideraron con una asociación altamente creíble fue el SNP rs6983267. Como asociaciones menos creíbles (alta heterogenicidad, bajo poder estadístico, BFDP > 0.02) describieron 4 variantes en 4 genes independientes: MTHFR c.677C>T p.A222V (rs1801133), TP53 c.215C>G p.R72P (rs1042522), NQO1 c.559C>Tp.P187S(rs1800566) y alelos NAT1 implicados en genotipos de acetilación rápida. El resto de variantes que evaluaron no mostraron una evidencia creíble de asociación en el meta-análisis.

1.6.2.3 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN Y CCR FAMILIAR

Como he descrito previamente existe evidencia robusta sobre la asociación de diversos SNPs y el CCR. La población de estudio utilizada en la fase de descubrimiento de la mayor parte de los GWAS que los han identificado está compuesta por individuos con CCR familiar no sindrómico o por individuos con CCR de aparición precoz para producir un enriquecimiento de la muestra^{233,235-237,241,243,245,248,250,253}. Los SNPs que han sido identificados individualmente confieren un pequeño incremento del riesgo de CCR con OR usualmente con magnitudes en torno al 1.2. Sin embargo el riesgo aditivo de varios alelos puede conferir al individuo un riesgo mucho mayor. Es lógico pensar que los individuos con historia familiar de CCR presentarán con mayor probabilidad variantes de baja penetrancia que les aportaran un mayor riesgo de desarrollar CCR, pero existen muy pocos estudios que confirmen esta hipótesis y evalúen el tamaño de dicho efecto. En 2009, *Middeldorp y cols*²⁶⁷ evaluaron 6 de los locis descritos hasta el momento (8q24, 15q13, 8q23, 10p14 y 11q23) en una cohorte holandesa de 995 individuos con CCR seleccionados basándose en la aparición precoz del CCR o por tener al menos 2 FPG afectados de CCR. Los autores concluyeron que los pacientes con historia familiar de CCR portaban de forma más frecuente los alelos descritos como de riesgo que los pacientes con CCR de aparición precoz. En 2010, *Niittymäki y cols*²⁶⁸ evaluaron la contribución de 10 variantes descritas hasta el momento en el riesgo de presentar CCR familiar en una cohorte finlandesa de 789 pacientes con CCR (97 con CCR familiar y 691 con CCR esporádico). Observaron una asociación lineal entre el número de alelos de riesgo y el CCR familiar. Por cada alelo de riesgo, la Odds de tener al menos un FPG afecto de CCR se multiplicaba por 1.16 (95% IC 1.04-1.30). Así los individuos con 15 alelos de riesgo tenían el doble de probabilidades de tener un FPG afecto de CCR en comparación con individuos que solo portaban 10 alelos de riesgo. Estimaron que los 10 locis analizados colectivamente eran los responsables de aproximadamente el 9 % del riesgo familiar de CCR. En 2012, *Lubbe y cols*²⁶⁹ analizaron el impacto de 14 de las variantes asociadas a CCR en el riesgo de CCR familiar. Así mostraron que los FPG de pacientes con CCR cuyo caso índice presentaba ≤ 17 , 18-21 o ≥ 22 alelos de riesgo presentaban unas tasas de incidencia de CCR de 1.76, 2.08 y 2.25 respectivamente, siendo la contribución colectiva de los 14 loci mayor si el caso índice era diagnosticado a una edad temprana (6 % si < 45 años, 5,3% si 46-54 años y 1.3% si ≥ 55 años). En 2013, *Dunlop y cols*²⁷⁰ llevaron a cabo un estudio internacional que incluyó 40,000 individuos que mostró que era posible identificar subgrupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar CCR combinando el genotipado de diversos SNPs descritos y la historia familiar. Finalmente, este año *Baert-Desurmont y cols*²⁷¹ han realizado un estudio caso-control que incluye pacientes con CCR con una presentación clínica sugestiva de un incremento de riesgo genético no explicable por mutaciones de alta penetrancia en los genes diana y controles sin ningún antecedente familiar o personal de CCR y confirma la asociación de CCR con 4 de los SNPs descritos previamente con unas OR superiores a las descritas en los GWAS y además muestra un efecto acumulativo de los alelos o genotipos de riesgo alcanzando una OR de 6,21 cuando el individuo era portador de 3 genotipos de riesgo.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hasta la fecha se han descrito en la Literatura varios estudios GWAS realizados en pacientes con CCR en los que se han identificado SNPs asociados con un mayor riesgo de desarrollar dicha neoplasia. Sin embargo un aspecto apenas evaluado es el papel de dichos SNPs en el desarrollo de lesiones preneoplásicas así como en la susceptibilidad al CCR familiar. Por ello, diseñamos el presente estudio asumiendo la hipótesis de que *determinados polimorfismos genéticos asociados con un mayor riesgo de CCR podrían comportarse a su vez como marcadores de riesgo de lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con CCR.*

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Evaluar las posibles diferencias en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas de un panel de SNPs asociados con riesgo de CCR entre los familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CCR (casos) y una población control de sujetos sin antecedentes familiares de CCR.
2. Determinar el riesgo de lesiones preneoplásicas de CCR asociado al panel de SNPs seleccionados, con especial interés en el análisis del riesgo en los FPG de pacientes con CCR

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Determinar la posible asociación entre las diferentes variantes genéticas y la expresión fenotípica de la lesión (adenoma no avanzado vs adenoma avanzado) en función de la historia familiar de CCR de los pacientes

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN.

4.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Para la realización de este trabajo diseñamos un estudio multicéntrico, analítico, observacional de casos y controles con recogida retrospectiva de la información.

4.1.2. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS OBJETO DE ESTUDIO.

La captación de casos y controles se realizó durante el periodo comprendido entre Mayo del 2010 y Mayo del 2014 en los Servicios de Digestivo de los hospitales Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y Hospital Universitario de Canarias en Tenerife tras su identificación en las bases de datos de los Programas de Prevención de CCR en población de riesgo medio y alto implementados en sus respectivas comunidades autónomas.

Al igual que en Canarias, en Aragón se creó a finales del año 2001 un Programa de Prevención de CCR en el sector dependiente del Hospital Clínico Lozano Blesa para el screening inicial de población de alto riesgo (formas hereditarias y familiares). Posteriormente se fueron incorporando los sectores dependientes de los Hospitales San Jorge de Huesca (2002), Obispo Polanco de Teruel (2002), Royo Villanova y Hospital Miguel Servet de Zaragoza (2004). De esta forma se creó una infraestructura dotada con recursos humanos y materiales dedicada a la implementación del programa y a la identificación de familias y sujetos de riesgo. Ello permitió contactar de forma rutinaria con los familiares de primer grado (FPG) de pacientes índice diagnosticados de CCR no hereditario y realizar un árbol genealógico completo de cada uno de ellos. En aquellos casos que cumplieran los criterios de cribado se realizó una colonoscopia y, en dependencia de los hallazgos anatomopatológicos obtenidos, las personas fueron incluidas en programas de seguimiento y/o tratamiento de sus lesiones o en programas de seguimiento y vigilancia futura.

Así, la selección de casos y controles en nuestro estudio se realizó de acuerdo con las siguientes definiciones:

Caso → aquel FPG de paciente con CCR no hereditario, con al menos una colonoscopia realizada y que no cumplía ninguno de los criterios de exclusión (ver apartado 4.1.4) y

Control → aquel sujeto sin antecedentes familiares de primer grado de CCR, con al menos una colonoscopia realizada y que no cumplía ningún criterio de exclusión.

Para la captación de los casos contamos con el apoyo de los Programas de Prevención de alto riesgo de CCR de las Comunidades de Aragón y de las Islas Canarias gracias a los cuales se pudo identificar a los FPG de pacientes con CCR no hereditario y obtener la información de interés referente al paciente y a las colonoscopias realizadas. En el caso de los controles, éstos fueron seleccionados entre los pacientes que acudieron al Hospital Clínico Universitario de Zaragoza para realizarse una colonoscopia diagnóstica y entre los individuos incluidos en el Programa de Prevención de CCR en población de riesgo

medio (sujetos > 50 años sin antecedentes personales ni familiares) recientemente implantado en dicho hospital. Se seleccionaron aquellos controles que pudieron ser emparejados por sexo, edad (\pm 5 años) y lesión histológica con los casos previamente identificados. Por último, se contactó con los casos y controles seleccionados a través del Programa mediante llamada telefónica y/o envío de 2 cartas consecutivas de invitación hasta conseguir el número necesario de participantes estimado en el cálculo del tamaño muestral.

Tanto los casos como los controles fueron clasificados en los siguientes grupos en función de los hallazgos obtenidos en la colonoscopia.

1. Pacientes sin lesiones o con presencia de pólipos no neoplásicos.
2. Pacientes con adenomas no avanzados (ANA).
3. Pacientes con adenomas avanzados (AA).
4. Pacientes con CCR.

En el supuesto de que en un paciente se hubieran realizado varias colonoscopías, se eligió aquella con lesiones preneoplásicas histológicamente más avanzadas.

4.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La captación de casos y controles se realizó en base a los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos FPG de pacientes con CCR no hereditario, a los que se les realizó al menos una colonoscopia en los centros participantes y que no cumplieran ningún criterio de exclusión.
- Pacientes de ambos sexos a los que se les realizó al menos una colonoscopia, bien por presentar síntomas o bien como parte del Programa de Cribado de CCR en población de riesgo medio en los centros participantes y que no cumplieran ningún criterio de exclusión.

4.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se consideraron los siguientes:

- Pacientes con historia personal o familiar sugestiva de CCR hereditario polipósico (poliposis adenomatosa familiar, poliposis asociada a *MYH*, síndrome de poliposis serrada o síndromes de poliposis hamartomatosas).
- Pacientes con historia familiar o personal sugestiva de CCR hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch.
- Paciente con historia personal de CCR.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, exceptuando aquéllos que sólo presentaban afectación rectal (proctitis ulcerosa).
- Pacientes a los que se les realizó una colonoscopia con polipectomía pero no disponían del informe anatomopatológico del pólipo extirpado.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes en los que no se pudo extraer una muestra de sangre suficiente para realizar el análisis genético de SNPs.
- Pacientes carentes de información relativa a determinadas variables demográficas imprescindibles para la realización del estudio.
- Pacientes de origen no caucásico.
- Negativa a participar en el estudio.

4.2. MÉTODOS.

4.2.1. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO.

La realización del procedimiento fue aprobada por los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales participantes (Referencia CEICA: PI14/0028). Todos los individuos seleccionados fueron informados del carácter del estudio por el médico responsable y dieron su consentimiento por escrito a la participación en el mismo.

4.2.2. RECOGIDA Y REGISTRO DE LA INFORMACIÓN.

La recogida de la información se realizó de forma estandarizada utilizando una hoja de recogida de datos diseñada específicamente para el estudio (Anexo 1). A cada paciente se le asignó, según su centro de procedencia, un código formado por el número del hospital (2 dígitos) seguido de otros 3 dígitos que identificaban al paciente (ej. 01-001). Los datos se almacenaron en una base única tipo Access para su posterior análisis y procesamiento.

Las principales variables recogidas en el estudio fueron las siguientes:

- *Variables demográficas.* A todos los pacientes se les realizó una entrevista clínica previa a la realización de la colonoscopia en la que se recogió información sobre datos demográficos (edad, sexo, fecha de nacimiento), hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), consumo de fármacos (principalmente antiinflamatorios no esteroideos y/o antiagregantes plaquetarios), antecedentes patológicos personales e historia familiar detallada de CCR.
- *Variables relacionadas con la calidad de la colonoscopia.* Se registró la fecha de realización, la región alcanzada y la calidad de la preparación.
- *Variables relacionadas con los hallazgos de la colonoscopia.* Se registró el número de pólipos extirpados y las características morfológicas e histológicas de los mismos (tamaño, localización, morfología macroscópica, clasificación histológica y grado de displasia).
- *Variables derivadas del estudio de susceptibilidad genética (SPNS).* Se registraron las frecuencias absolutas de los genotipos de cada SNP y sus respectivas frecuencias alélicas.

4.2.3. OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS.

Una vez finalizada la encuesta y previa a la colonoscopia, se realizó una extracción de 10 ml. de sangre periférica en tubos Vacutainer conteniendo ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para el aislamiento de ADN. Los tubos se identificaron con el código numérico asignado a cada centro-paciente y se almacenaron a -20°C hasta su envío al Laboratorio de Patología Digestiva en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA) en Zaragoza dónde se procesaron, alicuotaron y almacenaron hasta su análisis.

4.2.4. EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO PROCEDENTE DE SANGRE PERIFÉRICA.

La extracción de ADN se realizó de forma automatizada (AutoGenFlex 3000) en el servicio de Genómica funcional y Secuenciación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS) cuyas instalaciones se encuentran ubicadas en el CIBA. La concentración del ADN extraído se determinó mediante lectura de la absorbancia a 260nm (A260) en un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific). La calidad del ADN se estableció mediante los ratios A260nm/230nm y A260nm/280nm que indican la pureza de los ácidos nucleicos con respecto a sales, alcoholes y otros reactivos y a proteínas, respectivamente. Valores comprendidos entre 1,8 - 2,2 reflejan una pureza óptima para su análisis. Sin embargo, y para precisar mejor su concentración antes de ser genotipadas en plataformas de alto rendimiento (ver Apartado 4.2.5.2), las muestras fueron cuantificadas nuevamente utilizando el sistema PicoGreen® (Molecular Probes). Finalmente, las muestras de ADN fueron almacenadas y conservadas a 4°C hasta su análisis.

4.2.5 ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS.

4.2.5.1 Selección de SNPs.

Los polimorfismos incluidos en nuestro estudio fueron seleccionados en base a su repercusión funcional y a estudios previos de asociación con CCR y lesiones preneoplásicas descritos en la Literatura (estudios caso-control en genes candidatos y estudios GWAS). Para ello se consultó principalmente la base de datos de libre acceso dbSNP (National Center for Biotechnology Information, NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). En dicha base se catalogan y actualizan todos los SNPs descritos en el genoma humano a la vez que se ofrece información sobre otros polimorfismos como pequeñas inserciones y deleciones (deletion insertion polymorphisms o DIPs) y repeticiones de microsatélites (short tandem repeats o STRs). Cada entrada en la base dbSNP incluye información sobre la secuencia que engloba al SNP, la incidencia en diferentes poblaciones étnicas, los protocolos experimentales diseñados para su análisis y links de acceso a otros datos de interés como la localización en el mapa genético, análisis funcionales, farmacogenómica y estudios de asociación. La información obtenida en dicha base se complementó y comparó con otras bases de datos y herramientas como GWAS catalog NHGRI-EBI, SNP500Cancer y PupaSuite. La base de datos GWAS Catalog NHGRI-EBI (<http://www.ebi.ac.uk/gwas>) fue creada en el año

2008 por The National Human Genome Research Institute (NHGRI) y The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). Dicha base incluye un catálogo con todos aquellos GWAS publicados en la Literatura en los que se han analizado al menos 100.000 SNPs y/o se han descrito asociaciones con valores de $p \leq 5.0 \times 10^{-8}$. Por otra parte, la base SNP500Cancer (<http://snp500cancer.nci.nih.gov/home.cfm>) proporciona información sobre SNPs localizados en genes relacionados con cáncer e información sobre ensayos para el genotipado de los mismos. Finalmente, la aplicación PupaSuite (<http://PupaSuite.bioinfo.cipf.es>) permite la selección de polimorfismos con efectos funcionales tanto a nivel transcripcional como traslacional. Su interfaz interactiva permite acceder a información funcional así como a datos referentes a frecuencias alélicas y parámetros de desequilibrio de ligamiento.

En nuestro estudio se seleccionaron polimorfismos previamente validados en las bases de datos anteriormente descritas en los que, además, la frecuencia del alelo menor era superior al 5% (Minor Allele Frequency o MAF > 0.05). En total se incluyeron 99 SNPs implicados en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y CCR identificados en estudios de genes candidatos y estudios GWAS (tabla 14).

Tabla 14: Características generales de los SNPs analizados en nuestro estudio.

SNP	Gen mapeado ^a	Cr.	Posición ^b	Tipo SNP ^c	Cambio ^d	MAF ^e
rs1801133	<i>MTHFR</i>	1	11796321	Ala222Val	G/A	0.25
rs3219489	<i>MUTYH</i>	1	45331833	Gln338His	G/C	0.24
rs12080929	<i>TRABD2B</i>	1	47970476	intrónico	T/C	0.22
rs5275	<i>PTGS2</i>	1	186673926	UTR-3'	A/G	0.40
rs5277	<i>PTGS2</i>	1	186679065	Val102Val	C/G	0.07
rs20417	<i>PTGS2</i>	1	186681189	upstream variant	C/G	0.20
rs689466	<i>PTGS2</i>	1	186681619	upstream variant	T/C	0.22
rs6687758	<i>ND</i>	1	221991606	x	A/G	0.19
rs1136410	<i>PARP1</i>	1	226367601	Val762Ala	A/G	0.20
rs1143634	<i>IL1B</i>	2	112832813	Phe105Phe	G/A	0.13
rs16944	<i>IL1B</i>	2	112837290	upstream variant	A/G	0.50
rs11903757	<i>ND</i>	2	191722478	x	T/C	0.13
rs1052133	<i>OGG1</i>	3	9757089	Ser326Cys	C/G	0.30
rs2228000	<i>XPC</i>	3	14158387	Ala462Val	G/A	0.23
rs17651822	<i>LINC00693</i>	3	28678635	intrónico	C/T	0.10
rs1381392	<i>LINC00693</i>	3	28707823	intrónico	G/A	0.12
rs1800734	<i>MLH1</i>	3	36993455	upstream variant	G/A	0.32
rs8180040	<i>ND</i>	3	47347457	x	T/A	0.37
rs4140904	<i>ND</i>	4	18314369	x	A/G	0.38
rs17730929	<i>ND</i>	4	66491736	x	A/C/G	0.05
rs1229984	<i>ADH1</i>	4	99318162	His48Arg	C/T	0.16
rs3987	<i>LOC105377391</i>	4	117837900	intrónico	A/G	0.40
rs367615	<i>KRT18P42 - MAN2A1</i>	5	109613236	intergénico	T/C	0.28
rs459552	<i>APC</i>	5	112841059	Val1822Asp	A/T	0.13

SNP	Gen mapeado ^a	Cr.	Posición ^b	Tipo SNP ^c	Cambio ^d	MAF ^e
rs647161	<i>C5orf66</i>	5	135163402	intrónico	A/C	0.46
rs1321311	ND	6	36655123	x	C/A	0.28
rs2010963	<i>VEGFA</i>	6	43770613	5'-UTR	G/C	0.33
rs3025039	<i>VEGFA</i>	6	43784799	UTR-3'	C/T	0.13
rs9365723	<i>SYNJ2</i>	6	158014540	intrónico	A/G	0.49
rs7758229	<i>SLC22A3</i>	6	160419220	intrónico	G/T	0.21
rs1919314	<i>HDAC9</i>	7	18100738	intrónico	T/A	0.22
rs1800795	<i>IL6</i>	7	22727026	upstream variant	G/C	0.40
rs39453	ND	7	25094230	x	T/C	0.28
rs12701937	ND	7	41782319	x	C/T	0.24
rs886774	ND	7	107854989	x	A/G	0.30
rs1669625	<i>ERICH1</i>	8	707581	intrónico	T/C	0.28
rs11987193	ND	8	29478491	x	C/T	0.27
rs12548021	ND	8	29486945	x	A/G	0.27
rs3104964	<i>C8orf37-AS1</i>	8	95583508	intrónico	A/G	0.45
rs16892766	ND	8	116618444	x	A/C	0.08
rs10505477	<i>CASC8</i>	8	127395198	intrónico	A/G	0.42
rs6983267	<i>CASC8</i>	8	127401060	intrónico	G/T	0.39
rs7014346	<i>CASC8</i>	8	127412547	intrónico	G/A	0.18
rs10114408	ND	9	93868852	x	A/T	0.30
rs883485	ND	9	122362493	x	A/G	0.08
rs1330344	<i>PTGS1</i>	9	122369409	upstream variant	A/C	0.37
rs1236913	<i>PTGS1</i>	9	122371200	Trp8Arg	C/T	0.06
rs3842787	<i>PTGS1</i>	9	122371228	Pro17Leu	C/T	0.06
rs5788	<i>PTGS1</i>	9	122381513	Gly213Gly	C/A	0.27
rs10795668	<i>LOC105376400</i>	10	8659256	intrónico	G/A	0.23
rs11255841	<i>LOC105376400</i>	10	8697617	intrónico	T/A	0.25
rs11014993	<i>MYO3A,</i> <i>LOC105376458</i>	10	26194254	intrónico	T/C	0.26
rs1035209	ND	10	99585609	x	C/T	0.19
rs1665650	<i>HSPA12A</i>	10	116727589	intrónico	C/T	0.31
rs12917	<i>MGMT</i>	10	129708019	Leu115Phe	C/T	0.15
rs174537	<i>MYRF</i>	11	61785208	intrónico	G/T	0.30
rs1799750	<i>MMP1</i>	11	102799765	upstream variant	-/G	0.53
rs3802842	<i>COLCA2</i>	11	111300984	upstream variant	A/C	0.29
rs10774214	<i>CCND2</i>	12	4259186	intrónico	C/T	0.45
rs3217810	<i>CCND2</i>	12	4279105	intrónico	C/T	0.05
rs2965667	ND	12	17291799	x	T/A	0.06
rs1544410	<i>VDR</i>	12	47846052	intrónico	C/A	0.40
rs10879357	<i>TPH2</i>	12	72020783	intrónico	G/A	0.45
rs1130409	<i>APEX1</i>	14	20456995	Asp148Glu	T/G	0.38
rs17094983	<i>DACT1-RPL31P4</i>	14	58722643	intergénico	G/A	0.10
rs1799796	<i>XRCC3</i>	14	103699590	intrónico	T/C	0.25
rs4779584	<i>GREM1-SCG5</i>	15	32702555	intergénico	C/T	0.49
rs11632715	ND	15	32712046	x	A/G	0.45
rs73376930	ND	15	32720301	NG_033791.1:g.7298	A/G	0.32
rs1801320	<i>RAD51</i>	15	40695330	upstream variant	G/C	0.14

SNP	Gen mapeado ^a	Cr.	Posición ^b	Tipo SNP ^c	Cambio ^d	MAF ^e
rs16973225	<i>LOC102724001</i>	15	81937658	intrónico	A/C	0.16
rs1728785	<i>ZFP90</i>	16	68557327	intrónico	C/A	0.18
rs16260	<i>CDH1</i>	16	68737131	upstream variant	C/A	0.28
rs9929218	<i>CDH1</i>	16	68787043	intrónico	G/A	0.25
rs9894946	ND	17	7667762	NG_017013.2:g.24789	G/A	0.12
rs1614984	<i>TP53</i>	17	7668134	downstream variant	G/A	0.38
rs1042522	<i>TP53</i>	17	7676154	Pro72Arg	C/G	0.46
rs1801131	<i>MTHFR</i>	17	7676154	Glu429Ala	C/T	0.33
rs1060915	<i>BRCA1</i>	17	43082453	Ser1436Ser	A/G	0.34
rs16940	<i>BRCA1</i>	17	43093220	Leu724Leu	A/G	0.33
rs4939827	<i>SMAD7</i>	18	48927093	intrónico	C/T	0.35
rs12953717	<i>SMAD7</i>	18	48927559	intrónico	C/T	0.03
rs4464148	<i>SMAD7</i>	18	48932662	intrónico	T/C	0.16
rs11671104	ND	19	22611884	x	A/C	0.17
rs13343954	<i>RHPN2</i>	19	33036982	intrónico	T/C	0.24
rs10411210	<i>RHPN2</i>	19	33041394	intrónico	C/T	0.26
rs25487	<i>XRCC1</i>	19	43551574	Gln399Arg	C/T	0.26
rs13181	<i>ERCC2</i>	19	45351661	Lys751Gln	T/G	0.24
rs1799793	<i>ERCC2</i>	19	45364001	Asp312Asn	G/T	0.20
rs7248888	<i>PNMAL1</i>	19	46470746	Cys97Tyr	C/T	0.07
rs961253	ND	20	6423634	x	C/A	0.29
rs2423279	ND	20	7831703	NG_001017.3:g.879	T/C	0.36
rs2427308	<i>CABLES2</i>	20	62394395	intrónico	C/T	0.20
rs2837156	<i>IGSF5</i>	21	39754760	intrónico	T/C	0.10
rs7278863	<i>IGSF5</i>	21	39793781	intrónico	G/A	0.09
rs2837237	ND	21	39825930	x	T/C	0.11
rs741864	ND	21	39835868	x	G/A	0.17
rs2837241	ND	21	39836679	x	G/T	0.12
rs2837254	ND	21	39849374	x	G/A	0.17

^a ND: no descrito. Cr. Cromosoma. ^b Posición en el cromosoma correspondiente al *Genoma Build 38.p2* ^c Localización del SNP relativa a cada gen. ^d El alelo menos común se indica en segundo lugar. ^e MAF: Minor allele frequency para población Europea según la base de datos de libre acceso dbSNP (National Center for Biotechnology Information, NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

4.2.5.2. Genotipado de polimorfismos en plataformas de alto rendimiento.

El análisis de los polimorfismos seleccionados se llevó a cabo en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen) de Santiago de Compostela. Un aspecto clave a tener en cuenta a la hora de utilizar plataformas de alto rendimiento es la calidad y concentración de las muestras de ADN. Para ello, y previo al envío de las muestras, evaluamos la pureza e integridad del ADN mediante cuantificación con el sistema PicoGreen® (Molecular Probes). Dicho sistema permite determinar la concentración del ADN mediante el uso de un colorante fluorescente que se une al ADN de doble cadena y su cuantificación en un fluorímetro. Esta técnica es mucho más sensible que la lectura de la absorbancia a 260 nm y permite detectar cantidades más pequeñas de ADN. Una vez cuantificado el ADN, las muestras fueron diluidas en agua hasta obtener una concentración final de 20 ng/μl. A continuación se pipetearon 50 μl de cada muestra en placas de PCR de 96 pocillos (MSP-9601 de BioRad) dejando 6 pocillos vacíos para la posterior inclusión de controles internos por parte del CeGen. Como control de calidad adicional se incluyeron en las placas un total de 30 muestras duplicadas, elegidas al azar, y repartidas en pocillos escogidos aleatoriamente. Por último, las muestras de ADN fueron enviadas al nodo del CeGen en Santiago de Compostela en placas termo-selladas y congeladas de acuerdo con el protocolo establecido por el centro.

El Centro Nacional de Genotipado oferta servicios de pre y post-genotipado y dispone de una serie de plataformas tecnológicas de alto rendimiento que permiten el análisis de polimorfismos a media/gran escala y bajo coste. El genotipado de las muestras de ADN en nuestro estudio se realizó mediante la plataforma MassArray™ (iPlex-Gold) de Sequenom (<http://www.sequenom.com/iplex>) cuya tecnología se basa en la detección de los productos de la reacción de discriminación alélica mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF MS).

El proceso de genotipado consta de dos reacciones. En primer lugar se amplifican los fragmentos de ADN que contienen los SNPs mediante una PCR multiplex y a continuación se lleva a cabo la reacción de discriminación alélica (*primer extensión*). En la tecnología iPlex® Gold todas las reacciones terminan tras una extensión de una única base (*Single Base Extension, SBE*) que genera una diferencia de masa en el producto de extensión según la base añadida. Esta diferencia de masa se detecta mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. Ello unido a la posibilidad de marcar las sondas de extensión con distintos fluorocromos nos posibilita el análisis conjunto de un gran número de SNPs en una única reacción. Las reacciones se realizan en placas de 384 pocillos y los productos son transferidos de forma automatizada mediante un robot a la superficie del Spectrochip, que será leído en el espectrómetro de masas. (Figura 26)

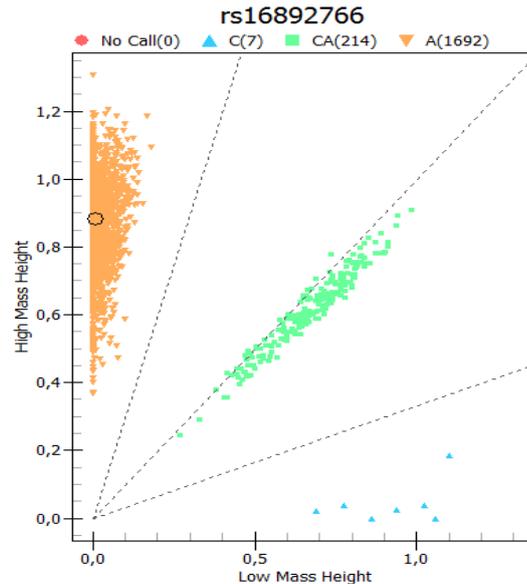


Figura 26. Ejemplo de diagrama de puntos para un SNP en un estudio de genotipado. En azul, fluorescencia obtenida por el fluorocromo que marca la sonda diseñada para el alelo X (en este caso homocigotos para el alelo C). En naranja, fluorescencia obtenida con el fluorocromo que marca el alelo Y (en este caso homocigotos para el alelo A) y en verde, ambas fluorescencias, que representarían a los heterocigotos AC.

4.2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de los resultados se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 (SPSS Ibérica, Madrid, Spain) y el paquete SNPAssoc del programa R 3.0.2. En el análisis descriptivo inicial se calcularon las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas y la media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. En el caso de las variables cuantitativas se evaluó la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En relación al estudio de SNPs, se evaluó en primer lugar el equilibrio de Hardy-Weinberg para cada SNP en la población control. Para ello, se compararon las frecuencias genotípicas observadas con las frecuencias esperadas mediante el test Chi-Cuadrado (χ^2) con un grado de libertad (df). Todos los polimorfismos con un valor p asociado a este test menor de 1×10^{-4} fueron excluidos del análisis. En aquellos SNPs que mantuvieron el equilibrio de Hardy-Weinberg en la población control, se realizó un análisis univariante para comparar las frecuencias genotípicas en casos y controles. El grado de asociación de los diferentes SNPs con la variable respuesta se estimó mediante los valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%. En el análisis se consideraron 5 modelos de herencia posibles: co-dominante, dominante, recesivo, sobredominante y log-aditivo. (Figura 27). Para abordar el problema de corrección por análisis múltiple se aplicó la corrección de Bonferroni o/y el test False Discoverate Rate (FDR). Por último, la influencia de los factores genéticos en el desarrollo de lesiones preneoplásicas e historia familiar de CCR se evaluó mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, lesión histológica, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes

plaquetarios. En todos los análisis realizados se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Modelos Genéticos
Dominante: AA + AB / BB
Recesivo: AA / AB + BB
Sobredominante: AA + BB / AB
Codominante: AB / AA y BB / AA
Aditivo: Valor de AB intermedio entre AA y BB.

Figura 27. Modelos de herencia utilizados más frecuentemente en los estudios de asociación. **Modelo dominante:** Una única copia del alelo de riesgo “A” es suficiente para inducir un efecto sobre la enfermedad. **Modelo recesivo:** Se necesitan dos copias del alelo de riesgo “A” para modificar el riesgo de enfermedad. **Modelo sobredominante:** Los individuos homocigotos para el genotipo más frecuente y el genotipo variante tienen el mismo riesgo. **Modelo codominante:** Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo. **Modelo aditivo:** Cada copia del alelo de riesgo modifica el riesgo en una cantidad aditiva.

Finalmente, y como método alternativo al estudio de asociación, aplicamos en nuestro estudio el algoritmo AUC-RF²⁷⁰. Dicho algoritmo tiene por objeto la selección de las variables con mayor capacidad predictiva, evaluada según el AUC (área bajo la curva ROC). El método consiste en la creación de un Random Forest (RF) inicial con todas las variables predictoras que permite elaborar un ranking de todas ellas. El ranking de importancia de las variables se realiza por defecto con una de las medidas de importancia más utilizadas en el Random Forest, el Mean Decrease Gini (MDG), el cual indica la reducción en entropía al subdividir la muestra inicial utilizando una variable determinada. A partir de este ranking inicial se realiza un proceso iterativo de eliminación de variables. Concretamente, en cada iteración se elimina una fracción (20% por defecto) de las variables menos importantes y se vuelve a construir un nuevo RF con las variables elegidas del modelo reducido para el que se vuelve a calcular su OOB-AUC (out-of-bag AUC), es decir, el AUC evaluado sobre los individuos que no se utilizaron para la construcción del árbol de clasificación. Finalmente, una vez terminado todo el proceso de eliminación de variables, se selecciona el subconjunto de variables con mayor capacidad predictiva, es decir, con un valor de OOB-AUC máximo. Este subconjunto seleccionado es el modelo final al que denotamos M (Figura 28).

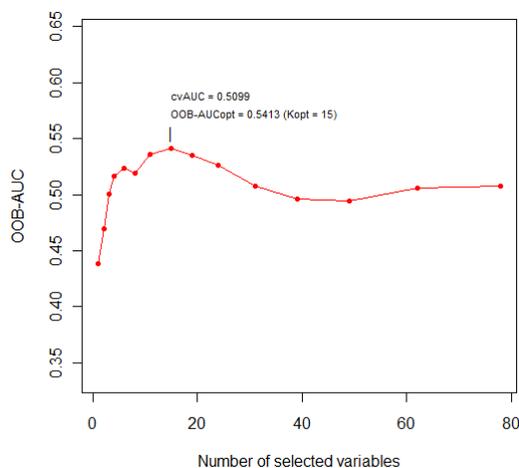


Figura 28. El Gráfico describe una curva que refleja el proceso de eliminación seguido por el método AUC-RF utilizando el MDG como medida de importancia. Los puntos de la curva corresponden al valor OOB-AUC para los Random Forests obtenidos de forma consecutiva con las variables restantes una vez retiradas las menos importantes. Obtenidos de derecha (todas las variables) a izquierda

5. RESULTADOS

5. 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

De los 1.789 pacientes inicialmente seleccionados para el estudio, 289 fueron excluidos del mismo debido a la falta de información histológica (14), problemas para la obtención de muestras sanguíneas (31), baja calidad o cantidad del ADN obtenido (22), problemas de genotipado (10) o emparejamiento erróneo o incompleto de los pacientes (212). Finalmente, el estudio caso-control incluyó un total de 750 **casos** con al menos un FPG afecto de CCR y 750 **controles** sin ningún FPG afecto. Casos y controles fueron emparejados por sexo, edad y hallazgo endoscópico.

En la Tabla 15 se muestran las principales características clínico-demográficas de la población. La edad media de los participantes fue de $54,5 \pm 9,4$ años (rango: 26 – 84) con un ligero predominio de mujeres (n= 776; 51,7%) que de hombres (n= 724; 48,3%). En el 57% de los pacientes no se observó ninguna lesión de carácter preneoplásico en la colonoscopia. Por el contrario, 288 pacientes (19%) presentaron adenomas no avanzados (ANA) y 354 (24%) adenomas avanzados (AA). No se detectó ningún CCR ni en casos ni en controles.

En relación a los hábitos tóxicos de nuestra población, observamos que el 38.5% de los pacientes consumían alcohol y que el 54.9% de los bebedores lo hacía a diario. Curiosamente, el porcentaje de bebedores en casos y controles fue casi idéntico (38.8% vs 38.1%). Respecto al tabaco, el 53.4% de la población se declaró no fumadora, el 25.8% fumadora y el 19.1% exfumadora. Al igual que ocurría con el alcohol, tampoco se observaron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al hábito tabáquico (Tabla 15).

En nuestro estudio se prestó especial atención a la recogida de datos relacionados con el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y antiagregantes plaquetarios por su implicación en la prevención del desarrollo de adenomas y CCR¹²⁸. Así, observamos que el 6,7% de los pacientes consumían AINES de forma habitual siendo el consumo ligeramente inferior en los casos (5.7%) que en los controles (7.6%; p= 0.147). Además, el 6,6% de los pacientes consumían antiagregantes de forma crónica. El ácido acetilsalicílico (AAS) fue el antiagregante más consumido (78%), seguido del trifusal (9%) y del clopidogrel (8%). La mayoría de los pacientes que consumían AAS de forma habitual (5.5%) lo hacían a dosis bajas (< 300 mg) principalmente como medida de prevención cardiovascular primaria o secundaria. En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en el consumo de AAS entre casos y controles (4.5% vs 6.4%, p= 0.335) (Tabla 15).

Tabla 15. Características clínico-demográficas de la población (casos y controles).

Características clínico-demográficas		Casos (n=750) n (%)	Controles (n=750) n (%)	p
Edad	Media (DE)	54,4 (9,2)	54,7 (9,6)	0,285
	Mediana (mín – max)	55,0 (30-84)	55,0 (26-82)	
Sexo	Hombres	362 (48,3)	362 (48,3)	1,000
Consumo alcohol	No	421 (56,1)	462 (61,6)	0,303
	Si	291 (38,8)	286 (38,1)	
	Habitual	150 (51,5)	167 (58,4)	
	Fin de semana	137 (47,1)	117 (40,9)	
	Desconocido	4 (1,4)	2 (0,7)	
	Desconocido	38 (5,1)	2 (0,3)	
Tabaquismo	No	393 (52,4)	408 (54,4)	0,499
	Si	184 (24,5)	203 (27,1)	
	1-10 cig/día	75 (40,8)	73 (36,0)	
	11-20 cig/día	71 (38,6)	97 (47,8)	
	>20 cig/día	19 (10,3)	21 (10,3)	
	Desconocido	19 (10,3)	12 (5,9)	
	Exfumador	149 (19,9)	137 (18,3)	
	< 1 año	12 (81,1)	7 (5,1)	
	≥ 1 año, < 5 años	31 (20,8)	23 (16,8)	
	≥ 5 años, < 10 años	25 (16,8)	29 (21,2)	
≥ 10 años	78 (52,3)	77 (56,2)		
Desconocido	3 (2,0)	1 (0,7)		
	Desconocido	24 (3,2)	2 (0,3)	
Consumo crónico AINES	Si	43 (5,7)	57 (7,6)	0,147
	No	704 (93,9)	692 (92,3)	
	Desconocido	3 (0,4)	1 (0,1)	
Consumo crónico de AAS	Si	34(4,5)	48 (6,4)	0,335
	No	621 (82,8)	702 (93,6)	
	Desconocido	95 (12,7)	0 (0,0)	
Hallazgos en la FCC	Sin lesiones*	429 (57,2)	429 (57,2)	1,000
	ANA	144 (19,2)	144 (19,2)	
	AA	177 (23,6)	177 (23,6)	
	CCR	0	0	

n: número de individuos. DE: desviación estándar. AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos. AAS: Ácido acetilsalicílico. FCC: Fibrocolonoscopia. ANA: Adenoma no avanzado. AA: Adenoma Avanzado. CCR: Cáncer colorrectal. *Hallazgos en la colonoscopia de carácter no neoplásico; engloba los correspondientes a pólipos hiperplásicos sin displasia.

5. 2. HISTORIA FAMILIAR DE CCR EN LA POBLACIÓN.

Como ya hemos mencionado previamente, el 50% de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían al menos un FPG afecto de CCR no hereditario (n=750) y corresponden a los denominados **casos** del estudio. Por el contrario, el 50 % restante (n= 750) o grupo **control**, está formado por sujetos sin antecedentes familiares de primer grado de CCR.

En relación al número de FPGs afectos, grado de parentesco y edad de aparición del CCR en el familiar afecto, observamos que la mayor parte de los **casos** incluidos en el estudio tenían 1 FPG afecto de CCR diagnosticado por encima de los 60 años (64%) ó 1 FPG diagnosticado a una edad ≤ 60 años (25,5%). Figura 29. Cabe destacar que un 20% de los casos (n= 151) tenían tanto FPGs como de segundo grado (FSG) afectos. En el caso de los FPGs, los progenitores fueron los familiares más frecuentemente afectados (68,8%), seguidos de los hermanos (30,5%) y los hijos (0,6%). En el caso de los FSGs, los familiares más afectados fueron los tíos (54,9%), los abuelos (21,5%) y los primos (11,5%). Por último, la edad media al diagnóstico en los FPGs fue de $66 \pm 12,6$ años siendo casi en el 30% de los casos antes de los 60 años. En el caso de los FSGs, la edad media al diagnóstico fue de $63,3 \pm 12,5$ años, siendo en el 21% de los casos antes de los 60 años.

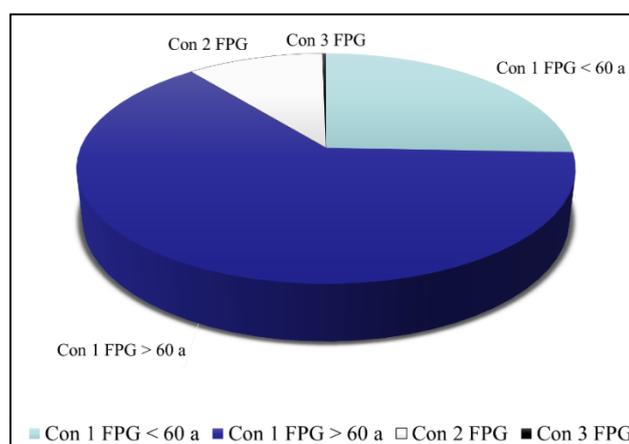


Figura 29: Antecedentes familiares de primer grado (FPG) de los casos incluidos en el estudio. 477 casos (64%) tenían 1 FPG afecto de CCR diagnosticado por encima de los 60 años; 192 casos (25,5%) tenían 1 FPG diagnosticado a una edad ≤ 60 años; 79 casos (10,5%) casos tenían 2 FPGs afectos y sólo se detectó un paciente con 3 FPGs afectos de CCR. En total, los casos tenían 831 FPGs afectos de CCR y 191 FSG.

Dado que el abanico de combinaciones en relación al número de FPGs, FSGs y edad al diagnóstico es muy amplio, hemos confeccionado la siguiente tabla en la que se desglosa la historia familiar de CCR de los casos incluidos en nuestro estudio (Tabla 16).

Tabla 16: Historia familiar de CCR de los casos incluidos en el estudio.

Historia familiar de los casos	Casos (n=750) n (%)
Casos con solo FPGs afectados por CCR	599 (79,9%)
Casos con 1 FPG <60 años afecto	152 (25,4)
Casos con 1 FPG ≥60 años afecto	377 (62,9)
Casos con 1 FPG del que se desconoce edad	1 (0,2)
Casos con 2 FPG afectados (ambos < 60 años) afectados	8 (1,3)
Casos con 2 FPG afectados (1 de ellos < 60 años) afectados	23 (3,8)
Casos con 2 FPG afectados (ambos ≥ 60 años) afectados	33(5,5)
Casos con 2 FPG de los que se desconoce edad	4 (0,7)
Casos con ≥3 FPG afectados	1 (0,2)
Casos con FPG + FSG afectados por CCR	151 (20,1%)
Casos con 1 FPG <60 años y 1 FSG afectados	31 (20,5)
Casos con 1 FPG ≥60 años y 1 FSG afectados	73 (48,3)
Casos con 1 FPG <60 años y ≥2 FSG afectados	9 (6,0)
Casos con 1 FPG ≥60 años y ≥2 FSG afectados	27 (17,9)
Casos con 2 FPG ≥60 años y 1 FSG afectados	1 (0,7)
Casos con 2 FPG (al menos 1 < 60 años) y 1 FSG afectados	8 (5,3)
Casos con 2 FPG ≥ 60 años y ≥2 FSG afectados	0 (0,0)
Casos con 2 FPG (al menos 1 <60 años) y ≥2 FSG afectados	2 (1,3)

n; número de individuos. FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado.

5.3 DATOS RELATIVOS A LA COLONOSCOPIA.

5.3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA COLONOSCOPIA DIAGNÓSTICA.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían al menos una colonoscopia realizada. En los pacientes con varias colonoscopías, se seleccionó aquella en la que se encontraron lesiones histológicas más avanzadas. En la tabla 17 se muestran los motivos principales de realización de la colonoscopia y los datos relativos a la calidad de la misma.

El motivo más frecuente de petición de colonoscopia en los **casos** fue el cribado de CCR (89%) por presentar FPGs afectados de la enfermedad. En cuanto a los **controles**, los motivos más frecuentes fueron el cribado poblacional (33,9%), recientemente implantado en nuestra comunidad, y la presencia de rectorragias (21,7%). En relación al cribado poblacional, se realizó la colonoscopia como primera opción de cribado en un grupo de participantes del estudio español COLONPREV²⁷³ (colonoscopia vs sangre oculta en heces inmunológica) o como segunda opción de cribado en aquellos sujetos con resultado positivo previo del test de sangre oculta en heces.

La tasa de colonoscopias completas conseguidas fue elevada, alcanzando valores del 99,1% en los casos y del 97,7% en los controles. Igualmente, la calidad de la preparación para la colonoscopia fue buena o muy buena tanto en casos (86,1%) como en controles (88,4%). Sólo un 2,5% de los pacientes presentaron una preparación defectuosa.

Tabla 17. Datos de calidad de la colonoscopia realizada.

	Casos (n=750) n(%)	Controles (n=750) n(%)
Motivo de realización de la FCC		
Cribado poblacional	16 (2,1)	206 (27,5)
Cribado por AF de CCR	668 (89)	20 (2,7)
Rectorragia	18 (2,4)	163 (21,7)
Diarrea	10 (1,3)	66 (8,8)
Estreñimiento	5 (0,7)	24 (3,2)
Alteración ritmo intestinal	3 (0,4)	16 (2,1)
Anemia	3 (0,4)	21 (2,8)
Dolor abdominal	0 (0,0)	42 (5,6)
Seguimiento pólipos	0 (0,0)	20 (2,7)
Sangre oculta en heces positiva	7 (0,9)	48 (6,4)
Patología anorrectal	1 (0,1)	13 (1,7)
Seguimiento post- diverticulitis	1 (0,1)	16 (2,1)
Otros	18 (2,4)	95 (12,7)
Región alcanzada		
Ciego (Colonoscopia completa)	743 (99,1)	733 (97,7)
Resto (Colonoscopia incompleta)	7 (0,9)	17 (2,3)
Preparación de la colonoscopia		
Muy buena	66 (8,8)	80 (10,7)
Buena	580 (77,3)	583 (77,7)
Regular	83 (11,1)	70 (9,3)
Mala	21 (2,8)	17 (2,3)

n: número de individuos. FCC: colonoscopia. AF: antecedentes familiares. CCR: cáncer colorrectal. ANA: adenoma no avanzado, AA: adenoma avanzado.

5.3.2. HALLAZGOS EN LA COLONOSCOPIA: SUBGRUPOS DEL ESTUDIO.

De los 1.500 pacientes incluidos en nuestro estudio, 351 casos (46,8%) y 383 controles (51,1%) no presentaron lesiones en la colonoscopia (Tabla 18). Por el contrario, 78 casos (10,4%) y 46 controles (6,2%) presentaron pólipos hiperplásicos sin displasia y 321 casos (42,8%) y 321 controles (42,8%) presentaron adenomas. No se detectó ningún CCR ni en casos ni en controles.

Tabla 18. Hallazgos endoscópicos en casos y controles.

	Casos (n=750) n(%)	Controles (n=750) n(%)
Hallazgos en la FCC		
Sin lesiones	351 (46,8)	383 (51,1)
Pólipos hiperplásicos sin displasia	78 (10,4)	46 (6,2)
ANA	144 (19,2)	144 (19,2)
AA o ≥ 3 Adenomas	177 (23,6)	177 (23,6)
CCR	0 (0,0)	0 (0,0)

n: número de individuos. FCC: fibrocolonoscopia. ANA: adenoma no avanzado, AA: adenoma avanzado. CCR: cáncer colorrectal.

Hasta hace pocos años se consideraba que los pólipos colorrectales hiperplásicos carecían de potencial maligno. De hecho, en la actualidad no se recomienda la resección endoscópica de aquellos pólipos hiperplásicos (criterios endoscópicos) ≤ 5 mm localizados en recto o en unión rectosigmoidea.²⁷⁴ Sin embargo, y como consecuencia del creciente conocimiento sobre la vía serrada de carcinogénesis y la controversia en el diagnóstico diferencial entre pólipos hiperplásicos y pólipos serrados sésiles por parte de los anatomopatólogos, algunos expertos recomiendan que aquellas lesiones ≥ 1 cm reseadas en colon proximal y etiquetadas como pólipos hiperplásicos deberían ser tratadas como pólipos serrados sésiles en lo que a seguimiento clínico se refiere²⁷⁵. Las principales Guías de Práctica Clínica (GPC) también muestran disparidad de criterios al respecto. Así, las GPC americanas recomiendan un seguimiento rutinario (10 años) en aquellas lesiones hiperplásicas sin displasia ≤ 10 mm localizadas en recto o sigma y en aquellas ≤ 5 mm proximales a sigma en número menor a 4²⁷⁵⁻²⁷⁷. Por el contrario, las GPC europeas, menos estrictas que las americanas, consideran que las lesiones serradas < 10 mm sin displasia no precisan un seguimiento endoscópico especial (intervalo rutinario de 10 años)^{278,279}.

En relación a nuestro estudio, de los 124 pacientes que presentaban pólipos hiperplásicos sin displasia en la colonoscopia, 95 tenían pólipos hiperplásicos ≤ 10 mm localizados en recto-sigma y solamente 2 pólipos fueron $>$ de 5 mm. En los 29 pacientes restantes, se observaron pólipos hiperplásicos sin displasia ≤ 10 mm proximales a sigma y sólo uno de ellos fue $>$ de 5 mm. Por ello, y porque tampoco observamos diferencias significativas en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas del panel de SNPs analizados entre los pacientes sin hallazgos en la colonoscopia y aquéllos con pólipos hiperplásicos sin displasia, decidimos incluir en el grupo de pacientes sin lesiones a los 124 pacientes con pólipos hiperplásicos sin displasia.

Por tanto, casos y controles fueron clasificados en función de los hallazgos de la colonoscopia en los siguientes grupos:

- **Grupo 1.** Pacientes con colonoscopia normal o con presencia de pólipos hiperplásicos sin displasia
- **Grupo 2.** Pacientes con < 3 adenomas no avanzados.

- **Grupo 3.** Pacientes con adenomas avanzados o bien ≥ 3 adenomas no avanzados.

Cabe recordar de nuevo que casos y controles fueron emparejados en nuestro estudio por sexo, edad y hallazgos en la colonoscopia.

5.3.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E HISTORIA FAMILIAR DE CCR DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS.

En la siguiente tabla (tabla 19) se muestran las principales características sociodemográficas de la población en función de los hallazgos obtenidos en la colonoscopia.

Tabla 19. Características sociodemográficas de la población en función de la presencia o no de adenomas en la colonoscopia.

Características demográficas		Normal n=858	Adenomas (ANA y AA) n=642	P
Edad	Media (DE)	53,5 (10,0)	56,0 (8,3)	<0,001
	Mediana (mín – max)	54,0 (26-79)	57,0 (30-84)	
Sexo	Hombres	344 (40,1)	380 (59,2)	<0,001
Consumo alcohol	Si	285 (33,2)	292 (45,5)	<0,001
	No	557 (64,9)	326 (50,8)	
	Desconocido	16 (1,9)	24 (3,7)	
Tabaquismo	Si	212 (24,7)	175 (27,3)	0,021
	No	487 (56,8)	314 (48,9)	
	Exfumador	150 (17,5)	136 (21,2)	
	Desconocido	9 (1,0)	17 (2,6)	
Consumo crónico AINES	Si	67 (7,8)	33 (5,1)	0,043
	No	791 (92,2)	605 (94,2)	
	Desconocido	0 (0,0)	4 (0,6)	
Consumo crónico de AAS	Si	44 (5,1)	38 (5,9)	0,169
	No	811 (94,5)	512 (79,8)	
	Desconocido	3 (0,3)	92 (14,3)	

n: número de individuos. ANA: adenoma no avanzado. AA: adenoma avanzado. AINES: anti-inflamatorios no esteroideos. AAS: ácido acetil salicílico.

Como puede observarse en la tabla, el porcentaje de varones y la edad de los pacientes fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con adenomas que en el grupo de pacientes sin lesiones endoscópicas. Igualmente, el consumo de alcohol y tabaco fue significativamente mayor en los pacientes con adenomas que en los pacientes con colonoscopia normal. En relación a la historia familiar de CCR (Tabla 20), observamos que el porcentaje de casos con 2 FPG afectos de CCR fue significativamente mayor en

los casos con adenomas que en los casos sin alteraciones endoscópicas ($p=0,002$). Esta diferencia fue incluso mayor en aquellos casos con adenomas avanzados (17,5% vs 7,9%, $p=0,001$). Sin embargo, la edad media de los FPG fue ligeramente menor en los casos con colonoscopia normal que en los casos con adenomas aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Tabla 20. Historia familiar de CCR en los grupos según los hallazgos en la colonoscopia.

Características demográficas e historia familiar de CCR	Grupo 1 Normal o PHSD		Grupo 2 ANA		Grupo 3 AA	
	Controles n= 429	Casos n= 429	Controles n= 144	Casos n= 144	Controles N= 177	Casos n= 177
Edad (media DE)	53,7 ±10,3	53,4± 9,8	54,5 ± 7,7	55,5 ±7,6	56,5± 8,9	56 ± 8,6
Sexo (Hombres)	172 (40,1%)	172 (40,1%)	83 (57,6%)	83 (57,6%)	107 (60,5%)	107 (60,5%)
Edad media FPG con CCR		65,2± 12,9		67,1 ± 11		67,1 ± 12,7
% FPG ≤ 60 años al diagnóstico		32,6%		24,4%		27,4%
% casos con 2 FPG con CCR		7,9%		10,4%		17,5%

PHSD: Pólipos hiperplásicos sin displasia. ANA: Adenoma no avanzado. AA: Adenoma avanzado. n: número de individuos. FPG: familiar de primer grado. CCR: cáncer colorrectal.

5.4. GENOTIPADO DE LOS POLIMORFISMOS

En nuestro estudio se incluyeron 99 SNPs implicados en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y CCR identificados en estudios de genes candidatos y estudios GWAS (ver Tabla 14, apartado 4.2.5.1 de Material y Métodos). Cinco de los polimorfismos inicialmente seleccionados fueron eliminados del estudio porque no permitían un diseño adecuado para su genotipado mediante la plataforma MassArray™ de Sequenom (*TPH2* rs10879357, *MYRF* rs174537, *PTGS2* rs20417, *ERCC2* rs1799793 y *HDAC9* rs1919314). Además, se excluyeron los SNPs rs11632715, rs17730929, *PTGS1* rs3842787 y *PNMAL1* rs7248888 por problemas de genotipado (no amplificación o, en la mayoría de casos, deficiente separación de los clusters). Los 90 polimorfismos restantes genotipados con éxito cumplieron el equilibrio Hardy-Weinberg (Fisher's exact test $p>10^{-4}$) en la población control, a excepción de los SNPs rs11671104 y rs2965667 que fueron eliminados del análisis de asociación. Finalmente, se incluyeron en el estudio 88 SNPs para el análisis estadístico. La media del porcentaje de muestras genotipadas con éxito fue del 99,8% y la concordancia de genotipos de las muestras control incluidas por duplicado fue del 100% para el total de SNPs analizados.

La distribución de genotipos y las frecuencias alélicas obtenidas en el genotipado de cada uno de los SNPs en la totalidad de la población así como en los subgrupos de casos y controles se detallan en la tabla 1 del Anexo II.

5.4.1 HISTORIA FAMILIAR DE CCR Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA.

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio era valorar las posibles diferencias en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas del panel de SNPs seleccionados entre los FPG de pacientes con CCR (casos) y la población control. El análisis de asociación entre los diferentes SNPs y la historia familiar de CCR se realizó mediante regresión logística no condicional ajustando por sexo, edad y tipo histológico (variables de emparejamiento) así como por el consumo de tabaco, alcohol y fármacos (AINES y antiagregantes plaquetarios). En la tabla 2 del Anexo II se indican la significación determinada por el valor p de todos los modelos de herencia evaluados en los análisis univariante y multivariante realizados.

En resumen, en el análisis univariante observamos que 16 SNPs (rs10411210, rs1060915, rs1136410, rs12917, rs12953717, rs13343954, rs16940, rs16973225, rs17094983, rs1800734, rs2837156, rs39453, rs4939827, rs7014346, rs73376930 y rs7758229) se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la historia familiar de CCR en alguno de los 5 modelos de herencia evaluados (Figura 1 del Anexo III). De estos 16 SNPs, 14 SNPs (rs10411210, rs1060915, rs1136410, rs12917, rs13343954, rs16940, rs16973225, rs17094983, rs1800734, rs2837156, rs39453, rs4939827, rs7014346 y rs73376930) mantuvieron los valores de significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis multivariante (Figura 2 del Anexo III). Además, 4 SNPs (rs10774214, rs1229984, rs16260 y rs1801320) no asociados en el análisis univariante previo, mostraron una asociación significativa tras el ajuste (Tabla 3 del Anexo II).

Para abordar el problema de corrección por análisis múltiple asociado a los 5 modelos de herencia evaluados se consideró significativo un valor de $p < 0,01$ ($0,05/5$). Así, tras aplicar dicha corrección, sólo los SNPs rs16973225 (LOC102724001), rs17094983 y rs1800734 (*MLHI*) se asociaron de forma significativa con la historia familiar de CCR (Tabla 21). En este sentido, los SNPs rs16973225 (modelo codominante) y rs17094983 (modelos codominante, dominante y aditivo) lo hicieron de forma inversa mientras que el SNP rs1800734 en la región genómica a 5' del gen *MLHI* se asoció con un mayor riesgo de historia familiar (modelo aditivo; OR: 1.27, IC 95%: 1.06-1.51; $p=0.009$). Sin embargo, y tras aplicar el test False Discoverate Rate (FDR) para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs, sólo el SNP **rs17094983** mantuvo valores significativos (modelo aditivo, FDR $p=0.037$). En nuestro estudio, y de forma comparativa al test FDR, utilizamos también el test de Bonferroni, más restrictivo que el anterior, para abordar el problema de la corrección en función del número de SNPs analizados. Tras aplicar dicha corrección, que se obtiene multiplicando cada uno de los p-valores obtenidos por el número de comparaciones realizadas, ningún SNP mantuvo el nivel de significación estadística requerido (Figura 2 del Anexo II).

Tabla 21. SNPs que mostraron asociación con la historia familiar de CCR en el análisis de regresión logística con un mayor valor de significación ($p < 0,01$).

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Con n	Cas n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs16973225 (LOC102724001)	Cod	A/A	636	549	1.00			0.00331	1861	0.14968
		A/C	107	59	0.65	0.46	0.92			
		C/C	1	6	7.38	0.88	62.19			
	Dom	A/A	636	549	1.00			0.04402	1866	0.0563
		A/C-C/C	108	65	0.71	0.51	0.99			
	Rec	A/A-A/C	743	608	1.00			0.02230	1865	0.07032
		C/C	1	6	7.74	0.92	65.14			
	Sobre	A/A-C/C	637	555	1.00			0.01098	1864	0.08894
		A/C	107	59	0.65	0.46	0.91			
Adi	AA,AC,CC	744	614	0.80	0.58	1.09	0.14866	1868	0.28081	
rs17094983	Cod	G/G	505	459	1.00			0.00845	1861	0.08583
		A/G	212	142	0.74	0.58	0.95			
		A/A	27	12	0.46	0.23	0.94			
	Dom	G/G	505	459	1.00			0.00504	1860	0.07185
		A/G-A/A	239	154	0.71	0.56	0.90			
	Rec	G/G-A/G	717	601	1.00			0.04607	1864	0.0712
		A/A	27	12	0.50	0.25	1.01			
	Sobre	G/G-A/A	532	471	1.00			0.03182	1864	0.13524
		A/G	212	142	0.76	0.60	0.98			
Adi	GG,AG,AA	744	613	0.72	0.58	0.89	0.00219	1859	0.03723	
rs1800734 (MLH1)	Cod	G/G	462	345	1.00			0.03244	1866	0.11548
		A/G	245	225	1.24	0.98	1.56			
		A/A	37	44	1.67	1.05	2.66			
	Dom	G/G	462	345	1.00			0.02087	1865	0.10306
		A/G-A/A	282	269	1.30	1.04	1.61			
	Rec	G/G-A/G	707	570	1.00			0.06085	1867	0.07958
		A/A	37	44	1.54	0.98	2.44			
	Sobre	G/G-A/A	499	389	1.00			0.14762	1868	0.35852
		A/G	245	225	1.18	0.94	1.48			
Adi	GG,AG,AA	744	614	1.27	1.06	1.51	0.00923	1866	0.07847	

Mod: modelo genético de herencia. Con: controles. Cas: casos. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.01$.

Finalmente, y como método alternativo al estudio de asociación, aplicamos el **algoritmo AUC-RF** cuyo objetivo es la selección de aquellas variables con mayor capacidad predictiva (en nuestro caso SNPs), evaluada según el AUC (área bajo la curva ROC; ver apartado 4.2.6. Análisis estadístico de Población y Métodos). En nuestro estudio, el subconjunto de variables con mayor capacidad predictiva, es decir, con un valor de OOB-AUC máximo se alcanzó con los 9 SNPs más importantes (MDG). El valor óptimo de OOB-AUC (OOB-AUC_{opt}) fue de 0.5401 lo que nos indica que las variables genéticas seleccionadas no tienen buena capacidad predictiva. El SNP **rs17094983**, único SNP significativo en el estudio de asociación tras aplicar el FDR, no aparece entre los 9 SNPs seleccionados en el algoritmo.

	Selected.Variables	Importance
1	rs1799750	1.073.950
2	rs1544410	1.059.016
3	rs10114408	1.050.076
4	rs1130409	1.031.609
5	rs39453	1.028.601
6	rs3987	1.022.257
7	rs3104964	1.022.149
8	rs13181	1.009.853
9	rs12953717	1.007.406

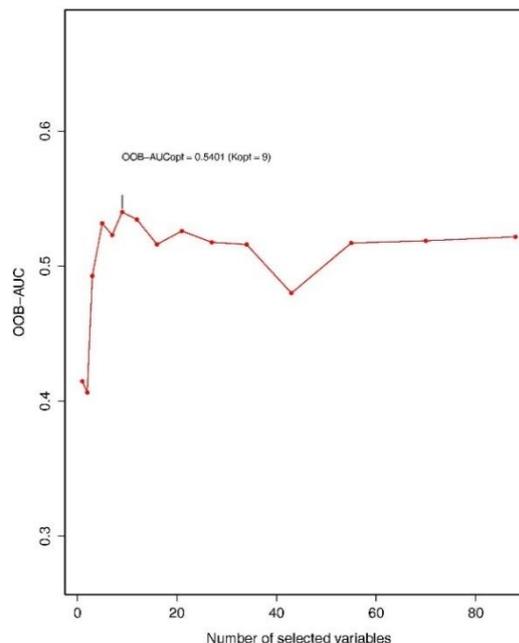


Figura 30. Número de variables seleccionadas: $K_{opt} = 9$. AUC de las variables seleccionadas. Medida de importancia: MDG. Los puntos de la curva corresponden al valor OOB-AUC para los Random Forests obtenidos de forma consecutiva con las variables restantes una vez retiradas las menos importantes. $OOB-AUC_{opt} = 0.5401206$.

5.4.2. LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE CCR, SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA E HISTORIA FAMILIAR DE CCR.

El segundo de los objetivos principales de nuestro estudio fue determinar el riesgo de lesiones preneoplásicas (adenomas) de CCR asociado al panel de SNPs seleccionados, con especial interés en el análisis del riesgo en los familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CCR. Por otra parte y como objetivo secundario, nos propusimos determinar la posible asociación entre las diferentes variantes genéticas y la expresión fenotípica de la lesión (ANA vs AA) en función de la historia familiar de CCR de los pacientes.

5.4.2.1 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN EN PACIENTES CON ADENOMAS COLORRECTALES.

De los 1.500 pacientes incluidos en nuestro estudio, 734 pacientes (48,9%, 351 casos y 383 controles) no presentaron lesiones en la colonoscopia. Por el contrario, 124 pacientes (8,3%, 78 casos y 46 controles) presentaron pólipos hiperplásicos sin displasia y 642 pacientes (42,8%, 321 casos y 321 controles) presentaron adenomas. En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas del panel de SNPs analizados entre los pacientes sin hallazgos en la colonoscopia y aquéllos con pólipos hiperplásicos sin displasia. Por ello, y porque ninguno de los pólipos hiperplásicos cumplía criterios de seguimiento endoscópico especial, incluimos el grupo de pacientes con pólipos hiperplásicos sin displasia en el grupo de pacientes con colonoscopia normal para el estudio de asociación.

Para evaluar el riesgo de adenomas colorrectales asociado a cada uno de los SNPs seleccionados realizamos, en primer lugar, un análisis univariante. En dicho análisis 12 SNPs (rs10505477, rs11255841, rs11903757, rs13181, rs1614984, rs1728785, rs367615, rs6983267, rs7014346, rs8180040, rs9365723 y rs9894946) se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la presencia de adenomas en alguno de los 5 modelos de herencia analizados (Tabla 4 del Anexo II). De los 12 SNPs, 9 SNPs (rs10505477, rs11255841, rs11903757, rs13181, rs1728785, rs367615, rs6983267, rs8180040 y rs9365723) mantuvieron la significación estadística ($p < 0,05$) en algún modelo en el análisis multivariante. A su vez, y tras ajustar por el número de modelos genéticos, 5 SNPs (*CASC8* rs10505477 y *CASC8* rs6983267, *ERCC2* rs13181, *ZFP90* rs1728785 y rs8180040) alcanzaron el nivel de significación estadística requerido ($p < 0,01$) (Tabla 5 del Anexo II). Además, 2 variantes intrónicas (rs16260 y rs9929218) en el gen *CDH1*, no asociadas en el análisis univariante previo, mostraron una asociación significativa en el análisis multivariante tras la corrección por el número de modelos evaluados (Tabla 5 del Anexo II).

Cabe destacar el hecho de que los 7 SNPs se asociaron de forma significativa con un menor riesgo de adenomas colorrectales (modelos recesivos) tras aplicar el test False Discovery Rate (FDR) para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs (Tabla 22).

Tabla 22. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de adenomas colorrectales en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs10505477 <i>CASC8</i>	Rec	A/A-A/G	653	436	1.00			0.0142	0.033
		G/G	184	85	0.69	0.52	0.93		
	Adit	AA,AG,GG	837	521	0.79	0.67	0.93	0.0052	0.057
rs6983267 <i>CASC8</i>	Rec	G/G-G/T	647	427	1.00			0.0100	0.033
		T/T	175	77	0.67	0.50	0.91		
	Adit	GG,GT,TT	822	504	0.80	0.68	0.94	0.0072	0.057
rs13181 <i>ERCC2</i>	Rec	T/T-G/T	727	470	1.00			0.0152	0.033
		G/G	110	50	0.64	0.44	0.92		
rs1728785 <i>ZFP90</i>	Cod	C/C	499	319	1.00			0.0036	0.674
		A/C	274	184	1.07	0.84	1.37		
		A/A	62	18	0.43	0.24	0.75		
	Rec	C/C-A/C	773	503	1.00			0.0009	0.015
		A/A	62	18	0.41	0.24	0.72		
rs8180040	Rec	T/T-A/T	686	456	1.00			0.0037	0.026
		A/A	150	66	0.62	0.45	0.86		
rs16260 <i>CDH1</i>	Rec	C/C-A/C	758	489	1.00			0.0139	0.033
		A/A	79	34	0.59	0.38	0.91		
rs9929218 <i>CDH1</i>	Dom	G/G	423	285	1.00			0.1406	0.059
		A/G-A/A	416	238	0.84	0.67	1.06		
	Rec	G/G-A/G	756	489	1.00			0.0050	0.029
		A/A	83	34	0.55	0.36	0.84		
Adit	GG,GA,AA	839	523	0.81	0.68	0.97	0.0191	0.069	

Mod: modelo genético de herencia. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del IC. LS: límite superior del IC. FDR: False Discovery Rate. n: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$.

En el análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR, observamos que los 7 SNPs descritos en la tabla 22 se asociaron con un menor riesgo de adenomas únicamente en aquellos pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles). Reseñar que las 2 variantes intrónicas **rs10505477** y **rs6983267** en el gen *CASC8* (cancer susceptibility candidate 8) se asociaron de forma significativa en 4 de los 5 modelos evaluados (codominante, dominante, recesivo y aditivo). Por el contrario, ninguno de los 7 SNPs mencionados mostraron valores significativos en el riesgo de adenomas en los pacientes con FPG afectos de CCR (casos) (Tabla 9 del Anexo II) a excepción de la variante intrónica rs1728785 en el gen *ZFP90*. En este sentido, el alelo A del SNP rs1728785 se identificó como factor de protección para el desarrollo de adenomas también en el grupo de pacientes con antecedentes familiares (modelos codominante, OR: 0.33, IC 95%: 0.12-0.90, p= 0.014 y recesivo, OR: 0.30, IC 95%: 0.11-0.82, p= 0.008). Sin embargo, tras aplicar el test FDR la asociación no alcanzó el valor de significación estadística requerido.

Tabla 23. SNPs asociados con un menor riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs10505477 <i>CASC8</i>	Cod	A/A	117	110	1.00			0.00064	0.047
		A/G	204	161	0.79	0.56	1.12		
		G/G	106	46	0.43	0.27	0.67		
	Dom	A/A	117	110	1.00			0.01349	0.006
		A/G-G/G	310	207	0.66	0.47	0.92		
	Rec	A/A-A/G	321	271	1.00			0.00033	0.003
		G/G	106	46	0.49	0.33	0.73		
Adit	AA,AG,GG	427	317	0.67	0.54	0.83	0.00026	0.004	
rs6983267 <i>CASC8</i>	Cod	G/G	127	114	1.00			0.00053	0.065
		G/T	191	152	0.84	0.59	1.18		
		T/T	102	41	0.42	0.26	0.66		
	Dom	G/G	127	114	1.00			0.02479	0.006
		G/T-T/T	293	193	0.69	0.50	0.95		
	Rec	G/G-G/T	318	266	1.00			0.00017	0.003
		T/T	102	41	0.46	0.31	0.70		
Adit	GG,GT,TT	420	307	0.67	0.54	0.84	0.00038	0.004	
rs13181 <i>ERCC2</i>	Rec	T/T-G/T	361	285	1.00			0.00995	0.052
		G/G	66	31	0.54	0.34	0.87		
rs1728785 <i>ZFP90</i>	Rec	C/C-A/C	393	305	1.00			0.04965	0.080
		A/A	33	13	0.52	0.26	1.02		
rs8180040	Rec	T/T-A/T	349	276	1.00			0.02674	0.070
		A/A	77	41	0.62	0.40	0.95		
rs16260 <i>CDH1</i>	Rec	C/C-A/C	379	295	1.00			0.04790	0.080
		A/A	48	23	0.59	0.34	1.01		
rs9929218 <i>CDH1</i>	Rec	G/G-A/G	379	295	1.00			0.03277	0.076
		A/A	49	23	0.56	0.33	0.97		
	Adit	GG,GA,AA	428	318	0.79	0.62	0.99	0.03991	0.104

. Mod: modelo genético de herencia.. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de p< 0.05

Además de los 7 SNPs identificados en el análisis estratificado por historia familiar de CCR, 5 SNPs se asociaron de forma específica con el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR. Estos SNPs fueron las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 en el gen *LINC00709*, rs647161 en *C5orf66*, el SNP no sinónimo rs1229984 (His48Arg) en el gen *ADHI* y la variante intergénica rs4779584 (*GREM1-SCG5*) (Tabla 24).

Tabla 24. SNPs asociados específicamente con el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles).

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs10795668 <i>LINC00709</i>	Cod	G/G	182	169	1.00			0.0133	0.042
		A/G	207	118	0.62	0.45	0.86		
		A/A	39	30	0.86	0.50	1.47		
	Dom	G/G	182	169	1.00			0.0069	0.053
		A/G-A/A	246	148	0.66	0.49	0.89		
	Sobr	G/G-A/A	221	199	1.00			0.0038	0.027
A/G		207	118	0.64	0.47	0.87			
rs11255841 <i>LINC00709</i>	Cod	T/T	196	181	1.00			0.0153	0.042
		A/T	201	112	0.63	0.46	0.87		
		A/A	30	23	0.93	0.51	1.70		
	Dom	T/T	196	181	1.00			0.0091	0.053
		A/T-A/A	231	135	0.67	0.49	0.91		
	Sobr	T/T-A/A	226	204	1.00			0.0039	0.027
A/T		201	112	0.64	0.47	0.87			
rs1229984 <i>ADHI</i>	Cod	C/C	370	256	1.00			0.0341	0.042
		C/T	55	59	1.74	1.15	2.65		
		T/T	2	2	1.15	0.14	9.42		
	Dom	C/C	370	256	1.00			0.0101	0.071
		C/T-T/T	57	61	1.72	1.14	2.60		
	Sobr	C/C-T/T	372	258	1.00			0.0094	0.049
C/T		55	59	1.74	1.14	2.65			
Adit	CC,CT,TT	427	317	1.64	1.10	2.44	0.0139	0.058	
rs4779584 <i>GREM1 - SCG5</i>	Cod	C/C	304	196	1.00			0.0076	0.037
		C/T	112	109	1.68	1.20	2.34		
		T/T	11	12	1.60	0.67	3.86		
	Dom	C/C	304	196	1.00			0.0017	0.053
		C/T-T/T	123	121	1.67	1.21	2.31		
	Sobr	C/C-T/T	315	208	1.00			0.0032	0.027
C/T		112	109	1.64	1.18	2.29			
Adit	CC,CT,TT	427	317	1.52	1.15	2.02	0.0032	0.017	
rs647161 <i>C5orf66</i>	Cod	A/A	166	160	1.00			0.0113	0.042
		A/C	199	128	0.69	0.50	0.95		
		C/C	63	30	0.52	0.31	0.86		
	Dom	A/A	166	160	1.00			0.0054	0.053
		A/C-C/C	262	158	0.65	0.48	0.88		
	Rec	A/A-A/C	365	288	1.00			0.0495	0.080
		C/C	63	30	0.62	0.39	1.01		
Adit	AA,AC,C C	428	318	0.71	0.57	0.89	0.0028	0.017	

Mod: modelo de herencia.. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del IC. LS: límite superior del IC. FDR: False Discovery Rate. n: número de individuos. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobr: sobredominante. Adit: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$

Las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 se asociaron también con un menor riesgo de adenomas en los pacientes con FPG afectos con CCR pero, al igual que

ocurría con el SNP rs1728785 en el gen *ZFP90*, la asociación no alcanzó valores estadísticamente significativos tras corrección por análisis múltiple (FDR) (Tabla 9 del anexo II).

Por último, destacar que de los 12 SNPs que se asociaron (FDR) con el riesgo de adenomas en los pacientes sin historia familiar de CCR, las variantes intrónicas **rs10505477** y **rs6983267** en el gen *CASC8* también mostraron valores significativos en varios modelos de herencia tras realizar la corrección por análisis múltiple de Bonferroni (Figura 31). Por tanto, podemos concluir diciendo que los alelos rs10505477 G y rs6983267 T fueron identificados en nuestra población como factores de protección para el desarrollo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR.

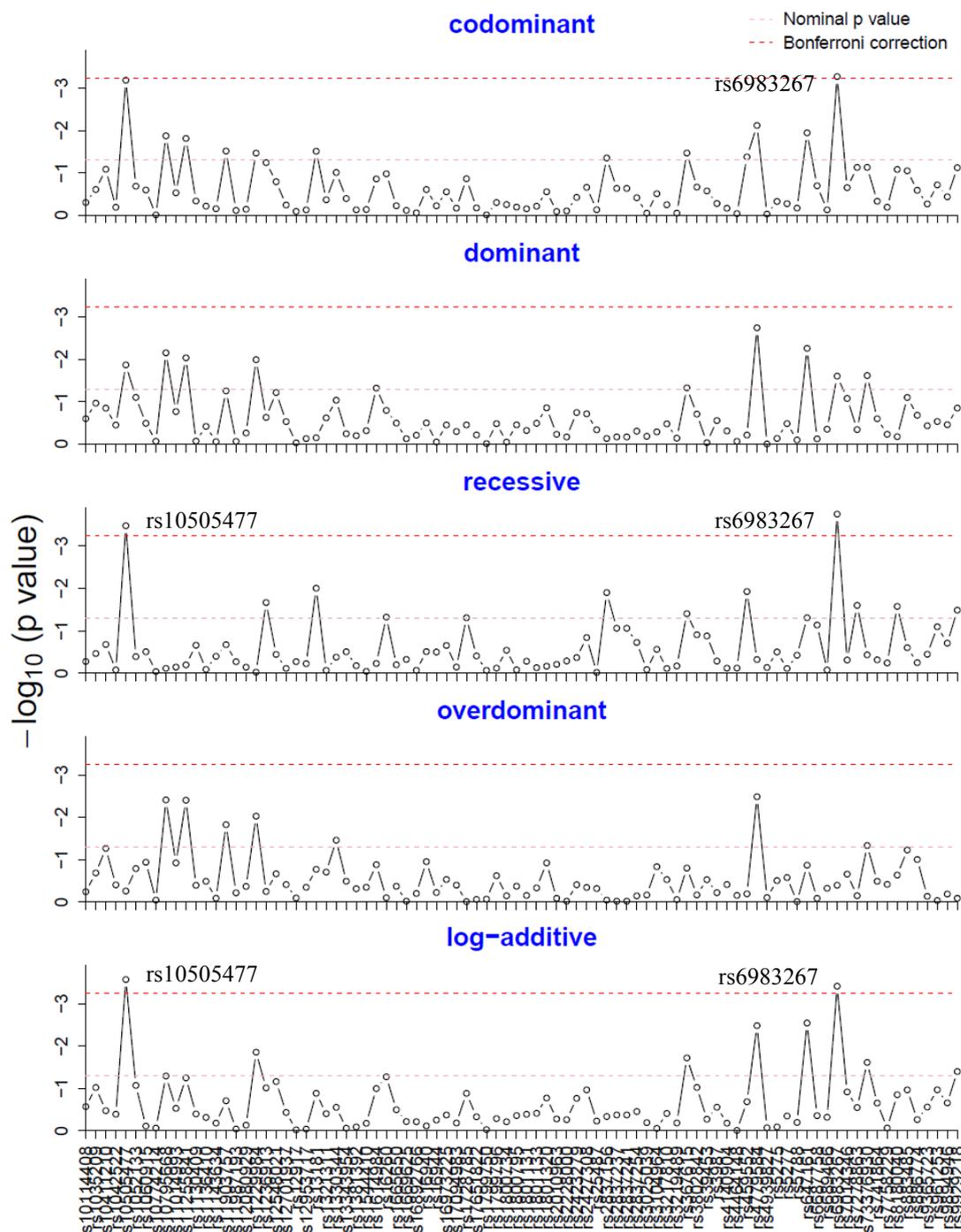


Figura 31: Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes de CCR (controles). Representación gráfica de los niveles p de significación en el análisis multivariante según los modelos de herencia. 2 SNPs (rs10505477 y rs6983267) en el gen *CASC8* mantuvieron valores estadísticamente significativos tras aplicar la corrección de Bonferroni.

5.4.2.2 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES VARIANTES GENÉTICAS Y LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA LESIÓN (ANA y AA) EN FUNCIÓN DE LA HISTORIA FAMILIAR DE CCR.

Como ya hemos comentado anteriormente, 624 pacientes (42,8%) de los 1.500 incluidos en nuestro estudio presentaron adenomas en la colonoscopia. En 288 pacientes (144 casos y 144 controles) los adenomas fueron catalogados como adenomas no avanzados (ANA) y en 354 (177 casos y 177 controles) como adenomas avanzados (AA). Ambos tipos de adenomas son considerados lesiones preneoplásicas de CCR y mientras los ANAs aparecen en fases tempranas de la vía de carcinogénesis colorrectal, los AAs representan el paso previo al desarrollo del CCR. Por tanto, y como último objetivo de esta tesis, nos propusimos evaluar la posible asociación de los diferentes SNPs con el riesgo de desarrollar uno u otro tipo de adenomas en función de la historia familiar de CCR de los pacientes.

En nuestro estudio 7 SNPs (*CASC8* rs10505477 y *CASC8* rs6983267, *ERCC2* rs13181, *ZFP90* rs1728785, *PTPN23* rs8180040, *CDHI* rs16260 y *CDHI* rs9929218) se asociaron de forma significativa con un menor riesgo de desarrollar adenomas (test FDR). Dos de ellos (rs10505477 y rs6983267) en el gen *CASC8* mantuvieron niveles significativos tras la corrección por análisis múltiple de Bonferroni. Sin embargo, en el análisis estratificado observamos que dicho efecto sólo se observó en aquellos pacientes sin historia familiar de CCR. Igualmente, otros 5 SNPs se asociaron de forma específica con el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (rs10795668 y rs11255841 en el gen *LINC00709*, rs647161 en *C5orf66*, rs1229984 en el gen *ADHI* y la variante intergénica rs4779584). Por el contrario, sólo las variantes *LINC00709* rs10795668, rs11255841 y *ZFP90* rs1728785 se asociaron con un menor riesgo de adenomas en los FPG de pacientes con CCR aunque la asociación no alcanzó valores estadísticamente significativos tras corrección por análisis múltiple (FDR).

Puesto que la historia familiar de CCR modificó el efecto de los SNPs sobre el riesgo de desarrollar adenomas en nuestra población de estudio, para evaluar el grado de asociación de los SNPs con los diferentes tipos de adenomas (ANA y AA) realizamos un análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR de los pacientes.

5.4.2.2.1. Estudio de asociación entre las diferentes variantes genéticas y la presencia de ANA en función de la historia familiar de CCR.

Para evaluar el riesgo de ANA asociado a cada uno de los SNPs seleccionados realizamos, en primer lugar, un análisis univariante. En dicho análisis, 10 SNPs (rs10505477, rs10795668, rs11255841, rs11903757, rs1728785, rs1801320, rs367615, rs6983267, rs7014346 y rs8180040) se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la presencia de ANA en alguno de los 5 modelos de herencia evaluados (Tabla 10 del Anexo II). De los 10 SNPs, 9 SNPs (rs10505477, rs10795668, rs11255841, rs11903757, rs1728785, rs1801320, rs367615, rs6983267 y rs7014346) mantuvieron su significación estadística ($p < 0,05$) en algún modelo en el análisis multivariante. A su vez, y tras ajustar por el número de modelos genéticos, 2SNPs (rs11903757 y ZFP90 rs1728785) alcanzaron el nivel de significación estadística requerido ($p < 0,01$). Cabe destacar el hecho de que estas 2 variantes también fueron las únicas en mantener la asociación tras aplicar el test False Discovery Rate para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs (Tabla 25). Además, 5 variantes (ERCC2 rs 13181, LINC00693 rs 1381392, CDH1 rs16260, SYNJ2 rs 9365723 y CDH 1 rs9929218) no asociadas en el análisis univariante previo, mostraron una asociación significativa en el análisis multivariante ($p < 0,05$) aunque no mantuvieron sus significación tras la corrección por el número de modelos evaluados ($p < 0,01$) ni tras aplicar el test False Discovery Rate (Tabla 11 del Anexo II).

Tabla 25. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de ANA colorrectales en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	ANA n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs11903757	Cod	T/T	598	187	1.00			0.00701	0.15905
		C/T	222	41	0.61	0.42	0.89		
		C/C	18	10	1.91	0.83	4.38		
	Dom	T/T	598	187	1.00			0.04544	0.04908
		C/T-C/C	240	51	0.70	0.49	1.00		
	Sobre	T/T-C/C	616	197	1.00			0.00542	0.07597
C/T		222	41	0.59	0.41	0.87			
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	499	148	1.00			0.004097	0.70381
		A/C	274	84	1.10	0.80	1.51		
		A/A	62	5	0.28	0.11	0.71		
	Dom	C/C	499	148	1.00			0.703811	0.04908
		A/C-A/A	336	89	0.94	0.69	1.28		
	Rec	C/C-A/C	773	232	1.00			0.001102	0.01542
A/A		62	5	0.27	0.11	0.68			

Mod: modelo genético de herencia. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del IC. LS: límite superior del IC. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$.

En el análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR, observamos que los 2 SNPs descritos en la tabla 25 se asociaron con ANA en los pacientes sin

antecedentes familiares (controles), manteniendo su significación estadística tras aplicar el test False Discovery Rate para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs (tabla 26) Por el contrario, ninguno de los 2 SNPs mencionados (rs11903757 y ZFP90 rs1728785) mostraron valores significativos en el riesgo de adenomas en los pacientes con FPG afectos de CCR (casos).

Tabla 26. SNPs asociados con el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR.

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LI	LS		
rs11903757	Cod	T/T	306	113	1.00			0.02118	0.13347
		C/T	115	24	0.55	0.33	0.92		
		C/C	7	6	2.12	0.66	6.87		
	Sobre	T/T-C/C	313	119	1.00			0.01297	0.04215
		C/T	115	24	0.54	0.33	0.89		
Adit	TT,TC,CC	428	143	0.79	0.53	1.19	0.25013	0.27097	
rs1728785 ZFP90	Rec	C/C-A/C	393	140	1.00			0.01565	0.03391
		A/A	33	3	0.28	0.08	0.93		

Mod: modelo genético de herencia. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobr: sobredominante. Adit: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$

Además de los 2 SNPs mencionados, 8 SNPs más se asociaron de forma específica con el riesgo de ANA en los pacientes sin antecedentes familiares de CCR tras aplicar el test FDR para corrección por análisis múltiple. Estos SNPs fueron las variantes intrónicas rs10505477y rs6983267 en el gen CASC8, las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 localizadas en LOC105376400, las variantes rs16260 y rs9929218 en el gen CDH1, la variante rs1801320 en el gen RAD51 y rs367615 (Tabla 27). En tabla 12 y 13 del Anexo II se muestran los valores de p de todos los SNPs analizados (univariante y multivariante) y los SNPs asociados con el desarrollo de ANA en paciente sin historia familiar de CCR en el análisis multivariante, respectivamente.

Tabla 27. SNPs asociados específicamente con el riesgo de ANA en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras aplicar test FDR.

SNP	Mod	Genotipo	Normal n	ANA n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LI	LS		
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	48	1.00			0.0014759	0.13347
		A/G	204	79	0.85	0.54	1.34		
		G/G	106	16	0.34	0.18	0.65		
	Dom	A/A	117	48	1.00			0.0718688	0.0064
		A/G-G/G	310	95	0.67	0.44	1.03		
	Rec	A/A-A/G	321	127	1.00			0.0003951	0.00257
G/G		106	16	0.38	0.21	0.67			

SNP	Mod	Genotipo	Normal n	ANA n	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LI	LS		
rs6983267 CCAT2 CASC8	Adit	AA,AG,AA	427	143	0.63	0.47	0.84	0.0016208	0.01488
	Cod	G/G	127	49	1.00			0.0006403	0.17851
		G/T	191	74	0.94	0.60	1.48		
		T/T	102	13	0.31	0.16	0.62		
	Dom	G/G	127	49	1.00			0.1336767	0.0064
		G/T-T/T	293	87	0.72	0.47	1.10		
	Rec	G/G-G/T	318	123	1.00			0.0001301	0.00169
		T/T	102	13	0.32	0.17	0.61		
	Sobre	G/G-T/T	229	62	1.00			0.1304480	0.28264
		G/T	191	74	1.37	0.91	2.06		
Adit	GG,GT,TT	420	136	0.64	0.47	0.86	0.0022888	0.01488	
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	182	85	1.00			0.0010579	0.00904
		A/G	207	44	0.45	0.29	0.69		
		A/A	39	14	0.79	0.39	1.57		
	Dom	G/G	182	85	1.00			0.0006955	0.0064
		A/G-A/A	246	58	0.50	0.34	0.75		
	Sobre	G/G-A/A	221	99	1.00			0.0002764	0.00335
		A/G	207	44	0.47	0.31	0.71		
	Adit	GG,GA,AA	428	143	0.67	0.49	0.92	0.0125614	0.03266
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	196	90	1.00			0.0022346	0.00936
		A/T	201	42	0.47	0.31	0.73		
		A/A	30	11	0.86	0.40	1.86		
	Dom	T/T	196	90	1.00			0.0014394	0.00726
		A/T-A/A	231	53	0.52	0.35	0.78		
	Sobre	T/T-A/A	226	101	1.00			0.0005148	0.00335
		A/T	201	42	0.48	0.32	0.73		
	Adit	TT,TA,AA	427	143	0.67	0.48	0.93	0.0159122	0.03448
rs16260 CDH1	Cod	C/C	216	85	1.00			0.03698	0.17851
		A/C	163	51	0.85	0.55	1.29		
		A/A	48	7	0.36	0.15	0.85		
	Rec	C/C-A/C	379	136	1.00			0.01448	0.03391
		A/A	48	7	0.38	0.17	0.89		
	Adit	CC,CA,AA	427	143	0.70	0.51	0.96	0.02563	0.0443
rs9929218 CDH1	Rec	G/G-A/G	379	136	1.00			0.01173	0.03391
		A/A	49	7	0.38	0.16	0.87		
	Sobre	G/G-A/A	267	90	1.00			0.95208	0.95208
		A/G	161	53	0.99	0.66	1.49		
	Adit	GG,GA,AA	428	143	0.71	0.52	0.97	0.02726	0.0443
rs1801320 RAD51	Cod	G/G	364	131	1.00			0.03567	0.04667
		C/G	63	12	0.44	0.23	0.87		
		C/C	1	0	0.00	0	0		
	Dom	G/G	364	131	1.00			0.01077	0.05342
		C/G-C/C	64	12	0.44	0.22	0.86		
	Sobre	G/G-C/C	365	131	1.00			0.01198	0.04215
		C/G	63	12	0.44	0.23	0.87		
Adit	GG,GC,CC	428	143	0.44	0.22	0.86	0.01024	0.03266	
rs367615	Cod	T/T	286	109	1.00			0.003614	0.07252
		C/T	129	34	0.66	0.42	1.04		
		C/C	13	0	0.00	0.00			
	Dom	T/T	286	109	1.00			0.022313	0.0094
		C/T-C/C	142	34	0.60	0.38	0.94		
	Rec	T/T-C/T	415	143	1.00			0.004823	0.0209
		C/C	13	0	0	0	0		
	Adit	TT,CT,CC	428	143	0.57	0.37	0.87	0.006662	0.02887

Mod: modelo genético de herencia. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobr: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$

En los FPG de pacientes con CCR, 5 SNPs se asociaron de forma específica con el riesgo de adenomas tras aplicar el test FDR para corrección por análisis múltiple. Estos SNPs fueron las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 localizadas en LOC105376400 (como hemos comentado también asociadas en los controles), la variante rs2228000 en el gen XPC (Ala462Val), la variante intrónica rs2427308 del gen CABLES2 y rs647161 en *C5orf66* (tabla 28). En tabla 14 y 15 del Anexo II se muestran los valores de p de todos los SNPs analizados (univariante y multivariante) y los SNPs asociados con el desarrollo de ANA en paciente con historia familiar de CCR en el análisis multivariante, respectivamente

Tabla 28. SNPs asociados específicamente con el riesgo de ANA en FPG de pacientes con CCR (casos).

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LI	LS		
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	198	41	1.00			0.003284	0.55946
		A/G	167	51	1.46	0.91	2.34		
		A/A	46	3	0.26	0.08	0.90		
	Dom	G/G	198	41	1.00			0.489532	0.01314
		A/G-A/A	213	54	1.18	0.74	1.87		
	Rec	G/G-A/G	365	92	1.00			0.002683	0.01073
		A/A	46	3	0.22	0.06	0.72		
	Sobre	G/G-A/A	244	44	1.00			0.020379	0.05435
		A/G	167	51	1.72	1.09	2.74		
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	211	43	1.00			0.0002173	0.51772
		A/T	158	50	1.57	0.98	2.52		
		A/A	41	1	0.10	0.01	0.76		
	Dom	T/T	211	43	1.00			0.3882930	0.00174
		A/T-A/A	199	51	1.23	0.77	1.95		
	Rec	T/T-A/T	369	93	1.00			0.0002502	0.002
		A/A	41	1	0.08	0.01	0.61		
	Sobre	T/T-A/A	252	44	1.00			0.0082719	0.03309
		A/T	158	50	1.87	1.17	2.99		
rs2228000 XPC	Cod	G/G	224	40	1.00			0.029677	0.05359
		A/G	155	44	1.67	1.02	2.74		
		A/A	28	11	2.51	1.12	5.64		
	Dom	G/G	224	40	1.00			0.013399	0.04748
		A/G-A/A	183	55	1.80	1.13	2.88		
Adit	GG,AG,AA	407	95	1.62	1.13	2.30	0.008182	0.03273	
rs2427308 CABLES2	Cod	C/C	251	68	1.00			0.01581	0.07655
		C/T	140	19	0.48	0.27	0.85		
		T/T	16	7	1.47	0.56	3.86		
	Dom	C/C	251	68	1.00			0.03827	0.03347
		C/T-T/T	156	26	0.59	0.35	0.98		
	Sobre	C/C-T/T	267	75	1.00			0.00552	0.03309
C/T		140	19	0.47	0.27	0.82			
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	203	34	1.00			0.016733	0.05359
		A/C	167	42	1.63	0.98	2.72		
		C/C	41	19	2.59	1.31	5.11		
	Dom	A/A	203	34	1.00			0.011575	0.03347
		A/C-C/C	208	61	1.83	1.14	2.96		
	Rec	A/A-A/C	370	76	1.00			0.031083	0.08098
		C/C	41	19	2.02	1.09	3.76		
	Adit	AA,AC,CC	411	95	1.61	1.16	2.24	0.004241	0.03273

Mod: modelo genético de herencia. OR*: Valores de OR obtenidos tras ajustar por sexo, edad, tabaco, alcohol y consumo de fármacos. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. FDR: False Discovery Rate. N: número de individuos. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobr: sobredominante. Adi: aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0.05$

Por último destacar que de los 10 SNPs que se asociaron (test FDR) con el riesgo de ANA en los pacientes sin historia familiar de CCR, las variantes intrónicas **rs10505477** y **rs6983267** en el gen *CASC8* y las variantes intrónicas **rs10795668** y **rs11255841** también mostraron valores significativos en varios modelos de herencia tras realizar la corrección por análisis múltiple de Bonferroni (Figura 32). Por otra parte de los 5 SNPs que se asociaron (test FDR) con el riesgo de ANA en los FPG de pacientes con CCR, la variante intrónica **rs11255841** también mostró valores significativos en los modelos de herencia codominante y recesivo tras realizar la corrección por análisis múltiple de Bonferroni (Figura 33)

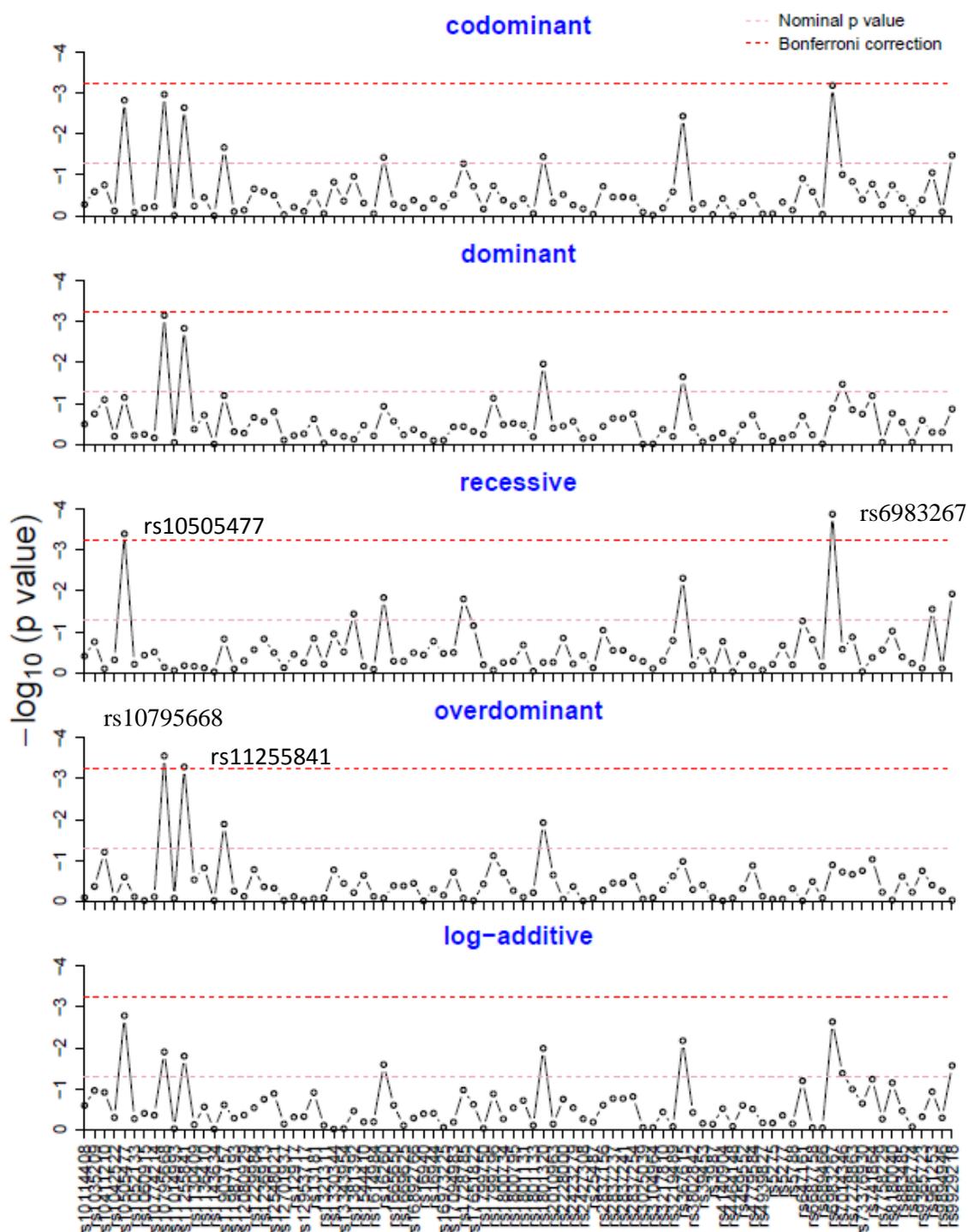


Figura 32 Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de ANA en pacientes sin antecedentes de CCR (controles). Representación gráfica de los niveles p de significación en el análisis multivariante según los modelos de herencia. 4 SNP (las variantes intrónicas **rs10505477** y **rs6983267** en el gen *CASC8* y las variantes intrónicas **rs10795668** y **rs11255841**) mantuvieron sus valores estadísticamente significativos tras aplicar la corrección de Bonferroni

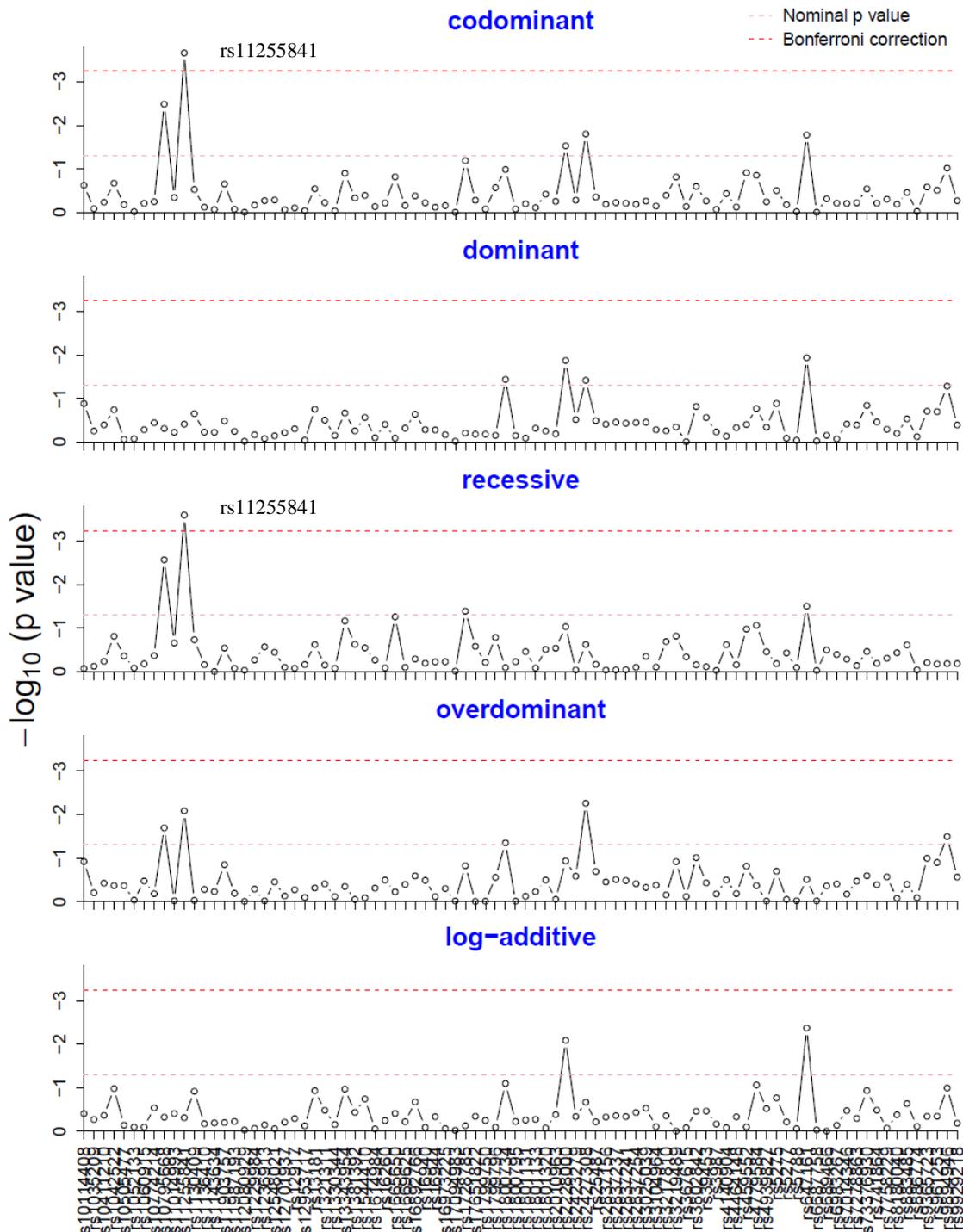


Figura 33. Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de ANA en FPG de pacientes con CCR (casos). Representación gráfica de los niveles p de significación en el análisis multivariante según los modelos de herencia. 1 SNP (**rs11255841**) mantuvo su valor estadísticamente significativo tras aplicar la corrección de Bonferroni

5.4.2.2.2. Estudio de asociación entre las diferentes variantes genéticas y la presencia de AA en función de la historia familiar de CCR.

Los adenomas avanzados son la expresión fenotípica previa al desarrollo de CCR en la vía de carcinogénesis colorrectal. Por ello, resulta muy interesante evaluar el riesgo de desarrollar AA asociado a la presencia de los SNPs seleccionados, viendo también las diferencias en función de la historia familiar.

Para evaluar el riesgo de AA asociado a cada uno de los SNPs seleccionados realizamos, en primer lugar, un análisis univariante. En dicho análisis, 13 SNPs (rs10411210, rs10505477, rs1052133, rs13181, rs1614984, rs16940, rs39453, rs4779584, rs5275, rs6983267, rs73376930, rs9365723y rs9894946) se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con el desarrollo de AA en alguno de los 5 modelos de herencia evaluados (Tabla 16 del Anexo II). De estos 13 SNPs, 6 SNPs (rs10505477, rs1052133, rs1614984, rs4779584, rs6983267 y rs73376930) mantuvieron la significación estadística ($p < 0,05$) en algún modelo de herencia en el análisis multivariante. A su vez, y tras ajustar por el número de modelos genéticos, 4 SNPs (rs6983267 y rs10505477 en el gen CASC8, rs4779584 y rs73376930 ambos próximos al gen GREM1) alcanzaron el nivel de significación estadística requerido ($p < 0,01$) (Tabla 17 del Anexo II). Además, la variante rs8180040 no asociada significativamente en el análisis univariante previo, mostró una asociación significativa en el análisis multivariante tras la corrección por el número de modelos evaluados ($p < 0,01$) (Tabla 17 del Anexo II).

Cabe destacar que solo las variantes que mantuvieron su significación tras ajustar por modelos genéticos tanto en el análisis univariante como en el multivariante (rs6983267 y rs10505477 en el gen CASC8, rs4779584 y rs73376930 ambos próximos al gen GREM1) se asociaron de forma significativa con el riesgo de AA tras aplicar el test False Discovery Rate (FDR) para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs (Tabla 29)

Tabla 29. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de AA en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal	AA	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	234	95	1.00			0.03902	0.06986
		A/G	419	141	0.77	0.56	1.06		
		G/G	184	48	0.59	0.39	0.90		
	Dom	A/A	234	95	1.00			0.03057	0.07804
		A/G-G/G	603	189	0.71	0.53	0.97		
	Rec	A/A-A/G	653	236	1.00			0.04742	0.09706
		G/G	184	48	0.70	0.48	1.00		
Adit	AA,AG,GG	837	284	0.77	0.63	0.94	0.01086	0.03851	
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	254	99	1.00			0.05008	0.09464
		G/T	393	133	0.81	0.59	1.12		
		T/T	175	44	0.60	0.39	0.91		
	Rec	G/G-G/T	647	232	1.00			0.03625	0.09706
		T/T	175	44	0.67	0.46	0.98		

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal	AA	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LS	LI		
rs4779584	Adit	GG,GT,TT	822	276	0.78	0.64	0.95	0.01541	0.03851
	Cod	C/C	569	167	1.00			0.00321	0.00705
		C/T	242	104	1.65	1.22	2.24		
		T/T	26	13	1.69	0.83	3.47		
	Dom	C/C	569	167	1.00			0.00070	0.03215
		C/T-T/T	268	117	1.66	1.24	2.22		
	Rec	C/C-C/T	811	271	1.00			0.33320	0.45659
		T/T	26	13	1.43	0.70	2.89		
	Sobre	C/C-T/T	595	180	1.00			0.00203	0.02038
		C/T	242	104	1.60	1.19	2.16		
Adit	CC,CT,TT	837	284	1.50	1.17	1.92	0.00134	0.01345	
rs73376930	Cod	A/A	569	172	1.00			0.03758	0.05407
		A/G	244	101	1.45	1.07	1.96		
		G/G	26	12	1.60	0.77	3.35		
	Dom	A/A	569	172	1.00			0.01081	0.07804
		A/G-G/G	270	113	1.46	1.09	1.96		
	Sobre	A/A-G/G	595	184	1.00			0.02433	0.09797
		A/G	244	101	1.41	1.05	1.90		
	Adit	AA,AG,GG	839	285	1.37	1.07	1.76	0.01281	0.03851

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. AA: adenoma avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior IC. LI: limite inferior intervalo confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

En el análisis estratificado en función de la historia familiar, observamos que los 4 SNPs descritos en la tabla 29 se asociaron con el riesgo de padecer AA en aquellos pacientes sin antecedentes familiares de CCR aunque solo 3 SNPs (rs6983267 y rs10505477 en el gen CASC8 y rs4779584) mantuvieron su significación tras aplicar el test FDR para corrección por comparaciones múltiples (Tabla 30). Por el contrario, ninguno de los 4 SNPs mencionados mostraron valores significativos en el riesgo de AA en los pacientes con FPG afectados de CCR (Tabla 21 del Anexo II).

Tabla 30. SNPs asociados el riesgo de AA en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CC.

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	62	1.00			0.018185	698.2	0.07277
		A/G	204	82	0.70	0.46	1.06			
		G/G	106	30	0.47	0.28	0.80			
	Dom	A/A	117	62	1.00			0.018210	698.6	0.06872
		A/G-G/G	310	112	0.62	0.42	0.92			
	Rec	A/A-A/G	321	144	1.00			0.022171	699.0	0.09153
		G/G	106	30	0.59	0.37	0.94			
	Adit	AA,AG,GG	427	174	0.69	0.53	0.89	0.004659	696.2	0.02813
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	127	65	1.00			0.021702	685.9	0.08473
		G/T	191	78	0.73	0.48	1.11			
		T/T	102	28	0.48	0.28	0.82			
	Dom	G/G	127	65	1.00			0.026758	686.6	0.06872
		G/T-T/T	293	106	0.64	0.43	0.95			
	Rec	G/G-G/T	318	143	1.00			0.018620	686.0	0.09153
		T/T	102	28	0.57	0.36	0.92			
	Adit	GG,GT,TT	420	171	0.70	0.54	0.90	0.005923	683.9	0.02813

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs4779584	Cod	C/C	304	103	1.00			0.0037670	695.1	0.01727
		C/T	112	63	1.88	1.26	2.81			
		T/T	11	8	2.31	0.87	6.11			
	Dom	C/C	304	103	1.00			0.0009089	693.2	0.06872
		C/T-T/T	123	71	1.92	1.31	2.83			
	Sobre	C/C-T/T	315	111	1.00			0.0036110	695.8	0.06861
		C/T	112	63	1.80	1.21	2.67			
Adit	CC,CT,TT	427	174	1.73	1.25	2.40	0.0011050	693.6	0.02099	
rs73376930	Dom	A/A	308	111	1.00			0.04271	702.7	0.13219
		A/G-G/G	120	64	1.50	1.02	2.21			
	Adit	AA,AG,GG	428	175	1.43	1.02	2.00	0.03770	702.4	0.11937

Además de los 4 SNPs identificados por el análisis estratificado por historia familiar, 15 SNPs se asociaron de forma específica ($p < 0.05$) con el riesgo de adenoma en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (rs1060915, rs11014993, rs1229984, rs13181, rs1614984, rs16940, rs3104964, rs3802842, rs459552, rs64716, rs1052133, rs1236913, rs1321311, rs2837156 y rs8180040) (Tabla 19 del Anexo II). De estas variantes solo 2 SNPs (rs 1229984 en el gen ADH1 y rs64716 en el gen C5orf66) mantuvieron su significación estadística tras la corrección por análisis múltiple mediante el test FDR (Tabla 31).

Tabla 31. SNPs asociados específicamente con el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras el test FDR.

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC 95%		Valor p	FDR
						LI	LS		
rs1229984 ADH1	Cod	C/C	370	138	1.00			0.03832	0.06805
		C/T	55	34	1.88	1.15	3.08		
		T/T	2	2	2.16	0.26	17.70		
	Dom	C/C	370	138	1.00			0.01074	0.10331
		C/T-T/T	57	36	1.89	1.17	3.07		
	Sobre	C/C-T/T	372	140	1.00			0.01420	0.08388
		C/T	55	34	1.87	1.14	3.06		
Adit	CC,CT,TT	427	174	1.80	1.14	2.84	0.01175	0.04464	
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	166	93	1.00			0.011483	0.02713
		A/C	199	64	0.58	0.39	0.86		
		C/C	63	18	0.55	0.30	1.00		
	Dom	A/A	166	93	1.00			0.002856	0.06872
		A/C-C/C	262	82	0.57	0.39	0.83		
	Sobre	A/A-C/C	229	111	1.00			0.028203	0.08388
		A/C	199	64	0.66	0.45	0.96		
Adit	AA,AC,CC	428	175	0.68	0.52	0.90	0.005690	0.02813	

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. AA: adenoma avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior. LI: limite inferior intervalo confianza. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

En cuanto a los FPG de pacientes con CCR (casos), 8 SNPs (rs1381392, rs1665650, rs1669625, rs16944, rs17094983, rs4140904, rs9365723 y rs9929218) se asociaron de forma significativa con la presencia de AA en alguno de los modelos evaluados. Sin embargo solo la variante intrónica rs1665650 localizada en el gen HSPA12A mantuvo su significación estadística tras ajustar por el número de modelos genéticos ($p < 0.01$) y realizar la corrección por análisis múltiple mediante el test FDR. En este sentido, el alelo T de esta variante se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de AA en el modelo recesivo (OR 4.07, IC 95%; 1.59-10.46, $p=0.0046$)

Finalmente, para resumir y poder visualizar de forma esquemática los resultados incluidos en este apartado hemos confeccionado 3 tablas (tabla 32, 33 y 34) que muestra los SNPs asociados de forma significativa con el desarrollo de adenomas (totales, no avanzados y avanzados) en la población total del estudio, los pacientes sin historia familiar de CCR y los FPG de pacientes con CCR, respectivamente. En las tablas solo se han incluido aquellos SNPs que mantuvieron su significación estadísticas tras ajustar por el número de modelo genéticos evaluados ($p < 0,01$). Cabe destacar que 4 SNPs se asociaron al riesgo de AA pero no lo hicieron con el riesgo de ANA. Dichas variantes fueron la rs1229984 en el gen ADH1 (His48Arg), la variante intrónica rs1665650 en el gen HSPA12A, y las variantes rs4779584 y rs73376930 localizadas en proximidad al gen GREM1.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)					
			No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p
						LI	LS					LI	LS					LI	LS	
	Adit	CC,CT,TT																		
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	254	178	1.00			0.020063												
		G/T	393	249	0.86	0.67	1.12													
		T/T	175	77	0.62	0.44	0.87													
	Rec	G/G-G/T	647	427	1.00			0.010097												0.03625
		T/T	175	77	0.67	0.50	0.91													
	Adit	GG,GT,TT	822	504	0.80	0.68	0.94	0.007284												0.01541
rs73376930 GREM1	Cod	A/A																	0.03758	
		A/G																		
		G/G																		
	Dom	A/A																		
		A/G-G/G																		
	Sobre	A/A-G/G																		
		A/G																		
	Adit	AA,AG,GG																	0.01281	
rs8180040	Cod	T/T	282	183	1.00			0.014444												
		A/T	404	273	1.03	0.80	1.33													
		A/A	150	66	0.63	0.44	0.90													
	Rec	T/T-A/T	686	456	1.00			0.003706												
		A/A	150	66	0.62	0.45	0.86													
	Sobre	T/T-A/A	432	249	1.00			0.150495											0.02939	
		A/T	404	273	1.18	0.94	1.49													
	Adit	TT,TA,AA	836	522	0.84	0.71	1.00	0.044738											0.20629	
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	423	285	1.00			0.016273												
		A/G	333	204	0.93	0.73	1.18													
		A/A	83	34	0.53	0.34	0.83													
	Rec	G/G-A/G	756	489	1.00			0.005055												
		A/A	83	34	0.55	0.36	0.84													
	Adit	GG,GA,AA	839	523	0.81	0.68	0.97	0.019185												

Mod: modelo de herencia. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

*pacientes incluidos sin adenomas

**pacientes incluidos con adenoma

Tabla 33. SNPs asociados con el desarrollo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR ($p \leq 0.01$). Estudio estratificado por tipo de adenoma.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)					
			No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p
						LI	LS						LI	LS				LI	LS	
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	110	1.00			0.0006494	117	48	1.00			0.0014759	117	62	1.00			0.018185
		A/G	204	161	0.79	0.56	1.12		204	79	0.85	0.54	1.34		204	82	0.70	0.46	1.06	
		G/G	106	46	0.43	0.27	0.67		106	16	0.34	0.18	0.65		106	30	0.47	0.28	0.80	
	Dom	A/A	117	110	1.00			0.0134940	117	48	1.00			0.0718688	117	62	1.00			0.018210
		A/G-G/G	310	207	0.66	0.47	0.92		310	95	0.67	0.44	1.03		310	112	0.62	0.42	0.92	
	Rec	A/A-A/G	321	271	1.00			0.0003335	321	127	1.00			0.0003951	321	144	1.00			0.022171
G/G		106	46	0.49	0.33	0.73		106	16	0.38	0.21	0.67		106	30	0.59	0.37	0.94		
Adit	AA,AG,GG	427	317	0.67	0.54	0.83	0.0002679	427	143	0.63	0.47	0.84	0.0016208	427	174	0.69	0.53	0.89	0.004659	
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	182	169	1.00			0.013355	182	85	1.00			0.0010579						
		A/G	207	118	0.62	0.45	0.86		207	44	0.45	0.29	0.69							
		A/A	39	30	0.86	0.50	1.47		39	14	0.79	0.39	1.57							
	Dom	G/G	182	169	1.00			0.006978	182	85	1.00			0.0006955						
		A/G-A/A	246	148	0.66	0.49	0.89		246	58	0.50	0.34	0.75							
	Sobre	G/G-A/A	221	199	1.00			0.003899	221	99	1.00			0.0002764						
A/G		207	118	0.64	0.47	0.87		207	44	0.47	0.31	0.71								
Adit	GG,AG,AA	428	317	0.79	0.63	1.00	0.050742	428	143	0.67	0.49	0.92	0.0125614							
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	196	181	1.00			0.015385	196	90	1.00			0.0022346						
		A/T	201	112	0.63	0.46	0.87		201	42	0.47	0.31	0.73							
		A/A	30	23	0.93	0.51	1.70		30	11	0.86	0.40	1.86							
	Dom	T/T	196	181	1.00			0.009161	196	90	1.00			0.0014394						
		A/T-A/A	231	135	0.67	0.49	0.91		231	53	0.52	0.35	0.78							
	Sobre	T/T-A/A	226	204	1.00			0.003967	226	101	1.00			0.0005148						
A/T		201	112	0.64	0.47	0.87		201	42	0.48	0.32	0.73								
Adit	TT,AT,AA	427	316	0.79	0.62	1.01	0.056344	427	143	0.67	0.48	0.93	0.0159122							
rs1229984 ADH1	Cod	C/C	370	256	1.00			0.034145												
		C/T	55	59	1.74	1.15	2.65													
		T/T	2	2	1.15	0.14	9.42													
	Dom	C/C	370	256	1.00			0.010151												
C/T-T/T		57	61	1.72	1.14	2.60														

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)						
			No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p	
						LI	LS					LI	LS					LI	LS		
	Sobre	C/C-T/T	372	258	1.00				0.009438												
		C/T	55	59	1.74	1.14	2.65														
	Adit	CC,CT,TT	427	317	1.64	1.10	2.44		0.013923												
rs13181 ERCC2 KLC3	Cod	T/T	191	147	1.00				0.030819												
		G/T	170	138	1.10	0.79	1.52														
		G/G	66	31	0.57	0.35	0.94														
	Rec	T/T-G/T	361	285	1.00				0.009953												
		G/G	66	31	0.54	0.34	0.87														
rs1801320 RAD51 RAD51-AS1	Cod	G/G								364	131	1.00				0.03567					
		C/G								63	12	0.44	0.23	0.87							
		C/C								1	0	0.00	0	0							
	Dom	G/G								364	131	1.00				0.01077					
		C/G-C/C								64	12	0.44	0.22	0.86							
	Sobre	G/G-C/C								365	131	1.00				0.01198					
C/G									63	12	0.44	0.23	0.87								
Adit	GG,GC,CC								428	143	0.44	0.22	0.86		0.01024						
rs367615 KRT18P42 MAN2A1	Cod	T/T								286	109	1.00				0.003614					
		C/T								129	34	0.66	0.42	1.04							
		C/C								13	0	0.00	0.00								
	Dom	T/T								286	109	1.00				0.022313					
		C/T-C/C								142	34	0.60	0.38	0.94							
	Rec	T/T-C/T								415	143	1.00				0.004823					
C/C									13	0	0	0	0								
Adit	TT,CT,CC								428	143	0.57	0.37	0.87		0.006662						
rs459552 APC	Cod	A/A														275	115	1.00			0.008818
		A/T														145	47	0.82	0.55	1.24	
		T/T														8	13	3.72	1.45	9.58	
	Rec	A/A-A/T														420	162	1.00			0.003372
		T/T														8	13	3.96	1.55	10.11	
rs4779584 GREM1 SCG5	Cod	C/C	304	196	1.00				0.007602							304	103	1.00			0.0037670
		C/T	112	109	1.68	1.20	2.34									112	63	1.88	1.26	2.81	
		T/T	11	12	1.60	0.67	3.86									11	8	2.31	0.87	6.11	
	Dom	C/C	304	196	1.00				0.001794							304	103	1.00			0.0009089

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)					
			No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p	No*	Si**	OR	IC		Valor p
						LI	LS					LI	LS					LI	LS	
	Sobre	C/T-T/T	123	121	1.67	1.21	2.31								123	71	1.92	1.31	2.83	
		C/C-T/T	315	208	1.00			0.003282							315	111	1.00			0.0036110
		C/T	112	109	1.64	1.18	2.29								112	63	1.80	1.21	2.67	
	Adit	CC,CT,TT	427	317	1.52	1.15	2.02	0.003284							427	174	1.73	1.25	2.40	0.0011050
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	166	160	1.00			0.011328							166	93	1.00			0.011483
		A/C	199	128	0.69	0.50	0.95								199	64	0.58	0.39	0.86	
		C/C	63	30	0.52	0.31	0.86								63	18	0.55	0.30	1.00	
	Dom	A/A	166	160	1.00			0.005474							166	93	1.00			0.002856
		A/C-C/C	262	158	0.65	0.48	0.88								262	82	0.57	0.39	0.83	
	Rec	A/A-A/C	365	288	1.00			0.049527							365	157	1.00			0.229217
		C/C	63	30	0.62	0.39	1.01								63	18	0.71	0.40	1.26	
	Sobre	A/A-C/C	229	190	1.00			0.135658							229	111	1.00			0.028203
		A/C	199	128	0.79	0.58	1.08								199	64	0.66	0.45	0.96	
	Adit	AA,AC,CC	166	160	1.00			0.011328							428	175	0.68	0.52	0.90	0.005690
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	127	114	1.00			0.0005313	127	49	1.00			0.0006403	127	65	1.00			0.021702
		G/T	191	152	0.84	0.59	1.18		191	74	0.94	0.60	1.48		191	78	0.73	0.48	1.11	
		T/T	102	41	0.42	0.26	0.66		102	13	0.31	0.16	0.62		102	28	0.48	0.28	0.82	
	Dom	G/G	127	114	1.00			0.0247963	127	49	1.00			0.1336767	127	65	1.00			0.026758
		G/T-T/T	293	193	0.69	0.50	0.95		293	87	0.72	0.47	1.10		293	106	0.64	0.43	0.95	
	Rec	G/G-G/T	318	266	1.00			0.0001766	318	123	1.00			0.0001301	318	143	1.00			0.018620
		T/T	102	41	0.46	0.31	0.70		102	13	0.32	0.17	0.61		102	28	0.57	0.36	0.92	
	Sobre	G/G-T/T	229	155	1.00			0.4037047	229	62	1.00			0.1304480	229	93	1.00			0.877138
		G/T	191	152	1.14	0.84	1.55		191	74	1.37	0.91	2.06		191	78	0.97	0.67	1.41	
	Adit	GG,GT,TT	420	307	0.67	0.54	0.84	0.0003848	420	136	0.64	0.47	0.86	0.0022888	420	171	0.70	0.54	0.90	0.005923

Mod: modelo de herencia. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

*pacientes incluidos sin adenomas

**pacientes incluidos con adenomas

Tabla 34. SNPs asociados con el desarrollo de adenomas en familiares de primer grado de pacientes con CCR ($p \leq 0.01$). Estudio estratificado por tipo de adenoma.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)						
			No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	
						LI	LS					LI	LS					LI	LS		
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	198	90	1.00			0.00592	198	41	1.00			0.003284							
		A/G	167	104	1.31	0.91	1.89		167	51	1.46	0.91	2.34								
		A/A	46	11	0.44	0.21	0.92		46	3	0.26	0.08	0.90								
	Rec	G/G-A/G	365	194	1.00			0.00446	365	92	1.00			0.002683							
		A/A	46	11	0.39	0.19	0.78		46	3	0.22	0.06	0.72								
	Sobre	G/G-A/A	244	101	1.00			0.02672	244	44	1.00			0.020379							
A/G		167	104	1.48	1.05	2.11		167	51	1.72	1.09	2.74									
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	211	103	1.00			0.02771	211	43	1.00			0.0002173							
		A/T	158	91	1.09	0.76	1.57		158	50	1.57	0.98	2.52								
		A/A	41	10	0.41	0.19	0.88		41	1	0.10	0.01	0.76								
	Dom	T/T	211	103	1.00			0.75367	211	43	1.00			0.3882930							
		A/T-A/A	199	101	0.95	0.67	1.34		199	51	1.23	0.77	1.95								
	Rec	T/T-A/T	369	194	1.00			0.00838	369	93	1.00			0.0002502							
		A/A	41	10	0.40	0.19	0.83		41	1	0.08	0.01	0.61								
	Sobre	T/T-A/A	252	113	1.00			0.26366	252	44	1.00			0.0082719							
A/T		158	91	1.22	0.86	1.74		158	50	1.87	1.17	2.99									
rs1665650 HSPA12A	Cod	C/C	244	115	1.00			0.01458							244	60	1.00				0.017288
		C/T	155	74	0.94	0.65	1.36								155	40	0.93	0.58	1.49		
		T/T	12	16	3.24	1.42	7.41								12	10	3.96	1.52	10.33		
	Rec	C/C-C/T	399	189	1.00			0.00387							399	100	1.00				0.004645
T/T		12	16	3.31	1.47	7.50								12	10	4.07	1.59	10.46			
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	249	119	1.00			0.01426													
		A/C	131	79	1.27	0.88	1.84														

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Adenoma						Adenoma no Avanzado (ANA)						Adenoma Avanzado (AA)						
			No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	No*	Si**	OR	IC	95%	Valor p	
						LI	LS					LI	LS					LI	LS		
		A/A	29	5	0.33	0.12	0.90														
	Rec	C/C-A/C	380	198	1.00			0.00861													
		A/A	29	5	0.30	0.11	0.82														
rs2228000 XPC	Cod	G/G							224	40	1.00				0.029677						
		A/G							155	44	1.67	1.02	2.74								
		A/A							28	11	2.51	1.12	5.64								
	Dom	G/G							224	40	1.00				0.013399						
		A/G-A/A							183	55	1.80	1.13	2.88								
	Adit	GG,AG,AA							407	95	1.62	1.13	2.30		0.008182						
rs2427308 CABLES2	Cod	C/C							251	68	1.00				0.01581						
		C/T							140	19	0.48	0.27	0.85								
		T/T							16	7	1.47	0.56	3.86								
	Dom	C/C							251	68	1.00				0.03827						
		C/T-T/T							156	26	0.59	0.35	0.98								
	Sobre	C/C-T/T							267	75	1.00				0.00552						
C/T								140	19	0.47	0.27	0.82									
rs647161 C5orf66	Cod	A/A							203	34	1.00				0.016733						
		A/C							167	42	1.63	0.98	2.72								
		C/C							41	19	2.59	1.31	5.11								
	Dom	A/A							203	34	1.00				0.011575						
		A/C-C/C							208	61	1.83	1.14	2.96								
	Rec	A/A-A/C							370	76	1.00				0.031083						
		C/C							41	19	2.02	1.09	3.76								
	Adit	AA,AC,CC							411	95	1.61	1.16	2.24		0.004241						

Mod: modelo de herencia. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. Cod: modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

*pacientes incluidos sin adenomas

**pacientes incluidos con adenoma

Para terminar con el apartado “Resultados” de nuestra memoria queremos exponer que en este trabajo como método alternativo al estudio de asociación aplicamos el **algoritmo AUC-RF**, descrito en el apartado “Población y Métodos” de esta memoria, para valorar si alguna de los SNPs tenía capacidad de predecir en que pacientes se van a desarrollar adenomas, ANA y AA.

En la población total del estudio los valores óptimos de OOB-AUC se alcanzaron con los 70, 43 y 43 SNPs más importantes para adenomas, ANA y AA, respectivamente. Los valores óptimos fueron 0.5207675, 0.5179 y 0.5471 para adenomas, ANA y AA, respectivamente. Esto nos indica que ninguna de las variables genéticas seleccionadas tuvo capacidad predictiva para el desarrollo de las lesiones preneoplásicas mencionadas.

En los familiares de primer grado de pacientes con CCR (casos) los valores óptimos de OOB-AUC (OOB-AUC_{opt}) se alcanzaron con los 21 SNPs más importantes tanto para adenomas como para ANA y AA. Los valores óptimos fueron 0.5502, 0.5583 y 0.577 para adenomas, ANA y AA, respectivamente. Esto nos indica que en este subgrupo de población tampoco ninguna de las variables genéticas seleccionadas tuvo capacidad predictiva para el desarrollo de las lesiones preneoplásicas mencionadas en estos pacientes.

En cuanto a la población control los valores óptimos de OOB-AUC (OOB-AUC_{opt}) se alcanzaron con los 55, 34 y 21 SNPs más importantes para adenomas, ANA y AA, respectivamente. Los valores óptimos fueron 0.5767, 0.5692 y 0.6023 para adenomas, ANA y AA, respectivamente. Esto nos indica que ninguna de las variables genéticas seleccionadas tuvo capacidad predictiva para el desarrollo de adenomas o ANA en estos pacientes. La capacidad predictiva de las variables seleccionadas según el algoritmo AUC-RF en el caso de los AA es superior a la capacidad predictiva observada en todos los supuestos analizados anteriormente, aunque esta sigue considerándose moderada. 2 SNPs (rs1669625 y rs9365723) identificados en el análisis multivariante fueron discriminados por el método AUC-RF entre los más importantes (segundo y cuarto puesto). Aunque el valor óptimo de OOB-AUC es bajo para pensar en un modelo predictivo de riesgo de AA, indica que los polimorfismos seleccionados podrían jugar un papel importante en el riesgo de AA en esta población.

6. DISCUSIÓN

El CCR es uno de los tumores más frecuentes y representa un grave problema sanitario a nivel mundial tanto por su incidencia como por el pobre pronóstico de los pacientes cuyo diagnóstico se realiza en etapas tardías. En nuestro país es la segunda neoplasia más frecuente en varones y mujeres, pasando a ser el más prevalente cuando se consideran ambos sexos conjuntamente. Respecto a la mortalidad, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón y representa la séptima causa global de fallecimiento en nuestro país. La supervivencia de los pacientes afectados depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, y por desgracia, actualmente menos del 40% de los casos son diagnosticados en fases tempranas de la enfermedad. Por ello, en las últimas décadas muchos países han puesto en marcha los denominados programas de cribado de CCR con el fin de detectar individuos asintomáticos con lesiones preneoplásicas o adenocarcinomas en fases iniciales de progresión tumoral. Así, hoy en día se ha iniciado un camino irreversible en el cribado del CCR en el que la evidencia científica es cada vez mayor e, incluso la Organización Mundial de la Salud, en su plan de acción 2008-2013, ha considerado prioritaria la aplicación de medidas de prevención secundaria en el CCR.

Como ya hemos comentado previamente el CCR es una patología compleja y multifactorial resultante de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Aunque la mayoría de los casos de CCR corresponden a formas esporádicas, aproximadamente un 30-35% de los pacientes con CCR poseen antecedentes familiares de dicha enfermedad. De ellos, menos de un 5% sufren los llamados síndromes hereditarios que son fundamentalmente monogénicos y se relacionan con mutaciones germinales en genes de baja frecuencia pero gran penetrancia siguiendo un patrón de herencia mendeliano. Sin embargo, existe un número significativo de CCR en los que se observa una fuerte agregación familiar pero no existe ese patrón de herencia mendeliano definido; aquí se englobarían a aquellos casos de CCR que se diagnostican en familias que presentan más casos de los que corresponderían por azar. En la población española se estima que este grupo representa el 30% de los CCR diagnosticados. El riesgo de CCR en estos casos se asocia a una co-herencia de múltiples variantes de baja penetrancia comunes en la población general o SNPs y aunque el riesgo genético de CCR asociado con cada una de estas variantes es individualmente modesto, su combinación en un modelo poligénico podría incrementarlo de forma aditiva o exponencial. La importancia de este modelo de herencia poligénico queda ya reflejada en un estudio realizado en 2008 por *Pittman y cols*²¹⁰ en el que los autores observaron un incremento del riesgo de CCR en función del número de variantes alélicas de riesgo (RR de cada alelo: 1,19; IC del 95%: 1,15–1,23), de hasta 5 veces para aquellos individuos portadores de 7 o más variantes.

Actualmente los programas de cribado de CCR para población de riesgo medio y para población con antecedentes de CCR familiar siguen basándose únicamente en datos clínicos como son la edad y la historia familiar. Así, uno de los objetivos más relevantes de la Comunidad Científica especializada en Gastroenterología es la identificación de los

SNPs y los genes implicados en la susceptibilidad al CCR. Por todo ello, surgió nuestro proyecto que pretende aclarar, por una parte, si los pacientes con FPG de pacientes con CCR presentan una distribución de genotipos y frecuencias alélicas de dichos SNPs distinta que los pacientes sin antecedentes familiares y por otra, determinar el riesgo de lesiones preneoplásicas (adenomas) asociado a dichos SNPs, con especial interés en los FPG de pacientes con CCR. Hallar las variantes génicas que incrementan el riesgo de estas lesiones nos podría permitir, en un futuro no muy lejano, la caracterización molecular de los pacientes con historia familiar de CCR y el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Susceptibilidad genética e historia familiar de CCR.

Es razonable pensar que los individuos con familiares afectados de CCR presentarán con mayor probabilidad variantes de baja penetrancia que les aportaran un mayor riesgo de desarrollarlo, ya que después de todo comparten el genoma y consecuentemente el riesgo genético de su familiar afectado. De hecho, la población de estudio utilizada en la fase de descubrimiento de la mayor parte de los estudios pangenómicos (GWAS) que han identificado las variables de baja penetrancia asociadas a CCR está compuesta por individuos con CCR familiar no sindrómico con el supuesto objetivo de producir un enriquecimiento de la muestra que permita detectar un mayor número de SNPs asociados al CCR. De hecho, el último GWAS²⁵³ publicado antes de presentar este trabajo va más allá y realiza también una selección más estricta de la población control que la realizada en los estudios previos. Los autores seleccionan lo que podríamos llamar “supercontroles”, es decir, controles sin historia familiar de CCR ni historia personal de adenomas, con el deseo de incrementar el poder del estudio sin necesidad de incrementar el tamaño muestral. Con esta metodología *Lemire y cols.*²⁵³ consiguen su objetivo ya que son capaces de hallar una variante asociada al CCR no descrita previamente. *Baert-Desurmont y cols.*²⁷³ en su estudio caso-control actuaron de una forma similar ya que incluyeron pacientes con CCR con una presentación clínica sugestiva de un incremento del riesgo genético no explicable por mutaciones de alta penetrancia en los genes diana (CCR familiar) y controles sin ningún antecedente familiar o personal de CCR (supercontroles). De esta forma confirmaron la asociación de CCR con 4 de los SNPs descritos previamente en estudios GWAS pero con unas OR superiores a las descritas en los mismos, y además, mostraron un efecto acumulativo de los alelos o genotipos de riesgo llegando a alcanzar una OR de 6,21 cuando el individuo era portador de 3 genotipos de riesgo. De todas formas, actualmente existen muy pocos estudios que hayan explorado la hipótesis de que los FPG de pacientes con CCR deberían poseer más genotipos de riesgo de las variantes de baja penetrancia asociadas a CCR que aquellos sin antecedentes familiares. A este respecto tenemos constancia de que se han publicado recientemente 3 estudios que evalúan si los pacientes con CCR familiar (es decir, pacientes que tienen CCR y al menos un FPG afecto de CCR, excluyendo las formas

hereditarias) portan un mayor número de SNPs asociados a CCR que aquellos pacientes con CCR y sin antecedentes FPG de la enfermedad. Los autores del primer estudio, *Middeldorp y cols.*²⁶⁷, muestran que los pacientes afectados de CCR familiar portan con mayor frecuencia los alelos descritos como de riesgo de CCR en los GWAS realizados hasta el momento de la publicación. Resultados similares obtienen *Niittymäki y cols.*²⁶⁸ en su trabajo, ellos muestran que el número de alelos de riesgo presentes en un paciente con CCR es predictivo de la presencia de historia familiar de CCR en el individuo. Finalmente, el estudio publicado en 2012 por *Lubbe y cols.*²⁶⁹ muestra que a mayor número de alelos de riesgo presentados por un paciente con CCR más probabilidad existirá que sus familiares de primer grado desarrollen CCR. Sin embargo, no tenemos conocimiento de ningún estudio previo al nuestro que haya evaluado si los FPG sanos (sin CCR) poseen una distribución de genotipos y frecuencias alélicas de los SNPs de riesgo identificados distinta que aquellas personas sin antecedentes familiares.

En nuestro estudio 18 SNPs (rs10411210, rs1060915, rs1136410, rs12917, rs13343954, rs16940, rs16973225, rs17094983, rs1800734, rs2837156, rs39453, rs4939827, rs7014346, rs73376930, rs10774214, rs1229984, rs16260 y rs1801320) se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la historia familiar de CCR en análisis multivariante. Cuando aplicamos la corrección por análisis múltiple asociado a los 5 modelos de herencia evaluados, solo 3 de ellos (rs16973225 en el gen LOC102724001, rs1800734 en el gen MLH1 y rs17094983) mantuvieron la significación estadística ($p < 0,01$). En este sentido, los SNPs rs16973225 (modelo codominante) y rs17094983 (modelos codominante, dominante y aditivo) lo hicieron de forma inversa mientras que el SNP rs1800734 en la región genómica a 5' del gen *MLH1* se asoció con un mayor riesgo de historia familiar (modelo aditivo; OR: 1.27, IC 95%: 1.06-1.51; $p = 0.009$). Sin embargo, tras aplicar la corrección por comparaciones múltiples mediante el test FDR (False Discovery Rate) únicamente la **variante rs17094983** mantuvo su significación estadística y solo lo hizo en el modelo de herencia aditivo (FDR $p = 0.037$). Este variante se localiza en la región cromosómica 14q23.1, entre los genes *DACT1* y *RPL31P4*, y fue descrita por primera vez como probablemente asociado a CCR en el GWAS realizado por *Peters y cols.*²⁴³ en 2013, aunque en este estudio no llegó a alcanzar la significación estadística requerida en los estudios de asociación pangenómica (la significación reportada fue $p < 3 \times 10E-6$). Recientemente, *Lemire y cols.*²⁵³ en su GWAS con “supercontroles” mostraron una asociación, en esta ocasión estadísticamente significativa, entre esta variante y el CCR ($p = 2.5 \times 10E-10$). La población de estudio de este GWAS era de ascendencia europea y presentaba una frecuencia del alelo menor (A) del 13%, estando este alelo inversamente asociado al riesgo de CCR (OR: 0.85). En nuestro estudio la frecuencia del alelo menor (A) fue de 15, 8%; siendo inferior en los FPG de pacientes con CCR (13,7%) que en la población control (17,8%) y mostró una asociación inversa con la presencia de historia familiar de CCR (OR en el modelo aditivo: 0.72, IC 95% 0.58-0.89, $p = 0.00219$). Por tanto en nuestro estudio el alelo menor, que parece tener un efecto protector para el CCR, se asocia con la ausencia de FPG afectados

de CCR. Volviendo al GWAS de *Lemire y cols.*²⁵³ simplemente apuntar que según los datos del “1000 Genomes Project” este SNPs es monomorfo en la población con ascendencia asiática, lo que concuerda con el hecho de que los autores no pudieran replicar su asociación con CCR en población japonesa y si pudieran hacerlo en población africana con un efecto similar al observado en población con ascendencia europea. El estudio funcional que evalúan como puede influir dicho SNPs en el desarrollo de CCR muestra que los genotipos de otros SNPs en alto desequilibrio de ligamiento con el SNP rs17094983 están asociados significativamente con la expresión del gen RTN1 (Reticulon 1), un gen codificante de una proteína altamente expresada en las células cólicas sanas y con expresión sustancialmente reducida en las células cólicas tumorales. El gen RTN1 codifica 3 proteínas (reticulones) localizadas en el retículo endoplásmico que son proapoptóticos. Por tanto, una expresión reducida favorecería la supervivencia y la proliferación de las células cancerígenas.

Con los datos aportados por nuestro estudio y dada la ausencia de más evidencia en la literatura, no podemos confirmar que los FPG de pacientes con CCR que no hayan desarrollado CCR por el momento tengan un mayor número de genotipos de riesgo para la enfermedad que los pacientes sin antecedentes familiares. De las 88 variantes evaluadas solo 3 mantuvieron su significación estadística tras realizar la corrección por análisis múltiple y solo una de ellas la mantuvo tras realizar la corrección mediante el test FDR. De hecho, siendo más estrictos y aplicando la restrictiva corrección de Bonferroni (se establece como un valor significativo de $p \leq 0.000568$) dicha variante no mantuvo dicha asociación. La presencia de un sesgo de información que nos haya llevado a una clasificación errónea de los pacientes en el grupo de casos o en el grupo de controles es improbable, ya que la selección de los pacientes siguió unos criterios estrictos y se hizo de forma prospectiva. La mayor parte de los casos fueron reclutados a partir del Programa de Prevención de CCR en población de alto riesgo, por lo que el caso índice estaba perfectamente registrado. En cuanto a la selección de los controles se les realizó una entrevista exhaustiva a todos ellos, y aquellos que no conocían con exactitud sus antecedentes familiares de primer grado fueron excluidos del estudio. Por otra parte, en nuestro estudio no hemos evaluado todos los SNPs que se han descrito como asociados a CCR pero creemos que hemos realizado una selección de calidad y hemos incluido los SNPs que presentan una mayor evidencia de asociación con CCR o lesiones preneoplásicas y aquellos con una mayor importancia a nivel funcional. Por lo tanto nuestra selección de SNPs se puede considerar una muestra representativa de las variantes comunes de baja penetrancia que según la evidencia actual son responsables de la mayor parte de la susceptibilidad a padecer CCR.

Susceptibilidad genética para el desarrollo de adenomas colorrectales, en función de la historia familiar.

Múltiples estudios epidemiológicos y de intervención demuestran que el 95% de los CCR se originan a partir de un adenoma colorrectal, siendo estas lesiones muy frecuentes en la población. De hecho, se estima que al menos la mitad de la población de los países occidentales desarrollará algún adenoma a lo largo de su vida y que aproximadamente una décima parte de dichas lesiones evolucionarán a CCR. Sabemos que el potencial maligno de un adenoma o capacidad de evolucionar a CCR se correlaciona directamente con un mayor tamaño, una mayor proporción de componente vellosos y con la presencia de displasia de alto grado. Por otra parte, actualmente se estima que el riesgo de CCR en los FPG de un paciente con adenomas es similar a la magnitud de riesgo en los FPG de pacientes con CCR. Todo ello sugiere que algunas de las variantes comunes de baja penetrancia que predisponen a CCR podrían hacerlo al producir un riesgo incrementado de aparición de adenomas, al favorecer la transformación del adenoma a CCR, o al producir ambas. Así, los adenomas podrían ser un fenotipo intermedio entre ser portador asintomático de esos SNPs y el CCR, y en algunos escenarios concretos, los posibles SNPs que predisponen a CCR podrían incluso presentar una mayor asociación con los adenomas colorrectales que con el propio CCR. Según esta teoría, los SNPs presentes en genes involucrados en las etapas finales de la carcinogénesis colorrectal no deberían estar sobreexpresados en los pacientes que únicamente presenten adenomas, especialmente si estos no son avanzados. Conocer mejor los factores genéticos involucrados en el desarrollo de adenomas puede tener un gran impacto clínico ya que por una parte nos pueden ayudar a desarrollar nuevas estrategias de prevención de CCR y por otra, nos puede ayudar a conocer mejor los mecanismos biológicos fundamentales envueltos en las fases precoces de la carcinogénesis colorrectal. Así, el segundo de los objetivos principales de nuestro estudio fue determinar el riesgo de lesiones preneoplásicas (adenomas) de CCR asociado al panel de SNPs seleccionados, con especial interés en el análisis del riesgo en los familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CCR.

En nuestro estudio inicialmente evaluamos que variantes génicas o SNPs se asociaban al desarrollo de adenomas colorrectales, independientemente del grado de potencial maligno de los mismos, es decir independientemente de que fueran AA o ANA. Tras realizar el ajuste por modelos de herencia evaluados, 7 SNPs se asociaron de forma significativa con el desarrollo de adenomas colorrectales ($p < 0,01$). Estos SNPs fueron; 2 variantes intrónicas en el gen *CASC8* (rs10505477 y rs6983267), 2 variantes intrónicas en el gen *CDH1* (rs16260 y rs9929218), la variante rs13181 en el gen *ERCC2*, rs1728785 en el gen *ZFP90* y la variante rs8180040. Cabe destacar el hecho de que los 7 SNPs se asociaron de forma significativa con un menor riesgo de adenomas colorrectales (modelos recesivos) tras aplicar el test False Discovery Rate (FDR) para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs.

A lo largo de la discusión voy a ir evaluando de forma escalonada las variantes más importantes halladas en nuestro estudio. En esta ocasión voy a comentar la ***variante rs8180040***. Esta variante está localizada en el locus cromosómico 3p21.31 y fue descrita por primera y única vez en un GWAS español publicado en 2013²⁴⁶, donde se objetivó una asociación inversa estadísticamente significativa con el desarrollo de CCR [OR: 0.784 (IC 95 % :0.709-0.867), P 2.163E-06]. En línea con estos resultados en nuestro estudio dicha variante (alelo A) también se asoció de forma inversa con el desarrollo de adenomas colorrectales en el modelo recesivo [genotipos TT y TA vs AA OR: 0.62, IC 95% (0.45-0.86)], siendo la primera vez que esta variante se describe como asociada al desarrollo de lesiones preneoplásicas. Por el momento no conocemos el mecanismo funcional por el cual este SNPs puede producir esta variación en el riesgo de padecer CCR y lesiones preneoplásicas ya que se desconoce si se asocia con algún gen funcional.

Posteriormente, y dado que uno de nuestros mayores intereses era valorar las diferencias en cuanto a susceptibilidad genética en función de la historia familiar del paciente, decidimos realizar un análisis estratificado en función de la presencia o no de antecedentes FPG afectos de CCR. Así al evaluar que SNPs se asociaban al desarrollo de adenomas, independientemente de sus características histológicas o de tamaño, *en pacientes con antecedentes familiares de primer grado de CCR*, observamos que ninguno de los 7 SNPs asociados al desarrollo de adenomas en la población total, mantenía su asociación en esta población concreta, a excepción de la variante intrónica rs1728785 en el gen *ZFP90*. En este sentido, el alelo A del SNP rs1728785 se identificó como factor de protección para el desarrollo de adenomas en el grupo de pacientes con antecedentes familiares (modelos codominante, OR: 0.33, IC 95%: 0.12-0.90, p= 0.014 y recesivo, OR: 0.30, IC 95%: 0.11-0.82, p= 0.008). Sin embargo, tras aplicar el test FDR la asociación no alcanzó el valor de significación estadística requerido. Además de esta variante, otros 2 SNPs (rs10795668 y rs11255841) se asociaron a un menor riesgo de adenomas en esta población (p < 0.01), pero ninguno mantuvo la asociación tras realizar las correcciones por comparaciones múltiples mediante el test FDR.

Sin embargo, *en la población sin antecedentes familiares de CCR (población control)*, 7 SNPs (rs10505477 y rs6983267 en el gen no codificante *CASC8*, rs10795668 y rs11255841 en *LOC105376400*, rs1229984 en el gen *ADH1*, rs4779584 próximo al gen *GREM1* y rs647161 en el gen *C5orf66*) se asociaron de forma significativa al desarrollo de adenomas tras aplicar la corrección por comparaciones múltiples mediante el test FDR. Cabe destacar que al realizar la estricta corrección de Bonferroni, las variantes intrónicas rs6983267 y rs10505477 mantuvieron su significación estadística en varios modelos de herencia. La variante rs6983267 la mantuvo en los modelos de herencia codominante, recesivo y aditivo y la variante rs10505477 en los modelos recesivo y aditivo. Ambos SNPs fueron los dos únicos que se asociaron de forma significativa al desarrollo de adenomas tras la corrección por comparaciones múltiples mediante el test FDR tanto en la población total del estudio como en la población control. Los alelos rs10505477 G y

rs6983267 T fueron identificados en nuestra población como factores de protección para el desarrollo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR, lo cual está en la línea con la evidencia actual disponible como explicaremos a continuación. Dada la importancia de estas dos últimas variantes mencionadas (rs6983267 y rs10505477) vamos describir ciertas características de las mismas.

Los SNPs rs6983267 y rs10505477 fueron las primeras variantes génicas comunes de baja penetrancia que fueron descritas como asociadas al desarrollo de CCR mediante estudios de asociación pangenómica. Ambas variantes se encuentran en la región cromosómica 8q24.21; una región desértica de genes codificantes, delimitada por los genes FAM84B y MYC en los extremos centromérico y telomérico, respectivamente. **La variante rs6983267** fue descrita por primera vez por Tomlinson y cols.²³³ en el año 2007 en el primer estudio de asociación pangenómica que estudiaba la susceptibilidad genética al CCR. Es lógico que dicha variante no hubiera sido hallada previamente dado que hasta ese momento el estudio de variantes asociadas a CCR se había realizado mediante estudios de gen candidato. Posteriormente varios GWAS^{236,237} realizados en población de ascendencia europea y asiática han confirmado su asociación con el desarrollo de CCR, mostrando unas odds ratio que han oscilado entre 1.13 y 1.27. En todos los estudios GWAS realizados el alelo G se ha descrito como alelo de riesgo, presentando este alelo una mayor predisposición al CCR que el alelo T (odds ratios de 1.27 y 1.47 para heterocigotos y homocigotos, respectivamente; $P = 1.27 \times 10^{-14}$)²³³. Las frecuencias alélicas (alelo G) oscilan entre el 34% en población asiática, el 50% en población europea y hasta casi el 100% en población africana. En nuestro estudio el alelo G no fue el alelo menor sino que presentó una frecuencia del 57%, frecuencia algo superior a la descrita en población de ascendencia europea. Esto explica porque mostramos OR con valores inferiores a 1 en todos los modelos genéticos, ya que el alelo menor de la población a estudio (T) es el que se toma como referencia para los cálculos estadísticos y por tanto, mostramos que el alelo T se identificó en nuestra población como factor de protección para el desarrollo de adenomas. Simplemente apuntar que en nuestro proyecto únicamente participaron pacientes de origen español, es decir del Sur de Europa. En la población total de nuestro estudio, el SNPs mostró una asociación inversa con el riesgo de adenomas colorrectales con una OR de 0.67 (IC 95% 0.50-0.91) en el modelo recesivo (genotipos GG y GT vs TT) que fue aquel con menor AIC. En la población control la OR fue aún menor [0.46 (IC 95% 0.31-0.70)] para el desarrollo de adenomas colorrectales en el mismo modelo (genotipos GG y GT vs TT). En la línea de nuestros resultados, un reciente meta-análisis²⁷³ publicado en Octubre de 2015 muestra que la variante rs69832687 es la única que presenta una asociación “altamente creíble” con el desarrollo de adenomas alcanzando un nivel de significación estadística de estudio GWAS en al menos un modelo de meta-análisis. Queremos destacar que este es el primer meta-análisis que evalúa la evidencia de asociación entre variantes comunes de baja penetrancia y el desarrollo de adenomas aportada por estudios de asociación (estudios gen candidato y GWAS). En este meta-análisis para el estudio de esta variante compararon 3559 casos y 9586 controles procedentes de 8 estudios distintos, mostrando una asociación positiva

entre la heterocigosidad y la homocigosidad para el alelo G del SNP rs69832687 y el riesgo de adenomas en todos los modelos que examinaron. También me gustaría apuntar que esta variante ha sido estudiada en escenarios distintos al CCR y se ha visto que también incrementa el riesgo de otros tumores como el de próstata, mama u ovario. A pesar de esta asociación consistente con el riesgo tumoral en diversos ámbitos, los mecanismos moleculares y celulares subyacentes no están bien elucidados hoy en día. La región genómica 8q24.21, como hemos comentado, es una región desierta de genes codificantes pero alberga un cierto número de SNPs asociados a la susceptibilidad tumoral que abarca aproximadamente 800kb. La región codificante de proteínas más cercana es el proto-oncogen MYC a 335kb de la variante en dirección telomérica, el cual es un gen diana de la vía de señalización Wnt, una vía activada constitutivamente en etapas precoces del desarrollo de la mayor parte de los CCR. Aunque los mecanismos causales por los cuales esta variante incrementa el riesgo tumoral están todavía en penumbra, la región que alberga esta variante parece contener elementos promotores del factor TCF7L2 (transcription factor 7-like 2 [T-cell specific, HMG-box])²⁷⁴. Así en función de las variantes alélicas del SNP rs6983267 dichos promotores tendrán más o menos afinidad por este factor de transcripción que junto con el CTNNB1, juega un papel central en la activación transcripcional de genes diana de la vía Wnt. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la variante rs6983267 probablemente participa directamente en la carcinogénesis colorrectal mediante la mejora de la capacidad de respuesta de un componente importante de la señalización de Wnt. El reciente descubrimiento de CCTA2, una larga copia de RNA no codificante que abarca el SNP rs6983267, que activaría el protooncogen MYC mediante el factor TCF7LL2, activando la vía Wnt, apoya el papel del alelo de riesgo G de esta variante en la carcinogénesis colorrectal. En cuanto a **la variante rs10505477** se localiza en el denominado CASC8 (candidato a la susceptibilidad de cáncer 8), no codificador de proteínas, al igual que la variante rs6983267. Cabe destacar que existe un fuerte desequilibrio de ligamiento entre ambas variantes (LD; $r^2 = 0.93$, HapMap CEU population), lo que ha hecho que se hayan usado en diversos estudios como tag-SNP la una de la otra. De hecho en nuestro estudio existe un desequilibrio de ligamiento (D') de 0,99563324. Así, una de las posibilidades que se baraja es que esta variante incremente el riesgo de CCR de forma indirecta debido al desequilibrio de ligamiento con el SNP rs6983267. Además, muchos de los cruces producidos durante la meiosis se concentran en los llamados “hotspots” de recombinación. Algunas variantes localizadas en estas regiones, como es el caso de la variante rs10505477, podrían jugar un papel regulador de la actividad de estos “hotspots” y por tanto influir en la estabilidad proteica. Por otra parte, otra de las hipótesis es que esta variante influya en la expresión del gen POU5F1, como se sugieren en el GWAS de *Edwards y cols.*²⁶⁵ El gen POU5F1 es miembro de la familia de factores de transcripción POU, relacionados con el mantenimiento de la pluripotencialidad de las células stem y su estado de auto renovación. POU5F1 no solo se expresa en las células embrionarias sino que también lo hace en varios tipos de células tumorales y parece que puede actuar a través de las vías de señalización WNT/ β -catenina y TGF- β . En cuanto a la asociación de esta variante con el desarrollo de adenomas colorrectales, en la población total de

nuestro estudio el alelo G se mostró como factor de protección para el desarrollo de adenomas. El SNPs mostró una asociación inversa con el riesgo de adenomas colorrectales con una OR de 0.69 (IC 95% 0.52-0.99) en el modelo recesivo (genotipos AA y AG vs GG) en la población total y una OR de 0.49 (IC 95% 0.33-0.73) en el mismo modelo (AA y AG vs GG) en la población control. Nuestros resultados están en la misma línea que los mostrados por *Edwards y cols*²⁶⁵ en 2013 (OR = 0.87, IC 95% 0.81–0.94, p-valor = 4.4×10^{-4}), aunque es su caso y al tratarse de un estudio GWAS no alcanzaron el nivel de significación estadística requerida.

Por otra parte, una de nuestras hipótesis, es que los SNPs asociados con el desarrollo de adenomas, podrían aumentar este riesgo bien promoviendo el comienzo de la carcinogénesis, es decir produciendo el paso de epitelio normal a adenoma no avanzado, bien promoviendo la progresión de adenoma temprano o no avanzado a adenoma avanzado o bien actuando en ambas etapas. Por ello, como objetivo secundario, nos propusimos determinar la posible asociación entre las diferentes variantes genéticas y la expresión fenotípica de la lesión (ANA vs AA) en función de la historia familiar de CCR de los pacientes.

Susceptibilidad genética para el desarrollo de ANA en función de la historia familiar

Aunque 14 SNPs se asociaron en la población total de nuestro estudio al desarrollo de ANA ($p < 0,05$), solo 2 SNPs (rs11903757 y ZFP90 rs1728785) mantuvieron su significación estadística tras realizar la corrección por análisis múltiples mediante el test FDR ($q < 0.05$). Previamente a la corrección, ambas variantes eran las únicas cuya asociación presentaba valores p de significación < 0.01 .

Como ya hemos comentado anteriormente, **la variante rs1728785** se había asociado en la población total del estudio con un menor riesgo de desarrollo adenomas y, como veremos posteriormente, también se asocia al desarrollo de ANA en la población control. Sin embargo, en nuestro estudio no existe asociación entre esta variante y la presencia de AA. Esta variante fue descrita por primera vez por *Barret y cols.* en un GWAS que exploraba la susceptibilidad genética a desarrollar colitis ulcerosa y no el CCR. Sabemos que esta variante se encuentra localizada en la región cromosómica 16q22, la cual si consideramos el intervalo delimitado por los dos puntos de recombinación abarca 411kb. *Barret y cols.*²⁶⁴ consideraron que el gen candidato más probable para producir esa susceptibilidad a la colitis ulcerosa era el gen CDH1 que codificaba la glicoproteína E-cadherina; uno de los principales componentes de las uniones adherentes y mediador clave en la adhesión intercelular en el epitelio intestinal. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que la variante rs1728785 se encuentra localizada en el gen ZFP90, un gen que codifica un miembro de la “Zinc Finger Protein

Family” que teóricamente modula la expresión génica, aunque es muy poco conocido funcionalmente. Se ha visto que la proteína codificada por este gen reprime la transcripción de ciertos genes cardiacos fetales y puede contribuir a la reprogramación genética que se produce durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, pero se desconocen otras posibles funciones. Nuestro trabajo es el primero en describir una asociación entre esta variante y el desarrollo de adenomas colorrectales, si bien, cuál es el mecanismo por el cual se produce dicha asociación actualmente es desconocido para nosotros. En nuestro estudio, el alelo menor (A) tiene un efecto protector para el desarrollo de adenomas [OR 0.52, IC95% 0.26-1.00, $p=0.049$) y ANA (OR 0.27, IC95% 0.11-0.68, $p=0.0011$) en el modelo de herencia recesivo. Por el momento tampoco existe ningún estudio que vincule directamente esta variante con el desarrollo de CCR. Sin embargo, es llamativo observar que existe una **variante rs9929218** localizada en la misma región y en alto desequilibrio de ligamiento ($r^2 = 0.5$) con la variante rs1728785 que si se ha descrito como asociada al desarrollo de CCR (OR = 0.90, 95% CI 0.87–0.94, $P = 1.2 \times 10^{-7}$, $P_{het} = 0.79$, $I^2 = 0\%$) en el estudio GWAS publicado por *Houlston y cols.*²³⁸. Esta variante si se localiza en el gen CDH1, el cual se ha visto que puede producir una activación aberrante de la vía de señalización Wnt- β -catenina, la cual es un evento iniciador del desarrollo de CCR. Una inactivación somática del mismo por una mutación o metilación de su promotor conduciría a un incremento de la actividad de β -catenina y del factor de transcripción TCF. Además, en un estudio reciente realizado por *Burnett-Hartmann y cols.*²⁷⁵ se ha mostrado que el alelo G de esta variante se asocia con un riesgo incrementado de adenomas (OR = 1.24, IC 95% 1.04, 1.50) y con un riesgo incrementado de adenoma avanzado (OR = 1.44, IC 95%: 1.09, 1.89). En nuestro estudio, el alelo A (alelo menor), se ha asociado inversamente con el desarrollo de adenomas en la población total del estudio [en modelo recesivo (GG- GA vs AA) OR;0.55, IC95% 0.36-0.84, $p = 0.005$] y con el desarrollo de ANA en la población sin antecedentes familiares de CCR [en modelo recesivo (GG- GA vs AA) OR;0.38 IC95% 0.16-0.87, $p = 0.011$], por lo que no podemos confirmar los resultados de *Burnett-Hartmann* que parecían indicar una asociación con etapas tardías de la carcinogénesis colorrectal.

La variante rs11903757 se ha asociado en nuestro trabajo al desarrollo de ANA tanto en la población total del estudio como en la población control como veremos posteriormente. Sin embargo, en ninguna de las poblaciones estudiada por nuestra parte (ni total ni controles ni casos) se asoció al desarrollo de AA. Esta variante localizada en la región cromosómica 2q32.3 fue descrita por primera vez por *Peters y cols.*²⁴³ en el GWAS que publicaron en 2013. En dicho estudio incluyeron 12696 casos (11,870 CCR y 826 adenomas) y 15113 controles de ascendencia europea y asiática y hallaron una OR para CCR de 1.16 por alelo de riesgo ($P = 3.7 \times 10^{-8}$). Es importante destacar que cuando estratificaron los resultados por adenoma colorrectal y CCR observaron una asociación más fuerte entre la variante y el desarrollo de adenoma [OR 1.24 (IC 95% 1.08-1.41) $p = 1.4E-03$] que entre esa variante y el desarrollo de CCR [OR 1.15 (IC95% 1.08-1.21) $p = 4E-06$]. Los resultados de nuestro estudio al mostrar únicamente su asociación con el desarrollo de ANA sugieren que pueda actuar en etapas precoces de su formación.

Al igual que hicimos cuando analizamos los adenomas totales, y para valorar las diferencias en cuanto a susceptibilidad genética de desarrollar ANA en función de la historia familiar del paciente, decidimos realizar un análisis estratificado en función de la presencia o no de antecedentes familiares de primer grado afectados de CCR. Al realizar dicho análisis estratificado obtuvimos hallazgos muy interesantes en ambos grupos. Los 2 SNPs descritos como asociados al desarrollo de ANA en la población total (rs11903757 y ZFP90 rs1728785) se asociaron con ANA en los pacientes sin antecedentes familiares (controles), manteniendo su significación estadística tras aplicar el test FDR para corrección del análisis múltiple asociado al genotipado de SNPs. Sin embargo, ninguno de los 2 SNPs mencionados mostró valores significativos en el riesgo de adenomas en los pacientes con FPG afectados de CCR (casos).

En los familiares de primer grado de pacientes con CCR, 5 se asociaron con el riesgo de desarrollar ANA tras realizar la corrección por comparaciones múltiples (test FDR). Estos SNPs fueron las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 localizadas en LOC105376400 (como hemos comentado también asociadas en los controles), la variante rs2228000 en el gen XPC (Ala462Val), la variante intrónica rs2427308 del gen CABLES2 y rs647161 en C5orf66.

En nuestro estudio la **variante rs11255841** (alelo A) mostró una asociación inversa con el desarrollo de ANA en el modelo recesivo (OR: 0.08, IC95% 0.01-0.61, $p = 0.00025$) que incluso se mantuvo tras aplicar la corrección de Bonferroni (se establece con un valor significativo de $p \leq 0.000568$). Dicha variante también se asocia de forma significativa con el desarrollo de ANA en la población control, como veremos posteriormente, pero no lo hace en ninguno de los análisis realizados con el desarrollo de AA. Según nuestro conocimiento, nuestro trabajo es el primero en describir una asociación entre esta variante y el desarrollo de adenomas colorrectales. El mecanismo funcional por el que se produce dicha asociación es desconocido para nosotros. Esta variante en nuestro estudio se encuentra en un alto desequilibrio de ligamiento con otra variante que describiremos posteriormente, la variante rs10795668 ($D' = 0,876740088$).

La variante rs2228000 se asoció en nuestro estudio con un riesgo incrementado de desarrollar ANA en los FPG. Dicha variante se encuentra localizada en el gen XPC que forma parte del grupo de genes denominados genes reparadores por escisión de nucleótidos (NER). En humanos, el sistema NER es el mejor sistema defensivo contra los efectos carcinogénicos de la radiación ultravioleta del sol. También se ha descrito que tienen cierto papel en la protección a nivel colorrectal contra diversos factores carcinogénicos. Así, alteraciones en el sistema NER producidos por diversos polimorfismos de los genes que lo componen podrían incrementar el riesgo de CCR. Existen muy pocos estudios que evalúen el papel concreto del gen XPC y en concreto del polimorfismo rs2228000, siendo los resultados además poco concluyentes. De hecho, no hemos encontrado ningún estudio que evalúe el papel de este polimorfismo en el

desarrollo de adenomas colorrectales. Por lo tanto nuestro estudio es el primero en mostrar que dicha variante incrementa el riesgo de desarrollar este tipo de lesiones: OR 1.8 (IC 95% 1.13-2.88, $p=0.013$) en el modelo dominante y OR 1.62 (IC 95% 1-13-2.30, $p=0.0081$) en el modelo aditivo.

En cuanto a la **variante rs647161** se encuentra localizada en la región 5q31.1, siendo el gen más cercano el PITX1 (a 129kb aproximadamente). Este gen es un gen supresor de tumores y se ha descrito como implicado en la carcinogénesis colorrectal ya que parece inhibir la vía KRAS. Por otra parte también se ha descrito que puede activar la P53 y regular la actividad telomerasa. La asociación de esta variante con el CCR ha sido claramente mostrada en población asiática²⁴⁴, sin embargo los dos estudios GWAS que evalúan su efecto en población europea aunque muestran asociación con el CCR lo hacen con niveles de significación modestos ($P=0.04$ y $P=0.02$)^{248,276}.

En la población control, pacientes sin antecedentes familiares de CCR, 10 SNPs mostraron una asociación significativa con el desarrollo de ANA tras aplicar la corrección por análisis múltiples (test FDR). Estos SNPs fueron las variantes intrónicas rs10505477y rs6983267 en el gen CASC8, las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841 localizadas en LOC105376400, las variantes rs16260 y rs9929218 en el gen CDH1, la variante rs1801320 en el gen RAD51, la variante rs1728785, rs11903757 y rs367615. De estas 10 variantes, 9 se habían asociado de forma significativa con el desarrollo de adenomas en la población control, pero solo 4 (rs10505477, rs10795668, rs11255841 y rs6983267) mantuvieron dicha asociación tras la corrección mediante el test FDR, como hemos comentado previamente. Cabe destacar que eran estas variantes las que mostraban una asociación más fuerte con el desarrollo de ANA en la población control ya que incluso tras la estricta corrección de Bonferroni la mantuvieron. De estas 4 variantes tan importantes en nuestro estudio solo nos queda comentar **la variante rs10795668**. Este SNP fue asociado por primera vez al riesgo de CCR por Tomlinson y cols.²³⁶ en su estudio GWAS de 4 fases en el que incluyeron 18831 casos y 18540 controles de ascendencia europea (OR: 0,89, $P=2.5 \times 10^{-13}$); mostrando además que dicha variante presentaba una asociación más fuerte con el cáncer de recto que con el cáncer de colon. Sin embargo, posteriormente, otro GWAS publicado por Peters U y cols.²⁴¹ que incluía 2906 casos y 3416 controles en la fase de descubrimiento y 8161 casos y 9101 controles en la fase de replicación no encontró ningún papel de esta variante en la susceptibilidad al CCR. En estudios de replicación posteriores, muchos muestran evidencia de la asociación de esta variante con el CCR, sin embargo muchos otros fallan en replicar dicha asociación. Es importante destacar también que esta variante muestra diferencias en función del origen de los pacientes. Así la frecuencia alélica y los patrones de desequilibrio de ligamiento entre poblaciones con orígenes étnicos distintos son diferentes. La base de datos dbSNP muestra unas frecuencias para el alelo menor (alelo A) de 0.353, 0.390 y 0.065 para Europeos, Asiáticos y Afroamericanos, respectivamente. Además, en estudios europeos el alelo G es el que se describe como de riesgo, mientras que en estudios realizados en afroamericanos lo es el alelo A. En un

intento de valorar toda la evidencia disponible hasta el momento surge un meta-análisis recientemente que integra todos los estudios GWAS que han evaluado esta variante y los estudios de replicación posteriores. Esta meta-análisis confirma la existencia de asociación significativa entre esta variante y el CCR en población asiática y europea, pero muestra una significación borderline para la asociación en Afroamericanos, presentando además la asociación una dirección opuesta. Pero, a pesar de la existencia de toda esta evidencia respecto a su asociación con el CCR, poco sabemos del mecanismo molecular por el que se produce dicha asociación. Es bien conocido que este SNPs se localiza en un bloque de desequilibrio de ligamiento de 82 Kb en la región genómica 10p14. Por ello, cuando *Tomlinson y cols.*²³⁶ describieron esta variante investigaron además 3 SNPs localizados en ese bloque de desequilibrio de ligamiento (rs706771, rs7898455 y rs827405), aunque ninguno de ellos mostró una asociación significativa con la enfermedad. *Loo Lw y cols.*²⁷⁷ realizaron un estudio que investigaba sus posibles funciones reguladoras en los genes vecinos. Los autores mostraron que el alelo A de esta variante incrementaba la expresión del gen ATP5C1. Este gen codifica la subunidad gamma del núcleo catalítico de la ATP sintetasa mitocondrial, la enzima responsable de la síntesis de ATP, conocida por su papel central en la respiración celular. Un evento común en las células tumorales es la producción de energía en el citosol mediante un proceso de glicolisis anaeróbica en lugar de hacerlo por la vía de la oxidación aeróbica en las mitocondrias. El incremento de la expresión del gen ATP5C1 producida por el alelo A de la variante rs10795668 podría mantener la actividad de la ATP sintetasa y la respiración celular y potencialmente inhibir la progresión tumoral del CCR. Sin embargo, el gen ATP5C1 está localizado en la región 10p15.1, y por tanto no es un gen cercano a la variante. Si bien es cierto que múltiples estudios sugieren que las variantes halladas mediante estudios GWAS no tienen por qué regular genes cercanos. De hecho muchas de las variantes identificadas en estos GWAS pueden estar en desequilibrio de ligamiento con los SNPs que realmente causen la enfermedad. En nuestro estudio el alelo A o alelo menor mostro un efecto protector o asociación inversa para la aparición de adenomas totales (OR 0.66, IC 95% 0.49-0.89, p=0.007, modelo dominante) y para ANA (OR 0.5, IC 95% 0.34-0.75, p=0.0007, modelo dominante) en la población sin antecedentes familiares, no asociándose sin embargo con el desarrollo de AA. Nuestros hallazgos son distintos a los publicados por *Burnett-Hartman y cols.*²⁷⁶ que muestran una asociación mayor de la variante con el desarrollo de AA. Por otra parte, *Carvajal y cols.*²²⁸ en su estudio también confirmaron que esta variante descrita como asociaba a CCR estaba sobreexpresada en los pacientes con adenomas. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a su expresión en AA o ANA. En resumen las variantes intrónicas rs10795668 y rs11255841, localizadas ambas en LOC105376400, en nuestro trabajo se asocian con el desarrollo de ANA, pero no con el desarrollo de AA, lo que podría sugerir su posible implicación en etapas precoces de la vía de carcinogénesis colorrectal.

Susceptibilidad genética para el desarrollo de AA en función de la historia familiar.

En la población total de nuestro estudio, 4 SNPs (rs6983267 y rs10505477 en el gen CASC8, rs4779584 y rs73376930 ambos próximos al gen GREM1) se asociaron de forma significativa al desarrollo de AA tras realizar la corrección por análisis múltiple (test FDR).

En concreto, ***la variante rs4779584*** se asoció significativamente a un incremento del riesgo de desarrollar AA tanto en la población control como en la población total. Esta variante fue descrita como asociada al CCR por primera vez por *Jaeger y cols.*²⁷⁸ ($P=4.44 \times 10^{-14}$). Un reciente meta-análisis de 12 estudios caso-control independientes²⁷⁹, que incluye 11,769 casos y 14,328 controles muestra que existe suficiente evidencia para confirmar la asociación de esta variante con el CCR en población caucásica, no pudiendo confirmarla en población asiática debido al pequeño tamaño muestral obtenido y a la gran heterogeneidad. Creo importante destacar que existen discrepancias en cuanto a las frecuencias alélicas de esta variante según el origen étnico, ya que el alelo T es el alelo menor en la población de origen europeo pero sin embargo es el alelo mayor en población asiática. En nuestro estudio el alelo menor fue el alelo T con una frecuencia del 19% y también fue el alelo de riesgo. Aunque la relevancia funcional de la variante rs4779584 no se conoce completamente, muchos estudios apuntan a que el gen GREM1 localizado en la región cromosómica 15q13-q15 está implicado. El polimorfismo rs4779584 se encuentra localizado en la región cromosómica 15q13.3, entre dos genes codificantes de proteínas: el gen GREM1 y el gen SCG5. El gen GREM1 codifica la gremlina 1 (GREM1) que es un antagonista de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y además una proteína moduladora de la angiogénesis. En los procesos tumorales el gen GREM1 es silenciado mediante la hipermetilación de su promotor. En el colon, GREM1 se une e inactiva a los ligandos BMP2 y BMP4, los cuales son primariamente producidos por las células estromales intercriptales. La gremlina 1 es una molécula señalizadora en la vía del factor de crecimiento β (TGF- β), el cual suprime la proliferación celular y modula la invasión celular, la regulación inmune y el microambiente tumoral. Se acepta que una activación excesiva del TGF- β por las células tumorales promueve una progresión tumoral, mediante mecanismos que incluyen el incremento de la angiogénesis tumoral, la producción de matriz extracelular, la inducción de proteasas y la inhibición de la respuesta inmune. Como ya hemos explicado en la introducción, la vía de señalización TGF- β , está implicada en etapas tardías de la carcinogénesis colorrectal, incluyendo la producción de metástasis. Esto apoyaría el hecho de que en nuestro estudio, ***la variante rs4779584*** únicamente se asocia al desarrollo de AA y no al desarrollo de ANA. Por otra parte, el gen SCG5, es genética y funcionalmente un candidato menos importante que el gen GREM1 pero también puede influir en la proliferación celular del colon a través de efectos hormonales sistémicos y modulando la biodisponibilidad de nutrientes. En cuanto a la evidencia existente de la influencia de este polimorfismo en el desarrollo de adenomas, esta es mucho menor. Un meta-análisis publicado en Junio del 2015²⁸⁰ que incluyó 4189 pacientes con adenomas

mostró una asociación significativa entre el alelo T de esta variante y el riesgo de adenomas colorrectales [OR: 1.15 (95 % CI 1.04-1.28, P = 0.006)]. Los resultados de nuestro estudio están en la misma línea que dichos hallazgos, ya que dicha variante se asoció en nuestro trabajo a un incremento del riesgo de AA en todos los modelos de herencia evaluados salvo en el modelo recesivo. Sin embargo, cabe destacar que no mostro asociación con el desarrollo de ANA ni en la población total ni al estratificar por historia familiar, lo que puede sugerir que actué en etapas medias o tardías de la carcinogénesis colorrectal. La variante rs73376930 únicamente mostro asociación con el desarrollo de AA en la población total y lo hizo con unos niveles de significación modestos (FDR $q = 0.385$).

Al igual que hicimos cuando analizábamos los adenomas totales y los ANA, y para valorar las diferencias en cuanto a susceptibilidad genética de desarrollar AA en función de la historia familiar del paciente, decidimos realizar un análisis estratificado en función de la presencia o no de antecedentes familiares de primer grado afectos de CCR.

*En cuanto a los FPG de pacientes con CCR (casos), 8 SNPs (rs1381392, rs1665650, rs1669625, rs16944, rs17094983, rs4140904, rs9365723 y rs9929218) se asociaron de forma significativa con la presencia de AA en alguno de los modelos evaluados. Sin embargo solo **la variante intrónica rs1665650** localizada en el gen HSPA12A mantuvo su significación estadística tras la corrección por análisis múltiple mediante el test FDR. En este sentido, el alelo T de esta variante se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de AA en el modelo recesivo (OR 4.07, IC 95%; 1.59-10.46, $p=0.0046$). En nuestro estudio este SNP se había asociado con la presencia de adenomas totales en la población total del estudio (de forma significativa tras corrección) y en la población con antecedentes familiares (de forma significativa previamente a la corrección). Sin embargo no se ha asociado ni en el análisis total ni en el estratificado por historia familiar con la presencia de ANA ni tampoco lo hizo en la población control. Esto podría indicarnos que se trata de un SNPs que actúa en las fases intermedias o tardías de la carcinogénesis colorrectal y fundamentalmente en la población de alto riesgo. Esta variante, localizada en el gen HSPA12A en la región 10q26.12, únicamente se ha descrito como asociada significativamente a CCR en población asiática²⁴⁴. El único estudio basado en población europea que intentó replicar dichos resultados no tuvo éxito²⁷⁶. Por lo tanto nuestro estudio es el primero en mostrar asociación entre esta variable y el desarrollo de adenomas.*

En los pacientes sin antecedentes familiares de primer grado de CCR, 5 SNPs (rs10505477 y rs6983267 en el gen CASC8, rs 1229984 en el gen ADH1, rs4779584 y rs647161 en C5orf66) mostraron asociación estadísticamente significativa tras la corrección por análisis múltiple con el desarrollo de AA. Dos de estos SNPs (rs 1229984 y rs4779584) también se habían asociado de forma significativa al desarrollo de adenomas totales en la población control pero no al desarrollo de AA. Además en ninguna de las poblaciones (total, casos o controles) se asociaron al desarrollo de ANA lo que sugiere un efecto en etapas tardías de la carcinogénesis. De estas 5 variantes, la única que

nos queda por revisar es la **variante rs1229984**. Esta variante se encuentra localizada en el gen ADH1B en el brazo largo del cromosoma 4. Actualmente existe evidencia consistente que muestra que los polimorfismos localizados en el gen ADH1B, entre ellos la variante rs 1229984, pueden incrementar el riesgo de tumores localizados en tracto aéreo-digestivo superior, como son los de boca, faringe, laringe o esófago. Sin embargo, existe muy poca evidencia que muestre la influencia de dichos polimorfismos en la susceptibilidad al CCR. Una de las hipótesis que se baraja surge del hecho bien conocido de que el consumo de alcohol es un factor de riesgo asociado al desarrollo de CCR. El gen ADH1B produce una enzima involucrada en el metabolismo del alcohol, al convertir el acetaldehído, producido por la enzima ADH a partir de alcohol, en acetato. Se ha visto que el genotipo AA del polimorfismo rs 1229984 codifica una enzima ADH1B que es hasta 40 veces más activa que aquellas codificadas por los genotipos AG o GG. Así, los paciente portadores del alelo G, en heterocigosis o en homocigosis, tiene una actividad más reducida de la enzima ADH1B, lo que conllevaría un acumulo de grandes cantidades de acetaldehído y de radicales libres de oxígeno producidos durante el proceso metabólico, y por tanto un incremento de la toxicidad del alcohol y consecuentemente un incremento del riesgo de CCR. Un meta-análisis reciente confirma esta teoría ya que muestra que los portadores del alelo G de este SNPs tienen un riesgo incrementado de CCR de hasta el 18%²⁸¹. Dicho riesgo se ha observado tanto para población asiática como para población de origen Europeo. Sin embargo hay que tener en cuenta que el genotipo AA es común en Asia, pero bastante infrecuente en población Europea. De hecho en nuestro estudio, solo el 1% de nuestros pacientes lo portaban, lo que dificulta el estudio de la asociación de esta variante con el desarrollo de lesiones preneoplásicas. Sin embargo llama la atención que a pesar de ello, nuestro estudio haya confirmado la asociación de esta variante con el desarrollo de adenomas.

En resumen, en nuestro estudio 20 de los 88 SNPs analizados se asociaron de forma significativa al desarrollo de adenomas colorrectales tras aplicar la corrección por comparaciones múltiples mediante el test FDR (rs10505477, rs10795668, rs11903757, rs11255841, rs11903757, rs1229984, rs13181, rs16260, rs1665650, rs1728785, rs1801320, rs2228000, rs2427308, rs367615, rs4779584, rs647161, rs6983267, rs73376930, rs8180040 y rs9929218). Solo 4 mantuvieron dicha asociación cuando utilizamos la corrección de Bonferroni (rs10505477, rs10795668, rs11255841, rs4779584 y rs6983267).

De las 21 variantes, 4 variantes se asociaron de forma significativa tras corrección por comparaciones múltiples al desarrollo de AA y no al desarrollo de ANA (rs1229984, rs1665650, rs4779584 y rs73376930), lo que podría sugerir su posible implicación en etapas tardías de la vía de carcinogénesis colorrectal. Sin embargo las variantes rs10795668, rs11255841, rs10505477 y rs6983267 tiene un efecto mucho más marcado en el riesgo de ANA lo que podría sugerir su posible implicación en etapas precoces de la carcinogénesis colorrectal.

7.CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La variante intergénica rs17094983 G>A localizada entre los genes *DACT1* y *RPL31P4* en el cromosoma 14 se asocia de forma significativa con la presencia de familiares de primer grado afectados de CCR.
2. Las variantes intrónicas rs10505477 A>G y rs6983267 G>T en el gen *CASC8* (cancer susceptibility candidate 8) se asocian con el riesgo de adenomas, especialmente en aquellos pacientes sin antecedentes familiares de CCR. Así, los alelos rs10505477 G y rs6983267 T se comportan en nuestra población como factores de protección para el desarrollo de adenomas en pacientes sin historia familiar de CCR. Dicho efecto protector no se observa en los familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CCR.
3. Las variantes rs10505477 A>G y rs6983267 G>T se asocian con un menor riesgo de desarrollar adenomas tanto no avanzados como avanzados en pacientes sin antecedentes familiares de CCR. Dicho efecto es mucho más marcado en el riesgo de adenomas no avanzados lo que podría sugerir su posible implicación en etapas precoces de la vía de carcinogénesis colorrectal.
4. Los SNPs rs10795668 G>A y rs11255841 T>A localizados en el brazo corto del cromosoma 10 (LINC00709: long intergenic non-protein coding RNA 709) poseen un efecto protector en el desarrollo de adenomas no avanzados tanto en FPG de pacientes con CCR como en pacientes sin antecedentes familiares de CCR.
5. Aunque la relación de determinados SNPs con el desarrollo de adenomas o alguno de sus subtipos no es tan evidente (rs1728785 en el gen *ZFP90*, rs647161 en *C5orf66*, rs1229984 en *ADHI*, rs4779584 en *GREM1*, rs16260 y rs9929218 en *CDH1*, rs1801320 en *RAD51*, rs2228000 en *XPC* y rs459552 en el gen *APC*) se han encontrado asociaciones puntuales que sugieren que estos SNPs también podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de lesiones preneoplásicas de CCR. Nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor podrían confirmar nuestros hallazgos.
6. Por tanto, y como consecuencia del conjunto de resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos concluir que la historia familiar de CCR se asocia con el riesgo genético (determinado por el panel de SNPs) de desarrollar adenomas colorrectales o alguno de sus tipos histológicas (adenomas no avanzados, adenomas avanzados). La presencia de variantes genéticas específicas en FPG de pacientes con CCR podría condicionar el desarrollo de nuevas estrategias de seguimiento y cribado en dicha población.

8. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación de las tasas de incidencia de CCR en el mundo (estandarizadas por edad, por 100.000 habitantes).....	4
Figura 2. Comparación de las tasas de mortalidad por CCR en el mundo (estandarizadas por edad, por 100.000 habitantes).....	4
Figura 3. Número estimado de nuevos casos de CCR en España en 2015.....	6
Figura 4. Número estimado de muertes por CCR en España en 2015.....	6
Figura 5. Clasificación macroscópica del CCR.....	7
Figura 6.1. Estructura de la pared del colon. Figura 6.2. Estructura de la mucosa cólica.....	8
Figura 7. 1) Adenocarcinoma de colon bien diferenciado; 2) moderadamente diferenciado y 3) pobremente diferenciado.....	10
Figura 8. Estadios TNM del adenocarcinoma de colon (2010).....	12
Figura 9. Procesos de recambio celular en la cripta intestinal.....	13
Figura 10. Imagen endoscópica e imagen directa de pieza quirúrgica de adenomas.....	14
Figura 11. La displasia: bajo y alto grado.....	15
Figura 12. Adenoma tubular. Adenoma vellosos. Adenoma tubulovelloso.....	16
Figura 13. Clasificación de Paris para la lesiones neoplásicas superficiales (0) del colon.....	17
Figura 14. Imagen endoscópica y anatomopatológica de pólipos hiperplásicos.....	19
Figura 15. Imagen endoscópica y anatomopatológica de un Pólipo Serrado Sesil.....	19
Figura 16. Imagen anatomopatológica de Adenoma Serrado Tradicional.....	20
Figura 17. A) Adenoma like mass. B) Non adenoma like mass. C y D) Displasia plana con luz blanca y con cromoendoscopia respectivamente.....	21
Figura 18. Secuencia multipaso adenoma-carcinoma.....	24
Figura 19. Vía serrada de carcinogénesis colorrectal a partir de pólipos serrados sesiles por mutaciones en el gen <i>BRAF</i>	26
Figura 20. Vía serrada alternativa de carcinogénesis colorrectal por mutaciones en el gen <i>KRAS</i>	27
Figura 21. Clasificación de CCR en función de los factores implicados en su desarrollo.....	28
Figura 22. Regiones del gen APC. Relación genotipo-fenotipo en función de la localización de la mutación.....	33
Figura 23. 1. Pieza de colectomía de un paciente con PAF. 2. Tumor desmoide intraabdominal en paciente con Síndrome de Gardner. 3. Osteoma mandibular en paciente con PAF.....	34
Figura 24. Riesgo de desarrollar CCR en función de los antecedentes familiares de CCR y del componente genético determinado por el número de alelos de riesgo asociados.....	42
Figura 25. Vía y genes implicados en la progresión a CCR.....	63
Figura 26. Ejemplo de diagrama de puntos para un SNP en un estudio de genotipado.....	87

Figura 27. Modelos de herencia utilizados más frecuentemente en los estudios de asociación...88

Figura 28. El Gráfico describe una curva que refleja el proceso de eliminación seguido por el método AUC-RF utilizando el MDG como medida de importancia.....88

Figura 29. Antecedentes familiares de primer grado (FPG) de los casos incluidos en el estudio..93

Figura 30. Algoritmo AUC-RF. Apartado susceptibilidad genética e historia familiar.....101

Figura 31: Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes de CCR (controles).....106

Figura 32. Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de ANA en pacientes sin antecedentes de CCR (controles).....112

Figura 33. Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y el riesgo de ANA en FPG de pacientes con CCR (casos).....113

9. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Previsión de nuevos casos de CCR y de mortalidad por CCR en el año 2015 en la población española.....	5
Tabla 2. Clasificación TNM del adenocarcinoma de colon (2010).....	11
Tabla 3. Estadios TNM del adenocarcinoma de colon (2010).....	12
Tabla 4. Criterios clínicos de Amsterdam II y Bethesda revisados.....	31
Tabla 5. Poliposis hamartomatosas.....	36
Tabla 6. Efecto del número de familiares afectados de CCR, del grado de parentesco, de la edad al diagnóstico y de la localización del tumor en el riesgo de CCR familiar. Comparativa de los resultados obtenidos en los meta-análisis de Johns, Baglietto y Butterworth	38
Tabla 7. Recomendaciones de cribado del CCR familiar de acuerdo con las principales guías de práctica clínica.....	40
Tabla 8. Variantes génicas halladas mediante estudios “gen candidato” analizadas en el Meta-análisis de Theodoratou et al. que mostraron asociación significativa con CCR.....	48
Tabla 9. Variantes génicas halladas mediante estudios “gen candidato” analizadas en el Meta-análisis de Ma y cols. que muestran asociación significativa con CCR.....	50
Tabla 10. SNPs asociados a CCR identificados mediante estudios GWAS.....	56
Tabla 11. SNPs que mostraron un asociación mayor con la presencia de adenomas colorrectales en el meta-análisis de <i>Edwards T y cols.</i> al combinar la fase de descubrimiento y replicación...	64
Tabla 12. Asociación mostrada en el estudio GWAS realizado por <i>Peters y cols</i> entre diversos SNPs y el riesgo de adenoma y CCR (modelo log-aditivo).....	65
Tabla 13. Análisis estratificado que valora la asociación entre los SNPs descritos en GWAS previos y el riesgo de adenoma o CCR.	66
Tabla 14: Características generales de los SNPs analizados en nuestro estudio.....	83
Tabla 15. Características clínico-demográficas de la población (casos y controles).....	92
Tabla 16. Historia familiar de CCR de los casos incluidos en el estudio.....	94
Tabla 17. Datos de calidad de la colonoscopia realizada.....	95
Tabla 18. Hallazgos endoscópicos en casos y controles.....	96
Tabla 19. Características sociodemográficas de la población en función de la presencia o no de adenomas en la colonoscopia.....	97
Tabla 20. Historia familiar de CCR en los grupos según los hallazgos en la colonoscopia.....	98
Tabla 21. SNPs que mostraron asociación con la historia familiar de CCR en el análisis de regresión logística con un mayor valor de significación ($p < 0,01$).....	100
Tabla 22. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de adenomas colorrectales en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).....	102

Tabla 23. SNPs asociados con un menor riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR.....	103
Tabla 24. SNPs asociados específicamente con el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles).....	104
Tabla 25. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de ANA colorrectales en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).....	107
Tabla 26. SNPs asociados con el riesgo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR.....	108
Tabla 27. SNPs asociados específicamente con el riesgo de ANA en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras aplicar test FDR.....	108
Tabla 28. SNPs asociados específicamente con el riesgo de ANA en FPG de pacientes con CCR (casos).....	110
Tabla 29. SNPs que mostraron asociación con el desarrollo de AA en la población general tras ajustar por múltiples comparaciones (test FDR).....	115
Tabla 30. SNPs asociados el riesgo de AA en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras análisis estratificado en función de la historia familiar de CCR.....	116
Tabla 31. SNPs asociados específicamente con el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) tras el test FDR.	116
Tabla 32. SNPs asociados de forma significativa ($p \leq 0.01$) con el desarrollo de adenomas en la población total del estudio (casos y controles). Estudio estratificado por tipo de adenoma.....	118
Tabla 33. SNPs asociados con el desarrollo de adenomas en pacientes sin antecedentes familiares de CCR ($p \leq 0.01$). Estudio estratificado por tipo de adenoma.....	120
Tabla 34. SNPs asociados con el desarrollo de adenomas en familiares de primer grado de pacientes con CCR ($p \leq 0.01$). Estudio estratificado por tipo de adenoma.....	123

10. ANEXOS

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**CASO****CONTROL**

Proyecto “Susceptibilidad genética del CCR. Influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con CCR”

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Código de identificación del ADN: _____

Nombre y Apellidos del paciente: _____

Número de historia clínica: _____

Sexo: Varón Mujer Fecha de nacimiento (dd-mm-aa): _____**2. ANTECEDENTES PERSONALES****Alcohol**

No
 Si Habitual
 Fin de semana

AINES

No
 Si Habitual (meses) _____ meses
 Ocasional
 Principio activo _____

Tabaco

No
 Si 1-10 c/día
 11-20 c/día
 > 20 c / día
 Exfumador _____ meses

Antiagregantes

No
 Si (meses) _____ meses

 Principio activo _____

3. ANTECEDENTES FAMILIARES**A. Familiar(es) de primer grado con CCR**No Sí Número de familiares de 1º grado _____

Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____

Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____

Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____

B. Familiares de segundo grado con CCRNo Sí Número de familiares de 2º grado _____

Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____

Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____
 Familiar _____ Edad al diagnóstico (años) _____

4. DATOS DE LA COLONOSCOPIA

Fecha de realización (dd-mm-aa) _____

Región alcanzada _____

Preparación: Muy buena Buena Regular Mala

Motivo de la colonoscopia _____

Hallazgos de la colonoscopia

1. Pólipos: Sí ; No Número _____

	Tamaño (mm)	Localización		Características	Extirpación	Histología		Displasia
POLIPO 1		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>	No val	AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 2		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>	no valorable	AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 3		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>	No valorable	AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 4		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 5		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

	Tamaño (mm)	Localización		Características	Extirpación	Histología		Displasia
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>			AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 6		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 7		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 8		C <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>
POLIPO 9		IT <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Pediculado <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	HP <input type="checkbox"/>	ASS <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Sesil <input type="checkbox"/>	Completa <input type="checkbox"/>	AD-T <input type="checkbox"/>	AST <input type="checkbox"/>	Alto grado <input type="checkbox"/>
		AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	Mixto <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>	AD-V <input type="checkbox"/>	Hamartoma <input type="checkbox"/>	
		CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	Plano <input type="checkbox"/>		AD-TV <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	Bajo grado <input type="checkbox"/>

2. CCR : Sí No Número _____

CANCER	TAMAÑO	LONGITUD	LOCALIZACIÓN				CARACTERÍSTICAS				AP	TNM
			IT <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Estenosante <input type="checkbox"/>	Ulcerado <input type="checkbox"/>	Vegetante <input type="checkbox"/>	Sangrante <input type="checkbox"/>		
CANCER 1			AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>								
			CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>								
			IT <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Estenosante <input type="checkbox"/>	Ulcerado <input type="checkbox"/>	SI					
			CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Vegetante <input type="checkbox"/>	Sangrante <input type="checkbox"/>	NO					
CANCER 2			AH <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>								
			CT <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>								
			IT <input type="checkbox"/>	AE <input type="checkbox"/>	Estenosante <input type="checkbox"/>	Ulcerado <input type="checkbox"/>	SI					
			CA <input type="checkbox"/>	CD <input type="checkbox"/>	Vegetante <input type="checkbox"/>	Sangrante <input type="checkbox"/>	NO					

Tabla 1. Distribución de genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos en la población total así como en casos y controles.

SNP	Gen	Ale.	Total (n = 1.500)			Casos (n = 750)						Controles n = 750					
			MAF	N	% éxito	Genotipos y frecuencias			MAF	Genotipos y frecuencias			MAF	HWE			
						Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3		Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3					
rs10114408		A/T	0,46	1496	99,7%	AA 219	AT 355	TT 172	0,47	AA 225	AT 374	TT 151	0,45	0,8828			
rs1035209		C/T	0,18	1495	99,7%	CC 496	CT 226	TT 25	0,18	CC 521	CT 198	TT 29	0,17	0,0710			
rs10411210	RHPN2	C/T	0,11	1500	100,0%	CC 583	CT 163	TT 4	0,11	CC 594	CT 144	TT 12	0,11	0,3560			
rs1042522	TP53	C/G	0,26	1485	99,0%	CC 402	CG 293	GG 44	0,26	CC 405	CG 294	GG 47	0,26	0,5683			
rs10505477	CASC8	A/G	0,45	1496	99,7%	AA 215	AG 394	GG 139	0,45	AA 228	AG 367	GG 153	0,45	0,8247			
rs1052133	CAMK1, OGG1	C/G	0,22	1498	99,9%	CC 476	CG 231	GG 42	0,21	CC 456	CG 244	GG 49	0,23	0,0482			
rs1060915	BRCA1	A/G	0,34	1500	100,0%	AA 337	AG 324	GG 89	0,33	AA 302	AG 372	GG 76	0,35	0,0158			
rs10774214	RPL18P9 - CCND2	C/T	0,33	1496	99,7%	CC 349	CT 319	TT 80	0,32	CC 335	CT 310	TT 103	0,34	0,0236			
rs10795668	LOC105376400	G/A	0,31	1499	99,9%	AA 65	AG 327	GG 358	0,30	AA 69	AG 325	GG 355	0,31	0,7322			
rs11014993	MYO3A, LOC105376458	T/C	0,20	1499	99,9%	CC 27	CT 239	TT 483	0,20	CC 27	CT 241	TT 482	0,20	0,7290			
rs11255841	LOC105376400	T/A	0,28	1495	99,7%	AA 57	AT 300	TT 391	0,28	AA 53	AT 313	TT 381	0,28	0,3196			
rs1130409	APEX1, OSGEP	T/G	0,48	1492	99,5%	GG 186	GT 365	TT 196	0,49	GG 161	GT 372	TT 212	0,47	1,0000			
rs1136410	XRCC1, PARP1	A/G	0,12	1489	99,3%	AA 575	AG 162	GG 5	0,12	AA 567	AG 163	GG 17	0,13	0,2006			
rs1143634	IL-1B	G/A	0,22	1499	99,9%	AA 27	AG 272	GG 450	0,22	AA 38	AG 244	GG 468	0,21	0,3855			
rs11671104		A/C	0,11	1498	99,9%	AA 585	AC 147	CC 17	0,12	AA 607	AC 123	CC 19	0,11	0,0004			
rs11903757		T/C	0,15	1499	99,9%	CC 21	CT 184	TT 544	0,15	CC 18	CT 178	TT 554	0,14	0,4539			
rs11987193		C/T	0,28	1495	99,7%	CC 375	CT 305	TT 67	0,29	CC 403	CT 290	TT 55	0,27	0,7797			
rs12080929	TRABD2B	T/C	0,29	1499	99,9%	CC 71	CT 301	TT 377	0,30	CC 54	CT 325	TT 371	0,29	0,1545			
rs1229984	ADH1	C/T	0,09	1496	99,7%	CC 615	CT 122	TT 11	0,10	CC 630	CT 114	TT 4	0,08	0,8089			
rs1236913	PTGS1	C/T	0,08	1496	99,7%	CC 642	CT 103	TT 3	0,07	CC 623	CT 117	TT 8	0,09	0,3617			
rs12548021		A/G	0,35	1488	99,2%	AA 319	AG 341	GG 81	0,34	AA 296	AG 357	GG 94	0,36	0,4300			
rs12701937		C/T	0,35	1499	99,9%	CC 319	CT 333	TT 97	0,35	CC 322	CT 333	TT 95	0,35	0,5735			
rs12917	MGMT	C/T	0,16	1499	99,9%	CC 524	CT 202	TT 23	0,17	CC 536	CT 204	TT 10	0,15	0,0609			
rs12953717	SMAD7	C/T	0,50	1498	99,9%	CC 175	CT 395	TT 179	0,50	CC 207	CT 352	TT 190	0,49	0,1077			
rs13181	ERCC2, KLC3	T/G	0,33	1495	99,7%	GG 78	GT 326	TT 344	0,32	GG 97	GT 311	TT 339	0,34	0,0600			
rs1321311		C/A	0,28	1497	99,8%	AA 51	AC 301	CC 397	0,27	AA 58	AC 308	CC 382	0,28	0,7871			
rs1330344	PTGS1	T/C	0,21	1500	100,0%	CC 31	CT 233	TT 486	0,20	CC 40	CT 258	TT 452	0,23	0,6762			

SNP	Gen	Ale.	Total (n = 1.500)			Casos (n = 750)						Controles n = 750								
			MAF	N	% éxito	Genotipos y frecuencias						MAF	Genotipos y frecuencias							
						Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3		MAF	HWE						
rs13343954	RHPN2	T/C	0,15	1497	99,8%	CC	10	CT	199	TT	539	0,15	CC	21	CT	180	TT	548	0,15	0.1921
rs1381392	LINC00693	G/A	0,20	1500	100,0%	AA	32	AG	238	GG	480	0,20	AA	37	AG	230	GG	483	0,20	0.1744
rs1544410	VDR	C/T	0,40	1500	100,0%	CC	265	CT	364	TT	121	0,40	CC	274	CT	360	TT	116	0,39	0.9391
rs1614984	TP53	G/A	0,39	1500	100,0%	AA	108	AG	364	GG	278	0,39	AA	126	AG	347	GG	277	0,40	0.3235
rs16260	CDH1	C/A	0,28	1498	99,9%	AA	53	AC	300	CC	396	0,27	AA	71	AC	281	CC	397	0,28	0.0470
rs1665650	HSPA12A	C/T	0,24	1499	99,9%	CC	442	CT	274	TT	34	0,23	CC	421	CT	285	TT	43	0,25	0.6242
rs1669625	ERICH1	T/C	0,20	1496	99,7%	CC	35	CT	224	TT	489	0,20	CC	28	CT	245	TT	475	0,20	0.6506
rs16892766		A/C	0,06	1500	100,0%	AA	656	AC	92	CC	2	0,06	AA	671	AC	77	CC	2	0,05	1.0000
rs16940	BRCA1	A/G	0,34	1496	99,7%	AA	340	AG	319	GG	89	0,33	AA	302	AG	370	GG	76	0,35	0.0160
rs16944	IL1B	G/A	0,35	1496	99,7%	AA	89	AG	338	GG	321	0,34	AA	94	AG	338	GG	316	0,35	0.8101
rs16973225	LOC102724001	A/C	0,07	1496	99,7%	AA	665	AC	76	CC	7	0,06	AA	640	AC	107	CC	1	0,07	0.1685
rs17094983		G/A	0,16	1495	99,7%	AA	15	AG	174	GG	558	0,14	AA	27	AG	213	GG	508	0,18	0.4536
rs1728785	ZFP90	C/A	0,23	1493	99,5%	AA	43	AC	251	CC	451	0,23	AA	46	AC	249	CC	453	0,23	0.1456
rs17651822	LINC00693	C/T	0,18	1499	99,9%	CC	513	CT	208	TT	28	0,18	CC	515	CT	203	TT	32	0,18	0.0452
rs1799750	MMP1	C/D	0,46	1486	99,1%	CC	226	CD	356	DD	161	0,46	CC	206	CD	371	DD	166	0,47	1.0000
rs1799796	XRCC3, KLC1	T/C	0,25	1497	99,8%	CC	50	CT	274	TT	425	0,25	CC	52	CT	257	TT	439	0,24	0.0903
rs1800734	MLH1	G/A	0,23	1496	99,7%	AA	53	AG	271	GG	424	0,25	AA	38	AG	247	GG	463	0,22	0.5168
rs1800795	IL6	G/C	0,34	1496	99,7%	CC	78	CG	348	GG	323	0,34	CC	94	CG	319	GG	334	0,34	0.1923
rs1801131	MTHFR	T/G	0,29	1499	99,9%	GG	70	GT	300	TT	379	0,29	GG	58	GT	303	TT	389	0,28	1.0000
rs1801133	MTHFR	G/A	0,38	1495	99,7%	AA	101	AG	356	GG	290	0,37	AA	110	AG	367	GG	271	0,39	0.4443
rs1801320	RAD51,	G/C	0,07	1499	99,9%	CC	7	CG	89	GG	653	0,07	CC	2	CG	100	GG	648	0,07	0.5693
rs2010963	VEGFA	G/C	0,33	1493	99,5%	CC	69	CG	331	GG	347	0,31	CC	88	CG	333	GG	325	0,34	0.8706
rs2228000	XPC	G/A	0,29	1486	99,1%	AA	61	AG	292	GG	390	0,28	AA	66	AG	312	GG	365	0,30	1.0000
rs2423279		T/C	0,32	1498	99,9%	CC	69	CT	329	TT	350	0,31	CC	81	CT	319	TT	350	0,32	0.5036
rs2427308	CABLES2	C/T	0,21	1487	99,1%	CC	468	CT	243	TT	32	0,21	CC	462	CT	253	TT	29	0,21	0.5059
rs25487	XRCC1	C/T	0,37	1495	99,7%	CC	304	CT	344	TT	99	0,36	CC	302	CT	338	TT	108	0,37	0.3894
rs2837156	IGSF5	T/C	0,13	1499	99,9%	CC	18	CT	176	TT	555	0,14	CC	7	CT	163	TT	580	0,12	0.2920
rs2837237		T/C	0,13	1498	99,9%	CC	18	CT	160	TT	570	0,13	CC	11	CT	158	TT	581	0,12	0.8639
rs2837241		G/T	0,13	1497	99,8%	GG	569	GT	160	TT	18	0,13	GG	581	GT	158	TT	11	0,12	0.8639
rs2837254		G/A	0,12	1496	99,7%	AA	15	AG	162	GG	571	0,13	AA	9	AG	153	GG	586	0,11	1.0000
rs2965667		T/A	0,02	1496	99,7%			AT	23	TT	725	0,02			AT	39	TT	709	0,03	-
rs3025039	XRCC1	C/T	0,13	1499	99,9%	CC	558	CT	177	TT	14	0,14	CC	565	CT	177	TT	8	0,13	0.1915
rs3104964	IGSF5	A/G	0,43	1492	99,5%	AA	231	AG	375	GG	136	0,44	AA	247	AG	372	GG	131	0,42	0.7083

SNP	Gen	Ale.	Total (n = 1.500)			Casos (n = 750)						Controles n = 750				
			MAF	N	% éxito	Genotipos y frecuencias						Genotipos y frecuencias				
						Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	MAF	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	MAF	HWE		
rs3217810	XRCC1	C/T	0,10	1500	100,0%	CC 611	CT 133	TT 6	0,10	CC 608	CT 137	TT 5	0,10	0,5328		
rs3219489	IGSF5	C/G	0,26	1497	99,8%	CC 411	CG 292	GG 46	0,26	CC 402	CG 292	GG 54	0,27	0,9257		
rs367615	XRCC1	T/C	0,17	1499	99,9%	CC 26	CT 212	TT 511	0,18	CC 16	CT 211	TT 523	0,16	0,4186		
rs3802842	IGSF5	A/C	0,29	1496	99,7%	AA 377	AC 307	CC 64	0,29	AA 380	AC 299	CC 69	0,29	0,3765		
rs39453		T/C	0,33	1499	99,9%	CC 88	CT 351	TT 310	0,35	CC 80	CT 313	TT 357	0,32	0,3532		
rs3987	LOC105377391	A/G	0,44	1500	100,0%	AA 228	AG 370	GG 152	0,45	AA 235	AG 381	GG 134	0,43	0,3722		
rs4140904		A/G	0,25	1498	99,9%	AA 435	AG 258	GG 56	0,25	AA 420	AG 281	GG 48	0,25	0,9227		
rs4464148	SMAD7	T/C	0,37	1496	99,7%	CC 100	CT 360	TT 288	0,37	CC 104	CT 339	TT 305	0,37	0,5288		
rs459552	APC	A/T	0,20	1499	99,9%	AA 481	AT 242	TT 26	0,20	AA 479	AT 245	TT 26	0,20	0,4909		
rs4779584		C/T	0,19	1496	99,7%	CC 484	CT 239	TT 25	0,19	CC 503	CT 222	TT 23	0,18	0,9012		
rs4939827	SMAD7	T/C	0,44	1499	99,9%	CC 126	CT 381	TT 242	0,42	CC 162	CT 348	TT 240	0,45	0,0899		
rs5275	PTGS2	A/G	0,33	1500	100,0%	AA 359	AG 310	GG 81	0,31	AA 332	AG 322	GG 96	0,34	0,1955		
rs5277	PTGS2/PACERR	C/G	0,19	1499	99,9%	CC 478	CG 249	GG 22	0,20	CC 493	CG 233	GG 24	0,19	0,6328		
rs5788	PTGS1	C/A	0,14	1499	99,9%	AA 9	AC 185	CC 555	0,14	AA 15	AC 191	CC 544	0,15	0,8842		
rs647161	C5orf66	A/C	0,33	1499	99,9%	AA 351	AC 313	CC 85	0,32	AA 329	AC 328	CC 93	0,34	0,4185		
rs6687758		A/G	0,18	1494	99,6%	AA 492	AG 237	GG 17	0,18	AA 505	AG 229	GG 14	0,17	0,0398		
rs689466	PTGS2/PACERR	T/C	0,18	1500	100,0%	CC 25	CT 221	TT 504	0,18	CC 29	CT 214	TT 507	0,18	0,2703		
rs6983267	CCAT2:CASC8	G/T	0,43	1460	97,3%	GG 231	GT 369	TT 129	0,43	GG 242	GT 345	TT 144	0,43	0,2923		
rs7014346	CASC8	G/A	0,37	1500	100,0%	AA 95	AG 358	GG 297	0,37	AA 117	AG 320	GG 313	0,37	0,0229		
rs7278863	IGSF5	G/A	0,11	1500	100,0%	AA 13	AG 147	GG 590	0,12	AA 6	AG 140	GG 604	0,10	0,6870		
rs73376930		A/G	0,19	1500	100,0%	AA 481	AG 239	GG 30	0,20	AA 514	AG 215	GG 21	0,17	0,8978		
rs741864		G/A	0,12	1498	99,9%	AA 15	AG 160	GG 574	0,13	AA 10	AG 152	GG 587	0,11	1,0000		
rs7758229	SLC22A3	G/T	0,29	1496	99,7%	GG 398	GT 280	TT 70	0,28	GG 360	GT 321	TT 67	0,30	0,7305		
rs8180040		T/A	0,41	1496	99,7%	AA 120	AT 363	TT 266	0,40	AA 119	AT 375	TT 253	0,41	0,3262		
rs883485		A/G	0,05	1500	100,0%	AA 679	AG 69	GG 2	0,05	AA 667	AG 82	GG 1	0,06	0,7232		
rs886774		A/G	0,37	1499	99,9%	AA 310	AG 335	GG 105	0,36	AA 305	AG 337	GG 107	0,37	0,3875		
rs9365723	SYNJ2	G/A	0,32	1499	99,9%	AA 74	AG 321	GG 354	0,31	AA 82	AG 316	GG 352	0,32	0,4013		
rs961253		C/A	0,34	1486	99,1%	AA 86	AC 330	CC 325	0,34	AA 89	AC 322	CC 334	0,34	0,4115		
rs9894946	TP53	G/A	0,15	1498	99,9%	AA 19	AG 193	GG 536	0,15	AA 23	AG 177	GG 550	0,15	0,0815		
rs9929218	CDH1	G/A	0,28	1500	100,0%	AA 60	AG 308	GG 382	0,29	AA 72	AG 280	GG 398	0,28	0,0307		

Ale: alelos. MAF: frecuencia del alelo menor

Tabla 2. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs y la historia familiar de CCR según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.3806	0.7853	0.1693	0.3777	0.3322	0.4324	0.8404	0.2039	0.3894	0.3884
rs1035209	0.2514	0.1773	0.5825	0.1045	0.3375	0.1936	0.1767	0.4319	0.0866	0.3731
rs10411210	0.0650	0.4895	0.0397	0.2238	0.8612	0.0494	0.6432	0.0224	0.3157	0.9560
rs1042522	0.9613	0.9665	0.7808	0.9252	0.8858	0.6541	0.6167	0.3785	0.9268	0.4530
rs10505477	0.3658	0.4615	0.3610	0.1625	0.9702	0.4760	0.5288	0.4343	0.2298	0.9718
rs1052133	0.5158	0.2864	0.4487	0.4704	0.2498	0.6304	0.3638	0.5513	0.5255	0.3374
rs1060915	0.0438	0.0675	0.2831	0.0129	0.3896	0.0514	0.0802	0.2810	0.0157	0.4232
rs10774214	0.1907	0.4674	0.0692	0.6373	0.1616	0.1062	0.1386	0.0536	0.8186	0.0455
rs10795668	0.9335	0.8961	0.7112	0.9350	0.7910	0.9745	1.00	0.8285	0.8992	0.9226
rs11014993	0.9956	0.9293	0.9960	0.9259	0.9405	0.7911	0.4988	0.7808	0.5585	0.4999
rs11255841	0.7595	0.6235	0.6972	0.4807	0.8188	0.7009	0.7468	0.5150	0.4968	0.9840
rs1130409	0.2873	0.3364	0.1325	0.6791	0.1341	0.2929	0.2883	0.1501	0.7913	0.1269
rs1136410	0.0308	0.4681	0.0084	0.9954	0.1849	0.0869	0.5481	0.0272	0.9697	0.2633
rs1143634	0.1539	0.3566	0.1637	0.1232	0.7731	0.2129	0.9072	0.0972	0.4056	0.6267
rs11903757	0.8102	0.5886	0.6232	0.7064	0.5329	0.9666	0.8587	0.8173	0.9204	0.8209
rs11987193	0.2769	0.1548	0.2533	0.4158	0.1097	0.4468	0.3107	0.2971	0.6506	0.2162
rs12080929	0.1933	0.7370	0.1099	0.2167	0.6692	0.4894	0.7074	0.3293	0.3602	0.9036
rs1229984	0.1459	0.2992	0.0640	0.5703	0.1627	0.0530	0.3422	0.0168	0.7701	0.1423
rs1236913	0.1707	0.1737	0.1232	0.3066	0.1091	0.2881	0.4586	0.1317	0.6782	0.3143
rs12548021	0.3379	0.1797	0.3222	0.4933	0.1413	0.3371	0.1554	0.4143	0.3820	0.1488
rs12701937	0.9830	0.8931	0.8693	0.9815	0.8588	0.9685	0.8943	0.8047	0.9716	0.8279
rs12917	0.0669	0.5215	0.0201	0.919	0.2177	0.0740	0.4963	0.0228	0.9572	0.2073
rs12953717	0.0643	0.0577	0.5094	0.0262	0.4434	0.1684	0.1005	0.7476	0.0870	0.4169
rs13181	0.2928	0.8135	0.1237	0.4459	0.3660	0.2057	0.5164	0.0748	0.6149	0.1874
rs1321311	0.6641	0.4537	0.4815	0.6967	0.3741	0.3229	0.1954	0.2682	0.4579	0.1361
rs1330344	0.1612	0.0696	0.2732	0.1688	0.0562	0.2200	0.1416	0.1889	0.3551	0.0888
rs13343954	0.0814	0.6315	0.0439	0.2523	0.8886	0.0665	0.5564	0.0398	0.2109	0.9688
rs1381392	0.7754	0.8716	0.5375	0.6557	0.9286	0.3016	0.3740	0.3323	0.1806	0.6886
rs1544410	0.8702	0.6281	0.7233	0.8362	0.6006	0.6914	0.4588	0.5147	0.8181	0.3903
rs1614984	0.4077	0.9573	0.2000	0.3793	0.4789	0.5668	0.5410	0.5325	0.2951	0.9285
rs16260	0.1974	0.9587	0.0909	0.3136	0.4941	0.0853	0.9977	0.0352	0.2366	0.3668
rs1665650	0.4104	0.2857	0.2890	0.5435	0.1994	0.6050	0.5014	0.3689	0.7824	0.3715
rs1669625	0.3822	0.4495	0.3670	0.2418	0.7504	0.3832	0.2938	0.5677	0.1843	0.4917
rs16892766	0.4717	0.2250	100.00	0.2203	0.2413	0.6460	0.4552	0.6460	0.4113	0.5100
rs16940	0.0293	0.0471	0.2830	0.0081	0.3285	0.0369	0.0593	0.2812	0.0106	0.3669
rs16944	0.9158	0.7937	0.6931	100.00	0.7018	0.7051	0.6192	0.4267	0.9837	0.4541
rs16973225	0.0044	0.0524	0.0241	0.0142	0.1660	0.0033	0.0440	0.0223	0.0109	0.1486
rs17094983	0.0076	0.0037	0.0592	0.0220	0.0018	0.0084	0.0050	0.0460	0.0318	0.0021
rs1728785	0.9476	0.9922	0.7577	0.8691	0.9103	0.6602	0.9280	0.4040	0.6108	0.8015
rs17651822	0.8475	0.9417	0.6016	0.7600	0.9021	0.6741	0.6111	0.5850	0.4445	0.8142
rs1799750	0.5188	0.2531	0.7542	0.4363	0.3617	0.7510	0.4514	0.8553	0.5946	0.5562
rs1799796	0.6670	0.4456	0.8320	0.3685	0.6028	0.5204	0.3320	0.7854	0.2533	0.5082
rs1800734	0.0702	0.0400	0.1039	0.1921	0.0217	0.0324	0.0208	0.0608	0.1476	0.0092
rs1800795	0.2307	0.5360	0.1880	0.1436	0.8666	0.5938	0.5461	0.5621	0.3250	0.870
rs1801131	0.5296	0.6239	0.2636	0.8911	0.3872	0.4077	0.3821	0.2160	0.8548	0.2241
rs1801133	0.5503	0.3006	0.5104	0.5862	0.2823	0.8240	0.6801	0.5674	0.9977	0.5569
rs1801320	0.1652	0.6544	0.0850	0.3973	0.9509	0.0909	0.8810	0.0349	0.5094	0.7476
rs2010963	0.2197	0.2622	0.1066	0.8986	0.1110	0.2510	0.2806	0.1245	0.8979	0.1268
rs2228000	0.4301	0.1945	0.6426	0.2908	0.2269	0.5480	0.2757	0.6496	0.3944	0.2966

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs2423279	0.5733	0.9614	0.3095	0.5709	0.6169	0.6991	0.7764	0.3975	0.8167	0.5472
rs2427308	0.8239	0.7226	0.6908	0.5949	0.8704	0.9111	0.8005	0.7891	0.7083	0.9047
rs25487	0.7984	0.8991	0.5069	0.7374	0.6716	0.9895	0.9934	0.8935	0.9187	0.9506
rs2837156	0.0483	0.1441	0.0238	0.4141	0.0549	0.1005	0.2677	0.0413	0.6015	0.1228
rs2837237	0.4022	0.5622	0.1847	0.8782	0.3704	0.3870	0.7896	0.1693	0.8440	0.5235
rs2837241	0.3988	0.5526	0.1835	0.8676	0.3631	0.3841	0.7765	0.1673	0.8560	0.5126
rs2837254	0.3738	0.3541	0.2145	0.5681	0.2423	0.4037	0.7455	0.1780	0.9299	0.5097
rs3025039	0.4273	0.7095	0.1936	0.9885	0.5035	0.2963	0.8787	0.1215	0.7673	0.5882
rs3104964	0.7413	0.4559	0.6640	0.7168	0.4574	0.9359	0.7337	0.9887	0.7416	0.8234
rs3217810	0.9241	0.8426	0.7620	0.7880	0.9007	0.9696	0.8654	0.8342	0.9002	0.8392
rs3219489	0.6908	0.6608	0.4034	0.983	0.4901	0.5996	0.6167	0.3242	0.9886	0.4250
rs367615	0.2801	0.5276	0.1148	0.9413	0.2974	0.4042	0.6991	0.1786	0.9283	0.4503
rs3802842	0.8583	0.8767	0.6496	0.6735	0.9364	0.5567	0.3746	0.7550	0.2792	0.5844
rs39453	0.0531	0.0155	0.5065	0.0455	0.0344	0.0483	0.0138	0.4211	0.0512	0.0276
rs3987	0.4964	0.6956	0.2364	0.5700	0.3541	0.8136	0.8688	0.5960	0.5667	0.8494
rs4140904	0.3943	0.4336	0.4158	0.2156	0.7717	0.7743	0.5844	0.7863	0.4819	0.7428
rs4464148	0.5496	0.3688	0.7631	0.2764	0.6221	0.5871	0.4301	0.7088	0.3021	0.7059
rs459552	0.9890	0.8869	0.9960	0.8827	0.9035	0.6381	0.5962	0.5366	0.4275	0.8049
rs4779584	0.5838	0.2997	0.7691	0.3411	0.3197	0.5143	0.2508	0.8496	0.2690	0.2903
rs4939827	0.0494	0.8978	0.0187	0.0835	0.1623	0.0792	0.6691	0.0234	0.1691	0.1236
rs5275	0.2786	0.1618	0.2296	0.5303	0.1102	0.2495	0.1987	0.1527	0.7169	0.1045
rs5277	0.6540	0.4377	0.7680	0.3667	0.5577	0.6204	0.3291	0.8442	0.3558	0.3621
rs5788	0.4229	0.4932	0.2157	0.7319	0.3449	0.3441	0.2925	0.2250	0.4673	0.2036
rs647161	0.4911	0.2440	0.5291	0.4467	0.2480	0.5223	0.2566	0.7814	0.3393	0.3359
rs6687758	0.7426	0.5218	0.5806	0.6300	0.4639	0.5722	0.4818	0.3605	0.6638	0.3738
rs689466	0.8113	0.8687	0.579	0.690	0.9625	0.8387	0.7068	0.7381	0.5972	0.8380
rs6983267	0.3897	0.5626	0.3261	0.1909	0.8733	0.5178	0.6403	0.4071	0.2758	0.8799
rs7014346	0.0890	0.4003	0.1027	0.0486	0.8226	0.1465	0.8712	0.0746	0.1607	0.4379
rs7278863	0.2258	0.3696	0.1020	0.6458	0.2193	0.2810	0.5364	0.1165	0.8497	0.3374
rs73376930	0.1380	0.0713	0.1986	0.1773	0.0480	0.0803	0.0271	0.3414	0.0574	0.0261
rs741864	0.5072	0.4211	0.3116	0.6107	0.3175	0.6599	0.8086	0.3620	0.9702	0.6404
rs7758229	0.0920	0.0493	0.7879	0.0305	0.1654	0.1586	0.2657	0.2643	0.0713	0.7289
rs8180040	0.7701	0.5038	0.9617	0.5018	0.6616	0.8927	0.7502	0.6618	0.9857	0.6499
rs883485	0.4567	0.3071	0.5595	0.2643	0.3633	0.4836	0.3229	0.5866	0.2787	0.3814
rs886774	0.9681	0.8095	0.8738	0.8988	0.8017	0.6708	0.3738	0.7046	0.5341	0.4084
rs9365723	0.7966	0.8982	0.5041	0.7768	0.6866	0.6391	0.5538	0.3730	0.9609	0.3936
rs961253	0.8773	0.7059	0.8387	0.6100	0.8566	0.6432	0.4248	0.8308	0.3499	0.6256
rs9894946	0.5348	0.4677	0.5367	0.3230	0.6671	0.5117	0.6757	0.2494	0.9925	0.4714
rs9929218	0.2522	0.4082	0.2737	0.1385	0.8735	0.0623	0.4099	0.0666	0.0590	0.8764

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, tipo de lesión, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo. Se resaltan en negrita los valores de $p < 0,05$.

Tabla 3. SNPs que mostraron asociación con la historia familiar de CCR en el análisis de regresión logística.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Con n	Cas n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						L.inf	L.sup			
rs10411210 (RHPN2)	Cod	C/C	590	482	1.00			0.04945	1872	0.75836
		C/T	144	132	1.13	0.86	1.48			
		T/T	12	2	0.23	0.05	1.03			
	Dom	C/C	590	482	1.00			0.64322	1876	0.10306
		C/T-T/T	156	134	1.06	0.82	1.38			
	Rec	C/C-C/T	734	614	1.00			0.02246	1870	0.07032
		T/T	12	2	0.22	0.05	1.00			
	Sobre	C/C-T/T	602	484	1.00			0.31575	1875	0.48797
		C/T	144	132	1.15	0.88	1.50			
Aditiv	CC, CT, TT	746	616	0.99	0.78	1.27	0.95602	1876	0.96882	
rs1060915 (BRCA1)	Cod	A/A	301	278	1.00			0.05143	1872	0.1949
		A/G	370	264	0.77	0.62	0.97			
		G/G	75	74	1.06	0.74	1.53			
	Dom	A/A	301	278	1.00			0.08025	1873	0.10306
		A/G-G/G	445	338	0.82	0.66	1.02			
	Rec	A/A-A/G	671	542	1.00			0.28102	1875	0.31872
		G/G	75	74	1.21	0.86	1.71			
	Sobre	A/A-G/G	376	352	1.00			0.01570	1870	0.08894
		A/G	370	264	0.77	0.62	0.95			
Aditiv	AA,AG, GG	746	616	0.94	0.79	1.10	0.42327	1875	0.51397	
rs10774214 (CCND2)	Cod	C/C	333	299	1.00			0.10628	1868	0.29468
		C/T	309	253	0.90	0.72	1.14			
		T/T	102	62	0.68	0.48	0.98			
	Dom	C/C	333	299	1.00			0.13867	1868	0.10628
		C/T-T/T	411	315	0.85	0.68	1.05			
	Rec	C/C-C/T	642	552	1.00			0.05366	1867	0.07602
		T/T	102	62	0.72	0.51	1.01			
	Sobre	C/C-T/T	435	361	1.00			0.81861	1870	0.92776
		C/T	309	253	0.97	0.78	1.21			
Aditiv	CC,CT,TT	744	614	0.85	0.73	1.00	0.04559	1866	0.15501	
rs1136410 (XRCC1, PARP1)	Cod	A/A	563	473	1.00			0.08691	1862	0.7277
		A/G	163	133	0.99	0.76	1.28			
		G/G	17	5	0.35	0.13	0.96			
	Dom	A/A	563	473	1.00			0.54817	1865	0.10306
		A/G-G/G	180	138	0.92	0.72	1.19			
	Rec	A/A-A/G	726	606	1.00			0.02725	1860	0.07032
		G/G	17	5	0.35	0.13	0.96			
	Sobre	A/A-G/G	580	478	1.00			0.96976	1865	0.96976
		A/G	163	133	1.01	0.77	1.31			
Aditiv	AA,AG,GG	743	611	0.88	0.70	1.11	0.26337	1864	0.40702	
rs1229984 (ADH1)	Cod	C/C	626	506	1.00			0.05306	1866	0.58175
		C/T	114	97	1.06	0.79	1.43			
		T/T	4	11	3.78	1.18	12.06			
	Dom	C/C	626	506	1.00			0.34220	1870	0.10306
		C/T-T/T	118	108	1.15	0.86	1.54			
	Rec	C/C-C/T	740	603	1.00			0.01686	1865	0.07032
		T/T	4	11	3.74	1.17	11.93			
	Sobre	C/C-T/T	630	517	1.00			0.77016	1870	0.92776
		C/T	114	97	1.05	0.78	1.41			
Aditiv	CC,CT,TT	744	614	1.22	0.94	1.58	0.14237	1868	0.28081	
rs12917 (MGMT)	Cod	C/C	533	430	1.00			0.07404	1872	0.7277
		C/T	203	166	1.02	0.80	1.30			
		T/T	10	20	2.40	1.10	5.22			
	Dom	C/C	533	430	1.00			0.49631	1875	0.10306
		C/T-T/T	213	186	1.09	0.86	1.38			
	Rec	C/C-C/T	736	596	1.00			0.02284	1871	0.07032
Sobre	T/T	10	20	2.39	1.10	5.18				
Sobre	C/C-T/T	543	450	1.00			0.95724	1876	0.96976	

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Con n	Cas n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						L.inf	L.sup			
rs13343954 (RHPN2)		C/T	203	166	0.99	0.78	1.27			
	Aditiv	CC,CT,TT	746	616	1.15	0.93	1.42	0.20730	1874	0.3524
	Cod	T/T	544	444	1.00			0.06659	1872	0.7277
		C/T	180	165	1.15	0.90	1.47			
		C/C	21	7	0.44	0.18	1.05			
	Dom	T/T	544	444	1.00			0.55648	1875	0.10306
		C/T-C/C	201	172	1.08	0.84	1.37			
	Rec	T/T-C/T	724	609	1.00			0.03983	1871	0.07032
		C/C	21	7	0.42	0.18	1.01			
	Sobre	T/T-C/C	565	451	1.00			0.21094	1873	0.39844
C/T		180	165	1.17	0.91	1.50				
Aditiv	TT,CT,CC	745	616	1.00	0.80	1.24	0.96882	1875	0.96882	
rs16260 (CDH1)	Cod	C/C	395	325	1.00			0.08533	1870	0.99777
		A/C	279	248	1.08	0.86	1.36			
		A/A	71	42	0.68	0.45	1.02			
	Dom	C/C	395	325	1.00			0.99777	1873	0.10306
		A/C-A/A	350	290	1.00	0.81	1.24			
	Rec	C/C-A/C	674	573	1.00			0.03522	1869	0.07032
		A/A	71	42	0.65	0.44	0.98			
	Sobre	C/C-A/A	466	367	1.00			0.23665	1872	0.40231
		A/C	279	248	1.14	0.92	1.43			
	Aditiv	CC,AC,AA	745	615	0.93	0.78	1.10	0.36683	1872	0.47984
rs16940 (BRCA1)	Cod	A/A	301	280	1.00			0.03694	1866	0.16817
		A/G	368	260	0.76	0.60	0.96			
		G/G	75	74	1.05	0.73	1.51			
	Dom	A/A	301	280	1.00			0.05935	1867	0.10306
		A/G-G/G	443	334	0.81	0.65	1.01			
	Rec	A/A-A/G	669	540	1.00			0.28123	1869	0.31872
		G/G	75	74	1.21	0.86	1.71			
	Sobre	A/A-G/G	376	354	1.00			0.01064	1864	0.08894
		A/G	368	260	0.75	0.61	0.94			
	Aditiv	AA,AG,GG	744	614	0.93	0.79	1.09	0.36694	1870	0.47984
rs16973225 (LOC102724 001)	Cod	A/A	636	549	1.00			0.00331	2 1861	0.14968
		A/C	107	59	0.65	0.46	0.92			
		C/C	1	6	7.38	0.88	62.19			
	Dom	A/A	636	549	1.00			0.04402	1866	0.0563
		A/C-C/C	108	65	0.71	0.51	0.99			
	Rec	A/A-A/C	743	608	1.00			0.02230	1865	0.07032
		C/C	1	6	7.74	0.92	65.14			
	Sobre	A/A-C/C	637	555	1.00			0.01098	1864	0.08894
		A/C	107	59	0.65	0.46	0.91			
	Aditiv	AA,AC,CC	744	614	0.80	0.58	1.09	0.14866	1868	0.28081
rs17094983	Cod	G/G	505	459	1.00			0.00845	1861	0.08583
		A/G	212	142	0.74	0.58	0.95			
		A/A	27	12	0.46	0.23	0.94			
	Dom	G/G	505	459	1.00			0.00504	1860	0.07185
		A/G-A/A	239	154	0.71	0.56	0.90			
	Rec	G/G-A/G	717	601	1.00			0.04607	1864	0.0712
		A/A	27	12	0.50	0.25	1.01			
	Sobre	G/G-A/A	532	471	1.00			0.03182	1864	0.13524
		A/G	212	142	0.76	0.60	0.98			
	Aditiv	GG,AG,AA	744	613	0.72	0.58	0.89	0.00219	1859	0.03723
rs1800734 (MLH1)	Cod	G/G	462	345	1.00			0.03244	1866	0.11548
		A/G	245	225	1.24	0.98	1.56			
		A/A	37	44	1.67	1.05	2.66			
	Dom	G/G	462	345	1.00			0.02087	1865	0.10306
		A/G-A/A	282	269	1.30	1.04	1.61			
	Rec	G/G-A/G	707	570	1.00			0.06085	1867	0.07958
		A/A	37	44	1.54	0.98	2.44			
	Sobre	G/G-A/A	499	389	1.00			0.14762	1868	0.35852

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Con n	Cas n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						L.inf	L.sup			
rs1801320 (RAD51)		A/G	245	225	1.18	0.94	1.48			
	Aditiv	GG,AG,AA	744	614	1.27	1.06	1.51	0.00923	1866	0.07847
	Cod	G/G	644	533	1.00			0.09093	1872	0.9361
		C/G	100	75	0.91	0.66	1.26			
		C/C	2	7	4.59	0.94	22.37			
	Dom	G/G	644	533	1.00			0.88104	1874	0.10306
		C/G-C/C	102	82	0.98	0.71	1.34			
	Rec	G/G-C/G	744	608	1.00			0.03497	1870	0.07032
		C/C	2	7	4.65	0.95	22.66			
	Sobre	G/G-C/C	646	540	1.00			0.50949	1874	0.72178
C/G		100	75	0.90	0.65	1.24				
Aditiv	GG,CG,CC	746	615	1.05	0.78	1.41	0.74766	1874	0.84735	
rs2837156 (IFSG5)	Cod	T/T	576	460	1.00			0.10059	1873	0.50568
		C/T	163	141	1.09	0.84	1.41			
		C/C	7	15	2.54	1.02	6.33			
	Dom	T/T	576	460	1.00			0.26772	1874	0.10628
		C/T-C/C	170	156	1.15	0.90	1.48			
	Rec	T/T-C/T	739	601	1.00			0.04137	1872	0.07032
		C/C	7	15	2.49	1.00	6.20			
	Sobre	T/T-C/C	583	475	1.00			0.60152	1876	0.78661
		C/T	163	141	1.07	0.83	1.39			
	Aditiv	TT,CT,CC	746	616	1.20	0.95	1.50	0.12286	1873	0.28081
rs39453	Cod	T/T	357	254	1.00			0.04839	1872	0.11548
		C/T	309	287	1.31	1.04	1.65			
		C/C	80	75	1.32	0.92	1.88			
	Dom	T/T	357	254	1.00			0.01385	1870	0.10306
		C/T-C/C	389	362	1.31	1.06	1.63			
	Rec	T/T-C/T	666	541	1.00			0.42112	1875	0.42112
		C/C	80	75	1.15	0.82	1.61			
	Sobre	T/T-C/C	437	329	1.00			0.05124	1872	0.16269
		C/T	309	287	1.24	1.00	1.54			
	Aditiv	TT,CT,CC	746	616	1.20	1.02	1.41	0.02760	1871	0.11729
rs4939827 (SMAD7)	Cod	T/T	239	203	1.00			0.07192	1871	0.75836
		C/T	347	311	1.05	0.82	1.34			
		C/C	160	101	0.75	0.54	1.02			
	Dom	T/T	239	203	1.00			0.66914	1874	0.10306
		C/T-C/C	507	412	0.95	0.76	1.20			
	Rec	T/T-C/T	586	514	1.00			0.02344	1869	0.07032
		C/C	160	101	0.73	0.55	0.96			
	Sobre	T/T-C/C	399	304	1.00			0.16912	1872	0.35937
		C/T	347	311	1.16	0.94	1.44			
	Aditiv	TT,CT,CC	746	615	0.89	0.76	1.03	0.12363	1872	0.28081
rs73376930	Cod	A/A	511	391	1.00			0.08030	1873	0.11548
		A/G	214	202	1.28	1.01	1.62			
		G/G	21	23	1.46	0.79	2.69			
	Dom	A/A	511	391	1.00			0.02717	1871	0.10306
		A/G-G/G	235	225	1.29	1.03	1.63			
	Rec	A/A-A/G	725	593	1.00			0.34140	1875	0.36274
		G/G	21	23	1.34	0.73	2.47			
	Sobre	A/A-G/G	532	414	1.00			0.05742	1872	0.16269
		A/G	214	202	1.25	0.99	1.59			
	Aditiv	AA,AG,GG	746	616	1.25	1.03	1.53	0.02613	1871	0.11729

Mod: modelo genético. Con: controles. Cas: casos. n: número de individuos. OR: Valores de odds ratio obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, consumo de tabaco, alcohol y fármacos. IC: intervalo de confianza. L.inf: límite inferior. L.sup: límite superior. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 4. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs con el desarrollo de adenomas en la población total del estudio según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.70816	0.40700	0.74121	0.62760	0.46969	0.82651	0.61632	0.86649	0.55040	0.82148
rs1035209	0.20256	0.13446	0.17384	0.32548	0.08289	0.28916	0.13686	0.35759	0.24578	0.11519
rs10411210	0.14781	0.42728	0.11146	0.22309	0.71548	0.27389	0.63492	0.15903	0.39527	0.91383
rs1042522	0.67004	0.98592	0.38763	0.68377	0.72256	0.98129	0.89729	0.91730	0.85600	0.94736
rs10505477	0.01059	0.04580	0.00548	0.71927	0.00376	0.01856	0.03387	0.01430	0.99638	0.00530
rs1052133	0.22020	0.10133	0.27734	0.24925	0.08210	0.18799	0.07027	0.40372	0.14658	0.07573
rs1060915	0.38366	0.49316	0.34701	0.20508	0.94507	0.63887	0.56681	0.58497	0.36363	0.86322
rs10774214	0.24361	0.10113	0.36350	0.29435	0.10326	0.68545	0.71299	0.38653	0.83784	0.49424
rs10795668	0.15291	0.17062	0.08630	0.68843	0.06916	0.14296	0.10830	0.11519	0.48567	0.05249
rs11014993	0.93311	0.71502	0.97957	0.71543	0.74712	0.63244	0.42366	0.47106	0.59405	0.35411
rs11255841	0.04118	0.02774	0.06825	0.20138	0.01206	0.07000	0.03102	0.15842	0.15240	0.02123
rs1130409	0.63845	0.74180	0.46905	0.36472	0.82252	0.54737	0.61655	0.27641	0.64036	0.33609
rs1136410	0.59465	0.49695	0.55375	0.38627	0.64147	0.81442	0.55217	0.92328	0.52312	0.60902
rs1143634	0.58210	0.44282	0.63653	0.32289	0.62953	0.59685	0.71263	0.41765	0.46582	0.98211
rs11903757	0.04539	0.06266	0.28238	0.01970	0.20090	0.04562	0.04662	0.37017	0.01693	0.14411
rs11987193	0.78035	0.87226	0.54699	0.61710	0.89538	0.85329	0.88557	0.63592	0.68195	0.92923
rs12080929	0.88059	0.74290	0.64268	0.94184	0.64807	0.73565	0.71785	0.57460	0.50350	0.96120
rs1229984	0.75755	0.51876	0.82631	0.47089	0.59059	0.68337	0.38370	0.79939	0.41124	0.39182
rs1236913	0.37522	0.86496	0.16288	0.86896	0.64033	0.25374	0.30791	0.13753	0.49770	0.20041
rs12548021	0.35515	0.15748	0.86013	0.20059	0.25878	0.28178	0.12529	0.94797	0.14216	0.24691
rs12701937	0.80737	0.92462	0.52075	0.73624	0.70214	0.87135	0.72203	0.62910	0.97829	0.62157
rs12917	0.74751	0.93375	0.44904	0.87060	0.77133	0.93172	0.71821	0.98252	0.70701	0.75079
rs12953717	0.85364	0.67836	0.61921	0.94636	0.57697	0.77684	0.85922	0.47938	0.64534	0.58949
rs13181	0.07009	0.24544	0.02358	0.77286	0.05441	0.04711	0.20677	0.01526	0.76771	0.03847
rs1321311	0.50592	0.46167	0.27935	0.86161	0.30018	0.73546	0.74134	0.55979	0.51957	0.98253
rs1330344	0.28757	0.21680	0.55592	0.12390	0.41611	0.08544	0.09584	0.35235	0.03268	0.29720
rs13343954	0.19022	0.90578	0.08237	0.48703	0.69429	0.23949	0.55794	0.09274	0.96692	0.31363
rs1381392	0.77591	0.89919	0.52661	0.67732	0.90150	0.32405	0.39114	0.34411	0.19688	0.69770
rs1544410	0.46108	0.63951	0.34862	0.25614	0.86463	0.59427	0.92156	0.32157	0.52124	0.55027
rs1614984	0.13665	0.04624	0.45788	0.16416	0.07508	0.27512	0.10853	0.54770	0.27181	0.15311
rs16260	0.23228	0.24368	0.12014	0.74782	0.11638	0.04084	0.17858	0.01399	0.99904	0.03659
rs1665650	0.24623	0.52392	0.09627	0.91071	0.24930	0.07969	0.27180	0.02868	0.90776	0.08278
rs1669625	0.52865	0.48455	0.29447	0.79057	0.33755	0.89687	0.74523	0.67973	0.87436	0.67538
rs16892766	0.61720	0.33178	0.77189	0.35077	0.32590	0.88950	0.75078	0.75073	0.71125	0.79497
rs16940	0.33482	0.41898	0.34964	0.16516	0.87051	0.59929	0.51634	0.58708	0.32536	0.81775
rs16944	0.97896	0.95898	0.83706	0.93288	0.89072	0.94336	0.82468	0.85978	0.73802	0.93745
rs16973225	0.42699	0.19569	0.68060	0.22016	0.19331	0.56839	0.30922	0.91834	0.28911	0.35092
rs17094983	0.44194	0.61368	0.20558	0.96065	0.40367	0.61864	0.93153	0.33468	0.78457	0.70459
rs1728785	0.04318	0.48758	0.01222	0.60526	0.12710	0.00363	0.65991	0.00096	0.25414	0.10811
rs17651822	0.44230	0.84639	0.20668	0.72791	0.54610	0.37953	0.84954	0.20596	0.46369	0.78327
rs1799750	0.84714	0.61821	0.65921	0.93090	0.56523	0.90003	0.89431	0.71181	0.66990	0.89513

rs1799796	0.41279	0.20259	0.44445	0.36052	0.18566	0.70381	0.48222	0.51326	0.70226	0.40991
rs1800734	0.78777	0.71249	0.50332	0.96533	0.57509	0.44894	0.31430	0.29912	0.60520	0.22206
rs1800795	0.62039	0.49312	0.65813	0.33329	0.76641	0.88079	0.61633	0.82997	0.71923	0.63829
rs1801131	0.89486	0.64502	0.96055	0.65897	0.70498	0.65380	0.36253	0.67207	0.49351	0.37441
rs1801133	0.48015	0.22625	0.74243	0.34486	0.30216	0.65877	0.36190	0.73075	0.52144	0.40928
rs1801320	0.16719	0.06721	0.92184	0.05864	0.09070	0.20966	0.17047	0.42048	0.11009	0.27129
rs2010963	0.64903	0.35817	0.88058	0.40788	0.44582	0.90466	0.66023	0.95479	0.68567	0.72122
rs2228000	0.35598	0.22303	0.26986	0.54202	0.15419	0.80785	0.60326	0.59185	0.82418	0.52400
rs2423279	0.28403	0.11462	0.73931	0.16577	0.17785	0.49662	0.27550	0.43350	0.53808	0.23747
rs2427308	0.19108	0.07372	0.42387	0.13334	0.07214	0.27118	0.10925	0.52116	0.16940	0.11400
rs25487	0.97890	0.86682	0.95359	0.83704	0.92786	0.89718	0.79355	0.65201	0.95156	0.67873
rs2837156	0.46209	0.77517	0.26562	0.52998	0.96987	0.44965	0.89189	0.23117	0.63027	0.85671
rs2837237	0.59418	0.85106	0.35612	0.61637	0.92207	0.64623	0.76114	0.43698	0.56866	0.96071
rs2837241	0.59550	0.86069	0.35450	0.62454	0.91271	0.65284	0.78530	0.43292	0.58944	0.98455
rs2837254	0.95553	0.80551	0.91135	0.77408	0.84790	0.99089	0.99009	0.89828	0.95867	0.98160
rs3025039	0.50569	0.48555	0.28858	0.67787	0.36568	0.77413	0.61024	0.54932	0.72620	0.53659
rs3104964	0.49156	0.91774	0.27530	0.35004	0.59225	0.86558	0.83048	0.69004	0.61534	0.94188
rs3217810	0.82172	0.71502	0.66253	0.64063	0.79877	0.75095	0.80008	0.51157	0.68692	0.91782
rs3219489	0.89528	0.86879	0.63874	0.94256	0.74699	0.96260	0.82686	0.82184	0.91343	0.78968
rs367615	0.11673	0.05674	0.20469	0.13427	0.03928	0.10908	0.05330	0.20197	0.12360	0.03662
rs3802842	0.63072	0.61219	0.35032	0.97866	0.42308	0.21323	0.10816	0.23653	0.34832	0.07879
rs39453	0.20004	0.16463	0.52423	0.07304	0.46361	0.31755	0.24360	0.58880	0.13016	0.54475
rs3987	0.90666	0.66491	0.95677	0.72051	0.75056	0.60598	0.32620	0.89568	0.41747	0.46425
rs4140904	0.84814	0.70634	0.59648	0.91337	0.60682	0.37837	0.96160	0.17961	0.52048	0.56422
rs4464148	0.87498	0.97357	0.61774	0.75635	0.78365	0.99652	0.93411	0.96984	0.95614	0.93763
rs459552	0.56146	0.70234	0.28537	0.97775	0.49409	0.42104	0.70399	0.18858	0.88856	0.44148
rs4779584	0.24402	0.09304	0.66475	0.11936	0.11021	0.04743	0.01933	0.86765	0.01369	0.04891
rs4939827	0.82528	0.78559	0.53798	0.81665	0.59976	0.91488	0.95701	0.70782	0.72908	0.86285
rs5275	0.58438	0.69475	0.44056	0.36894	0.93826	0.71477	0.93433	0.42559	0.66440	0.66085
rs5277	0.55320	0.37369	0.69494	0.29124	0.51273	0.45372	0.40788	0.48047	0.26099	0.62860
rs5788	0.95120	0.97042	0.76485	0.90077	0.96504	0.78835	0.94308	0.51285	0.79105	0.91539
rs647161	0.49744	0.28395	0.40772	0.59012	0.23749	0.73437	0.43317	0.74968	0.56400	0.46849
rs6687758	0.37880	0.59736	0.17041	0.91024	0.39149	0.39300	0.73190	0.17214	0.93410	0.48796
rs689466	0.64354	0.93718	0.38020	0.66059	0.81965	0.83711	0.80070	0.65375	0.65550	0.95056
rs6983267	0.01071	0.06831	0.00417	0.61158	0.00508	0.02006	0.05818	0.01010	0.82543	0.00728
rs7014346	0.09656	0.04241	0.16649	0.30346	0.03243	0.27542	0.17498	0.20327	0.65363	0.10915
rs7278863	0.75690	0.69479	0.59475	0.58105	0.82246	0.89802	0.90854	0.67895	0.81781	0.99663
rs73376930	0.40381	0.23087	0.36325	0.38293	0.18287	0.21150	0.07886	0.75543	0.09232	0.10431
rs741864	0.85867	0.97969	0.59698	0.84638	0.90191	0.86436	0.79159	0.69392	0.69423	0.89519
rs7758229	0.62361	0.41957	0.80128	0.33113	0.61202	0.94628	0.76861	0.80859	0.87763	0.73991
rs8180040	0.03001	0.46763	0.00815	0.21810	0.05666	0.01444	0.49173	0.00371	0.15049	0.04474
rs883485	0.29931	0.59607	0.26506	0.44932	0.29931	0.09764	0.41402	0.05999	0.28042	0.58546
rs886774	0.31911	0.41985	0.35379	0.14707	0.91589	0.48978	0.33577	0.73055	0.23328	0.60245
rs9365723	0.08729	0.02732	0.52511	0.06598	0.05053	0.13790	0.04714	0.42576	0.12744	0.06322
rs961253	0.29795	0.20779	0.20235	0.66735	0.12425	0.13669	0.10942	0.10063	0.59104	0.04913
rs9894946	0.04084	0.58252	0.01160	0.68710	0.19933	0.15062	0.79306	0.07518	0.34164	0.73443
rs9929218	0.26107	0.20394	0.16475	0.61800	0.11344	0.01627	0.14063	0.00506	0.93232	0.01918

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, historia familiar, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla 5. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas en el análisis multivariante.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	234	170	1.00			0.0185	1717	0.1282
		A/G	419	266	0.83	0.64	1.08			
		G/G	184	85	0.62	0.44	0.87			
	Dom	A/A	234	170	1.00			0.0338	1718	0.0598
		A/G-G/G	603	351	0.76	0.60	0.98			
	Rec	A/A-A/G	653	436	1.00			0.0142	1717	0.0337
		G/G	184	85	0.69	0.52	0.93			
	Sobre	A/A-G/G	418	255	1.00			0.9963	1723	0.9910
		A/G	419	266	1.00	0.79	1.26			
	Adit	AA,AG,GG	837	521	0.79	0.67	0.93	0.0052	1715	0.0572
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	407	284	1.00			0.0700	1719	0.1282
		A/T	359	203	0.80	0.63	1.02			
		A/A	71	33	0.66	0.42	1.04			
	Dom	T/T	407	284	1.00			0.0310	1718	0.1064
		A/T-A/A	430	236	0.78	0.62	0.98			
	Rec	T/T-A/T	766	487	1.00			0.1584	1720	0.2489
		A/A	71	33	0.73	0.47	1.14			
	Sobre	T/T-A/A	478	317	1.00			0.1524	1720	0.3498
		A/T	359	203	0.84	0.67	1.06			
	Adit		837	520	0.81	0.67	0.97	0.0212	1717	0.0696
rs11903757	Cod	T/T	598	400	1.00			0.0456	1723	0.1282
		C/T	222	107	0.73	0.55	0.95			
		C/C	18	16	1.29	0.63	2.66			
	Dom	T/T	598	400	1.00			0.0466	1723	0.0790
		C/T-C/C	240	123	0.77	0.59	1.00			
	Rec	T/T-C/T	820	507	1.00			0.3701	1726	0.4071
		C/C	18	16	1.39	0.68	2.87			
	Sobre	T/T-C/C	616	416	1.00			0.0169	1721	0.1050
		C/T	222	107	0.72	0.55	0.95			
	Adit	TT,CT,CC	838	523	0.84	0.67	1.06	0.1441	1725	0.1522
rs13181 ERCC2 KLC3	Cod	T/T	375	253	1.00			0.0471	1717	0.2417
		G/T	352	217	0.94	0.74	1.20			
		G/G	110	50	0.62	0.42	0.91			
	Dom	T/T	375	253	1.00			0.2067	1719	0.0790
		G/T-G/G	462	267	0.86	0.69	1.08			
	Rec	T/T-G/T	727	470	1.00			0.0152	1715	0.0337
		G/G	110	50	0.64	0.44	0.92			
	Sobre	T/T-G/G	485	303	1.00			0.7677	1721	0.9910
		G/T	352	217	1.04	0.82	1.30			
	Adit		837	520	0.84	0.71	0.99	0.0384	1716	0.0696
rs1330344 PTGS1	Cod	T/T	536	314	1.00			0.0854	1725	0.1743
		C/T	261	187	1.29	1.01	1.64			
		C/C	42	22	0.85	0.49	1.47			
	Dom	T/T	536	314	1.00			0.0958	1725	0.1064
		C/T-C/C	303	209	1.22	0.97	1.54			
	Rec	T/T-C/T	797	501	1.00			0.3523	1727	0.4071
		C/C	42	22	0.77	0.45	1.34			
	Sobre	T/T-C/C	578	336	1.00			0.0326	1723	0.1627
		C/T	261	187	1.30	1.02	1.66			
	Adit	TT,CT,CC	839	523	1.11	0.91	1.35	0.2972	1726	0.2959
rs16260 CDH1	Cod	C/C	431	289	1.00			0.0408	1722	0.2417
		A/C	327	200	0.93	0.73	1.18			
		A/A	79	34	0.57	0.36	0.89			
	Dom	C/C	431	289	1.00			0.1785	1724	0.0790
		A/C-A/A	406	234	0.85	0.68	1.07			
	Rec	C/C-A/C	758	489	1.00			0.0139	1720	0.0337
		A/A	79	34	0.59	0.38	0.91			
	Sobre	C/C-A/A	510	323	1.00			0.9990	1726	0.9910

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR	
						LS	LI				
rs1665650 HSPA12A	Adit	A/C	327	200	1.00	0.79	1.26				
				837	523	0.83	0.69	0.99	0.0365	1722	0.0696
		Cod	C/C	492	286	1.00			0.0796	1724	0.2916
		C/T	312	200	1.07	0.84	1.35				
		T/T	35	36	1.80	1.08	3.02				
	Dom	C/C	492	286	1.00			0.2718	1725	0.1064	
		C/T-T/T	347	236	1.14	0.90	1.43				
	Rec	C/C-C/T	804	486	1.00			0.0286	1722	0.0484	
		T/T	35	36	1.76	1.06	2.92				
	Sobre	C/C-T/T	527	322	1.00			0.9077	1727	0.9910	
C/T		312	200	1.01	0.80	1.28					
Adit	CC,CT,TT	839	522	1.18	0.98	1.43	0.0827	1724	0.0923		
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	499	319	1.00			0.0036	1710	0.6745	
		A/C	274	184	1.07	0.84	1.37				
		A/A	62	18	0.43	0.24	0.75				
	Dom	C/C	499	319	1.00			0.6599	1719	0.0577	
		A/C-A/A	336	202	0.95	0.75	1.20				
	Rec	C/C-A/C	773	503	1.00			0.0009	1708	0.0154	
		A/A	62	18	0.41	0.24	0.72				
	Sobre	C/C-A/A	561	337	1.00			0.2541	1718	0.4658	
		A/C	274	184	1.15	0.90	1.46				
	Adit	CC,CA,AA	835	521	0.86	0.71	1.04	0.1081	1716	0.1305	
rs367615 KRT18P42 MAN2A1	Cod	T/T	562	379	1.00			0.1090	1725	0.1282	
		C/T	250	134	0.80	0.62	1.04				
		C/C	27	10	0.58	0.27	1.25				
	Dom	T/T	562	379	1.00			0.0533	1724	0.1162	
		C/T-C/C	277	144	0.78	0.61	1.00				
	Rec	T/T-C/T	812	513	1.00			0.2019	1726	0.2489	
		C/C	27	10	0.61	0.28	1.33				
	Sobre	T/T-C/C	589	389	1.00			0.1236	1725	0.3498	
		C/T	250	134	0.82	0.63	1.06				
	Adit	TT,TC,CC	839	523	0.79	0.63	0.99	0.0366	1723	0.0696	
rs4779584	Cod	C/C	569	329	1.00			0.0474	1719	0.1282	
		C/T	242	174	1.37	1.07	1.75				
		T/T	26	18	1.05	0.55	2.00				
	Dom	C/C	569	329	1.00			0.0193	1718	0.0790	
		C/T-T/T	268	192	1.33	1.05	1.69				
	Rec	C/C-C/T	811	503	1.00			0.8676	1723	0.9177	
		T/T	26	18	0.95	0.50	1.80				
	Sobre	C/C-T/T	595	347	1.00			0.0136	1717	0.1050	
		C/T	242	174	1.36	1.07	1.74				
	Adit	CC,CT,TT	837	521	1.23	1.00	1.52	0.0489	1719	0.0696	
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	254	178	1.00			0.0200	1671	0.1376	
		G/T	393	249	0.86	0.67	1.12				
		T/T	175	77	0.62	0.44	0.87				
	Dom	G/G	254	178	1.00			0.0581	1673	0.0598	
		G/T-T/T	568	326	0.79	0.62	1.01				
	Rec	G/G-G/T	647	427	1.00			0.0100	1670	0.0337	
		T/T	175	77	0.67	0.50	0.91				
	Sobre	G/G-T/T	429	255	1.00			0.8254	1677	0.9910	
		G/T	393	249	1.03	0.81	1.29				
	Adit	GG,GT,TT	822	504	0.80	0.68	0.94	0.0072	1670	0.0572	
rs8180040	Cod	T/T	282	183	1.00			0.0144	1718	0.5349	
		A/T	404	273	1.03	0.80	1.33				
		A/A	150	66	0.63	0.44	0.90				
	Dom	T/T	282	183	1.00			0.4917	1724	0.0598	
		A/T-A/A	554	339	0.92	0.72	1.17				
	Rec	T/T-A/T	686	456	1.00			0.0037	1716	0.0264	
		A/A	150	66	0.62	0.45	0.86				
	Sobre	T/T-A/A	432	249	1.00			0.1504	1722	0.3498	

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	Normal n	Adenoma n	OR*	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
rs9365723 SYNJ2		A/T	404	273	1.18	0.94	1.49			
	Adit	TT,TA,AA	836	522	0.84	0.71	1.00	0.0447	1720	0.0696
	Cod	G/G	380	270	1.00			0.1379	1726	0.1282
		A/G	368	203	0.80	0.63	1.02			
		A/A	91	50	0.77	0.52	1.15			
	Dom	G/G	380	270	1.00			0.0471	1724	0.1318
		A/G-A/A	459	253	0.79	0.63	1.00			
	Rec	G/G-A/G	748	473	1.00			0.4257	1727	0.4570
		A/A	91	50	0.86	0.59	1.25			
	Sobre	G/G-A/A	471	320	1.00			0.1274	1725	0.3498
A/G		368	203	0.83	0.66	1.05				
Adit	GG,GA,AA	839	523	0.85	0.71	1.01	0.0632	1724	0.0829	
rs961253	Cod	C/C	377	217	1.00			0.1366	1708	0.1743
		A/C	361	235	1.15	0.90	1.47			
		A/A	91	67	1.44	0.99	2.10			
	Dom	C/C	377	217	1.00			0.1094	1707	0.1318
		A/C-A/A	452	302	1.21	0.96	1.52			
	Rec	C/C-A/C	738	452	1.00			0.1006	1707	0.1625
		A/A	91	67	1.34	0.95	1.91			
	Sobre	C/C-A/A	468	284	1.00			0.5910	1709	0.9726
		A/C	361	235	1.07	0.85	1.34			
	Adit	CC,CA,AA	829	519	1.19	1.00	1.41	0.0491	1706	0.0696
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	423	285	1.00			0.0162	1721	0.2329
		A/G	333	204	0.93	0.73	1.18			
		A/A	83	34	0.53	0.34	0.83			
	Dom	G/G	423	285	1.00			0.1406	1725	0.0598
		A/G-A/A	416	238	0.84	0.67	1.06			
	Rec	G/G-A/G	756	489	1.00			0.0050	1720	0.0298
		A/A	83	34	0.55	0.36	0.84			
	Sobre	G/G-A/A	506	319	1.00			0.9323	1728	0.9910
		A/G	333	204	1.01	0.80	1.28			
	Adit	GG,GA,AA	839	523	0.81	0.68	0.97	0.0191	1722	0.0696

Mod: modelo genético. n: número de individuos. OR: Valores de odds ratio obtenidos tras ajustar por sexo, edad, lesión histológica, consumo de tabaco, alcohol y fármacos. IC: intervalo de confianza. L.inf: límite inferior. L.sup: límite superior. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 6. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs con la aparición de adenomas en los pacientes sin antecedentes familiares de CCR (población control).

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.08531	0.03033	0.75699	0.08858	0.12487	0.50026	0.25056	0.53484	0.57548	0.26844
rs1035209	0.88935	0.64054	0.81164	0.69635	0.62852	0.24696	0.10805	0.34715	0.20695	0.09506
rs10411210	0.60613	0.41722	0.49979	0.47265	0.37546	0.08220	0.14168	0.21163	0.05448	0.33490
rs1042522	0.65415	0.37195	0.63952	0.48277	0.35983	0.65009	0.35463	0.84621	0.39665	0.40589
rs10505477	0.87737	0.78471	0.74217	0.61382	0.99352	0.00065	0.01349	0.00033	0.55362	0.00027
rs1052133	0.82508	0.53610	0.87322	0.57202	0.57447	0.20647	0.07869	0.41005	0.16308	0.08480
rs1060915	0.84148	0.88343	0.62913	0.63938	0.90143	0.25385	0.32225	0.31472	0.11565	0.77335
rs10774214	0.42802	0.67618	0.19270	0.69746	0.36080	0.98354	0.85773	0.92517	0.90821	0.86175
rs10795668	0.00759	0.51931	0.00596	0.02807	0.48616	0.01335	0.00698	0.77871	0.00390	0.05074
rs11014993	0.19537	0.80481	0.09584	0.37290	0.74955	0.29567	0.17065	0.72488	0.11996	0.29521
rs11255841	0.02910	0.79048	0.00906	0.24886	0.19229	0.01538	0.00916	0.64210	0.00397	0.05634
rs1130409	0.86598	0.59182	0.84479	0.76306	0.65326	0.46124	0.84972	0.22055	0.40549	0.40005
rs1136410	0.95305	0.83754	0.84767	0.80077	0.87923	0.61051	0.38165	0.82204	0.32595	0.48277
rs1143634	0.82742	0.54884	0.99437	0.54244	0.59940	0.70222	0.87314	0.40357	0.81939	0.65806
rs11903757	0.56245	0.31536	0.91579	0.28336	0.39629	0.03054	0.05532	0.21435	0.01501	0.19521
rs11987193	0.98146	0.94479	0.84671	0.96703	0.89040	0.77127	0.86062	0.54010	0.61093	0.90775
rs12080929	0.91357	0.94060	0.67383	0.87009	0.81057	0.72379	0.54755	0.72784	0.43083	0.73509
rs1229984	0.26960	0.13458	0.89662	0.10552	0.20944	0.03415	0.01015	0.95439	0.00944	0.01392
rs1236913	0.37466	0.90087	0.16988	0.75904	0.95747	0.05725	0.23390	0.02164	0.56726	0.09690
rs12548021	0.45865	0.84863	0.26800	0.36981	0.70414	0.16161	0.06060	0.36366	0.21684	0.06875
rs12701937	0.65788	0.53860	0.66793	0.36440	0.81889	0.57464	0.29367	0.77961	0.38999	0.36833
rs12917	0.82810	0.65980	0.59404	0.80602	0.58015	0.81192	0.93209	0.53920	0.80902	0.94972
rs12953717	0.71439	0.66603	0.42531	0.76038	0.44961	0.74705	0.74055	0.60186	0.45144	0.91238
rs13181	0.25133	0.09742	0.51222	0.20053	0.12057	0.03082	0.70723	0.00995	0.17030	0.12993
rs1321311	0.77283	0.58419	0.54793	0.79685	0.49419	0.43143	0.24030	0.86436	0.19761	0.39395
rs1330344	0.72350	0.60421	0.65555	0.46775	0.77990	0.09788	0.09212	0.42176	0.03491	0.27890
rs13343954	0.10945	0.13199	0.08549	0.27164	0.07116	0.40371	0.56898	0.31523	0.32499	0.86808
rs1381392	0.30245	0.35360	0.32523	0.18616	0.63036	0.74586	0.63134	0.67185	0.48758	0.81084
rs1544410	0.31314	0.32347	0.15468	0.88657	0.14851	0.73347	0.48214	0.91315	0.45081	0.66557
rs1614984	0.95842	0.78781	0.84751	0.90684	0.77264	0.13904	0.04760	0.59459	0.13214	0.10063
rs16260	0.42091	0.75804	0.18881	0.72754	0.43921	0.10508	0.16012	0.04790	0.79855	0.05299
rs1665650	0.01220	0.62646	0.00315	0.42718	0.13803	0.59691	0.31929	0.63948	0.42747	0.31764
rs1669625	0.33404	0.35777	0.16577	0.75143	0.20446	0.76856	0.74528	0.47733	0.96151	0.60497
rs16892766	0.55224	0.89990	0.27597	0.99920	0.80654	0.87818	0.61648	0.86303	0.63316	0.61035
rs16940	0.86350	0.97405	0.62010	0.71752	0.83129	0.24759	0.31561	0.31308	0.11190	0.76708
rs16944	0.24331	0.75592	0.14178	0.21218	0.63844	0.59880	0.89018	0.31969	0.60107	0.55734
rs16973225	0.90204	0.68531	0.75070	0.75460	0.65530	0.28059	0.35336	0.22348	0.29522	0.42309
rs17094983	0.30640	0.31583	0.17134	0.54508	0.20455	0.68085	0.50294	0.72290	0.40128	0.65403
rs1728785	0.01274	0.62236	0.00786	0.08874	0.58322	0.13743	0.35229	0.04965	0.98507	0.13060
rs17651822	0.30476	0.32645	0.37544	0.17365	0.58427	0.67271	0.60794	0.39555	0.87541	0.46654
rs1799750	0.83670	0.88448	0.61994	0.58788	0.84505	0.98062	0.97016	0.86418	0.86062	0.93844
rs1799796	0.35007	0.87660	0.18298	0.40562	0.68750	0.50075	0.32892	0.76800	0.24042	0.51496
rs1800734	0.41814	0.18707	0.64555	0.26781	0.21729	0.56016	0.89393	0.28965	0.71530	0.61123
rs1800795	0.89834	0.64570	0.84283	0.74078	0.66339	0.64348	0.35107	0.84110	0.42628	0.43708
rs1801131	0.77770	0.51754	0.95430	0.48617	0.64388	0.70504	0.47651	0.52651	0.70437	0.40750
rs1801133	0.95808	0.77374	0.88545	0.85752	0.78082	0.61261	0.32220	0.75023	0.46687	0.38646
rs1801320	0.60584	0.66950	0.45087	0.48551	0.87142	0.27943	0.13898	0.69014	0.12018	0.16811
rs2010963	0.44768	0.20597	0.64055	0.31453	0.23550	0.81610	0.58676	0.62474	0.82202	0.52503
rs2228000	0.18016	0.20877	0.09133	0.73084	0.08861	0.79123	0.67841	0.51887	0.96312	0.54525
rs2423279	0.99487	0.92397	0.95010	0.95262	0.91961	0.37890	0.17931	0.43280	0.39292	0.17142
rs2427308	0.42262	0.30234	0.62794	0.20029	0.49281	0.21963	0.19237	0.14555	0.45538	0.10817
rs25487	0.62754	0.74044	0.45702	0.39654	0.88772	0.74128	0.45901	0.96871	0.48380	0.58828
rs2837156	0.87749	0.65550	0.90604	0.61319	0.72512	0.04446	0.73716	0.01259	0.90935	0.45975
rs2837237	0.70124	0.40229	0.73587	0.45805	0.40965	0.23242	0.67645	0.08772	0.96210	0.42214

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs2837241	0.72736	0.42823	0.74353	0.48469	0.43379	0.23242	0.67645	0.08772	0.96210	0.42214
rs2837254	0.56736	0.46308	0.34525	0.67488	0.35296	0.38715	0.49550	0.18975	0.72050	0.35023
rs3025039	0.79514	0.77625	0.50594	0.94165	0.65856	0.89582	0.65313	0.83060	0.68587	0.63985
rs3104964	0.66914	0.65650	0.54389	0.38684	0.97806	0.31046	0.51416	0.27583	0.14735	0.87781
rs3217810	0.61693	0.44159	0.45620	0.54288	0.37935	0.56541	0.33295	0.78339	0.29766	0.38963
rs3219489	0.62056	0.45579	0.41449	0.71678	0.35290	0.89343	0.72359	0.68275	0.88325	0.65333
rs367615	0.79490	0.51435	0.99510	0.50130	0.57552	0.03401	0.04700	0.03966	0.15865	0.01902
rs3802842	0.69488	0.43525	0.92273	0.39956	0.57426	0.21608	0.19521	0.12478	0.68412	0.09466
rs39453	0.17427	0.06281	0.45195	0.18396	0.08473	0.26711	0.92542	0.13342	0.29892	0.53220
rs3987	0.74792	0.88018	0.51085	0.51208	0.78650	0.52898	0.27814	0.52235	0.60481	0.27713
rs4140904	0.02626	0.58033	0.01929	0.07493	0.62456	0.68516	0.48811	0.76986	0.38914	0.65915
rs4464148	0.96367	0.90713	0.78721	0.94392	0.82575	0.91565	0.85926	0.76527	0.70111	0.98094
rs459552	0.73811	0.91863	0.43987	0.83940	0.73089	0.04202	0.61133	0.01192	0.64545	0.20590
rs4779584	0.63023	0.94065	0.34445	0.76747	0.70674	0.00760	0.00179	0.48141	0.00328	0.00328
rs4939827	0.99357	0.98492	0.91982	0.92642	0.96678	0.94045	0.99419	0.74206	0.79074	0.84814
rs5275	0.91262	0.68546	0.99808	0.68276	0.75981	0.47219	0.73523	0.31849	0.31404	0.80986
rs5277	0.71725	0.88093	0.46061	0.65408	0.90490	0.53368	0.32775	0.78489	0.26645	0.44688
rs5788	0.95598	0.82561	0.80931	0.86907	0.79508	0.67894	0.79834	0.37966	0.98404	0.63423
rs647161	0.10739	0.05704	0.12845	0.36738	0.03471	0.01133	0.00547	0.04953	0.13566	0.00285
rs6687758	0.99094	0.89487	0.95610	0.90715	0.89304	0.20190	0.75098	0.07371	0.82559	0.43812
rs689466	0.67313	0.65944	0.38942	0.90614	0.50926	0.74628	0.44472	0.84951	0.47680	0.47858
rs6983267	-	-	-	-	-	0.00053	0.02480	0.00018	0.40370	0.00038
rs7014346	0.56801	0.88631	0.29620	0.57901	0.53555	0.22321	0.08351	0.49428	0.22068	0.12088
rs7278863	0.56364	0.34522	0.46029	0.46860	0.29439	0.07429	0.45402	0.02528	0.71455	0.28243
rs73376930	0.89597	0.89091	0.69009	0.76417	0.98712	0.07407	0.02405	0.37275	0.04660	0.02427
rs741864	0.46384	0.42460	0.25955	0.66628	0.29910	0.46705	0.25128	0.48908	0.32557	0.22161
rs7758229	0.50568	0.28001	0.97805	0.25764	0.43263	0.64813	0.58657	0.57806	0.38523	0.85896
rs8180040	0.16479	0.60655	0.05779	0.38433	0.17622	0.08285	0.66589	0.02674	0.23235	0.14058
rs883485	0.23017	0.32177	0.12367	0.46478	0.23272	0.08942	0.07917	0.25247	0.05958	0.10822
rs886774	0.97925	0.85465	0.88349	0.93227	0.83775	0.25780	0.20818	0.56901	0.09973	0.54377
rs9365723	0.10136	0.03703	0.81316	0.04724	0.08998	0.54032	0.36916	0.36093	0.73792	0.27479
rs961253	0.44160	0.20162	0.65346	0.32768	0.24457	0.19238	0.29232	0.08086	0.93062	0.10763
rs9894946	0.07583	0.13511	0.20304	0.04806	0.33917	0.36673	0.34799	0.19715	0.65210	0.21961
rs9929218	0.24129	0.67607	0.09196	0.65156	0.30686	0.07546	0.14111	0.03277	0.82186	0.03991

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo

Tabla 7. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas en pacientes sin historia familiar de CCR (controles) en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	110	1.00			0.0006494	966.3	0.04723
		A/G	204	161	0.79	0.56	1.12			
		G/G	106	46	0.43	0.27	0.67			
	Dom	A/A	117	110	1.00			0.0134940	972.9	0.00682
		A/G-G/G	310	207	0.66	0.47	0.92			
	Rec	A/A-A/G	321	271	1.00			0.0003335	966.1	0.0035
		G/G	106	46	0.49	0.33	0.73			
	Sobre	A/A-G/G	223	156	1.00			0.5536164	978.7	0.79417
		A/G	204	161	1.10	0.81	1.49			
Adit	AA, AG, GG	427	317	0.67	0.54	0.83	0.0002679	965.7	0.00404	
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	182	169	1.00			0.013355	974.2	0.04263
		A/G	207	118	0.62	0.45	0.86			
		A/A	39	30	0.86	0.50	1.47			
	Dom	G/G	182	169	1.00			0.006978	973.6	0.05385
		A/G-A/A	246	148	0.66	0.49	0.89			
	Rec	G/G-A/G	389	287	1.00			0.778712	980.8	0.81765
		A/A	39	30	1.08	0.64	1.81			
	Sobre	G/G-A/A	221	199	1.00			0.003899	972.5	0.02777
		A/G	207	118	0.64	0.47	0.87			
Adit	GG, GA, AA	428	317	0.79	0.63	1.00	0.050742	977.0	0.10757	
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	196	181	1.00			0.015385	972.0	0.04263
		A/T	201	112	0.63	0.46	0.87			
		A/A	30	23	0.93	0.51	1.70			
	Dom	T/T	196	181	1.00			0.009161	971.5	0.05385
		A/T-A/A	231	135	0.67	0.49	0.91			
	Rec	T/T-A/T	397	293	1.00			0.642100	978.1	0.70969
		A/A	30	23	1.15	0.64	2.07			
	Sobre	T/T-A/A	226	204	1.00			0.003967	970.0	0.02777
		A/T	201	112	0.64	0.47	0.87			
Adit	TT,AT,AA	427	316	0.79	0.62	1.01	0.056344	974.7	0.10757	
rs11903757	Cod	T/T	306	244	1.00			0.03054	976.6	0.10561
		C/T	115	63	0.65	0.45	0.94			
		C/C	7	11	1.69	0.62	4.63			
	Dom	T/T	306	244	1.00			0.05532	977.9	0.07171
		C/T-C/C	122	74	0.71	0.50	1.01			
	Rec	T/T-C/T	421	307	1.00			0.21435	980.0	0.32152
		C/C	7	11	1.87	0.69	5.11			
	Sobre	T/T-C/C	313	255	1.00			0.01501	975.6	0.06302
		C/T	115	63	0.64	0.45	0.92			
Adit	TT,CT,TT	428	318	0.82	0.60	1.11	0.19521	979.9	0.24021	
rs1229984 ADH1	Cod	C/C	370	256	1.00			0.034145	974.2	0.04263
		C/T	55	59	1.74	1.15	2.65			
		T/T	2	2	1.15	0.14	9.42			
	Dom	C/C	370	256	1.00			0.010151	972.4	0.07171
		C/T-T/T	57	61	1.72	1.14	2.60			
	Rec	C/C-C/T	425	315	1.00			0.954387	979.0	0.95439
		T/T	2	2	1.06	0.13	8.66			
	Sobre	C/C-T/T	372	258	1.00			0.009438	972.3	0.04955
		C/T	55	59	1.74	1.14	2.65			
Adit	CC,CT,TT	427	317	1.64	1.10	2.44	0.013923	973.0	0.05848	

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs1236913 PTGS1	Cod	C/C	360	259	1.00			0.05725	975.3	0.32746
		C/T	65	52	1.15	0.76	1.74			
		T/T	2	6	6.00	1.15	31.25			
	Dom	C/C	360	259	1.00			0.23390	977.6	0.09248
		C/T-T/T	67	58	1.28	0.85	1.91			
	Rec	C/C-C/T	425	311	1.00			0.02164	973.7	0.07019
		T/T	2	6	5.87	1.13	30.56			
	Sobre	C/C-T/T	362	265	1.00			0.56726	978.7	0.79417
		C/T	65	52	1.13	0.75	1.71			
	Adit	CC,CT,TT	427	317	1.36	0.95	1.96	0.09690	976.2	0.16255
rs13181 ERCC2 KLC3	Cod	T/T	191	147	1.00			0.030819	972.0	0.73716
		G/T	170	138	1.10	0.79	1.52			
		G/G	66	31	0.57	0.35	0.94			
	Dom	T/T	191	147	1.00			0.707230	976.8	0.07171
		G/T-G/G	236	169	0.94	0.69	1.28			
	Rec	T/T-G/T	361	285	1.00			0.009953	970.3	0.05287
		G/G	66	31	0.54	0.34	0.87			
	Sobre	T/T-G/G	257	178	1.00			0.170304	975.1	0.32513
		G/T	170	138	1.24	0.91	1.69			
	Adit	TT,GT,GG	427	316	0.84	0.68	1.05	0.129930	974.6	0.18284
rs1330344	Cod	T/T	266	184	1.00			0.09788	978.9	0.16121
		C/T	136	120	1.39	1.01	1.92			
		C/C	26	14	0.85	0.42	1.72			
	Dom	T/T	266	184	1.00			0.09212	978.7	0.11419
		C/T-C/C	162	134	1.30	0.96	1.78			
	Rec	T/T-C/T	402	304	1.00			0.42176	980.9	0.55357
		C/C	26	14	0.76	0.38	1.51			
	Sobre	T/T-C/C	292	198	1.00			0.03491	977.1	0.12219
		C/T	136	120	1.41	1.02	1.94			
	Adit	TT,CT,CC	428	318	1.15	0.89	1.48	0.27890	980.4	0.29655
rs1614984 TP53	Cod	G/G	148	127	1.00			0.1390	979.6	0.09995
		A/G	207	139	0.72	0.52	1.01			
		A/A	73	52	0.75	0.48	1.16			
	Dom	G/G	148	127	1.00			0.0476	977.6	0.13904
		A/G-A/A	280	191	0.73	0.53	1.00			
	Rec	G/G-A/G	355	266	1.00			0.5946	981.3	0.69368
		A/A	73	52	0.90	0.60	1.34			
	Sobre	G/G-A/A	221	179	1.00			0.1321	979.3	0.31654
		A/G	207	139	0.79	0.58	1.07			
	Adit	GG,GA,AA	428	318	0.83	0.67	1.04	0.1006	978.8	0.16255
rs16260 CDH1	Cod	C/C	216	179	1.00			0.10508	977.9	0.24017
		A/C	163	116	0.88	0.64	1.22			
		A/A	48	23	0.56	0.32	0.97			
	Dom	C/C	216	179	1.00			0.16012	978.4	0.11615
		A/C-A/A	211	139	0.80	0.59	1.09			
	Rec	C/C-A/C	379	295	1.00			0.04790	976.4	0.08021
		A/A	48	23	0.59	0.34	1.01			
	Sobre	C/C-A/A	264	202	1.00			0.79855	980.3	0.90837
		A/C	163	116	0.96	0.70	1.31			
	Adit	CC,CA,AA	427	318	0.80	0.63	1.00	0.05299	976.6	0.10757
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	250	200	1.00			0.13743	978.2	0.46238
		A/C	143	105	0.95	0.68	1.31			
		A/A	33	13	0.51	0.25	1.01			
	Dom	C/C	250	200	1.00			0.35229	979.3	0.13904

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
	Rec	A/C-A/A	176	118	0.86	0.63	1.18			
		C/C-A/C	393	305	1.00			0.04965	976.3	0.08021
		A/A	33	13	0.52	0.26	1.02			
	Sobre	C/C-A/A	283	213	1.00			0.98507	980.2	0.98507
		A/C	143	105	1.00	0.73	1.38			
Adit	CC,CA,AA	426	318	0.82	0.64	1.06	0.13060	977.9	0.18284	
rs2837156 IGSF5	Cod	T/T	329	247	1.00			0.04446	977.3	0.73716
		C/T	92	71	1.00	0.70	1.44			
		C/C	7	0	0.00	0.00	0.00			
	Dom	T/T	329	247	1.00			0.73716	981.4	0.07781
		C/T-C/C	99	71	0.94	0.66	1.35			
	Rec	T/T-C/T	421	318	1.00			0.01259	975.3	0.05287
		C/C	7	0	0.00	0.00	0.00			
	Sobre	T/T-C/C	336	247	1.00			0.90935	981.5	0.95481
		C/T	92	71	1.02	0.71	1.47			
	Adit	TT,TC,CC	428	318	0.88	0.63	1.24	0.45975	981.0	0.45975
rs367615 MAN2A1 KRT18P42	Cod	T/T	286	234	1.00			0.03401	976.8	0.09995
		C/T	129	81	0.76	0.54	1.07			
		C/C	13	3	0.26	0.07	0.98			
	Dom	T/T	286	234	1.00			0.04700	977.6	0.07171
		C/T-C/C	142	84	0.71	0.51	1.00			
	Rec	T/T-C/T	415	315	1.00			0.03966	977.3	0.08021
		C/C	13	3	0.28	0.07	1.06			
	Sobre	T/T-C/C	299	237	1.00			0.15865	979.5	0.32513
		C/T	129	81	0.78	0.56	1.10			
	Adit	TT,TC,CC	428	318	0.70	0.51	0.95	0.01902	976.0	0.06657
rs459552 APC	Cod	A/A	275	201	1.00			0.04202	977.2	0.71322
		A/T	145	99	0.98	0.71	1.36			
		T/T	8	18	2.95	1.21	7.21			
	Dom	A/A	275	201	1.00			0.61133	981.3	0.07781
		A/T-T/T	153	117	1.09	0.79	1.49			
	Rec	A/A-A/T	420	300	1.00			0.01192	975.2	0.05287
		T/T	8	18	2.97	1.23	7.21			
	Sobre	A/A-T/T	283	219	1.00			0.64545	981.3	0.84715
		A/T	145	99	0.93	0.67	1.28			
	Adit	AA,AT,TT	428	318	1.19	0.91	1.57	0.20590	979.9	0.24021
rs4779584	Cod	C/C	304	196	1.00			0.007602	971.2	0.03767
		C/T	112	109	1.68	1.20	2.34			
		T/T	11	12	1.60	0.67	3.86			
	Dom	C/C	304	196	1.00			0.001794	969.3	0.05322
		C/T-T/T	123	121	1.67	1.21	2.31			
	Rec	C/C-C/T	416	305	1.00			0.481407	978.5	0.59468
		T/T	11	12	1.37	0.57	3.26			
	Sobre	C/C-T/T	315	208	1.00			0.003282	970.4	0.02777
		C/T	112	109	1.64	1.18	2.29			
	Adit	CC,CT,TT	427	317	1.52	1.15	2.02	0.003284	970.4	0.01724
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	166	160	1.00			0.011328	974.6	0.04263
		A/C	199	128	0.69	0.50	0.95			
		C/C	63	30	0.52	0.31	0.86			
	Dom	A/A	166	160	1.00			0.005474	973.8	0.05385
		A/C-C/C	262	158	0.65	0.48	0.88			
	Rec	A/A-A/C	365	288	1.00			0.049527	977.7	0.08021
		C/C	63	30	0.62	0.39	1.01			
	Sobre	A/A-C/C	229	190	1.00			0.135658	979.3	0.31654
A/C	199	128	0.79	0.58	1.08					

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs6983267 CCAT2 CASC8	Adit	AA,AC,CC	428	318	0.71	0.57	0.89	0.002849	972.6	0.01724
	Cod	G/G	127	114	1.00			0.0005313	939.9	0.06509
		G/T	191	152	0.84	0.59	1.18			
		T/T	102	41	0.42	0.26	0.66			
		G/G	127	114	1.00			0.0247963	947.9	0.00682
	Dom	G/T-T/T	293	193	0.69	0.50	0.95			
		G/G-G/T	318	266	1.00			0.0001766	938.9	0.0035
	Rec	T/T	102	41	0.46	0.31	0.70			
		G/G-T/T	229	155	1.00			0.4037047	952.3	0.65214
	Sobre	G/T	191	152	1.14	0.84	1.55			
GG,GT,TT		420	307	0.67	0.54	0.84	0.0003848	940.4	0.00404	
rs7278863 IGSF5	Cod	G/G	341	259	1.00			0.07429	978.3	0.56085
		A/G	81	59	0.92	0.62	1.35			
		A/A	6	0	0.00	0	0			
	Dom	G/G	341	259	1.00			0.45402	981.0	0.09904
		A/G-A/A	87	59	0.86	0.59	1.27			
	Rec	G/G-A/G	422	318	1.00			0.02528	976.5	0.07019
		A/A	6	0	0.00	0	0			
	Sobre	G/G-A/A	347	259	1.00			0.71455	981.4	0.88268
		A/G	81	59	0.93	0.63	1.37			
	Adit	GG,GA,AA	428	318	0.82	0.57	1.18	0.28243	980.4	0.29655
rs73376930	Cod	A/A	308	203	1.00			0.07407 9	978.3	0.06509
		A/G	110	104	1.43	1.02	2.00			
		G/G	10	11	1.68	0.68	4.18			
	Dom	A/A	308	203	1.00			0.02405	976.4	0.09904
		A/G-G/G	120	115	1.45	1.05	2.01			
	Rec	A/A-A/G	418	307	1.00			0.37275	980.7	0.52186
		G/G	10	11	1.51	0.61	3.74			
	Sobre	A/A-G/G	318	214	1.00			0.04660	977.6	0.13981
		A/G	110	104	1.40	1.01	1.95			
	Adit	AA,AG,GG	428	318	1.38	1.04	1.84	0.02427	976.5	0.07281
rs8180040	Cod	T/T	141	111	1.00			0.08285 9	975.7	0.73599
		A/T	208	165	1.05	0.75	1.47			
		A/A	77	41	0.64	0.40	1.02			
	Dom	T/T	141	111	1.00			0.66589	978.5	0.10235
		A/T-A/A	285	206	0.93	0.68	1.28			
	Rec	T/T-A/T	349	276	1.00			0.02674	973.8	0.07019
		A/A	77	41	0.62	0.40	0.95			
	Sobre	T/T-A/A	218	152	1.00			0.23235	977.3	0.40662
		A/T	208	165	1.20	0.89	1.63			
	Adit	TT,TA,AA	426	317	0.85	0.68	1.06	0.14058	976.5	0.18451
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	218	178	1.00			0.07546	978.4	0.22794
		A/G	161	117	0.88	0.64	1.21			
		A/A	49	23	0.54	0.31	0.93			
	Dom	G/G	218	178	1.00			0.14111	979.4	0.09904
		A/G-A/A	210	140	0.80	0.59	1.08			
	Rec	G/G-A/G	379	295	1.00			0.03277	977.0	0.07647
		A/A	49	23	0.56	0.33	0.97			
	Sobre	G/G-A/A	267	201	1.00			0.82186	981.5	0.90837
		A/G	161	117	0.96	0.71	1.32			
	Adit	GG,AG,AA	428	318	0.79	0.62	0.99	0.03991	977.3	0.10476

Mod: modelo genético. No Ad: no adenoma. Ad: adenoma. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior IC. LI: limite inferior intervalo confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 8. Valores p de significación del grado de asociación de cada SNP con el desarrollo de adenomas en los FPG de pacientes con CCR (casos) según los diferentes modelos de herencia.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.05089	0.01470	0.36012	0.14988	0.03853	0.08531	0.03033	0.75699	0.08858	0.12487
rs1035209	0.79625	0.58653	0.59720	0.72507	0.52029	0.88935	0.64054	0.81164	0.69635	0.62852
rs10411210	0.42147	0.78703	0.18977	0.96632	0.63141	0.60613	0.41722	0.49979	0.47265	0.37546
rs1042522	0.31522	0.65285	0.20415	0.28169	0.89767	0.65415	0.37195	0.63952	0.48277	0.35983
rs10505477	0.77467	0.51181	0.63903	0.81784	0.48097	0.87737	0.78471	0.74217	0.61382	0.99352
rs1052133	0.50706	0.35682	0.33162	0.63124	0.26403	0.82508	0.53610	0.87322	0.57202	0.57447
rs1060915	0.91256	0.68179	0.98325	0.69051	0.75556	0.84148	0.88343	0.62913	0.63938	0.90143
rs10774214	0.06301	0.04852	0.06444	0.40883	0.01953	0.42802	0.67618	0.19270	0.69746	0.36080
rs10795668	0.00511	0.28567	0.00847	0.01122	0.76510	0.00759	0.51931	0.00596	0.02807	0.48616
rs11014993	0.21034	0.25675	0.30916	0.11767	0.52317	0.19537	0.80481	0.09584	0.37290	0.74955
rs11255841	0.01897	0.96781	0.00735	0.14563	0.28591	0.02910	0.79048	0.00906	0.24886	0.19229
rs1130409	0.77053	0.47027	0.80670	0.67103	0.55331	0.86598	0.59182	0.84479	0.76306	0.65326
rs1136410	0.99315	0.98528	0.91110	0.96753	0.99745	0.95305	0.83754	0.84767	0.80077	0.87923
rs1143634	0.32423	0.13755	0.57304	0.19610	0.14005	0.82742	0.54884	0.99437	0.54244	0.59940
rs11903757	0.59941	0.33111	100.000	0.31393	0.40125	0.56245	0.31536	0.91579	0.28336	0.39629
rs11987193	0.87161	0.86601	0.67579	0.67881	0.95719	0.98146	0.94479	0.84671	0.96703	0.89040
rs12080929	0.83951	0.56131	0.93290	0.58759	0.63114	0.91357	0.94060	0.67383	0.87009	0.81057
rs1229984	0.51420	0.25235	0.66231	0.29707	0.25382	0.26960	0.13458	0.89662	0.10552	0.20944
rs1236913	0.75644	0.47682	0.73716	0.50992	0.45950	0.37466	0.90087	0.16988	0.75904	0.95747
rs12548021	0.60955	0.89282	0.36876	0.48779	0.74776	0.45865	0.84863	0.26800	0.36981	0.70414
rs12701937	0.54999	0.62317	0.44739	0.31724	0.98677	0.65788	0.53860	0.66793	0.36440	0.81889
rs12917	0.86217	0.76306	0.72243	0.65362	0.88461	0.82810	0.65980	0.59404	0.80602	0.58015
rs12953717	0.55178	0.93438	0.31289	0.35563	0.56966	0.71439	0.66603	0.42531	0.76038	0.44961
rs13181	0.45458	0.24545	0.41323	0.50559	0.21005	0.25133	0.09742	0.51222	0.20053	0.12057
rs1321311	0.13485	0.06194	0.21939	0.20589	0.04543	0.77283	0.58419	0.54793	0.79685	0.49419
rs1330344	0.88821	0.64223	0.78652	0.71677	0.62660	0.72350	0.60421	0.65555	0.46775	0.77990
rs13343954	0.21096	0.63685	0.07873	0.98233	0.39241	0.10945	0.13199	0.08549	0.27164	0.07116
rs1381392	0.80240	0.69376	0.53328	0.89101	0.58173	0.30245	0.35360	0.32523	0.18616	0.63036
rs1544410	0.47983	0.80733	0.29709	0.31579	0.69823	0.31314	0.32347	0.15468	0.88657	0.14851
rs1614984	0.45081	0.22107	0.49680	0.47914	0.22248	0.95842	0.78781	0.84751	0.90684	0.77264
rs16260	0.97001	0.84916	0.83684	0.93138	0.81296	0.42091	0.75804	0.18881	0.72754	0.43921
rs1665650	0.12793	0.90162	0.05485	0.33589	0.55797	0.01220	0.62646	0.00315	0.42718	0.13803
rs1669625	0.06818	0.11369	0.03613	0.50135	0.03799	0.33404	0.35777	0.16577	0.75143	0.20446
rs16892766	0.70129	0.40234	0.83758	0.41625	0.39997	0.55224	0.89990	0.27597	0.99920	0.80654
rs16940	0.97207	0.81859	0.98637	0.82605	0.85997	0.86350	0.97405	0.62010	0.71752	0.83129
rs16944	0.66825	0.84302	0.37180	0.69951	0.56390	0.24331	0.75592	0.14178	0.21218	0.63844
rs16973225	0.39864	0.19822	0.44351	0.27439	0.17571	0.90204	0.68531	0.75070	0.75460	0.65530
rs17094983	0.33988	0.33013	0.19300	0.56245	0.21721	0.30640	0.31583	0.17134	0.54508	0.20455
rs1728785	0.30004	0.86615	0.15576	0.38722	0.68498	0.01274	0.62236	0.00786	0.08874	0.58322
rs17651822	0.46953	0.98188	0.23623	0.63788	0.67303	0.30476	0.32645	0.37544	0.17365	0.58427
rs1799750	0.82146	0.54769	0.70668	0.80839	0.54698	0.83670	0.88448	0.61994	0.58788	0.84505
rs1799796	0.36817	0.38247	0.18542	0.82662	0.21901	0.35007	0.87660	0.18298	0.40562	0.68750
rs1800734	0.89073	0.72150	0.84594	0.63771	0.83942	0.41814	0.18707	0.64555	0.26781	0.21729
rs1800795	0.55864	0.70149	0.28151	0.78338	0.42935	0.89834	0.64570	0.84283	0.74078	0.66339
rs1801131	0.96995	0.87353	0.81784	0.97945	0.82296	0.77770	0.51754	0.95430	0.48617	0.64388
rs1801133	0.64559	0.35029	0.80651	0.45651	0.42603	0.95808	0.77374	0.88545	0.85752	0.78082
rs1801320	0.36853	0.17197	100.000	0.15793	0.21753	0.60584	0.66950	0.45087	0.48551	0.87142
rs2010963	0.37921	0.16855	0.54271	0.30321	0.18165	0.44768	0.20597	0.64055	0.31453	0.23550
rs2228000	0.09329	0.05508	0.11353	0.28650	0.02981	0.18016	0.20877	0.09133	0.73084	0.08861
rs2423279	0.69185	0.43524	0.91319	0.39676	0.58073	0.99487	0.92397	0.95010	0.95262	0.91961

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs2427308	0.63652	0.38107	0.91162	0.34209	0.48471	0.42262	0.30234	0.62794	0.20029	0.49281
rs25487	0.76393	0.47277	0.92880	0.51742	0.57367	0.62754	0.74044	0.45702	0.39654	0.88772
rs2837156	0.78594	0.48822	0.88143	0.50782	0.51471	0.87749	0.65550	0.90604	0.61319	0.72512
rs2837237	0.79959	0.50458	0.88535	0.52282	0.53327	0.70124	0.40229	0.73587	0.45805	0.40965
rs2837241	0.80892	0.51589	0.88928	0.53358	0.54437	0.72736	0.42823	0.74353	0.48469	0.43379
rs2837254	0.47019	0.27598	0.40702	0.40044	0.22795	0.56736	0.46308	0.34525	0.67488	0.35296
rs3025039	0.53689	0.91871	0.26951	0.81058	0.69424	0.79514	0.77625	0.50594	0.94165	0.65856
rs3104964	0.85168	0.58782	0.98762	0.62446	0.71046	0.66914	0.65650	0.54389	0.38684	0.97806
rs3217810	0.75182	0.50630	0.63371	0.57139	0.46874	0.61693	0.44159	0.45620	0.54288	0.37935
rs3219489	0.39276	0.49536	0.18364	0.97016	0.27985	0.62056	0.45579	0.41449	0.71678	0.35290
rs367615	0.74751	0.45708	0.96518	0.45260	0.51595	0.79490	0.51435	0.99510	0.50130	0.57552
rs3802842	0.89328	0.68802	0.71491	0.84080	0.63800	0.69488	0.43525	0.92273	0.39956	0.57426
rs39453	0.28841	0.11682	0.74786	0.18089	0.18912	0.17427	0.06281	0.45195	0.18396	0.08473
rs3987	0.83525	0.94679	0.58936	0.61990	0.79118	0.74792	0.88018	0.51085	0.51208	0.78650
rs4140904	0.47268	0.94887	0.25759	0.49169	0.67631	0.02626	0.58033	0.01929	0.07493	0.62456
rs4464148	0.92774	0.90434	0.69853	0.88367	0.77818	0.96367	0.90713	0.78721	0.94392	0.82575
rs459552	0.37741	0.81717	0.20214	0.46705	0.83048	0.73811	0.91863	0.43987	0.83940	0.73089
rs4779584	0.95697	0.88426	0.77436	0.96890	0.82630	0.63023	0.94065	0.34445	0.76747	0.70674
rs4939827	0.74653	0.45620	0.69335	0.68849	0.46840	0.99357	0.98492	0.91982	0.92642	0.96678
rs5275	0.94063	0.72869	0.87371	0.80118	0.73974	0.91262	0.68546	0.99808	0.68276	0.75981
rs5277	0.94189	0.86058	0.80311	0.78810	0.93827	0.71725	0.88093	0.46061	0.65408	0.90490
rs5788	0.83806	0.98079	0.55640	0.90269	0.87532	0.95598	0.82561	0.80931	0.86907	0.79508
rs647161	0.22691	0.10450	0.27710	0.34755	0.08733	0.10739	0.05704	0.12845	0.36738	0.03471
rs6687758	0.84198	0.59716	0.71807	0.67313	0.56298	0.99094	0.89487	0.95610	0.90715	0.89304
rs689466	0.52786	0.83951	0.26002	0.81927	0.58898	0.67313	0.65944	0.38942	0.90614	0.50926
rs6983267	0.81827	0.54420	0.71528	0.77431	0.54043	-	-	-	-	-
rs7014346	0.11028	0.12633	0.06558	0.79302	0.04241	0.56801	0.88631	0.29620	0.57901	0.53555
rs7278863	0.43860	0.24132	0.41981	0.34565	0.20376	0.56364	0.34522	0.46029	0.46860	0.29439
rs73376930	0.74780	0.62967	0.66320	0.49621	0.79679	0.89597	0.89091	0.69009	0.76417	0.98712
rs741864	0.26929	0.22296	0.17812	0.42579	0.14129	0.46384	0.42460	0.25955	0.66628	0.29910
rs7758229	0.81391	0.58032	0.62042	0.78499	0.52338	0.50568	0.28001	0.97805	0.25764	0.43263
rs8180040	0.23129	0.64361	0.08750	0.42254	0.22152	0.16479	0.60655	0.05779	0.38433	0.17622
rs883485	0.50533	0.39072	0.50971	0.51640	0.50533	0.23017	0.32177	0.12367	0.46478	0.23272
rs886774	0.97459	0.91882	0.82177	0.95502	0.85277	0.97925	0.85465	0.88349	0.93227	0.83775
rs9365723	0.06534	0.02897	0.92420	0.02355	0.10528	0.10136	0.03703	0.81316	0.04724	0.08998
rs961253	0.54574	0.30109	0.49152	0.55698	0.27469	0.44160	0.20162	0.65346	0.32768	0.24457
rs9894946	0.06857	0.83063	0.02246	0.54637	0.37544	0.07583	0.13511	0.20304	0.04806	0.33917
rs9929218	0.84686	0.60494	0.93067	0.56605	0.71183	0.24129	0.67607	0.09196	0.65156	0.30686

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla 9. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas en pacientes con historia familiar de CCR (casos) en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad.	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs10114408	Cod	A/A	132	50	1.00			0.10324	752.6	0.96702
		A/T	184	106	1.57	1.03	2.39			
		T/T	92	49	1.40	0.86	2.30			
	Dom	A/A	132	50	1.00			0.03818	750.8	0.9522
		A/T-T/T	276	155	1.51	1.02	2.25			
	Rec	A/A-A/T	316	156	1.00			0.79042	755.0	0.99808
		T/T	92	49	1.06	0.70	1.60			
	Sobre	A/A-T/T	224	99	1.00			0.09793	752.4	0.96768
		A/T	184	106	1.34	0.95	1.91			
	Adit	AA,AT,TT	408	205	1.20	0.94	1.52	0.14691	753.0	0.97193
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	198	90	1.00			0.00592	749.3	0.96702
		A/G	167	104	1.31	0.91	1.89			
		A/A	46	11	0.44	0.21	0.92			
	Dom	G/G	198	90	1.00			0.54418	757.2	0.36933
		A/G-A/A	213	115	1.11	0.79	1.58			
	Rec	G/G-A/G	365	194	1.00			0.00446	749.5	0.19714
		A/A	46	11	0.39	0.19	0.78			
	Sobre	G/G-A/A	244	101	1.00			0.02672	752.7	0.96768
		A/G	167	104	1.48	1.05	2.11			
	Adit	GG,GA,AA	411	205	0.90	0.69	1.18	0.44210	757.0	0.97193
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	211	103	1.00			0.02771	750.1	0.96702
		A/T	158	91	1.09	0.76	1.57			
		A/A	41	10	0.41	0.19	0.88			
	Dom	T/T	211	103	1.00			0.75367	755.2	0.50634
		A/T-A/A	199	101	0.95	0.67	1.34			
	Rec	T/T-A/T	369	194	1.00			0.00838	748.3	0.19714
		A/A	41	10	0.40	0.19	0.83			
	Sobre	T/T-A/A	252	113	1.00			0.26366	754.0	0.96768
		A/T	158	91	1.22	0.86	1.74			
	Adit	TT,TA,AA	410	204	0.83	0.63	1.09	0.17635	753.5	0.97193
rs1665650 HSPA12A	Cod	C/C	244	115	1.00			0.01458	751.1	0.96702
		C/T	155	74	0.94	0.65	1.36			
		T/T	12	16	3.24	1.42	7.41			
	Dom	C/C	244	115	1.00			0.65616	757.4	0.36933
		C/T-T/T	167	90	1.08	0.76	1.54			
	Rec	C/C-C/T	399	189	1.00			0.00387	749.2	0.19714
		T/T	12	16	3.31	1.47	7.50			
	Sobre	C/C-T/T	256	131	1.00			0.41885	756.9	0.96768
		C/T	155	74	0.86	0.60	1.24			
	Adit	CC,CT,TT	411	205	1.24	0.92	1.67	0.15434	755.6	0.97193
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	249	119	1.00			0.01426	743.7	0.96702
		A/C	131	79	1.27	0.88	1.84			
		A/A	29	5	0.33	0.12	0.90			
	Dom	C/C	249	119	1.00			0.63379	750.0	0.36933
		A/C-A/A	160	84	1.09	0.76	1.56			
	Rec	C/C-A/C	380	198	1.00			0.00861	743.3	0.19714
		A/A	29	5	0.30	0.11	0.82			
	Sobre	C/C-A/A	278	124	1.00			0.09401	747.4	0.96768
		A/C	131	79	1.37	0.95	1.97			
	Adit	CC,CA,AA	409	203	0.92	0.69	1.24	0.58056	749.9	0.97193
rs4140904	Cod	A/A	237	115	1.00			0.02152	751.6	0.96702
		A/G	138	82	1.31	0.91	1.90			
		G/G	35	8	0.45	0.20	1.02			
	Dom	A/A	237	115	1.00			0.52639	756.9	0.50634
		A/G-G/G	173	90	1.12	0.79	1.60			
	Rec	A/A-A/G	375	197	1.00			0.01780	751.7	0.33557

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	Ad.	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
	Sobre	G/G	35	8	0.40	0.18	0.90			
		A/A-G/G	272	123	1.00			0.06039	753.8	0.96768
	A/G	138	82	1.42	0.99	2.04				
	Adit	AA,AG,GG	410	205	0.94	0.71	1.24	0.66224	757.1	0.97193
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	203	85	1.00			0.09986	755.0	0.96702
		A/C	167	88	1.32	0.90	1.92			
		C/C	41	32	1.75	1.01	3.03			
	Dom	A/A	203	85	1.00			0.05709	754.0	0.9522
		A/C-C/C	208	120	1.41	0.99	2.00			
	Rec	A/A-A/C	370	173	1.00			0.11156	755.1	0.83823
		C/C	41	32	1.53	0.91	2.56			
	Sobre	A/A-C/C	244	117	1.00			0.39430	756.9	0.96768
		A/C	167	88	1.17	0.82	1.66			
	Adit	AA,AC,CC	411	205	1.32	1.02	1.70	0.03183	753.0	0.97193
rs9365723 SYNJ2	Cod	G/G	185	113	1.00			0.11733	755.3	0.96702
		A/G	186	73	0.68	0.47	0.98			
		A/A	40	19	0.78	0.42	1.45			
	Dom	G/G	185	113	1.00			0.04341	753.5	0.9522
		A/G-A/A	226	92	0.70	0.49	0.99			
	Rec	G/G-A/G	371	186	1.00			0.81201	757.5	0.99808
		A/A	40	19	0.93	0.51	1.69			
	Sobre	G/G-A/A	225	132	1.00			0.05526	753.9	0.96768
		A/G	186	73	0.70	0.49	1.01			
	Adit	GG,GA,AA	411	205	0.80	0.61	1.05	0.09970	754.9	0.97193
rs9894946 TP53	Cod	G/G	297	161	1.00			0.07934	752.9	0.96702
		A/G	107	38	0.66	0.43	1.02			
		A/A	6	6	1.93	0.59	6.37			
	Dom	G/G	297	161	1.00			0.13106	753.7	0.9522
		A/G-A/A	113	44	0.73	0.48	1.10			
	Rec	G/G-A/G	404	199	1.00			0.21908	754.5	0.84117
		A/A	6	6	2.12	0.65	6.99			
	Sobre	G/G-A/A	303	167	1.00			0.04785	752.1	0.96768
		A/G	107	38	0.65	0.42	1.00			
	Adit	GG,GA,AA	410	205	0.83	0.58	1.20	0.32616	755.0	0.97193

Mod: modelo genético. No Ad: no adenoma. Ad: adenoma. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: modelo genético codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 10. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs con el desarrollo de ANA en la población total del estudio según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.69493	0.50921	0.77282	0.40198	0.79532	0.70133	0.87770	0.46655	0.46529	0.75327
rs1035209	0.46336	0.45915	0.24365	0.77960	0.30366	0.57284	0.55109	0.31302	0.84804	0.39425
rs10411210	0.74406	0.44709	0.99316	0.44259	0.46825	0.70030	0.41636	0.93322	0.39923	0.45297
rs1042522	0.89870	0.71747	0.85888	0.65018	0.81830	0.90554	0.65597	0.90117	0.69249	0.67960
rs10505477	0.02649	0.14890	0.00899	0.46431	0.01517	0.08478	0.15221	0.03859	0.73586	0.03449
rs1052133	0.90207	0.92329	0.65196	0.89379	0.79815	0.92760	0.73329	0.77563	0.83831	0.69995
rs1060915	0.50935	0.46415	0.27839	0.95370	0.29214	0.66212	0.36596	0.71671	0.49933	0.39590
rs10774214	0.53894	0.33238	0.84792	0.27086	0.53321	0.85818	0.75780	0.73851	0.60145	0.94235
rs10795668	0.06769	0.03726	0.10846	0.23332	0.02041	0.08208	0.04174	0.13379	0.23519	0.02535
rs11014993	0.95579	0.80904	0.91106	0.77055	0.86411	0.80489	0.73048	0.52679	0.92309	0.61165
rs11255841	0.02765	0.02537	0.04032	0.22343	0.00865	0.08192	0.07193	0.07361	0.37117	0.03008
rs1130409	0.37282	0.33709	0.52878	0.16215	0.81571	0.57027	0.91594	0.30385	0.44584	0.50022
rs1136410	0.31257	0.24636	0.46893	0.16580	0.38175	0.71277	0.44073	0.90783	0.41202	0.50004
rs1143634	0.75763	0.47821	0.97925	0.45967	0.55836	0.93130	0.70997	0.96371	0.71699	0.74479
rs11903757	0.00366	0.02409	0.09206	0.00235	0.16701	0.00701	0.04544	0.08451	0.00543	0.24541
rs11987193	0.99608	0.98942	0.93045	0.97115	0.96176	0.97319	0.81772	0.96674	0.83191	0.84494
rs12080929	0.61565	0.34062	0.59793	0.50000	0.33085	0.83186	0.63322	0.61906	0.82613	0.55751
rs1229984	0.65675	0.54875	0.58143	0.45023	0.67170	0.83068	0.54255	0.88764	0.55787	0.55148
rs1236913	0.84611	0.78351	0.65166	0.70778	0.86406	0.64678	0.48131	0.46454	0.57799	0.41564
rs12548021	0.41583	0.18763	0.78465	0.26217	0.27112	0.41509	0.19194	0.85770	0.24277	0.29792
rs12701937	0.90835	0.76837	0.68497	0.99026	0.67995	0.99253	0.91466	0.98442	0.90435	0.94634
rs12917	0.88921	0.68642	0.72086	0.76947	0.64340	0.93802	0.99398	0.72839	0.90803	0.92961
rs12953717	0.53445	0.46177	0.29877	0.82505	0.27950	0.76981	0.61649	0.50904	0.91078	0.47981
rs13181	0.20560	0.11024	0.19766	0.44424	0.07530	0.08330	0.08072	0.05651	0.59717	0.02982
rs1321311	0.96832	0.81964	0.86392	0.88543	0.79999	0.77795	0.58093	0.78966	0.48416	0.73703
rs1330344	0.59254	0.75527	0.39838	0.48587	0.96566	0.30926	0.45849	0.28454	0.21226	0.82119
rs13343954	0.23925	0.96952	0.09883	0.60999	0.60728	0.18634	0.72474	0.06739	0.77433	0.38495
rs1381392	0.23135	0.29661	0.11079	0.68817	0.15363	0.08372	0.59139	0.02594	0.75721	0.24084
rs1544410	0.50517	0.91873	0.28583	0.37701	0.61749	0.58447	0.94505	0.31768	0.49552	0.55720
rs1614984	0.80604	0.86122	0.51193	0.75802	0.63984	0.83167	0.84078	0.54380	0.79455	0.64207
rs16260	0.42288	0.39727	0.22277	0.85808	0.23930	0.11474	0.56941	0.03766	0.55740	0.18812
rs1665650	0.38577	0.41967	0.19541	0.81277	0.24681	0.24587	0.33861	0.11390	0.79345	0.16424
rs1669625	0.86239	0.66247	0.84222	0.59726	0.75888	0.49242	0.40857	0.53436	0.27617	0.61274
rs16892766	100.000	0.84069	100.000	0.92780	100.000	0.53386	0.91372	0.26257	0.98250	0.81666
rs16940	0.53048	0.51945	0.28090	0.97883	0.32518	0.68564	0.38764	0.72005	0.52302	0.41453
rs16944	0.43994	0.99653	0.22304	0.43722	0.56641	0.70831	0.82734	0.48576	0.50931	0.86405
rs16973225	0.58779	0.73794	0.30522	0.93879	0.58243	0.98803	0.92543	0.92139	0.90264	0.95006
rs17094983	0.36859	0.66602	0.15822	0.94729	0.42051	0.53344	0.55648	0.43874	0.37489	0.78567
rs1728785	0.09594	0.50301	0.03037	0.70847	0.17238	0.00410	0.70381	0.00110	0.26527	0.13745
rs17651822	0.21446	0.31423	0.09502	0.73241	0.15812	0.14671	0.45535	0.05173	0.98976	0.20752
rs1799750	0.98157	0.92083	0.90287	0.84867	0.99461	0.72561	0.86719	0.49368	0.47464	0.76932
rs1799796	0.28227	0.13563	0.32215	0.30360	0.11185	0.41914	0.25713	0.32236	0.50963	0.19262
rs1800734	0.74824	0.89006	0.45046	0.80921	0.68117	0.70021	0.46939	0.52721	0.66382	0.40439
rs1800795	0.40342	0.29159	0.64067	0.17793	0.57747	0.88057	0.61406	0.86409	0.69603	0.65119
rs1801131	0.72786	0.75687	0.42646	0.87886	0.55556	0.81375	0.53531	0.72013	0.67314	0.52700
rs1801133	0.36208	0.24379	0.69102	0.15722	0.53435	0.67141	0.38138	0.91085	0.44081	0.49495
rs1801320	0.05123	0.01987	0.83665	0.01493	0.03294	0.03356	0.02333	0.44104	0.01209	0.04977
rs2010963	0.51589	0.52419	0.26980	0.98507	0.32384	0.38774	0.69458	0.25241	0.27899	0.81932
rs2228000	0.58678	0.40106	0.40533	0.70227	0.31071	0.67395	0.37959	0.88808	0.41561	0.45573
rs2423279	0.76257	0.46426	0.87746	0.51845	0.53252	0.90484	0.88725	0.65474	0.89704	0.75556
rs2427308	0.29992	0.12072	0.65685	0.15989	0.14076	0.20126	0.10125	0.83039	0.07346	0.19381
rs25487	0.36410	0.17245	0.92791	0.19533	0.30532	0.75598	0.67443	0.66466	0.46903	0.93539
rs2837156	0.60437	0.56616	0.50399	0.42654	0.73886	0.65580	0.91559	0.36046	0.88444	0.74683

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs2837237	0.87573	0.98037	0.61497	0.88227	0.86565	0.74356	0.81898	0.44207	0.99053	0.67649
rs2837241	0.87549	0.97290	0.61325	0.88922	0.85861	0.74024	0.79799	0.43977	0.98816	0.65816
rs2837254	0.98963	0.96345	0.90316	0.93168	0.99406	0.91626	0.71251	0.78124	0.76754	0.68439
rs3025039	0.38358	0.79840	0.16627	0.91903	0.57487	0.59006	0.53512	0.35493	0.69880	0.42858
rs3104964	0.69852	0.39809	0.75328	0.58718	0.45538	0.84661	0.70809	0.76091	0.56491	0.92940
rs3217810	0.92369	0.79721	0.72659	0.86086	0.75014	0.96363	0.82560	0.91003	0.80082	0.85742
rs3219489	0.92206	0.68711	0.91483	0.72135	0.71251	0.98956	0.88623	0.98386	0.89199	0.90188
rs367615	0.01310	0.07683	0.00736	0.33147	0.02122	0.03316	0.08074	0.02301	0.28437	0.02920
rs3802842	0.97923	0.93056	0.88072	0.86319	0.99695	0.24617	0.10338	0.91242	0.11209	0.18720
rs39453	0.94848	0.79113	0.92806	0.74516	0.87893	0.53532	0.47860	0.55818	0.27622	0.80750
rs3987	0.98396	0.94620	0.89148	0.86578	0.97416	0.98900	0.99386	0.88987	0.90857	0.94195
rs4140904	0.58865	0.93256	0.31563	0.66937	0.64048	0.15705	0.80271	0.05784	0.49642	0.35078
rs4464148	0.85680	0.57823	0.85519	0.67373	0.62438	0.94195	0.74570	0.82555	0.86591	0.73180
rs459552	0.35801	0.18334	0.82580	0.15193	0.26972	0.33272	0.18839	0.70422	0.14160	0.29485
rs4779584	0.68558	0.86632	0.38543	0.89473	0.68215	0.30016	0.95208	0.13735	0.54260	0.68175
rs4939827	0.20027	0.16934	0.12178	0.98433	0.07505	0.68255	0.44901	0.50267	0.86911	0.38254
rs5275	0.52845	0.30403	0.94827	0.27412	0.47431	0.49847	0.24717	0.54040	0.44214	0.25407
rs5277	0.31586	0.76513	0.12972	0.76318	0.44094	0.35245	0.73006	0.14888	0.79921	0.42361
rs5788	0.95412	0.91208	0.79801	0.85163	0.97262	0.82781	0.61490	0.81058	0.56100	0.68882
rs647161	0.90103	0.81982	0.76526	0.67116	0.98201	0.79120	0.50648	0.94669	0.53709	0.60870
rs6687758	0.53543	0.59317	0.39499	0.42328	0.79690	0.48137	0.68894	0.30046	0.46989	0.93448
rs689466	0.92816	0.85717	0.70480	0.97858	0.77790	0.92892	0.84140	0.79601	0.75345	0.93495
rs6983267	0.01679	0.16105	0.00493	0.39759	0.01331	0.07487	0.20918	0.02720	0.58887	0.04038
rs7014346	0.01140	0.00280	0.27801	0.03091	0.00779	0.09733	0.03647	0.23144	0.22330	0.03701
rs7278863	0.86160	0.87237	0.63644	0.76552	0.97809	0.52171	0.60607	0.27256	0.79350	0.47302
rs73376930	0.86601	0.88594	0.59179	0.96318	0.77121	0.78427	0.95710	0.50929	0.76566	0.87334
rs741864	0.88419	0.72542	0.79801	0.65938	0.80520	0.77826	0.47951	0.84370	0.50481	0.48753
rs7758229	0.92826	0.93247	0.70109	0.88818	0.81347	0.87787	0.66049	0.69777	0.83196	0.61126
rs8180040	0.02587	0.09602	0.01070	0.80826	0.01287	0.13753	0.18027	0.06595	0.94635	0.05898
rs883485	0.80974	0.93646	0.57678	0.79997	0.80974	0.34852	0.80592	0.16575	0.64974	0.96766
rs886774	0.82869	0.57578	0.95790	0.55614	0.70646	0.84412	0.79520	0.68666	0.59203	0.98800
rs9365723	0.16816	0.11456	0.65322	0.05955	0.33388	0.12440	0.10161	0.56816	0.04121	0.34508
rs961253	0.74739	0.54697	0.52314	0.84577	0.45386	0.22020	0.17092	0.14480	0.67873	0.08711
rs9894946	0.26471	0.85113	0.13058	0.45660	0.76149	0.57702	0.44888	0.62670	0.33364	0.61131
rs9929218	0.34856	0.51895	0.15058	0.87277	0.26436	0.07592	0.62344	0.02392	0.43472	0.18087

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, historia familiar, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recessivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla 11. SNPs asociados con el desarrollo de ANA en el análisis de regresión logística

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	234	75	1.00			0.08478	1087	0.23677
		A/G	419	125	0.87	0.62	1.22			
		G/G	184	37	0.61	0.39	0.95			
	Dom	A/A	234	75	1.00			0.15221	1088	0.1079
		A/G-G/G	603	162	0.79	0.57	1.09			
	Rec	A/A-A/G	653	200	1.00			0.03859	1085	0.07719
		G/G	184	37	0.66	0.44	0.99			
	Sobre	A/A-G/G	418	112	1.00			0.73586	1090	0.75721
		A/G	419	125	1.05	0.78	1.42			
Adit	AA,AG,GG	837	237	0.79	0.64	0.98	0.03449	1085	0.08076	
rs10795668 LOC10537640 0	Cod	G/G	380	126	1.00			0.08208	1090	0.15905
		A/G	374	95	0.77	0.56	1.05			
		A/A	85	17	0.59	0.33	1.04			
	Dom	G/G	380	126	1.00			0.04174	1089	0.1079
		A/G-A/A	459	112	0.73	0.54	0.99			
	Rec	G/G-A/G	754	221	1.00			0.13379	1091	0.17028
		A/A	85	17	0.66	0.38	1.16			
	Sobre	G/G-A/A	465	143	1.00			0.23519	1092	0.56874
		A/G	374	95	0.83	0.62	1.13			
Adit	GG,GA,AA	839	238	0.77	0.61	0.97	0.02535	1088	0.08076	
rs11255841 LOC10537640 0	Cod	T/T	407	133	1.00			0.08192	1087	0.16148
		A/T	359	92	0.81	0.59	1.10			
		A/A	71	12	0.52	0.27	1.01			
	Dom	T/T	407	133	1.00			0.07193	1086	0.1079
		A/T-A/A	430	104	0.76	0.56	1.03			
	Rec	T/T-A/T	766	225	1.00			0.07361	1086	0.1145
		A/A	71	12	0.57	0.30	1.09			
	Sobre	T/T-A/A	478	145	1.00			0.37117	1089	0.64954
		A/T	359	92	0.87	0.64	1.18			
Adit	TT,TA,AA	837	237	0.77	0.60	0.98	0.03008	1085	0.08076	
rs11903757	Cod	T/T	598	187	1.00			0.00701	1085	0.15905
		C/T	222	41	0.61	0.42	0.89			
		C/C	18	10	1.91	0.83	4.38			
	Dom	T/T	598	187	1.00			0.04544	1089	0.04908
		C/T-C/C	240	51	0.70	0.49	1.00			
	Rec	T/T-C/T	820	228	1.00			0.08451	1090	0.11832
		C/C	18	10	2.13	0.93	4.87			
	Sobre	T/T-C/C	616	197	1.00			0.00542	1085	0.07597
		C/T	222	41	0.59	0.41	0.87			
Adit	TT,TC,CC	838	238	0.84	0.62	1.13	0.24541	1091	0.26429	
rs13181 ERCC2 KLC3	Cod	T/T	375	122	1.00			0.08330	1087	0.16148
		G/T	352	93	0.83	0.60	1.14			
		G/G	110	22	0.58	0.34	0.97			
	Dom	T/T	375	122	1.00			0.08072	1086	0.1079
		G/T-G/G	462	115	0.77	0.57	1.03			
	Rec	T/T-G/T	727	215	1.00			0.05651	1086	0.09889
G/G	110	22	0.63	0.38	1.03					

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
rs1381392 LINC00693	Sobre	T/T-G/G	485	144	1.00			0.59717	1089	0.6967
		G/T	352	93	0.92	0.68	1.25			
	Adit	TT,TG,GG	837	237	0.78	0.63	0.98	0.02982	1085	0.08076
	Cod	G/G	537	158	1.00			0.08372	1090	0.6714
		A/G	261	76	1.00	0.73	1.39			
		A/A	41	4	0.35	0.12	1.01			
	Dom	G/G	537	158	1.00			0.59139	1093	0.1079
		A/G-A/A	302	80	0.92	0.67	1.26			
	Rec	G/G-A/G	798	234	1.00			0.02594	1088	0.07615
A/A		41	4	0.35	0.12	1.00				
Sobre	G/G-A/A	578	162	1.00			0.75721	1093	0.75721	
	A/G	261	76	1.05	0.76	1.45				
Adit	GG,GA,AA	839	238	0.85	0.65	1.12	0.24084	1092	0.26429	
rs16260 CDH1	Cod	C/C	431	131	1.00			0.11474	1090	0.6714
		A/C	327	93	1.02	0.74	1.39			
		A/A	79	14	0.55	0.30	1.02			
	Dom	C/C	431	131	1.00			0.56941	1092	0.12357
		A/C-A/A	406	107	0.92	0.68	1.24			
	Rec	C/C-A/C	758	224	1.00			0.03766	1088	0.07719
		A/A	79	14	0.55	0.30	1.00			
	Sobre	C/C-A/A	510	145	1.00			0.55740	1092	0.6967
		A/C	327	93	1.10	0.81	1.49			
Adit	CC,CA,AA	837	238	0.86	0.68	1.08	0.18812	1091	0.23943	
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	499	148	1.00			0.004097	1079	0.70381
		A/C	274	84	1.10	0.80	1.51			
		A/A	62	5	0.28	0.11	0.71			
	Dom	C/C	499	148	1.00			0.703811	1088	0.04908
		A/C-A/A	336	89	0.94	0.69	1.28			
	Rec	C/C-A/C	773	232	1.00			0.001102	1077	0.01542
		A/A	62	5	0.27	0.11	0.68			
	Sobre	C/C-A/A	561	153	1.00			0.265268	1086	0.56874
		A/C	274	84	1.20	0.87	1.64			
Adit	CC,CA,AA	835	237	0.83	0.64	1.07	0.137447	1086	0.21381	
rs1801320 RAD51	Cod	G/G	716	216	1.00			0.03356	1088	0.15905
		C/G	117	20	0.54	0.32	0.90			
		C/C	5	2	1.90	0.34	10.5			
	Dom	G/G	716	216	1.00			0.02333	1088	0.1079
		C/G-C/C	122	22	0.58	0.35	0.95			
	Rec	G/G-C/G	833	236	1.00			0.44104	1092	0.47497
		C/C	5	2	2.03	0.37	11.2			
	Sobre	G/G-C/C	721	218	1.00			0.01209	1087	0.08465
		C/G	117	20	0.54	0.32	0.89			
Adit	GG,GC,CC	838	238	0.64	0.40	1.02	0.04977	1089	0.0871	
rs367615 KRT18P42 MAN2A1	Cod	T/T	562	173	1.00			0.03316	1088	0.16148
		C/T	250	63	0.80	0.58	1.12			
		C/C	27	2	0.23	0.05	0.99			
	Dom	T/T	562	173	1.00			0.08074	1090	0.1079
		C/T-C/C	277	65	0.75	0.54	1.04			
	Rec	T/T-C/T	812	236	1.00			0.02301	1088	0.07615
		C/C	27	2	0.24	0.06	1.05			
	Sobre	T/T-C/C	589	175	1.00			0.28437	1092	0.56874
		C/T	250	63	0.83	0.60	1.17			
Adit	TT,TC,CC	839	238	0.72	0.53	0.97	0.02920	1088	0.08076	
rs6983267	Cod	G/G	254	79	1.00			0.07487	1053	0.29285

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
CASC8 CCAT2		G/T	393	116	0.91	0.65	1.28			
		T/T	175	33	0.60	0.38	0.95			
	Dom	G/G	254	79	1.00			0.20918	1055	0.1079
		G/T-T/T	568	149	0.81	0.59	1.12			
	Rec	G/G-G/T	647	195	1.00			0.02720	1051	0.07615
		T/T	175	33	0.63	0.42	0.96			
	Sobre	G/G-T/T	429	112	1.00			0.58887	1056	0.6967
		G/T	393	116	1.09	0.80	1.48			
Adit	GG,GT,TT	822	228	0.80	0.64	0.99	0.04038	1052	0.08076	
rs7014346 CASC8	Cod	G/G	359	84	1.00			0.09733	1090	0.15905
		A/G	369	116	1.35	0.97	1.87			
		A/A	111	38	1.52	0.96	2.40			
	Dom	G/G	359	84	1.00			0.03647	1089	0.11355
		A/G-A/A	480	154	1.39	1.02	1.89			
	Rec	G/G-A/G	728	200	1.00			0.23144	1092	0.27001
		A/A	111	38	1.29	0.85	1.96			
	Sobre	G/G-A/A	470	122	1.00			0.22330	1092	0.56874
		A/G	369	116	1.20	0.89	1.62			
	Adit	GG,GA,AA	839	238	1.26	1.01	1.56	0.03701	1089	0.08076
rs9365723 SYNJ2	Cod	G/G	380	124	1.00			0.12440	1091	0.17781
		A/G	368	85	0.72	0.52	1.00			
		A/A	91	29	0.99	0.61	1.60			
	Dom	G/G	380	124	1.00			0.10161	1090	0.1244
		A/G-A/A	459	114	0.78	0.58	1.05			
	Rec	G/G-A/G	748	209	1.00			0.56816	1093	0.56816
		A/A	91	29	1.14	0.72	1.82			
	Sobre	G/G-A/A	471	153	1.00			0.04121	1089	0.19231
		A/G	368	85	0.73	0.53	0.99			
	Adit	GG,GA,AA	839	238	0.90	0.72	1.12	0.34508	1092	0.34508
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	423	127	1.00			0.07592	1090	0.6714
		A/G	333	97	1.04	0.76	1.42			
		A/A	83	14	0.53	0.29	0.98			
	Dom	G/G	423	127	1.00			0.62344	1093	0.1079
		A/G-A/A	416	111	0.93	0.69	1.25			
	Rec	G/G-A/G	756	224	1.00			0.02392	1088	0.07615
		A/A	83	14	0.52	0.29	0.95			
	Sobre	G/G-A/A	506	141	1.00			0.43472	1092	0.67624
		A/G	333	97	1.13	0.83	1.53			
	Adit	GG,GA,AA	839	238	0.85	0.68	1.08	0.18087	1091	0.23943

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. ANA: adenoma no avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: límite superior del IC. LI: límite inferior del IC. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

Tabla 12. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs con el desarrollo de ANA en la población control según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.50560	0.24656	0.60373	0.51535	0.28932	0.52555	0.32291	0.39213	0.82242	0.25715
rs1035209	0.17588	0.17670	0.09926	0.51170	0.08597	0.25629	0.17978	0.17604	0.43781	0.11107
rs10411210	0.25877	0.12314	0.83507	0.10102	0.17279	0.17579	0.08101	0.80486	0.06303	0.12318
rs1042522	0.70837	0.80480	0.40632	0.85145	0.58876	0.75780	0.64224	0.48690	0.91304	0.51148
rs10505477	0.00126	0.17339	0.00027	0.11158	0.00358	0.00148	0.07187	0.00040	0.25677	0.00162
rs1052133	0.91957	0.72311	0.75731	0.83792	0.68498	0.82809	0.61004	0.62350	0.78879	0.54734
rs1060915	0.50459	0.87342	0.28698	0.42393	0.71137	0.63878	0.57124	0.37348	0.97440	0.40150
rs10774214	0.34651	0.80248	0.15197	0.48346	0.38948	0.60014	0.69926	0.31294	0.79030	0.44742
rs10795668	0.00064	0.00038	0.82188	0.00018	0.00751	0.00106	0.00070	0.74252	0.00028	0.01256
rs11014993	0.66575	0.64946	0.52017	0.47516	0.85424	0.97587	0.90557	0.88097	0.85502	0.95984
rs11255841	0.00062	0.00034	0.80128	0.00015	0.00507	0.00223	0.00144	0.67343	0.00051	0.01591
rs1130409	0.49175	0.30818	0.81095	0.25738	0.59371	0.57842	0.42643	0.69848	0.30039	0.76106
rs1136410	0.13260	0.12084	0.39397	0.05973	0.26479	0.35557	0.19380	0.76992	0.15416	0.27983
rs1143634	0.98504	0.87612	0.90317	0.91921	0.86261	0.99825	0.99818	0.95584	0.97582	0.98419
rs11903757	0.01446	0.06873	0.09718	0.01148	0.28632	0.02118	0.06436	0.14892	0.01297	0.25013
rs11987193	0.68925	0.40903	0.61914	0.57284	0.39238	0.79123	0.49390	0.81210	0.57043	0.52780
rs12080929	0.46336	0.27877	0.37716	0.51689	0.21814	0.72508	0.53540	0.50891	0.76758	0.44312
rs1229984	0.30579	0.23924	100.000	0.18571	0.30579	0.21845	0.22041	0.27377	0.16907	0.29384
rs1236913	0.50761	0.50332	0.28535	0.67365	0.38710	0.25450	0.27839	0.14902	0.44823	0.18159
rs12548021	0.28919	0.17378	0.23718	0.59114	0.11531	0.31642	0.16027	0.32516	0.48044	0.13194
rs12701937	0.99350	0.93245	0.92035	0.98626	0.91195	0.93935	0.79534	0.75534	0.96156	0.73294
rs12917	0.59714	0.52491	0.37247	0.67089	0.42825	0.61412	0.61401	0.35480	0.77840	0.49738
rs12953717	0.62548	0.34178	0.61074	0.66700	0.36868	0.78204	0.55678	0.57265	0.96085	0.48318
rs13181	0.30077	0.20685	0.19131	0.70844	0.12612	0.27665	0.24145	0.14444	0.87085	0.12487
rs1321311	0.90445	0.70091	0.74063	0.83515	0.65628	0.87967	0.94672	0.61744	0.83838	0.79071
rs1330344	0.18018	0.69760	0.10288	0.26249	0.79723	0.14994	0.51633	0.11283	0.17204	0.98015
rs13343954	0.38745	0.66340	0.26210	0.36458	100.000	0.43399	0.64312	0.30982	0.37000	0.95453
rs1381392	0.09460	0.75942	0.03110	0.59781	0.34168	0.10883	0.75803	0.03647	0.62117	0.35303
rs1544410	0.69267	0.72971	0.53205	0.42786	0.92735	0.48757	0.34337	0.69725	0.23374	0.65299
rs1614984	0.98710	0.96111	0.87204	0.94048	0.90442	0.88569	0.62541	0.82491	0.76984	0.65051
rs16260	0.02956	0.05986	0.01697	0.56621	0.01409	0.03698	0.11814	0.01448	0.84790	0.02563
rs1665650	0.59823	0.36426	0.48894	0.55577	0.31197	0.51940	0.27458	0.52365	0.42081	0.25421
rs1669625	0.57505	0.63848	0.42522	0.42875	0.88745	0.63287	0.58979	0.52578	0.42571	0.79721
rs16892766	0.51342	0.41172	100.000	0.36642	0.51342	0.41564	0.43817	0.32688	0.36642	0.52576
rs16940	0.49405	0.85709	0.28328	0.40903	0.72022	0.63975	0.59188	0.36801	0.99671	0.41200
rs16944	0.43142	0.68576	0.19476	0.65611	0.35927	0.38320	0.81002	0.17083	0.50556	0.40292
rs16973225	0.91730	0.97509	100.000	0.91883	0.91730	0.59559	0.80085	0.33842	0.71772	0.88753
rs17094983	0.42641	0.72978	0.26018	0.43150	0.94990	0.30293	0.37624	0.32301	0.19593	0.66037
rs1728785	0.02287	0.16578	0.00747	0.85125	0.03586	0.05269	0.36896	0.01565	0.85185	0.10802
rs17651822	0.14817	0.56800	0.05074	0.86348	0.26809	0.18988	0.48531	0.07055	0.97559	0.24347
rs1799750	0.78358	0.52866	0.93301	0.53036	0.72695	0.68313	0.57951	0.64362	0.38274	0.93889
rs1799796	0.23960	0.09868	0.84041	0.10703	0.16107	0.18502	0.07435	0.86699	0.07724	0.13392
rs1800734	0.43207	0.60043	0.33123	0.31794	0.94453	0.41442	0.33152	0.56785	0.20307	0.55386
rs1800795	0.34574	0.14540	0.57691	0.27981	0.18764	0.56611	0.30807	0.52864	0.55505	0.29476

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs1801131	0.32329	0.27722	0.18333	0.73804	0.15426	0.38377	0.33448	0.21083	0.80327	0.19530
rs1801133	0.83628	0.59587	0.92502	0.56403	0.74556	0.88059	0.65971	0.92372	0.62341	0.79347
rs1801320	0.09692	0.03535	100.000	0.04144	0.09692	0.03567	0.01077	0.56476	0.01198	0.01024
rs2010963	0.65594	0.45782	0.77086	0.35848	0.67884	0.47616	0.40445	0.55621	0.22966	0.73633
rs2228000	0.48068	0.33267	0.32745	0.65233	0.23939	0.30028	0.35968	0.14181	0.90525	0.18071
rs2423279	0.46770	0.21956	0.77322	0.29015	0.29418	0.54542	0.27682	0.61015	0.43800	0.29381
rs2427308	0.57023	0.57309	0.31269	0.86547	0.41118	0.67449	0.72224	0.38058	0.99294	0.54904
rs25487	0.88536	0.79407	0.76357	0.63546	0.97458	0.90716	0.68177	0.76492	0.84647	0.66104
rs2837156	0.33355	0.46023	0.20079	0.73867	0.33355	0.19023	0.36303	0.09136	0.53895	0.25351
rs2837237	0.33397	0.27190	0.22194	0.44568	0.19145	0.34784	0.23218	0.28434	0.36099	0.17487
rs2837241	0.33397	0.27190	0.22194	0.44568	0.19145	0.34784	0.23218	0.28434	0.36099	0.17487
rs2837254	0.32612	0.17184	0.37103	0.25001	0.14173	0.35965	0.18004	0.44100	0.24440	0.15626
rs3025039	0.87464	0.83506	0.61559	0.92252	0.76336	0.81457	0.99954	0.52800	0.88467	0.89407
rs3104964	0.95475	0.87851	0.76670	0.93965	0.78879	0.95989	0.98480	0.78978	0.83034	0.89496
rs3217810	0.65011	0.47817	0.46413	0.59173	0.40717	0.64509	0.42686	0.51225	0.52196	0.37396
rs3219489	0.29501	0.52803	0.22900	0.21510	0.97497	0.25774	0.64893	0.16329	0.24480	0.85072
rs367615	0.01793	0.02983	0.04576	0.13219	0.01793	0.00361	0.02231	0.00482	0.10651	0.00666
rs3802842	0.91957	0.69679	0.81124	0.79090	0.68389	0.67464	0.38641	0.65501	0.52436	0.38494
rs39453	0.56625	0.61496	0.47167	0.33436	0.96910	0.50269	0.87607	0.29816	0.40471	0.70894
rs3987	0.94957	0.75212	0.87386	0.86546	0.76384	0.93019	0.70415	0.88606	0.80977	0.73790
rs4140904	0.44881	0.60112	0.21180	0.98235	0.37361	0.37895	0.53218	0.17189	0.98210	0.30831
rs4464148	0.99394	0.98579	0.91368	0.95356	0.94645	0.97103	0.80896	0.94869	0.84594	0.83834
rs459552	0.41393	0.32254	0.28419	0.51296	0.22868	0.48044	0.33457	0.36116	0.49829	0.25589
rs4779584	0.42925	0.19805	0.89335	0.20322	0.24221	0.31678	0.19241	0.65923	0.13547	0.31652
rs4939827	0.79731	0.71769	0.50984	0.83122	0.54108	0.89410	0.63612	0.86283	0.76572	0.68798
rs5275	0.92938	0.79534	0.86533	0.70399	0.91905	0.88485	0.83720	0.62168	0.89054	0.69676
rs5277	0.40380	0.84452	0.18168	0.71929	0.52598	0.46412	0.70878	0.21541	0.88826	0.45363
rs5788	0.74224	0.55525	0.72538	0.47597	0.66117	0.72624	0.59519	0.64245	0.49392	0.71997
rs647161	0.06376	0.08116	0.04144	0.68548	0.02404	0.12265	0.20500	0.05444	0.98797	0.06425
rs6687758	0.24092	0.40502	0.20504	0.22325	0.66521	0.25738	0.59044	0.15641	0.33454	0.90622
rs689466	0.93244	0.75757	0.91442	0.71216	0.82601	0.91864	0.97619	0.70205	0.84237	0.91239
rs6983267	0.00041	0.22387	0.00008	0.06291	0.00352	0.00064	0.13368	0.00013	0.13045	0.00229
rs7014346	0.15352	0.05356	0.57751	0.13575	0.10822	0.09769	0.03365	0.26959	0.19377	0.04191
rs7278863	0.22886	0.17760	0.34504	0.32305	0.22886	0.14548	0.14298	0.13452	0.22174	0.10274
rs73376930	0.26919	0.10578	0.76697	0.12012	0.12981	0.39765	0.18157	0.94251	0.18042	0.22992
rs741864	0.14588	0.05734	0.37247	0.08961	0.04984	0.16713	0.06495	0.42642	0.09497	0.05855
rs7758229	0.42736	0.88941	0.20177	0.53533	0.49117	0.54063	0.89972	0.27674	0.60668	0.55627
rs8180040	0.17534	0.10415	0.16093	0.59601	0.06204	0.17786	0.17647	0.09606	0.94875	0.07178
rs883485	0.40523	0.22780	100.000	0.19679	0.40523	0.37185	0.29345	0.41066	0.25021	0.35093
rs886774	0.39337	0.64261	0.29143	0.22913	0.83259	0.81591	0.89146	0.59182	0.60312	0.85921
rs9365723	0.45525	0.27588	0.84577	0.21511	0.48068	0.40627	0.25856	0.78498	0.18199	0.48722
rs961253	0.19396	0.63757	0.07146	0.44755	0.21945	0.08813	0.50870	0.02775	0.40749	0.11913
rs9894946	0.76877	0.90312	0.47156	0.87768	0.73534	0.80382	0.51049	0.79554	0.55966	0.51994
rs9929218	0.03736	0.12888	0.01423	0.87649	0.02784	0.03306	0.13732	0.01173	0.95208	0.02726

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log-aditivo.

Tabla 13. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas no Avanzados en pacientes sin historia familiar de CCR en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	48	1.00			0.0014759	610.4	0.13347
		A/G	204	79	0.85	0.54	1.34			
		G/G	106	16	0.34	0.18	0.65			
	Dom	A/A	117	48	1.00			0.0718688	618.2	0.0064
		A/G-G/G	310	95	0.67	0.44	1.03			
	Rec	A/A-A/G	321	127	1.00			0.0003951	608.9	0.00257
		G/G	106	16	0.38	0.21	0.67			
	Sobre	A/A-G/G	223	64	1.00			0.2567684	620.2	0.41725
		A/G	204	79	1.26	0.84	1.88			
	Adit	AA,AG,AA	427	143	0.63	0.47	0.84	0.0016208	611.5	0.01488
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	182	85	1.00			0.0010579	610.8	0.00904
		A/G	207	44	0.45	0.29	0.69			
		A/A	39	14	0.79	0.39	1.57			
	Dom	G/G	182	85	1.00			0.0006955	611.0	0.0064
		A/G-A/A	246	58	0.50	0.34	0.75			
	Rec	G/G-A/G	389	129	1.00			0.7425154	622.4	0.74252
		A/A	39	14	1.12	0.57	2.18			
	Sobre	G/G-A/A	221	99	1.00			0.0002764	609.2	0.00335
		A/G	207	44	0.47	0.31	0.71			
	Adit	GG,GA,AA	428	143	0.67	0.49	0.92	0.0125614	616.2	0.03266
rs11255841 LOC105376400	Cod	T/T	196	90	1.00			0.0022346	611.2	0.00936
		A/T	201	42	0.47	0.31	0.73			
		A/A	30	11	0.86	0.40	1.86			
	Dom	T/T	196	90	1.00			0.0014394	611.3	0.00726
		A/T-A/A	231	53	0.52	0.35	0.78			
	Rec	T/T-A/T	397	132	1.00			0.6734253	621.3	0.72954
		A/A	30	11	1.18	0.56	2.49			
	Sobre	T/T-A/A	226	101	1.00			0.0005148	609.4	0.00335
		A/T	201	42	0.48	0.32	0.73			
	Adit	TT,TA,AA	427	143	0.67	0.48	0.93	0.0159122	615.6	0.03448
rs11903757	Cod	T/T	306	113	1.00			0.02118	616.8	0.13347
		C/T	115	24	0.55	0.33	0.92			
		C/C	7	6	2.12	0.66	6.87			
	Dom	T/T	306	113	1.00			0.06436	619.0	0.04589
		C/T-C/C	122	30	0.65	0.41	1.04			
	Rec	T/T-C/T	421	137	1.00			0.14892	620.4	0.21511
		C/C	7	6	2.40	0.75	7.74			
	Sobre	T/T-C/C	313	119	1.00			0.01297	616.3	0.04215
		C/T	115	24	0.54	0.33	0.89			
	Adit	TT,TC,CC	428	143	0.79	0.53	1.19	0.25013	621.1	0.27097
rs1381392 LINC00693	Cod	G/G	279	95	1.00			0.10883	620.0	0.75803
		A/G	127	46	1.06	0.69	1.62			
		A/A	22	2	0.26	0.06	1.17			
	Dom	G/G	279	95	1.00			0.75803	622.4	0.10883
		A/G-A/A	149	48	0.94	0.62	1.42			
	Rec	G/G-A/G	406	141	1.00			0.03647	618.1	0.05926
		A/A	22	2	0.26	0.06	1.15			
	Sobre	G/G-A/A	301	97	1.00			0.62117	622.2	0.80752
		A/G	127	46	1.11	0.73	1.70			
	Adit	GG,GA,AA	428	143	0.85	0.59	1.21	0.35303	621.6	0.35303
rs16260 CDH1	Cod	C/C	216	85	1.00			0.03698	617.3	0.17851
		A/C	163	51	0.85	0.55	1.29			

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
	Dom	A/A	48	7	0.36	0.15	0.85			
		C/C	216	85	1.00			0.11814	619.4	0.05342
		A/C-A/A	211	58	0.73	0.49	1.09			
	Rec	C/C-A/C	379	136	1.00			0.01448	615.9	0.03391
		A/A	48	7	0.38	0.17	0.89			
	Sobre	C/C-A/A	264	92	1.00			0.84790	621.8	0.92284
A/C		163	51	0.96	0.64	1.45				
Adit	CC,CA,AA	427	143	0.70	0.51	0.96	0.02563	616.9	0.0443	
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	250	93	1.00			0.05269	618.1	0.43604
		A/C	143	47	0.96	0.63	1.46			
		A/A	33	3	0.27	0.08	0.93			
	Dom	C/C	250	93	1.00			0.36896	621.2	0.0685
		A/C-A/A	176	50	0.83	0.55	1.25			
	Rec	C/C-A/C	393	140	1.00			0.01565	616.2	0.03391
		A/A	33	3	0.28	0.08	0.93			
	Sobre	C/C-A/A	283	96	1.00			0.85185	622.0	0.92284
		A/C	143	47	1.04	0.68	1.58			
	Adit	CC,CA,AA	426	143	0.76	0.54	1.07	0.10802	619.4	0.14043
rs1801320 RAD51	Cod	G/G	364	131	1.00			0.03567	617.8	0.04667
		C/G	63	12	0.44	0.23	0.87			
		C/C	1	0	0.00	0	0			
	Dom	G/G	364	131	1.00			0.01077	616.0	0.05342
		C/G-C/C	64	12	0.44	0.22	0.86			
	Rec	G/G-C/G	427	143	1.00			0.56476	622.1	0.66744
		C/C	1	0	0	0	0			
	Sobre	G/G-C/C	365	131	1.00			0.01198	616.2	0.04215
		C/G	63	12	0.44	0.23	0.87			
	Adit	GG,GC,CC	428	143	0.44	0.22	0.86	0.01024	615.9	0.03266
rs367615 KRT18P42 MAN2A1	Cod	T/T	286	109	1.00			0.003614	613.2	0.07252
		C/T	129	34	0.66	0.42	1.04			
		C/C	13	0	0.00	0.00				
	Dom	T/T	286	109	1.00			0.022313	617.2	0.0094
		C/T-C/C	142	34	0.60	0.38	0.94			
	Rec	T/T-C/T	415	143	1.00			0.004823	614.5	0.0209
		C/C	13	0	0	0	0			
	Sobre	T/T-C/C	299	109	1.00			0.106509	619.9	0.27692
		C/T	129	34	0.69	0.44	1.09			
	Adit	TT,CT,CC	428	143	0.57	0.37	0.87	0.006662	615.1	0.02887
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	127	49	1.00			0.0006403	584.0	0.17851
		G/T	191	74	0.94	0.60	1.48			
		T/T	102	13	0.31	0.16	0.62			
	Dom	G/G	127	49	1.00			0.1336767	594.4	0.0064
		G/T-T/T	293	87	0.72	0.47	1.10			
	Rec	G/G-G/T	318	123	1.00			0.0001301	582.0	0.00169
		T/T	102	13	0.32	0.17	0.61			
	Sobre	G/G-T/T	229	62	1.00			0.1304480	594.4	0.28264
		G/T	191	74	1.37	0.91	2.06			
	Adit	GG,GT,TT	420	136	0.64	0.47	0.86	0.0022888	587.4	0.01488
rs7014346 CASC8	Cod	G/G	187	50	1.00			0.09769	619.8	0.08748
		A/G	175	68	1.51	0.97	2.33			
		A/A	66	25	1.68	0.94	3.01			
	Dom	G/G	187	50	1.00			0.03365	618.0	0.10583
		A/G-A/A	241	93	1.55	1.03	2.33			
	Rec	G/G-A/G	362	118	1.00			0.26959	621.2	0.35047
A/A	66	25	1.35	0.80	2.30					

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
	Sobre	G/G-A/A	253	75	1.00			0.19377	620.8	0.35985
		A/G	175	68	1.30	0.88	1.93			
	Adit	GG,GA,AA	428	143	1.33	1.01	1.76	0.04191	618.3	0.06054
rs961253	Cod	C/C	196	62	1.00			0.08813	616.2	0.5511
		A/C	183	57	0.97	0.63	1.50			
		A/A	46	24	1.88	1.03	3.43			
	Dom	C/C	196	62	1.00			0.50870	618.6	0.10415
		A/C-A/A	229	81	1.14	0.77	1.70			
	Rec	C/C-A/C	379	119	1.00			0.02775	614.2	0.05154
		A/A	46	24	1.91	1.09	3.35			
	Sobre	C/C-A/A	242	86	1.00			0.40749	618.4	0.5886
		A/C	183	57	0.84	0.56	1.26			
	Adit	CC,CA,AA	425	143	1.26	0.94	1.68	0.11913	616.6	0.14079
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	218	83	1.00			0.03306	617.6	0.17851
		A/G	161	53	0.86	0.57	1.31			
		A/A	49	7	0.35	0.15	0.83			
	Dom	G/G	218	83	1.00			0.13732	620.3	0.05342
		A/G-A/A	210	60	0.74	0.50	1.10			
	Rec	G/G-A/G	379	136	1.00			0.01173	616.1	0.03391
		A/A	49	7	0.38	0.16	0.87			
	Sobre	G/G-A/A	267	90	1.00			0.95208	622.5	0.95208
		A/G	161	53	0.99	0.66	1.49			
	Adit	GG,GA,AA	428	143	0.71	0.52	0.97	0.02726	617.6	0.0443

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. ANA: adenoma no avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior
 IC. LI: limite inferior intervalo confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom:
 dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 14. Valores p de significación del grado de asociación de los diferentes SNPs con la aparición de ANA en FPG de pacientes con CCR, según los diferentes modelos de herencia Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.08514	0.03407	0.92194	0.06573	0.16445	0.23894	0.13014	0.84044	0.12038	0.39433
rs1035209	0.95518	0.77032	0.87958	0.80756	0.76219	0.82770	0.55893	0.74569	0.62783	0.53871
rs10411210	0.73349	0.67312	100.000	0.63068	0.73349	0.58727	0.40385	0.57662	0.37993	0.43363
rs1042522	0.62796	0.44683	0.44949	0.64786	0.36020	0.21420	0.18098	0.15255	0.43025	0.10456
rs10505477	0.78732	0.49875	0.94162	0.57754	0.62313	0.66817	0.86747	0.43303	0.43382	0.72521
rs1052133	0.89232	0.82450	0.74191	0.69087	0.96110	0.96528	0.84047	0.81881	0.92551	0.80143
rs1060915	0.49113	0.23446	0.62893	0.37245	0.26658	0.62452	0.52216	0.65559	0.33817	0.80458
rs10774214	0.19714	0.10487	0.20776	0.39130	0.07155	0.57119	0.36020	0.42716	0.66081	0.29100
rs10795668	0.01199	0.54819	0.00870	0.04255	0.53266	0.00328	0.48953	0.00268	0.02038	0.47524
rs11014993	0.42206	0.42145	0.42795	0.25333	0.67333	0.45888	0.59751	0.21798	0.95974	0.39364
rs11255841	0.00152	0.68064	0.00084	0.04157	0.34804	0.00022	0.38829	0.00025	0.00827	0.48911
rs1130409	0.68649	0.51991	0.75119	0.39791	0.84007	0.29799	0.22304	0.18367	0.94103	0.12106
rs1136410	0.99863	0.95824	0.99348	0.95909	0.95899	0.76284	0.59340	0.68549	0.52756	0.67290
rs1143634	0.50833	0.24878	0.90766	0.25870	0.29670	0.86438	0.59784	0.98858	0.59395	0.64268
rs11903757	0.17123	0.16956	0.43161	0.07556	0.37173	0.22353	0.32643	0.28490	0.14236	0.63158
rs11987193	0.65646	0.39791	0.54236	0.60705	0.35895	0.85062	0.56987	0.83281	0.64627	0.59656
rs12080929	0.95421	0.79083	0.95365	0.76024	0.86046	0.99471	0.95999	0.91943	0.99472	0.93403
rs1229984	0.95796	0.79550	0.84187	0.83914	0.77459	0.68449	0.68177	0.53372	0.51775	0.86083
rs1236913	0.53978	0.25159	100.000	0.31123	0.53978	0.53940	0.83080	0.26742	0.96574	0.71330
rs12548021	0.48710	0.61383	0.37352	0.29361	0.96920	0.52078	0.72091	0.35651	0.35553	0.87667
rs12701937	0.77588	0.61632	0.51477	0.97237	0.49556	0.87344	0.60877	0.78724	0.74603	0.62008
rs12917	0.99246	0.95337	0.90409	0.99087	0.92812	0.79341	0.49703	0.82697	0.53745	0.51131
rs12953717	0.61031	0.94417	0.33479	0.45659	0.53179	0.91877	0.91008	0.68082	0.80695	0.74974
rs13181	0.60053	0.31952	0.63199	0.48153	0.33142	0.28707	0.17551	0.23703	0.48771	0.11716
rs1321311	0.99214	0.94896	0.90317	0.99420	0.92085	0.59973	0.31377	0.69891	0.39434	0.33070
rs1330344	0.89670	0.96111	0.64669	0.87873	0.83743	0.92781	0.70921	0.83298	0.77352	0.69994
rs13343954	0.40428	0.62899	0.18621	0.87022	0.44968	0.12688	0.21527	0.06780	0.45172	0.10730
rs1381392	0.50196	0.24223	0.80309	0.27104	0.28627	0.46918	0.55481	0.23382	0.89348	0.36905
rs1544410	0.67421	0.83787	0.37664	0.64773	0.53685	0.40865	0.27254	0.28179	0.82229	0.18157
rs1614984	0.72961	0.84304	0.42782	0.71806	0.58282	0.74017	0.79745	0.53569	0.49223	0.88365
rs16260	0.70021	0.49778	0.49393	0.75463	0.40941	0.61218	0.39399	0.81620	0.32186	0.56798
rs1665650	0.49087	0.81644	0.23355	0.79858	0.53772	0.15305	0.81577	0.05461	0.60038	0.38993
rs1669625	0.87768	0.89027	0.60948	0.94523	0.77038	0.69857	0.48018	0.79079	0.40602	0.60526
rs16892766	0.51365	0.25484	100.000	0.28698	0.51365	0.41834	0.22982	0.50810	0.25835	0.21268
rs16940	0.54899	0.27560	0.64106	0.42073	0.30430	0.60736	0.52061	0.63421	0.32600	0.81462
rs16944	0.79075	0.68049	0.68722	0.51261	0.90288	0.76445	0.52787	0.59191	0.77400	0.46417
rs16973225	0.41858	0.64049	0.18710	0.99390	0.41726	0.69997	0.68062	0.58774	0.50319	0.86698
rs17094983	0.49044	0.30750	0.39202	0.44598	0.25023	0.99818	0.96058	0.96326	0.97190	0.95439
rs1728785	0.71703	0.66404	0.60517	0.47424	0.88730	0.06526	0.62088	0.04049	0.15099	0.74498
rs17651822	0.67246	0.39359	0.60955	0.50757	0.37349	0.52707	0.66030	0.26088	0.99430	0.45582
rs1799750	0.89975	0.65065	0.93042	0.72445	0.73113	0.84414	0.66216	0.60883	0.98399	0.56530
rs1799796	0.48154	0.63546	0.22900	0.90015	0.39230	0.27079	0.70516	0.16239	0.27924	0.80973
rs1800734	0.77716	0.47878	0.85920	0.52670	0.52909	0.10394	0.03649	0.79890	0.04485	0.08000
rs1800795	0.37631	0.97282	0.18326	0.40903	0.56163	0.84361	0.71552	0.58604	0.98138	0.59730
rs1801131	0.80986	0.51643	0.85015	0.58091	0.56251	0.63814	0.81105	0.34452	0.75734	0.55236

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs1801133	0.35940	0.26402	0.63757	0.15313	0.57780	0.78174	0.48283	0.81857	0.59552	0.53456
rs1801320	0.34781	0.23016	0.65351	0.16198	0.34441	0.38229	0.55896	0.30677	0.32141	0.84290
rs2010963	0.17720	0.10492	0.18132	0.37363	0.06420	0.56065	0.65165	0.28709	0.88927	0.41759
rs2228000	0.03492	0.03093	0.04007	0.31739	0.01032	0.02968	0.01340	0.09222	0.11714	0.00818
rs2423279	0.98120	0.84679	0.93352	0.88348	0.85267	0.52529	0.30478	0.90495	0.26212	0.46088
rs2427308	0.17982	0.10018	0.74215	0.06411	0.20691	0.01581	0.03827	0.23570	0.00552	0.21573
rs25487	0.24720	0.09520	0.65012	0.17463	0.14924	0.44638	0.32222	0.67486	0.20415	0.60849
rs2837156	0.33958	0.14237	0.76697	0.15978	0.17077	0.65288	0.39087	0.91035	0.35609	0.47232
rs2837237	0.60114	0.31305	0.76994	0.34877	0.33584	0.59978	0.35083	0.90151	0.31236	0.44019
rs2837241	0.60943	0.31965	0.77293	0.35538	0.34240	0.62187	0.37081	0.89584	0.33038	0.46110
rs2837254	0.40703	0.22015	0.40069	0.32911	0.18312	0.65525	0.35833	0.78847	0.39131	0.37227
rs3025039	0.38680	0.87843	0.17055	0.80801	0.62527	0.55058	0.35166	0.44179	0.47404	0.29604
rs3104964	0.56581	0.29325	0.87913	0.39811	0.43424	0.71843	0.52225	0.77984	0.42107	0.78401
rs3217810	0.92204	0.73140	0.78536	0.77566	0.70401	0.40655	0.55233	0.20249	0.70382	0.44269
rs3219489	0.35197	0.94896	0.17377	0.45127	0.62111	0.15426	0.45061	0.15119	0.12115	0.98923
rs367615	0.37864	0.71929	0.16354	0.91115	0.46801	0.73937	0.98523	0.45455	0.76962	0.82939
rs3802842	0.89792	0.79056	0.65755	0.98383	0.69071	0.25410	0.15254	0.68886	0.09804	0.34846
rs39453	0.80675	0.89657	0.57320	0.61628	0.85953	0.54872	0.27367	0.76428	0.37390	0.34420
rs3987	0.90246	0.67689	0.97159	0.68289	0.80021	0.86027	0.58818	0.93273	0.66736	0.68405
rs4140904	0.82831	0.68576	0.76870	0.55555	0.85240	0.37062	0.73364	0.23826	0.31954	0.82898
rs4464148	0.73953	0.44133	0.88028	0.51430	0.52828	0.75633	0.46862	0.68805	0.65682	0.46715
rs459552	0.21995	0.37221	0.21600	0.16900	0.70613	0.12415	0.39672	0.10478	0.15477	0.79469
rs4779584	0.18103	0.13060	0.16588	0.28452	0.08106	0.14099	0.16986	0.08540	0.43097	0.08666
rs4939827	0.15283	0.11297	0.11843	0.81044	0.05272	0.57318	0.45370	0.34686	0.97482	0.30216
rs5275	0.14486	0.08697	0.78052	0.05162	0.25481	0.31692	0.12968	0.64955	0.20181	0.17155
rs5277	0.73353	0.82105	0.43161	0.94538	0.64983	0.66845	0.81779	0.36943	0.89257	0.61006
rs5788	0.90629	0.66538	0.99084	0.65762	0.69239	0.96609	0.91088	0.79909	0.96025	0.87100
rs647161	0.07758	0.04007	0.11190	0.31173	0.02393	0.01673	0.01158	0.03108	0.31199	0.00424
rs6687758	0.99744	0.94555	0.99435	0.94288	0.95224	0.99517	0.94570	0.93359	0.96506	0.93253
rs689466	0.77390	0.95901	0.50020	0.74734	0.85795	0.48768	0.70162	0.31610	0.43748	0.99354
rs6983267	0.73292	0.44320	0.94024	0.50981	0.57545	0.61975	0.84590	0.40214	0.39765	0.72903
rs7014346	0.06633	0.02145	0.31178	0.11711	0.02887	0.62956	0.38685	0.51395	0.67505	0.33662
rs7278863	0.33280	0.14169	0.57924	0.18155	0.14210	0.60661	0.40557	0.72050	0.34042	0.50769
rs73376930	0.17005	0.07296	0.31631	0.14245	0.05982	0.28867	0.14382	0.34260	0.25571	0.11626
rs741864	0.32666	0.19251	0.29974	0.31842	0.14464	0.62109	0.34589	0.63899	0.41219	0.32915
rs7758229	0.72127	0.98163	0.44077	0.66922	0.72425	0.49999	0.51050	0.48868	0.27205	0.85326
rs8180040	0.08425	0.46517	0.02614	0.38390	0.09879	0.65171	0.63165	0.36575	0.84043	0.41978
rs883485	0.51978	0.22518	100.000	0.29087	0.51978	0.34997	0.29353	0.24131	0.40521	0.23220
rs886774	0.57376	0.74229	0.29187	0.71168	0.45387	0.95258	0.75598	0.90241	0.81834	0.77335
rs9365723	0.36194	0.25331	0.65230	0.15403	0.50876	0.26215	0.19595	0.61759	0.10186	0.45703
rs961253	0.41318	0.70353	0.26833	0.30173	0.83558	0.31092	0.20095	0.65933	0.12683	0.45385
rs9894946	0.25281	0.70105	0.14141	0.37302	0.92980	0.09635	0.05208	0.64806	0.03211	0.10146
rs9929218	0.80972	0.54768	0.67952	0.70680	0.51627	0.54162	0.40670	0.64711	0.27460	0.65372

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recessivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla 15. SNPs asociados con el desarrollo de ANA en FPG de pacientes con CCR en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs10795668 LOC105376400	Cod	G/G	198	41	1.00			0.003284	473.7	0.55946
		A/G	167	51	1.46	0.91	2.34			
		A/A	46	3	0.26	0.08	0.90			
	Dom	G/G	198	41	1.00			0.489532	482.7	0.01314
		A/G-A/A	213	54	1.18	0.74	1.87			
	Rec	G/G-A/G	365	92	1.00			0.002683	474.2	0.01073
		A/A	46	3	0.22	0.06	0.72			
	Sobre	G/G-A/A	244	44	1.00			0.020379	477.8	0.05435
		A/G	167	51	1.72	1.09	2.74			
	Adit	GG,AG,AA	411	95	0.88	0.62	1.25	0.475241	482.7	0.55898
rs1125841 LOC105376400	Cod	T/T	211	43	1.00			0.0002173	465.4	0.51772
		A/T	158	50	1.57	0.98	2.52			
		A/A	41	1	0.10	0.01	0.76			
	Dom	T/T	211	43	1.00			0.3882930	479.5	0.00174
		A/T-A/A	199	51	1.23	0.77	1.95			
	Rec	T/T-A/T	369	93	1.00			0.0002502	466.9	0.002
		A/A	41	1	0.08	0.01	0.61			
	Sobre	T/T-A/A	252	44	1.00			0.0082719	473.3	0.03309
		A/T	158	50	1.87	1.17	2.99			
	Adit	TT,AT,AA	410	94	0.88	0.61	1.27	0.4891091	479.8	0.55898
rs1728785 ZFP90	Cod	C/C	249	55	1.00			0.06526	474.8	0.62088
		A/C	131	37	1.32	0.82	2.14			
		A/A	29	2	0.30	0.07	1.33			
	Dom	C/C	249	55	1.00			0.62088	478.0	0.08701
		A/C-A/A	160	39	1.13	0.70	1.80			
	Rec	C/C-A/C	380	92	1.00			0.04049	474.0	0.08098
		A/A	29	2	0.27	0.06	1.19			
	Sobre	C/C-A/A	278	57	1.00			0.15099	476.2	0.17256
		A/C	131	37	1.42	0.88	2.29			
	Adit	CC,AC,AA	409	94	0.94	0.64	1.38	0.74498	478.1	0.74498
rs1800734 MLH1	Cod	G/G	235	45	1.00			0.10394	477.7	0.07655
		A/G	146	42	1.69	1.04	2.75			
		A/A	29	7	1.41	0.56	3.53			
	Dom	G/G	235	45	1.00			0.03649	475.9	0.10394
		A/G-A/A	175	49	1.64	1.03	2.62			
	Rec	G/G-A/G	381	87	1.00			0.79890	480.2	0.7989
		A/A	29	7	1.12	0.46	2.74			
	Sobre	G/G-A/A	264	52	1.00			0.04485	476.2	0.07177
		A/G	146	42	1.62	1.01	2.60			
	Adit	GG,GA,AA	410	94	1.38	0.96	1.98	0.08000	477.2	0.20292
rs2228000 XPC	Cod	G/G	224	40	1.00			0.029677	476.4	0.05359
		A/G	155	44	1.67	1.02	2.74			
		A/A	28	11	2.51	1.12	5.64			
	Dom	G/G	224	40	1.00			0.013399	475.3	0.04748
		A/G-A/A	183	55	1.80	1.13	2.88			
	Rec	G/G-A/G	379	84	1.00			0.092224	478.6	0.14756
		A/A	28	11	1.99	0.92	4.29			
	Sobre	G/G-A/A	252	51	1.00			0.117141	479.0	0.15619
		A/G	155	44	1.46	0.91	2.33			
	Adit	GG,AG,AA	407	95	1.62	1.13	2.30	0.008182	474.4	0.03273
rs2427308 CABLES2	Cod	C/C	251	68	1.00			0.01581	473.3	0.07655
		C/T	140	19	0.48	0.27	0.85			
		T/T	16	7	1.47	0.56	3.86			
	Dom	C/C	251	68	1.00			0.03827	475.3	0.03347
		C/T-T/T	156	26	0.59	0.35	0.98			
	Rec	C/C-C/T	391	87	1.00			0.23570	478.2	0.31427

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	ANA	OR	IC LI	95% LS	Valor p	AIC	FDR
		T/T	16	7	1.82	0.70	4.71			
	Sobre	C/C-T/T	267	75	1.00			0.00552	471.9	0.03309
		C/T	140	19	0.47	0.27	0.82			
	Adit	CC,CT,TT	407	94	0.77	0.51	1.17	0.21573	478.0	0.34517
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	203	34	1.00			0.016733	477.0	0.05359
		A/C	167	42	1.63	0.98	2.72			
		C/C	41	19	2.59	1.31	5.11			
	Dom	A/A	203	34	1.00			0.011575	476.8	0.03347
		A/C-C/C	208	61	1.83	1.14	2.96			
	Rec	A/A-A/C	370	76	1.00			0.031083	478.5	0.08098
		C/C	41	19	2.02	1.09	3.76			
	Sobre	A/A-C/C	244	53	1.00			0.311987	482.2	0.31199
		A/C	167	42	1.27	0.80	2.03			
Adit	AA,AC,CC	411	95	1.61	1.16	2.24	0.004241	475.0	0.03273	
rs9894946 TP53	Cod	G/G	297	78	1.00			0.09635	479.7	0.08333
		A/G	107	15	0.53	0.29	0.98			
		A/A	6	2	1.29	0.25	6.70			
	Dom	G/G	297	78	1.00			0.05208	478.6	0.10394
		A/G-A/A	113	17	0.57	0.32	1.03			
	Rec	G/G-A/G	404	93	1.00			0.64806	482.2	0.74064
		A/A	6	2	1.49	0.29	7.72			
	Sobre	G/G-A/A	303	80	1.00			0.03211	477.8	0.06421
		A/G	107	15	0.53	0.28	0.97			
Adit	GG,GA,AA	410	95	0.65	0.38	1.11	0.10146	479.7	0.20292	

Mod: modelo genético. No Ad: no adenoma. ANA: adenoma no avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: modelo genético codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 16. Valores p de significación del grado de asociación del panel de SNPs seleccionados con el desarrollo de AA según los diferentes modelos de herencia en la población total del estudio. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.69252	0.50779	0.45931	0.99281	0.39414	0.75769	0.47100	0.67033	0.75925	0.47992
rs1035209	0.23232	0.11104	0.30156	0.22080	0.08770	0.21428	0.08123	0.50057	0.12558	0.08648
rs10411210	0.05432	0.60206	0.02884	0.25071	0.94266	0.12436	0.70388	0.06048	0.36569	0.90919
rs1042522	0.53075	0.73120	0.26048	0.83164	0.46571	0.77519	0.51906	0.90902	0.47571	0.62775
rs10505477	0.08759	0.08310	0.06370	0.91799	0.02819	0.03902	0.03057	0.04742	0.69450	0.01086
rs1052133	0.05155	0.01696	0.21571	0.06239	0.01634	0.10371	0.03493	0.33363	0.08886	0.03837
rs1060915	0.14679	0.09290	0.64473	0.05150	0.30529	0.23619	0.14455	0.68034	0.09080	0.36879
rs10774214	0.16833	0.10845	0.13538	0.54485	0.05978	0.25450	0.69428	0.10052	0.46789	0.27675
rs10795668	0.51258	0.82310	0.25020	0.65910	0.49476	0.64013	0.49955	0.40582	0.85181	0.37213
rs11014993	0.72027	0.44516	0.95311	0.41870	0.52492	0.55417	0.31370	0.50357	0.44700	0.27792
rs11255841	0.34745	0.18168	0.34561	0.39813	0.14593	0.33373	0.13853	0.67719	0.20279	0.17790
rs1130409	0.85081	0.71661	0.59414	0.89734	0.58432	0.88529	0.73510	0.65274	0.93977	0.62961
rs1136410	0.96581	0.99176	0.79580	0.94604	0.93765	0.99478	0.92825	0.97952	0.91989	0.94114
rs1143634	0.59813	0.59730	0.48643	0.40433	0.83729	0.52249	0.82387	0.30812	0.51468	0.87230
rs11903757	0.69136	0.41190	0.96341	0.39053	0.47414	0.53641	0.26472	0.75235	0.29795	0.27849
rs11987193	0.61280	0.80057	0.40391	0.47356	0.87689	0.64627	0.88309	0.35517	0.73142	0.61802
rs12080929	0.88556	0.72978	0.81590	0.63101	0.86644	0.53917	0.34833	0.76221	0.26644	0.54194
rs1229984	0.90676	0.65856	0.90079	0.67561	0.66465	0.72865	0.42665	0.81767	0.45399	0.43762
rs1236913	0.25275	0.62512	0.09845	0.93713	0.40323	0.23152	0.33675	0.11328	0.55742	0.20958
rs12548021	0.60506	0.33652	0.98137	0.35011	0.47101	0.46164	0.24426	0.96102	0.23728	0.40873
rs12701937	0.39478	0.68936	0.17296	0.62130	0.34394	0.62808	0.53187	0.36814	0.98867	0.37202
rs12917	0.65160	0.81985	0.41095	0.61871	0.97776	0.87452	0.66558	0.70791	0.74774	0.62105
rs12953717	0.19921	0.10821	0.19417	0.76791	0.07503	0.22729	0.08917	0.39878	0.43557	0.11812
rs13181	0.07299	0.73592	0.02439	0.27217	0.19300	0.15628	0.68485	0.05607	0.39595	0.22914
rs1321311	0.30992	0.36615	0.14749	0.89282	0.18422	0.74295	0.80547	0.53065	0.55797	0.94619
rs1330344	0.23665	0.11549	0.87820	0.09037	0.21432	0.12259	0.07610	0.63999	0.04094	0.19827
rs13343954	0.43694	0.83300	0.23524	0.55360	0.88761	0.71762	0.88136	0.41571	0.92746	0.72457
rs1381392	0.55341	0.27671	0.73398	0.33395	0.30821	0.18676	0.06697	0.58658	0.10068	0.08700
rs1544410	0.64843	0.54081	0.64070	0.35431	0.85529	0.79173	0.93732	0.50450	0.67881	0.68247
rs1614984	0.01706	0.00485	0.59256	0.01824	0.02421	0.06712	0.02293	0.73629	0.05060	0.08001
rs16260	0.37523	0.31529	0.21313	0.74527	0.18985	0.16229	0.15917	0.09441	0.63333	0.07085
rs1665650	0.38285	0.80566	0.16785	0.70579	0.47129	0.15297	0.39807	0.05639	0.98815	0.15438
rs1669625	0.24782	0.50624	0.09680	0.94642	0.24547	0.42766	0.89400	0.23229	0.49296	0.74387
rs16892766	0.23308	0.11225	0.38264	0.14796	0.09421	0.74398	0.44456	0.83869	0.46084	0.44276
rs16940	0.11772	0.07400	0.64668	0.04004	0.26964	0.20387	0.12337	0.68080	0.07617	0.33767
rs16944	0.73817	0.93558	0.48165	0.57743	0.77310	0.51887	0.43508	0.58912	0.25723	0.75552
rs16973225	0.20128	0.10299	0.63812	0.08214	0.14098	0.24923	0.12786	0.68793	0.10367	0.17268
rs17094983	0.78493	0.70608	0.50541	0.89475	0.59005	0.63334	0.57708	0.36803	0.82152	0.44153

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs1728785	0.19093	0.65085	0.06941	0.65495	0.28535	0.13566	0.93066	0.05480	0.36567	0.40820
rs17651822	0.67327	0.56258	0.64158	0.41628	0.75511	0.56715	0.31322	0.98387	0.29003	0.40758
rs1799750	0.68087	0.50715	0.44388	0.96915	0.38442	0.98763	0.93833	0.87637	0.95172	0.88826
rs1799796	0.82990	0.54694	0.77443	0.63925	0.55219	0.96510	0.81243	0.84955	0.88604	0.79038
rs1800734	0.88966	0.66668	0.73406	0.78281	0.63006	0.49757	0.39595	0.29735	0.72350	0.27272
rs1800795	0.94961	0.91682	0.79967	0.78845	0.96528	0.97723	0.92028	0.83183	0.96767	0.86057
rs1801131	0.64851	0.67545	0.50554	0.42744	0.96438	0.78949	0.49584	0.76555	0.59734	0.50928
rs1801133	0.59124	0.42893	0.38844	0.86150	0.31386	0.85218	0.63819	0.65490	0.89010	0.57286
rs1801320	0.76314	0.46644	0.96919	0.46369	0.48789	0.73456	0.96108	0.44634	0.82871	0.91305
rs2010963	0.43090	0.41355	0.48990	0.20784	0.77646	0.27062	0.38765	0.31366	0.13031	0.86563
rs2228000	0.45533	0.27624	0.35252	0.56286	0.21151	0.71446	0.88029	0.41613	0.74983	0.63382
rs2423279	0.22357	0.08515	0.71654	0.13119	0.14269	0.32515	0.14018	0.47284	0.29866	0.14998
rs2427308	0.37675	0.18920	0.41994	0.31182	0.16239	0.39149	0.33004	0.23793	0.60812	0.21717
rs25487	0.62474	0.33803	0.86844	0.41131	0.44376	0.58419	0.30348	0.82486	0.39659	0.40312
rs2837156	0.55584	0.93697	0.28436	0.80939	0.72306	0.59160	0.72436	0.39013	0.54051	0.92251
rs2837237	0.55257	0.76235	0.34833	0.53532	0.99782	0.64732	0.48664	0.67649	0.39000	0.62158
rs2837241	0.55424	0.77011	0.34703	0.54165	0.99441	0.65833	0.50180	0.67228	0.40280	0.63771
rs2837254	0.85456	0.68368	0.77848	0.61548	0.76910	0.89731	0.64240	0.93453	0.65092	0.66079
rs3025039	0.69270	0.41092	0.67600	0.47340	0.39169	0.92998	0.70371	0.91562	0.72065	0.70848
rs3104964	0.14629	0.37618	0.17573	0.05978	0.87675	0.43852	0.46786	0.44964	0.20517	0.93779
rs3217810	0.46496	0.74742	0.25860	0.58573	0.92008	0.64462	0.80121	0.39548	0.66890	0.93858
rs3219489	0.79515	0.91481	0.54412	0.67169	0.87211	0.94588	0.75138	0.84681	0.82059	0.73938
rs367615	0.38117	0.19444	0.90445	0.16505	0.28165	0.32895	0.13651	0.75552	0.15657	0.16283
rs3802842	0.32296	0.49466	0.13660	0.84815	0.23474	0.22517	0.32399	0.09640	0.99606	0.13312
rs39453	0.05586	0.06374	0.37711	0.01644	0.33531	0.38938	0.28278	0.64659	0.16964	0.57000
rs3987	0.74853	0.48057	0.96957	0.49379	0.65478	0.33194	0.14341	0.81856	0.23513	0.26406
rs4140904	0.86269	0.62374	0.95065	0.58847	0.71828	0.92540	0.96210	0.69969	0.87355	0.84424
rs4464148	0.67638	0.65956	0.55616	0.40504	0.98363	0.92216	0.69745	0.97851	0.71754	0.77126
rs459552	0.12678	0.54185	0.08999	0.18096	0.94743	0.02867	0.54773	0.02106	0.10081	0.74821
rs4779584	0.02598	0.00837	0.20780	0.02777	0.00730	0.00321	0.00070	0.33320	0.00204	0.00134
rs4939827	0.72192	0.43888	0.63523	0.71536	0.43449	0.70485	0.40522	0.83556	0.52990	0.50125
rs5275	0.06369	0.13462	0.21672	0.02236	0.60160	0.22526	0.23555	0.41882	0.08803	0.62722
rs5277	0.22747	0.10766	0.34038	0.18670	0.08630	0.22878	0.08741	0.56832	0.12338	0.09226
rs5788	0.97498	0.96720	0.82195	0.98168	0.92372	0.73507	0.72834	0.44541	0.89915	0.60384
rs647161	0.18202	0.07138	0.32587	0.23580	0.07274	0.18302	0.06535	0.52572	0.14824	0.09716
rs6687758	0.25182	0.21179	0.18465	0.39025	0.13333	0.49870	0.52672	0.26968	0.76754	0.37644
rs689466	0.52487	0.78335	0.32405	0.49718	0.92631	0.88112	0.78168	0.74345	0.67460	0.90015
rs6983267	0.12340	0.13259	0.06988	0.98426	0.04504	0.05008	0.05679	0.03625	0.88963	0.01541
rs7014346	0.52786	0.66182	0.25874	0.72112	0.38014	0.64511	0.85197	0.35507	0.64683	0.55281
rs7278863	0.80232	0.65510	0.70522	0.57171	0.75618	0.81131	0.52255	0.80865	0.55823	0.52026
rs73376930	0.07820	0.05668	0.09171	0.20750	0.02764	0.03758	0.01081	0.36527	0.02433	0.01281
rs741864	0.84345	0.78937	0.56996	0.92500	0.69110	0.77346	0.78217	0.47813	0.95198	0.65715

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs7758229	0.39058	0.19919	0.96927	0.18174	0.33130	0.95732	0.80044	0.95198	0.76815	0.86905
rs8180040	0.14378	0.69975	0.08673	0.10281	0.51315	0.01387	0.81060	0.00673	0.02939	0.20629
rs883485	0.47713	0.47200	0.56030	0.36407	0.47713	0.17833	0.38463	0.13075	0.27177	0.53242
rs886774	0.18845	0.47256	0.18465	0.09750	0.86722	0.35714	0.20135	0.85201	0.16231	0.40668
rs9365723	0.10966	0.05444	0.16045	0.27104	0.03554	0.15489	0.13571	0.10321	0.58212	0.06204
rs961253	0.25036	0.17395	0.17647	0.63591	0.09920	0.29463	0.24787	0.17342	0.76098	0.13188
rs9894946	0.04137	0.32649	0.01221	0.96368	0.09658	0.16564	0.73419	0.05939	0.70255	0.36566
rs9929218	0.37747	0.18100	0.41305	0.37318	0.16638	0.07799	0.09178	0.04853	0.56778	0.03160

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla 17. SNPs asociados con el desarrollo de AA en el análisis de regresión logística.

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	No Ad.	AA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	234	95	1.00			0.03902	1202	0.06986
		A/G	419	141	0.77	0.56	1.06			
		G/G	184	48	0.59	0.39	0.90			
	Dom	A/A	234	95	1.00			0.03057	1202	0.07804
		A/G-G/G	603	189	0.71	0.53	0.97			
	Rec	A/A-A/G	653	236	1.00			0.04742	1203	0.09706
		G/G	184	48	0.70	0.48	1.00			
	Sobre	A/A-G/G	418	143	1.00			0.69450	1207	0.77167
		A/G	419	141	0.95	0.71	1.25			
Adit	AA,AG,GG	837	284	0.77	0.63	0.94	0.01086	1200	0.03851	
rs1052133 CAMK1 OGG1	Cod	C/C	507	188	1.00			0.10371	1203	0.06986
		C/G	275	81	0.74	0.54	1.01			
		G/G	56	15	0.67	0.36	1.25			
	Dom	C/C	507	188	1.00			0.03493	1201	0.11523
		C/G-G/G	331	96	0.73	0.54	0.98			
	Rec	C/C-C/G	782	269	1.00			0.33363	1204	0.45659
		G/G	56	15	0.74	0.40	1.37			
	Sobre	C/C-G/G	563	203	1.00			0.08886	1202	0.14401
		C/G	275	81	0.77	0.56	1.04			
Adit	CC,CG,GG	838	284	0.78	0.61	0.99	0.03837	1201	0.06396	
rs1330344 PTGS1	Cod	T/T	536	167	1.00			0.12259	1208	0.10872
		C/T	261	105	1.36	1.01	1.83			
		C/C	42	13	0.95	0.49	1.86			
	Dom	T/T	536	167	1.00			0.07610	1207	0.12259
		C/T-C/C	303	118	1.30	0.97	1.73			
	Rec	T/T-C/T	797	272	1.00			0.63999	1210	0.7111
		C/C	42	13	0.86	0.44	1.66			
	Sobre	T/T-C/C	578	180	1.00			0.04094	1206	0.1012
		C/T	261	105	1.36	1.01	1.83			
Adit	TT,CT,CC	839	285	1.17	0.92	1.48	0.19827	1208	0.22922	
rs1614984 TP53	Cod	G/G	289	119	1.00			0.06712	1206	0.06986
		A/G	413	119	0.70	0.51	0.95			
		A/A	137	47	0.77	0.51	1.16			
	Dom	G/G	289	119	1.00			0.02293	1205	0.09588
		A/G-A/A	550	166	0.72	0.54	0.95			
	Rec	G/G-A/G	702	238	1.00			0.73629	1210	0.73629
		A/A	137	47	0.94	0.64	1.37			
	Sobre	G/G-A/A	426	166	1.00			0.05060	1206	0.1012
		A/G	413	119	0.76	0.57	1.00			
Adit	GG,AG,AA	839	285	0.84	0.68	1.02	0.08001	1207	0.1143	
rs459552 APC	Cod	A/A	544	190	1.00			0.02867	1205	0.60859
		A/T	269	77	0.81	0.59	1.11			
		T/T	26	18	2.07	1.06	4.02			
	Dom	A/A	544	190	1.00			0.54773	1209	0.07804
		A/T-T/T	295	95	0.91	0.68	1.23			
	Rec	A/A-A/T	813	267	1.00			0.02106	1204	0.09706
		T/T	26	18	2.21	1.14	4.26			
	Sobre	A/A-T/T	570	208	1.00			0.10081	1207	0.14401
		A/T	269	77	0.77	0.57	1.05			
Adit	AA,AT,TT	839	285	1.04	0.81	1.34	0.74821	1210	0.74821	
rs4779584	Cod	C/C	569	167	1.00			0.00321	1198	0.00705

SNP (Gen)	Mod	Genotipo	No Ad.	AA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LS	LI			
		C/T	242	104	1.65	1.22	2.24			
		T/T	26	13	1.69	0.83	3.47			
	Dom	C/C	569	167	1.00			0.00070	1196	0.03215
		C/T-T/T	268	117	1.66	1.24	2.22			
	Rec	C/C-C/T	811	271	1.00			0.33320	1206	0.45659
		T/T	26	13	1.43	0.70	2.89			
	Sobre	C/C-T/T	595	180	1.00			0.00203	1197	0.02038
		C/T	242	104	1.60	1.19	2.16			
	Adit	CC,CT,TT	837	284	1.50	1.17	1.92	0.00134	1197	0.01345
	rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	254	99	1.00			0.05008	1173
G/T			393	133	0.81	0.59	1.12			
T/T			175	44	0.60	0.39	0.91			
Dom		G/G	254	99	1.00			0.05679	1173	0.08346
		G/T-T/T	568	177	0.75	0.55	1.01			
Rec		G/G-G/T	647	232	1.00			0.03625	1172	0.09706
		T/T	175	44	0.67	0.46	0.98			
Sobre		G/G-T/T	429	143	1.00			0.88963	1177	0.88963
		G/T	393	133	0.98	0.74	1.30			
Adit		GG,GT,TT	822	276	0.78	0.64	0.95	0.01541	1171	0.03851
rs73376930	Cod	A/A	569	172	1.00			0.03758	1205	0.05407
		A/G	244	101	1.45	1.07	1.96			
		G/G	26	12	1.60	0.77	3.35			
	Dom	A/A	569	172	1.00			0.01081	1203	0.07804
		A/G-G/G	270	113	1.46	1.09	1.96			
	Rec	A/A-A/G	813	273	1.00			0.36527	1209	0.45659
		G/G	26	12	1.41	0.68	2.92			
	Sobre	A/A-G/G	595	184	1.00			0.02433	1205	0.09797
		A/G	244	101	1.41	1.05	1.90			
	Adit	AA,AG,GG	839	285	1.37	1.07	1.76	0.01281	1204	0.03851
rs8180040	Cod	T/T	282	90	1.00			0.01386	1202	0.8106
		A/T	404	161	1.19	0.87	1.63			
		A/A	150	34	0.64	0.40	1.01			
	Dom	T/T	282	90	1.00			0.81059	1208	0.06934
		A/T-A/A	554	195	1.04	0.77	1.40			
	Rec	T/T-A/T	686	251	1.00			0.00672	1201	0.06727
		A/A	150	34	0.57	0.38	0.87			
	Sobre	T/T-A/A	432	124	1.00			0.02939	1204	0.09797
		A/T	404	161	1.37	1.03	1.82			
	Adit	TT,TA,AA	836	285	0.88	0.71	1.08	0.20629	1207	0.22922
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	423	158	1.00			0.07799	1207	0.11473
		A/G	333	107	0.85	0.63	1.14			
		A/A	83	20	0.56	0.33	0.96			
	Dom	G/G	423	158	1.00			0.09178	1207	0.09749
		A/G-A/A	416	127	0.79	0.59	1.04			
	Rec	G/G-A/G	756	265	1.00			0.04853	1206	0.09706
		A/A	83	20	0.60	0.35	1.02			
	Sobre	G/G-A/A	506	178	1.00			0.56778	1210	0.70972
		A/G	333	107	0.92	0.69	1.23			
	Adit	GG,GA,AA	839	285	0.79	0.63	0.98	0.03160	1205	0.0632

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. AA: adenoma avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior IC. LI: limite inferior intervalo confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Adit: aditivo

Tabla 18. Valores p de significación del grado de asociación de los SNPs seleccionados con el desarrollo de AA en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (controles) según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.70188	0.40013	0.78689	0.58158	0.48042	0.76417	0.47265	0.70523	0.72420	0.49297
rs1035209	0.47421	0.23128	0.56417	0.31526	0.22608	0.49955	0.23873	0.72678	0.28038	0.26591
rs10411210	0.18935	0.43856	0.16435	0.20362	0.77422	0.15644	0.47071	0.12560	0.20844	0.83787
rs1042522	0.51933	0.62301	0.38530	0.36601	0.93875	0.49383	0.42093	0.52602	0.26705	0.66939
rs10505477	0.05255	0.04081	0.05212	0.77015	0.01523	0.01819	0.01821	0.02217	0.78297	0.00466
rs1052133	0.20424	0.07469	0.55001	0.12205	0.09722	0.13400	0.04594	0.39142	0.10388	0.05424
rs1060915	0.03567	0.04993	0.27385	0.01010	0.33541	0.11501	0.09328	0.46121	0.03755	0.35772
rs10774214	0.73533	0.46019	0.60392	0.71228	0.43790	0.58722	0.55586	0.31578	0.89787	0.35808
rs10795668	0.34700	0.16355	100.000	0.16374	0.27737	0.43026	0.23399	0.87717	0.20083	0.39080
rs11014993	0.03616	0.03685	0.37369	0.01197	0.13303	0.10289	0.05727	0.70172	0.03314	0.13896
rs11255841	0.26484	0.11254	0.94679	0.11779	0.18743	0.45795	0.27935	0.74786	0.21143	0.45127
rs1130409	0.16108	0.18657	0.08266	0.77452	0.06083	0.33375	0.36544	0.16210	0.71572	0.15706
rs1136410	0.97794	0.99718	0.84067	0.93568	0.95175	0.99974	0.98959	0.98879	0.98500	0.99446
rs1143634	0.26399	0.63185	0.10270	0.82407	0.32936	0.43971	0.78327	0.20106	0.78086	0.49604
rs11903757	0.33001	0.36606	0.35351	0.21545	0.58919	0.42559	0.30580	0.59330	0.21719	0.44976
rs11987193	0.47956	0.52268	0.24100	0.95426	0.32702	0.51008	0.68098	0.24709	0.86641	0.42793
rs12080929	0.47538	0.26059	0.88283	0.22720	0.40558	0.35054	0.15735	0.92999	0.16914	0.24589
rs1229984	0.08687	0.03074	0.38003	0.04604	0.02707	0.03832	0.01074	0.52363	0.01420	0.01175
rs1236913	0.15397	0.44943	0.05622	0.82364	0.23808	0.07120	0.33396	0.02409	0.72830	0.14511
rs12548021	0.26861	0.10553	0.56352	0.22830	0.14209	0.30538	0.12467	0.72847	0.20032	0.19480
rs12701937	0.68211	0.39036	0.89522	0.44110	0.49030	0.46232	0.22172	0.84112	0.27775	0.32392
rs12917	0.89252	0.93630	0.63351	0.96448	0.85068	0.85051	0.59936	0.90495	0.57305	0.64597
rs12953717	0.27897	0.77789	0.11713	0.25280	0.25964	0.38154	0.97199	0.19232	0.25761	0.41370
rs13181	0.03107	0.69112	0.02009	0.05262	0.41315	0.01777	0.58861	0.01439	0.02916	0.43132
rs1321311	0.22259	0.11451	0.84115	0.08523	0.24248	0.12794	0.04734	0.84228	0.05655	0.09897
rs1330344	0.22936	0.11732	0.84502	0.08691	0.23562	0.14038	0.05823	0.98859	0.05171	0.12529
rs13343954	0.73313	0.55815	0.72530	0.46273	0.68682	0.68343	0.62010	0.57842	0.47542	0.79042
rs1381392	0.41613	0.26350	0.29795	0.52815	0.19248	0.52297	0.33271	0.37694	0.57513	0.26173
rs1544410	0.94811	0.74642	0.88463	0.83527	0.76158	0.95488	0.79685	0.81450	0.93740	0.76143
rs1614984	0.06046	0.01981	0.66721	0.04978	0.06595	0.06115	0.01915	0.60285	0.05921	0.05837
rs16260	0.69780	0.58995	0.42235	0.95753	0.44466	0.64944	0.47596	0.41759	0.82310	0.36956
rs1665650	0.76232	0.46218	0.87518	0.49837	0.50529	0.86258	0.58669	0.87291	0.63143	0.61066
rs1669625	0.42495	0.19236	0.64407	0.24990	0.20417	0.59108	0.32000	0.60787	0.41824	0.30689
rs16892766	0.82511	0.95667	0.53701	0.94403	0.86586	0.81802	0.89840	0.52625	0.99929	0.80791
rs16940	0.03871	0.05321	0.27927	0.01108	0.34345	0.11828	0.09601	0.46305	0.03881	0.36321
rs16944	0.81665	0.95974	0.53796	0.71445	0.73476	0.91110	0.96423	0.67368	0.81189	0.81033
rs16973225	0.55594	0.39877	100.000	0.35728	0.55594	0.31119	0.25407	0.35884	0.21640	0.30324
rs17094983	0.99995	0.99187	0.99758	0.99261	0.99234	0.96378	0.78834	0.90416	0.82079	0.78974
rs1728785	0.63758	0.61021	0.35580	0.97047	0.43860	0.64412	0.72730	0.34876	0.88742	0.51283
rs17651822	0.87970	0.90410	0.61458	0.90229	0.77267	0.95767	0.90426	0.83111	0.81802	0.98615
rs1799750	0.76320	0.69230	0.65544	0.46428	0.99072	0.90848	0.71207	0.92357	0.67881	0.85825
rs1799796	0.88049	0.96738	0.62477	0.82371	0.81448	0.84802	0.89232	0.62815	0.68864	0.92649
rs1800734	0.53217	0.48403	0.29712	0.81113	0.33233	0.46285	0.38637	0.27000	0.70908	0.25804
rs1800795	0.74285	0.45355	0.93173	0.48494	0.55831	0.92502	0.70804	0.99709	0.71107	0.78339

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs1801131	0.63059	0.79318	0.41649	0.49721	0.90826	0.94764	0.93905	0.77573	0.82640	0.95950
rs1801133	0.76442	0.48294	0.67513	0.70338	0.47405	0.66577	0.39554	0.57957	0.66939	0.37379
rs1801320	0.81555	0.94245	0.53701	0.85821	0.97508	0.65793	0.98867	0.36390	0.89083	0.87340
rs2010963	0.54123	0.60052	0.45809	0.30782	0.98117	0.54479	0.97592	0.29435	0.50783	0.59662
rs2228000	0.69120	0.56504	0.43133	0.91331	0.42645	0.94091	0.79424	0.76308	0.93700	0.73692
rs2423279	0.53449	0.27323	0.56415	0.45784	0.27884	0.54756	0.29056	0.53220	0.50385	0.28124
rs2427308	0.12089	0.04673	0.30493	0.10532	0.04022	0.21557	0.11558	0.24316	0.25748	0.08235
rs25487	0.59465	0.33803	0.98781	0.34262	0.50299	0.50903	0.32064	0.81149	0.25346	0.56446
rs2837156	0.21976	0.86307	0.11275	0.53991	0.21976	0.10798	0.75434	0.04351	0.48489	0.95294
rs2837237	0.26854	0.74836	0.13736	0.45852	0.93995	0.21838	0.66553	0.11932	0.38276	0.99163
rs2837241	0.26854	0.74836	0.13736	0.45852	0.93995	0.21838	0.66553	0.11932	0.38276	0.99163
rs2837254	0.51314	0.98644	0.25892	0.75854	0.80582	0.41210	0.88530	0.20570	0.63703	0.87358
rs3025039	0.50381	0.24782	0.97022	0.24356	0.27777	0.68243	0.40000	0.94097	0.38212	0.44304
rs3104964	0.02006	0.25767	0.04418	0.00825	0.72471	0.04350	0.24517	0.09601	0.01566	0.89146
rs3217810	0.24246	0.25687	0.55972	0.17898	0.24246	0.19211	0.34739	0.15170	0.25036	0.47720
rs3219489	0.40629	0.21768	0.91905	0.18436	0.35514	0.46530	0.33787	0.66877	0.22036	0.56521
rs367615	0.44109	0.30042	0.33079	0.46558	0.22877	0.47570	0.32957	0.34895	0.49361	0.25471
rs3802842	0.07343	0.18159	0.02816	0.99033	0.04437	0.10220	0.16169	0.04640	0.84533	0.04969
rs39453	0.37579	0.85877	0.21001	0.33932	0.66194	0.32514	0.92698	0.14947	0.41292	0.46402
rs3987	0.67606	0.59059	0.40366	0.89373	0.40917	0.47400	0.26559	0.41112	0.68191	0.22524
rs4140904	0.20410	0.66483	0.13430	0.20476	0.77414	0.27677	0.65992	0.18759	0.23799	0.83448
rs4464148	0.89654	0.90104	0.70087	0.69790	0.91769	0.86967	0.96876	0.61012	0.75099	0.77629
rs459552	0.00270	0.67833	0.00156	0.07833	0.45470	0.00882	0.94479	0.00337	0.18450	0.33148
rs4779584	0.02336	0.00719	0.22162	0.02242	0.00661	0.00377	0.00091	0.20463	0.00361	0.00110
rs4939827	0.62366	0.39668	0.89325	0.36285	0.63458	0.74034	0.59559	0.73979	0.43878	0.87552
rs5275	0.12620	0.25791	0.21971	0.05263	0.81598	0.22527	0.48603	0.20332	0.12608	0.91555
rs5277	0.15952	0.06752	0.33079	0.12328	0.05547	0.20003	0.08247	0.40007	0.13524	0.07287
rs5788	0.62939	0.64169	0.35351	0.86260	0.49457	0.56021	0.46611	0.34496	0.66127	0.35666
rs647161	0.00548	0.00139	0.12854	0.02837	0.00214	0.01148	0.00286	0.22922	0.02820	0.00569
rs6687758	0.27308	0.30009	0.15914	0.51741	0.18664	0.25332	0.36771	0.12431	0.64146	0.21694
rs689466	0.65023	0.46231	0.73446	0.36827	0.61248	0.55428	0.30315	0.96571	0.27910	0.39205
rs6983267	0.06053	0.06101	0.04199	0.90810	0.01878	0.02170	0.02676	0.01862	0.87714	0.00592
rs7014346	0.88718	0.74316	0.82783	0.62623	0.90552	0.74038	0.44498	0.87777	0.51080	0.54064
rs7278863	0.29041	0.86270	0.18798	0.56946	0.29041	0.18022	0.92890	0.06918	0.67686	0.82707
rs73376930	0.13381	0.05532	0.28609	0.11662	0.04495	0.11363	0.04271	0.31526	0.08866	0.03770
rs741864	0.87654	0.75929	0.63891	0.85826	0.69010	0.90597	0.90489	0.65716	0.99823	0.82587
rs7758229	0.54201	0.31381	0.88904	0.27283	0.46432	0.57923	0.29824	0.68711	0.40724	0.32151
rs8180040	0.09820	0.54658	0.07227	0.06130	0.58461	0.05644	0.53433	0.04280	0.03973	0.51309
rs883485	0.39233	0.21863	100.000	0.18650	0.39233	0.17862	0.13098	0.36083	0.10456	0.17024
rs886774	0.15404	0.14519	0.48408	0.05309	0.48836	0.17917	0.11164	0.72531	0.06785	0.33421
rs9365723	0.23184	0.65294	0.08764	0.56647	0.26733	0.32916	0.73160	0.13725	0.58852	0.35371
rs961253	0.76219	0.48002	0.98312	0.48815	0.59103	0.56019	0.32530	0.47087	0.58783	0.28215
rs9894946	0.35921	0.45925	0.16458	0.84373	0.27218	0.43417	0.39821	0.23498	0.70230	0.26346
rs9929218	0.65281	0.55660	0.38174	0.95554	0.40509	0.52583	0.35867	0.34079	0.73061	0.26606

^aValores p obtenidos mediante análisis univariante. ^bValores p obtenidos mediante análisis de regresión logística no condicional ajustado por sexo, edad, consumo de tabaco, alcohol, AINES y antiagregantes plaquetarios. Cod: Modelo de herencia codominante. Dom: dominante. Rec: Recesivo. Sob: Sobredominante. Adi: Log- aditivo.

Tabla19. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas Avanzados en pacientes sin historia familiar de CCR (controles) en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC LI	95% LS	Valor p	AIC	FDR
rs10505477 CASC8	Cod	A/A	117	62	1.00			0.018185	698.2	0.07277
		A/G	204	82	0.70	0.46	1.06			
		G/G	106	30	0.47	0.28	0.80			
	Dom	A/A	117	62	1.00			0.018210	698.6	0.06872
		A/G-G/G	310	112	0.62	0.42	0.92			
	Rec	A/A-A/G	321	144	1.00			0.022171	699.0	0.09153
		G/G	106	30	0.59	0.37	0.94			
	Sobre	A/A-G/G	223	92	1.00			0.782972	704.1	0.87509
		A/G	204	82	0.95	0.66	1.37			
	Adit	AA,AG,GG	427	174	0.69	0.53	0.89	0.004659	696.2	0.02813
rs1052133 CAMK1 OGG1	Cod	C/C	251	115	1.00			0.13400	700.8	0.09994
		C/G	147	49	0.69	0.46	1.04			
		G/G	30	10	0.64	0.29	1.38			
	Dom	C/C	251	115	1.00			0.04594	698.8	0.134
		C/G-G/G	177	59	0.68	0.46	1.00			
	Rec	C/C-C/G	398	164	1.00			0.39142	702.0	0.57207
		G/G	30	10	0.72	0.34	1.55			
	Sobre	C/C-G/G	281	125	1.00			0.10388	700.1	0.15182
		C/G	147	49	0.72	0.48	1.07			
	Adit	CC,CG,GG	428	174	0.74	0.55	1.01	0.05424	699.1	0.12322
rs1060915 BRCA1	Cod	A/A	182	59	1.00			0.11501	704.4	0.15201
		A/G	197	101	1.48	0.99	2.19			
		G/G	49	15	0.99	0.51	1.94			
	Dom	A/A	182	59	1.00			0.09328	703.9	0.13219
		A/G-G/G	246	116	1.38	0.94	2.03			
	Rec	A/A-A/G	379	160	1.00			0.46121	706.2	0.58654
		G/G	49	15	0.79	0.42	1.48			
	Sobre	A/A-G/G	231	74	1.00			0.03755	702.4	0.08388
		A/G	197	101	1.48	1.02	2.14			
	Adit	AA,AG,GG	428	175	1.14	0.86	1.52	0.35772	705.9	0.46006
rs11014993 MYO3A LOC105376458	Cod	T/T	264	124	1.00			0.10289	704.2	0.10881
		C/T	151	43	0.65	0.43	0.98			
		C/C	13	8	1.05	0.41	2.66			
	Dom	T/T	264	124	1.00			0.05727	703.1	0.13219
		C/T-C/C	164	51	0.68	0.46	1.02			
	Rec	T/T-C/T	415	167	1.00			0.70172	706.6	0.7407
		C/C	13	8	1.20	0.48	3.02			
	Sobre	T/T-C/C	277	132	1.00			0.03314	702.2	0.08388
		C/T	151	43	0.64	0.43	0.97			
	Adit	TT,CT,CC	428	175	0.78	0.56	1.09	0.13896	704.6	0.22976
rs1229984 ADH1	Cod	C/C	370	138	1.00			0.03832	699.7	0.06805
		C/T	55	34	1.88	1.15	3.08			
		T/T	2	2	2.16	0.26	17.70			
	Dom	C/C	370	138	1.00			0.01074	697.7	0.10331
		C/T-T/T	57	36	1.89	1.17	3.07			
	Rec	C/C-C/T	425	172	1.00			0.52363	703.8	0.62181
		T/T	2	2	1.98	0.24	16.04			
	Sobre	C/C-T/T	372	140	1.00			0.01420	698.2	0.08388
		C/T	55	34	1.87	1.14	3.06			
	Adit	CC,CT,TT	427	174	1.80	1.14	2.84	0.01175	697.9	0.04464
rs1236913 PTGS1	Cod	C/C	360	142	1.00			0.07120	700.9	0.42302
		C/T	65	28	1.12	0.68	1.85			
		T/T	2	4	7.29	1.24	43.05			
	Dom	C/C	360	142	1.00			0.33396	703.3	0.12298

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC LI	95% LS	Valor p	AIC	FDR
		C/T-T/T	67	32	1.27	0.79	2.05			
	Rec	C/C-C/T	425	170	1.00			0.02409	699.1	0.09153
		T/T	2	4	7.17	1.22	42.23			
	Sobre	C/C-T/T	362	146	1.00			0.72830	704.1	0.86485
		C/T	65	28	1.09	0.66	1.80			
Adit	CC,CT,TT	427	174	1.39	0.90	2.14	0.14511	702.1	0.22976	
rs13181 ERCC2 KLC3	Cod	T/T	191	74	1.00			0.01777	695.3	0.65786
		G/T	170	84	1.33	0.90	1.98			
		G/G	66	15	0.56	0.29	1.07			
	Dom	T/T	191	74	1.00			0.58861	701.1	0.06872
		G/T-G/G	236	99	1.11	0.76	1.61			
	Rec	T/T-G/T	361	158	1.00			0.01439	695.4	0.09153
		G/G	66	15	0.48	0.26	0.89			
	Sobre	T/T-G/G	257	89	1.00			0.02916	696.6	0.08388
		G/T	170	84	1.51	1.04	2.20			
Adit	TT,GT,GG	427	173	0.90	0.69	1.17	0.43132	700.7	0.51219	
rs1321311 TRNAI25	Cod	C/C	213	99	1.00			0.12794	701.0	0.09994
		A/C	182	61	0.67	0.45	0.99			
		A/A	32	14	0.78	0.39	1.58			
	Dom	C/C	213	99	1.00			0.04734	699.2	0.134
		A/C-A/A	214	75	0.69	0.47	1.00			
	Rec	C/C-A/C	395	160	1.00			0.84228	703.1	0.84228
		A/A	32	14	0.93	0.47	1.85			
	Sobre	C/C-A/A	245	113	1.00			0.05655	699.5	0.10226
		A/C	182	61	0.69	0.47	1.01			
Adit	CC,AC,AA	427	174	0.78	0.58	1.05	0.09897	700.4	0.18804	
rs1614984 TP53	Cod	G/G	148	77	1.00			0.06115	703.2	0.07277
		A/G	207	70	0.62	0.42	0.93			
		A/A	73	28	0.68	0.40	1.16			
	Dom	G/G	148	77	1.00			0.01915	701.3	0.11619
		A/G-A/A	280	98	0.64	0.44	0.93			
	Rec	G/G-A/G	355	147	1.00			0.60285	706.5	0.67378
		A/A	73	28	0.88	0.54	1.44			
	Sobre	G/G-A/A	221	105	1.00			0.05921	703.2	0.10226
		A/G	207	70	0.70	0.49	1.02			
Adit	GG,AG,AA	428	175	0.78	0.60	1.01	0.05837	703.2	0.12322	
rs16940 BRCA1	Cod	A/A	182	59	1.00			0.11828	702.0	0.15201
		A/G	196	100	1.47	0.99	2.19			
		G/G	49	15	0.99	0.51	1.94			
	Dom	A/A	182	59	1.00			0.09601	701.5	0.13219
		A/G-G/G	245	115	1.38	0.94	2.03			
	Rec	A/A-A/G	378	159	1.00			0.46305	703.7	0.58654
		G/G	49	15	0.79	0.42	1.48			
	Sobre	A/A-G/G	231	74	1.00			0.03881	700.0	0.08388
		A/G	196	100	1.48	1.02	2.14			
Adit	AA,AG,GG	427	174	1.14	0.86	1.52	0.36321	703.4	0.46006	
rs2837156 IGSF5	Cod	T/T	329	133	1.00			0.10798	704.3	0.79625
		C/T	92	42	1.14	0.74	1.76			
		C/C	7	0	0.00	0.00				
	Dom	T/T	329	133	1.00			0.75434	706.7	0.13219
		C/T-C/C	99	42	1.07	0.70	1.64			
	Rec	T/T-C/T	421	175	1.00			0.04351	702.7	0.11019
		C/C	7	0	0.00	0.00				
	Sobre	T/T-C/C	336	133	1.00			0.48489	706.3	0.61419
		C/T	92	42	1.17	0.76	1.80			
Adit	TT,CT,CC	428	175	0.99	0.66	1.48	0.95294	706.8	0.95294	
rs3104964 C8orf37- AS1	Cod	A/A	137	65	1.00			0.04350	702.5	0.33272
		A/G	224	71	0.67	0.45	1.02			
		G/G	67	39	1.19	0.71	1.98			
	Dom	A/A	137	65	1.00			0.24517	705.4	0.10331
		A/G-G/G	291	110	0.80	0.54	1.17			

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC LI	95% LS	Valor p	AIC	FDR
	Rec	A/A-A/G	361	136	1.00			0.09601	704.0	0.20269
		G/G	67	39	1.48	0.94	2.35			
	Sobre	A/A-G/G	204	104	1.00			0.01566	700.9	0.08388
		A/G	224	71	0.63	0.44	0.92			
	Adit	AA,AG,GG	428	175	1.02	0.79	1.32	0.89146	706.7	0.94099
rs3802842 COLCA1 COLCA2	Cod	A/A	225	82	1.00			0.10220	701.7	0.23631
		A/C	169	68	1.17	0.79	1.73			
		C/C	33	24	1.95	1.06	3.59			
	Dom	A/A	225	82	1.00			0.16169	702.3	0.13219
		A/C-C/C	202	92	1.30	0.90	1.87			
	Rec	A/A-A/C	394	150	1.00			0.04640	700.3	0.11019
		C/C	33	24	1.82	1.02	3.26			
	Sobre	A/A-C/C	258	106	1.00			0.84533	704.2	0.87714
		A/C	169	68	1.04	0.71	1.51			
	Adit	AA,AC,CC	427	174	1.32	1.00	1.73	0.04969	700.4	0.12322
rs459552 APC	Cod	A/A	275	115	1.00			0.008818	699.3	0.94479
		A/T	145	47	0.82	0.55	1.24			
		T/T	8	13	3.72	1.45	9.58			
	Dom	A/A	275	115	1.00			0.944791	706.8	0.06872
		A/T-T/T	153	60	0.99	0.67	1.45			
	Rec	A/A-A/T	420	162	1.00			0.003372	698.2	0.06408
		T/T	8	13	3.96	1.55	10.11			
	Sobre	A/A-T/T	283	128	1.00			0.184499	705.0	0.25039
		A/T	145	47	0.76	0.51	1.14			
	Adit	AA,AT,TT	428	175	1.17	0.85	1.62	0.331479	705.8	0.46006
rs4779584	Cod	C/C	304	103	1.00			0.0037670	695.1	0.01727
		C/T	112	63	1.88	1.26	2.81			
		T/T	11	8	2.31	0.87	6.11			
	Dom	C/C	304	103	1.00			0.0009089	693.2	0.06872
		C/T-T/T	123	71	1.92	1.31	2.83			
	Rec	C/C-C/T	416	166	1.00			0.2046336	702.6	0.3888
		T/T	11	8	1.88	0.72	4.93			
	Sobre	C/C-T/T	315	111	1.00			0.0036110	695.8	0.06861
		C/T	112	63	1.80	1.21	2.67			
	Adit	CC,CT,TT	427	174	1.73	1.25	2.40	0.0011050	693.6	0.02099
rs647161 C5orf66	Cod	A/A	166	93	1.00			0.011483	699.8	0.02713
		A/C	199	64	0.58	0.39	0.86			
		C/C	63	18	0.55	0.30	1.00			
	Dom	A/A	166	93	1.00			0.002856	697.9	0.06872
		A/C-C/C	262	82	0.57	0.39	0.83			
	Rec	A/A-A/C	365	157	1.00			0.229217	705.3	0.39592
		C/C	63	18	0.71	0.40	1.26			
	Sobre	A/A-C/C	229	111	1.00			0.028203	701.9	0.08388
		A/C	199	64	0.66	0.45	0.96			
	Adit	AA,AC,CC	428	175	0.68	0.52	0.90	0.005690	699.1	0.02813
rs6983267 CCAT2 CASC8	Cod	G/G	127	65	1.00			0.021702	685.9	0.08473
		G/T	191	78	0.73	0.48	1.11			
		T/T	102	28	0.48	0.28	0.82			
	Dom	G/G	127	65	1.00			0.026758	686.6	0.06872
		G/T-T/T	293	106	0.64	0.43	0.95			
	Rec	G/G-G/T	318	143	1.00			0.018620	686.0	0.09153
		T/T	102	28	0.57	0.36	0.92			
	Sobre	G/G-T/T	229	93	1.00			0.877138	691.5	0.87714
		G/T	191	78	0.97	0.67	1.41			
	Adit	GG,GT,TT	420	171	0.70	0.54	0.90	0.005923	683.9	0.02813
rs73376930	Cod	A/A	308	111	1.00			0.11363	704.4	0.09994
		A/G	110	57	1.46	0.98	2.18			
		G/G	10	7	1.91	0.68	5.33			
	Dom	A/A	308	111	1.00			0.04271	702.7	0.13219
		A/G-G/G	120	64	1.50	1.02	2.21			
Rec	A/A-A/G	418	168	1.00			0.31526	705.8	0.49916	

SNP	Mod	Genotipo	No Ade.	AA	OR	IC 95% LI	LS	Valor p	AIC	FDR
		G/G	10	7	1.70	0.61	4.72			
	Sobre	A/A-G/G	318	118	1.00			0.08866	703.9	0.14037
		A/G	110	57	1.42	0.95	2.11			
	Adit	AA,AG,GG	428	175	1.43	1.02	2.00	0.03770	702.4	0.11937
rs8180040	Cod	T/T	141	53	1.00			0.05644	701.8	0.63452
		A/T	208	100	1.31	0.87	1.97			
		A/A	77	22	0.69	0.38	1.25			
	Dom	T/T	141	53	1.00			0.53433	705.2	0.11619
		A/T-A/A	285	122	1.13	0.76	1.68			
	Rec	T/T-A/T	349	153	1.00			0.04280	701.5	0.11019
		A/A	77	22	0.59	0.34	1.00			
	Sobre	T/T-A/A	218	75	1.00			0.03973	701.3	0.08388
		A/T	208	100	1.47	1.02	2.13			
	Adit	TT,AT,AA	426	175	0.91	0.70	1.20	0.51309	705.2	0.57345

Mod: modelo genético. No Ade: no adenoma. AA: adenoma avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: limite superior IC. LI: limite inferior intervalo confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

Tabla 20. Valores p de significación del grado de asociación de los SNPs seleccionados para el estudio y a la aparición de AA en los FPG de pacientes con CCR según los diferentes modelos de herencia. Análisis univariante y multivariante.

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs10114408	0.16263	0.07453	0.20207	0.58776	0.06323	0.15392	0.05440	0.37142	0.33160	0.08790
rs1035209	0.47170	0.29011	0.37916	0.46435	0.22890	0.45205	0.21890	0.57308	0.29579	0.21015
rs10411210	0.15855	0.97358	0.05766	0.71328	0.68380	0.53197	0.88406	0.26121	0.96706	0.74647
rs1042522	0.05552	0.99420	0.02188	0.22428	0.34422	0.90875	0.91437	0.71186	0.76502	0.95248
rs10505477	0.79670	0.69619	0.52157	0.88676	0.53134	0.91572	0.67642	0.87140	0.79861	0.70772
rs1052133	0.21937	0.11146	0.23749	0.27821	0.08216	0.77430	0.47997	0.74376	0.56420	0.48348
rs1060915	0.88315	0.66522	0.70674	0.85514	0.61842	0.89907	0.70217	0.71218	0.88281	0.64723
rs10774214	0.14065	0.12553	0.09159	0.62661	0.05335	0.38135	0.88281	0.21346	0.34721	0.64018
rs10795668	0.06949	0.28334	0.10354	0.04288	0.91741	0.32166	0.86816	0.16863	0.32288	0.62269
rs11014993	0.32862	0.31928	0.41585	0.17792	0.56253	0.15717	0.45481	0.12849	0.17411	0.88373
rs11255841	0.47279	0.76457	0.22246	0.69636	0.45143	0.41534	0.21580	0.39144	0.45630	0.18573
rs1130409	0.55473	0.42212	0.33830	0.91687	0.28268	0.70971	0.68218	0.41517	0.75602	0.46030
rs1136410	0.98435	0.98541	0.85920	0.98728	0.96012	0.99656	0.93809	0.98788	0.93440	0.94431
rs1143634	0.43155	0.22390	0.46438	0.34263	0.19487	0.85796	0.58648	0.97817	0.58634	0.62847
rs11903757	0.70876	0.79328	0.40798	0.98898	0.63556	0.41809	0.54135	0.20199	0.82079	0.37179
rs11987193	0.55732	0.32057	0.92168	0.28785	0.47420	0.94694	0.84932	0.84404	0.75928	0.95125
rs12080929	0.81542	0.52341	0.85806	0.58584	0.57052	0.85207	0.79157	0.57712	0.96298	0.65633
rs1229984	0.32219	0.13293	0.63128	0.16151	0.14044	0.19438	0.07380	0.75863	0.07791	0.10233
rs1236913	0.98219	0.93377	0.87787	0.90804	0.96030	0.62008	0.85018	0.35082	0.75718	0.94525
rs12548021	0.85078	0.81243	0.57217	0.90419	0.65771	0.75098	0.95761	0.48881	0.60626	0.76874
rs12701937	0.12147	0.76719	0.06589	0.14223	0.51663	0.38615	0.69977	0.26019	0.25252	0.78344
rs12917	0.67077	0.68903	0.50389	0.50924	0.89019	0.80196	0.96260	0.51564	0.83836	0.80091
rs12953717	0.26979	0.48773	0.10844	0.46523	0.16137	0.28720	0.27660	0.15372	0.81641	0.12297
rs13181	0.58652	0.38548	0.42235	0.70343	0.30553	0.32123	0.15806	0.99107	0.14999	0.29761
rs1321311	0.00954	0.00429	0.06382	0.05806	0.00234	0.16678	0.08568	0.22126	0.26561	0.05843
rs1330344	0.79428	0.51457	0.99638	0.50109	0.58204	0.60385	0.74012	0.41019	0.49835	0.99587
rs13343954	0.29951	0.77681	0.12047	0.91179	0.52806	0.67620	0.48218	0.53105	0.55527	0.42960
rs1381392	0.63064	0.67345	0.47246	0.46231	0.91464	0.12999	0.06036	0.77277	0.04338	0.12633
rs1544410	0.50991	0.58788	0.42823	0.27032	0.96462	0.40344	0.58961	0.17865	0.61663	0.27374
rs1614984	0.24841	0.09829	0.74543	0.16782	0.17957	0.70799	0.50912	0.79721	0.40947	0.74888
rs16260	0.50053	0.37766	0.31948	0.68545	0.26754	0.14269	0.22194	0.06834	0.71735	0.08978
rs1665650	0.11418	0.69648	0.06202	0.22197	0.72678	0.01729	0.64729	0.00464	0.42760	0.15035
rs1669625	0.01128	0.02591	0.00935	0.29052	0.00497	0.05829	0.28584	0.01791	0.94404	0.07461
rs16892766	0.11520	0.03993	0.53701	0.04889	0.03764	0.39611	0.40384	0.32405	0.33274	0.49388
rs16940	0.81628	0.53957	0.71402	0.71103	0.53262	0.84073	0.57771	0.71610	0.74430	0.55946
rs16944	0.22190	0.94985	0.10730	0.24814	0.45353	0.05270	0.22516	0.11599	0.02469	0.88087
rs16973225	0.27789	0.13194	0.84881	0.11101	0.18048	0.57024	0.32479	0.90740	0.29061	0.39735
rs17094983	0.48178	0.57320	0.24112	0.83983	0.40827	0.03179	0.14960	0.01507	0.39956	0.06359
rs1728785	0.21777	0.89703	0.08877	0.50328	0.46103	0.11853	0.76098	0.06245	0.23503	0.66294
rs17651822	0.22277	0.48621	0.18061	0.20961	0.88103	0.16742	0.07895	0.82729	0.05867	0.15222
rs1799750	0.40427	0.18303	0.52334	0.49843	0.22384	0.85801	0.81119	0.69329	0.58834	0.93239
rs1799796	0.53575	0.37200	0.35952	0.66008	0.27995	0.73386	0.92984	0.44080	0.75263	0.70278
rs1800734	0.89913	0.93073	0.64746	0.88048	0.79963	0.90084	0.76979	0.67027	0.94097	0.68404

SNP	Univariante ^a					Multivariante ^b				
	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi	Cod	Dom	Rec	Sob	Adi
rs1800795	0.79977	0.54623	0.64590	0.75384	0.50388	0.90694	0.71159	0.91653	0.66003	0.82650
rs1801131	0.90455	0.73987	0.85806	0.65737	0.86207	0.49498	0.24484	0.53606	0.42317	0.25132
rs1801133	0.70740	0.67542	0.41706	0.89337	0.47840	0.94528	0.78443	0.92452	0.73910	0.88594
rs1801320	0.59616	0.32503	0.63548	0.37676	0.30933	0.95332	0.80907	0.89582	0.77515	0.85135
rs2010963	0.74923	0.52608	0.83722	0.44752	0.69713	0.24208	0.12830	0.84860	0.09659	0.28023
rs2228000	0.60393	0.32902	0.60250	0.47192	0.32264	0.45466	0.93679	0.22443	0.57157	0.57101
rs2423279	0.35894	0.18006	0.92829	0.16355	0.32286	0.53438	0.26305	0.75488	0.34800	0.32007
rs2427308	0.97950	0.90819	0.89530	0.86243	0.95832	0.88753	0.84449	0.69818	0.72158	0.97159
rs25487	0.91636	0.69209	0.80074	0.83148	0.68076	0.71486	0.59763	0.44499	0.97763	0.44241
rs2837156	0.96099	0.77938	0.96540	0.78388	0.79630	0.98162	0.88211	0.87247	0.92565	0.85826
rs2837237	0.99125	0.91592	0.96221	0.89878	0.93869	0.66819	0.52417	0.42199	0.73569	0.41996
rs2837241	0.99264	0.92726	0.95901	0.90936	0.94954	0.68260	0.54770	0.42802	0.76061	0.43963
rs2837254	0.79558	0.57755	0.60842	0.68667	0.52064	0.45823	0.58142	0.21746	0.91771	0.38449
rs3025039	0.88033	0.98513	0.62162	0.88411	0.87403	0.88470	0.75792	0.76513	0.67543	0.85353
rs3104964	0.99103	0.91580	0.91044	0.99039	0.89389	0.71808	0.84016	0.48996	0.48787	0.81740
rs3217810	0.73941	0.48752	0.63712	0.54993	0.45291	0.77291	0.47499	0.82545	0.50217	0.47687
rs3219489	0.48484	0.28119	0.42055	0.47756	0.23008	0.19932	0.09402	0.82865	0.07324	0.18727
rs367615	0.34936	0.42404	0.36589	0.21500	0.73136	0.44593	0.32200	0.65929	0.21712	0.50084
rs3802842	0.93332	0.71256	0.87261	0.77733	0.72232	0.93436	0.80706	0.85312	0.72172	0.91523
rs39453	0.03340	0.01274	0.98366	0.01452	0.06803	0.19592	0.07503	0.39558	0.24486	0.08903
rs3987	0.51567	0.64589	0.40564	0.27032	0.85986	0.34337	0.37864	0.42167	0.14543	0.88878
rs4140904	0.33149	0.79481	0.14204	0.60711	0.42589	0.02821	0.59723	0.01937	0.08675	0.63582
rs4464148	0.72476	0.61743	0.65398	0.43137	0.89355	0.65941	0.41727	0.51564	0.73569	0.36181
rs459552	0.69764	0.65401	0.41585	0.89362	0.51278	0.57516	0.35055	0.84868	0.29341	0.47226
rs4779584	0.54020	0.28765	0.55886	0.39561	0.26775	0.43318	0.21939	0.95280	0.19837	0.31212
rs4939827	0.68296	0.80354	0.38259	0.69629	0.52485	0.60332	0.44176	0.39645	0.89940	0.32270
rs5275	0.43110	0.32452	0.61975	0.19616	0.60972	0.55776	0.27995	0.74182	0.38134	0.33933
rs5277	0.86077	0.64263	0.70023	0.73161	0.59780	0.73743	0.48535	0.86955	0.43642	0.58122
rs5788	0.62240	0.67246	0.34857	0.83361	0.55090	0.95225	0.75718	0.99142	0.75532	0.77047
rs647161	0.81893	0.52743	0.84418	0.60378	0.57351	0.76727	0.47781	0.69750	0.63543	0.47905
rs6687758	0.71167	0.46563	0.59382	0.57025	0.41839	0.99515	0.94902	0.93020	0.97199	0.93383
rs689466	0.55376	0.72675	0.27788	0.95271	0.51573	0.64003	0.35044	0.69954	0.41885	0.35112
rs6983267	0.88630	0.81660	0.62864	0.87921	0.67096	0.95965	0.92933	0.77411	0.89601	0.82727
rs7014346	0.16077	0.77112	0.05995	0.32452	0.25018	0.27399	0.48612	0.25606	0.14368	0.95545
rs7278863	0.73491	0.64635	0.46237	0.81986	0.53591	0.33994	0.33338	0.17950	0.61762	0.20743
rs73376930	0.38264	0.41761	0.19070	0.80653	0.24734	0.29576	0.12478	0.90516	0.12895	0.17996
rs741864	0.47926	0.49405	0.25208	0.75298	0.34619	0.36142	0.55637	0.15746	0.92798	0.34119
rs7758229	0.70432	0.41951	0.93721	0.43075	0.52015	0.65384	0.40453	0.49642	0.67821	0.35664
rs8180040	0.79937	0.95972	0.51813	0.66126	0.70310	0.19631	0.67719	0.07195	0.37306	0.21924
rs883485	100.000	0.80760	100.000	0.94403	100.000	0.46664	0.62071	0.23076	0.78149	0.50143
rs886774	0.50493	0.65777	0.24258	0.68190	0.36247	0.97835	0.92539	0.83557	0.96277	0.86552
rs9365723	0.06781	0.02307	0.78978	0.03237	0.06095	0.13011	0.04518	0.37626	0.12691	0.05237
rs961253	0.15839	0.22463	0.07015	0.98220	0.07656	0.48398	0.45652	0.25597	0.99288	0.27245
rs9894946	0.08732	0.51585	0.02736	0.89939	0.20981	0.20656	0.58639	0.13439	0.28231	0.96705
rs9929218	0.42181	0.19217	0.80704	0.23092	0.25597	0.06827	0.16126	0.03051	0.73867	0.04775

Tabla 21. SNPs asociados con el desarrollo de Adenomas Avanzados en FPG de pacientes con CCR (casos) en el análisis de regresión logística.

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	AA	OR	IC 95%		Valor p	AIC	FDR
						LI	LS			
rs1381392 LINC00693	Cod	G/G	258	61	1.00			0.12999	510.8	0.24144
		A/G	134	46	1.61	1.01	2.55			
		A/A								
	Dom	G/G	258	61	1.00			0.06036	509.3	0.13011
		A/G-A/A	153	49	1.54	0.98	2.43			
	Rec	G/G-A/G	392	107	1.00			0.77277	512.8	0.77277
		A/A	19	3	0.83	0.23	2.99			
	Sobre	G/G-A/A	277	64	1.00			0.04338	508.8	0.17351
		A/G	134	46	1.61	1.02	2.54			
Adit	GG,AG,AA	411	110	1.35	0.92	1.99	0.12633	510.5	0.20046	
rs1665650 HSPA12A	Cod	C/C	244	60	1.00			0.017288	506.7	0.64729
		C/T	155	40	0.93	0.58	1.49			
		T/T	12	10	3.96	1.52	10.33			
	Dom	C/C	244	60	1.00			0.647286	512.6	0.08478
		C/T-T/T	167	50	1.11	0.71	1.73			
	Rec	C/C-C/T	399	100	1.00			0.004645	504.8	0.03716
		T/T	12	10	4.07	1.59	10.46			
	Sobre	C/C-T/T	256	70	1.00			0.427601	512.2	0.57013
		C/T	155	40	0.83	0.52	1.32			
Adit	CC,CT,TT	411	110	1.32	0.91	1.92	0.150346	510.8	0.20046	
rs1669625 ERIC1H1	Cod	T/T	277	70	1.00			0.05829	508.8	0.38112
		C/T	119	30	1.08	0.65	1.78			
		C/C	14	10	3.15	1.26	7.88			
	Dom	T/T	277	70	1.00			0.28584	511.4	0.09103
		C/T-C/C	133	40	1.29	0.81	2.05			
	Rec	T/T-C/T	396	100	1.00			0.01791	506.9	0.03875
		C/C	14	10	3.09	1.25	7.61			
	Sobre	T/T-C/C	291	80	1.00			0.94404	512.5	0.94404
		C/T	119	30	0.98	0.60	1.61			
Adit	TT,CT,CC	410	110	1.41	0.97	2.03	0.07461	509.3	0.14923	
rs16944 IL1B	Cod	G/G	178	54	1.00			0.05270	508.6	0.36025
		A/G	192	40	0.64	0.39	1.03			
		A/A	40	16	1.39	0.70	2.76			
	Dom	G/G	178	54	1.00			0.22516	511.0	0.09103
		A/G-A/A	232	56	0.76	0.49	1.18			
	Rec	G/G-A/G	370	94	1.00			0.11599	510.0	0.15465
		A/A	40	16	1.71	0.89	3.30			
	Sobre	G/G-A/A	218	70	1.00			0.02469	507.5	0.17351
		A/G	192	40	0.59	0.38	0.94			
Adit	GG,AG,AA	410	110	0.97	0.70	1.36	0.88087	512.5	0.88087	
rs17094983 DACT1 RPL31P4	Cod	G/G	304	86	1.00	0		0.03179	505.8	0.32252
		A/G	96	23	0.76	0.44	1.31			
		A/A	10	0	0	0	0			
	Dom	G/G	304	86	1.00	0		0.14960	508.6	0.08478
		A/G-A/A	106	23	0.68	0.40	1.16			
	Rec	G/G-A/G	400	109	1.00	0		0.01507	504.8	0.03875
		A/A	10	0	0	0				
	Sobre	G/G-A/A	314	86	1.00	0		0.39956	510.0	0.57013
		A/G	96	23	0.79	0.46	1.36			
Adit	GG,AG,AA	410	109	0.63	0.39	1.04	0.06359	507.3	0.14923	
rs4140904 X	Cod	A/A	237	61	1.00			0.02821	507.6	0.64729
		A/G	138	46	1.36	0.85	2.16			

SNP	Mod	Genotipo	No Ad.	AA	OR	IC LI	95% LS	Valor p	AIC	FDR	
		G/G	35	3	0.32	0.09	1.10				
	Dom	A/A	237	61	1.00			0.59723	512.5	0.08478	
		A/G-G/G	173	49	1.13	0.72	1.76				
	Rec	A/A-A/G	375	107	1.00			0.01937	507.3	0.03875	
		G/G	35	3	0.28	0.08	0.97				
	Sobre	A/A-G/G	272	64	1.00			0.08675	509.8	0.23133	
		A/G	138	46	1.49	0.95	2.36				
	Adit	AA,AG,GG	410	110	0.92	0.64	1.31	0.63582	512.5	0.72665	
	rs9365723 SYNJ2	Cod	G/G	185	62	1.00			0.13011	510.8	0.24144
			A/G	186	40	0.65	0.40	1.04			
A/A			40	8	0.58	0.25	1.34				
Dom		G/G	185	62	1.00			0.04518	508.8	0.13011	
		A/G-A/A	226	48	0.63	0.41	0.99				
Rec		G/G-A/G	371	102	1.00			0.37626	512.1	0.43001	
		A/A	40	8	0.70	0.31	1.59				
Sobre		G/G-A/A	225	70	1.00			0.12691	510.5	0.25382	
		A/G	186	40	0.70	0.44	1.11				
Adit		GG,AG,AA	411	110	0.71	0.50	1.01	0.05237	509.1	0.14923	
rs9929218 CDH1	Cod	G/G	205	63	1.00			0.06827	509.5	0.32252	
		A/G	172	43	0.82	0.52	1.31				
		A/A	34	4	0.31	0.10	0.95				
	Dom	G/G	205	63	1.00			0.16126	510.9	0.09103	
		A/G-A/A	206	47	0.73	0.46	1.14				
	Rec	G/G-A/G	377	106	1.00			0.03051	508.2	0.04882	
		A/A	34	4	0.34	0.11	1.01				
	Sobre	G/G-A/A	239	67	1.00			0.73867	512.7	0.84419	
		A/G	172	43	0.93	0.59	1.46				
	Adit	GG,AG,AA	411	110	0.69	0.48	1.00	0.04775	508.9	0.14923	

Mod: modelo genético. No Ad: no adenoma. AA: adenoma avanzado. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. LS: límite superior del intervalo de confianza. LI: límite inferior del intervalo de confianza. AIC: Akaike Information Criterion. FDR: False Discovery Rate. Cod: modelo genético codominante. Dom: dominante. Rec: recesivo. Sobre: sobredominante. Aditiv: aditivo

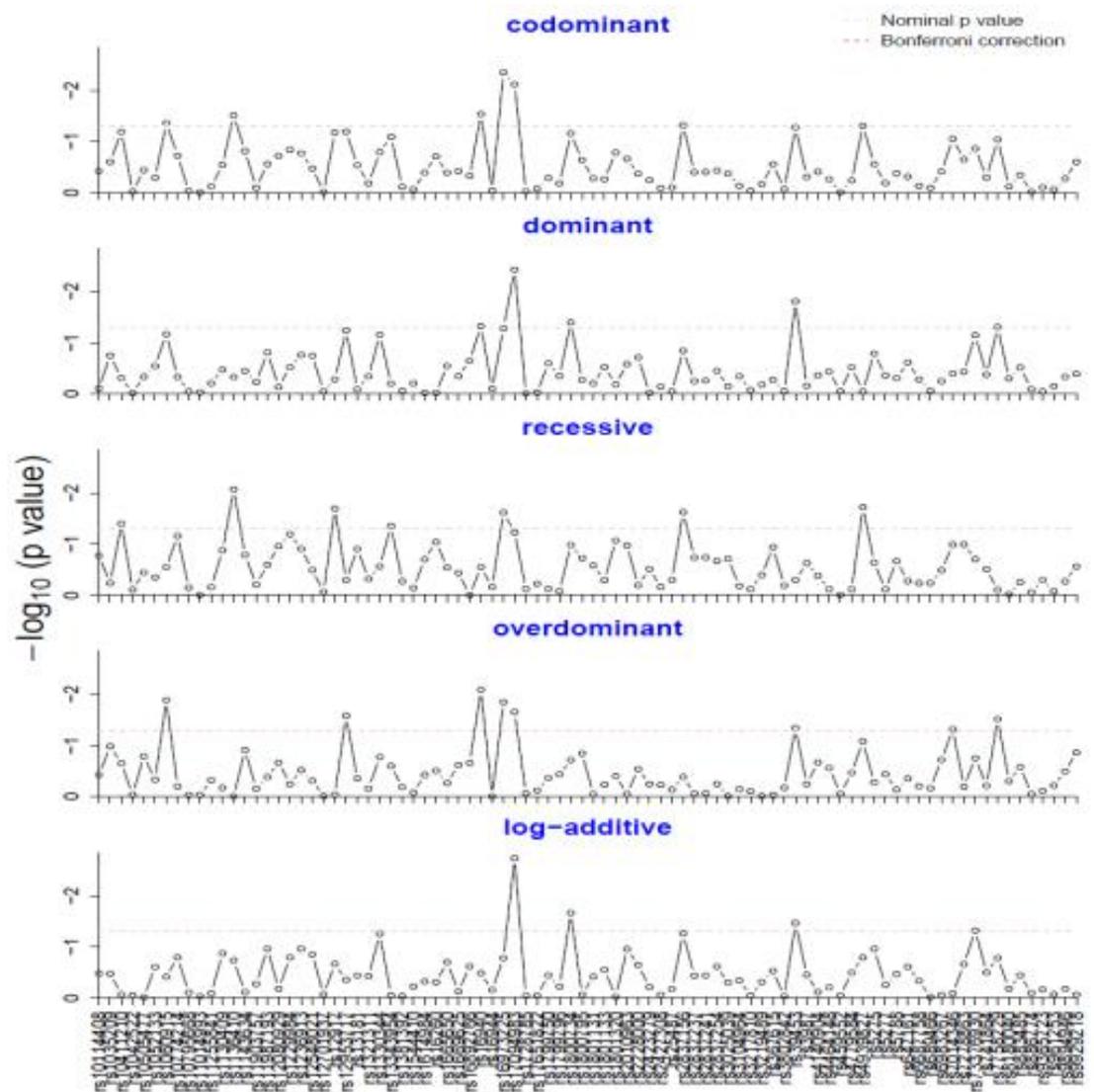


Figura 1: Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y la presencia de historia familiar de CCR (casos vs controles). Representación gráfica de los niveles p de significación en el análisis univariante según los modelos de herencia.

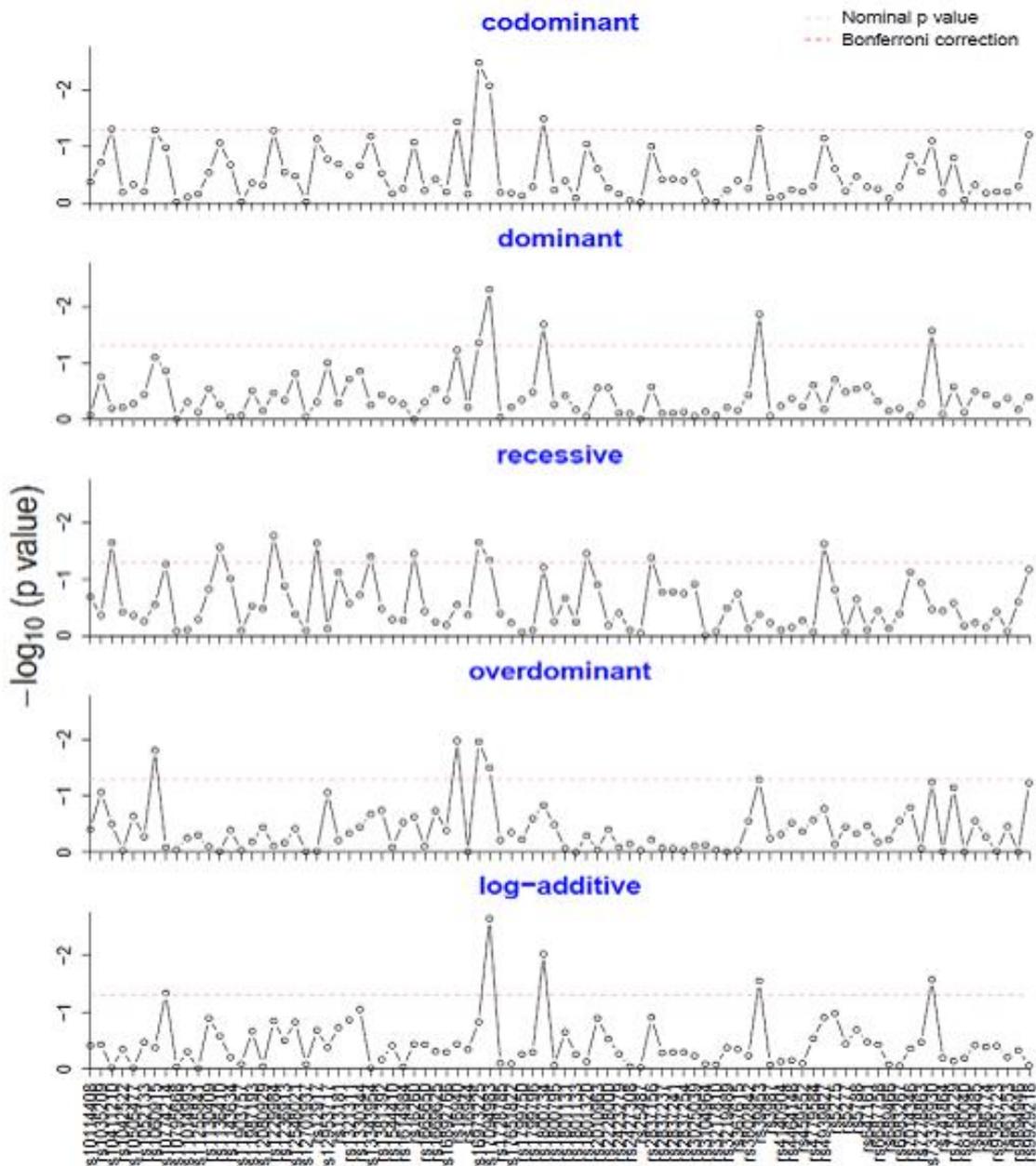


Figura 2: Análisis de la asociación entre los SNPs (88) y la presencia de historia familiar de CCR (casos vs controles). Representación gráfica de los niveles p de significación en el análisis multivariante según los modelos de herencia.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P. Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010: 103-142
2. National Cancer Institute. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.7.0; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2005.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
4. Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, Caballero B, González-Navarro A, Bandrés F, Brullet E, Iniesta A, Carballo F, et al.; The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;35(3):109-28.
5. Van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, Beets-Tan RG, van den Broek CB, Brown G, Van Cutsem E, Espin E, Haustermans K, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* 2014;50:1.e1-34.
6. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, for the Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:S76---82.
7. INE. INEBASE. 2011. Defunciones según la causa de muerte 2009. INE.es.
8. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009
9. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013. Available from www:www://globocan.iarc.fr.
10. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I; EUROCORE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784-96
11. Castells A1, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, Ferrández A, Ferrándiz J, Giráldez M, Gonzalo V, Jover R, Quintero E, et al. Clinical Practice Guideline. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:717.e1–717.e58.
12. World Health Organization. Programs and Projects. Cancer Screening and Early Detection of Cancer. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of non-communicable diseases. WHO. 2008 Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/index.html>
13. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:39-45
14. Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, Sobin LH, Kudo S, Fogt, Riboli E, Winawer SJ, Nakamura S, Goldgar DE, Hainaut P, Jass JR. Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000: 104- 154. ISBN 92 832 2410 8
15. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):153-73.
16. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. Gastrointestinal and liver tumors. Springer, 2004.
17. Francesc Balaguer, Virginia Piñol1, Antoni Castells. Cáncer colorrectal. En: Montoro MA, Garcia Pagan JC, editores. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*, 2a Ed. Jarpyo Editores, S.A. 2012: 617-626. ISBN: 978-84-92982-31-9
18. Castells A, Pique JM. Tumores intestinales. In: Farreras V, Rozman C, eds. *Medicina interna*. Volume I. 16ª ed. Madrid: Harcourt, 2009:231- 240.

19. Graham TA1, Humphries A, Sanders T, Rodriguez-Justo M, Tadrous PJ, Preston SL, Novelli MR, Leedham SJ, McDonald SA, Wright NA. Use of methylation patterns to determine expansion of stem cell clones in human colon tissue. *Gastroenterology*. 2011;140:1241-50.
20. Fevr T, Robine S, Louvard D, Huelsken J. Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol*. 2007;27:7551-9.
21. Kosinski C1, Li VS, Chan AS, Zhang J, Ho C, Tsui WY, Chan TL, Mifflin RC, Powell DW, Yuen ST, Leung SY, Chen X. Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:15418-23
22. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
23. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS; ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for colonoscopy (update 2006). *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan; 81(1):31-53
24. Cairns SR1, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010 May;59(5):666-89
25. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Saunar J, Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol*. 1986 Sep;21(7):853-62.
26. Stemmermann GN, Yatani R. Diverticulosis and polyps of the large intestine. A necropsy study of Hawaii Japanese. *Cancer*. 1973 May;31(5):1260-7
27. Itzkowitz SH, Rochester J. Pólipos colónicos y síndromes de poliposis. En Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ, eds. *Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Volumen2. 8ª ed. Madrid 2008;2713-2757.
28. Fleming M, Ravula S, Tatischev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):153-73.
29. Shih IM1, Wang TL, Traverso G, Romans K, Hamilton SR, Ben-Sasson S, Kinzler KW, Vogelstein B. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2640-5.
30. Heitman SJ1, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1272-8.
31. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York: Springer, 2010:173-206.Ç
32. Endoscopic Classification Review Group. Update on the París classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-578
33. Bianco MA, Cipolletta L, Rotondano G, Buffoli F, Gizzi G, Tessari F; Flat Lesions Italian Network (FLIN). Prevalence of nonpolypoid colorectal neoplasia: an Italian multicenter observational study. *Endoscopy* 2010; 42: 279-285
34. Kudo Se, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H et al. . Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: S3-47
35. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, et al. Pragmatic classification of superficial neoplasticcolorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1182-1199
36. Lambert R, Tanaka S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1123-1134
37. Zhao X, Zhan Q, Xiang L, Wang Y, Wang X, Li A, Liu S. Clinicopathological characteristics of laterally spreading colorectal tumor. *PLoS One* 2014; 9:
38. Xu MD, Wang XY, Li QL, Zhou PH, Zhang YQ, Zhong YS, Chen WF, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Yao LQ. Colorectal lateral spreading tumor subtypes: clinicopathology and outcome of endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 63-72

39. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592-1597
40. Terry MB1, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, Fenoglio-Preiser CM, Potter JD. Risk factors for advanced colorectal adenoma: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol, Biomarker & Prev* 2002;11:622-629
41. East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut*. 2015 Jun;64(6):991-1000.
42. Moreira L. Serrated polyps: detection, risk of colorectal cancer and treatment and surveillance strategies. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 2:73-7.
43. Torlakovic EI, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:65-81.
44. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P, Dekker E. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010;59:1094-100.
45. Hiraoka S1, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, Nawa T, Kuriyama M, Uraoka T, Ohara N, Yamamoto K. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;139:1503-10. e1-3.
46. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139:1497-502.
47. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:380-91.
48. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:947-68. Viii
49. Spring KJ1, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR, Leggett BA. High prevalence of sessile serrated adenoma with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131:1400-7.
50. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Makinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:349-59.
51. Herszényi L1, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Dig Dis*. 2015;33(1):52-7)
52. Bae SI1, Kim YS1. Colon Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease *Clin Endosc*. 2014 Nov; 47(6): 509-515).
53. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. Pathology, clinical implications, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:876-895.
54. Mescoli C, Albertoni L, D'incà R, Rugge M. Dysplasia in inflammatory bowel diseases. *Dig Liv Dis*. 2013;45:186-194.
55. Matkowskyj KA, Chen ZE, Rao MS, Yang GY. Dysplastic lesions in inflammatory bowel disease. Molecular pathogenesis to morphology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:338-350.
56. Ibarrola C, Francisco Colina F, Rodríguez Gil Y, Salamanca J, Marín JC, Lopez Alonso G. Guía práctica para el diagnóstico de displasia y de carcinoma colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Patol*. 2015;48(1):25---34
57. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759-67
58. Markowitz SD1, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2449-60
59. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 28;13(28):3784-91.
60. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut*. 2011 Jan;60(1):116-29.
61. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009 Jul;17(1):9-26.

62. Gillian Smith FAC, Julie Beattie, Murray J. V. Wilkie, Tracy J. Lightfoot, Jonathan coxhead. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53—alternative genetic pathways to colorectal cancer. *PNAS*. 2002 Septiembre 6 de 2009;99(14):1433-8.
63. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 Oct;4(10):769-80.
64. Brocardo MG, Borowiec JA, Henderson BR. Adenomatous polyposis coli protein regulates the cellular response to DNA replication stress. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 May 30
65. Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*. 2005 Sep;54(9):1283-6.
66. Tejpar S, Van Cutsem E. Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002 Apr;16(2):171-85
67. Jancik S, Drabek J, Radzioch D, Hajduch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:1
68. Chang DZ, Kumar V, Ma Y, Li K, Kopetz S. Individualized therapies in colorectal cancer: KRAS as a marker for response to EGFR-targeted therapy. *J Hematol Oncol*. 2009;2:18.
69. Wang W1, Wang GQ, Sun XW, Chen G, Li YF, Zhang LY, Qiu HB, Huang CY, Zhan YQ, Zhou ZW. Prognostic values of chromosome 18q microsatellite alterations in stage II colonic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 21;16(47):6026-34.
70. Graziano F1, Cascinu S, Staccioli MP, Catalano V, Rossi MC, Baldelli AM, Giordani P, Muretto P, Catalano G. Potential role and chronology of abnormal expression of the Deleted in Colon Cancer (DCC) and the p53 proteins in the development of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2001;1:9.
71. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*. 2003 Jun 13;113(6):685-700.
72. Slattery ML, Herrick JS, Lundgreen A, Wolff RK. Genetic variation in the TGF- β signaling pathway and colon and rectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Jan;20(1):57-69.
73. Miyaki M, Kuroki T. Role of Smad4 (DPC4) inactivation in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jul 11;306(4):799-804
74. Fleming NI1, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, Day F, Li S, Tsui C, Lipton L, Desai J, Jones IT, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73(2):725-35
75. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. P53 mutations in colorectal cancer - molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):84-93.
76. Moran A, Ortega P, de Juan C, et al. Differential colorrectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2:151-8
77. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2073-87 e3.
78. Calvacanti-Carneiro da Silva F, Dominguez-Valentin M, de Oliveira-Ferreira F, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2009;127(1):46-51.
79. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2449-60.
80. Caruso ML. Role of Mismatch Repair Proteins and Microsatellite Instability in Colon Carcinoma. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*. 2005;2:215-26
81. Samowitz WS, Holden JA, Curtin K, Edwards SL, Walker AR, Lin HA, Robertson MA, Nichols MF, Gruenthal KM, Lynch BJ, Leppert MF, Slattery ML. Inverse relationship between microsatellite instability and K-ras and p53 gene alterations in colon cancer. *Am J Pathol*. 2001;158:1517-24
82. Sharma SG, Gulley ML. B-RAF mutation testing in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Aug;134(8):1225-8.
83. Walther A1, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009 Jul;9(7):489-99. doi: 10.1038/nrc2645. Epub 2009 Jun 18.

84. Yashiro M, Hirakawa K, Boland CR. Mutations in TGFBR2 and BAX mediate tumor progression in the later stages of colorectal cancer with microsatellite instability. *BMC Cancer*. 2010;10:303
85. Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer*. 2003;2:41
86. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:223-3
87. Xicola R, Llor X, Pons E, Giros A, Gasull M. Selección y utilidad de los marcadores de microsatélites para la clasificación de los cánceres colorrectales según el grado de inestabilidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29:164-5
88. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138:2088–100.
89. Moreira L. Serrated polyps: detection, risk of colorectal cancer and treatment and surveillance strategies. *Gastroenterol Hepatol*. 2011
90. O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amoroso M, Farraye FA.. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1491-501
91. Lu FII, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:927-34
92. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1307-13
93. Kim KM, Lee EJ, Kim YH, Chang DK, Odze RD. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:667-75
94. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:223-30. repetido
95. Ogino S and Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008; 10: 13-27
96. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 5705-12
97. Ribic CM1, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-57
98. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
99. Cunningham D1, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E.. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
100. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.
101. Van Cutsem E1, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG.. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 1658-64
102. Baron JA1, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348:891-9.
103. Sandler RS1, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:883-90. [Erratum, *N Engl J Med* 2003;348:1939.]

104. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, Tang J, Rosenstein RB, Wittes J, Corle D, Hess TM, Woloj GM, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-84.
105. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rácz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
106. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
107. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPAR γ . *PPAR Res.* 2009;2009:498352
108. Yerushalmi HF, Besselsen DG, Ignatenko NA, et al. The role of NO synthases in arginine-dependent small intestinal and colonic carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2006;45:93-105)
109. Wong JC, Chan SK, Schaeffer DF, et al. Absence of MMP2 expression correlates with poor clinical outcomes in rectal cancer, and is distinct from MMP1-related outcomes in colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;5;17:4167-76
110. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013 Jun;24(6):1207-22
111. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1-17.
112. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1015-22
113. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer.* 2005;113:825-8.
114. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008;134:29-38.
115. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;297:2351-9.
116. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:684-96.
117. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004;140:603-13.
118. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120:664-71
119. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):1958-72.
120. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-95.
121. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1729-35.
122. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol.* 2008;18:28-35
123. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *IARC Sci Publ.* 2002.
124. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7:204-13.
125. Zeng H, Lazarova DL. Obesity-related colon cancer: dietary factors and their mechanisms of anticancer action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012 Feb;39(2):161-7

126. Herrigel DJ, Moss RA. Diabetes mellitus as a novel risk factor for gastrointestinal malignancies. *Postgrad Med.* 2014 Oct;126(6):106-18
127. Jinjvadia R, Lohia P, Jinjvadia C, Montoya S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan; 47(1):33-44.
128. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014 Feb 6;5(1):40-9
129. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:880-8.
130. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999; 106:574-82.
131. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299:1036-45.
132. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:58-66.
133. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007;120(4):833-43
134. Bresalier RS. Neoplasias malignas del intestino grueso. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, 8ª Ed. Elsevier España. S.A 2008:2759-2810.
135. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1807-16
136. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies.. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;10(6):639-45
137. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010.. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):382-9
138. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. Pathology, clinical implications, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 876-895.
139. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2007;133:1099-1105
140. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 451-459.
141. Barnetson, R.A.; Tenesa, A.; Farrington, S.M.; Nicholl, I.D.; Cetnarskyj, R.; Porteous, M.E.; Campbell, H.; Dunlop, M.G. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 2751-2763.
142. Hampel, H.; Frankel, W.L.; Martin, E.; Arnold, M.; Khanduja, K.; Kuebler, P.; Nakagawa, H.; Sotamaa, K.; Prior, T.W.; Westman, J.; et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1851-1860
143. Lin, K.M.; Shashidharan, M.; Ternent, C.A.; Thorson, A.G.; Blatchford, G.J.; Christensen, M.A.; Lanspa, S.J.; Lemon, S.J.; Watson, P.; Lynch, H.T.; et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis. Colon Rectum* 1998, 41, 428-433.
144. Vasen, H.F.; Watson, P.; Mecklin, J.P.; Lynch, H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999, 116, 1453-1456.
145. Umar, A.; Boland, C.R.; Terdiman, J.P.; Syngal, S.; de la Chapelle, A.; Rüschoff, J.; Fishel, R.; Lindor, N.M.; Burgart, L.J.; Hamelin, R.; et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 261-268.

146. Ionov, Y.; Peinado, M.A.; Malkhosyan, S.; Shibata, D.; Perucho, M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993, 363, 558–561.
147. Fishel, R.; Kolodner, R.D. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1995, 5, 382–395.
148. Ligtenberg, M.J.; Kuiper, R.P.; Chan, T.L.; Goossens, M.; Hebeda, K.M.; Voorendt, M.; Lee, T.Y.; Bodmer, D.; Hoenselaar, E.; Hendriks-Cornelissen, S.J.; et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat. Genet.* 2009, 41, 112–117.
149. Kempers, M.J.; Kuiper, R.P.; Ockeloen, C.W.; Chappuis, P.O.; Hutter, P.; Rahner, N.; Schackert, H.K.; Steinke, V.; Holinski-Feder, E.; Morak, M.; et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: A cohort study. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 49–55.
150. Vasen, H.F.; Stormorken, A.; Menko, F.H.; Nagengast, F.M.; Kleibeuker, J.H.; Griffioen, G.; Taal, B.G.; Møller, P.; Wijnen, J.T. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: A study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 4074–4080.
151. Hendriks, Y.M.; Wagner, A.; Morreau, H.; Menko, F.; Stormorken, A.; Quehenberger, F.; Sandkuijl, L.; Møller, P.; Genuardi, M.; van Houwelingen, H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: Impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004, 127, 17–25.
152. Buchanan, D.D.; Tan, Y.Y.; Walsh, M.D.; Clendenning, M.; Metcalf, A.M.; Ferguson, K.; Arnold, S.T.; Thompson, B.A.; Lose, F.A.; Parsons, M.T.; et al. Tumor Mismatch Repair Immunohistochemistry and DNA MLH1 Methylation Testing of Patients With Endometrial Cancer Diagnosed at Age Younger Than 60 Years Optimizes Triage for Population-Level Germline Mismatch Repair Gene Mutation Testing. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 90–100.
153. Jones JS, Chi X, Gu X, Lynch PM, Amos CI, Frazier ML. p53 polymorphism and age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Caucasian population. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5845-5849
154. Ciarleglio LJ, Bennett RL, Williamson J, Mandell JB, Marks JH. Genetic counseling throughout the life cycle. *J Clin Invest.* 2003;112:1280-6).
155. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA.* 2005;293:1979-85
156. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47
157. Shalin SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. Sebaceous neoplasia and the Muir-Torre syndrome: important connections with clinical implications. *Histopathology.* 2010;56:133–47.
158. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; on behalf of the EGWG. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi73-80.
159. Lynch PM. Prevention of colorectal cancer in high risk populations: the increasing role for endoscopy and chemoprevention in FAP and HNPCC. *Digestion.* 2007;76:68–76
160. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Breazna A, Kim K, et al.; Adenoma Prevention with Celecoxib Study Investigators. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2:310–21
161. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 1991; 66:589-600.
162. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665-669).
163. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, Mori T, Utsunomiya J, Baba S, Petersen G. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 8: 4452-4456).

164. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26
165. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B. Alleles of the APC gene : An attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957.
166. Caspari R, Friedl W, Mandl M, Möslein G, Kadmon M, Knapp M, Jacobasch KH, Ecker KW, Kreissler-Haag D, Timmermanns G. Familial adenomatous polyposis: Mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343: 629-632),
167. Alonso A, Moreno S, Pérez-juana A, Ramos MA, Cabello P, San román C. A novel mutation (4386delagag) at codon 1462 of the APC gene shows an exceptionally severe phenotype in familial adenomatous polyposis Spanish families. *Fam Cancer* 2005; 4: 65-66
168. Heppner goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:8161-8166.51).
169. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 14;11(34):5408-11.
170. Sereno M1, Merino M, López-Gómez M, Gómez-Raposo C, Zambrana Tébar F, Moreno Rubio J, Espinós J, Martín-Algarra S, Casado Sáenz E. MYH polyposis syndrome: clinical findings, genetics issues and management. *Clin Transl Oncol*. 2014 Aug;16(8):675-9.
171. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348:791-9
172. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391:184-187
173. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson ME, Bair JL, Mitros FA, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:901-6).
174. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634-40.
175. Di Cristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten is essential for embryonic development and tumor suppression. *Nat Genet* 1998;19:348-55.
176. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323-26
177. Hendriks YM1, Verhallen JT, van der Smagt JJ, Kant SG, Hilhorst Y, Hoefsloot L, Hansson KB, van der Straaten PJ, Boutkan H, Breuning MH, Vasen HF, Bröcker-Vriends AH. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Familial Cancer* 2, 79–85 (2003)).
178. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer research*: 18, 400–7 (2012). 37
179. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:25–46. v.
180. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010;59:1094–100.
181. Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, Alenda C, Paya A, Jover R. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2452–61.
182. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut*. 2010;59:1222–5.
183. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-2058), (Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, Brown G, Winship I, Barker M, Buchanan D, Cowie S, Nasioulas S, du Sart D, Young J, Leggett B, Jass J, Macrae F. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131:30-39.

184. Balaguer F. Gastroenterological oncology: in patients with colorectal cancer, when should the presence of mutations in the MYH gene be suspected. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:536–7. 28.
185. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, Khoo SK, Patocs A, Martin C, Bridgeman S, Heinz J, Pilarski R, Lehtonen R, Prior TW, Frebourg T, Teh BT, Marchuk DA, Aaltonen LA, Eng C. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA* 2005; 294: 2465-2473.
186. Roberts A, Nancarrow D, Clendenning M, Buchanan DD, Jenkins MA, Duggan D, Taverna D, McKeone D, Walters R, Walsh MD, Young BW, Jass JR, Rosty C, Gattas M, Pelzer E, Hopper JL, Goldblatt J, George J, Suthers GK, Phillips K, Parry S, Woodall S, Arnold J, Tucker K, Muir A, Drini M, Macrae F, Newcomb P, Potter JD, Pavluk E, Lindblom A, Young JP. Linkage to chromosome 2q32.2-q33.3 in familial serrated neoplasia. *Fam Cancer* 2011; 10: 245-254
187. Chow EI, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, Brown G, Winship I, Barker M, Buchanan D, Cowie S, Nasioulas S, du Sart D, Young J, Leggett B, Jass J, Macrae F.. Hyperplastic polyposis syndrome: Phenotype and the role of MBD4. *Fam Cancer* 2004; 4: 34-35
188. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodríguez-Moranta F, Payá A, Jover R, Bessa X; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005 Apr 27;293(16):1986-94
189. Fuchs CS, Giovannuci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willet WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331:1669–74.
190. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96: 2992–3003.
191. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Jul;13(7):1253-6.
192. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, Zallen DT, Calonge N, Ganiats TG, Janssens AC, Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Whitlock EP. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med.* 2015 Sep 2;17(9):702-12
193. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):877-85
194. Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. *J Med Screen.* 2001;8(2):69-72.
195. Baglieto L, Jenkins M, Severi G, Giles G, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on the definition of family history: Meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:114–24.
196. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history. A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42:216–27
197. Taylor DP1, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):877-85
198. St John DJ, MC Dermott FT, Hopper JL, Debney EA, Jhonson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1993;118:785–9.
199. Wark PA1, Wu K, van 't Veer P, Fuchs CF, Giovannucci EL. Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity? *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):413-20.
200. Hoffmeister M1, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, Brenner H. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Oct;8(10):870-6
201. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012 May 15;156(10):703-9.
202. Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Leighton JA, Lichtenstein D, Qureshi WA, Shen B, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546-557

203. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595
204. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750
205. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293:1979-85
206. Guda K, Moinova H, He J, Jamison O, Ravi L, Natale L, Lutterbaugh J, Lawrence E, Lewis S, Willson JK, Lowe JB, Wiesner GL, Parmigiani G, Barnholtz-Sloan J, Dawson DW, Velculescu VE, Kinzler KW, Papadopoulos N, Vogelstein B, Willis J, Gerken TA, Markowitz SD. Inactivating germ-line and somatic mutations in polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 12921-12925
207. Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, Ristimäki A, Lappalainen M, Lahermo P, Mecklin JP, Järvinen HJ, Peltomäki P. BMPR1A mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology* 2011
208. Gylfe AE1, Katainen R, Kondelin J, Tanskanen T, Cajuso T, Hänninen U, Taipale J, Taipale M, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen H, Mecklin JP, Kilpivaara O, Pitkänen E, Vahteristo P, Tuupanen S, Karhu A, Aaltonen LA. Eleven candidate susceptibility genes for common familial colorectal cancer. *PLoS Genet* 2013;9:e1003876
209. Esteban-Jurado C, Vila-Casadesús M, Garre P, Lozano JJ, Pristoupilova A, Beltran S, Muñoz J, Ocaña T, Balaguer F, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Franch-Expósito S, Piqué JM, Castells A, Carracedo A, Ruiz-Ponte C, Abulí A, Bessa X, Andreu M, Bujanda L, Caldés T, Castellví-Bel S. Whole-exome sequencing identifies rare pathogenic variants in new predisposition genes for familial colorectal cancer. *Genet Med*. 2015;17:131-42
210. Pittman AM, Webb E, Carvajal-Carmona L, Howarth K, Di Bernardo MC, Broderick P, Spain S, Walther A, Price A, Sullivan K, Twiss P, Fielding S, Rowan A, et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec 1;17(23):3720-7
211. Castells A, Castellví-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future?. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):404-9.
212. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299—320.
213. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al., International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851—61.
214. Theodoratou E, Montazeri Z, Hawken S, Allum GC, Gong J, Tait V, Kirac I, Tazari M, Farrington SM, Demarsh A, Zgaga L, Landry D, Benson HE, Read SH, Rudan I, Tenesa A, Dunlop MG, Campbell H, Little J. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 3;104(19):1433-57
215. Ma X1, Zhang B, Zheng W. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Gut*. 2014 Feb;63(2):326-36. Ç
216. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995 May;10(1):111-3
217. Nagao M1, Sato Y, Yamauchi A. A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphisms and NSAID intake on the risk of developing cancer.. *PLoS One*. 2013 Aug 13;8(8):e71126. doi: 10.1371/journal.pone.0071126. eCollection 2013.1.

218. Ulrich CM, Bigler J, Sparks R, Whitton J, Sibert JG, et al. (2004) Polymorphisms in PTGS1 (=COX-1) and risk of colorectal polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 889–89
219. Gallicchio L, McSorley MA, Newschaffer CJ, Thuita LW, Huang HY, et al. (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase polymorphisms, and the risk of developing breast carcinoma among women with benign breast disease. *Cancer* 106: 1443–1452
220. Hubner RA, Muir KR, Liu JF, Logan RF, Grainge MJ, et al. (2007) Polymorphisms in PTGS1, PTGS2 and IL-10 do not influence colorectal adenoma recurrence in the context of a randomized aspirin intervention trial. *Int J Cancer* 121: 2001–2004
221. Siezen CL1, van Leeuwen AI, Kram NR, Luken ME, van Kranen HJ, Kampman E. Colorectal adenoma risk is modified by the interplay between polymorphisms in arachidonic acid pathway genes and fish consumption. *Carcinogenesis*. 2005 Feb;26(2):449-57. Epub 2004 Nov 18.
222. Edwards TL1, Shrubsole MJ, Cai Q, Li G, Dai Q, Rex DK, Ulbright TM, Fu Z, Murff HJ, Smalley W, Ness R, Zheng W. A study of prostaglandin pathway genes and interactions with current nonsteroidal anti-inflammatory drug use in colorectal adenoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Jun;5(6):855-63. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0459. Epub 2012 May 2.
223. Huang Y1, Han S, Li Y, Mao Y, Xie Y. Different roles of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in colorectal adenoma and colorectal cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2007;52(1):73-85. Epub 2006 Nov 7
224. Ding W1, Zhou DL, Jiang X, Lu LS. Methionine synthase A2756G polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer: evidence based on 27 studies. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e60508. doi: 10.1371/journal.pone.0060508. Print 2013.
225. Liu Y1, Zhou W, Zhong DW. Meta-analyses of the associations between four common TGF- β 1 genetic polymorphisms and risk of colorectal tumor. *Tumour Biol*. 2012 Aug;33(4):1191-9. doi: 10.1007/s13277-012-0364-9. Epub 2012 Mar
226. Lu L1, Sun Y, Li Y, Wan P. The polymorphism MMP1 -1607 (1G>2G) is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015 Mar;36(3):1685-93. doi: 10.1007/s13277-014-2769-0. Epub 2014 Nov 13.
227. Chen J1, Lin Y, Zhang R, Huang ZJ, Pan XG. Contribution of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser polymorphism and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in Caucasians: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012 Jan;43(1):58-66. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.01.005. Epub 2012 Feb 2.
228. Carvajal-Carmona LG, Zauber AG, Jones AM, Howarth K, Wang J, Cheng T; APC Trial Collaborators; APPROVe Trial Collaborators; CORGI Study Collaborators; Colon Cancer Family Registry Collaborators; CGEMS Collaborators, Riddell R, Lanis A, Morton D, Bertagnolli MM, Tomlinson I. Much of the genetic risk of colorectal cancer is likely to be mediated through susceptibility to adenomas. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):53-5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.01
229. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255—66.
230. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*. 2008;9:356—69.
231. Neale BM, Purcell S. The positives, protocols, and perils of genome-wide association. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1288—94.
232. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996;273:1516—7.
233. Tomlinson I1, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Kemp Z, Spain S, Penegar S, Chandler I, Gorman M, Wood W, Barclay E, et al. . A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet*. 2007 Aug;39(8):984-8.
234. Zanke BW1, Greenwood CM, Rangrej J, Kustra R, Tenesa A, Farrington SM, Prendergast J, Olschwang S, Chiang T, Crowdy E, Ferretti V, Laflamme P, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2007 Aug;39(8):989-94.
235. Broderick P1, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, Webb E, Howarth K, Rowan A, Lubbe S, Spain S, Sullivan K, Fielding S, Jaeger E, Vijayakrishnan J, et al. A genome-wide association study

- shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1315-7.
236. Tomlinson IP1, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM, Spain S, Lubbe S, Walther A, Sullivan K, Jaeger E, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet.* 2008 May;40(5):623-30. doi: 10.1038/ng.111.
237. Tenesa A1, Farrington SM, Prendergast JG, Porteous ME, Walker M, Haq N, Barnetson RA, Theodoratou E, Cetnarskyj R, Cartwright N, Semple C, Clark AJ, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet.* 2008 May;40(5):631-7. doi: 10.1038/ng.133.
238. COGENT Study, Houlston RS1, Webb E, Broderick P, Pittman AM, Di Bernardo MC, Lubbe S, Chandler I, Vijayakrishnan J, Sullivan K, Penegar S; Colorectal Cancer Association Study Consortium, Carvajal-Carmona L, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1426-35. doi: 10.1038/ng.262.
239. Houlston RS1, Cheadle J, Dobbins SE, Tenesa A, Jones AM, Howarth K, Spain SL, Broderick P, Domingo E, Farrington S, Prendergast JG, Pittman AM, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33. *Nat Genet.* 2010 Nov;42(11):973-7. doi: 10.1038/ng.670.
240. Cui R1, Okada Y, Jang SG, Ku JL, Park JG, Kamatani Y, Hosono N, Tsunoda T, Kumar V, Tanikawa C, Kamatani N, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut.* 2011 Jun;60(6):799-805. doi: 10.1136/gut.2010.215947.
241. Peters U1, Hutter CM, Hsu L, Schumacher FR, Conti DV, Carlson CS, Edlund CK, Haile RW, Gallinger S, Zanke BW, Lemire M, Rangrej J, et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. *Hum Genet.* 2012 Feb;131(2):217-34. doi: 10.1007/s00439-011-1055-0.
242. Dunlop MG, Dobbins SE, Farrington SM, Jones AM, Palles C, Whiffin N, Tenesa A, Spain S, Broderick P, Ooi LY, Domingo E, Smillie C, et al. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2012 May 27;44(7):770-6. doi: 10.1038/ng.2293.
243. Peters U1, Jiao S, Schumacher FR, Hutter CM, Aragaki AK, Baron JA, Berndt SI, Bézieau S, Brenner H, Butterbach K, Caan BJ, Campbell PT, Carlson CS, Casey G, Chan AT, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chen LS, Coetzee GA, et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):799-807.e24. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.020.
244. Jia WH1, Zhang B, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, Jee SH, Kim DH, Ren Z, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Delahanty RJ; Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO); Colon Cancer Family Registry (CCFR), Ji BT, Pan ZZ, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Ahn YO, Park EJ, Li HL, Park JW, Jo J, Jeong JY, Hosono S, Casey G, Peters U, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):191-6. doi: 10.1038/ng.2505.
245. Jiao S1, Hsu L, Berndt S, Bézieau S, Brenner H, Buchanan D, Caan BJ, Campbell PT, Carlson CS, Casey G, Chan AT, Chang-Claude J, et al. Genome-wide search for gene-gene interactions in colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e52535. doi: 10.1371/journal.pone.0052535.
246. Fernandez-Rozadilla C1, Cazier JB, Tomlinson IP, Carvajal-Carmona LG, Palles C, Lamas MJ, Baiget M, López-Fernández LA, Brea-Fernández A, Abulí A, Bujanda L, Clofent J, et al. A colorectal cancer genome-wide association study in a Spanish cohort identifies two variants associated with colorectal cancer risk at 1p33 and 8p12. *BMC Genomics.* 2013 Jan 26;14:55. doi: 10.1186/1471-2164-14-55.
247. Zhang B1, Jia WH, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, Matsuda K, Jee SH, Kim DH, Cheah PY, Ren Z, Cai Q, Long J, et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. *Int J Cancer.* 2014 Aug 15;135(4):948-55. doi: 10.1002/ijc.28733.

248. Whiffin N1, Hosking FJ1, Farrington SM2, Palles C3, Dobbins SE1, Zgaga L2, Lloyd A1, Kinnersley B1, Gorman M3, Tenesa A4, Broderick P1, Wang Y1, Barclay E3, Hayward C5, et al. Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Hum Mol Genet.* 2014 Sep 1;23(17):4729-37. doi: 10.1093/hmg/ddu177.
249. Zhang B, Jia WH, Matsuda K, Kweon SS, Matsuo K, Xiang YB, Shin A, Jee SH, Kim DH, Cai Q, Long J, Shi J, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):533-42. doi: 10.1038/ng.2985.
250. Wang H, Burnett T, Kono S, Haiman CA, Iwasaki M, Wilkens LR, Loo LW, Van Den Berg D, Kolonel LN, Henderson BE, Keku TO, Sandler RS, et al. . Trans-ethnic genome-wide association study of colorectal cancer identifies a new susceptibility locus in VTI1A. *Nat Commun.* 2014 Aug 8;5:4613. doi: 10.1038/ncomms5613.
251. Al-Tassan NA1, Whiffin N2, Hosking FJ2, Palles C3, Farrington SM4, Dobbins SE2, Harris R5, Gorman M3, Tenesa A6, Meyer BF1, Wakil SM1, et al. A new GWAS and meta-analysis with 1000Genomes imputation identifies novel risk variants for colorectal cancer. *Sci Rep.* 2015 May 20;5:10442. doi: 10.1038/srep10442.
252. Schumacher FR, Schmit SL, Jiao S, Edlund CK, Wang H, Zhang B, Hsu L, Huang SC, Fischer CP, Harju JF, Idos GE, et al. Genome-wide association study of colorectal cancer identifies six new susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015 Jul 7;6:7138
253. Lemire M1, Qu C2, Loo LW3, Zaidi SH4, Wang H5, Berndt SI6, Bézieau S7,8, Brenner H9,10,11, Campbell PT12, Chan AT13,14, Chang-Claude J15, et al. A genome-wide association study for colorectal cancer identifies a risk locus in 14q23.1. *Hum Genet.* 2015 Sep 24. [Epub ahead of print]
254. Zhang K, Civan J, Mukherjee S, Patel F, Yang H. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 21;20(15):4167-77
255. **Tomlinson IP**, Carvajal-Carmona LG, Dobbins SE, et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer. *PLoS Genet* 2011; **7**: e1002105
256. Lascorz J1, Försti A, Chen B et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. *Carcinogenesis.* 2010 Sep;31(9):1612-9. doi: 10.1093/carcin/bgq146. Epub 2010 Jul 7.
257. Peters U, Jiao S, Schumacher FR, et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; **144**: 799-807. e2427
258. **Ogino S**, Kawasaki T, Kirkner GJ, Ogawa A, Dorfman I, Loda M, Fuchs CS. Down-regulation of p21 (CDKN1A/ CIP1) is inversely associated with microsatellite instability and CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *J Pathol* 2006; **210**: 147-154
259. **Wangefjord S**, Brändstedt J, Lindquist KE, Nodin B, Jirstrom, K, Eberhard J. Associations of beta-catenin alterations and MSI screening status with expression of key cell cycle regulating proteins and survival from colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2013; **8**: 10
260. Liu DX, Lobie PE. Transcriptional activation of p53 by Pitx1. *Cell Death Differ* 2007; **14**: 1893-1907
261. Qi DL, Ohhira T, Fujisaki C, Inoue T, Ohta T, Osaki M, Ohshiro E, Seko T, Aoki S, Oshimura M, Kugoh H. Identification of PITX1 as a TERT suppressor gene located on human chromosome 5. *Mol Cell Biol* 2011; **31**: 1624-1636
262. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 558-572
263. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thoma NH, Zheng N, Chen PL, Lee WH, Pavletich NP. BRCA function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science* 2002; **297**: 1837-1848
264. Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; **41**: 1330-1334
265. Edwards TL, Shrubsole MJ, Cai Q, Li G, Dai Q, Rex DK, Ulbright TM, Fu Z, Delahanty RH, Murff HJ, Smalley W, Ness RM, Zheng W. Genome-wide association study identifies possible

- genetic risk factors for colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jul;22(7):1219-26
266. Wang J, Carvajal-Carmona LG, Chu JH, Zauber AG; APC Trial Collaborators, Kubo M, Matsuda K, Dunlop M, Houlston RS, Sieber O, Lipton L, Gibbs P, Martin NG, Montgomery GW, Young J, Baird PN, Ratain MJ, Nakamura Y, Weiss ST, Tomlinson I, Bertagnolli MM. Germline variants and advanced colorectal adenomas: adenoma prevention with celecoxib trial genome-wide association study. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 1;19(23):6430-7
267. Middeldorp A, Jagmohan-Changur S, van Eijk R, Tops C, Devilee P, Vasen HF, Hes FJ, Houlston R, Tomlinson I, Houwing-Duistermaat JJ, Wijnen JT, Morreau H, van Wezel T. Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Nov;18(11):3062-7
268. Niittymäki I, Kaasinen E, Tuupanen S, Karhu A, Järvinen H, Mecklin JP, Tomlinson IP, Di Bernardo MC, Houlston RS, Aaltonen LA. Low-penetrance susceptibility variants in familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jun;19(6):1478-83
269. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Broderick P, Chandler I, Houlston RS. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. *Am J Epidemiol.* 2012 Jan 1;175(1):1-10
270. Dunlop MG, Tenesa A, Farrington SM, Ballereau S, Brewster DH, Koessler T, Pharoah P, Schafmayer C, Hampe J, Völzke H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, et al. Cumulative impact of common genetic variants and other risk factors on colorectal cancer risk in 42,103 individuals. *Gut.* 2013 Jun;62(6):871-81
271. Baert-Desurmont S, Charbonnier F, Houivet E, Ippolito L, Mauillon J, Bougeard M, Abadie C, Malka D, Duffour J, Desseigne F, Colas C, Pujol P, et al. Clinical relevance of 8q23, 15q13 and 18q21 SNP genotyping to evaluate colorectal cancer risk. *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr 15
272. Calle ML, Urrea V, Boulesteix AL, Malats N: AUC-RF: a new strategy for genomic profiling with random forest. *Hum Hered* 2011, 72:121-132.31
273. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, et al.; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):697-706
274. East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut.* 2015 Jun;64(6):991-1000.
275. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844–57.
276. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315–29; quiz 14, 30.
277. Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology* 2010;139:1444–7.
278. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45:842–51.
279. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012;44(Suppl 3):SE151–63.
280. Montazeri Z, Theodoratou E, Nyiraneza C, Timofeeva M, Chen W, Svinti V, Sivakumaran S, Gresham G, Cubitt L, Carvajal-Carmona L, Bertagnolli MM, Zauber AG, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal adenomas. *Int J Epidemiol.* 2015 Oct
281. Tuupanen S, Turunen M, Lehtonen R, Hallikas O, Vanharanta S, Kivioja T, Björklund M, Wei G, Yan J, Niittymäki I, Mecklin JP, Järvinen H, Ristimäki A, et al. The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat Genet.* 2009 Aug;41(8):885-90
282. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Hutter CM, Peters U, Passarelli MN, Schwartz MR, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, Makar KW. Variation in the association between colorectal cancer

- susceptibility loci and colorectal polyps by polyp type. *Am J Epidemiol*. 2014 Jul 15;180(2):223-32..
283. Kantor ED, Hutter CM, Minnier J, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Campbell PT, Carlson CS, Casey G, Chan AT, Chang-Claude J, Chanock SJ, et al. Gene-environment interaction involving recently identified colorectal cancer susceptibility Loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Sep;23(9):1824-3
284. Loo LW1, Cheng I, Tiirikainen M, Lum-Jones A, Seifried A, Dunklee LM, Church JM, Gryfe R, Weisenberger DJ, Haile RW, Gallinger S, Duggan DJ, Thibodeau SN, Casey G, Le Marchand L. cis-Expression QTL analysis of established colorectal cancer risk variants in colon tumors and adjacent normal tissue. *PLoS One*. 2012;7(2):e30477..
285. Jaeger E, Webb E, Howarth K, Carvajal-Carmona L, Rowan A, Broderick P, Walther A, Spain S, Pittman A, Kemp Z, Sullivan K, Heinimann K, et al. Common genetic variants at the CRAC1 (HMPS) locus on chromosome 15q13.3 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):26-8
286. Yang H, Gao Y, Feng T, Jin TB, Kang LL, Chen C. Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. *PLoS One*. 2014 Feb 24;9(2):e89736
287. Tu L, Yan B, Peng Z. Common genetic variants (rs4779584 and rs10318) at 15q13.3 contributes to colorectal adenoma and colorectal cancer susceptibility: evidence based on 22 studies. *Mol Genet Genomics*. 2015 Jun;290(3):901-12
288. Chen C1, Wang L, Liao Q, Xu L, Huang Y, Zhang C, Ye H, Xu X, Ye M, Duan S. Association between six genetic polymorphisms and colorectal cancer: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Mar;18(3):187-95. doi: 10.1089/gtmb.2013.0425. Epub 2014 Feb 19.